

УДК 616.37-036.12-089

**ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПУТИ
СНИЖЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
ПЕРВИЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА**

И.А. Радионов, К.А. Краснов, В.И. Тарабрин, кафедра госпитальной хирургии
ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава»,
МУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово

С целью улучшения результатов оперативного лечения хронического панкреатита патогенетически обоснован и разработан метод лечения с применением антиоксидантных и метаболических препаратов. Проведено исследование с применением оксигенированного перфторана и эмоксипина.

With the purpose of improving the results of chronic pancreatitis' surgical treatment the treatment mode with using of antioxidant and metabolic medications has been pathogenetically proved and elaborated. The investigation with using of oxygenic perfluoran and emoxipine has been conducted.

Введение. Хронический панкреатит (ХП) – прогрессирующее заболевание поджелудочной железы (ПЖ), характеризующееся нарастающим распространением и появлением во время обострения признаков острого воспалительного процесса, постепенным замещением паренхимы органа соединительной тканью, развитием недостаточности экзо- и эндокринной функции железы [1, 5, 6, 11, 18]. Проблема первичного хронического панкреатита (ПХП) остается одной из актуальных и труднейших в современной хирургической панкреатологии и гастроэнтерологии [5, 15]. Основные причины прогрессирующего течения с постепенным нарастанием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) связаны с полиэтиологичностью и многогранностью патогенеза этого заболевания, сложностью терапии, требующей учета и коррекции всех звеньев и особенностей данной патологии, способных повлиять на хронический воспалительный процесс ПЖ [5, 6, 11].

Изучению проблемы послеоперационных осложнений в хирургическом лечении ПХП уделяется мало внимания, они составляют 20%, причём специфические – у 11,6% больных [13]. В целом, это и является одной из основных причин, препятствующих разработке патогенетически обоснованных способов комплексного лечения ПХП.

Одной из причин в функциональных и структурных нарушениях клеток ПЖ является повышение интенсивности свободнорадикального окисления, обусловленное нарушением микроциркуляции, снижением доставки кислорода и развивающейся гипоксией клеток [2, 12, 17, 18].

Вопрос об эффективности применения в терапии отдельных антиоксидантов с целью коррекции оксидативных нарушений и по сей день остается открытым [3, 7, 8, 9]. По мере развития ПХП, когда лечебный процесс не имеет эффекта, а масса применяемых препаратов не обладают патогенетической направленностью, весьма перспективным способом оптимизации баланса процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) может стать применение комплекса антиоксидантных и антигипоксантных препаратов.

Наряду с принятыми методами диагностики метаболических нарушений у больных ПХП представляет значительный интерес оценка выраженности оксидативных процессов. Для проведения адекватного и эффективного лечения ПХП необходимо учитывать элементы этиопатогенеза данной патологии, что позволит в большинстве случаев спрогнозировать течение и исход заболевания, наметить меры профилактики осложнений, обострений и рецидивов, а также, воздействуя на определенное звено патогенеза, снизить степень деструктивных изменений в ПЖ.

Целью настоящего исследования являлось патогенетическое обоснование схемы хирургического и послеоперационного консервативного лечения больных с первичным хроническим панкреатитом и эффективность применения комплекса антиоксидантного и метаболического препаратов.

Материал и методы исследования. Исследования проводились в Кузбасском областном гепатологическом центре на базе Городской клинической больницы № 3 им. М.А. Подгорбунского (г. Кемерово) и Кемеровской государственной медицинской академии за период с 2000 по 2007 г. Клиника располагает лечением 155 оперированных больных с ПХП, которым выполнены прямые вмешательства на ПЖ. В основу выполненной работы положен анализ лечения 65 больных с первичным хроническим кальцифицирующим панкреатитом, согласно марсельско-римской классификации (1989). Для реализации поставленных задач все пациенты сформированной группы получили стандартное и специфическое хирургическое и консервативное лечение.

16 (24,6%) больным в схему лечения после операции панкреатодуоденальной анастомоза на выключенной петле по Ру и гепатикодуоденальной анастомоза по поводу ПХП, вирусного гепатита С, гипертонической болезнью и продолженным стенозом терминального отдела гепатикохоледоха включили оксигенированный перфторан (ПФ) в комплексе с антиоксидантным препаратом эмоксипином (Э).

