

Я.И. ГРИГУС, О.Д. МИХАЙЛОВА, В.Ф. БУЛЫЧЕВ, А.Ю. ГОРБУНОВ

УДК 616.3-089-06:616.37-002-08:615.243

Ижевская государственная медицинская академия

Оценка эффективности даларгина в лечении постгастрорезекционного панкреатита

Григус Ян Ильичкандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела
426039, г. Ижевск, ул. Дзержинского, д. 61, кв. 9, тел.: (3412) 313-398, 8-909-713-50-63, e-mail: yagr@udmlink.ru

Изучена эффективность даларгина в комплексной терапии хронического панкреатита, развившегося после резекции желудка у больных язвенной болезнью. Показано положительное влияние даларгина на клиническое течение заболевания и функциональное состояние поджелудочной железы. Авторы связывают это с восстановлением микроциркуляции и антиоксидантным действием препарата. Согласно данным отдаленных наблюдений, эффект терапии сохранялся в течение года.

Ключевые слова: постгастрорезекционный панкреатит, даларгин, поджелудочная железа.

Y.I. GRIGUS, O.D. MIKHAILOVA, V.F. BULYCHEV, A.Y. GORBUNOV

Izhevsk State Medical Academy

Evaluation of dalargin effectiveness in the treatment of postgastroresectional pancreatitis

The efficacy of dalargin in the treatment of chronic pancreatitis, which developed after stomach resection in patients with peptic ulcer disease, was investigated. The positive effect of dalargin on the clinical course of disease and the functional state of the pancreas was found. The authors attribute this to the restoration of microcirculation and antioxidant action of the drug. According to long-term observations the effect of therapy was maintained throughout the year.

Keywords: postgastroresectional pancreatitis, dalargin, pancreas.

Резекция желудка остается в числе основных оперативных вмешательств при осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. Однако после резекции желудка у 14,3-24,1% больных развивается постгастрорезекционный панкреатит (ПП) [2, 3]. Это может быть следствием выключения антральной гормональной зоны и двенадцатиперстной кишки, играющих важную роль в координации деятельности пищеварительной системы [4, 5], а также результатом высокой нагрузки на поджелудочную железу (ПЖ) в связи с ее компенсаторно-приспособительной функцией после резекции желудка. Длительный болевой синдром и развитие внешне-секреторной панкреатической недостаточности существенно снижают качество жизни пациентов, требуют серьезной медикаментозной терапии.

В последние годы в коррекции различных патологических процессов, в том числе в ПЖ, рекомендуются природные пептиды и их синтетические аналоги. Одним из таких регуляторных

пептидов является аналог лей-энкеφαлина даларгин [6, 7]. Проведенные в стационарных условиях клинические испытания даларгина продемонстрировали его высокую активность в лечении обострений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [8]. Положительный терапевтический эффект препарата отмечен у больных острым панкреатитом [6, 7].

Цель нашей работы — изучение особенностей изменений функционального состояния ПЖ после резекции желудка и обоснование использования даларгина в лечении больных ХП.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 50 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки после резекции желудка с развившимся впоследствии ПП, из них у 27 больных проведена резекция — по Бильрот-1 и у 23 — по Бильрот-2. Исследование больных проводилось в сроки от 1 до 31 года

Рисунок 1.

Динамика содержания амилазы с исходно повышенным уровнем в процессе терапии даларгином (I) и традиционным лечением (II) (примечание: * — достоверность по отношению к исходному уровню; ** — достоверность по отношению к здоровым ($p < 0,05$)) г/л час

