

*Кирковский В.В., Третьяк С.И., Слободин Ю.В., Руммо О.О., Кирковский Л.В., Лобачева Г.А.*

## **Влияние интрадуоденальной терапии и закрытой локальной трансжелудочной гипотермии поджелудочной железы на результаты комплексного лечения острого некротизирующего панкреатита**

*Белорусский государственный медицинский университет, 2-ая кафедра хирургических болезней, лаборатория экстракорпоральных методов детоксикации ЦНИЛ*

"Ранние токсемические" и "поздние септические" осложнения некротизирующего панкреатита являются основной причиной смерти у этой группы больных. Летальность при остром панкреатите остается высокой. Применение в комплексной терапии острого панкреатита разработанной методики гипотермии поджелудочной железы и интрадуоденальной инфузии макродоз трипсина позволяет добиться эффекта "обрыва". Это положительно влияет на результаты лечения и снижение летальности в этой группе больных. Ключевые слова: острый панкреатит, локальная гипотермия, поджелудочная железа, интрадуоденальная терапия.

Актуальность проблемы: Анализ данных литературы свидетельствует о том, что острый панкреатит (ОП) остается до настоящего времени одной из наиболее сложных проблем в неотложной абдоминальной хирургии. Это подтверждается неуклонно возрастающим уровнем заболеваемости ОП и стойко высокими показателями летальности. Заболеваемость ОП из года в год неуклонно растет и, по мировым статистическим данным, варьирует от 200 до 800 пациентов на 1 млн. человек населения в год. [13]

У 15-20% пациентов развитие ОП носит некротический характер. "Ранние токсемические" и "поздние септические" осложнения деструктивного панкреатита по-прежнему остаются основной причиной смерти у этой наиболее тяжелой категории больных. [10,11] Летальность при ОП, несмотря на применение современных методов консервативного и оперативного лечения, остается очень высокой: 7-15%-общая, 40-70%-летальность при деструктивных формах.[4,5,12] Основными причинами смерти у этих пациентов являются тяжелый панкреатогенный шок, полиорганная недостаточность и тяжелые гнойно-некротические осложнения. [5,6]

В последние годы предложено много методов лечения ОП с применением большого количества активно действующих препаратов (антиферментные препараты, гормоны, цитостатики, нейропептиды, антагонисты простагландинов, панкреатическая РНКаза)[4]. Однако медикаментозная терапия, как правило, начинается с большей или меньшей задержкой, что приводит к возникновению деструкции поджелудочной железы (ПЖ) и не предупреждает развития всех составляющих патогенеза этой деструкции. В условиях массивного отека ПЖ невозможно создание достаточной концентрации лекарственных препаратов в зоне поражения. Высокая частота развития гнойно-септических и других фатальных осложнений панкреонекроза определяет необходимость поиска

новых, более эффективных путей решения этой сложной проблемы, либо усовершенствования уже известных.

Одним из известных методов подавления экзокринной функции ПЖ является интрадуоденальная инфузия макродоз трипсина (ИИМТ) (в дозе 0,8 мг/кг трипсина).[3] Предлагаемая интрадуоденальная терапия основана на подавлении экзокринной функции ПЖ по принципу отрицательной обратной связи за счет вызываемого угнетения секреции секретина, холецисто-панкреоземина, гастрина. Попадание ферментов ПЖ (прежде всего трипсина) в двенадцатиперстную кишку, по мнению В.И.Оноприева и Г.Ф.Коротько (1995,1998г.г.), разрушает рилизингпептиды секретина и холецистокинина и вызывает уменьшение панкреатической секреции, обеспечивая функциональный покой органа.

Данные о патогенезе ОП, свидетельствуют о том, что при снижении температуры в панкреато-дуоденальной зоне значительно уменьшается активность синтеза ферментов ПЖ.[1,7] Согласно этих данных, гипотермия ПЖ позволяет не только “разорвать” порочный круг патологических процессов, но и выиграть время для создания в зоне первичного аффекта необходимой концентрации лекарственных веществ.

