

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕЛЕНАЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АТАК ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (г. Донецк)

Статья является фрагментом темы «Оптимизация диагностики и лечения патологии желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, поджелудочной железы в сочетании с внутренними и эндокринными болезнями», номер государственной регистрации НИР 0109U008718

Вступление. Хронический панкреатит (ХП) – серьезная междисциплинарная проблема клинической терапии и хирургии. Несмотря на прогресс в диагностике и лечении ХП, он по-прежнему приводит к тяжелым осложнениям и в ряде случаев заканчивается летально. Распространенность ХП варьирует от 0,4 до 5% [1,2]. ХП довольно часто является исходом острого панкреатита, переход которого в хроническую стадию происходит в результате нарушения протоковой проходимости (стеноз, камни, псевдокисты) и фиброзирующего процесса в поджелудочной железе [3].

ХП – полиэтиологическое заболевание, для его развития требуется одновременное воздействие комплекса причин. Таковыми являются внешние токсины (алкоголь, табакокурение), пищевые и наследственные факторы, метаболические изменения, иммуноопосредованные факторы, врожденная и приобретенные стриктуры панкреатических протоков и другие. Одни из них вызывают непосредственное повреждение поджелудочной железы (ПЖ), воздействуя на несколько патогенетических звеньев, например курение и употребление алкоголя. Другие способствуют реализации патогенетических механизмов. Существенный вклад в современное понимание патогенеза ХП внесло открытие генов наследственного панкреатита [1,2].

В настоящее время имеются многочисленные данные о роли и значении оксидативного стресса в развитии и прогрессировании ряда патологических процессов, в том числе острого и хронического панкреатита. Оксидативный стресс – это дисбаланс прооксидантов и антиоксидантов. Соответственно, его развитие инициируется либо недостатком антиоксидантов, либо избыточным поступлением и/или образованием прооксидантных субстратов. Изучение дополнительных показателей антиоксидантного и прооксидантного статуса у больных ХП выявило ряд неоспоримых фактов, подтверждающих наличие оксидативного стресса у данной категории больных, независимо от управляемых внешних факторов. Показатели тиоловой группы антиоксидантов

(гомоцистеин, цистеинилглицин и глутатион) и ферментной антиоксидантной системы (железосвязывающая способность сыворотки) значительно снижены у больных ХП, тогда как уровень протеинкарбонила (продукт оксидативного повреждения белка; биомаркер, отражающий уровень оксидативного стресса) и тиобарбитуровой кислоты. Ряд авторов указывают на ведущую роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) в возникновении и развитии ХП. Рассматривая роль ПОЛ в патогенезе тяжелых воспалительных процессов, в том числе ХП, важно подчеркнуть избыточную продукцию цитокинов, среди которых наибольшее значение имеют ИЛ-1 β , -6, -8, -12 и ФНО- α [8,9]. Таким образом, роль оксидативного стресса в патогенезе ХП очевидна, при этом важно знать дисбаланс какого звена (избыток прооксидантов, недостаток антиоксидантов) приводит к подобным изменениям [5,9].

Непосредственно деструкция ткани ПЖ осуществляется активными формами кислорода и оксидом азота (NO), их продукция находится под влиянием ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -6, -8, и ФНО- α , ФАТ). Повреждение панкреатической ткани сопровождается изменением ее антигенных свойств и служит триггерным механизмом запуска иммунных процессов [6]. Цитокины стимулируют хемотаксическую, адгезивную, фагоцитарную, цитотоксическую активность, способствуя на ранних стадиях патологического процесса нарушению микроциркуляции, развитию гиперемии и отека, формированию лейкоцитарного инфильтрата и некробиотических реакций [8]. В более поздние периоды под влиянием цитокинов поврежденные клетки фагоцитируются, деструктивный материал утилизируется и запускаются процессы восстановления [1,3].

При изучении цитокинового статуса при ХП на фоне дефицита антиоксидантов, в частности селена, было выявлено, что на ранних стадиях и пике обострения ХП преобладало повышение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона- γ , ФНО- α [2]. Замечено, что содержание ИЛ-18 и глутатионпероксидазы в сыворотке крови при ХП непосредственно коррелирует с тяжестью панкреатита. Некоторыми авторами они рассматриваются вместе с ИЛ-18 как прогностические факторы течения панкреатита. Выявлена тесная корреляция между уровнем ИЛ-18 и содержанием глутатионпероксидазы,

глутатионпероксидазы и селена, селена и ИЛ-18. Назначение препаратов селена снижает концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , интерферона- γ и оксида азота, отмечается редукция активности iNOS [1].

Оценивая обеспеченность организма человека селеном, следует учитывать, что его ассимиляция и ретенция могут быть резко снижены при некоторых патологических состояниях: при язве желудка, гепатите (в т. ч. алкогольного происхождения), циррозе печени, муковисцидозе, кистозном фиброзе, целиакии, синдроме укороченной кишки [1]. Даже на фоне нормального поступления селена с диетой может развиваться нарушение его статуса из-за неэффективности функционирования механизмов утилизации или абсорбции селена. Особенно это касается больных ХП из-за дефицита пищеварительных ферментов и неусваиваемость ряда нутриентов, с преобладающей алкогольной этиологией заболевания, сопровождающейся резким дефицитом антиоксидантов.

Исследование биохимических параметров антиоксидантной защиты при ХП (содержание цинка, селена, глутатионпероксидазы в плазме и эритроцитах, витаминов А и Е) выявило более значительное снижение уровней селена, витаминов А, Е, и глутатионпероксидазы, чем в здоровой популяции, в отличие от С-реактивного протеина и меди, уровни которых значительно превышали аналогичные показатели здоровых добровольцев [3].

Исследования содержания селена в сыворотке крови, соке поджелудочной железы при ХП проводили в конце прошлого века и в 2000-2005 годах. Независимо от этиологии ХП у 41 % больных отмечается снижение уровня селена в сыворотке крови, а при развитии сахарного диабета этот показатель увеличивается еще на 12%. Исследование содержания селена в соке ПЖ с целью подтверждения роли селена как специфического «протективного» фактора для ПЖ не подтвердило это предположение ввиду отсутствия достоверного различия в концентрации селена в соке поджелудочной железы между здоровыми людьми и больными ХП. Это доказывает его роль скорее как «системного» антиоксиданта, нежели как локального протективного фактора [5].

Терапия ХП является достаточно трудной задачей. Основная причина неудовлетворительного лечения – продолжающийся болевой синдром. Как известно, боль является одним из ведущих симптомов ХП, этот клинический признак преобладает над другими по уровню отрицательного влияния на качество жизни, функциональную и социальную активность, при этом механизм боли остается до конца не изученным [3]. Бесспорным утверждением является ее многофакторная природа. Это объясняет в ряде случаев неэффективность парацетамола и нестероидных противовоспалительных средств, что в конечном итоге требует введения опиоидов.

Идея использования антиоксидантов в комплексном лечении ХП, особенно его болевой формы, была предложена после применения ингибитора

ксантинооксидазы – аллопуринола, ранее используемого при нарушениях обмена мочевой кислоты, для терапии ХП. Достоверно известно, что аллопуринол, ингибируя ксантинооксидазу, снижает содержание свободных радикалов и активных форм кислорода в крови. Его дополнительное назначение в стандартной схеме терапии ХП показало статистически достоверное снижение болевого синдрома.

Работ, посвященных применению селеносодержащих антиоксидантов при лечении хронического панкреатита, особенно его болевой формы, явно недостаточно.

На фармацевтическом рынке препараты содержащие селен представлены в основном в органических формах – селенметионина и селенцистеина.

Применение имеющегося на фармацевтическом рынке Украины таблетированного препарата – Цефасель, содержащего 100 мкг селена в одной таблетке, требует времени для начала антиоксидантного действия селена. Парентеральное введение селеназы в ампулах по 500 и 1000 мкг более предпочтительно.

Селеназа (селенит натрия) содержит неорганическую форму селена, внутривенное или внутримышечное введение позволяет быстро проявлять антиоксидантное действие, что важно для лечения атак хронического панкреатита с болевым синдромом.

Целью работы явилось повышение эффективности лечения атак панкреатита.

Задачи: изучить клиническую эффективность парентерального введения селеназы при купировании болевого синдрома в сочетании с комплексным лечением, оценить переносимость препарата.