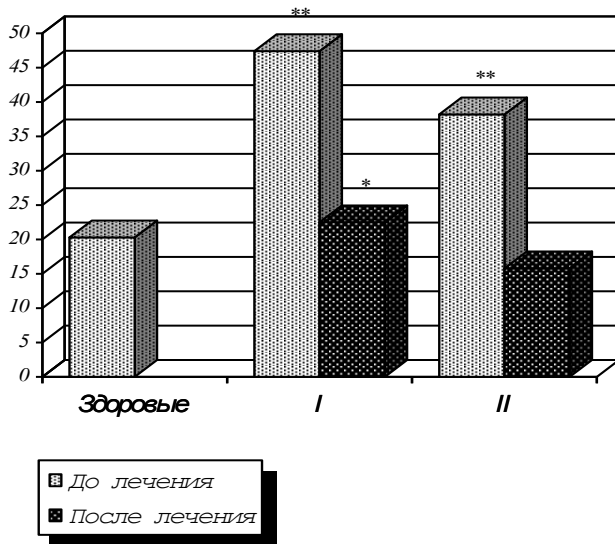
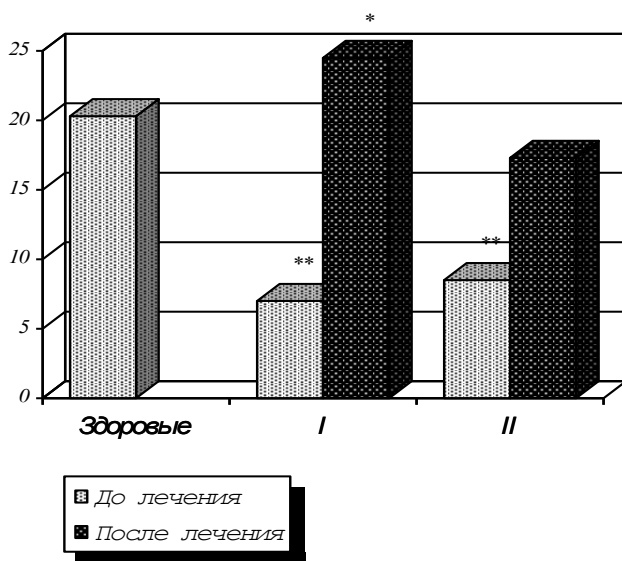


Рисунок 2.

Динамика амилазы с исходно пониженным уровнем в процессе терапии даларгином (I) и традиционным лечением (II) (примечание: * — достоверность по отношению к исходному уровню; ** — достоверность по отношению к здоровым ($p < 0,05$))



после оперативного вмешательства. Больные были в возрасте от 26 до 71 года. Мужчин было 45 (90%), женщин — 5 (10%). Длительность заболевания язвенной болезнью до операции составила от 1 до 39 лет.

Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, тяжести течения, выраженности болевого синдрома,

длительности течения панкреатита, по частоте сопутствующей патологии: 25 больных группы наблюдения получали в комплексной терапии даларгин ежедневно в дозе 1 мг внутримышечно 2 раза в день, курсовая доза даларгина составляла 20-30 мг; 25 больных группы сравнения получали традиционную терапию, включающую спазмолитики, М-холинолитики, ингибиторы протонной помпы, ферментные препараты.

Диагноз ставился на основании анамнестических, объективных и лабораторных данных, данных ультрасонографии, фиброгастродуоденоскопии, интрагастральной pH-метрии и компьютерной томографии. Экзокринную функцию ПЖ оценивали по уровню амилазы, липазы и трипсина в сыворотке крови, диастазы мочи; эндокринную функцию — по уровню инсулина и С-пептида в сыворотке крови. Амилазу в сыворотке крови и диастазу в моче определяли методом Каравая, липаза определялась унифицированным методом. Трипсин, инсулин и С-пептид, а также ТТГ, T_3 , T_4 , кортизол и гастрин в сыворотке крови определялись радиоиммунологическим методом. Активность процессов перекисного окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Состояние микроциркуляции оценивали с помощью конъюнктивной биомикроскопии на щелевой лампе ЩЛ 2Б БП по методу В.С. Волкова (1977).

Результаты лабораторно-инструментальных исследований больных сравнивали с данными 15 практически здоровых лиц. Данные обрабатывались методом вариационной статистики, для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента, для выявления зависимости между показателями — метод корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение

В процессе комплексной терапии с применением даларгина полностью удалось снять болевые ощущения у 21 (84%) из 25 больных. Уменьшение болевого синдрома отмечено в основном к 3-4-му дню терапии, а исчезновение — на 5-6-й день. При традиционной терапии удалось снять полностью болевой синдром у 72% больных, уменьшение болевого синдрома происходило в основном к 5-7-му дню лечения.

