ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Д.Б. Демин, М.С. Фуныгин, А.А. Чегодаева, Ю.Ю. Солодов

ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия

Демин Дмитрий Борисович,

зав. кафедрой факультетской хирургии, д-р мед. наук, профессор,

460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6,

тел. 8 912 849 10 43,

e-mail: demindb@yandex.ru,

Фуныгин Максим Сергеевич,

аспирант кафедры факультетской хирургии,

Чегодаева Алена Алексеевна,

аспирант кафедры факультетской хирургии,

Солодов Юрий Юрьевич,

аспирант кафедры факультетской хирургии

В условиях экспериментального острого панкреатита у 60 морских свинок и при лечении 89 пациентов с острым панкреатитом показано, что применение тиоктовой кислоты позволяет значительно снизить проявления ишемического симптомокомплекса, выраженность свободно-радикальных процессов и улучшить результаты лечения больных. Представлен способ малоинвазивного доступа под интраоперационной ультразвуковой навигацией, позволяющий выполнять одномоментную санацию и дренирование полостных образований, содержащих в просвете, кроме жидкости, некротические ткани. Способ эффективен, технически выполним в любом хирургическом стационаре, экономически целесообразен, так как не требует приобретения дополнительного оборудования. Комплекс применяемых лечебных мероприятий позволил снизить послеоперационную летальность при панкреонекрозе до 9% в течение последних 3 лет.

Ключевые слова: острый панкреатит, тиоктовая кислота, минидоступ, ультразвуковая навигация.

INNOVATIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS

D.B. Demin, M.S. Funyguin, A.A. Chegodaeva, Yu.Yu. Solodov

Orenburg State Medical Academy

In conditions of experimental acute pancreatitis of 60 guinea pigs and during the treatment of 89 patients with acute pancreatitis it was shown that the use of thioctic acid significantly reduces the manifestations of ischemic symptom, the severity of free radical processes and improves the patient's outcomes. The way for minimally invasive interventions under intraoperative ultrasound navigation consists in layered implementation of minimally invasive access of 2-3 cm in length, followed by the establishment of liquid aspiration from the wound channel of necrotic detritus, while emptying and draining the cavity under ultrasound control. The method allows one-step sanitation and drainage of cavity formations containing purulent dense necrotic tissue. This method is efficient, technically feasible in any surgical department, economically rational, since it does not require the purchase of additional surgical equipment. This complex of therapeutic measures allowed to reduce postoperative mortality in case of necrotizing pancreatitis to 9% during the last three years.

Keywords: acute pancreatitis, thioctic acid, minimal access, ultrasound navigation.

Введение

Острый панкреатит (ОП) остается одной из актуальных проблем экстренной абдоминальной хирургии, удерживая третье место в структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной по-

лости [1,7,8]. До настоящего времени нет полной ясности в вопросах патогенеза ОП, дискуссионны многие аспекты лечения.

Известно, что панкреонекроз формируется в первые 24-36 часов от начала заболевания [11], а

ишемическая деструкция тканей является ведущим фактором в развитии некроза [2, 4, 16]. В 20-30% случаев ОП становится деструктивным с развитием жидкостных скоплений в брюшной полости и забрюшинной клетчатке (изначально стерильных, затем инфицированных), вносящих максимальный вклад в структуру летальности, достигающей 20-85%, и требуют хирургической санации.

Общеизвестна концепция «обрывающей» терапии [10], действующей на ведущие патогенетические звенья ОП, наиболее эффективной именно в первые сутки, до окончательного формирования панкреонекроза. Учитывая низкую антиоксидантную защиту поджелудочной железы (ПЖ) и её угнетение при ОП, представляет интерес тиоктовая кислота (ТК), являющаяся мощным антиоксидантом. Кроме того, она осуществляет рецикл других антиоксидантных факторов (токоферол, глутатион), облегчает превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней и купированием лактат-ацидоза (Государственный реестр лекарственных средств, 2008).

