

«ЭРБИСОЛ» — ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОПРАВДААННЫЙ ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Т.Б. Кендзерская, Т.Н. Христич

Ключевые слова: «Эрбисол», хронический панкреатит, пожилой возраст, ишемическая болезнь сердца, цитокины, апоптоз.

Проблема изучения механизмов запрограммированной гибели клеток в последние годы стала одной из самых актуальных и сложных в биологии. Ее сложность заключается в том, что, несмотря на значительное количество экспериментальных данных, остаются не до конца выясненными многие аспекты этого явления. Актуальность определяется взаимосвязью между нарушениями регуляции процессов запрограммированной гибели клеток и большинством заболеваний.

Сложность изучения хронического панкреатита (ХП) объясняется значительным увеличением частоты заболеваемости, разной тактикой лечения, противоречиями в трактовке этиологии и патогенеза [5]. По мнению некоторых исследователей [13], развитие и течение ХП имеют полиэтиологическое начало, которое выражается монопатогенетическими процессами и приводит к типичным морфологическим изменениям в паренхиме и протоковой системе поджелудочной железы (ПЖ). А разнообразие клинических проявлений определяется компенсаторно-приспособительными возможностями ПЖ [13]. То есть реакция ПЖ на раздражитель может быть неспецифической и не зависеть от этиологического фактора. Предположительно она осуществляется через синтез и секрецию первичных медиаторов воспаления — цитокинов, хотя непосредственная деструкция ткани ПЖ зависит от многих факторов, в том числе от активных форм кислорода и азота оксида [8], которые можно определить как третичные, поскольку их продукцию контролирует ряд провоспалительных цитокинов [2]. Тяжесть и прогноз обострения панкреатита рекомендуют оценивать по уровню интерлейкинов-6 (ИЛ-6) и -8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), а также острофазовых белков [9].

В основе ХП лежат хронический воспалительный процесс, деструкция ацинарных и дуктулярных клеток, интра- и перилобулярный фиброз, и в конечном итоге — необратимые склеротические изменения паренхимы [20]. Степень прогрессирования фиброза и склероза ПЖ характеризует прогноз течения и исхода заболевания. Молекулярные механизмы и межклеточные взаимодействия, приводящие к фиброзу ПЖ, до конца не известны. Процесс фиброгенеза изучен для печени. Звездчатые клетки (клетки Ито)

играют главную роль в развитии фиброза печени, стимулируя синтез коллагена и других протеинов экстрацеллюлярного матрикса [14]. Морфологически подобные клетки с похожими функциями были выявлены и в ПЖ. Это панкреатические звездчатые клетки (PSCs) [17, 22, 26].

В норме большинство PSCs характеризуются жиросоединяющим фенотипом и локализуются в периацинарных и интралобулярных областях. Однако при активации фиброза ПЖ они изменяют фенотип на фибробластоподобный и начинают синтезировать и секретировать некоторые компоненты экстрацеллюлярного матрикса, такие как коллаген I и III типов, фибронектин [17], которые являются основой формирования фиброза ПЖ [22, 26]. Была сделана попытка объяснить механизм конферсии PSCs в миофибробластоподобные клетки. По данным некоторых авторов, повреждение клеток ПЖ не зависит от патогенетического механизма и всегда сопровождается агрегацией тромбоцитов [24] и экстравазальным накоплением мононуклеарных клеток. Было также доказано, что синтез PSCs экстрацеллюлярного матрикса стимулируют растворимые медиаторы, которые синтезируются активированными макрофагами [16, 27] и адгезированными тромбоцитами [24]. Также доказано, что ацетальдегид, который первоначально синтезируется в печени при оксидации этанола, непосредственно стимулирует синтез матрикса культурой PSCs [15]. Кроме того, тромбоциты и лейкоциты синтезируют цитокины и факторы роста, такие, как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , и трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) [16, 17]. Доказано свойство медиатора ФНО- α изменять клеточный фенотип и стимулировать синтез внеклеточного матрикса в культуре звездчатых клеток ПЖ крыс [18]. Определены уровни ФНО- α и ТФР- β , которые являются триггерными факторами активации PSC [17, 18].

Также выяснено, что триггерными факторами прогрессирования разрастания фиброзной ткани ПЖ могут служить продукты деградации экстрацеллюлярного матрикса [22, 23]. Таким образом, более глубокое понимание патогенеза развития и прогрессирования ХП, механизмов развития и прогрессирования фиброзных изменений ПЖ даст возможность улучшить уровни диагностики, лечения и прогноза,

тем более, что перспективность использования ингибиторов цитокинов и модуляторов апоптоза уже сегодня не вызывает сомнения.

Поэтому целью нашего исследования стало изучение протеолитической активности плазмы крови, уровня пероксидного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ), содержания провоспалительных цитокинов: ФНО- α , колониестимулирующего фактора нейтрофильных гранулоцитов (G-CSF), ИЛ-6 и апоптотической активности периферических лимфоцитов в крови у больных ХП. Это позволит повысить качество диагностики и возможности дифференцированного подхода к медикаментозной коррекции.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели было обследовано 60 мужчин и 54 женщины, больные ХП с сопутствующей ИБС (стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, СН I-IIA, I-III ФК), а также 28 больных ИБС и 25 практически здоровых людей в возрасте (67,2 $\pm$ 6,9) года.