Комплексная терапия с применением даларгина способствовала уменьшению или устранению диспепсических жалоб. Наиболее быстро в группе наблюдения исчезали тошнота, чувство тяжести и распирания в подложечной области. Несколько медленнее проходила отрыжка. Улучшение аппетита отмечено у 80% обследуемых группы наблюдения. Даларгин способствовал нормализации стула у больных: запоры прошли у всех больных, кашицеобразный стул стал оформленным. В группе сравнения тошнота, вздутие живота проходили или уменьшались медленнее.

Применение даларгина отчетливо снимало болезненность при пальпации брюшной стенки у 84% больных, в частности, в области проекции ПЖ, в зоне Шоффара, Губергрица — Скульского, но несколько позже обратного развития спонтанного болевого синдрома.

У больных группы наблюдения базальный уровень амилазы крови был повышенным в 17,85% случаев, пониженным — в 21,4% случаев. В группе сравнения повышенный уровень амилазы в сыворотке крови выявлен в 37,5% случаев, пониженный — в 37,5%. У всех больных с недостаточной секреторной функцией ПЖ при ультразвуковом исследовании выявлено повышение эхогенности структуры органа, что указывает на развитие склеротических процессов в ткани железы как результат ранее перенесенных обострений заболевания.

В процессе лечения мы наблюдали разнонаправленную динамику уровней ферментов крови (рис. 1, 2). У больных с повышенным содержанием амилазы в крови уровень ее

Таблица 1.

Динамика уровня липазы и трипсина в крови больных ПП в процессе терапии

Обследованные группы	Период исследования	Липаза (ед.)	Трипсин (нг/мл)
Группа сравнения	до лечения	1,24±0,11* (n=11)	620,2±9,8* (n=10)
	после лечения	0,64±0,09** (n=10)	510,9±11,6** (n=11)
Группа наблюдения	до лечения	1,27±0,12* (n=9)	840,6±9,8* (n=10)
	после лечения	0,5±0,07** (n=8)	380,8±11,1** (n=9)
Здоровые		0,78±0,14 (n=10)	225,6±17,2 (n=10)

Примечание: n — количество обследованных; * — достоверность по отношению к здоровым (p<0,05);

** — достоверность по отношению к исходному уровню

Таблица 2.

Динамика уровня инсулина в крови больных ПП в процессе терапии (мкед/мл)

Группа обследованных	Уровень инсулина	До лечения	После лечения
Группа сравнения	Исходно снижен	6,02±0,86 (n=8)	6,92±0,41 (n=9)
	Исходно повышен	16,25±1,25* (n=12)	17,73±1,0 (n=10)
Группа наблюдения	Исходно снижен	5,93±0,56* (n=7)	6,46±0,41 (n=8)
	Исходно повышен	12,88±1,06* (n=13)	14,52±0,96 (n=11)
Здоровые		8,83±0,96 (n=10)	

Примечание: n — количество обследованных; * — достоверность по отношению к здоровым (p<0,05)

Таблица 3.

Динамика уровня гормонов в крови больных постгастрорезекционным панкреатитом в процессе терапии

Группа обследованных	Период исследования	Кортизол (нмоль/л)	Гастрин (нг/л)	T ₃ (нмоль/л)	T ₄ (нмоль/л)	ТТГ (мед/л)
Группа сравнения	до лечения	483,6±19,7* (n=12)	66,86±7,5 (n=9)	1,58±0,13 (n=11)	118,2±9,8 (n=10)	1,81±0,32 (n=8)
	после лечения	398,9±23,8 (n=9)	71,95±4,9* (n=10)	1,81±0,17 (n=10)	99,9±11,6 (n=11)	1,7±0,29 (n=7)
Группа наблюдения	до лечения	480,3±21,7* (n=10)	76,3±3,8* (n=7)	1,8±0,09 (n=9)	120,6±9,8 (n=10)	2,31±0,41 (n=7)
	после лечения	461,2±18,0* (n=11)	61,2±5,7 (n=13)	2,01±0,2 (n=8)	118,8±11,1 (n=9)	2,1±0,34 (n=6)
Здоровые		364,75±22,3 (n=15)	52,8±3,91 (n=15)	1,82 ±0,14 (n=10)	124,68±17,2 (n=10)	2,19±0,47 (n=10)

Примечание: n — число наблюдений; * — достоверность по отношению к здоровым (p<0,05)

достоверно снизился в процессе лечения в обеих группах, у больных с пониженным базальным уровнем амилазы крови отмечено его повышение в процессе курсового лечения далаггином, изменение уровня амилазы в группе сравнения было незначительным (рис. 2).

