ЗНАЧИМОСТЬ ПРОДЛЕННОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

Ширяев Н.П.¹, Хорев А.Н.¹, Благов Д.А.¹, Плюта А.В.¹, Абляев Э.В.², Красавин Г.В.², Бабич А.А.², Клоков В.А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, e-mail: Shiryayev.Nikolay89@mail.ru;

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 10», Ярославль

Острый панкреатит – одно из наиболее распространенных заболеваний в ургентной хирургии, с тенденцией к увеличению заболеваемости во всем мире. Проводятся десятки рандомизированных исследований, но по-прежнему не разработана удовлетворительная тактика лечения. Инфицирование деструктивного панкреатита – одно из наиболее тяжелых осложнений, приводящее к летальности более чем в 80% случаев. Проведен анализ современного лечения и диагностики 965 пациентов с острым панкреатитом. Одно из основных звеньев патогенеза в развитии острого панкреатита носит ишемический фактор. Микроангиопатия и отек поджелудочной железы уменьшают кровоснабжение в органе и приводят к увеличению зоны некроза и высвобождению ферментов поджелудочной железы. Представлены результаты традиционного лечения панкреонекроза у 35 больных и у 31 пациента в комплексе с продленной внутриартериальной лекарственной терапией (ПВРТ). Во II группе полученные результаты лечения были значительно лучше. Летальность в исследуемой группе отсутствовала. Продолжительность госпитализации $30 \pm 2,4$ суток, что на 12,3 ($p < 0,005$) койко-дней меньше, чем в основной. Жалобы на болевой синдром в брюшной полости проходили к $3,2 \pm 1,8$ суткам, это на 7,2 дня ($p < 0,05$) раньше, чем в основной группе; признаки СВР купировались на $6,4 \pm 3,8$ сутки, что на 5,6 дня ($p < 0,05$) короче, чем в группе сравнения. Ранняя внутриартериальная терапия обеспечивает восстановление микро- и макроциркуляции и способствует предотвращению расширения зоны некроза. Поэтому использование регионарной терапии в воспалительном очаге – основа патогенетического лечения. Комбинация внутривенного и регионарного внутриартериального путей введения лекарственных препаратов способствует снижению инфекционных осложнений и летальности при деструктивном панкреатите.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, продленная внутриартериальная лекарственная терапия, панкреонекроз

CONTINUOUS REGIONAL ARTERIAL INFUSION FOR THE MANAGEMENT OF PANCREATIC NECROSIS

Shiryayev N.P.¹, Chorev A.N.¹, Blagov D.A.¹, Pluta A.V.¹, Ablayev E.V.², Krasavin G.V.², Babich A.A.², Klovov V.A.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, e-mail: Shiryayev.Nikolay89@mail.ru;

²State Budgetary Institution of Healthcare of the Yaroslavl region "Clinical Hospital № 10", Yaroslavl

Acute pancreatitis is one of the most common gastrointestinal diseases, which has a global tendency to grow. There is a great number of randomized research, but no medication seems to be effective. Infection of pancreatic necrosis is one of the hardest epiphenomenon which leads to more than 80 % of deaths. The review presents modern views on diagnostics and treatment of 965 patients with acute pancreatitis. One of the main elements of pathogenesis in the progressing of acute pancreatitis has the ischemic factor. Microangiopathic and edema of the pancreas decreases circulation in the organ and leads to increasing in the necrosis zone and releasing of pancreatic enzymes. In this connection regional infusion in the focus of inflammation is purposefully pathogenetic management. These are results of two ways of treatment: the first is conventional for 35 patients and the second one taken together with Continuous regional arterial infusion (CRAI) is for 31 patients. The results gained in the second group are much better than in the first one. The duration of hospitalization is 30 ± 2.4 days, which is 12.3 ($p < 0.005$) fewer bed-days than in the main one. Complaints of pain in the abdominal cavity passed to 3.2 ± 1.8 days, this is 7.2 days ($p < 0.05$) earlier than in the main group; signs of SVR were stopped by 6.4 ± 3.8 days, which is 5.6 days ($p < 0.05$) shorter than in the comparison group. Early intra-arterial therapy provides with recovery of micro- and macrocirculation and foster the prevention of necrosis zone expansion. One of the main elements of pathogenesis in the progressing of acute pancreatitis is the ischemic

factor. The combination of intravenous infusion therapy with the continuous regional arterial infusion is effective in reducing pancreatic infections complications and mortality rate for acute necrotizing pancreatitis.