В зависимости от особенностей сочетанного течения ХП и ИБС больные были поделены на категории: I (40 пациентов) — с ХП легкой и средней степени тяжести с сопутствующей ИБС (стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, СН I, I-II ФК); II (36 больных) — с ХП легкой и средней степени тяжести с сопутствующей ИБС (стабильная стенокардия напряжения II—III ФК, СН IIA, II-III ФК); III (20 больных) — с ХП тяжелой степени с сопутствующей ИБС (стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, СН I, I-II ФК); IV (18 больных) — с ХП тяжелой степени с сопутствующей ИБС (стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, СН IIA, II-III ФК). Были выделены подгруппы: контрольная, где больные получали базисное лечение, и основная, в которой пациенты, кроме базисного лечения, дополнительно получали препарат «Эрбисол». Его назначали по следующей схеме: при легкой степени ХП — по 2 мл в/м раз в 1 сут (в 21.00) в течение 20 сут; при средней — по 2 мл в/м 2 раза в 1 сут (в 17.00 и 21.00) в течение 10 сут, в следующие 10 сут — по 2 мл раз в 1 сут (в 21.00). При тяжелом ХП — по 2 мл в/м 2 раза в 1 сут (в 17.00 и 21.00) в течение 20 сут.

«Эрбисол» — препарат, синтезированный на основе гомогенизированной эмбриональной ткани большого рогатого скота (разработанный и синтезированный под руководством А.Н. Николаенко на базе НПЦ «Эрбис»; Киев. Он содержит низкомолекулярные специфические сигнальные молекулы, которые активируют естественные, эволюционно сформированные механизмы поиска и обезвреживания патологических изменений в органах и тканях, способствует реализации генетического потенциала организма. Кроме иммуномодулирующих, он обладает выраженными антиоксидантными, гепатопротекторными и регенераторными свойствами [12]. Это позволило нам обратить внимание на его влияние на уровень провоспалительных цитокинов и апоптотическую активность клеток, что подтверждено данными некоторых исследователей. В гастроэнтерологии не хватает препарата этого класса [5]. Это обусловлено многими факторами. Во-первых, в патогенезе повреждения органов пищеварения ведущую роль

играют дезинтеграционные и дезадаптационные процессы, которые реализуют свое влияние путем снижения резистентности и репаративно-регенерационных возможностей органов пищеварительной системы. Во-вторых, это актуальность адекватной коррекции иммунологических нарушений у больных гастроэнтерологического профиля. Поэтому указанный препарат дает возможность избежать в гастроэнтерологической практике, особенно у пациентов пожилого возраста, полипрагмазии.

В крови больных определяли уровень цитокинов в сыворотке крови (ФНО- α , G-CSF, ИЛ-6), используя набор реагентов ProCon ФНО- α , G-CSF, ИЛ-6 (000 «Протеиновый контур»). Изучали степень готовности организма к апоптозу с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания лимфоцитов периферической крови, используя моноклональные антитела CD95 и FITC-меченые мышиные антитела. Оценивали процент флуоресцирующих клеток. Протеолитическую активность плазмы крови определяли по скорости лизиса азоальбумина, азоказеина и азокола, используя реактивы фирмы «Simko Ltd» (Украина). Содержание в крови малонового альдегида (МА) без инициации, а также с инициацией НАДФН₂ и аскорбатом по Ю.А. Владимирову, О.И. Арчакову (1972). Уровень ОМБ исследовали по методу О.Е. Дубининой и соавторов (1995) в модификации И.Ф. Мещишена (1998).

Кровь на биохимический анализ брали до лечения и на 21-е сутки после его начала.

Результаты исследования

При изучении уровня ОМБ (рис. 1) наблюдали достоверное ($P < 0,05$) повышение содержания альдегидо- и кетонпроизводных нейтрального характера у пациентов II, III и IV групп, что связано с нарушением равновесия между процессами, которые регулируют синтез и оксидацию протеинов, с одной стороны, и уменьшение активности протеаз, которые селективно расщепляют оксидативные формы, — с другой [11]. У больных II группы этот показатель превышал норму в 1,2 раза, у пациентов III — в 1,3 раза, у IV — в 1,4 раза. Причем уровень его достоверно ($P < 0,05$) отличался у группы пациентов, страдающих ИБС, что может указывать на патогенетическое влияние функциональных нарушений ПЗ. Окислительная модификация структуры белков повышает их чувствительность к протеолизу, активность которого повышена у больных ХП, приводя к накоплению дериватов ОМБ в крови.

Нагромождение ОМБ является производной многих факторов, которые управляют синтезом и окислением белков, с одной стороны, и активностью различных протеаз, — с другой. Это может быть использовано в качестве раннего критерия повреждения тканей активными формами кислорода (АФК). Снижение активности внутриклеточных протеаз при действии на них АФК приводит к развитию окислительного стресса и нагромождению в клетках окисленных белков с возрастом, способствуя прогрессированию генерализованного атеросклероза.

Уровень в крови МА как без инициации, так и с инициацией НАДФН₂ и аскорбатом (см. рис.1) у всех больных был достоверно ($P < 0,05$) повышенным, что

подтверждает роль неконтролируемого повышения интенсивности процессов ПОЛ в развитии и прогрессировании ХП. Мы придерживаемся мнения некоторых исследователей [7] о том, что основным источником свободных радикалов (СР) кислорода в организме являются лейкоциты, в первую очередь — нейтрофилы. Они усиливают образование супероксидрадикалов, активируют ОМБ и ПОЛ (маркеры функционального состояния нейтрофилов крови) в реакции «респираторного взрыва». Это универсальный механизм повреждения клеток, чаще путем апоптоза [10]. Хотя нейтрофильные лейкоциты мало представлены в атеросклеротических бляшках, в крови они являются одними из самых активных участников метаболизирования липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Их функциональное состояние определяется активностью атеросклеротического процесса и отражает эту активность.