Известно широкое применение препаратов ТК в гепатологии [5, 14], токсикологии [12], лечении диабетической полинейропатии [3, 13]. Однако комплексные исследования по применению ТК при ОП отсутствуют.

В рамках хирургического подхода к лечению ОП представляется актуальным вопрос дальнейшей разработки способов оптимальных вмешательств при данной патологии [7]. Общеизвестна методика пункционного дренирования полостных образований под контролем ультразвука (УЗ) [9]. Недостатком метода является затруднительность, а зачастую невозможность удаления через дренаж секвестров, что требует в последующем поэтапного бужирования дренажного канала с установлением трубок большего размера или выполнения лапаротомии. Известен способ малотравматичного оперативного вмешательства из минидоступа [6]. Недостатком способа является отсутствие динамической визуализации во время операции зоны оперативного доступа и самого патологического образования, а также интраоперационного контроля эффективности санации гнойной полости.

Нами на протяжении многих лет выполняются хирургические вмешательства при панкреонекрозе с применением всего известного на сегодняшний день арсенала методов малоинвазивной хирургии (эндохирургия, минидоступ, пункционные вмешательства под УЗ-навигацией), что позволило оценить не только несомненные достоинства этих методик, но и их недостатки. Анализ недостатков вышеуказанных методик позволил нам сформулировать новый хирургический подход.

Исходя из вышеизложенных фактов, нами проводятся исследования в двух основных направлениях:

1. Оптимизация консервативного лечения на ранних сроках заболевания с целью прерывания прогрессирования деструктивного процесса и проведения его по асептическому пути;

2. Оптимизация хирургической тактики с целью минимизации объема вмешательства и повышения его эффективности.

Цель исследования

Оценка результатов лечения острого панкреатита и его осложнений при применении в комплексном лечении тиоктовой кислоты на ранних сроках заболевания и малоинвазивного доступа под интраоперационным ультразвуковым контролем.

Материалы и методы

Экспериментальный раздел работы выполнен на 60 морских свинках с моделью ОП способом Малле-Ги. Животные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 30 животных с экспериментальным ОП без лечения. Второй группе из 30 животных через 2 часа от начала эксперимента и далее ежедневно вводили ТК интраперитонеально в разовой дозе 10 мг/кг. Срок наблюдения животных всех серий - 5 суток. У всех животных развился панкреонекроз. Изучение полученного материала (сыворотка крови, ткани ПЖ и печени) осуществляли через 24, 72 и 120 часов от начала эксперимента. Животные выводились из опыта путем ингаляции летальной дозы эфира и декапитации по 10 особей в каждой группе. Нормальные биохимические показатели получены путём забоя в аналогичных условиях 5 интактных морских свинок.

Определение содержания малонового диальдегида (МДА) проводили набором реактивов «ТБК-А-ГАТ», молочной кислоты (лактата) – энзиматическим колориметрическим методом с использованием стандартного набора реагентов Олвекс Диагностикум (Kat. No: 019.002).

Клиническая часть работы базируется на обследовании 89 больных ОП, поступивших на досуточном сроке от начала заболевания в клинику кафедры факультетской хирургии ОрГМА на базе ГАУЗ ГКБ им. Н.И.Пирогова г. Оренбурга. У всех пациентов было получено информированное добровольное согласие в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.). Пациентам выполнялся весь комплекс диагностических исследований в соответствии с принятым в РФ стандартом оказания помощи при ОП, включая компьютерную томографию (КТ), которую при необходимости выполняли в динамике. Тяжесть ОП определяли по шкале Glasgow-Imrie (1984), индекс тяжести состояния – по шкале SAPS II (1993). Все больные разделены на 2 группы. В I группе (45 человек) пациентам проводилось традиционное комплексное лечение: инфузионная терапия в объеме 40 мл/кг в сутки, цитокиновая блокада (ингибиторы протеаз), блокаторы панкреатической (сандостатин) и желудочной секреции, спазмолитики, антибиотики. Пациентам II группы (44 человека) при поступлении и далее ежедневно в течение всего периода лечения дополнительно вводили внутривенно капельно 600 мг ТК в сутки. Применяли Октолипен® (тиоктовая кислота, Фармстандарт-УфаВИТА, РФ).

