

ВОЗМОЖНОСТИ БЛОКАДЫ ЦИТОКИНОГЕНЕЗА ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Целью исследования явилось изучение влияния октреотида на системный уровень интерлейкина-8 (ИЛ-8) у больных деструктивными формами острого панкреатита. Использование октреотида сопровождалось достоверным снижением уровня ИЛ-8 по сравнению с изолированным использованием антиферментов или комбинации антиферментов и пентоксифиллина. Наиболее выраженный эффект наблюдался при сочетанном использовании октреотида и пентоксифиллина (ИЛ-8 снизился с 370,0±27,76 до 278,5±31,84 пг/мл к 10 суткам наблюдения ($p < 0,05$)). Заключение: октреотид в сочетании с пентоксифиллином может ингибировать продукцию ИЛ-8 у больных деструктивным панкреатитом.

Ключевые слова: острый панкреатит, интерлейкин-8, октреотид, пентоксифиллин.

The purpose of this study was to establish the effect of octreotide on systemic value of interleukin-8 (IL-8). Application of octreotide was accompanied by significant reduction of systemic value of TNF- α on the fifth day of therapy in comparison with isolated application of protease inhibitors. The most expressive effect was observed during the application of octreotide and pentoxifyllin in combination (from 370,0±27,76 to 278,5±31,84 pg/ml on the 10th day of treatment ($p < 0,05$)). Octreotide and pentoxifyllin in combination can inhibit IL-8 production in acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, interleukin-8, octreotide, pentoxifyllin.

Среди всех пациентов с острым панкреатитом деструктивные формы встречаются у 15-20 % больных (4). Именно эта категория пациентов оказывает большое влияние на формирование показателя летальности от острого панкреатита. Основной причиной смерти больных в первую неделю от начала заболевания является полиорганная недостаточность (11). Пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности является синдром системного воспалительного ответа, в формировании которого большое значение придается провоспалительным цитокинам, одним из которых является интерлейкин-8 (ИЛ-8). Основной функцией ИЛ-8 является стимуляция хемотаксиса различных типов лейкоцитов. Любые сублетальные повреждения клеток и воздействия, вызывающие клеточный стресс, могут приводить к индукции синтеза ИЛ-8, что позволяет рассматривать его в качестве сигнальной молекулы клеточного повреждения (3). С другой стороны клетками-мишенями ИЛ-8 помимо лейкоцитов могут служить клетки эпителия, эндотелия, гладкомышечные клетки. Под действием данного цитокина (при низких его концентрациях) стимулируется их пролиферация и миграция, что способствует процессам восстановления поврежденных тканей.

В целом ряде клинических и экспериментальных работ было показано, что при остром панкреатите имеет место повышение системного уровня ИЛ-8 (5,12) и положительная его корреляция с клиническим течением острого панкреатита, в частности с развитием системных осложнений (6). Кроме того, в эксперименте было показано, что блокада ИЛ-8 анти-ИЛ-8 антителами способна снизить частоту легочных осложнений при остром панкреатите (8). Последнее немаловажно если учесть, что среди умерших в первую неделю заболевания респираторный дистресс-синдром встречается у 60% (9). Тем не менее данные, свидетельствующие об эффективной блокаде ИЛ-8 в клинических условиях, на сегодняшний день практически отсутствуют. В то же время антицитокиновые свойства некоторых препаратов, используемых в клинике, в частности октреотида, изучены недостаточно.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение влияния октреотида на системный уровень ИЛ-8, как возможную мишень для реализации противовоспалительной активности октреотида.

Материал и методы. Материал основан на исследованиях, проведенных 40 больным ОП. Мужчин было 31, женщин- 9; средний возраст 37,5±2,49 и 52,1±4,79 года соответственно. Принципы диагностики и тактики лечения больных не отличались от опубликованных ранее (2). Оценку тяжести состояния пациента проводили по развернутой прогностической схеме В.Б. Красногорова и соавт. (1). При этом в зависимости от суммы баллов прогноза были выделены следующие группы: группа А (1,3-2,5 балла; мелкоочаговый панкреонекроз)- 19 человек; группа Б (2,6-4,4 балла; некроз средней величины)- 21 человек. В зависимости от варианта консервативной терапии мы выделили следующие подгруппы: 1 подгруппа (8 человек)- в качестве специфических панкреатотропных препаратов использовали антиферменты (овомин (ОАО “Белмедпрепараты”), контрикал); 2 подгруппа (11 человек)- использование антиферментов сочетали с пентоксифиллином (ЗАО “Фармацевтическая фирма “Дарница”); 3 подгруппа (11 человек)- в сочетании с антиферментами использовался октреотид (ЗАО “Фарм-Синтез”, Россия) (по 0,1мг 3 раза в сутки подкожно в течение 5 суток), в 4 подгруппе (10 человек) октреотид использовался совместно с антиферментами и пентоксифиллином. Измерения уровня ИЛ-8 в сыворотке крови проведены в течение 1 суток нахождения больных в стационаре (до или в течение первых часов от начала лечения), а также на 5 и 10 сутки с помощью наборов ООО “Цитокин” (Санкт-Петербург) на основе “сэндвич”-метода твердофазного иммуноферментного анализа с моноклональными антителами.

