

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д.Л.Пиневиц

19 мая 2011 г.

Регистрационный № 211-1210

**МЕТОД АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ  
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

инструкция по применению

**Учреждения-разработчики:**

Белорусский государственный медицинский университет  
УЗ «10 ГКБ» г. Минска

**Авторы:**

С.И. Леонович, Г.Г. Кондратенко, А.В. Есепкин

Минск 2010

В настоящее время доказано, что тяжесть острого панкреатита (ОП) определяется не самоперевариванием поджелудочной железы (ПЖ) и не феноменом «уклонения ферментов», а запуском каскада событий, приводящих к развитию синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome — SIRS), характерного также и для других тяжелых состояний: множественной травмы, ожога, сепсиса.

SIRS развивается в течение 2–3 сут и представляет собой результат эффекта кининов, цитокинов, хемокинов, фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ), молекул адгезии и других сигнальных молекул. Основная роль в развитии SIRS принадлежит нейтрофильным лейкоцитам, мигрирующим в поврежденные ткани через стенку посткапиллярных венул.

Первый этап этого процесса опосредован селектинами — лектиноподобными молекулами адгезии. Эндотелиальные молекулы адгезии E- и P-селектины синтезируются в эндотелиоцитах. Синтез P- и E-селектинов активируется цитокинами: интерлейкином (ИЛ)-1 $\beta$ , фактором некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). В итоге лейкоцит мигрирует через просвет между эндотелиальными клетками в ткань. Здесь происходит респираторный взрыв с выбросом протеолитических ферментов, свободных радикалов кислорода и цитокинов, способных разрушить ткани и микробные тела и вызвать приток новых лейкоцитов, в т.ч. и моноцитов, превращающихся в активные макрофаги. Активированные лейкоциты и макрофаги продуцируют значительное количество провоспалительных медиаторов, что определяет появление второй волны цитокинов. Выброс ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ФАТ активирует лейкоциты в системной циркуляции и эндотелии микроциркуляторного русла печени, легких, селезенки и других органов. Здесь также происходит задержка, краевое стояние, миграция и активация лейкоцитов, возникают воспалительные инфильтраты и как следствие — очаги повреждения тканей, что клинически проявляется нарушением функции органов вплоть до полиорганной недостаточности.

Провоспалительные медиаторы, поступающие из ПЖ в системный кровоток даже при ее незначительном повреждении, индуцируют синтез интерлейкинов, ФНО- $\alpha$ , белков острой фазы и молекул адгезии в других органах и тканях, инициируя так называемый цитокиновый каскад. ФНО- $\alpha$  стимулирует синтез цитокинов, в т.ч. и хемокинов, периацинарными миоэпителиальными клетками ПЖ, макрофагами легких, тучными клетками и лейкоцитами; активирует эндотелий микрососудов, вызывая продукцию селектинов, молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, ФАТ. Инъекция ФНО- $\alpha$  экспериментальным животным вызывает синдром, не отличимый от септического шока. Считается, что ФНО- $\alpha$  является одним из основных медиаторов шока; его уровень в крови повышается при различных заболеваниях, при которых развивается шоковое состояние, в т.ч. при ОП.

Большое количество работ в области экспериментальной панкреатологии посвящено изучению эффективности применения специфических блокаторов медиаторов воспаления на различных этапах патогенеза ОП. Для блокады цитокинов ФАТ и молекул адгезии используются моноклональные антитела, растворимые рецепторы, специфические ингибиторы синтеза, ферменты, молекулы, конкурентно связывающиеся с соответствующими рецепторами на мембранах клеток-мишеней.

Профилактическая блокада ФНО- $\alpha$  соответствующими антителами или введение растворимых рецепторов к ФНО- $\alpha$  на самых ранних этапах развития экспериментального ОП снижают смертность животных, содержание ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, липазы и амилазы в сыворотке крови, степень повреждения ткани ПЖ.