Keywords: Acute destructive pancreatitis, continuous regional arterial infusion, pancreatic necrosis

Актуальность проблемы

Острый панкреатит (ОП) остается главной проблемой ургентной хирургии, что обусловлено возрастанием уровня заболеваемости и низкими результатами лечения инфекционно-септических осложнений панкреонекроза [1, 2].

Инфицирование ткани поджелудочной железы (ПЖ) и окружающей жировой клетчатки происходит в 40–70% случаев. Это провоцирует массивный по тяжести эндотоксикоз с клинической формой сепсиса с прогрессирующей декомпенсацией всех органов и систем [3, 4].

Прогнозирование течения острого панкреатита способствует своевременному назначению патогенетически направленного консервативного и малоинвазивного лечения, что в ряде случаев может «оборвать» развитие некроза и тем самым предотвратить развитие поздних осложнений.

Проблемы хирургического лечения также окончательно не решены до настоящего времени. Не выработаны четкие показания к малоинвазивным и лапаротомным широким доступам [5].

Общепринятый вариант лечения пациентов с острым панкреатитом в первые 2 недели – консервативно-выжидательная тактика [6]. Но при наличии симптомов раздражения брюшины и УЗИ-признаков свободной жидкости, как правило, применяется лапароскопия для исключения иной патологии, а также с целью санации и дренирования брюшной полости [7]. При увеличении площади некроза в 40–70% случаев может присоединяться бактериальная инфекция с распространением по всей забрюшинной клетчатке забрюшинного пространства [8].

Патогенез ОП к настоящему времени достаточно изучен. Гибель панкреатоцитов происходит достаточно стремительно, и к 3-м суткам ферментативной фазы отмечается их формирование. Реактивная фаза сопровождается сильной воспалительной реакцией организма с выбросом медиаторов воспаления, являющихся дополнительными факторами агрессии. На макроуровне данный процесс выглядит как формирование инфильтрата брюшной полости. Калликреин-кининовая система способствует повреждению сосудистой стенки, выходу жидкой части плазмы в интерстициальное пространство, в котором происходит сдавление гемомикроциркуляторного русла, – возникает так называемый перфузионный блок. Отмечается усиление гипоксии в жизнеспособных тканях. Переход на анаэробный путь окисления приводит к ацидозу и эндотелиальной дисфункции, микротромбообразованию и, как следствие, расширению зоны некрозов. Имеют место

образование панкреатических свищей и выход ферментов за пределы поджелудочной железы в свободную брюшную полость. Болевой синдром распространяется над всей поверхностью живота. Снижается барьерная функция кишечника и формированию гнойно-септических очагов. В свою очередь увеличение внутрибрюшного давления за счет пареза кишечника ведет к синдрому интраабдоминальной гипертензии, тем самым дополнительно усугубляет микроциркуляцию в ишемизированных тканях [9, 10].

При введении лекарственных препаратов в венозное русло отмечается их низкая биодоступность в ткани поджелудочной железы и как следствие неэффективность [11]. Прогрессирует интоксикация, инфицируются очаги некрозов, применяются многоэтапные оперативные вмешательства, в результате которых летальность достигает 85% [12]. Все это указывает на необходимость начала ранней адекватной профилактики инфицирования панкреонекроза [13].

