

КАЛАЧЕВ Сергей Валерьевич

**ПОДАВЛЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ
ПАНКРЕАТИТОМ.**

14.00.27. – Хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2006

**Работа выполнена в Московской медицинской академии
им. И.М. Сеченова**

Научный руководитель: Доктор медицинских наук, профессор
Андрей Владимирович
Пугаев

Официальные оппоненты: Доктор медицинских наук, профессор
Александр Цезаревич
Буткевич
Доктор медицинских наук, профессор
Татьяна Геннадьевна
Дюжева

Ведущее учреждение: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Защита состоится «___» _____ 200_ г. в ___ час. на
заседании диссертационного совета Д 208.040.03 при Московской
медицинской академии им. И.М. Сеченова по адресу: 119992, г. Москва, ул.
Трубецкая д.8, стр 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ГЦНМБ ГОУВПО Московской
медицинской академии им. И.М. Сеченова по адресу: 117998, г. Москва,
Нахимовский проспект, д.49

Автореферат разослан «___» _____ 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Александр Михайлович
Шулутко

Общая характеристика работы.

Актуальность темы исследования: Острый панкреатит (ОП) по-прежнему остается одной из сложных и наименее изученных медицинских проблем. Это подтверждается неуклонным увеличением заболеваемости, числа его деструктивных форм, показателей госпитальной летальности и инвалидизации и, в целом, неудовлетворительными результатами комплексного лечения данной категории больных (Б.С. Брискин, Г.С. Рыбаков, 2000; Ю.С. Винник и соавт., 1997; Ю.М. Панцырев и соавт., 1999; Е.А. Решетников и соавт., 1998; В.С. Савельев, В.А. Кубышкин, 1993; В.И. Филин, А.Л. Костюченко, 1994).

Преобладающее большинство больных ОП – лица трудоспособного возраста (А.С. Ермолов и соавт., 2001), при этом у 73% больных возникает стойкая утрата трудоспособности и инвалидизация (Н.А. Ефименко и соавт., 2001). Летальность на ранней стадии заболевания по данным литературы колеблется в пределах от 1,8 до 21 % (M.W. Bucher, et al., 2000; H.G. Beger et al., 1999; W. Testi et al., 2000), при гнойно-некротических осложнениях изменяется в пределах от 15 до 80% (A. Lumsden et al., 1990; E.L. Bradley et al., 1991; Uhl W. et al., 1999; K. Bosscha, 1998; T. Dugernier et al., 1996; N.V.Baril et al., 2000), а по оценке некоторых авторов, достигает 100% (В.С. Маят и соавт., 1983; J.H.C. Ranson, 1984; H.G. Beger, 1991; M.W. Bucher et al., 2000; N.V. Baril et al., 2000).

Все сказанное позволяет рассматривать проблему ОП как социально значимую (Ю.А. Нестеренко и соавт., 1998).

История ОП – это история постоянных переходов от одних представлений о сущности заболевания (этиология, патогенез), тактики лечения и объемах вмешательств, к другим, порой диаметрально противоположным (Ю.А. Нестеренко и соавт., 1998; М.В. Данилов, 2001).

Патогенез ОП интенсивно исследуется на протяжении длительного времени, однако многие стороны развития заболевания по-прежнему

остаются не раскрытыми (В.С. Савельев и соавт., 1983; В.Г. Владимиров и соавт., 1993).

Особенно много вопросов и противоречий оставляют начальные этапы развития ОП – с момента первичного аффекта до некротических изменений. С целью торможения панкреатической секреции предложено большое количество лекарственных средств, влияющих на тот или иной компонент регуляции внешней секреции ПЖ. Тем не менее, лечебные попытки обеспечения функционального покоя ПЖ путем увеличения или уменьшения влияния, одного из компонентов нейро-гуморальной регуляции ПЖ при ОП зачастую не приносят ожидаемого эффекта (Брискин Б.С, Рыбаков Т.С., 2000; ДиМагно Е.П., 1998; Кедровский А.А., 1996; Loser Chr., Folsch U.R., 1999; Niederau C, Schulz H.U., 1993; Choi T.K. et al., 1989).

В целом проблема адекватной коррекции нарушений экзокреторной функции ПЖ при ОП далека от своего разрешения, что обусловлено, прежде всего, недостаточной и противоречивой информацией об изменениях панкреатической секреции в динамике ОП.

В последние годы отмечены ощутимые положительные тенденции в вопросах консервативной терапии. Однако и в настоящее время отсутствует единое мнение о наиболее эффективном методе подавления секреции ПЖ, которая является одним из наиболее значимых направлений в комплексном лечении ОП (Э.И. Гальперин и соавт., 1996; В.С. Савельев и соавт., 1999; Н. Paran et al., 2000).

Цель исследования: разработка и обоснование оптимального способа подавления внешней секреции ПЖ при ОП.

Задачи исследования:

1. Выявить факторы и причины высокой базальной секреции ПЖ в условиях ОП.
2. Провести сравнительную оценку влияния различных современных антисекреторных методов на угнетение внешней секреции ПЖ с выявлением наиболее эффективных.

3. Разработать оптимальную схему подавления внешней секреции ПЖ в комплексном лечении ОП с учетом тяжести течения заболевания.

4. Оценить влияние разработанных способов угнетения секреции на результаты лечения больных ОП.