Известные методики гипотермии ПЖ имеют ряд трудноустраняемых недостатков.[1,7,8] Главными из которых являются: отсутствие возможности адекватного дренирования желудка и 12-ти п.кишки и проведения интрадуоденальной терапии ОП, так как разработанные методики главным образом осуществлялись при помощи двухпросветных зондов. Существенным недостатком также является использование в качестве хладагента этилового спирта (имеется опасность тяжелого отравления этанолом) и отсутствие возможности равномерной циркуляции хладагента. Кроме этого, несмотря на большое количество публикаций, посвященных этому вопросу, до настоящего времени отсутствуют физико-математические расчеты, обосновывающие эффективность проводимой гипотермии ПЖ, нет однозначных биохимических и термометрических данных свидетельствующих об ее эффективности. Отсутствуют экспериментальные модели и исследования по изучению динамики температуры в ткани ПЖ в зависимости от характера хладагента, его температуры и скорости подачи.

В связи с этим, разработка и применение новых устройств, а также методик локальной гипотермии ПЖ, разработанных на основе физико-математических и экспериментальных исследований, позволяющих не только эффективно снижать температуру ПЖ, но и одновременно проводить и интрадуоденальное введение субстанций, способных тормозить синтез ферментов в ПЖ, может обеспечить существенное улучшение результатов лечения и снижения летальности в группе больных с различными формами ОП.

Цель исследования: Улучшить результаты лечения больных с острым некротизирующим панкреатитом (ОНП) за счет разработки устройства и методики гипотермии ПЖ с интрадуоденальной терапией и последующим включением ее в комплексную терапию ОП.

Материал и методы

Зонд гипотермический разработан на базе лаборатории гемо-лимфосорбции ЦНИЛ БГМУ и 2-ой кафедры хирургических болезней БГМУ (патент РБ № 5374 от 14.04.2003г.). На основании физико-математических расчетов и экспериментальных исследований, совместно с сотрудниками ГНУ “Института тепло-и массообмена им. Лыкова” НАН РБ, была доказана возможность охлаждения ПЖ до 29-310С.[2,9] На основании полученных данных была разработана методика закрытой трансжелудочной гипотермии поджелудочной железы (ЗЛТГ ПЖ) с ИИМТ в комплексном лечении ОНП. Все пациенты при изучении этой проблемы были разделены на две группы. В эти группы были включены пациенты которым на основании диагностического алгоритма при госпитализации был поставлен диагноз ОНП. И при этом им изначально проводилась только консервативная терапия.

Первую группу (исследуемая группа) составили 43 пациента с ОНП у которых в “традиционную” комплексную терапию помимо ЗЛТГ ПЖ была добавлена ИИМТ.

Вторую группу (группа сравнения) составил 41 пациент с ОНП. В плане лечения им применялась только “традиционная” комплексная терапия ОП, которая включала в себя: дезинтоксикационную, антиферментную, противовоспалительную, спазмолитическую терапию.

Изучение тяжести ОП и характера лечебного действия предлагаемой ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ проводилось путем:

А. Субъективного и объективного исследования состояния больных.

В. Оценки лабораторных показателей:

В лабораторной диагностике диагноз ОП, а также его динамику определяли на основании изучения ряда показателей: протеолитической и антипротеолитической (?1 – антитрипсина и ?2 – макроглобулина) активности плазмы крови, уровня панкреатической эластазы и сывороточной липазы, амилазы крови и диастазы мочи, а также общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, лейкоцитарного индекса интоксикации, уровня “средних молекул”.

С. Инструментальными методами исследования при поступлении и в динамике на фоне лечения: ультрасонографическое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости.

Результаты: В обеих группах пациентов при поступлении имело место существенное нарушение протеазно-ингибиторного потенциала. Оно выразилось значительным повышением протелитической активности плазмы крови и угнетением антипротеолитической ее активности. В среднем в обеих группах уровень протелитической активности сыворотки крови изначально превышал норму в 7 раз и составлял  $440 \pm 145$  нмоль/сЧл. При этом максимальные показатели протелитической активности сыворотки крови у ряда пациентов достигали  $1120$  нмоль/сЧл, что тесно коррелировало с тяжестью состояния больных.