Статистическая обработка данных проведена методами вариационной статистики с использованием пакета программ “Статистика”.

Результаты и обсуждение. Как видно из таблиц 1,2,3 уровень ИЛ-8 во всех подгруппах в несколько раз превышал таковой у здоровых лиц не только в начале исследования, но и на 10 сутки от начала терапии, что соответствовало клинико-лабораторной ремиссии, поэтому сравнение проводилось с подгруппой 1, служившей своего рода контролем, поскольку использование антиферментов в комплексе консервативной терапии острого панкреатита является традиционной методикой.

Сравнение уровня ИЛ-8 в исследуемых подгруппах показало, что его динамика имела разнонаправленные тенденции в зависимости от варианта консервативной терапии, при этом в первые сутки уровень ИЛ-8 был приблизительно одинаков во всех подгруппах, о чем говорит отсутствие достоверных различий ($p > 0,05$) между концентрациями цитокина в сыворотке (см. табл. 1).

Таблица 1. Динамика ИЛ-8 в сыворотке крови больных в зависимости от варианта консервативной терапии.

Подгруппы больных	Концентрация ИЛ-8 (пг/мл)		
	1 сутки (M±m)	5 сутки (M±m)	10 сутки (M±m)
1	331,2±36,67	399,2±24,7	492,4±30,7
	$P_1 > 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_3 < 0,05$
2	247,1±31,47	303,5±28,31	353,4±27,8
	$P_1 > 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_3 < 0,05$
	$P^* > 0,05$	$P^* < 0,05$	$P^* < 0,01$
3	331,9±28,07	289,8±19,27	365,4±14,6
	$P_1 > 0,05$	$P_2 < 0,05$	$P_3 > 0,05$
	$P^* > 0,05$	$P^* < 0,01$	$P^* < 0,05$
4	370,0±27,76	262,4±36,4	278,5±31,84
	$P_1 < 0,05$	$P_2 > 0,05$	$P_3 < 0,05$
	$P^* > 0,05$	$P^* < 0,05$	$P^* < 0,01$

Примечание. p_1 - достоверность при сравнении 1 и 5 суток;
 p_2 - достоверность при сравнении 5 и 10 суток;
 p_3 - достоверность при сравнении 1 и 10 суток;
 p^* - достоверность при сравнении с 1 группой.

В подгруппах, где использовался октреотид имело место снижение ИЛ-8, наиболее выраженное при сочетанном применении октреотида и пентоксифиллина (см. подгруппу 4 в табл. 1). Снижение сывороточной концентрации ($p > 0,05$) в рассматриваемый период происходило уже на 5 сутки и сохранялось на таком же уровне к 10 суткам. Сывороточная концентрация ИЛ-8 была при этом достоверно ниже только по сравнению с контролем на 5 и 10 сутки наблюдения. При сравнении подгруппы 4 с подгруппами 2 и 3 достоверное уменьшение ($p > 0,05$) отмечено только при сравнении с подгруппой 3 на 10 сутки наблюдения.

При этом если в первых двух подгруппах происходил рост сывороточной концентрации ИЛ-8 к 10 суткам наблюдения ($p > 0,05$), то в 3 и 4 подгруппах происходило уменьшение концентрации ИЛ-8. Некоторое повышение ИЛ-8 в подгруппах 2 и 3 к 10 суткам от начала лечения может быть объяснено инфицированием очагов некроза и, как следствие липополисахаридной стимуляцией продукции ИЛ-8 (10). Хотя это не является единственной причиной повышения уровня ИЛ-8 в сыворотке крови. Как было сказано выше, любые воздействия, вызывающие клеточный стресс могут приводить к индукции синтеза ИЛ-8, поэтому высокий уровень ИЛ-8 может быть следствием в данном случае продолжающегося воспаления, в том числе и в поджелудочной железе.