Научная новизна:

В настоящей работе изучены особенности внешней секреции ПЖ и состояние желудочной секреции в условиях ОП в фазе энзимной токсемии и промежуточной фазы. Определены факторы обуславливающие высокий уровень базальной секреции ПЖ.

Проведено исследование содержания гормонов APUD – системы (холецистокинин, секретин, соматостатин) в зависимости от степени тяжести ОП и антисекреторных методов.

Изучено влияние различных видов нутритивной поддержки и антисекреторных методов на функциональную активность ПЖ у пациентов с ННПС.

Выявлен оптимальный метод подавления экскреторной функции ПЖ, позволяющий устранить воздействие факторов ее высокой базальной секреции.

Определена эффективность проведения отмывания кишечника охлажденным физиологическим раствором, сочетанного применения синтетического аналога соматостатина – октреотида и H₂ блокатора – кваматела, а так же комбинированного использования этих методов в комплексном лечении больных ОП с учетом тяжести течения заболевания.

Разработана и обоснована оптимальная схема антисекреторной терапии в комплексном лечении больных ОП в зависимости от степени тяжести заболевания.

Практическая значимость работы:

Разработана и внедрена в практику эффективная и рациональная схема подавления внешней секреции ПЖ в зависимости от степени тяжести ОП, позволяющая улучшить результаты лечения больных.

Рациональный подход в использовании антисекреторных методов и их комбинации в комплексной консервативной терапии больных позволил сократить экономические расходы за счет уменьшения длительности стационарного лечения и избирательного применения дорогостоящих лекарственных средств в зависимости от тяжести течения патологии.

Проведение энтерального лаважа позволяло устранить явления динамической кишечной непроходимости (ДКН) в кратчайшие сроки, что способствовало снижению частоты гнойных осложнений и общей летальности.

Предложенная методика отмывания кишечника охлажденным физиологическим раствором доступна и проста, что крайне важно для оптимизации лечения больных в условиях ургентных общехирургических городских стационаров.

Внедрение в практику результатов исследования:

Методические и тактические подходы, созданные на основе диссертационной работы, внедрены в клиническую практику хирургических отделений Городской клинической больницы № 67 г. Москвы.

Результаты диссертационной работы используются на кафедре госпитальной хирургии №1 лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Апробация работы.

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на VII Международном Конгрессе «Парентеральное и энтеральное питание» 22 – 24 октября 2003г (Москва).

Положения, выносимые на защиту:

Нарушение эвакуации химуса из просвета кишечника на фоне гиперсекреции соляной кислоты в желудке обуславливает высокие

концентрации стимулирующих гормонов системы APUD (ХЦК и секретина) у пациентов с ОП в фазе энзимной токсемии.

Основой угнетения внешней секреции ПЖ является отмывание кишечника охлажденным физиологическим раствором на фоне ППП.

При тяжелых формах ОП, после предварительного отмывания кишечника охлажденным физиологическим раствором на фоне ППП, необходимо использование октреотида и кваматела.

Объем и структура работы: Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материалы диссертации изложены на 153 страницах шрифтом Times New Roman №14 (Microsoft Word), иллюстрированы 40 таблицами, 10 рисунками и 8 диаграммами. Список литературы включает 225 источника (в том числе 98 работ отечественных и 127 иностранных авторов).

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии №1 лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова (зав. каф. академик РАМН, проф. Н.О. Миланов) на базе ГКБ №67 г. Москвы (дир. А.С. Шкода).

Содержание работы.

Анализировали результаты обследования и лечения 142 больных ОП и 23 пациентов с ННПС.

На основании изучения клинического течения ОП выделяли 3 степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую. Для прогнозирования тяжести течения ОП в первые 48 часов от момента поступления использовали разработанную в клинике прогностическую схему.

В анализ включали только тех пациентов, которые поступили в стационар не позднее 48 часов от начала заболевания. Для удобства анализа результатов лечения пациентов разделили на 3 группы в зависимости от метода подавления экскреторной функции ПЖ.

Пациентам 1 группы (61) проводили отмывание кишечника охлажденным физиологическим раствором, по разработанной в клинике методике на фоне ППП.

2 группу составил 41 больной, которым на фоне ППП, начиная с первых суток, внутривенно вводили квамател 20 мг 2 раза в сутки и подкожно – октреотид 100 мкг 3 раза в сутки. Отмывание кишечника пациентам этой группы не проводили.

40 пациентам 3 группы на фоне ППП проводили отмывание кишечника охлажденным физиологическим раствором, внутривенно вводили квамател 20 мг 2 раза в сутки и подкожно – октреотид 100 мкг 3 раза в сутки.

В анализ не включали пациентов с фульминантным течением ОП, умерших в течение первых 3 суток после поступления в стационар.

Основными этиологическими факторами ОП были прием алкоголя - 102 (71,8%) и ЖКБ - у 22 (15,5%) больных. У 10 пациентов (7%) выявили ОП смешанной этиологии (ЖКБ + алкоголь) и у 8 (5,6%) больных причина ОП не была установлена.

Если у мужчин основной причиной ОП был алкоголь (83,7%), то у женщин ЖКБ и алкоголь, как причину ОП, выявляли с одинаковой частотой (39,5% и 39,5%, соответственно).

Отметили, что подавляющее большинство пациентов с ОП составляли лица мужского пола трудоспособного возраста без сопутствующих заболеваний, поступившие преимущественно на 2-е сутки заболевания, основным этиологическим фактором которого был прием алкоголя.