Как показали наши исследования, ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ через гипотермический зонд разработанной конструкции охлажденной до  $+3 \pm 10$ С воды со скоростью  $300 \pm 50$ мл/мин в течение 2 часов, приводит к достоверному снижению

протелитической активности сыворотки крови у всех пациентов первой группы в среднем до  $230 \pm 20$  нмоль/сЧл. В последующие 5-6 часов после окончания гипотермии ПЖ уровень протелитической активности плазмы незначительно повышался, а позже он увеличивался с большей интенсивностью, но к концу суток оставался в среднем в группе на  $90 \pm 10$  нмоль/сЧл ниже исходного. При последующих сеансах ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ интенсивность снижения протеолитической активности плазмы была менее выраженной и составляла около  $60 \pm 10$  нмоль/сЧл. (рис. 1)

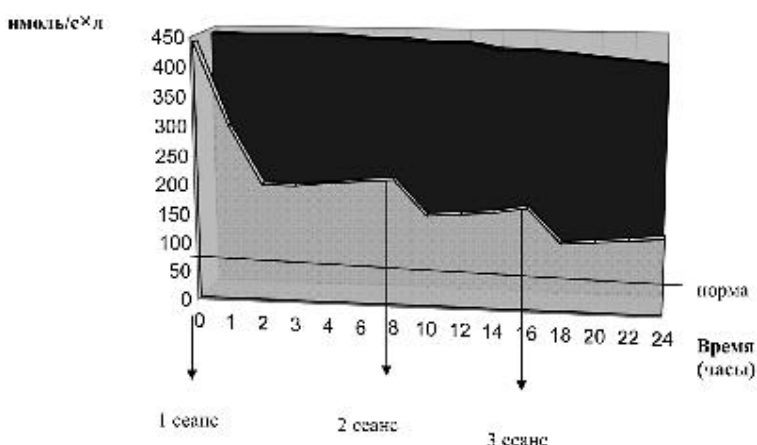


Рис. 1. Динамика уровня протеолитической активности плазмы крови больных с ОНП в течение первых суток. где, -первая группа (“традиционная” терапия + ИИМТ + ЗЛТГ ПЖ) -вторая группа (группа сравнения)

Как показали проведенные исследования, включение разработанной методики в комплексную терапию ОНП в течение первых суток привело к снижению уровня протеолитической активности плазмы в среднем в 1-ой группе на  $310 \pm 10$  нмоль/сЧл. При этом в группе сравнения этот показатель за тот же временной промежуток снижался на  $60 \pm 20$  нмоль/сЧл. При изучении динамики уровня протеолитической активности плазмы крови в процессе лечения (рис. 2) было отмечено, что в 1-ой группе нормализация изучаемого показателя определялась к концу 2-ых суток от начала лечения, в то время как в группе сравнения данный показатель нормализовался лишь к 7-8 суткам от начала лечения.

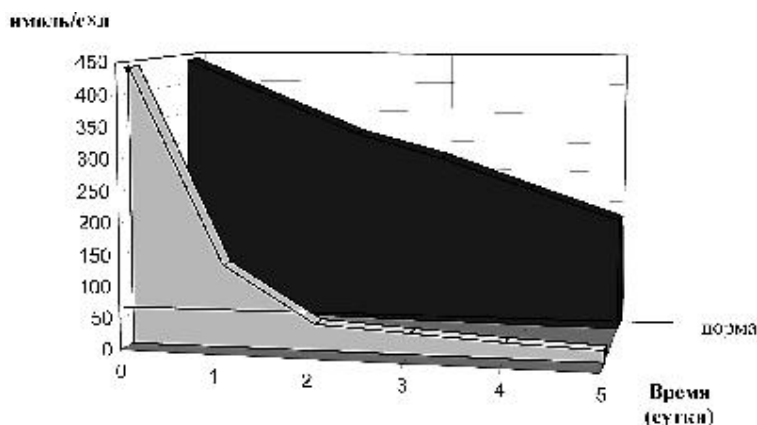


Рис. 2. Динамика уровня протеолитической активности плазмы крови на фоне лечения ОНП.

Антипротеолитическая активность плазмы у всех больных ОНП была угнетена. Уровень  $\alpha$ -1-ингибитора протеиназ составлял в среднем  $1.4 \pm 0.6$  мкмоль/сЧл (норма 5-10 мкмоль/сЧл). Уровень же  $\alpha$ -2-макроглобулина составлял  $0.1 \pm 0.06$  мкмоль/сЧл (норма 0.7 – 1.2 мкмоль/сЧл). При изучении динамики антипротеолитической активности плазмы у пациентов 1-ой группы после однократного ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ получено, что ее уровень практически не изменялся. Также не получено достоверного изменения этого показателя на фоне предлагаемого лечения и в течение первых суток. При исследовании этого показателя на протяжении лечения в исследуемой 1-ой группе со 2 суток лечения отмечалось достоверное повышение его уровня в среднем на  $0,85 \pm 0.3$  мкмоль/сЧл  $\alpha$ -1-ингибитора протеиназ и на  $0.09 \pm 0.02$  мкмоль/сЧл  $\alpha$ -2-макроглобулина. При этом в группе сравнения на этом этапе уровень показателей антипротеолитической активности плазмы оставался практически без динамики. К 6 суткам от момента госпитализации и начала лечения больных ОНП была достигнута нормализация этих показателей в первой группе пациентов, когда в группе сравнения нормы они достигали только к 9-10 сутками.

Изучение уровня сывороточной липазы крови у больных ОНП показало, что активность этого фермента в плазме крови превышала норму изначально у пациентов обеих групп в 7-9 раз и составляла в среднем  $440 \pm 30$  ед/л. На фоне первого ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ пациентам 1-ой группы наблюдалось снижение его уровня на 35 – 40% от исходного. В среднем этот показатель снижался до  $270 \pm 10$  ед/л. ( $p < 0,05$ ) На фоне проводимой комплексной терапии по разработанной схеме лечения уровень сывороточной липазы крови в 1-ой группе достоверно достигал нормы уже к 3-им суткам от начала лечения. В группе сравнения этот показатель достигал нормы только к 8-9 суткам от начала стационарного лечения. (рис.3)

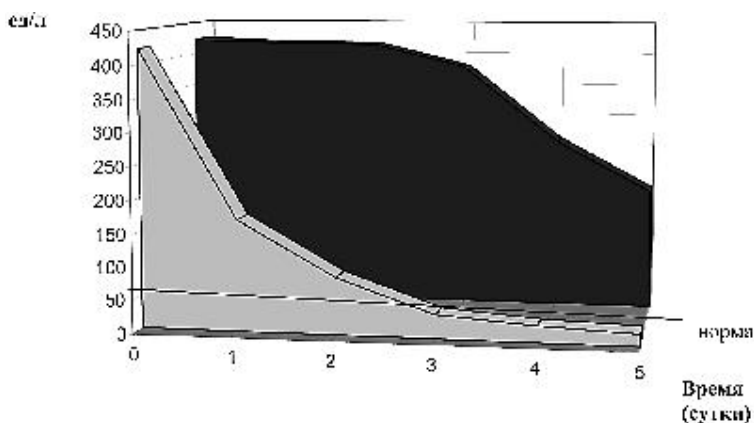


Рис. 3. Динамика уровня сывороточной липазы крови на фоне лечения ОНП.

Панкреатическая эластаза крови при поступлении у больных с ОНП имела уровень в среднем в обеих группах превышающий норму в 2-2,5 раза и составляла в среднем  $98 \pm 4$  мкмоль/чЧл. На фоне проводимой терапии в 1-ой группе этот показатель после первого сеанса ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ достоверно

снижался в среднем на 50  $\mu$ моль/чЧл. Нормы этот показатель в 1-ой группе достигал уже ко 2-ым суткам. ( $p < 0,05$ ) В группе сравнения уровень эластазы крови достигал нормальных показателей на фоне комплексной терапии лишь к 6-7 суткам. (рис. 4)

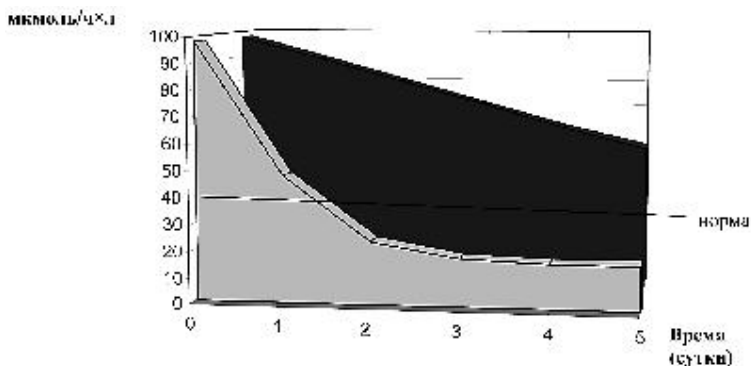


Рис. 4. Динамика уровня эластазы крови у пациентов на фоне лечения ОНП.