Исследование содержания в венозной крови МДА и лактата по вышеуказанным методикам осу-

ществлялось при поступлении пациента до начала консервативной терапии, а затем на 5, 10 и 15 сутки лечения.

У 23 пациентов ОП с развившимися жидкостными скоплениями брюшной полости и забрюшинного пространства были выполнены оперативные вмешательства малоинвазивным доступом под УЗ-контролем. Всем пациентам выполнялась КТ для оценки архитектоники и содержимого жидкостного образования, взаимоотношения его с внутренними органами, а также УЗ-исследование, при котором выбиралось «акустическое окно» и планировалась оптимальная точка для доступа.

Результаты и обсуждение

Изучение уровня МДА в сыворотке крови I группы животных показало превышение нормы через 24 часа в 1,52 раза ($p > 0,05$), через 72 часа - в 1,92 раз ($p < 0,01$), через 120 часов - в 5,86 раз ($p < 0,01$). Сходная картина выявлена в динамике концентрации лактата: она увеличивается соответственно в 2,82, 3,79, 5,94 раз ($p < 0,01$). В тканях ПЖ и печени животных I группы динамика изучаемых показателей аналогична: прогрессирующее нарастание МДА в ПЖ - в 3,4 раза ($p < 0,01$), в печени - более, чем в 7 раз ($p < 0,01$). Уровень лактата в ПЖ увеличивается почти в 3 раза ($p < 0,01$), а в печени - более чем в 3 раза. Полученные результаты подтверждают факт ишемизации ПЖ и печени с ростом уровня лактата в изучаемых структурах и активацией ПОЛ в виде прогрессирующего повышения МДА на всех сроках наблюдения.

При введении ТК также имеет место активация липопероксидации, но она менее выражена, особенно к 5 суткам, когда уровень МДА становится в 1,5-3 раза ниже соответствующих показателей в I группе ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Повышение содержания лактата выражено менее значительно. В сыворотке крови его уровень выше нормы, однако к 5 суткам он почти в 2 раза ниже, чем в других группах ($p < 0,02$). В ткани ПЖ и печени содержание лактата выше нормы, но является более низким, чем в I группе ($p < 0,01$). Следует отметить, что в обеих группах животных динамика изучаемых показателей в сыворотке крови и исследуемых тканях практически идентична, что подтверждает закономерность изучаемых процессов.

У пациентов обеих групп при поступлении выявлено повышение уровня лактата в 2,4 раза выше нормы ($p < 0,001$), согласующееся с известными данными, что лактат - маркер анаэробного гликолиза, свидетельствующий о дефиците кислорода в тканях (15, 17). В I группе больных на всех сроках наблюдения отмечается достоверное превышение нормы молочной кислоты в 1,5-2,4 раза ($p < 0,001$). При этом на 15 сутки содержание лактата увеличивается и даже превышает уровень 5 суток, что соответствует срокам секвестрации и инфицирования, которые обычно развиваются к этому времени. Во II группе пациентов также отмечается достоверное превышение нормы на всех сроках наблюдения, однако на 15 сутки повторного повышения концентрации лактата не отмечается.

Содержание МДА при поступлении почти не различается между группами больных и превышает норму в 3,4-3,5 раз ($p < 0,001$). На протяжении всего срока наблюдения в обеих группах отмечается достоверное превышение нормы ($p < 0,01$). С 5 суток в I группе отмечается рост уровня МДА с превышением нормы на 5 сутки в 3,6 раз ($p < 0,001$), на 10 сутки в 5,9 раз ($p < 0,001$). На 15 сутки отмечается снижение данного показателя до 4,92 мкмоль/л, что превышает норму в 2,2 раза ($p < 0,001$). В группе больных, получавших ТК, отмечается постепенное снижение данного метаболита на всем сроке наблюдения, достигающем на 15 сутки уровня 4,0 мкмоль/л, что превышает норму менее чем в 2 раза ($p < 0,001$).

Полученные данные коррелировали с результатами лечения. В I группе пролечены консервативно без развития признаков панкреонекроза 11 (24,4%) пациентов, во II - 16 (36,4%) больных. У 5 (11,4%) пациентов II группы выявлен феномен «обрыва», то есть купирован развивающийся тяжелый ОП. Во II группе у 3 (6,8%) пациентов с развившимся панкреонекрозом, подтвержденным при УЗИ и КТ, удалось добиться выздоровления, используя только комплексную консервативную терапию. То есть у пациентов с клиникой тяжелого ОП с внепанкреатическим распространением процесса и признаками ССВР-синдрома комплексное лечение, согласно современным принципам «обрывающей» терапии с парентеральным введением ТК, привело к полному выздоровлению только консервативными мероприятиями.

В I группе все 34 пациента (75,6%), у которых развился панкреонекроз, были оперированы, несмотря на полный комплекс применяемого лечения. Во II группе подвергнуто оперативным вмешательствам 25 (56,8%) больных. При этом малоинвазивные вмешательства (эндовидеохирургия, пункционно-дренирующие вмешательства под УЗ-навигацией, минидоступ, в том числе под УЗ-навигацией) как окончательный метод санации выполнены у 18 (40%) больных I группы и у 21 (47,7%) больных II группы. Расширение объема вмешательства (лапаротомия, люмботомия) потребовалось соответственно у 16 (35,6%) и 4 (9,1%) пациентов. В I группе умерли 6 больных, все были оперированы. Общая летальность составила 13,3%, послеоперационная летальность - 17,7%. Во II группе летальный исход наступил у 2 оперированных пациентов. Общая летальность - 8%, послеоперационная летальность - 4,6%.

С целью оптимизации хирургической тактики при панкреонекрозе нами разработан способ дренирования полостных жидкостных образований брюшной полости и забрюшинного пространства (заявка на изобретение в ФИПС РФ № 2013121724 от 08.05.2013 г.). Сущность методики заключается в следующем. Пациенту в операционной выполняют УЗ-исследование для выбора точки доступа. Под общей анестезией делают небольшой разрез кожи (2-3 см) в выбранной точке и под постоянным интраоперационным УЗ-контролем послойно осуществляют доступ к жидкостному образованию,

что позволяет избежать повреждения полых и паренхиматозных органов, а также сосудистых структур. После проникновения в полость жидкостного образования аспирируют содержимое с последующей ревизией данной полости тупфером, удалением через раневой канал детрита, ультразвуковым контролем эффективности опорожнения полости и ее дренированием. Операция осуществляется стандартным набором инструментов.

Выполненное у 23 пациентов вмешательство по данной методике явилось окончательным у всех больных. Расширение объема вмешательства не потребовалось ни в одном случае. У двух больных выполнена повторная ревизия полости эндоскопом с секвестрэктомией в условиях перевязочной. Средняя длительность лечения составила $32,2 \pm 4,6$ к/д. Летальных исходов не было. Рецидивы и осложнения в катамнезе у пациентов не выявлены.