Повышение активности ПОЛ и ОМБ приводит к увеличению количества модифицированных ЛПНП, которые захватываются макрофагами и являются основой формирования «пенистых» клеток. Действуют как хемоаттрактанты для Т-лимфоцитов и моноцитов, регулируют экспрессию генов для колониестимулирующего фактора макрофагов, поддерживая хронический воспалительный процесс в сосудистой стенке, вызывая развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса, нарушение системы гемостаза, микроциркуляции, усугубляя повреждения ПЖ. Факторами положительного хемотаксиса также выступают продукты распада разрушенных «пенистых» моноцитов, а также секретируемые ими и эндотелиоцитами ИЛ-6, ФНО- α . Первыми на них реагируют моноциты, лимфоциты и, частично, нейтрофилы крови, гладкомышечные клетки артериальных сосудов. Это способствует усилению воспалительного ответа в сосудистой стенке. Специфические медиаторы воспаления повышают связывание ЛПНП с эндотелием и гладкомышечными клетками, усиливают

транскрипцию гена-рецептора ЛПНП. Локальное повреждение в стенке артерий запускает далеко не локальные процессы за счет ключевых звеньев — факторов хемотаксиса, что на системном уровне проявляется полиорганной патологией.

Наблюдается активизация протеолиза плазмы крови во всех группах пациентов (рис. 2): повышение лизиса низкомолекулярных белков; интенсификация протеолитической деградации высокомолекулярных белков; увеличение коллагеназной активности. У больных с выраженными проявлениями ХП (III и IV группы) повышение интенсивности протеолитической деградации низкомолекулярных белков достоверно ($P < 0,05$) выше, чем у пациентов с ИБС, что может свидетельствовать о массивном выбросе сериновых протеаз при обострении ХП. За счет недостаточности функции ПЖ у больных ХП пожилого возраста и быстрого истощения протеолитических ферментов после массивного выброса коллагеназная активность достоверно ($P < 0,05$) отличалась только от таких показателей практически здоровых людей (между собой группы достоверно не отличались). Наибольшая интенсивность протеолитической деградации высокомолекулярных белков наблюдалась у пациентов IV группы (превышала в 2 раза норму). Таким образом, наблюдали активацию протеолитической активности плазмы крови с максимальным повышением интенсивности протеолитической деградации высокомолекулярных белков у пациентов с сочетанным течением ХП и ИБС. Вышеперечисленные изменения возможны за счет дисбаланса в протеолитической и антипротеолитической системах: повышения активности протеаз (нарушение проницаемости ацинусов с феноменом «уклонения» ферментов ПЖ, повышенная деградация нейтрофилов, генетическое нарушение структуры протеаз трипсиназного типа, генетическое нарушение функции аппарата Гольджи [6]; снижения активности ингибиторов протеаз (генетически запрограммированное нарушение синтеза аль-

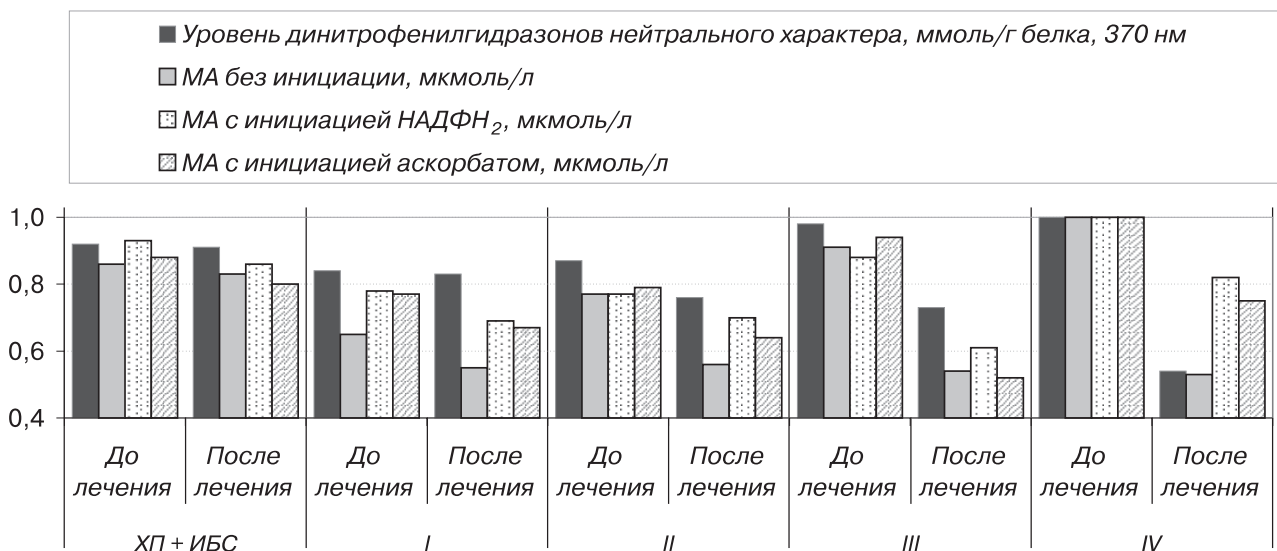


Рис. 1. Показатели активности пероксидного окисления липидов и окислительной модификации белков в крови у пациентов с хроническим панкреатитом с сопутствующей ишемической болезнью сердца в динамике лечения «Эрбисолом»