При операциях на ПЖ у 49 (75,4%) больных с вирусным гепатитом С применили новый способ хирургического вмешательства

при литиазе главного панкреатического протока ПЖ. Извлечение камня из протока осуществляли под контролем УЗИ аппаратом «Аloka-500» с конвексным датчиком 3,5 МГц и электронно-оптического преобразователя (ЭОП), в качестве которого использовали рентгеновский аппарат «Ziehm Exposcor 8000».

Также нами впервые исследован способ хирургического лечения главного панкреатического протока поджелудочной железы. После литоэкстракции в проток поджелудочной железы проводили полихлорвиниловую трубку на глубину бывшего расположения камня и через неё вливали эмульсию ПФ.

Для оценки интенсивности оксидативных процессов проводили определение продуктов ПОЛ в крови больных. Определяли содержание вторичных продуктов перекисидации – малоновый диальдегид (МДА) с тиобарбитуровой кислотой [4]. Кроме того, в сыворотке крови определяли суммарную антиоксидантную активность – АОА [14], содержание основного антиоксиданта сыворотки крови – церулоплазмينا (ЦП) [19], величину общей оксидантной активности (ООА), гидроперикись липидов (ГПЛ) [4]. В эритроцитах крови после предварительного гемолиза клеток определяли величину активности ключевых ферментов системы АОЗ – супероксиддисмутаза (СОД) и каталазы [10].

Результаты исследования обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента и критерия Т. Вилкоксона.

Результаты исследований. Во время операций у 49 (36,3%) пациентов при извлечении камня из вирсунгова протока, расположенного в головке ПЖ, когда этот этап вмешательства опасен такими осложнениями, как кровотечение, дополнительное травмирование вирсунгова протока и ткани железы с развитием посттравматического панкреатита, захват рентгеноконтрастного камня под контролем ЭОП позволял определить положение камня в нерассечённой части головки ПЖ при разведённых браншах металлического литоэкстрактора. Это невозможно сделать эффективно при УЗИ-контроле, а направление луча ЭОП между разведёнными браншами литоэкстрактора обеспечивало возможность видеть каждую браншу отдельно, что позволяло контролировать захват ими камня и исключало дополнительные травмы ГПП. («Способ хирургического вмешательства при литиазе главного панкреатического протока поджелудочной железы», патент РФ № 2301029 от 20.06.2007 г.). Таким образом, изобретённый способ расширял возможности выбора метода лечения больных с камнями в головчатой части ПЖ, уменьшал опасность возникновения осложнений, как во время вмешательства, так и в послеоперационном периоде.

С целью повышения качества лечения, снижения частоты осложнений и предупреждения в раннем послеоперационном периоде нарушений проходимости вирсунгова протока ПЖ с развитием болевого синдрома, путем снижения отека стенки травмированного протока в ПЖ нами исследован «Способ хирургического лечения главного панкреатического протока поджелудочной железы» (патент РФ № 2303412 от 27.07.2007 г.).

Для предупреждения болевого синдрома после операции, путем снижения отека стенки травмированного протока, создаваемого при извлечении камня во время операции, явлений посттравматического панкреатита и улучшения условий микроциркуляции в проток ПЖ проводили эластичную трубку на глубину бывшего расположения камня и вливали эмульсию ПФ в дозе, не превышающей объём полости протока.

При сравнении стандартной литоэкстракции из ГПП и запатентованных методик получены статистически значимые результаты улучшения результатов лечения (уменьшение кровоточивости во время операции и общей кровопотери, снижение процента острого посттравматического панкреатита и числа несостоятельности панкреатовирсунгоаноанастомоза и т. д.).

Оксигенированный ПФ в дозе 2 мл на 1 кг веса в комплексе с антиоксидантным препаратом – эмоксипином вводили внутривенно капельно по 3 мг/кг или 15 мл 1% раствора в сутки в течение 5–7 дней, а затем внутримышечно по 5 мл в течение 10–15 дней. Исследовали «Способ лечения хронического панкреатита» (патент РФ № 2295340 от 20.03.2007 г.). Целью являлось улучшение качества лечения при ПХП путем повышения антиоксидантного потенциала и устранения гипоксии ПЖ. Другим 16 больным применили стандартное хирургическое и консервативное лечение.

При метаболических нарушениях у больных ПХП было изучено состояние оксидативных процессов, что в итоге позволило оптимизировать методы медикаментозной коррекции в послеоперационном периоде.

Изменение маркеров оксидативного стресса у больных ПХП в зависимости от проводимого стандартного лечения и терапии перфтораном и эмоксипином до и после операции описано в таблице.

Таблица. Оценка эффективности антиоксидантной и метаболической терапии в послеоперационном периоде больных ПХП

Показатель	Здоровые	До операции	Эмоксипин + перфторан	Стандартная терапия	P
ООА, %	4,6±0,8 (n=15)	5,8±1,0 (n=20)	4,2±0,9 (n=16)	6,3±1,0 (n=16)	>0,05
МДА, нмоль/мл	7,6±0,53 (n=14)	12,5 ± 2,05 (n=20)	6,5 ± 1,9 (n=16)	12,5±1,39** (n=16)	<0,01
ГПЛ, усл.ед.	3,5±0,75 (n=14)	3,1±0,62 (n=20)	3,3±0,54 (n=16)	3,5±0,59 (n=16)	>0,05
Активность СОД эритроц., %	45,0±3,0 (n=16)	35,8±3,1 (n=20)	44,2±2,7* (n=16)	60,5±5,9* (n=16)	<0,05
Активность КАТ эритроц., %	71,5±6,5 (n=16)	54,3±6,8 (n=20)	72,2±7,1* (n=16)	51,5±6,1* (n=16)	<0,05
АОА плазмы крови, %	8,5±1,5 (n=15)	5,9±0,9 (n=20)	9,8±1,7 (n=16)	6,7±0,7 (n=16)	>0,05
Церулоплазмин, мг/л	340,7±12,8 (n=15)	365,7±23,4 (n=20)	377,2±25,7* (n=16)	261,7±20,3* (n=16)	<0,05

Примечания: достоверность различий показателей между группами с антиоксидантной и стандартной терапией выявлялась при: * $p < 0,05$; ** $< 0,01$.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что одновременное использование антиоксидантной и метаболической

терапии в послеоперационном периоде больных с ПХП оказало четко выраженный позитивный эффект. Снижение выраженности оксидативного стресса, маркерами которого являлись высокий уровень МДА и ООА в крови больных, сопровождалось у больных этой группы одновременным возрастанием антиоксидантной активности крови. Содержание МДА в крови больных после применения комплекса эмоксипина и перфторана снизилось в 2 раза ($p < 0,01$) от дооперационного уровня и достигло уровня, установленного в группе здоровых людей (доноров). Оптимальный уровень активности ключевых ферментов системы АОЗ – СОД и КАТ крови также свидетельствует о достаточной эффективности системы и установившемся равновесии оксидативных и антиоксидантных процессов. Весомым подтверждением достаточности антиоксидантного потенциала больных этой группы является и высокий уровень суммарной АОА сыворотки крови, в 1,6 раза ($p < 0,05$) превышающий значение, установленное в дооперационном периоде.

Сохранение повышенной концентрации ЦП сыворотки, на 10% превышающий контрольный уровень, в послеоперационном периоде больных ПХП после корректирующей терапии можно считать позитивным фактом, так как помимо роли «белка острой фазы», увеличение которого вполне логично после проведенной операции, этот фермент является единственным ферментом сыворотки, обладающим антиоксидантной активностью.

Следует отметить, что показатели крови больных группы сравнения, в которую входили пациенты с ПХП, получавшие лечение по обычной схеме, со статистической достоверностью свидетельствуют об углублении дисбаланса в соотношении оксидативных и антиоксидантных процессов, сопровождающих, как было установлено, развитие ПХП. Увеличение активности СОД на 69% ($p < 0,01$) от дооперационного значения на фоне одновременного увеличения ООА позволяет говорить об увеличении интенсивности оксидативных процессов, что, кроме ПХП, может быть дополнительно обусловлено операционным стрессом. Активность каталазы при этом на 30% ниже оптимального уровня, что может быть обусловлено высоким уровнем оксидативных процессов.

Снижение уровня ЦП в сыворотке больных группы сравнения едва ли может служить показателем отсутствия послеоперационного воспалительного процесса. Вполне вероятно, низкий уровень этого фермента в сыворотке больных обусловлен истощением антиоксидантного потенциала в процессе хронической патологии, операционного стресса и нарушения функции печени, где синтезируется ЦП.

В итоге, после проведенной антиоксидантной и антигипоксантной коррекции установленных при ПХП нарушений снижается активность прооксидантных систем и восстанавливается до оптимального уровня антиоксидантный потенциал крови больных. Полученные результаты могут быть обусловлены нормализацией оксигенации клеток ПЖ, улучшением метаболического обеспечения клеток и фосфолипидного состава клеточных мембран.

