

Опыт использования различных доз синтетического аналога соматостатина при панкреонекрозе (клинико-экспериментальное исследование)

К.В.Агапов¹, А.А.Шутов², М.Д.Поливода³, Н.Б.Павлов²

¹Институт повышения квалификации ФМБА России, кафедра хирургии, анестезиологии и эндоскопии, Москва (зав. кафедрой – проф. Н.П.Истомин);

²Клиническая больница №119 ФМБА России, отделение анестезиологии и реанимации, Химки (зав. отделением – М.Г.Багдатьяева);

³Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований, отдел экспериментальной хирургии, Москва (директор – проф. А.П.Эттингер)

Проведена оценка эффективности различных дозировок октреотида на экспериментальной модели панкреонекроза у крыс. Исследована клиническая эффективность применения этого препарата в комплексном лечении панкреонекроза. Сформированы две группы больных панкреонекрозом (тяжесть течения заболевания – 3–8 баллов по шкале Ranson), различающиеся дозой вводимого октреотида. Экспериментально доказан дозозависимый терапевтический эффект синтетического аналога соматостатина – октреотида ацетата. Введение в комплексную терапию панкреонекроза максимально разрешенных доз октреотида способствует более благоприятному течению заболевания, уменьшению числа первичных и повторных оперативных вмешательств, динамичному уменьшению уровня амилаземии, снижению показателей койко-дня и летальности.

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреонекроз, соматостатин, октреотид

Experience of use of various doses of synthetic analogue of somatostatin in pancreatic necrosis (clinical and experimental research)

K.V.Agapov¹, A.A.Shutov², M.D.Polivoda³, N.B.Pavlov²

¹Institute of Improvement of Professional Skill of FMBA of Russia, Department of Surgery, Anesthesiology and Endoscopy, Moscow

(Head of the Department – Prof. N.P.Istomin);

²Clinical Hospital №119 of FMBA of Russia, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Himki (Head of the Department – M.G.Bagdatieva);

³N.I.Pirogov Russian State Medical University, Research Institute of Fundamental and Applied Biomedical Study, Department of Experimental Surgery, Moscow (Director – Prof. A.P.Oettinger)

In the present work estimation of clinical efficiency of different octreotide dosages with laboratory rats by means of pancreanecrosis experimental model and in complex treatment of pancreanecrosis, as well as improvement of treating patients suffering from pancreanecrosis. Model of acute destructive pancreatitis with rats was reproduced. There were selected two groups of patients with an estimation of 3 to 8 points by Ranson scale and differing in octreotide doses. Dose-related effect of a synthetic analogue of somatostatin, i.e. acetate octreotide, was proved. Introduction of the highest possible authorized doses of octreotide is conducive to more favorable course of illness, dynamic reduction of amilazemia, decrease of lethal outcomes and total bed-day, and also, reduction of initial and repeated operative interferences.

Keywords: acute pancreatitis, pancreatonecrosis, somatostatin, octreotide

Проблема лечения острого панкреатита (ОП) продолжает оставаться одной из наиболее сложных и актуальных [1, 2]. В структуре смертности от острой хирургической патологии органов брюшной полости ОП занимает первое место, опережая кишечную непроходимость, ущемленную грыжу и другие распространенные причины смертности [3, 4]. Несмотря на постоянное расширение арсенала методов и средств лечения, летальность при ОП колеблется от 6,5 до 86%, достигая 98–100% при молниеносной форме [5, 6]. Остается высоким койко-день, а учитывая то, что 70% больных – лица трудоспособного возраста, проблема имеет также и большую социально-экономическую значимость.

Хирургическое лечение ОП всегда было комплексным. В последнее время совершенствованию детоксикации и применению специфической терапии, направленной на снижение панкреатической секреции, придается все большее значение [7]. Наиболее эффективным средством в этом ряду является соматостатин и его синтетические аналоги, применяемые в различных комплексных схемах с заметным успехом [8, 9].

В нашей стране применяется препарат отечественного производства октреотида ацетат, который является октапептидом и обладает сходными с соматостатином фармакологическими свойствами. Однако вопрос о суточной дозировке этого препарата на современном этапе является предметом обсуждения [10]. Несмотря на хорошую переносимость препарата, целесообразность применения максимальных доз вызывает сомнения, в большинстве работ рекомендуемая дозировка октреотида ниже максимальной в 3–4 раза [11, 12]. Решение вопроса об оптимальных дозировках октреотида для лечения панкреонекроза позволит обоснованно рекомендовать этот доступный и относительно малозатратный препарат к широкому применению.

Цель исследования – определить эффективность воздействия различных доз октреотида на течение экспериментального острого панкреатита и оценить результаты лечения больных панкреонекрозом при включении в комплексную терапию октреотида в обычной и максимально допустимой дозировке.

В связи с тем, что ряд моментов, связанных с дозировкой, выходит за рамки клинических возможностей, настоящее исследование было выполнено в виде комплексного экспериментально-клинического исследования.

Материалы и методы

В эксперименте использованы крысы-самцы линии Wistar массой 300 ± 30 г, общим числом 71, с соблюдением правил, предусмотренных Европейской комиссией по надзору за проведением лабораторных и других опытов с участием экспериментальных животных разных видов. Животные получены из питомника «Столбовая» ГУНЦ БМТ РАМН (ветеринарное свидетельство №32-36/005314). Крысы были разде-

лены на 6 групп: 4 опытных и 2 контрольных. Экспериментальное исследование было одобрено Комитетом по этике Клинической больницы №119 ФМБА России (протокол №5-1-09 от 6 июля 2009 г.).

Всем животным, за исключением 5 интактных крыс (1-я контрольная группа), моделировали острый панкреатит по методике, разработанной на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Российского государственного медицинского университета [13]. Для этого под общим наркозом выполняли лапаротомию, в рану выводили двенадцатиперстную кишку с поджелудочной железой. С помощью мягкого турникета поливинилхлоридной структуры толщиной 1 мм пережимали протоковую систему поджелудочной железы путем подтягивания турникета. Полное перекрытие протоков фиксировали визуально и поддерживали в течение 60 мин. Затем турникет убирали и после макроскопической оценки изменений ушивали брюшную полость. Острый панкреатит возникал вследствие нарушения оттока панкреатического секрета.

Четыре опытные группы включали по 10 животных, которым по описанной выше методике выполняли моделирование острого панкреатита и через 10 мин после этого подкожно вводили октреотид в следующих дозировках: в 1-й группе – 2,7 мкг/кг массы тела 3 раза в сутки; во 2-й группе – 2,7 мкг/кг массы тела 6 раз в сутки; в 3-й группе доза составила 9,3 мкг/кг массы тела 6 раз в сутки; в 4-й группе – 18,7 мкг/кг 6 раз в сутки. Дозировки выбирали согласно методике доклинических испытаний [14].

Вторая контрольная группа состояла из 26 животных, которым после моделирования острого панкреатита октреотид не вводили.

Всех животных через 48 ч после моделирования ОП выводили из эксперимента передозировкой наркотического вещества.

Согласно принятой методике перед выведением животных из эксперимента осуществляли процедуру забора крови и кусочков органов для исследования. Исследование крови включало клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), α -амилаза, гамма-глутамилтранспептидаза), измерение уровня электролитов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^-).

Для патогистологического исследования брали всю поджелудочную железу и участки печени, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине с последующей окраской гематоксилином и эозином.

Группу больных панкреонекрозом составили 108 человек, лечившихся в хирургических клиниках Москвы, Московской области, клиниках регионов России, подведомственных ФМБА России, в период 2002–2009 гг. Больных в исследование включали таким образом, чтобы они значительно не отличались по своим анамнестическим данным и клинической картине заболевания. В зависимости от получаемой дозы и кратности введения октреотида пациентов разделили на две группы. В первую группу вошли 70 больных, которым подкожно вводили октреотид в дозе 100 мкг 3 раза в сутки. В этой дозе пациенты получали препарат до 10 суток от начала терапии. Вторую группу составили 38 больных, кото-

Для корреспонденции:

Шутов Алексей Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Клинической больницы №119 Федерального медико-биологического агентства

Адрес: 141435, Московская обл., Химки, мкр-н Новогорск

Телефон: (495) 575-6221

E-mail: ShutovAA@yandex.ru

Статья поступила 17.06.2009 г., принята к печати 31.03.2010 г.

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристики	Группы	
	1-я группа (n = 70)	2-я группа (n = 38)
Мужчины	61,4% (43)	55,3% (21)
Женщины	38,6% (27)	44,7% (17)
Возраст, лет	48,0 ± 11,1	51,0 ± 9,2
APACHE II, баллы	17,74 ± 1,2	17,94 ± 1,1
Ranson, баллы	4,7 ± 0,8	5,46 ± 0,7

рым в течение 5–7 суток подкожно вводили октреотид по 200 мкг 6 раз в сутки, а далее переходили к стандартной дозе препарата, которую вводили до 10 суток.

Распределение больных в группах по полу и возрасту, тяжести состояния при поступлении по шкалам Ranson и APACHE II представлено в табл. 1.

Больные получали лечение, включающее массивную инфузионную и трансфузионную терапию, антибактериальную терапию, парентеральное питание, анальгетики, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и протонной помпы, симптоматическую терапию. Использовались методы экстракорпоральной детоксикации.

У больных контролировали уровень амилазы крови, оценивали клиническую картину по шкале APACHE II на 3-и, 5-е и 7-е сутки заболевания. Исследование включало определение среднего койко-дня, учет характера первичных и повторных вмешательств, летальности.

При неэффективности проводимой консервативной терапии в течение 12 ч больным проводили срочное оперативное лечение.

При использовании октреотида могут возникать побочные эффекты [15]. Существуют литературные данные, указывающие на то, что действие этих препаратов может провоцировать спазм сфинктера Одди. Специальное исследование в этом направлении нами не проводилось. Имеется единичное клиническое наблюдение, когда введение октреотида пациентке 47 лет при холангиогенном панкреатите вызывало немедленное усиление болевого синдрома, ухудшение самочувствия, озноб. Эти явления могли быть связаны с указанным осложнением и заставили нас отказаться от применения октреотида в данном конкретном случае. У остальных обследованных больных подобных побочных эффектов не возникало.

Статистическую обработку результатов исследований выполняли с помощью методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальная часть исследования

Сразу после моделирования панкреатита во всех случаях в брюшной полости было зафиксировано небольшое коли-

чество (1–2 мл) мутного выпота. Поджелудочная железа была гиперемизированной, отечной, с петехиальными кровоизлияниями.

Через 48 ч макроскопические изменения носили тот же характер, но были более выраженными в контрольной группе, не получавшей октреотида, и в опытной группе 1. Во 2-й и 3-й опытных группах гиперемия и отек поджелудочной железы были выражены значительно меньше, определялись единичные геморрагические очаги. В 4-й опытной группе при отсутствии выпота в брюшной полости поджелудочная железа была с единичными участками стеатонекроза, умеренно отечна, очаги геморрагического панкреонекроза не визуализировались.

Гистологическая картина панкреонекроза у крыс через 48 ч включала: нарушение целостности цитоплазматических мембран, отек, набухание межклеточного вещества, полнокровие капилляров, выход эритроцитов за пределы сосудистой стенки, лизис ядер и конденсацию хроматина. Изменениям в поджелудочной железе всегда сопутствовали очаги повреждения печени, характеризующиеся нарушением целостности ядерных мембран, появлением клеток апоптоза, конденсацией цитоплазмы и вакуольной дистрофией гепатоцитов. В опытных группах гистологические маркеры воспаления и некробиоза поджелудочной железы регрессировали в зависимости от дозы введенного препарата. Максимальный цитопротективный эффект наблюдали в 4-й группе животных, при 6-кратном подкожном введении октреотида в дозе 18,7 мкг/кг массы тела (см. рисунок).

Обращает на себя внимание, что в контрольной группе и опытных группах 1 и 2 на гистологических препаратах выявляется значительное (до 90–100% в поле зрения) поражение островков Лангерганса. Определяются расплавление функциональной ткани и геморрагический отек секреторной части поджелудочной железы. В опытных группах 3 и 4 в значительной части островков Лангерганса эндокринные клетки сохранены.

При анализе исследуемых показателей крови было установлено, что наиболее чувствительными маркерами воспаления поджелудочной железы у крыс являются α-амилаза, аспарагиновая и аланиновая трансаминазы, щелочная фосфатаза. Экспериментально выявлено влияние терапии октреотидом на регресс данных патологических маркеров. Показатели, наиболее приближенные к нормальным, получены в группе с максимальной дозировкой вводимого октреотида. Достоверные различия получены во 2-й, 3-й и 4-й опытных группах. Во 2-й опытной группе уровень α-амилазы был на 24% выше показателя контрольной группы, а уровень АСТ – на 40%. В 3-й опытной группе средний уровень α-амилазы был на 30% ниже, чем в контрольной группе. В 4-й опытной группе уровень

Таблица 2. Активность трансаминаз, щелочной фосфатазы и α-амилазы при экспериментальном остром панкреатите

Показатель	Группа животных					
	интактная	контрольная	1-я опытная	2-я опытная	3-я опытная	4-я опытная
АЛТ, МЕ/л	37 ± 4	65 ± 4	58 ± 6	54 ± 5*	47 ± 4,5*	34 ± 4*
АСТ, МЕ/л	42 ± 5	216 ± 8	271 ± 22	321 ± 11*	130 ± 11*	101 ± 7*
ЩФ, нмоль/(с·л)	178 ± 14	311 ± 14	310 ± 17	389 ± 21*	163 ± 14*	248 ± 16*
α-амилаза, мг/(с·л)	192 ± 23	3468 ± 162	3185 ± 232	4286 ± 240*	2317 ± 147*	1456 ± 76*

* $p < 0,05$ при парном межгрупповом сравнении

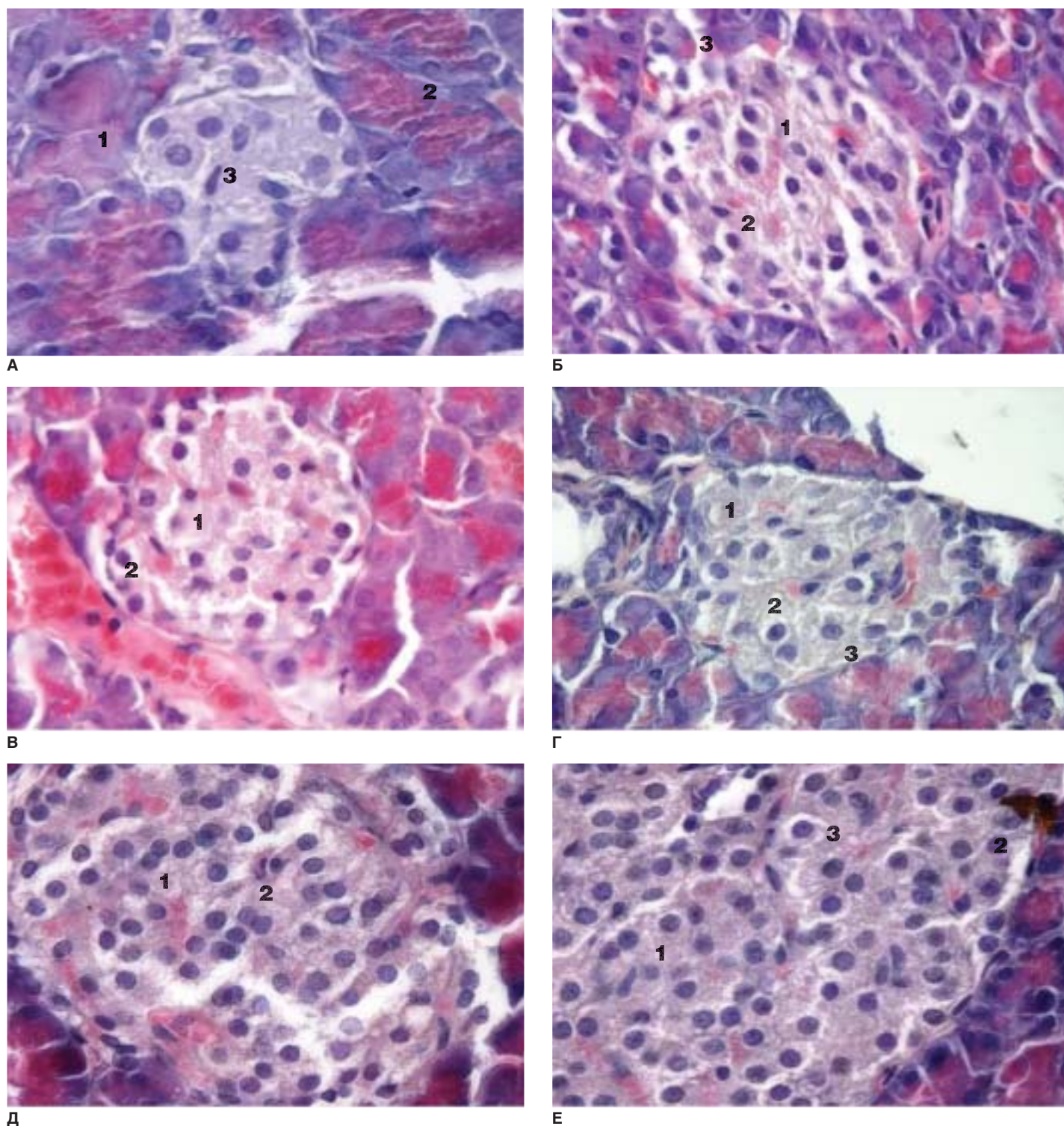


Рисунок. Морфологическая структура поджелудочной железы крыс через 48 ч с начала развития экспериментального острого деструктивного панкреатита. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600.

А – контрольная группа 1 (без моделирования ОП): 1 – межклеточные пространства не расширены; 2 – зимогеновые гранулы в панкреатоцитах; 3 – клетки островков Лангерганса без признаков деструкции цитоплазматической мембраны и конденсации цитоплазмы. Б – контрольная группа 2 (моделированный ОП, без введения октреотида): 1 – резкая деструкция цитоплазмы в островках Лангерганса; 2 – умеренная гиперемия; 3 – расширение межклеточных пространств. В – 1-я опытная группа: 1 – выраженная деструкция цитоплазмы в островке Лангерганса; 2 – умеренная гиперемия, 3 – ацинарные клетки сохранены. Г – 2-я опытная группа: 1 – деструкция цитоплазмы в островках Лангерганса выражена меньше, чем в контрольной группе 2; 2 – умеренная гиперемия, 3 – ацинарные клетки сохранены. Д – 3-я опытная группа: 1 – умеренная гиперемия; 2 – конденсация цитоплазмы в островках Лангерганса выражена значительно меньше, чем в контрольной группе 2 и меньше, чем во 2-й опытной группе. Е – 4-я опытная группа: 1 – коагуляция цитоплазмы в островке Лангерганса выражена меньше, чем в контрольной группе 2 и в 3-й опытной группе; 2 – ацинарные клетки сохранены; 3 – незначительная гиперемия.

Таблица 3. Динамика активности α -амилазы (мг/(с·л)) у больных панкреонекрозом, получавших октреотид в составе комплексной терапии

Срок наблюдения	Группы больных	
	1-я группа (n = 70)	2-я группа (n = 38)
При поступлении	1005,41 $\pm$ 317	1262,40 $\pm$ 341
На 3-и сутки	854,37 $\pm$ 284	883,68 $\pm$ 312
На 5-е сутки	707,12 $\pm$ 264	579,14 $\pm$ 248*
На 7-е сутки	621,30 $\pm$ 219	359,21 $\pm$ 122*

* $p < 0,05$ относительно показателя при поступлении.

α -амилазы был на 58% ниже, чем в контрольной группе, уровень АЛТ и щелочной фосфатазы снизился до нормальных величин, а уровень АСТ был на 53% меньше контрольного показателя (табл. 2).

Клиническая часть исследования

В ходе исследования выявлено более выраженное снижение уровня α -амилазы с 3-х суток во второй группе больных по сравнению с первой группой (табл. 3). Оперативное лечение в первой группе потребовалось 55,71% (39) пациентов, при этом 28,57% (20) потребовались повторные хирургические вмешательства, во второй группе эти показатели составили 42,1% (16) и 13,16% (5) соответственно. Средний показатель койко-дня в первой группе был $29,16 \pm 3,78$, во второй группе – $26,13 \pm 3,48$ ($p < 0,05$). Летальность в первой группе составила 17,14% (12 больных), во второй группе 13,16% (5 больных) ($p < 0,05$).

Полученные результаты отражают адекватность терапевтического подхода и высокую эффективность синтетического аналога соматостатина – октреотида.

Заключение

В модельном эксперименте на лабораторных крысах линии Wistar введение октреотида в дозе 2,7 мкг/кг массы тела 3 раза в сутки не приводит к значимому уменьшению ферментемии и изменению морфологической картины панкреонекроза. Введение октреотида в дозе 2,7 мкг/кг массы тела 6 раз в сутки не снижает ферментемию, но способствует уменьшению выраженности некробиотических изменений в ткани поджелудочной железы. Введение октреотида в дозе 9,3 и 18,7 мкг/кг массы тела 6 раз в сутки приводит к дозозависимому выраженному снижению ферментемии и нормализации морфологической картины поджелудочной железы.

Включение в комплексную терапию больных с панкреонекрозом максимально разрешенных доз октреотида (1200 мкг/сут) способствует более благоприятному течению заболевания, выражающемуся в динамичном снижении амилаземии, уменьшении летальности (на 3,98%), сокращении среднего койко-дня (на 3 дня) и уменьшении количества первичных и повторных оперативных вмешательств.

Литература

- Багдатов В.Е., Щепочкин В.В., Гаврилова М.М., Смаков Г.М. Наш опыт лечения острых панкреатитов. – В кн.: Материалы международного конгресса хирургов. – Петрозаводск, 2002. – Т.1. – С.24–25.
- Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлулов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. – 2-е изд. – М.: Бином-Пресс, 2004. – 304 с.
- Бурневич С.З., Гельфанд Б.Р., Орлов Б.Б., Цыденжапов Е.Ц. Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы // Вестн. хирургии. – 2000. – №2. – С.116–121.
- Imrie C.W. Prognosis of acute pancreatitis // Ann. Ital. Chir. – 1995. – V.66. – №2. – P.187–189.
- Малиновский Н.Н., Агафонов Н.П., Решетников Е.А., Башилов В.П. Лечение острого деструктивного алиментарного панкреатита // Хирургия. – 2000. – №1. – С.4–7.
- Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. и др. Оптимизация лечения панкреонекроза: роль активной хирургической тактики и рациональной антибактериальной терапии // Ан. хир. – 2000. – №2. – С.12–16.
- Антипов А.Б. Сандостатин – синтетический аналог природного соматостатина // Клини. фармакол. и тер. – 1993. – №3 – С.68–69.
- Смаков Т.М. Применение соматостатина для лечения и профилактики острого панкреатита // Клини. мед. – 1995. – №2. – С.16–18.
- D'Amico D., Favia C., Biasiato R. The use of somatostatin in acute pancreatitis: results of a multicentre trial // Hepatogastroenterology. – 1990. – №37. – P.92–98.
- Брискин Б.С., Рыбаков Г.С., Шамин А.И. и др. Современный взгляд на тактику лечения острого панкреатита // ТОП-Медицина. – 1998. – №1. – С.5–11.
- Гальперин Э.И., Чевокин А.Ю. Применение сандостатина в лечении острого деструктивного панкреатита и его осложнений. – В кн.: Новые технологии в хирургической гепатологии. – СПб, 1995. – С.318–319.
- Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Будурова М.Д., Алтунин А.И. – В кн.: Панкреонекроз. – М., 2007. – С.139–144.
- Луговой А.О., Заринская С.А., Владимиров В.Г. и др. Моделирование острого деструктивного панкреатита в эксперименте // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2003. – №4. – С.42–45.
- Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – С.192–196.
- Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гройзик К.Л. Препараты соматостатина в неотложной панкреатологии: состояние и перспектива // Вестн. интенсивной тер. – 1998. – №3. – С.19–24.

Информация об авторах:

Агапов Константин Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, анестезиологии и эндоскопии Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства
Адрес: 125425, Москва, Волоколамское ш., 91
Телефон: (495) 575-6158

Поливода Михаил Дмитриевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной хирургии НИИ ФПБИ Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1401

Павлов Николай Борисович, кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Клинической больницы № 119 Федерального медико-биологического агентства
Адрес: 141435, Московская обл., Химки, мкр-н Новогорск
Телефон: (495) 575-6221