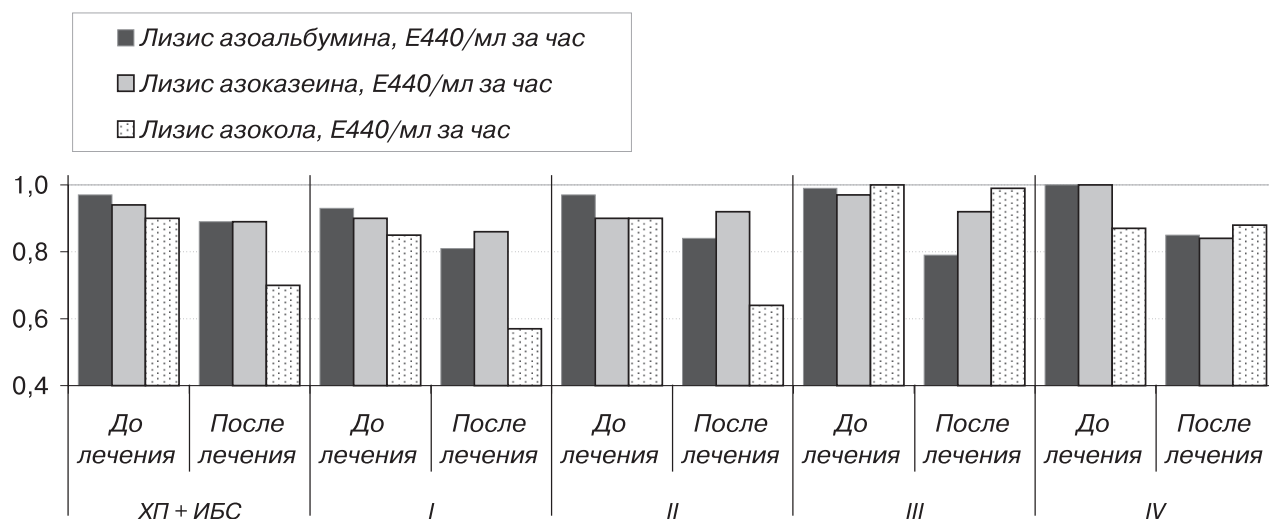


Рис. 2. Показатели протеолитической активности плазмы крови у пациентов с хроническим панкреатитом с сопутствующей ишемической болезнью сердца в динамике лечения «Эрбисолом»

фа1-антитрипсина) [7]; снижения синтетической функции печени при ишемическом поражении желчевыводящих путей; дисфункции эндотелия у лиц пожилого возраста. Активизация протеолиза может приводить к повышению апоптотической активности в тканях ПЖ [1, 19], чем объясняется атрофия ацинусов ПЖ на фоне повышенной пролиферации клеток соединительной ткани и как следствие — развитие фиброза и склероза органа. Изменения протеолитической активности создают условия для увеличения вязкости пристеночного слоя плазмы в мелких капиллярах и повышения концентрации в плазме веществ, которые усиливают агрегационную функцию форменных элементов крови.

Поломка протеиназно-ингибиторной системы на фоне повышенной гибели иммунокомпетентных клеток путем апоптоза сопровождается повышением гиперчувствительности немедленного и замедленного типов к тканям ПЖ, ослаблением фагоцитоза в очаге поражения. Снижение функциональной активности макрофагов приводит к уменьшению выработки ими коллагеназы, что способствует развитию фиброза ПЖ [26].

При изучении цитокинового звена патогенеза (рис. 3) отмечено наиболее сильное отличие ($P < 0,05$) по сравнению с практически здоровыми уровня ИЛ-6: у больных ИБС он был повышен в 7,2 раза; I группы — в 8,5 раза, II — в 8,8 раза, III — в 9,2 раза, IV — в 14,5 раза. При этом описываемый показатель достоверно ($P < 0,05$) отличался у больных ИБС и у пациентов с сочетанным течением ХП и ИБС, достигая максимума при выраженных клинических проявлениях обеих нозологий. Это свидетельствует о взаимоотношающем влиянии сочетанного течения ХП и ИБС. Повышение уровня ИЛ-6 впоследствии приводит к хронизации ХП и фибротизации паренхимы ПЖ с возможным развитием латентного сахарного диабета II типа [27], что мы и наблюдали у больных с тяжелым течением ХП.

Уровень ФНО- α также достоверно ($P < 0,05$) отличался во всех группах. При этом наблюдалось досто-

верное ($P < 0,05$) его отличие у больных ИБС и пациентов с сочетанным течением ХП и ИБС, достигая максимума у больных IV группы. С повышением содержания ФНО- α связаны внепанкреатические проявления синдрома недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ, развитие полиорганной дисфункции, что мы и наблюдаем у больных IV группы. Также повышенная продукция данного медиатора воспаления приводит к нарушению локальной и системной микроциркуляции, ухудшая течение обеих патологий. ФНО- α тормозит усвоение продуктов питания путем прямого действия на ЦНС, вызывая кахексию. При прогрессировании, хронизации процесса он нарушает поступление в организм витаминов, микроэлементов, способствует изменению метаболизма железа и развитию анемии [4]. Гиперпродукция ФНО- α приводит к нарушению митохондриального дыхания и стимулирует апоптоз [21], что может в дальнейшем вызвать склероз или фиброз паренхимы ПЖ. Доказательством может служить достоверное ($P < 0,05$) повышение поверхностной экспрессии CD95, специфичного маркера апоптоза [25] на лимфоцитах периферической крови при сочетанном течении ХП и ИБС. Уровень этого показателя у больных ИБС достоверно ($P < 0,05$) отличается от такого у больных ХП с сопутствующей ИБС III и IV категории. Достоверно ($P < 0,05$) повышенный уровень экспрессии CD95 ассоциируется с легкой степенью воспаления, а по мере прогрессирования заболевания он снижается, нейтрофильная же инфильтрация и некроз ацинарных клеток приводят к тяжелым нарушениям. Допуская, что повышение апоптотической активности периферических лимфоцитов может свидетельствовать о повышенной апоптотической активности клеток ПЖ [3], апоптоз ацинарных клеток уменьшает повреждение ткани при обострении панкреатита. Индукция апоптоза также происходит путем активизации процессов свободнорадикального окисления (прямая корреляционная связь между CD95 и МА; $r = 0,62$; $P < 0,05$), токсического влияния гидрофобных желчных кислот при холеста-