Цель исследования

Совершенствование тактики лечения пациентов с острым деструктивным панкреатитом в реактивную фазу путем дополнения комплекса лечения продленной внутриартериальной терапией и дифференцированного хирургического и малоинвазивного лечения для профилактики развития ранних и поздних осложнений.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 965 больных с ОП (530 мужчин и 435 женщин) в возрасте от 21 до 80 лет, находившихся на лечении в ГБУЗ КБ № 10 г. Ярославля за период с 2009 по 2016 гг. Отечная форма острого панкреатита диагностирована у 820 (84,9%) больных, деструктивные формы – у 145 (15,1%), инфицированный панкреатит – у 60 (42%): из них очаговый – у 13 (23%); тотальный, субтотальный и крупноочаговый – у 47 (77 %). Стерильный панкреатит – у 85 (57%); из них очаговый – у 62 (73%), тотальный, субтотальный и крупноочаговый – у 23 (27%). Средний койко-день у пациентов с панкреонекрозом (ПН) составил $42,3 \pm 7,4$ суток. Оценка тяжести состояния больных при поступлении проводилась по шкале APACHE II [14]. Неудовлетворительные результаты вынуждают искать новые подходы к лечению.

Основное число пациентов поступало позднее 24 часов, общая длительность заболевания на момент поступления не превышала 7 суток, что соответствовало реактивной фазе острого панкреатита.

В нашей клинике с целью адресной доставки лекарственных средств (гепарин, пентоксифиллин, верапамил, сандостатин, тиенам, дротаверин, гордокс, контрикал и др.) применяется продленная внутриартериальная регионарная терапия (ПВРТ): производится катетеризация аорты, чревного ствола, желудочно-двенадцатиперстной или селезеночной

артерии по методу Сельдингера–Эдмана. Эта методика успешно применяется в мире уже более 50 лет. Однако использование и этого метода в ферментативную фазу было ограничено ввиду позднего обращения пациентов, когда первичные факторы альтерации (липаза, эластаза, трипсин, фосфолипаза А2) активируют каскад вторичных (серотонин, гистамин, брадикинин) и третичных (оксид азота, фактор некроза опухоли, тромбоксан, фактор активации тромбоцитов, простагландины, лейкотриены, интерлейкин 1, 6 и 8). В позднюю фазу – расплавления и секвестрации – также уже нет убедительных данных в пользу эффективности метода продленной внутриартериальной регионарной лекарственной терапии [15].

Критерии включения пациентов в исследование:

- реактивная фаза ОП, формирование инфильтрата в брюшной полости;
- отсутствие положительной динамики клинической картины по интегральной шкале APACHE II (9 и более баллов) в течение 24 часов проводимой консервативной терапии;
- синдром системной воспалительной реакции (СВР) – резорбтивная гипертермия, ЧСС более 90 уд. в минуту, ЧДД более 20 в минуту, число лейкоцитов более 12×10^9 ;
- подтверждение диагноза по данным УЗИ, МРТ, КТ.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- поздняя фаза расплавления, секвестрации и гнойно-септических осложнений;
- положительная динамика по клинической картине и интегральной шкале APACHE II (8 и менее баллов) на фоне проводимой консервативной терапии;
- отсутствие синдрома СВР организма.

Все пациенты (n=66) были разделены на 2 группы.

I группа (n=35) получала консервативное лечение, II группа (n=31) имела то же лечение, но с дополнением ПВРТ.

С целью улучшения перфузии в ПЖ катетер устанавливался чаще всего в гастродуоденальную артерию на 3–5 суток. Мы остановились на следующем комплексе внутриартериальных препаратов: Sol. Drotaverini 4,0; Sol. Pentoxifyllini 5,0; Sol. Verapamili 2,0; Sol. Octridi 0,1 на Sol. NaCl 0,9% – 100,0. Скорость введения указанных препаратов инфузоматом должна быть не более 10 мл в час.

Оценка клинической картины, интегральной шкалы APACHE II, синдрома СВР, определение ферментов в плазме крови и моче, функции внутренних органов проводились на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е сутки в отделении реанимации. Деструкцию ПЖ подтверждали ультразвуковым исследованием, методом магниторезонансной томографии определяли зону и объем поражения. Признаки перфузионной недостаточности в железе определяли по ангиограммам ПЖ до и после адресной инфузионной терапии. Обработка материала

выполнена с использованием программного пакета «BIOSTAT» [16].