И, все-таки, абсолютные значения ИЛ-8 в подгруппах 2 и 3, а также в подгруппе 4 были достоверно ниже уровня группы сравнения на 5 и 10 сутки наблюдения.

Нами проведен анализ изменений ИЛ-8 в зависимости от тяжести течения заболевания и от варианта консервативной терапии. Сравнение уровня ИЛ-8 в исследуемых подгруппах показало, что значения ИЛ-8 в группе А, то есть при более легком течении панкреонкроза, были приблизительно одинаковы, за исключением подгруппы 4, где имело место достоверное увеличение ($p < 0,01$) ИЛ-8 не только при сравнении с контролем, но и с другими подгруппами. С одной стороны это может быть объяснено более тяжелым состоянием пациентов в данной группе (прогностический балл тяжести приближался к 2,5), с другой стороны тем, что в первых 3 подгруппах пробы были взяты уже на фоне лечения. В то же время в группе Б уровень ИЛ-8 был приблизительно одинаков во всех подгруппах и не отличался ($p > 0,05$) от подгруппы 1. Последующая динамика уровня цитокина имела некоторые общие черты как в группе А, так и группе Б. Обращает на себя внимание, что, как это было показано выше, в группах, где использовался октреотид и пентоксифиллин, значения были ниже по сравнению с контрольной группой, хотя достоверность различий отмечена нами не для всех подгрупп (см. табл. 2,3).

Таблица 2. Динамика ИЛ-1 α в сыворотке крови больных подгруппы А в зависимости от варианта консервативной терапии.

Подгруппы больных	Концентрация ИЛ-1 α (пг/мл)		Достоверность при сравнении 1 и 5 суток
	1 сутки($M \pm m$)	5 сутки($M \pm m$)	
1	270,5 \pm 47,71	370,0 \pm 37,85	$p > 0,05$
2	177,6 \pm 28,76	253,6 \pm 31,85	$p > 0,05$
	$p^* > 0,05$	$p^* < 0,05$	
3	383,0 \pm 6,90	338,0 \pm 17,96	$p < 0,05$
	$p^* > 0,05$	$p^* > 0,05$	
4	444,0 \pm 13,85	313,0 \pm 48,25	$p < 0,05$
	$p^* < 0,01$	$p^* > 0,05$	

Примечание. p^* - достоверность при сравнении с 1 группой. На 10 сутки сравнение не проводилось из-за малого числа наблюдений.

Включение октреотида в комплекс консервативной терапии (подгруппы 3 и 4) сопровождалось достоверным снижением ИЛ-8 на 5 сутки терапии в группе А (см. табл. 2) и на 10 сутки в подгруппе 4 группы Б (см. табл. 3).

Таблица 3. Динамика ИЛ-8 в сыворотке крови больных подгруппы Б в зависимости от варианта консервативной терапии.

Подгруппы больных	Концентрация ИЛ-8 (пг/мл)		
	1 сутки (M±m)	5 сутки (M±m)	10 сутки (M±m)
1	397,0±41,52	431,0±30,05	466,0±20,23
	P ₁ >0,05	P ₂ >0,05	P ₃ >0,05
2	305,0±40,05	345,0±38,77	379,6±44,12
	P ₁ >0,05	P ₂ >0,05	P ₃ >0,05
	P* >0,05	P* >0,05	P* >0,05
3	289,3±45,39	249,7±20,29	350,8±30,4
	P ₁ >0,05	P ₂ <0,05	P ₃ >0,05
	P* >0,05	P* <0,01	P* <0,05
4	303,2±32,65	190,0±23,09	203,0±27,09
	P ₁ <0,05	P ₂ >0,05	P ₃ <0,05
	P* >0,05	P* <0,01	P* <0,01

Примечание. p₁- достоверность при сравнении 1 и 5 суток;
p₂- достоверность при сравнении 5 и 10 суток;
p₃- достоверность при сравнении 1 и 10 суток;
p*- достоверность при сравнении с 1 группой.

