

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАНКРЕАТИТОВ

Д.м.н. С.Г. Хомерики, к.м.н. Н.М. Хомерики
Медицинский центр МО РАН, Пушкино

Патогенез острого и хронического панкреатита

В последние годы отмечается неуклонный рост числа заболеваний поджелудочной железы. Между тем этиология и патогенез острого и хронического панкреатита во многом остаются неясными. Важным патогенетическим звеном в развитии и течении как острого, так и хронического панкреатита независимо от этиологии являются **окислительный стресс и возникающее в результате повреждение тканей**. В крови резко повышаются концентрация активных форм кислорода (АФК) и уровень перекисного окисления липидов, наблюдается истощение запасов аскорбиновой кислоты, обладающей антиоксидантным действием. Основным источником АФК в организме являются нейтрофилы. В отсутствие патологического процесса они находятся в крови в неактивном состоянии. Однако, будучи носителями готового эффекторного потенциала и обладая способностью к быстрой его реализации, эти клетки активно включаются в патогенетические механизмы воспаления. При стимуляции нейтрофилов происходит "респираторный взрыв". Этот термин отражает быстрое изменение метаболизма нейтрофилов с активацией внутриклеточной миелопероксидазы, увеличением потребления и окислением глюкозы, ростом поглощения кислорода и генерацией АФК: супероксидного анион-радикала, перекиси водорода, гидроксильного радикала и свободного кислорода. В течение секунд после активации нейтрофилов уровень продукции АФК в них увеличивается более чем в 100 раз.

Хотя локальная генерация АФК в поджелудочной железе не приводит к развитию панкреатита, она вызывает быструю гибель культуры ацинарных клеток поджелудочной железы *in vitro*. Следовательно, АФК не играют этиологической роли при развитии панкреатита, а являются отражением активации нейтрофилов под воздействием системы комплемента, активированного выходом таких ферментов поджелудочной железы, как трипсин.

Системная активация нейтрофилов способствует прогрессированию панкреатита и развитию осложнений, в частности поражению легких. Активированные нейтрофилы вырабатывают большое число различных биологически активных веществ, взаимодействующих с тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Это приводит к соответствующим изменениям гомеостаза, сосудистой проницаемости, кровоснабжения органов и тканей. С одной стороны, продуцируемые нейтрофилами АФК и лейкотриены вызывают агрегацию тромбоцитов, а с

другой стороны, продукты активации тромбоцитов, такие как серотонин, эпинефрин, аденозинди- и трифосфат, усиливают адгезивные свойства нейтрофилов. Присутствие тромбоцитов индуцирует хемотаксис нейтрофилов, а также генерацию ими АФК.

Помимо усиления продукции АФК, при панкреатитах наблюдаются и другие проявления окислительного стресса: повышение в крови уровня малондиальдегида (как проявление увеличения активности перекисного окисления липидов), снижение содержания аскорбиновой кислоты, повышение уровня фосфолипазы А₂ и эластазы сегментоядерных лейкоцитов. Активация ферментов антиоксидантной защиты - супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы наблюдается в начальных стадиях заболевания, а затем активность их снижается.

Принципы лечения

Присутствие четко очерченного патогенетического звена в виде окислительного стресса представляет собой перспективный объект для терапевтического воздействия.

Основными принципами лечения хронических панкреатитов являются:

- Назначение диеты с обязательным исключением приема алкоголя.
- Анальгетические и нейтролептические средства.
- Спазмолитические препараты.
- Регуляторы моторики.
- Заместительная ферментная терапия.

Для обеспечения функционального покоя поджелудочной железы через воздействие на нейрогуморальные механизмы используется **синтетический аналог соматостатина** - октреотид.

Новые данные о роли нарушений окислительного метаболизма в патогенезе панкреатитов требуют обязательного включения в эти схемы средств коррекции окислительного метаболизма - **природных и лекарственных антиоксидантов**. Использование антиоксидантов существенно снижает тяжесть морфологических проявлений панкреатита, однако этот эффект проявляется лишь на ранних стадиях в фазе острого отека поджелудочной железы.