Результаты исследования и их обсуждение

Если количество баллов не достигало 8 по шкале APACHE II (отечная форма), пациентам назначали консервативное лечение, которое включало инфузионную, дезинтоксикационную, антисекреторную, антиферментную, спазмолитическую, противовоспалительную терапию. Антибактериальная терапия и энтеральное зондовое питание, как правило, этой категории пациентов не проводились.

Если показатели APACHE II > 9 баллов, с подтвержденным ПН по МРТ или КТ, – назначались карбапенемы. Хирургическое пособие было оказано 89 (61,3%) из 145 пациентов с деструктивными формами острого панкреатита. Лапаротомные операции проведены у 52 (58,4%), летальность достигла 37,5%, лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости – у 37 (41,5%) с летальностью 17,2%.

В исследуемой группе (n=31) на ангиографическом исследовании обращало на себя внимание отсутствие артериальной и венозной фазы контрастирования паренхимы в проекции всей поджелудочной железы – «перфузионный блок» (рис. 6). На контрольном рентгенэндоваскулярном исследовании после проведения ПВРТ через 3–5 дней отмечалось значительное усиление контрастирования ангиоархитектоники поджелудочной железы (рис. 2). Летальность в исследуемой группе отсутствовала. Продолжительность госпитализации $30 \pm 2,4$ суток, что на 12,3 ($p < 0,005$) койко-дней меньше, чем в основной группе. Жалобы на болевой синдром в брюшной полости проходили к $3,2 \pm 1,8$ суткам, это на 7,2 дня ($p < 0,05$) раньше, чем в основной группе; признаки СВР купировались на $6,4 \pm 3,8$ сутки, что на 5,6 дня ($p < 0,05$) короче, чем в группе сравнения.

Таким образом, общая летальность у больных с диагнозом «острый панкреатит» в обеих группах составила 4,7%, послеоперационная – 37,5 %; средний койко-день – $42,3 \pm 7,4$ суток.

У пациентов во II группе с ПВРТ инфицирования панкреонекроза и летальных исходов не было, а средний койко-день составил $30 \pm 2,4$ суток. Болевой синдром купировался на 7,2 дня раньше, чем в I группе. Признаки синдром СВР также устранялись на 5,6 дня быстрее.

Во II группе отмечается достоверное снижение температуры тела к 3-м суткам и ее нормализация к 10-м суткам. Динамика отражена на рисунке 1. Нормализация показателей лейкоцитарного индекса интоксикации достоверно происходит на 5-е сутки ПВРТ (рис. 2) с одновременным повышением концентрации альфа-амилазы в плазме крови пациентов на 3-и сутки (рис. 3). Показатели билирубина на 7-е сутки достоверно снижались и достигали нормальных величин (рис. 4). На рисунке 5 приведена динамика состояния больных по

APACHE II.

Рис. 1. Динамика показателей температуры у больных в реактивную фазу панкреонекроза при традиционном методе лечения и в комплексе с ПВРТ

Рис. 2. Динамика показателей лейкоцитарного индекса интоксикации у больных в реактивную фазу панкреонекроза при традиционном методе лечения и в комплексе с ПВРТ

Рис. 3. Динамика альфа-амилазы

Рис. 4. Динамика билирубина

Рис. 5. Динамика состояния больных по АРАСНЕ II в реактивную фазу панкреонекроза при традиционном методе лечения и в комплексе ПВРТ

Рис. 6. Диагностическая ангиография перед проведением ПВРТ через 3 суток от начала заболевания