Одним из признанных ингибиторов ФНО- $\alpha$  является пентоксифиллин. Он давно и широко известен врачам как средство, улучшающее микроциркуляцию. На самом же деле он обладает значительно более широким спектром фармакологической активности. Пентоксифиллин повышает эластичность клеточной мембраны эритроцитов, ингибирует их агрегацию и облегчает проникновение в сосудистое русло, что способствует улучшению оксигенации тканей. Он понижает вязкость крови, блокирует агрегацию тромбоцитов, предупреждает развитие ДВС-синдрома. Пентоксифиллин уменьшает адгезию и агрегацию лейкоцитов, блокирует их активацию, угнетает продукцию активных форм кислорода, а также высвобождение гидролитических лизосомальных ферментов и эластазы, обладающих повреждающим действием. Повреждение сосудистого эндотелия при ОП является важнейшей причиной развития полиорганной недостаточности, а пентоксифиллин обладает эндотелийпротекторными свойствами. Он защищает эпителиальные клетки от действия активированных нейтрофильных лейкоцитов и усиливает противовоспалительное влияние аденозина, простагландина и простагландинов путем синергического воздействия на уровень цАМФ. В последние годы у пентоксифиллина выявлена выраженная антиоксидантная активность. Таким образом, пентоксифиллин способен не только ингибировать продукцию ФНО- $\alpha$  — основного пускового цитокина ОП, но и нивелировать патологические сдвиги, развивающиеся в организме пациентов.

Ингибируют продукцию ФНО- $\alpha$  также и глюкокортикостероиды (ГКС), обладающие мощным противовоспалительным эффектом. ГКС подобно пентоксифиллину обладают широким спектром фармакологической активности. Установлено, что они снижают токсичность ядовитых веществ, вызывают стабилизацию клеточных мембран, уменьшают продукцию простагландинов и NO, приводящего к гипотонии и кардиодепрессии, способствуют восстановлению нормальной проницаемости капилляров, ингибируют агрегацию полиморфно-ядерных лейкоцитов, блокируют

беспорядочную активацию комплемента, потенцируют сосудистые эффекты прессорных аминов. ГКС стимулируют глюконеогенез и уменьшают дефицит энергообеспечения организма, препятствуют накоплению лактата, ингибируют апоптоз, а также тормозят развитие ДВС-синдрома за счет снижения поступления тканевого тромбопластина и угнетения адгезии тромбоцитов.

По нашим клиническим данным, у пациентов с ОП уровень провоспалительных цитокинов сыворотки крови в первые 5 сут заболевания резко возрастает (в 10–20 раз). Особенно быстро и значительно возрастает уровень ФНО- $\alpha$  в первые 2 сут от начала заболевания, причем как при ОП легкой формы (в 15 раз), так и при тяжелом панкреатите (в 20 раз).

В ферментативной фазе (первые 5 сут развития острого деструктивного панкреатита) приоритетная задача заключается в редукции провоспалительной цитокинемии («антицитокиновая стратегия»), представляющей непосредственную угрозу жизни пациента (ПОН, ранний эндотоксический шок). В этой фазе жизненно важными средствами служат методы экстракорпоральной детоксикации, одновременно являющиеся неспецифическими антицитокиновыми методиками: а) серийный лечебный плазмаферез (плазмообмен); б) продленная ультрагемофильтрация. К средствам, потенцирующим эффект экстракорпоральных методов, относят антиферменты-антипротеазы (контрикал и аналоги), производные гидроксиэтилкрахмала (рефортан), а также методы "малой хирургии", направленные на эвакуацию ферментативных экссудатов, являющихся цитокиновыми депо (лапароскопия с дренированием брюшной полости и/или забрюшинной клетчатки, а также дренирование под УЗИ-контролем). Уже в ферментативной фазе ОДП оправданы попытки устранения формирующегося цитокинового дисбаланса не только эфферентными, но и регулирующими методиками, для чего рекомендуют однократное низкодозовое введение IL-2 (ронколейкина в дозе 250000 ЕД).