При сравнительном изучении динамики амилазы крови у пациентов обеих групп в зависимости от характера проводимой терапии получены следующие результаты. У всех пациентов при поступлении было отмечено достоверное повышение уровня амилазы крови. В среднем он достигал  $890 \pm 40$  ед/л (норма до 80 ед/л). В 1-ой группе после первого сеанса ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ уровень амилазы крови в среднем достоверно составлял  $500 \pm 30$  ед/л. Последующие сеансы ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ приводили к дальнейшему снижению уровня амилазы крови. Таким образом, уровень амилазы крови нормализовался в первой группе пациентов к 3 суткам от начала лечения, в то время как в группе сравнения лишь к 7-8 суткам лечения. (рис.5)

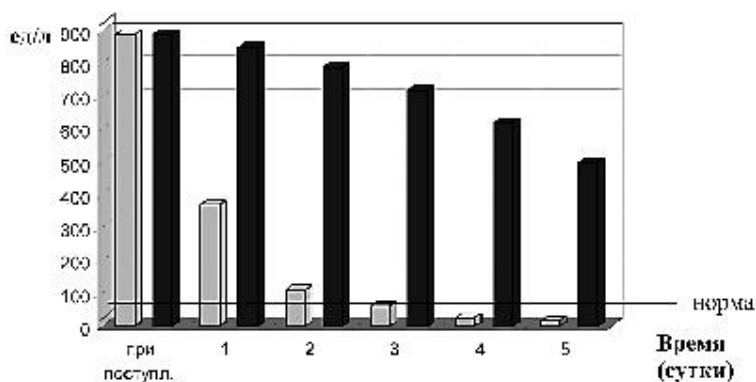


Рис.5. Динамика уровня амилазы крови на фоне лечения.

Как показали наши исследования, включение в комплексную терапию ОНП разработанных методов ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ приводило к ряду позитивных изменений в клинических и лабораторных проявлениях этой болезни. У всех пациентов уже через 30-40 минут от начала ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ наблюдалось значительное снижение интенсивности болей, а к окончанию сеанса гипотермии болевой синдром купировался практически полностью. При этом все пациенты отмечали локальное чувство холода и умеренное распираение в эпигастрии. Дыхание становилось более глубоким, уменьшался цианоз. Больные

“успокаивались” и, как правило, через 45-50 минут от начала сеанса гипотермии около 70% из них засыпали.

При пальпации живота в эпигастрии через 1 час от начала гипотермии поджелудочной железы отмечалось значительное уменьшение болевого синдрома. Симптомы Керте, Мейо-Робсона становились менее выраженными. Однако необходимо отметить, что через 5-6 часов после окончания сеанса ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ у больных появлялись боли в животе, но их интенсивность носила значительно менее выраженный характер.

На фоне включения в схему “традиционной” терапии ОНП предлагаемой ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ с использованием разработанного зонда и по разработанной методике наблюдалось ряд осложнений. Так у 3 пациентов имело место скручивание зонда в желудке во время его постановки. У 7 из 43 пациентов через 1.5 часа от начала сеанса гипотермии ПЖ отмечался озноб, который был купирован повторным введением литической смеси; у одного пациента во время сеанса было выявлено нарушение герметичности баллона за счет появления хладагента по аспирационному каналу – потеря хладагента составила около 20мл и которая не привела к развитию осложнений. Других осложнений при проведении ЗЛТГ ПЖ выявлено не было. Осложнений от ИИМТ в виде гиперферментемии, усиления болевого синдрома, усиления тяжести патологического процесса или аллергической реакции на вводимый препарат выявлено не было.

Выраженность и стойкость лечебного эффекта разработанного метода у отдельных больных была разной. Так у 9 пациентов из 43 в исследуемой группе процесс принял abortивное течение после однократного выполнения сеанса ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ на фоне проводимой консервативной терапии. При этом в дальнейшем повышения уровня протеолитической активности сыворотки крови у этих пациентов не наблюдалось. Наоборот, имело место снижение ее активности и ранняя нормализация (к концу первых суток от начала лечения) этого показателя. У 7 пациентов такой эффект был достигнут после выполнения двукратного ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ. У оставшихся пациентов для купирования патологического процесса необходимо было выполнить 3 и более сеансов ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ.

Однако у 3-х пациентов в исследуемой 1-ой группе было отмечено незначительное снижение уровня протеолитической активности сыворотки крови на фоне проводимой терапии. При этом после первого сеанса ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ этот показатель через два часа снизился в среднем только на 60 нмоль/сЧл, при последующих сеансах отмечено снижение его в среднем только на 30 нмоль/сЧл. При изучении динамики уровня сывороточной липазы, панкреатической эластазы и амилазы крови также отмечена стойкая гиперферментемия на фоне проводимой терапии с маловыраженной положительной динамикой. Хотя на фоне проведения ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ у этих больных также отмечалось значительное снижение интенсивности болей в животе. Но уже через 3-4 часа после окончания гипотермии ПЖ боли в животе возобновлялись с интенсивностью примерно одинаковой изначальной.