Повышение уровня амилазы можно объяснить стимулирующим действием далаггина на клетки ПЖ. Далаггин стимулирует процессы клеточного деления и синтеза ДНК, устраняет развитие эритроцитов и микротромбозов, улучшает микроциркуляцию в ПЖ, предупреждает развитие межацинарного и внутриклеточного отека в неповрежденном сегменте железы [9-11].

При исследовании трипсина в сыворотке крови выявлено повышение его у всех обследованных больных ПП. В ходе терапии концентрация трипсина в крови в обеих группах до-

стоверно снижалась (табл.1). Активность липазы у обследованных больных исходно была повышена и в процессе лечения уменьшилась в обеих группах пациентов.

По данным копрологических исследований, у 23 больных (46%) отмечена амилорея, у 12 (24%) — креаторея и у 7 (14%) — стеаторея. В процессе терапии отмечается положительная динамика копрограммы: в группе сравнения количество больных с креатореей уменьшилось на 50%, с амилореей — с 13 до 7 человек, со стеатореей — с 4 до 2 человек; в группе наблюдения количество больных с креатореей уменьшилось с 6 до 2 человек, с амилореей с 10 до 4 человек и со стеатореей — с 3 до 1 человека.

Как показывают данные табл. 2, у 55,8% больных содержание инсулина в крови было повышено в сравнении со здоровыми лицами, а у 33,2% больных отмечено снижение его уровня.



Снижение базального уровня инсулина было отмечено у больных со склеротическими изменениями ПЖ, установленными при эхографии. Секретция инсулина как с исходным низким, так и с исходно повышенным его уровнем незначительно увеличивалась в обеих группах больных в ходе лечения.

Способность ПЖ вырабатывать инсулин в полной мере отражает определение концентрации С-пептида в сыворотке крови [12]. Нами не выявлено существенных отличий уровня С-пептида у обследованных больных от здоровых лиц: в контрольной группе он составил $0,3 \pm 0,09$ пмоль/мл, в группах наблюдения и сравнения — $0,37 \pm 0,06$ пмоль/мл и $0,34 \pm 0,03$ пмоль/мл соответственно. В ходе терапии в обеих группах отмечена тенденция к росту концентрации С-пептида в сыворотке крови. Повышение уровней инсулина и С-пептида можно связать со стимулирующим действием терапии на островковую ткань, улучшением метаболизма ткани ПЖ, восстановлением микроциркуляции. Так, по данным биомикроскопии конъюнктивы, в группе наблюдения конъюнктивальный индекс достоверно уменьшился с $6,23 \pm 0,68$ до $4,21 \pm 0,28$ (у здоровых он был $1,88 \pm 0,23$) и в группе сравнения имел тенденцию к снижению (с $6,26 \pm 0,66$ до $5,33 \pm 0,44$).

Уровень гастрина у обследованных нами больных был достоверно выше в сравнении со здоровыми лицами (табл. 3). Повышение содержания гастрина в крови возможно обусловлено не только атрофическими поражениями слизистой культуры желудка, сопровождающимися низкой концентрацией соляной кислоты, но и высоким содержанием трипсина в крови, способствующего образованию активного гастрина [13]. Установлена зависимость изменений уровня гастрина от вида проводимой терапии. Так, в группе сравнения отмечалась тенденция к повышению его уровня, а в ходе лечения далагарином — тенденция к его снижению.

По нашим данным, базальный уровень кортизола у больных был выше, чем у здоровых (табл. 3). В процессе лечения в обеих группах больных наблюдалась тенденция к снижению уровня кортизола в крови. Учитывая, что кортизол является одним из стрессовых гормонов [12, 14, 15], мы склонны считать, что гиперкортизолемиа у больных в большей мере имела стрессовое происхождение и уменьшалась с купированием болевого синдрома.

У больных базальный уровень T_3 был ниже, а в содержании T_4 существенных изменений не отмечено (табл. 3). В процессе лечения в обеих группах больных наблюдалось увеличение уровня T_3 . Уровень ТТГ у больных ПП практически не отличался от здоровых лиц. Проводимая терапия в обеих группах больных приводила к снижению его концентрации в крови.