Наряду с ранее принятыми методами хирургического и консервативного лечения, у больных с ПХП после операций на ПЖ отработана патогенетически обоснованная схема комбинации хирургических и консервативных способов профилактики ранних и отдаленных осложнений. Данная схема в итоге позволила оптимизировать методы медикаментозной коррекции в послеоперационном периоде.

Выводы. 1. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что применение в хирургическом лечении новых методик при извлечении камней из вирсунгова протока, особенно расположенных в головке ПЖ в не вскрытой её части, а также применение препарата ПФ для профилактики посттравматического панкреатита способствует восстановлению пассажа панкреатического сока по ГПП, повышая качество лечения, снижая процент послеоперационных осложнений.

2. Включение в комплекс лечебных мероприятий при первичном хроническом кальцифицирующем панкреатите антиоксиданта эмоксипина и антигипоксанта перфторана, нормализующих процессы ПОЛ, обеспечивает надёжную защиту мембранных структур ацинарного аппарата ПЖ, является эффективным способом коррекции установленных оксидативных нарушений, обусловленных развитием этого заболевания. Оценка выраженности оксидативного стресса наряду с принятыми методами диагностики позволяют выявить степень метаболических нарушений, тяжесть патологии и оценить эффективность проводимого лечения.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Боженков Ю.Г., Щербюк А.Н., Шалин С.А. Практическая панкреатология - Москва: Медицинская книга, Н. Новгород, 2003. - 211 с.: ил.
2. Владимиров Ю.А. Физико-химические основы фотобиологических процессов / Ю.А. Владимиров, А.Я. Потапенко // Москва, «Высшая школа». - 1989. - 205 с.
3. Воронцова Н.Л., Барбараш О.Л., Бернс С.А. Свободнорадикальное окисление и миокард - Кемерово, Москва: Издательское объединение «Российские университеты», 2005. - 154 с.
4. Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Ельчанинова С.А. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. лаб. диагностика. - 1998. - № 6. - С. 10-14.
5. Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христин. - Донецк: «Лебедь», 2000. - 416 с.
6. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы: Руководство для врачей - М.: Медицина, 1995. - 512 с.
7. Евтихов Р.М., Журавлев В.А., Шулуто А.М. и др. Механическая желтуха. Хронический панкреатит // Москва-Иваново-Киров, 1999. - 256 с.
8. Ивашкин В.Т., Минасян Г.А. Лечение хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. - 1996. - № 4. - С. 10-17.
9. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Вопр. мед. химии. - 2001. - Т. 47. - № 3. - С. 288-300.
10. Мальцев Г.Ю., Васильев А.Г. Способ определения активности каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов на анализаторе открытого типа // Вопросы медицинской химии. - 1994. - Т. 40. - № 2. - С. 56-58.
11. Махов В.М. Этиологические аспекты диагностики и лечения хронического панкреатита // Российский медицинский журнал, 2002. - № 2. - С. 3-8.
12. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium medicum / приложение / выпуск № 1. - 2002. - Т. 4. - С. 23-26.
13. Нестеренко Ю.А., Глабай В.П., Шаповальянц С.Г. Хронический панкреатит. - Москва, 2000. - 182 с.



14. Промыслов М.В., Демчук М.Д. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопр. мед. химии. - 1990. - № 4. - С. 90-92.

15. Симаненков В.И., Кнорринг Г.Ю. Возвращаясь к проблеме хронического панкреатита // Клин. мед. - 2001. - № 10. - С. 54-59.

16. Софронов Г.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д. Проблема кровезаменителей – переносчиков кислорода: достижения и перспективы // В кн: Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в экспериментальной и клинической медицине. Всероссийская научная

конференция. - С.-Петербург. - 2001. - С. 73-77.

17. Bockman D.E., Muller M., Boehler M. et al. Pathological changes in pancreatic ducts from patients with chronic pancreatitis // Int. J. Pancreatol. - 1997. - Vol. 21, № 2. - P. 119-126.

18. Koninger J., Friess H., Muller M. et al. Duodenum preserving pancreatic head resection in the treatment of chronic pancreatitis // Roczn. Akad. Med. Białymst. - 2004. - Vol. 49. - P. 53-60.

19. Ravin H.A. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin // J. Lab. Clin. Med. - 1961. - Vol. 58. - P. 161-168.