Представленный метод дренирования показал более высокую эффективность по сравнению с длительно применявшимся нами способом пункционного дренирования под УЗ-контролем. Предлагаемый нами способ позволяет выполнять одномоментную санацию и дренирование полостных образований, содержащих в просвете, кроме жидкости, секвестры. Если пункционные вмешательства неэффективны примерно в 30% случаев, когда приходится выполнять повторные операции, в том числе широкие лапаротомии, направленные на удаление секвестров, то при применении предлагаемой методики ни в одном случае не потребовалось повторное вмешательство. Минимальная инвазивность доступа позволила избежать раневых осложнений, являющихся нередкими при открытых вмешательствах. Метод сочетает в себе достоинства пункционного вмешательства (малая травматичность) и открытой операции (возможность инструментальной ревизии с секвестрэктомией) и лишен их недостатков. С момента внедрения данного метода дренирования широкие лапаротомии при инфицированном панкреонекрозе сведены к минимуму.

Заключение

Благодаря комплексному подходу к лечению ОП, включающему патогенетически обоснованную совокупность консервативных мероприятий с применением тиоктовой кислоты, этапный принцип хирургического лечения с приоритетом малоинвазивной хирургии как стартового метода хирургической агрессии, а также разработанный метод оперативного вмешательства удалось снизить послеоперационную летальность при данном заболевании в нашей клинике за последние 3 года с 27% до 8%, то есть в 3 раза при средней летальности 25-30% по Оренбургской области и в Российской Федерации.

Список литературы

1. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Острый панкреатит – современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Альманах института хирургии им. А.В.Вишневского, - 2008. – Т.3. - №3. – С. 104-112.

2. Бойко В.В., Криворучко И.А., Шевченко Р.С. и др. Острый панкреатит: Патофизиология и лечение – Харьков: Торнадо, 2002. – 288 с.

3. Великий А.В., Николаев О.Г., Солодина Н.И. Клиническая эффективность применения препарата альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии // Международный медицинский журнал. – 2002. - № 4. – С. 249-251.

4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. - 1998. - №7. – С. 43-51.

5. Подымова С.Д. Современные возможности клинического применения альфа-липоевой кислоты у больных хроническими заболеваниями печени // Фармацевтический вестник. - 2005. - №11. - С. 37-38.

6. Прудков М.И. Основы минимально инвазивной хирургии. Екатеринбург: 2007 – 64 с.

7. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. – М.: Изд-во «Профиль», 2007. – 336 с.

8. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 264 с.

9. Тимошин А.Д., Шестаков А.Л., Малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии. М.: Изд-во "Триада-Х", 2003. - 215 с.

10. Толстой А.Д., Краснорогов В.Б., Вашетко Р.В. и др. «Обрыв» деструктивного процесса при остром панкреатите: пособие для врачей. – СПб., 2002. – 23 с.

11. Толстой А.Д., Сопия Р.А., Краснорогов В.Б. и др. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит. – СПб: Гиппократ, 1999. - 111 с.

12. Device laboratory and postmortem parallels in alcoholic hepatitis during combined therapy using thiocetic acid / Iu.A. Kravchuk, S.N. Mekhtiev, Iu.P. Uspenskii et al. // Klinicheskaia meditsina. – 2004. – Vol. 82. - № 6. – P. 55-57.

13. Kruse J.A. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease / J.A. Kruse, S.A. Zaidi, R.W. Carlson // Am. J. Med. – 1987. – Vol. 83. – P. 77-82.

14. Nonaka A. The role of free radical in the development of acute mild and severe pancreatitis in mice / A.Nonaka, T.Mahabe, T. Kyogoku // Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. – 1990. – Vol. 87. - №5. – P. 1212-1216.

15. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage / A.O. Abdel-Zaher, R.H. Abdel-Hady, M.M. Mahmoud et al. // Toxicology. – 2008. – Vol. 243. - № 3. – P. 261-270.

16. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial / A.S. Ametov, A. Barinov, P.J. Dyck et al. // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 770-776.

17. Waxman K. Sequential perioperative lactate determinations / K. Waxman, L.S. Nolan, W.C. Shoemaker // Crit. Care. Med. – 1982. – Vol. 30. – P. 96-99.