Рис. 7. Контрольная ангиография через 6 суток после ПВРТ

На рисунках 6 и 7 представлен пример успешного лечения пациента К., 1963 г.р., в реактивную фазу панкреонекроза, с инфильтратом брюшной полости (АРАСНЕ II 10 баллов), поступавшего по экстренным показаниям с клиникой острого панкреатита спустя 24 часа с момента заболевания. При проведении консервативной терапии у пациента не было существенной положительной динамики. Нарастали явления интоксикации (лейкоцитоз до 25×10^9 , сохранялась субфебрильная температура, нарастали явления печеночно-почечной недостаточности, по УЗИ отмечались выпот в сальниковой сумке, брюшной полости, увеличение поджелудочной железы, отек парапанкреатической клетчатки). Пациенту были поставлены показания к селективной катетеризации панкреатодуоденальной артерии с целью диагностики сосудистых нарушений и продленной инфузии лекарственных препаратов для остановки патологического процесса. На первичной ангиографии выявлено скудное контрастирование сосудистого русла поджелудочной железы. Для ПВРТ были выбраны препараты: Sol. Drotaverini 4,0; Sol. Pentoxifyllini 5,0; Sol. Verapamili 2,0; Sol. Octridi 0,1. На 6-е сутки на контрольной селективной ангиографии выявлены артериальная и венозная фазы органного кровотока. Положительная клиническая картина.

Выводы

Включение ПВРТ в комплекс лечения панкреонекроза в реактивную фазу способствует «обрыву» деструктивного процесса, снижению вероятности инфицирования и летальных исходов. Таким образом, разрабатываемая в клинике тактика индивидуального подхода к выбору метода лечения больных острым деструктивным панкреатитом в

зависимости от стадии течения и наличия осложнений, а также применение малоинвазивных хирургических технологий и современных методов адресной инфузионной терапии позволяют снизить общую и послеоперационную летальность, сократить пребывание пациентов в стационаре и конечную стоимость лечения.

Список литературы

1. Брискин Б.С., Рыбников А.И., Рушанов А.И. Внутриаартериальная терапия в комплексном лечении острого панкреатита // Хирургия. 1989. № 1. С. 68-73.
2. Кубышкин В.А. Панкреонекроз // Анналы хирургической гепатологии. 2000. Том 5. С. 67-69.
3. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. 264 с.
4. Покровский К.А. Оптимизация диагностической и хирургической тактики при лечении больных панкреонекрозом в многопрофильном стационаре: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2010. 312 с.
5. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р., Савелло В.Е. Применение миниинвазивных вмешательств при гнойных осложнениях острого деструктивного панкреатита // Избранные вопросы неотложной, хирургической и терапевтической гастроэнтерологии: материалы научно-практической конференции (Санкт-Петербург, 25–26 марта 2013 г.). СПб., С. 7–10.
6. Салиенко С.В. Острый деструктивный панкреатит. Издательство: LAP, 2014. 140 стр.
7. Запороженко Б.С., Бородаев И.Е., Муравьев П.Т. Эффективность применения внутриаартериальной терапии в комплексном лечении больных осложненным острым панкреатитом // Украинский журнал хирургии. 2009. № 5. С. 93-98.
8. Куприн А.А. Лечение больных с псевдокистами поджелудочной железы: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012. 126 с.
9. Лазуткин М.В. Минимальноинвазивные вмешательства в хирургической панкреатологии: дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2014. 208 с.
10. Шаталов Р.П. Дифференциальная диагностика и лечебная тактика при жидкостных образованиях, осложняющих течение острого деструктивного панкреатита: дис. канд. мед. наук. Орел, 2017. 168 с.
11. Солодов Ю.Ю. Малоинвазивный доступ под интраоперационной ультразвуковой навигацией в хирургическом лечении жидкостных образований брюшной полости и забрюшинного пространства: дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2016. 154 с.
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. М.: ГЕОТАР - Медиа,

2009. 730 с.

13. Назаров В.Е., Спирин А.Н. Применение высоких доз полиферментных препаратов для лечения острого отечного панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. № 3. С.35-42.

14. Александрович Ю.С, Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний Изд-во «Сотис». 2007. 140 с. [Электронный ресурс]. URL: http://bono-esse.ru/blizzard/RPP/M/Pulmo/APACHE_II.html (дата обращения: 15.02.2019).

15. Недашковский Э.В. Острый панкреатит: руководство для врачей М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.

16. Статистическая обработка материала выполнена с использованием программного пакета «AnalystSof. BioStat». [Электронный ресурс]. URL: <http://www.analystsoft.com/ru/products/biostat/> (дата обращения: 15.02.2019).