Для борьбы с проявлениями окислительного стресса больные должны получать достаточные количества аскорбиновой кислоты и а-токоферола. Кроме этого, представляется перспективным использование антиоксидантных свойств селективных блокаторов Н₂-рецепторов гистамина.

Возможность использования H₂-блокаторов

Известно, что высокие концентрации гистамина вызывают усиление продукции АФК в нейтрофилах за счет активации НАДН-оксидазы. В отечественной литературе отсутствуют данные об одном из важнейших свойств H₂-блокаторов - подавлять генерацию АФК в биологических системах.

По данным зарубежных публикаций, H₂-блокаторы подавляют генерацию супероксиданиона в нейтрофилах, блокируют реакции, катализируемые миелопероксидазой. По своей способности блокировать активность гидроксильного радикала H₂-блокаторы в несколько раз превосходят маннитол. *H₂-блокаторы обладают свойством подавлять агрегацию тромбоцитов*, улучшая таким образом реологические свойства крови.

Наиболее вероятно, что этими уникальными свойствами H₂-блокаторов объясняется быстрый положительный системный эффект при лечении обострения хронического панкреатита. Одним из наиболее эффективных представителей семейства селективных блокаторов H₂-рецепторов гистамина третьего поколения является *фамотидин*. Лишенный серьезных эффектов, этот препарат широко применяется при лечении язвенной болезни и хронического гастрита. При этом его лечебное действие связывают в основном с эффективным подавлением желудочной секреции. При язвенных кровотечениях с успехом используется инъекционная форма фамотидина - *квamatел*. Существуют одиночные сообщения об использовании фамотидина в лечении острого и хронического панкреатитов в качестве средства, способствующего оптимальному действию панкреатических ферментов в желудочно-кишечном тракте.

У больных с обострением хронического панкреатита наблюдается положительная динамика в купировании болевого синдрома после первых же инъекций кваматела. Отмечается улучшение общего состояния больных: уменьшение головных болей, раздражительности и других проявлений астенического синдрома.

Установлено, что фамотидин в концентрации 2 мг/мл почти полностью подавляет генерацию АФК в ответ на такие индукторы респираторного взрыва в нейтрофилах, как конканавалин А, формоловый эфир, хемотаксический полипептид. С уменьшением концентрации

фамотидина ответ на активацию различными индукторами носит четко выраженный дозозависимый характер.

Однократная инфузия фамотидина вызывает снижение уровня генерации АФК нейтрофилами крови. Аналогичные изменения наблюдались и после перорального приема фамотидина. Однако в этом случае эффект был отсрочен на несколько часов.

Все H₂-блокаторы подавляют генерацию АФК в нейтрофилах, не влияя на их хемотаксис и фагоцитоз, что весьма существенно, так как организм не остается беззащитным перед возможной инфекцией. Действие H₂-блокаторов опосредовано через мембранные структуры живых клеток. При этом наблюдается специфическое блокирование участков плазматической мембраны, воспринимающих стимулы, активирующие окислительный метаболизм в клетках, тогда как функция рецепторов, ответственных за хемотаксис нейтрофилов и проницаемость их мембран при терапевтических концентрациях фамотидина, практически не затрагивается.

Отмеченное нами при лечении панкреатитов купирование болевого синдрома после инфузии фамотидина вряд ли можно объяснить только лишь снижением желудочной секреции с последующим снижением протокового давления, тем более что не обнаружено четкой корреляции между уровнем протокового давления и болевым синдромом. Фактором, способным индуцировать боль, может являться периневральное воспаление в ткани поджелудочной железы с усилением лейкоцитарной инфильтрации. Именно это патогенетическое звено, видимо, и служит мишенью для антиоксидантного действия H₂-блокаторов.

Заключение

Таким образом, высокая терапевтическая эффективность H₂-блокаторов при обострении хронического панкреатита обусловлена не только мягким подавлением кислой желудочной секреции, но и выраженными антиоксидантными свойствами. Этот системный эффект H₂-блокаторов наблюдается как при внутривенном введении, так и при пероральном приеме. Однако *внутривенное введение инъекционной формы фамотидина (Квamatела) дает существенный выигрыш во времени*, что особенно важно для своевременного блокирования патогенетических механизмов прогрессирования панкреатита.