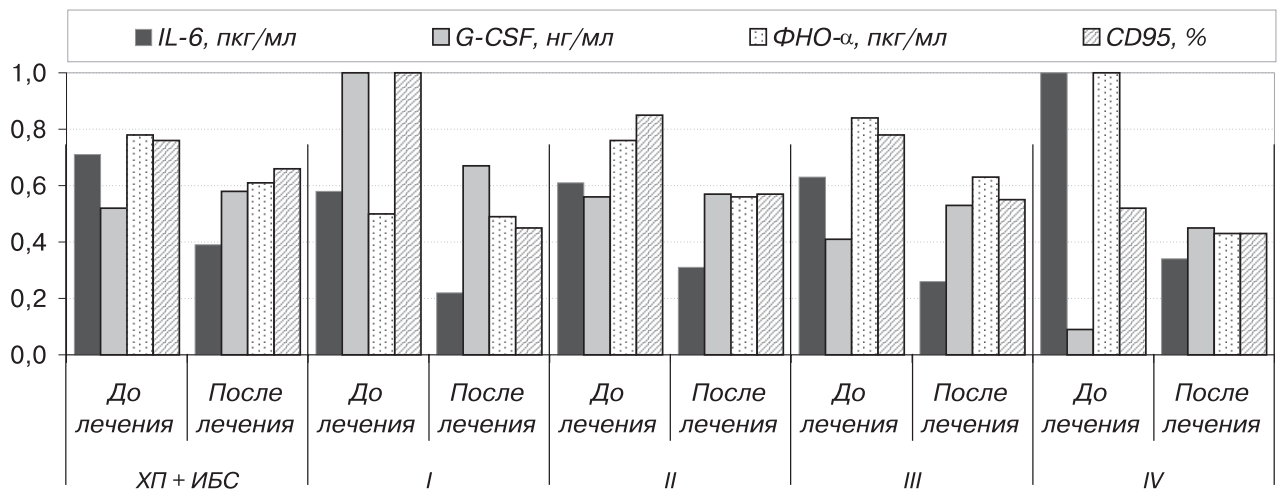


Рис. 3. Уровни ИЛ-6, колониестимулирующего фактора нейтрофильных гранулоцитов (G-CSF), ФНО-α, экспрессии Fas/APO-1 (CD95) на лимфоцитах периферической крови у пациентов с хроническим панкреатитом с сопутствующей ишемической болезнью сердца в динамике лечения «Эрбисолом»

зе, которые включают лиганднезависимую стимуляцию Fas-рецептора, активизацию каскада протеаз. Кроме того, активизация апоптоза — один из механизмов иммуносупрессивного действия «Этанол».

ФНО-зависимый апоптоз лимфоцитов развивается медленнее, чем CD95-зависимый [10]. Происходит коррекция соотношения функциональных субклассов Т-клеток в процессе иммунного ответа, а нарушение его приводит к хронизации процесса.

Уровни ФНО-α > 80 пкг/мл, ИЛ-6 > 400 пкг/мл (при проведении факторного анализа) являются прогностически значимыми и свидетельствуют о неблагоприятном течении ХП на фоне сопутствующей ИБС.

Уровень G-CSF достоверно ($P < 0,05$) отличался только у пациентов I группы (увеличение в 1,6 раза), что свидетельствует о достаточном уровне компенсаторных возможностей организма при умеренно выраженных проявлениях ХП и ИБС. Это же наблюдалось и у больных IV группы (снижение в 6,8 раза). Данный факт указывает на наличие декомпенсации защитных возможностей организма при выраженных проявлениях ХП и ИБС.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости целенаправленного медикаментозного влияния на активность свободнорадикального окисления, протеолитическую активность, уровень провоспалительных цитокинов и чувствительность клеток к апоптозу как общее патогенетическое звено ХП и ИБС (рис. 4).

Этим требованиям отвечает «Эрбисол». Своими исследованиями мы подтвердили действие этого препарата на вышеперечисленные патогенетические механизмы.

Включение «Эрбисола» в комплекс лечения способствовало более быстрой нормализации клинико-биохимических изменений при сочетанном течении ХП и ИБС. Абдоминальная боль уменьшалась в 92,3% случаев (в группе сравнения — в 58,3%). Относительно диспепсического синдрома: эффективность лечения была достигнута в 32,6% случаев в ос-

новной группе, и в 15,5% — в контрольной. Клинические проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ остались у 20,1% пациентов основной группы и у 48,1% — группы сравнения. Комплексная терапия с включением «Эрбисола» достоверно ($P < 0,05$) снижала уровень глюкозы в крови.