Средний возраст 23 больных с ННПС был $33,4 \pm 8,2$ лет. Этим больным, в течение всего курса лечения, применяли различные способы нутритивной поддержки: оральное питание (стол № 5), энтеральное зондовое питание сбалансированными смесями, ППП. С целью устранения энтерогенного компонента стимуляции базальной секреции ПЖ пациентам с ННПС проводили отмывание кишечника охлажденным физиологическим раствором, через эндоскопически установленный назоеюнальный катетер.

Подавление секреции проводили внутривенным введением кваматела и подкожным введением октреотида.

Режим питания пациентов и метод подавления внешней секреции ПЖ легли в основу выделения 8 групп исследований, результаты которых сравнивали между собой.

Комплексное обследование больных в анализируемых группах проводили при поступлении, на 3 и 7 сутки лечения. Инструментальное обследование включало: рентгеновские, ультразвуковые, эндоскопические методы исследования (ЭГДС, лапароскопия), [внутрижелудочная рН-метрия](#); а лабораторное – клинические и биохимические исследования крови и перитонеального выпота, иммуноферментные исследования гастроинтестинальных гормонов (ХЦК, секретин, холецистокинин).

При оценке функциональной активности ПЖ определяли интенсивность и длительность болей, длительность гастростаза и сроки до появления первого стула. Для оценки стимулирующего влияния на ПЖ кислого желудочного содержимого определяли рН тела и антрального отдела желудка. О гуморальном влиянии на внешнюю секрецию ПЖ судили по активности в сыворотке крови гормонов APUD-системы: холецистокинина, секретина и соматостатина. О разгерметизации протоков ПЖ свидетельствовало высокое содержание в крови ферментов ПЖ: амилазы и липазы. Уменьшение размеров ПЖ, отсутствие свободной жидкости в брюшной полости и сальниковой сумке, уменьшение площади отека ЗК так же, косвенно, указывало на подавление экскреторной функции ПЖ.

Функциональную активность ПЖ у пациентов с ННПС оценивали по изменению ежесуточного количества отделяемого по свищу панкреатического сока (дебетометрия), его относительной плотности, ферментного, электролитного и белкового состава.

Комплексное лечение проводили руководствуясь следующими основными принципами: устранение боли, создание максимального функционального покоя и угнетение секреции поджелудочной железы и

желудка, борьба с острыми расстройствами гемодинамики, развившейся энзимной токсемией, дезинтоксикация и коррекция водно-электролитных нарушений, профилактика и лечение дегенеративно-гнойных осложнений, коррекция белково-энергетической недостаточности.

Нутритивную поддержку всех больных осуществляли ППП, длительность которого определяли в зависимости от тяжести течения заболевания. Для предотвращения поступления кислого желудочного содержимого в ДПК и контроля гастростаза проводили назогастральное дренирование и аспирацию содержимого через зонд.

Пациентам 1 и 3 групп при ЭГДС выполняли назоюнальную интубацию путем установки мягкого тонкого пластикового катетера в начальный отдел тощей кишки с целью отмывания кишечника охлажденным физиологическим раствором для разрешения динамической кишечной непроходимости и последующего введения теплых растворов электролитов и энтерального питания.

Объем и длительность проведения инфузионной терапии определяли индивидуально для каждого пациента в зависимости от тяжести течения ОП и сопутствующих заболеваний.

С целью обезболивания использовали ненаркотические и наркотические (кроме морфина) анальгетики и продленную перидуральную анестезию.

Для подавления внешнесекреторной активности ПЖ кроме лечебного голодания, локальной гипотермии, аспирации желудочного содержимого и отмывания кишечника пациентам 2 и 3 групп применяли медикаментозные ингибиторы секреции: синтетический аналог соматостатина - октреотид и H₂-блокатор – квамател.

Всем больным проводили антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия.

По мере улучшения клинического состояния больных и лабораторных данных постепенно переходили вначале к энтеральной поддержке, а потом, после пробного питья, и к приему пищи через рот. В качестве энтерального

питания использовали полноценные сбалансированные смеси. В качестве орального питания использовали стол № 5.

Установку назоеюнального зонда производили с помощью эндоскопа с широким инструментальным каналом. В качестве зонда использовали пластиковый катетер длиной 180 – 250 см и внутренним диаметром 1,5 мм и наружным 2,0 мм. Дистальный конец капилляра устанавливали в начальный отдел тощей кишки, а проксимальный – выводили через нос и фиксировали на лице. Охлажденный физиологический раствор вводили в капилляр струйно, со скоростью не менее 35-40 мл/мин. объемом 1200 мл. При отсутствии эффекта, после введения 1200 мл раствора, больному выполняли очистительные клизмы, после чего продолжали струйное введение охлажденного физиологического раствора до появления стула. Критерием эффективности отмывания кишечника считали появление обильного жидкого стула, снижение интенсивности болей и отсутствие гастростаза.

При наличии ферментативного перитонита консервативную терапию дополняли санационной лапароскопией (у 35(24,65%) пациентов), с кратковременным дренированием брюшной полости (на 3-5 часов).

При ошибочных лапаротомиях в фазе энзимной токсемии (5 (3,52%) наблюдений) проводили санацию брюшной полости, сальниковой сумки с ушиванием раны передней брюшной стенки наглухо на поддерживающих швах. У 4 (2,82%) пациентов с билиарным ОП выполняли наружное дренирование желчного пузыря из мини-доступа. При формировании постнекротических полостей под УЗ-контролем проводили тонкоигольную пункцию у 13 (9,15%) пациентов с экстренной микроскопией мазков и посевами полученного содержимого с последующей с дренированием полостей из мини-доступа (2 (1,41%) случаев) или пункционно (4 (2,82%) случаев), или только при помощи многократных пункций. Широкую лапаротомию, некрсеквестрэктомию выполнили у 4 (2,82%) больных, у 3 из этих пациентов была произведена релапаротомия.

Провели сравнительную оценку влияния разных режимов питания антисекреторных методов на функциональную активность ПЖ у пациентов с ННПС. Исходное количество панкреатического сока у разных больных различалось и составляло от 160 до 730 мл в сутки, в среднем $473,5 \pm 72,0$ мл. Для стандартизации результатов исследования количество отделяемого панкреатического сока каждого пациента на фоне орального питания без медикаментозного подавления экзокринной функции ПЖ считали исходным и принимали за 100%.

Установили, что ППП является оптимальным режимом нутритивной поддержки для создания функционального покоя ПЖ, так как при переводе больных на ППП даже без введения медикаментозных препаратов отмечали уменьшение объема потерь по свищу до $58,1 \pm 7,2\%$ от исходного, что было в 1,8 раз меньше, чем на фоне орального и энтерального питания.

Выяснили, что отмывание кишечника охлажденным физиологическим раствором на фоне ППП, даже без введения октреотида и кваматела, уже через сутки приводило к уменьшению объема отделяемого по свищу до $29,34 \pm 3,4\%$ от исходного количества, что указывало на высокую эффективность этого метода.

Максимального же подавления внешней секреции ПЖ достигали при проведении ППП, после предварительного отмывания кишечника охлажденным физиологическим раствором, на фоне применения октреотида и кваматела. Уже в первые сутки количество отделяемого панкреатического сока составляло $1,5 \pm 0,9\%$ от исходного объема, что в 80% наблюдений через 7-9 дней приводило к полному закрытию свищей без оперативных вмешательств.

Провели сравнительный анализ жалоб, клинических проявлений, данных инструментальных и лабораторных методов исследования в группах больных ОП при поступлении (фаза энзимной токсемии) и в динамике.

Установили, что основным клиническим симптомом проявления ОП была боль. Выявили, что боли высокой интенсивности были наиболее характерны для пациентов с тяжелым ОП, а малоинтенсивные боли – для больных легким ОП. Малоинтенсивные боли полностью проходили на фоне проведения инфузионной дезинтоксикационной терапии, введения спазмолитиков. Для устранения болей средней интенсивности, помимо стандартной дезинтоксикационно-спазмолитической терапии использовали ненаркотические анальгетики. Наличие высокоинтенсивных болей требовало использования наркотических анальгетиков и перидуральной анестезии.

Длительность болей у пациентов с легким, средним и тяжелым ОП достоверно различалась. Если при легком ОП боли, в среднем, сохранялись в течении $1,5 \pm 0,1$ суток, а при среднетяжелом – в течении $1,9 \pm 0,1$ суток, то у больных с тяжелым ОП средняя длительность болей составляла $3,1 \pm 0,4$ суток ($p < 0,001$). При сравнении длительности болей в группах с учетом степени тяжести ОП установили, что на фоне отмывания кишечника, независимо от тяжести заболевания и применения медикаментозного подавления внешнесекреторной активности ПЖ (1 и 3 группы), боли не только становились менее интенсивными, но и полностью исчезали в минимальные сроки (табл. 1).

Таблица 1.

Данные о продолжительности болей в группах пациентов в зависимости от тяжести течения ОП.

Группы	Длительность болей (часы)		
	Лёгкий ОП M±m (n)	ОП средней тяжести M±m (n)	Тяжёлый ОП M±m (n)
1 группа	$31,8 \pm 3,6$ (23)	$39,5 \pm 2,4$ (38)	–
2 группа	$50,7 \pm 6,2$ (9)	$54,9 \pm 5,0$ (21)	$85,1 \pm 14,9$ (11)
3 группа	$31,2 \pm 8,1$ (7)	$44,2 \pm 4,6$ (22)	$63,3 \pm 9,8$ (11)
Всего	$36,1 \pm 3,1$ (39)	$44,7 \pm 2,2$ (81)	$74,2 \pm 9,1$ (22)
Достоверность*	$p=0,034$	$p=0,016$	$p=0,237$

(*) – достоверность различий продолжительности болей у пациентов с ОП данной степени тяжести в зависимости от метода подавления секреции ПЖ.

При постановке назогастрального зонда, при поступлении в стационар, наличие гастростаза выявляли у 56,4% (22) пациентов с легким ОП, у 93,8% (76) пациентов с ОП средней тяжести и у всех, 100% (22), пациентов с тяжелым ОП ($p < 0,001$). Отметим, что у всех пациентов с жалобами на боли высокой интенсивности был выявлен гастростаз.

Длительность гастростаза существенно различалась у пациентов с разной степенью тяжести заболевания. Если при легком ОП наличие гастростаза, в среднем, выявляли в течение $10,4 \pm 2,6$ часов, а при среднетяжелом – в течении $23,8 \pm 2,1$ часов, то у больных с тяжелым ОП средняя длительность гастростаза составляла $50,6 \pm 6,8$ ($p < 0,001$).

Таблица 2.

Данные о длительности гастростаза в группах пациентов в зависимости от тяжести течения ОП.

Группы	Длительность гастростаза (часы)		
	Лёгкий ОП M±m (n)	ОП средней тяжести M±m (n)	Тяжёлый ОП M±m (n)
1 группа	$6,3 \pm 1,7$ (23)	$20,1 \pm 2,2$ (38)	–
2 группа	$22,2 \pm 9,1$ (9)	$36,1 \pm 6,2$ (21)	$64,4 \pm 11,9$ (11)
3 группа	$8,6 \pm 4,8$ (7)	$18,4 \pm 2,1$ (22)	$36,8 \pm 3,7$ (11)
Всего	$10,4 \pm 2,6$ (39)	$23,8 \pm 2,1$ (81)	$50,6 \pm 6,8$ (22)
Достоверность*	$p=0,04$	$p=0,002$	$p=0,039$

(*) – достоверность различий длительности гастростаза у пациентов с ОП данной степени тяжести в зависимости от метода подавления секреции ПЖ.

При сравнении длительности гастростаза в группах выяснили, что у пациентов, которым не проводили отмывания кишечника (2 группа) независимо от тяжести течения ОП, гастростаз сохранялся дольше (табл.2).

Сроки до появления первого стула значительно различались в зависимости от тяжести течения ОП. Если при легком течении заболевания появление первого стула отмечали, в среднем, на $2,2 \pm 0,2$ сутки, а при среднетяжелом - на $2,3 \pm 0,1$ сутки, то при тяжелом ОП - на $3,2 \pm 0,4$ сутки ($p=0,019$). При сравнении этих показателей в группах, с учетом тяжести течения заболевания выявили достоверные различия: проведение отмывания

кишечника охлажденным 0,9% раствором NaCl (1 группа) позволяло добиться максимально быстрого появления первого стула.

Расстройства психики наблюдали в основном у больных с тяжелым течением заболевания независимо от этиологии заболевания. Частота их составляла 17,6%. В двух наблюдениях панкреатит легкого течения сочетался с тяжелым алкогольным делирием. Чаще выявляли умеренно выраженные симптомы беспокойства, возбуждения или заторможенности (44,4% (63 наблюдений)). Установили, что у пациентов с избыточной массой тела, делирий развивался чаще. Так развитие делирия отметили у каждого второго пациента (44,4%) с нарушением жирового обмена и у каждого шестого (15,8%) без ожирения ($p=0,05$).

Выяснили, что в зависимости от тяжести заболевания, изменения температуры тела больных значительно различались в течение первых семи дней лечения. Если у пациентов с легким течением ОП нормализацию температуры тела отмечали уже на первые сутки лечения, то у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ОП к третьим суткам выявляли ее повышение. У пациентов со среднетяжелым течением заболевания, после третьих суток наблюдали некоторое снижение температуры, а при тяжелом ОП – сохранялась гипертермия. При сравнении результатов в группах выявили, что проведение отмывания кишечника (1 и 3 группы) способствовало снижению активности воспалительного процесса, что отражалось в более ранней нормализации температуры.

Наличие перитонита выявили у 23,3% (33) пациентов. При санационно-диагностической лапароскопии в первые 48 часов эвакуировали от 380 до 2760 мл экссудата, в котором определяли высокое содержание ферментов ПЖ, и бактериологические посева, которого, были стерильны. По характеру выпота различали серозный (22 пациента (15,5%)), геморрагический (8 пациентов (5,6%)) и с примесью желчи (3 пациента (2,1%)).

Наши исследования показали что, концентрация α -амилазы сыворотки крови не зависела от степени тяжести ОП. В течение 7 дней уровень α -

амилазы прогрессивно снижался во всех трех группах. Однако, если у пациентов, которым проводили отмывание кишечника охлажденным физиологическим раствором (1 и 3 группы) через 7 суток лечения показатели α -амилазы уже не превышали норму, то при изолированном использовании медикаментозных антисекреторных методов (2 группа) в эти же сроки уровень фермента все еще был выше нормы у 27% этой категории больных.

Максимальный уровень липазы сыворотки крови у пациентов с ОП, был отмечен в день поступления и превышал нормальные показатели более чем в 10 раз ($2942,4 \pm 343,9$ Ед/л). В последствии, этот уровень неуклонно снижался, однако к 7 суткам ни в одной группе нормализации среднего уровня липазы выявлено не было ($713,5 \pm 161,3$ Ед/л). Использование октреотида и кваматела без предварительного отмывания кишечника (группа 2) не приводило к значительному снижению концентрации липазы сыворотки крови, и через 7 дней она превышала нормальный показатель более чем в 5 раз ($1186,8 \pm 442,6$ Ед/л), тогда, как в 1 и 3 группах, где проводили энтеральный лаваж, к 7 суткам показатели липазы сыворотки крови превышали норму не более чем в 2-3 раза – $602,7 \pm 183,5$ и $420,7 \pm 143,9$ Ед/л соответственно.

Содержание гормонов APUD-системы (ХЦК, секретин и соматостатин) в сыворотке крови определяли у 32 больных ОП различной степени тяжести.

Концентрация ХЦК сыворотки крови у пациентов с ОП, в день поступления, значительно превышала (в 3-5 раз) нормальные показатели независимо от тяжести течения ОП. В процессе лечения эти показатели постепенно снижались, причем более выражено в 3 группе. Если при поступлении у всех больных выявляли высокий уровень ХЦК ($3,26 \pm 0,40$ нг/мл), то уже к 3 суткам от начала лечения в 1 и 3 группах отметили нормализацию уровня ХЦК ($0,70 \pm 0,16$ и $0,74 \pm 0,06$ нг/мл соответственно), при незначительно повышенном ($1,11 \pm 0,23$ нг/мл) уровне гормона во 2 группе (табл. 3.). Высокий уровень ХЦК при поступлении в стационар обуславливал высокую секреторную активность ПЖ, что проявлялось гиперамилаземией и гиперлипаземией, а раннее удаление химуса из просвета

кишечника позволяло исключить стимуляцию выработки ХЦК и создать максимальный функциональный покой ПЖ в более ранние сроки.

Таблица 3.

Данные о концентрации ХЦК в сыворотке крови больных с ОП (**норма 0,5-0,85 нг/мл**).

Группы	Уровень ХЦК сыворотки крови (нг/мл), М ±m		
	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
1 группа	2,95±0,94	0,70±0,16	0,40±0,05
2 группа	2,92±0,61	1,11±0,23	0,43±0,06
3 группа	3,80±0,56	0,74±0,06	0,30±0,07
Всего	3,26±0,40	0,85±0,09	0,37±0,03
Достоверность*	p>0,5	p=0,159	p=0,284

(*) – степень достоверности различий концентрации ХЦК сыворотки крови в группах пациентов при поступлении, на 3 и 7 сутки лечения.

Исходный уровень секретина и изменения его в динамике не зависели от тяжести течения ОП. При поступлении в стационар у всех больных выявляли повышение уровня секретина более чем в 2,5 раза (в среднем 2,61±0,23 нг/мл).

Таблица 4.

Данные о концентрации секретина в сыворотке крови больных с ОП (**норма 0,7-1,0 нг/мл**).

Группы	Уровень секретина сыворотки крови (нг/мл), М ±m		
	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
1 группа	2,52±0,46	1,18±0,24	0,30±0,11
2 группа	2,78 ±0,39	1,38±0,31	0,76±0,17
3 группа	2,54±0,39	0,73±0,13	0,14±0,03
Всего	2,61±0,23	1,07±0,14	0,38±0,08
Достоверность*	p>0,5	p=0,125	p=0,01

(*) – степень достоверности различий концентрации секретина сыворотки крови в группах пациентов при поступлении, на 3 и 7 сутки лечения.

При проведении изолировано отмывания кишечника (1 группа) или подавления секреции медикаментозным методом (2 группа) к 3 суткам сохранялся повышенный уровень секретина сыворотки крови - 1,18±0,24 и

1,38±0,31 нг/мл, соответственно, и его нормализацию наблюдали только к 7 суткам. И лишь комбинированное использование данных антисекреторных методов (3 группа) позволяло достичь нормализации уровня секретина уже к 3 суткам от начала лечения (табл. 4).

У пациентов с максимальными показателями секретина уровень ХЦК был так же предельно высок, что свидетельствовало о мощной гуморальной стимуляции экскреторной функции ПЖ у этих пациентов и проявлялось выраженной гипермилаземией и гиперлипаземией.

Исходный уровень соматостатина сыворотки крови от тяжести течения заболевания достоверно не зависел и у 84,4% (27) пациентов он был значительно ниже нормы (0,25-0,35 нг/мл). При сравнении средних показателей соматостатина на 7-е сутки выявили существенные различия в зависимости от вида антисекреторного воздействия. Если в 1 группе отмечали увеличение концентрации гормона в течение 7 суток, то во 2 и 3 группах выявляли снижение его содержания (табл. 5). Применение октреотида в комплексном лечении ОП обеспечивало высокие концентрации препарата в сыворотке крови, но препятствовало высвобождению эндогенного соматостатина, а отмывание кишечника позволяло достичь физиологических концентраций гормона уже на 3 сутки лечения.

Таблица 5.

Данные о концентрации соматостатина в сыворотке крови больных с ОП (норма 0,25-0,45 нг/мл).

Группы	Уровень соматостатина сыворотки крови (нг/мл), М ±m		
	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
1 группа	0,127±0,061	0,199±0,049	0,355±0,077
2 группа	0,101±0,022	0,113±0,073	0,046±0,011
3 группа	0,095±0,061	0,125±0,047	0,072±0,013
Всего	0,108±0,027	0,149±0,033	0,173±0,040
Достоверность*	p=0,147	p=0,50	p<0,001

(*) – степень достоверности различий концентрации соматостатина сыворотки крови в группах пациентов при поступлении, на 3 и 7 сутки лечения.

УЗИ брюшной полости проводили всем 142 пациентам в день поступления, на 3, 7 сутки лечения, и, в дальнейшем, в процессе наблюдения и лечения по мере требования. Изменения в брюшной полости при поступлении выявили у всех пациентов. Увеличение размеров ПЖ при поступлении, наличие жидкости в брюшной полости и СС, а так же наличие отека ЗК значительно различались в зависимости от тяжести течения ОП. Отметим, что пациенты с сопутствующим нарушением липидного обмена более ($p=0,014$) подвержены поражению забрюшинной жировой клетчатки (9 из 9), чем другие больные (81 из 133), а у пациентов с наличием выпота в СС при поступлении, содержание липазы и секретина в сыворотке крови было практически в два раза выше, чем у остальных больных.

Динамику ультразвуковых изменений в брюшной полости определяла как тяжесть течения заболевания так и метод подавления внешней секреции ПЖ. На 7 сутки наиболее благоприятная УЗ-картина у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ОП была выявлена в 1 и 3 группах, а при тяжелой – в 3 группе, что указывало на невысокую эффективность применения кваматела и октреотида без предварительного отмывания кишечника.

Изменения, выявленные при ЭГДС у больных ОП в первые сутки, имели характерные особенности в зависимости от степени тяжести заболевания. У 5 (3,5%) больных видимых патологических изменений верхних отделов ЖКТ не выявили. Для пациентов с легким ОП, были характерны поверхностные изменения прежде всего слизистой оболочки пищевода и желудка. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым ОП выявляли более глубокие и угрожающие кровотечением, эрозивно-язвенные изменения как пищевода и желудка, так и ДПК.

52 пациентам с ОП различной степени тяжести проводили исследование желудочной секреции методом [внутрижелудочной рН-метрии](#) в день поступления, на 3 и 7 сутки лечения. Установили, что для подавляющего числа пациентов с легким ОП (64,3%) была характерна гипоацидность в теле желудка и компенсация ощелачивания (57,1%) антрального отдела. У

пациентов со среднетяжелым ОП, в основном, выявляли гиперацидность (66,7%) и субкомпенсацию ощелачивающей (75,0%) функции антрума. Декомпенсацию ощелачивания и гиперацидность в теле желудка выявляли у всех пациентов с тяжелым воспалением ПЖ.

Обратили внимание, что у больных с наиболее агрессивными проявлениями факторов, стимулирующих секрецию ПЖ (низкие значения рН и высокие концентрации ХЦК и секретина) выявляли максимальный уровень гиперамилаземии и гиперлипаземии.

При анализе данных рН-метрии на 3 и 7 сутки заболевания установили, что при применении кваматела и октреотида (2 и 3 группы) кислотность желудочного сока быстро нормализовывалась, а проведение отмывания кишечника (1 и 3 группы) способствовало скорейшему восстановлению ощелачивающей функции антрального отдела.

Отметили, что у всех пациентов с ОП положительную динамику на фоне проводимой терапии выявляли и при эндоскопическом исследовании верхних отделов пищеварительного тракта. Эрозии и язвы желудка и ДПК, выявленные при поступлении в стационар, при контрольных исследованиях не обнаруживали.

Средняя длительность стационарного лечения у больных ОП составила 19,3 суток. Продолжительность лечения существенно различалась в зависимости от тяжести течения заболевания и составляла $13,9 \pm 0,9$ и $20,2 \pm 1,0$ суток при легкой и средней степени тяжести, а при тяжелом течении ОП – $31,4 \pm 3,8$ суток. Частота развития гнойных осложнений у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести ОП значительно различалась ($p < 0,001$). Если при легком ОП гнойных осложнений не было, а при среднетяжелом – развились у 1 (1,2%) пациента 2 группы, то при тяжелой степени воспаления ПЖ гнойные осложнения развились у каждого третьего пациента, причем чаще – у пациентов 2 группы. Общая летальность среди 142 пациентов с ОП составила 7,75% (11 пациентов). При тяжелом течении

заболевания во 2 группе умерло 6 (14,6%) пациентов, а в 3 группе – 4 (10%) пациентов. При анализе длительности стационарного лечения, частоты развития гнойных осложнений и летальности, с учетом тяжести течения ОП выявили, что в 3 группе, где проводили отмывание кишечника охлажденным физиологическим раствором в сочетании с квамателом и октреотидом на фоне ППП, эти показатели были лучше.

ВЫВОДЫ:

1. Высокая базальная секреция ПЖ при ОП обусловлена стимулирующим влиянием ХЦК и секретина на фоне низких концентраций соматостатина.
2. Высокая кислотность желудочного сока при сниженном ощелачивании в антральном отделе желудка на фоне ДКН, способствующей нарушению эвакуации химуса из просвета кишечника, является причиной повышения концентраций стимулирующих гормонов APUD-системы при ОП в фазе энзимной токсемии.
3. Оптимальным методом подавления экскреторной функции ПЖ является опорожнение кишечника от химуса путем его отмывания охлажденным 0,9% раствором NaCl.
4. При ОП легкого течения адекватное подавление секреции ПЖ обеспечивает отмывание кишечника охлажденным физиологическим раствором на фоне ППП, а при ОП средней и тяжелой степени тяжести требуется дополнительное назначение медикаментозных антисекреторных средств.
5. Эффективными методами угнетения внешнесекреторной функции ПЖ являются отмывание кишечника и сочетанное использование кваматела и октреотида, однако максимальный эффект медикаментозных антисекреторных средств, позволяющий улучшить результаты лечения больных ОП, может быть реализован только после отмывания кишечника охлажденным физиологическим раствором.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным ОП в фазе энзимной токсемии и промежуточной фазе необходимо проведение ППП с полным запретом приема пищи и воды через рот, что создает благоприятный фон для обеспечения полного функционального покоя ПЖ.
2. Всем больным ОП, независимо от прогноза тяжести течения заболевания в 1 сутки нахождения в стационаре показана эндоскопическая установка назоинтестинального катетера и проведение отмывания кишечника охлажденным до 12-15°C 0,9% раствором NaCl до появления стула.
3. Пациентам с ОП легкого течения для адекватного подавления внешнесекреторной активности ПЖ целесообразно проведение только энтерального лаважа на фоне ППП.
4. Пациентам с ОП средней и тяжелой степенью тяжести для адекватного подавления внешнесекреторной активности ПЖ, наряду с проведением ППП и отмывания кишечника, необходимо использование кваматела (внутривенно 20 мг 2 раза в сутки) и октреотида (подкожно 100 мкг 3 раза в сутки).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 работ:

1. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е., Калачёв С.В., Волков В.С., Каннер Д.Ю. Лечебное питание в комплексе реабилитационных мероприятий больных с острым панкреатитом. – XIV международный форум «Медико-экологическая безопасность, реабилитация и социальная защита населения», 6-13 сентября 2003г. - Хорватия – Тезисы докладов – Стр.122-124.
2. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е., Калачёв С.В., Волков В.С., Каннер Д.Ю. Влияние раннего энтерального зондового питания (ЭЗП) на течение острого панкреатита. – VII Международный Конгресс «Парентеральное и энтеральное питание», 22-24 октября 2003 года. – Москва – Сборник научных трудов – с.79.

3. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е., Калачёв С.В., Ерошкина Т.Д., Каменева А.В., Каннер Д.Ю. Влияние различных видов нутритивной поддержки на секрецию поджелудочной железы (ПЖ) у больных с острым панкреатитом (ОП). – VII Международный Конгресс «Парентеральное и энтеральное питание», 22-24 октября 2003 года. – Москва – Сборник научных трудов – с.79-80.
4. Ачкасов Е.Е., Калачёв С.В., Каннер Д.Ю., Харин А.Л., Нечипоренко Е.И., Бородина Е.С. Комплексная профилактика гнойных осложнений острого панкреатита. – Научная конференция молодых учёных, посвящённая Дню основания РНЦХ РАМН «Новое в реконструктивной хирургии». – Тезисы. - Москва. – 2004 - с.14-15.
5. Ачкасов Е.Е., Каннер Д.Ю., Калачёв С.В., Каменева А.В., Нечипоренко Е.И. К патогенезу гнойных осложнений острого панкреатита. – Научная конференция молодых учёных, посвящённая Дню основания РНЦХ РАМН «Новое в реконструктивной хирургии». – Тезисы. - Москва. – 2004 - с.13-14.
6. Калачев С.В., Ачкасов Е.Е., Каннер Д.Ю., Ерошкина Т.Д. Влияние октреатида на секрецию поджелудочной железы у больных с наружными панкреатическими свищами. – Научная конференция молодых учёных, посвящённая Дню основания РНЦХ РАМН «Новое в реконструктивной хирургии». – Тезисы. - Москва. – 2004 – с.53-54.
7. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е., Волков В.С., Калачёв С.В., Каннер Д.Ю., Карамышева Е.В., Каменева А.В., Харин А.Л. Классификация ложных постнекротических кист поджелудочной железы. – Всероссийская конференция хирургов «Совершенствование специализированной медицинской помощи в многопрофильном стационаре», посвящённая 80-летнему юбилею профессора Петрова В.П. – Красногорск – 2004г. – с.299-300.
8. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е., Калачёв С.В., Ерошкина Т.Д., Каменева А.В., Мусин И.И. Каннер Д.Ю., Гараев Ю.А., Харин А.Л. К вопросу о патогенезе

нарушения трофического статуса (ТС) больных с гнойно-некротическими поражениями при остром панкреатите (ОП). – VIII Международный Конгресс «Парентеральное и энтеральное питание», 13-15 октября 2004 года. – Тезисы докладов. – стр.53.

9. Ачкасов Е.Е., Пугаев А.В., Волков В.С., Калачёв С.В., Каменева А.В., Ким Л.А., Каннер Д.Ю., Гараев Ю.А., Харин А.Л. Состояние иммунного статуса у больных острым панкреатитом с обширными забрюшинными гнойно-некротическими поражениями. – VIII Международный Конгресс «Парентеральное и энтеральное питание», 13-15 октября 2004 года. – стр.12.

10. Калачёв С.В., Ачкасов Е.Е., Каннер Д.Ю., Гараев Ю.А., Каменева А.В. Подавление секреции поджелудочной железы у больных с наружными панкреатическими свищами. – Первый конгресс московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь» 19-21 мая 2005 года – Тезисы докладов – с.298-299.

11. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е., Калачёв С.В. Подавление панкреатической секреции у больных с острым панкреатитом (ОП). Девятый Международный Конгресс «Парентеральное и энтеральное питание». – Тезисы докладов. – 15-16 декабря 2005 года, Москва. – с.67-68.

12. Пугаев А.В., Федоровский Н.М., Ачкасов Е.Е., Калачёв С.В., Волков В.С., Посудневский В.И., Полонский А.Ю. Белково-энергетическое обеспечение больных с острым панкреатитом. – Материалы VII ежегодной сессии МНОАР, Голицыно, Московская область, 24 марта 2006 года – Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2006 - №1 – стр.88.

13. А.В. Пугаев., Е.Е. Ачкасов., С.В. Калачёв Угнетение секреции поджелудочной железы в комплексном лечении больных острым панкреатитом. Анналы хирургической гепатологии. – 2006 г., том 11, №4, стр.15-22.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
<http://www.gastroscan.ru/literature/>