Содержание МДА в крови, указывающего на активность процессов перекисного окисления липидов, в обеих группах больных было повышено по сравнению со здоровыми. После проведенного курса терапии далагарином количество его в крови уменьшилось с $9,05 \pm 0,51$ до $6,48 \pm 0,44$ ммоль/л ($p < 0,05$), в то время как в группе больных, получавших традиционную терапию оно изменялось незначительно. Это мы связываем с выраженным антиоксидантным действием далагарина.

Для оценки эффективности терапии, по данным отдаленных результатов, нами проведено наблюдение за 31 больным в течение двух лет после курса терапии, при этом 15 больных были из группы наблюдения, а 16 пациентов — из группы сравнения. После стационарного лечения больные находились на диспансерном учете. Рецидивы заболевания наступили в течение двух лет в группе сравнения у 9 (56,3%), а у больных группы наблюдения обострение заболевания отмечено у 6 (40%). При этом рецидивы заболевания в группе сравнения чаще наступали в первые месяцы после выписки из стационара и в целом в течение года частота их составила 43,8%. В груп-

пе наблюдения рецидивы заболевания возникали на 2-м году после стационарного лечения.

Причиной наступления рецидива заболевания большинство больных (39,5%) отметило нарушение режима питания, физические нагрузки и нервно-психическое перенапряжение. В группе сравнения из 9 больных с обострением ПП 7 больным (77,8%) было проведено стационарное лечение, тогда как в группе наблюдения стационарно пролечено 3 (50%) из 6 больных.

Выводы

1. При включении далагарина в состав комплексной терапии у больных ПП ликвидируются или уменьшаются болевой синдром и диспепсические явления, одновременно отмечается ряд положительных изменений и со стороны функционального состояния ПЖ.

2. В ходе терапии происходит снижение повышенного уровня гастрина и кортизола в периферической крови.

3. Выявлена выраженная антиоксидантная активность далагарина, что может являться одним из патогенетических механизмов его лечебного действия.

4. Применение далагарина при ПП по данным ближайших и отдаленных наблюдений превосходило по эффективности традиционную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жижин Ф.С., Капустин Б.Б. Однорядный антирефлюксный анастомоз при трубчатой резекции желудка // Материалы конфер. «Актуальные аспекты госпитальной хирургии». — Ижевск, 2000. — С. 21-24.
2. Помелов В.С., Барамидзе Г.Г. Диагностика, профилактика и лечение постгастрорезекционного рефлюкс-гастрита // Хирургия. — 1994. — № 5. — С. 32-35.
3. Вахрушев Я.М., Иванов Л.А. Постгастрорезекционные синдромы. — Ижевск, «Экспертиза», 1998. — 139 с.
4. Уголев А.М. Энтеринальная (кишечная гормональная) система. — Наука, Л., 1978, 315 с.
5. Вахрушев Я.М. Новые подходы к изучению функциональных связей желудочно-кишечного тракта с железами внутренней секреции // Тер. архив. — 1985. — № 9. — С. 98-102.
6. Георгадзе А.К., Бузенков С.В., Джакия А.К. и др. Особенности диагностики и лечения жирового панкреонекроза // Хирургия. — 1991. — № 4. — С. 11-14.
7. Пенин В.А., Титов М.И., Титов В.Н. и др. Механизм действия и перспективы применения нового отечественного аналога энкефалина — далагарина в комплексном лечении острого панкреатита // Сб. науч. трудов «Острый панкреатит». — Москва, ММСИ, 1986. — С. 20-25.
8. Алексеенко С.А., Тимошин С.С. Влияние блокаторов H2-рецепторов гистамина и далагарина на репаративные процессы слизистой оболочки гастродуоденальной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. — 1996. — № 9. — С. 52-54.
9. Титов М.И., Виноградов В.А., Беспалов Т.Д. и др. Далагарин — пептидный препарат с цитопротективным действием // Бюлл. ВКНЦ АМН СССР. — 1985. — № 2 — С. 72-76.
10. Виноградов В.А., Полонский В.М. Далагарин — наиболее активный синтетический аналог эндогенных опиоидов для лечения язвенной болезни (итоги пятилетнего поиска) // Бюлл. ВКНЦ АМН СССР. — 1986. — № 2. — С. 62-63.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru