

В. М. Демидов, А. М. Торбинський, С. М. Демидов, А. В. Левитський

ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОПЕПТИДІВ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ СПАЙКОУТВОРЕННЯ

Одеський державний медичний університет

Останніми роками неухильно збільшується кількість хворих на гострі панкреатити, значну кількість з яких становлять гострі деструктивні панкреатити (ГДП) [1–3]. У сучасній терапії хворих на ГДП застосовують лише препарати, здатні нормалізувати зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози (ПЗ), що, принаймні, виправдано тривалістю і клінічним перебігом захворювання [4; 5]. Але останнім часом з'являються дані щодо залучення печінки до патологічного процесу за умов ГДП і розвитку синдрому поліорганної недостатності у зазначеного контингенту хворих, що значно ускладнює перебіг захворювання [5; 6]. Проблема лікування хворих на ГДП набуває все більшої актуальності, адже статистичні дані свідчать про збільшення захворюваності та кількості ускладнень у пацієнтів за умов цієї патології.

Розробку і широке впровадження в клінічну практику ендовідеохірургічних технологій можна вважати одним із найбільш значущих досягнень сучасної медицини. Особливої популярності набули лапароскопічні методи діагностики і лікування. З накопиченням досвіду лапароскопічних операцій (ЛО) істотно розширилися показання до їх виконання. Отже, останніми роками акцент при комплексному лікуванні хворих на ГДП тяжіє до використання малоінвазивних (ендоскопічних) методів діагностики та лікування — встановлення стентів, вилучення конкрементів з панкреатичної протоки, папілосфінктеротомії [2; 3; 7]. Наш

досвід, а також дані провідних вітчизняних хірургічних клінік [3; 8; 9] свідчать про те, що післяопераційний період у цих хворих перебігає тяжче і супроводжується вираженим больовим синдромом, парезом кишечника і проявами ендотоксикозу.

Покращання результатів лікування пов'язане також із застосуванням у комплексній терапії препаратів — синтетичних аналогів опіоїдних нейропептидів даларгіну та сандостатину, яким притаманні регуляторні властивості впливу на функціонування підшлункової залози, виходячи з їх походження [4; 10; 11] та показаних позитивних ефектів за умов ураження паренхіми залози при гострому панкреатиті [5; 12; 13]. Вважають, що нейропептиди підсилюють репаративні процеси при гострому ураженні клітин підшлункової залози, надають антиоксидантної, мембраностабілізуючої та антистресорної дії за умов зазначеної патології [12; 14–16]. Поєднання позитивних ефектів опіоїдних пептидів з перевагами малоінвазивних оперативних втручань було використано нами для покращання результатів лікування хворих на ГДП.

Останніми роками нами було помічено також формування спайкової хвороби (СХ) у ранньому післяопераційному періоді у даного контингенту хворих, що є тяжким ускладненням при ЛО. Запобігання розвитку СХ у післяопераційному періоді становить актуальну і дуже важливу проблему для всієї абдомінальної хірургії протягом тривалого

часу [17; 18]. Інтраабдомінальні адгезії є наслідком будь-яких оперативних втручань на органах черевної порожнини, що нерідко спричинює подальшу інвалідизацію хворих, а також значне погіршення їх якості життя в післяопераційному періоді через формування хронічного больового синдрому [19; 20]. Частота розвитку післяопераційних спайок становить 60–95 % при загальнохірургічних операціях, а також до 97 % — після нелапароскопічних операцій на органах малого таза [19; 21–23]. Післяопераційне утворення спайок відзначається після всіх типів хірургічної травми незалежно від характеру впливу на тканини.

Впродовж останніх років застосовуємо нову тактику оптимізації лікування хворих на ГДП, використовуючи синтетичні препарати нейропептидів. Враховуючи фармакодинамічні та біохімічні обмеження, які неодмінно постають на шляху великих за розміром молекул нейропептидів у кровоносному руслі та лімітують термін реалізації ними панкреатопротекторних ефектів, нами застосовано два шляхи введення препаратів — внутрішньовенний та внутрішньобурсальний. Метою цього повідомлення є результати ефективності внутрішньовенного та внутрішньобурсального введення даларгіну та сандостатину у хворих на ГДП.

Додатково вивчали комплексний профілактичний вплив нейропептидів впродовж ЛО щодо профілактики формування СХ у ранньому післяопераційному періоді.



Матеріали та методи дослідження

Протягом 2001–2003 рр. у відділеннях хірургії МКЛ № 2 і МКЛ № 10 м. Одеси з використанням ендовідеохірургічного обладнання фірм «Карл Шторц» і «Етикон» виконано 23 ЛО з приводу ГДП. Вік хворих становив від 36 до 50 років. Остаточний діагноз ГДП визначали після комплексного клініко-лабораторного обстеження хворих, аналізу даних ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії, оглядової рентгенограми панкреатичної ділянки, показників біохімічного та загальноклінічного дослідження крові. Загальноприйнятими методами у сироватці крові хворих визначали активність амілази, ліпази, трипсину та інгібітора трипсину. Проводили ретельне фізикальне дослідження. Визначали інтенсивність болю, його локалізацію та тривалість. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини проводили за допомогою ультразвукової багатоцільової скануючої системи "Echovision SSD-250" ("Aloka"). Ультразвукове дослідження використовували при інтенсивному больовому синдромі в епігастральній зоні, пальпаторному визначенні больових відчуттів у проекції залози або в разі необхідності визначення пухлиноподібного утворення.

Виділяли такі групи дослідження: контрольна група — практично здорові особи-донори ($n=19$); I група — хворі на ГДП, яким застосовували загальноприйнятту тактику лікування — ЛО та подальше післяопераційне лікування ($n=9$); II група — хворі на ГДП ($n=14$), яким при ЛО з лікувальною метою, а також для запобігання надлишковому спайкоутворенню в післяопераційному періоді розчини даларгіну та сандостатину вводили внутрішньовенно

(один раз на добу, об'ємом 0,02 мл протягом 5 діб або більше до зникнення основного симптомокомплексу) та в сальникову сумку (5%-ні розчини — 0,005 г сухої речовини) через мікроіригатор, який встановлювали під час лапароскопічного втручання. У післяопераційному періоді всім хворим проводилася інтенсивна інфузійно-корективна й антибактеріальна терапія.

Отримані дані обраховувалися статистично.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ГДП за умов застосування різних методик лікування спостерігалася скорочення тривалості болю впродовж доби (у 55 і 93 % хворих відповідно I та II груп). При лікуванні ГДП із парентеральним і внутрішньобурсальним введенням даларгіну та сандостатину суттєво (втричі, $P<0,01$) зростала кількість хворих, у яких внаслідок лікування зникали больові відчуття. За цих умов зменшувалася також кількість пацієнтів, які відчували слабкий, помірний та інтенсивний біль (в 1,6 разу, $P<0,05$). Враховуючи тривалість болю, його інтенсивність, а також зміни кількості хворих з болем різної інтенсивності до початку та після проведеного лікування, значно ефективнішою за цим критерієм була методика лікування, яке призначали пацієнтам II групи, порівняно з базовою терапією ($P<0,05$).

Перебіг ГДП у хворих характеризувався зміною ферментативної активності сироватки крові, про що свідчили показники гіперліпаземії, гіперамілаземії та гіпертрипсинемії, а також зниження активності інгібітора трипсину ($P<0,01$ стосовно відповідних показників у відносно здорових осіб). Застосування базової терапії впродовж 7 днів сприяло зменшенню активності ліпази, амілази ($P<0,05$) та трипсину ($P<0,05$), а також зростанню активності

інгібітора трипсину ($P<0,05$). За умов додавання до базової терапії парентерального та внутрішньобурсального введення даларгіну та сандостатину досліджувані показники суттєво відрізнялися від тих, що ми їх отримали лише за умов застосування базової терапії ($P<0,05$).

У всіх хворих на ГДП при УЗД реєструвалася дифузна гіперехогенність та неоднорідність структури зображення тканини підшлункової залози різного ступеня, ознаки набряку залози були помітні у 7 пацієнтів.

Під час УЗД у 86 % хворих на ГДП, яким додатково до базової терапії вводили даларгін і сандостатин, відмічалися низька інтенсивність ехосигналу та неоднорідна структура зображення. В інших осіб реєструвалася висока інтенсивність ехосигналу та неоднорідна структура зображення тканини залози. Збільшення розмірів жовчного міхура внаслідок проведеного лікування відзначалося лише у 3 пацієнтів II групи. Пацієнти II групи, яким внутрішньовенно та внутрішньобурсально вводили даларгін і сандостатин, перебували в хірургічному стаціонарі в середньому на 7–9 діб менше порівняно з пацієнтами, яким застосовували лише базову терапію ($P<0,05$).

Слід зазначити, що у жодного з 14 пролікованих нами хворих II групи (яким при ЛО внутрішньобурсально вводили даларгін і сандостатин) не відзначався розвиток післяопераційної СХ протягом спостереження від 2 міс до 2 років. За відсутності цього впливу відзначалися післяопераційні спайки в 56 % хворих I групи (5 осіб із 9), що характеризувалися розвитком тривалого больового синдрому.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про виражену ефективність комплексного методу лікування хворих на ГДП — додавання до тради-



ційної базової терапії внутрішньовенного та внутрішньобурсального введення розчинів нейропептидів — даларгіну і сандостатину. Перевага комплексного методу лікування полягає в ефективнішій та швидшій нормалізації активності панкреатичних ферментів сироватки крові, усуненні больового симптомокомплексу, нормалізації даних УЗД тканини підшлункової залози. До цього слід додати, що запропонований та впроваджений нами спосіб дренажу сальникової сумки впродовж ЛО з подальшим введенням в її порожнину розчинів нейропептидів дозволяє з високою ефективністю запобігати розвитку СХ у ранньому післяопераційному періоді. Раніше нами приблизно з такою ж ефективністю застосовувалася методика профілактики післяопераційного спайкоутворення шляхом дренажу сальникової сумки впродовж ЛО з подальшим введенням у її порожнину розчинів даларгіну, фібринолізину та фраксипарину [24].

Таким чином, наші оригінальні лікувально-профілактичні заходи при лікуванні пацієнтів, хворих на ГДП, сприятимуть значному економічному та соціальному ефектам, оскільки вже на підставі наших даних в разі застосування методу комплексного лікування, яке ми пропонуємо, кожен хворий перебуває в лікарні в середньому на 7–9 діб менше. Соціальна ефективність впровадженого методу лікування ГДП і запобігання спайкоутворенню також зрозуміла, якщо взяти до уваги найбільш працездатний вік хворих на ГДП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойко Ю. Г. Актуальные аспекты острого деструктивного панкреатита // Архив патологии. — 1998. — Т. 60, № 1. — С. 64-67.
2. Ивашкин В. Т. Прогноз развития гастроэнтерологии на ближайшие 10 лет // Рос. журн. гастроэнтерол.,

гепатологии и колопроктологии. — 2001. — Т. 11, № 1. — С. 7-13.

3. *Острый* панкреатит и травмы поджелудочной железы / Р. В. Ващето, А. Д. Толстой, А. А. Курыгин и др. — СПб.: Питер, 2000. — 309 с.

4. *Патент* 3393 А Україна. МПК А61В17/00. Спосіб лікування гострого панкреатиту / М. Ю. Нечитайло, В. Є. Вансович, Б. І. Дмитрієв, В. М. Демидов. Заявлено 12.05.99; Опубл. 15.02.01. — Бюл. № 1.

5. *Применение* сандостатина в комплексном лечении острого панкреатита и его осложнений / В. Ф. Саенко, В. И. Лупальцов, Г. Ф. Бабенков и др. // Клин. хирургия. — 1999. — № 10. — С. 5-7.

6. *Лечение* острого панкреатита на ранней стадии заболевания: Учеб. пособие / С. Ф. Багненко, Н. В. Рухляда, А. Д. Толстой и др. — СПб., 2002. — 22 с.

7. *Эффективность* современных технологий при остром деструктивном панкреатите / А. С. Тутов, В. Д. Затолокин, С. С. Кочуев и др. // Тез. докл. 7-го Моск. междунар. конгр. по эндоскопической хирургии. — М., 2003. — С. 398-399.

8. Демидов В. М., Демидов С. М. Наш опыт внутрибурсального введения даларгина и сандостатина при лапароскопических вмешательствах у больных панкреонекрозами // Там же. — С. 125-126.