Нами изучена эффективность сочетанного применения пентоксифиллина и преднизолона на фоне стандартной терапии у пациентов с ОП легкой и тяжелой формы на базе УЗ «10 ГКБ» г. Минска. Диагноз устанавливался на основании клинической картины и данных лабораторных и инструментальных методов диагностики. Тяжесть заболевания оценивалась по шкалам балльной оценки, разработанной в нашей клинике и отражающей общепризнанные шкалы.

Клиническое изучение показало несомненное преимущество нового способа терапии ОП перед традиционным, которое позволило в более короткие сроки получить выраженный лечебный эффект. Включение указанной комбинации препаратов в программу комплексного лечения пациентов с ОП привело к сокращению числа койко-дней при легком панкреатите на 15%, а при тяжелом — на 16%, причем летальность в этой группе пациентов была сведена к нулю.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

При установленном диагнозе острый панкреатит легкого или тяжелого течения в первые 48–72 ч от начала заболевания на фоне проводимого комплексного лечения.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И ИНСТРУМЕНТАРИЯ**

1. Пентоксифиллин по 5 мл 0,2% раствора в ампулах.
2. Преднизолон по 30 мг в ампулах.
3. Раствор хлорида натрия 0,9% — 500.
4. Системы для внутривенного введения растворов.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ СПОСОБА**

### **1. При остром панкреатите легкого течения:**

- сразу после установления диагноза пациенту вводится внутривенно медленно пентоксифиллин в дозе 200 мг (10 мл 0,2% раствора) на изотоническом растворе хлорида натрия; в дальнейшем препарат назначается в дозе 200 мг 2 раза/сут;
- после инфузии пентоксифиллина пациенту вводится преднизолон в дозе 30 мг внутривенно медленно шприцем, также 2 раза/сут.

Продолжительность антицитокиновой терапии составляет 3–5 дней и прекращается при достижении хорошего клинического эффекта и купировании болевого синдрома.

### **2. При остром панкреатите тяжелого течения:**

- сразу после установления диагноза пациенту вводится внутривенно медленно (на протяжении 1 часа) пентоксифиллин в дозе 400 мг (20 мл 0,2% раствора) на изотоническом растворе хлорида натрия; в дальнейшем пентоксифиллин назначается в дозе 200 мг 2 раза в сутки;
- после инфузии пентоксифиллина пациенту вводится преднизолон в дозе 200–300 мг внутривенно болюсно на протяжении 10–15 мин, также 2 раза/сут.

Продолжительность антицитокиновой схемы при тяжелом панкреатите составляет 5 дней, введение пентоксифиллина может быть продолжено до 10 дней.

Об эффективности антицитокиновой терапии можно судить по положительной динамике клинической картины заболевания и разрешению признаков полиорганной недостаточности.

## **ПРЕИМУЩЕСТВА ПРЕДЛОЖЕННОГО МЕТОДА**

1. Легко выполним и доступен в условиях любого хирургического и реанимационного отделения.

2. Не требует закупки дорогостоящего оборудования и медикаментов.
3. Использует только фармпрепараты отечественного производства.
4. Не требует специальной переподготовки специалистов.
5. относительно безопасен.

### **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца может развиваться синдром обкрадывания при введении пентоксифиллина. Для его предупреждения препарат должен вводиться медленно на изотоническом растворе в течение не менее 1 часа.
2. У пациентов с артериальной гипертензией при введении преднизолона может наблюдаться гипертонический криз. С целью его предупреждения у пациентов должен обязательно контролироваться и корректироваться уровень артериального давления.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Использование способа противопоказано при:

- некупирующейся артериальной гипертензии;
- открытой язве желудка или 12-перстой кишки;
- индивидуальной непереносимости медикаментов.