По сравнению с эффектами традиционной терапии, «Эрбисол» обеспечивал более выраженный и стойкий антиангинальный эффект: уменьшались количество приступов стенокардии с (5 ± 1) до (1 ± 1) в 1 сут, и как следствие — принятых таблеток нитроглицерина с $4,2 \pm 0,4$ до $1,4 \pm 0,3$.

Анализ показателей интенсивности процессов ПОЛ и ОМБ в динамике лечения больных ХП подтвердил выраженное антиоксидантное действие «Эрбисола» (см. рис. 1): уровень МА в крови снижался, хотя эффективность лечения зависела от степени тяжести течения ХП и стадии сердечной недостаточности (см. рис. 1). Было установлено, что у пациентов I, II, III и IV групп уровень МА без инициации достоверно ($P < 0,05$) уменьшался (1,2; 1,4; 1,7 и 1,9 раза соответственно), тогда как в группе сравнения — в 1,03 раза. Уровень МА с инициацией НАДФН₂ достоверно ($P < 0,05$) уменьшался (1,1; 1,1; 1,4 и 1,2 раза соответственно) в группе сравнения — в 1,07 раза, с инициацией аскорбатом — в 1,14; 1,2; 1,8; 1,3 раза соответственно, тогда как в группе сравнения — в 1,07 раза.

При включении в комплексное лечение «Эрбисола» наблюдали ($P < 0,05$) снижение уровня динитрофенилгидразонов нейтрального характера в 1,2; 1,3 и 1,8 раза у пациентов II, III и IV групп соответственно, тогда как традиционная терапия не влияла на его показатели (см. рис. 1).

При анализе влияние комплексного лечения на протеолитическую активность плазмы крови получены такие результаты (см. рис. 2): активность деградации низкомолекулярных белков достоверно ($P < 0,05$) уменьшалась у пациентов I, III и IV групп соответственно в 1,2 раза, тогда как в группе сравнения — в

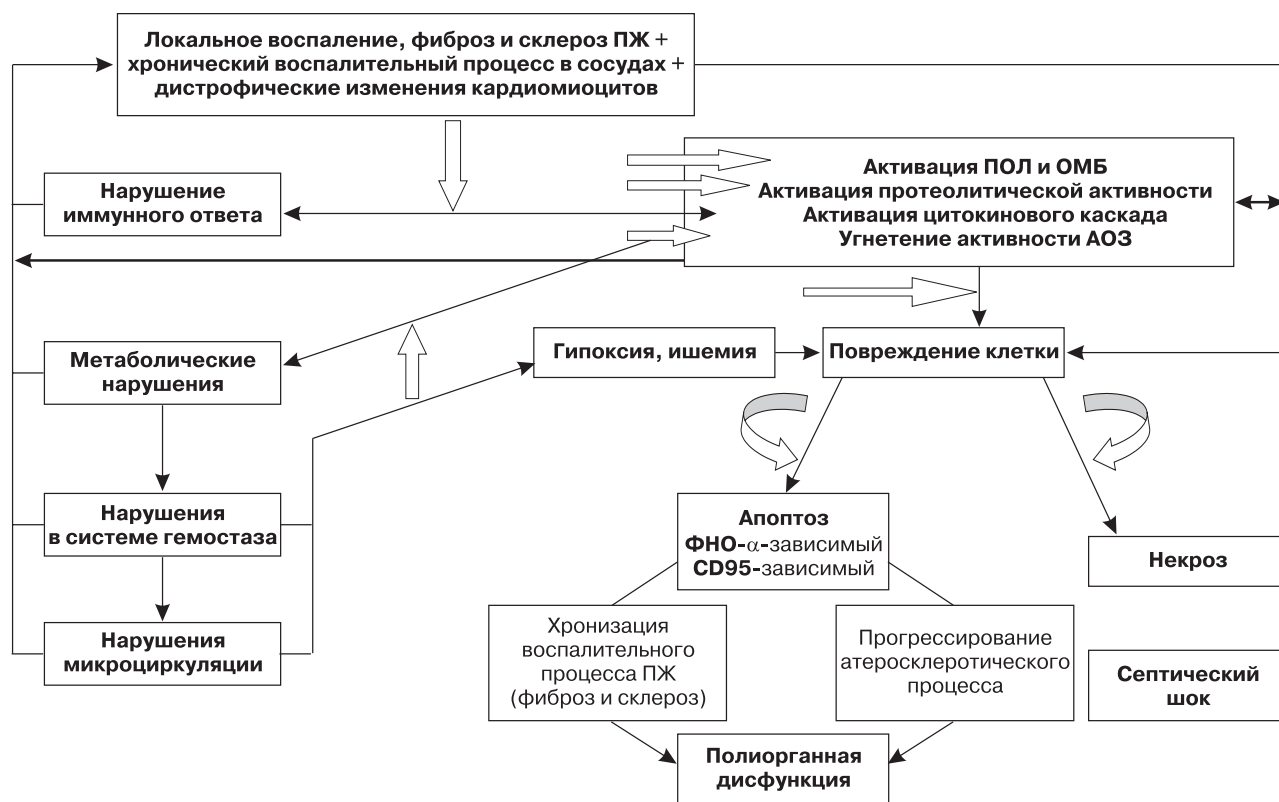


Рис. 4. Пути фармакодинамического действия препарата «Эрбисол» у пациентов с сочетанным течением хронического панкреатита и ишемической болезни сердца

1,1 раза. Протеолитическая активность плазмы крови по уровню лизиса азоказеина достоверно не снижалась, наблюдалась тенденция к его снижению. При исследовании динамики показателя коллагеназной активности наблюдали достоверное ($P < 0,05$) его снижение только у больных I группы (в 1,5 раза), что указывает на значительные компенсаторные возможности организма данной категории больных.