9. Демидов В. М., Кулиш С. А., Левитский А. В. Наш опыт лечения острого панкреатита у больных, оперированных по поводу хронического калькулезного холецистита // Анналы хирург. гепатологии. — 2003. — Т. 8, № 2. — С. 291-292.

10. *Влияние* регуляторных пептидов на эндокринную функцию поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите / В. В. Цвиркун, В. П. Григорьевский, К. В. Босманов, В. С. Бочарова // Бюл. эксперим. биол. мед. — 1989. — Т. 108, № 12. — С. 748-751.

11. *Combination* of continuous subcutaneous infusion of insulin and octreotide in Type 1 diabetic patients / D. Bruttomesso, C. Fongher, B. Silvestri et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 51, N 2. — P. 97-105.

12. *The role* of octreotide and somatostatin in acute and chronic pancreatitis / W. Uhl, S. E. Anghelacopoulos, H. Friess, M. W. Buchler // Digestion. — 1999. — Vol. 60, Suppl. 2. — P. 23-31.

13. *Efficacy* of somatostatin and its analogues in the treatment of acute pancreatitis: clinical retrospective study / G. Citone, S. Perri, M. Jr. Nardi et al. // G. Chir. — 2001. — Vol. 22, N 4. — P. 139-149.

14. *Octreotide* (somatostatin analog) treatment reduces endothelial cell dysfunction in patients with diabetes mellitus / A. Clemens, M. S. Klevesath,

M. Hofmann et al. // Metabolism. — 1999. — Vol. 48, N 10. — P. 1236-1240.

15. *Traumatic* pancreatitis: method and effects of i. v. fluids and Sandostatin / H. M. Delany, K. B. Ali, A. A. Trocino et al. // J. Surg. Res. — 1996. — Vol. 60, N 1. — P. 41-48.

16. *Management* of severe acute pancreatitis with a somatostatin analog in a patient undergoing surgery for dissecting thoracic aneurysm: report of a case / J. Matsumoto, W. Kimura, M. Kawachi et al. // Surg. Today. — 1999. — Vol. 29, N 9. — P. 911-914.

17. Воробьев А. А. Профилактика спаечной болезни брюшной полости // Хирургия. — 1998. — № 3. — С. 65-67.

18. Семенов В. А., Бомбушкар І. С., Мірошніченко Є. Ю. Профілактика спайкового процесу органів черевної порожнини в експерименті // Укр. мед. альманах. — 2000. — Т. 3, № 3. — С. 136-138.

19. Кригер А. Г., Андрейцев И. Л., Воскресенский П. К. Острая спаечная кишечная непроходимость: возможности диагностики и лечения лапароскопическим методом // Эндоскоп. хирургия. — 2002. — № 11. — С. 41-45.

20. *Профілактика* злукового процесу органів черевної порожнини / Т. В. Семенова, І. С. Бомбушкар, Є. Ю. Мірошніченко та ін. // Шпит. хірургія. — 2000. — № 1. — С. 130-133.

21. Рон Бен-Авраам, Рабау М., Клюгер И. Внутрибрюшные спайки // Междунар. мед. журнал. — 1998. — № 5. — С. 422-427.

22. *Резекция* печени: течение послеоперационного периода и использование аналога соматостатина (сандостатина) для предупреждения развития осложнений / А. Н. Северцев, Е. Н. Шуплова, М. В. Ремизов, В. Е. Александров // Хирургия. — 2001. — № 11. — С. 61-65.

23. *Octreotide* prevents postoperative adhesion formation by suppressing peritoneal myeloperoxidase activity / E. Alatas, O. Gunal, O. Alatas, O. Colak // Hepatogastroenterology. — 2000. — Vol. 47. — P. 1034-1036.

24. *Внутрішньобурсальне* введення розчинів нейропептидів при лапароскопічних операціях з приводу гострого деструктивного панкреатиту з лікувальною та профілактичною метою для запобігання розвитку післяопераційної спайкової хвороби / В. М. Демидов, С. М. Демидов, С. О. Кулиш та ін. // Шпит. хірургія. — 2003. — № 2. — С. 61-64.