Объект и методы исследования. Под наблюдением находилось 118 больных, которые были на стационарном лечении по поводу атак ХП в Донецком городском гастроэнтерологическом отделении, которое является клинической базой кафедры внутренних болезней и общей практики семейной медицины ФПДО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького с 2011 по 2013 гг.

Наблюдаемые больные были рандомизированы на две группы. В первую вошли 64 больных ХП, в лечебный комплекс которых была включена селеназа, которая вводилась внутривенно по 10 мл (500 мкг) один раз в день в течение 5-10 дней (в зависимости от выраженности болевого синдрома).

Во вторую группу вошли 54 больных с ХП, в лечебный комплекс которых селеназа не включалась.

Из них мужчин было 62%, женщин – 58%. Средний возраст составлял $52,4 \pm 6,7$ лет.

Длительность анамнеза составила $8,4 \pm 4,2$ года. Постхолецистэктомический синдром был у 50% наблюдаемых больных, желчнокаменная болезнь выявлена у 10% больных, сахарный диабет второго типа был у 18% наблюдаемых, клиника гастроэзофагеальной рефлюксной болезни была у 10% больных.

Наблюдаемые больные были обследованы с помощью использования клинических, лабораторных, биохимических, иммунологических,

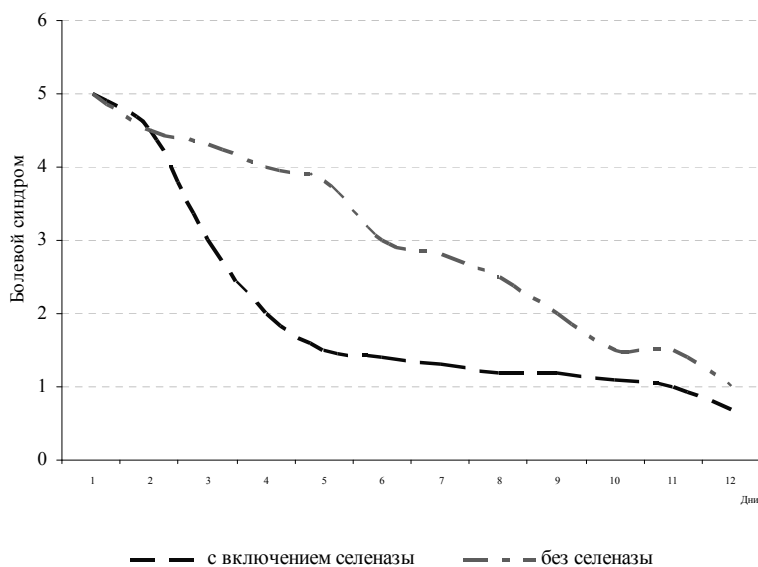


Рис. 3. Динамика болевого синдрома при лечении атак ХП.

ультразвукового, эндоскопического методов обследования. КТ, МРТ проводились при необходимости и не отличались от общепринятых [4].

При диагностике внешнесекреторной недостаточности ПЖ методом определения уровня копрологической эластазы –1 в кале – снижение уровней эластазы – 1 ниже 200 мкг/г свидетельствовал о различной степени выраженности внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Результаты исследований и их обсуждение. Содержание селена в плазме крови определяли в Германии методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС) с использованием аппарата АА34110ZL.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel.

Содержание селена в плазме крови составило $83,7 \pm 10,4$ Re/ml при среднем содержании в норме 106,5 (рефрактерные значения у лиц старше 16 лет 74-139).

Все больные предъявляли жалобы на длительные приступообразные боли в эпигастрии, левом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, боли иррадировали в спину и носили опоясывающий характер. У 15% больных отмечались рвоты, не приносящие облегчение. Динамика болевого и диспептического синдромов служили критерием клинической эффективности лечения.

В комплекс лечения включали диетотерапию, щелочное питье, назначение ингибиторов протонной помпы, спазмолитиков (предпочтение отдавали селективным миотропным), холинолитиков, ферментных препаратов, анальгетиков, противовоспалительных, нестероидных препаратов.

При экскреторной недостаточности предпочтение отдавали минимикросферическим (ферментным препаратам). В лечебный медикаментозный комплекс включались препараты для коррекции сопутствующей патологии.

Сравнительный анализ динамики болевого синдрома в группах показал, что у больных первой группы, которым вводили селеназу внутривенно №5-10 (в зависимости от динамики болевого синдрома) болевой синдром уменьшался с 3-4 дня лечения

($4,2 \pm 1,6$). У лиц второй группы этот показатель был значительно хуже ($P < 0,05$) составил $10,4 \pm 2,1$ дня (рис.).

Это позволило у больных первой группы сократить количество препаратов, употребляемых для купирования болей, расширить диету, повысить качество жизни.

Выводы.

1. Включение парентерального введения селеназы для купирования болевого синдрома при атаках хронического панкреатита повышает эффективность лечения (4,2 против 10,4 дней).

2. Введение селеназы хорошо переносится больными и побочных эффектов не отмечалось.

3. Применение препаратов селена при лечении атак хронического панкреатита требует дальнейшего его изучения.

Перспективы дальнейших исследований в плане использования системного антиоксиданта – селенита натрия в составе терапевтического комплекса при лечении атак панкреатита должны быть направлены на решение следующих вопросов: оптимальная доза и длительность введения; целесообразность перехода от парентерального введения на пероральное; целесообразность сочетания с другими антиоксидантными препаратами, например, с витаминами А, С, Е; преимущества селенита натрия перед селеноорганическими препаратами; изучение эффективности в отдаленном периоде.

Литература

1. Гастроэнтерология : национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М. : ГЭОТАР – Медицина, 2008. – 704 с.
2. Лазебник Л. Б. Обоснование новых подходов и комплексной патогенетической терапии больных хроническим панкреатитом / Л. Б. Лазебник, Л. В. Винокурова, Е. А. Дубцова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №7. – С. 3-6.
3. Передерий В. Т. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей / В. Т. Передерий, С. М. Ткач. – Винница : СПД Коштелянов А. И., 2011. – 776 с.

-
-
4. Ткач С. М. Практические методы к диагностике хронического панкреатита / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 1. – С. 136-149.
 5. Фадеенко Г. Д. Селеносодержащие препараты в лечении больных хроническим панкреатитом / Г. Д. Фадеенко, К. Ю. Дубров // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – №5. – С. 69-75.
 6. Bhardwaj P. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis / P. Bhardwaj, S. Thareja, S. Prakash [et al.] // Trop. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 25. – P. 69-72.
 7. Caroline S. Broome. Jackson An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status / Caroline S. Broome, Francis Mc Ardle, Janet A. M. Kyle [et al.]. – 2004. – Vol. 80. – P. 154–62.
 8. De las Heras Castano G. Use of antioxidants to treat pain in chronic pancreatitis / De las Heras Castano G., Garcia de la Paz A., Fernandez M. D. [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2000. – Vol. 92. – P. 375-85.
 9. McCloy R. Chronic pancreatitis at Manchester, UK. Focus on antioxidant therapy / R. McCloy // Digestion. – 1998. – Vol. 59, Suppl. 4. – P. 36-48.

УДК 616. 37-002-085. 355-036. 8

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СЕЛЕНАЗИ ПРИ ЛІКУВАННІ АТАК ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Чубенко С. С., Дядик О. І., Чубенко Д. С., Гайдуков В. О.

Резюме. Мета – дослідити клінічну ефективність включення селенази в терапевтичний комплекс атак хронічного панкреатиту і переносимість препарату.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувало 118 хворих з атаками хронічного панкреатиту, які були рандомізовані на дві групи. У першу увійшли особи в терапевтичний комплекс яких включалася селеназа по 500 мкг в/в, в другу – без цього препарату.

Результати. Встановлено, що зменшення больового синдрому при атаках хронічного панкреатиту з включенням селенази статистично достовірно, ніж без цього препарату.

Висновки. Включення селеніту натрію (селенази) ефективно зменшує больовий синдром при лікуванні атак панкреатиту. Препарат добре переноситься. Побічних ефектів не відзначалося.

Ключові слова: хронічний панкреатит, лікування, селеназа, ефективність.

УДК 616. 37-002-085. 355-036. 8

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕЛЕНАЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АТАК ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Чубенко С. С., Дядык А. И., Чубенко Д. С., Гайдуков В. О.