Включение в комплекс лечения «Эрбисола» достоверно ($P < 0,05$) влияло на уровень ИЛ-6 у пациентов I, II, III та IV групп (см. рис. 3): он снижался в 2,6; 1,9; 2,4; 2,8 раза соответственно, тогда как в группе сравнения — в 1,8 раза. Также наблюдалось достоверное ($P < 0,05$) снижение показателя ФНО- α у пациентов II, III та IV групп соответственно в 1,29; 1,34; 2,3 раза, тогда как в группе сравнения — в 1,2 раза.

На уровень G-CSF комплексное лечение с включением «Эрбисола» достоверно ($P < 0,05$) влияло только у больных IV группы, повышая его в 4,8 раза. Наблюдалось достоверное ($P < 0,05$) снижение экспрессии CD95 у пациентов I, II, III и IV групп соответственно в 2,2; 1,5; 1,4; 1,2 раза, тогда как в группе сравнения этого не отмечено. Возможно, «Эрбисол» непосредственно влияет на экспрессию рецепторов, которые указывают на повышенную готовность клеток к апоптозу. Вполне вероятно, что его влияние опосредовано через нормализацию уровня провоспалительных цитокинов, снижение протеолитической активности плазмы крови, интенсивности ПОЛ и ОМБ. Влияние «Эрбисола» на апоптоз также связано с его гепатопротекторными свойствами. В печени синте-

зируется большая часть восстановленного глутатиона — основного компонента глутатионового звена антиоксидантной защиты и ингибитора апоптоза [19]. Кроме того, барьерная функция печени заключается в разрушении ФНО- α , поэтому улучшение ее функционального состояния приводит к снижению уровня этого медиатора воспаления.

Модулирующее влияние «Эрбисола» на апоптоз, по нашему мнению, может заключаться в следующем: усилении апоптотической активности клеток при обострении ХП (уменьшая повреждение ткани ПЖ за счет торможения гибели клеток путем некроза) и снижении апоптотической активности клеток при прогрессировании фиброза и склероза ПЖ (восстанавливая экзокринную и эндокринную функции органа, возможно, за счет репродукции ткани).

Обсуждение

Нами доказана роль ФНО- α , ИЛ-6, G-CSF и апоптотической активности периферических лимфоцитов в сочетании ХП и ИБС. Данные литературы свидетельствуют о роли цитокинов в патогенезе как ХП [2], так и ИБС [4], но информации об их роли при сочетанном течении процессов мы не встречали. Усиление апоптотической активности при ХП у пациентов пожилого возраста можно объяснить преобладанием фиброза и склероза ПЖ у этой группы больных в сочетании с атрофией ацинусов, и как следствие — преобладанием в клинической картине внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Включение «Эрбисола» в комплекс лечения данной группы пациентов способствует снижению активнос-

ти свободнорадикального окисления, протеолитической активности плазмы крови, уровня провоспалительных цитокинов в крови, чувствительности лимфоцитов к апоптозу и может служить терапией выбора при ХП у больных пожилого возраста.

Выводы

1. Одной из причин прогрессирования хронического панкреатита на фоне ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста является повышение уровня некоторых провоспалительных цитокинов на фоне активизации окислительного стресса, интенсификация протеолитической активности плазмы крови, что проявляется изменением апоптотической активности периферических лимфоцитов и, возможно, за счет изменения фенотипа звездчатых клеток под-

желудочной железы приводит к развитию фиброза и склероза органа у этой группы пациентов.

2. У пациентов пожилого возраста при хроническом панкреатите использование «Эрбисола» патогенетически оправдано, так как способствует более быстрой нормализации активности свободнорадикальных процессов и протеолитической активности, уровня провоспалительных цитокинов, апоптотической активности периферических лимфоцитов, а также более быстрому достижению клинико-лабораторной ремиссии и может служить терапией выбора при лечении данной категории больных.

Перспективным является дальнейшее изучение свойств препарата и более широкое внедрение в медицинскую практику отечественного препарата «Эрбисол».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // Клин. мед.— 2000.— № 1.— С. 5—11.
2. Буверов А.О. Медиаторы воспаления и поражение поджелудочной железы // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 4.— С. 15—18.
3. Вірстюк Н.Г. Експресія Fas/APO-1 (CD95) на лімфоцитах периферичної крові у хворих на алкогольну хворобу печінки // Галицький лікарський вісник.— 2001.— № 2.— С. 21—23.
4. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства.— К.: Наук. думка, 1998.— 317 с.
5. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология.— Донецк: Лебедь, 2000.— 416 с.
6. Дегтярёва И.И., Оседло Г.В. Патогенез хронического панкреатита и патофизиологическая оценка нарушения и компенсации экзокринной функции поджелудочной железы // Заболевания поджелудочной железы / Материалы V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины (14 марта 2003 г.) — К., 2003.— С. 6—11.
7. Жукова Е.Н. Клиническое значение участия перекисного окисления липидов, активных медиаторов воспаления нейтрофилов и иммунных комплексов в механизмах обострения хронического панкреатита: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.— Челябинск, 1990.
8. Журавлёва Н.А., Мелентьев И.А., Виноградов Н.А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии // Клин. мед.— 1997.— Т. 75, № 4.— С. 9—12.
9. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология XXI века // Русск. мед. журн.— 2000.— Т. 8, № 17.— С. 4—8.
10. Маянский Н.А. Каспазозависимый механизм апоптоза нейтрофилов: апоптогенный эффект TNF- α // Иммунология.— 2002.— Т. 23, № 1.— С. 15—18.
11. Мешиштен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків // Буковинський мед. вісник.— 1999.— Т. 3, № 1.— С. 196—205.
12. Николаенко А.Н. Основные направления в создании и внедрении нового лекарственного препарата «Эрбисол» / Новый украинский медицинский препарат «Эрбисол».— К., 1994.— С. 4—9.
13. Передерий В.Г., Ткач С.М. Болезни поджелудочной железы.— К., 2001.— 238 с.
14. Ahern M., Hall P., Halliday. et al. Hepatic stellate cell nomenclature // Hepatology.— 1996.— Vol. 23.— P. 193.
15. Apte M.V., Haber P.S., Applegate T.L. et al. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines:

implications for fibrogenesis // Gut.— 1999.— Vol. 44.— P. 534—541.

16. Assoian R.K., Fleurdelys B.E., Stevenson H.C. et al. Expression and secretion of type transforming growth factor by activated human macrophages // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1987.— Vol. 84.— P. 6020—6024.

17. Bachem M.G., Schneider E., Gross H. et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans // Gastroenterology.— 1998.— Vol. 115.— P. 421—432.

18. Bachem M.G., Sell K.M., Melchior R. et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) stimulate fibronectin synthesis and the transdifferentiation of fat storing cells in the rat liver into myofibroblasts // Virchows. Arch. B. Cell. Pathol.— 1993.— N 63.— P. 123—130.

19. Blake A., Gregory J. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine // Gastrointestinal and Liver Physiology.— 1997.— Vol. 273, N 6.— P. 1174—G1188.

20. DiMaggio E.P. Tests of gastric and exocrine pancreatic function and absorption // Yamada T. ed. Textbook of Gastroenterology.— Philadelphia, 1991.— P. 2561—2575.

21. Economou E., Fannakis D., Stefanadis C. Elevated circulating levels of the soluble form Fas/APO-1, an important cofactor to the activation of apoptosis, in chronic heart failure // Eur. Heart J.— 1998.— N 19.— A468.

22. Eric Schneider, Alexandra Schmid-Kotsas, Jinshun Zhao et al. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells // Am. J. Physiol. Cell. Physiol.— 2001.— Vol. 281, Issue 2.— C. 532—C543.

23. Gress T.M., Menke A., Bachem M.G. et al. Extracellular matrix and pancreatic diseases // Digestion.— 1998.— N 59.— P. 625—637.

24. Luttenberger T., Schmid-Kotsas A., Menke A. et al. Latelet derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of cultured human pancreatic stellate cells // Lab. Invest.— 2000.— N 80.— P. 47—55.

25. Ogino T., Ma Y., Than T.A., Omori M. Monochloramine enhances Fas (APO-1/ CD95) — induced apoptosis in jurkat T-cells // J. Leukocyte Biol.— 2000.— Vol. 67, N 1.— P. 46—52.

26. Paul S. Haber, Gregory W. Keogh, Minoti V. Apte et al. Activation of Pancreatic Stellate Cells in Human and Experimental Pancreatic Fibrosis // American Journal of Pathology.— 1999.— Vol. 155.— P. 1087—1095.

27. Schmid-Kotsas A., Gross H.J., Menke A. et al. LPS-activated macrophages stimulate the synthesis of collagen type I and c-fibronectin in cultured pancreatic stellate cells // Am. J. Pathol.— 1999.— Vol. 155.— P. 1749—1758.

«ЕРБІСОЛ» — ПАТОГЕНЕТИЧНО ВИПРАВДАНИЙ ПРЕПАРАТ ВИБОРУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ**Т.Б. Кендзерська, Т.Н. Христич**

В основі патогенезу розвитку і прогресування хронічного панкреатиту в пацієнтів літнього віку лежить надвиробництво деяких прозапальних цитокінів на тлі підвищення активності пероксидного окислювання ліпідів, окисної модифікації білків і протеолітичної активності плазми крові. Це виявляється підвищеною чутливістю клітин до апоптозу і надалі призводить до формування фіброзу і склерозу підшлункової залози, і як наслідок — перевазі в клінічній картині зовнішньосекреторної недостатності залози. Використання «Ербісолу» у даній категорії хворих патогенетично обґрунтовано, тому що він сприяє швидкому досягненню клініко-лабораторної ремісії і може служити терапією вибору при комплексному лікуванні хронічного панкреатиту в пацієнтів літнього віку.

ERBISOLUM AS A PATHOGENETICALLY JUSTIFIED DRUG OF CHOICE IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS WITH CONCOMITANT ISCHEMIC HEART DISEASE**T.B. Kendzerska, T.M. Khristich**

One of the reasons of progressing of chronic pancreatitis in elderly patients is an excessive production of some pro-inflammatory cytokines against a background of increased levels of lipids peroxidation, oxidative modification of proteins and proteolytic activity of blood plasma. This is evident by increasing of sensitivity of cell to apoptosis and can subsequently result in formation of fibrosis and sclerosis of pancreas and as a result — predominance of a gland exocrine insufficiency in the clinic picture. The use of Erbisolum in the above category of patients is pathogenetically valid, it promotes a quicker achievement of clinical and laboratory remission and could be a drug of choice in the complex treatment.