В то же время в подгруппах 1 и 2 имело место увеличение ИЛ-8 (p?0,05) к 5 суткам наблюдения в группе А и к 5, а в последующем и к 10 суткам в группе Б. При этом значения ИЛ-8 в подгруппе 2 были ниже, чем в контроле, хотя достоверное снижение отмечено только в группе А. Нами отмечено, что использование октреотида сопровождалось снижением системного уровня ИЛ-8 (см. подгруппы 3 и 4 в табл. 3) в группе Б. При сочетанном применении октреотида и пентоксифиллина (подгруппа 4) у больных группы Б значения ИЛ-8 были наименьшими из всех рассматриваемых подгрупп, при этом снижение ИЛ-8 происходило на 5 сутки и сохранялось к 10 суткам, что отражает тенденцию в подгруппе в целом (без разделения по степени тяжести), описанную нами выше.

В группе А в подгруппах, где использовался октреотид (3 и 4 подгруппа) также происходило снижение ИЛ-8 к 5 суткам лечения (p?0,05), в отличие от подгрупп 1 и 2, где происходил рост ИЛ-8 (p?0,05). В то же время отсутствие достоверной разницы в значениях ИЛ-8 на 5 сутки наблюдения в 3 и 4 подгруппах по сравнению с подгруппой 1 объясняется высокими исходными значениями данного цитокина в рассматриваемых 3 и 4 подгруппах с одной стороны и более низким исходным значением в контрольной группе с другой стороны.

Таким образом, использование октреотида сопровождается снижением системного уровня ИЛ-8, особенно выраженное при сочетании его пентоксифиллином. Способность октреотида снижать системную концентрацию провоспалительных цитокинов (в данном случае ИЛ-8), наряду со способностью ингибировать панкреатическую секрецию, расширяет возможности для консервативного лечения деструктивных форм острого панкреатита в раннем периоде развития заболевания и, возможно, позволит уменьшить число системных осложнений и летальность от острого панкреатита.

Выводы:

1. Изолированное применение пентоксифиллина не имеет существенного влияния на уровень ИЛ-8 в сыворотке крови больных острым панкреатитом;
2. Сочетанное с пентоксифиллином применение октреотида сопровождается снижением системного уровня ИЛ-8 у больных острым панкреатитом .

Литература:

1. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курьгин А.А. и соавт. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. – СПб: Питер, 2000.- 309 с.
2. Леонович С.И., Ревтович М.Ю. Клиника, диагностика и лечение острого панкреатита. // Медицинская панорама, 2002, №4, с. 3-4.
3. Чалый Ю.В., Нашкевич Н.Н., Войтенко Н.Н. IL-8 как сигнальная молекула повреждения клетки. // Цитокины и воспаление, 2002, т.1, №2, с. 71.
4. Beger H.G., Rau B., Mayer J., Pralle U. Natural course of acute pancreatitis.// World J.Surg., 1997, Vol.21, № 3, pp.130-135.
5. Gross V., Andersen R., Leser H.-G. et al. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. // Eur. J. Clin. Invest., 1992, vol.22, №3, pp. 200-203.
6. Kingsnorth A.N., Galloway S.W., Formela L.J. Randomized, double-blind phase II trial of Lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, in human acute pancreatitis.// Brit. J. Surg., 1995, vol. 82, №9, pp.1414-1420.
7. Kucuktulu U., Alhan E., Erein C. et al. Effects of octreotide on acute pancreatitis of varying severity in rats.// Eur. J. Surg., 1999, vol. 165, №9, pp.891-896.
8. Osman M.O., Kristensen J.U., Jacobsen N.O. et al. A monoclonal anti-interleukin-8 antibody (WS-4) inhibits cytokine response and acute lung injury in experimental severe acute pancreatitis in rabbits. // Gut., 1998, Vol. 43, No. 2, pp. 232-239.
9. Paran H., Neufeld D. Mayo A. et al. Preliminary report of a prospective randomized study of octreotide in the treatment of severe acute pancreatitis. J. Am. Coll.Surg., 1995, vol.181, № 2, pp. 121-124.
10. Rau B., Steinbach G., Gausage F. et al. The potential role of procalcitonin and interleukin-8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis.//Gut, 1997, vol. 41, №6, pp. 832-840.
11. Renner J.G., Savage W.T., Pantoja J.L., Renner V.J. Death due to acute pancreatitis: a retrospective analysis of autopsy cases. //Dig. Dis.Sci, 1985, vol. 30, №10, pp. 1005-1018.
12. Vantrucci M., Gionetti P., Baraldini M. et al. Behavior of serum interleukin-8 during the course of acute pancreatitis: comparison with serum interleukin-6 and C-reactive protein. // Digestion, 1993, vol. 54, №3, p. 314.