Резюме. Цель – исследовать клиническую эффективность включения селеназы в терапевтический комплекс атак хронического панкреатита и переносимость препарата.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 118 больных с атаками хронического панкреатита, которые были рандомизированы на две группы. В первую вошли лица в терапевтический комплекс которых включалась селеназа по 500 мкг в/в, во вторую – без этого препарата.

Результаты. Установлено, что уменьшение болевого синдрома при атаках хронического панкреатита с включением селеназы статистически достоверно, чем без этого препарата.

Выводы. Включение селенита натрия (селеназы) эффективно уменьшает болевой синдром при лечении атак панкреатита. Препарат хорошо переносится. Побочных эффектов не отмечалось.

Ключевые слова: хронический панкреатит, лечение, селеназа, эффективность.

UDC 616. 37-002-085. 355-036. 8

Clinical Effectiveness of the Selenaza in the Treatment of Attacks of Chronic Pancreatitis

Chubenko S. S., Dyadyk A. I., Chubenko D. S., Gaidukov V. O.

Summary. The purpose of the study was to determinate the clinical efficiency of inclusion of selenaza to reduce the attack in chronic pancreatitis in the therapeutic complex and tolerability of this drug.

Materials and methods. 118 patients suffering from attacks Chr. P were under control at the stationary in Donetsk City gastroenterological department, which is a clinical base of the inner diseases department and common practice of family medicine Faculty of Postgraduate Education of Donetsk National Medical University Maxim Gorky by name from 2011 till 2013.

The controlled patients were divided into two groups, 64 patients were in the first group Chr. P, selenaza was included in their veins once a day during 5-10 days depending their pain syndrome.

There were 54 patients of Chr. P of in their treating complex, who were not injected which selenaza. There were 62% of men and there were 58% of female gender.

The treatment continued fore 8,4±4,2 years. 50% of controlled patients had postcholecystic syndrome, 10% of patients had cholecystolithiasis, 18% had diabetes mellitus of the second type, 10% had gastroesophageal reflux disease.

All these patients were controlled which the help of clinical, laboratory, biochemical, immunological, ultrasound, endoscopic methods of research, methods were as usual.

During diagnose auto-secretory insufficiency pancreas by the method of to get a result of the level of elastase – 1 in the excrements is the reduce of the level of elastase lower than 200 ug/g is the result of different level of auto-secretory insufficiency pancreas.

The contents of selenium in the blood plasma was found with the help of Germany method atom concentration spectrometry using a device AA34110ZL.

Statistical results were researched, using standard packets of programs Microsoft Excel.

The content of selenium in the blood plasma was about $83,7 \pm 10,4$ Re/ml knowing the middle contents about 106,5 is a normal (refractory meaning at persons older than 16 years 74-139).

All the patients complained to continual pain in epigastria, under the left ribs, which became more painful after taking food, they felt pain in their back, they were begird 15% of the patients had vomiting, they were suffering. Dynamics of the pain and dyspeptic syndromes were the criterion of effect of clinic treatment.

They included diet treatment, alkaline treatment, used inhibitor of a proton pump spasmolytic medicine (they preferred selective miotropic cholinergic ferment drugs, analgesics non-steroidal anti-inflammatory drugs).

Comparative analysis of pain syndrome in these groups showed that the patients of the first group who were injected selenase in vein № 5-10 which was depended from pain syndrome, it became weaker from 3-4 days of treatment ($4,2 \pm 1,6$). The patients of the second group this result was worse ($P < 0,05$) it was $10,4 \pm 2,1$ days.

It permitted to minimize the number of drugs against pain, to widen diet and to make their level of life better.

Conclusions: to include parenterals selenase takes away pain syndrome at the in chronic pancreatitis rise the effect treating (4,2 against 10,4). Injection of selenase is good for patients and there is no bad effects. Using drugs of selenase against the treatment attacks of chronically pancreatitis it must be researched further.

Perspectives of researching using systemically antioxidant-selenase sodium in the treating complex against pancreatitis must be introduced for solving the next questions: to inject optimal dose and continuous treating and we must decide expediency of drugs form and also to content with other antioxidant drugs, for example, with vitamins A, C, E. Preference selenite to selenase organic other drugs, to learn to other and to research effect in future time.

Results. It was found that the reduction of pain in chronic pancreatitis significantly less than without the drug.

Key words: chronic pancreatitis, treatment, selenase, efficiency.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 18.07.2013 р.