На фоне проводимой терапии в 1-ой группе пациентов парапанкреатический инфильтрат на 5-6 сутки от начала лечения развился у 5 пациентов (11,6%), при

этом у двух из них имело место развитие “поздних” осложнений ОП в виде гнойного парапанкреатита и параколита, что потребовало оперативного вмешательства. Следует отметить, что в группе сравнения развитие парапанкреатического инфильтрата было отмечено у 52% пациентов. На раннем этапе лечения первой группы пациентов необходимости в выполнении оперативного вмешательства не было.

В первой группе умерло четверо больных. При этом трое умерли по причине “ранних токсемических” осложнений ОНП на 2-3 сутки от момента их поступления

в стационар на фоне быстро прогрессирующей полиорганной недостаточности. Один больной умер по причине гнойных осложнений ОП и развившегося на этом фоне арозивного кровотечения в панкреато-дуоденальной зоне. Летальность в первой группе больных с ОНП составила 9,3 %. Во второй группе показатель летальности при этой патологии составил 13,4%.

Все остальные больные первой группы были выписаны из стационара на 20±6 сутки в удовлетворительном состоянии. При этом койко-день во второй группе в среднем составил 32±6.

Таким образом, на основании анализа результатов полученных от включения в комплексную терапию ОНП ИИМТ и ЗЛТГ ПЖ с использованием разработанных гипотермического зонда и методики позволяет в короткий срок значительно снизить ферментативную активность ПЖ и получить эффект “обрыва” от проводимой терапии. В свою очередь, это положительно повлияло на результаты лечения и снижение летальности в этой группе больных.

#### Литература

1. Анкундинов Ф.С. Внутрижелудочная гипотермия в лечении острого панкреатита. // Вестник хирургии им.Грекова.1984г.Т.132. №3
2. Кирковский В.В., Руммо О.О., Слободин Ю.В., Маханек А.А.. Численное моделирование гипотермии зоны поджелудочной железы.// Сборник научных трудов “Тепло-и массоперенос-2001” г.Минск – 2002г. – С.145-152.
3. Коротько Г. Ф., Восканян С. Э. Регуляция и саморегуляция секреции поджелудочной железы // Успехи физиологических наук.-2001.-Т. 32, N 4.-С. 36-59
4. Леонович С.И. Обоснование рационального метода консервативной терапии панкреонекроза.// В кн.: Деструктивные формы острого панкреатита: Тез. Докл. 18-го пленума общества хирургов Республики Беларусь. Барановичи, 1992.-с. 53-55.
5. Леонович С.И., Ревтович М.Ю. Клиника, диагностика и лечение острого панкреатита.// Медицинская панорама, 2002, №4, с. 3-4.
6. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Соболев П.А. Оценка эффективности современных методов лечения деструктивного панкреатита.// Анналы хирургической гепатологии.-1996.-1.-С.58-61.
7. Сабах Сиад Аль-Саффар Селективная абдоминальная гипотермия при лечении панкреатита.(Клинико-экспериментальные исследования)// Автореферат диссертации на соискание ученой степени канд.мед.наук, Одесса 1972г.



8. Третьяк С.И., Кирковский В.В., Слободин Ю.В., Руммо О.О., Кирковский Л.В.. Трансжелудочная гипотермия в комплексном лечении острого панкреатита.// Белорусский медицинский журнал. – 2004г. – №4(10) – С.92-94
9. Третьяк С.И., Кирковский В.В., Слободин Ю.В., Руммо О.О., Кирковский Л.В.. Экспериментальное обоснование эффективности локальной трансжелудочной гипотермии поджелудочной железы в условиях острого панкреатита.// Медицинские новости. – 2005г.-№11 – С.118-120.
10. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Нечитайло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. Киев, 1990.
11. Beger H.G., Rau B., J.Mayer, U. Pralle. Natural course of acute pancreatitis.-World J Surg 1997; 21(3): 130-5.
12. Tenner S., Banks P. Acute pancreatitis: nonsurgical management. // World J Surg 1997; 21: 143-8.
13. United Kindom guidelines for the management of acute pancreatitis//-Gut.-1998.-42 (suppl. 2).-p. SI-S13.