

© В.М. Демидов, С.М. Демидов, 2011
УДК 616.37-002.1:092.9

В.М. ДЕМИДОВ, С.М. ДЕМИДОВ

Одеський національний медичний університет, кафедра загальної хірургії, Одеса; Міська клінічна лікарня №10, Одеса

ЗАСТОСУВАННЯ ЕНДОГЕННИХ ПЕПТИДІВ В ЯКОСТІ СКЛАДОВОГО КОМПОНЕНТУ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

Автори наводять результати власних клінічних спостережень, які присвячені застосуванню лапароскопічних втручань та методики рентгеноендоваскулярної хірургії в лікуванні пацієнтів хворих на гострий панкреатит. Розроблено, впроваджено до практики та досліджено ефективність оригінальної методики лікування хворих на гострий панкреатит шляхом застосування ендогенних пептидних сполук, використовуючи внутрішньоартеріальне введення сандостатину та внутрішньобурсальне введення дельтарану. При цьому досягнуто можливість підвищення ефективності лікування, оскільки сандостатин в такий спосіб надходить безпосередньо до ділянки ураження підшлункової залози. Дельтаран також спричиняє протизапальний ефект. Ефективність сумісного застосування лапароскопічних втручань та методики рентгеноендоваскулярної хірургії надає авторам підстави рекомендувати її для застосування з лікувальною метою у пацієнтів із гострими панкреатитами.

Ключові слова: гострий панкреатит, комплексне лікування, лапароскопія, внутрішньоартеріальне введення, внутрішньобурсальне введення, сандостатин, дельтаран

Вступ. У середині XIX сторіччя, у 1842 році, німецький лікар Гейнріх Классен [H. Claessen] прижиттєво діагностував та ретельно дослідив клініко-морфологічні параметри гострого панкреатиту (ГП) [17]. Термін «гострий панкреатит» вперше використав у 1889 році Рейджинальд Фітц [R. Fitz], який описав три форми гострого запалення тканини підшлункової залози (ПЗ) [15]. Зараз ГП є однією з найактуальніших проблем сучасної невідкладної хірургії. Показано, що в 15-20% випадків ГП має деструктивний характер [1]. Сучасна терапія вказаного контингенту хворих не завжди є задовільною, про що свідчать високі показники інфікування осередків некротичної деструкції у пацієнтів із ГП, подальше прогресування хвороби із розвитком панкреонекрозу та відповідні незадовільні показники наявності значної кількості гнійно-септичних ускладнень, високої летальності [14, 20]. Серед причин подібного стану слід виділити пізню та неадекватну діагностику самого захворювання та його ускладнень, а також невірний вибір консервативної та/або хірургічної тактики лікування [2,21].

Наведена ситуація в галузі панкреатології розвинулася у зв'язку з низкою чинників, серед яких, на наш погляд, найважливішими є несвоєчасне звертання хворих за кваліфікованою медичною допомогою, складністю надання допомоги на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах через досить складний етап постановки діагнозу, включаючи визначення етіологічного фактору, форми, стадії, тяжкості захворювання та прогнозу стосовно його перебігу [1,2]. Йдеться також про запізнення лікування хворих на ГП через недотримання лікарями загальноприйнятої тактики лікування вказаного захворювання.

У 1992 році в Атланті (США) відбувся Міжнародний симпозиум з основних проблем ГП, підсу-

мком рішень якого було створено основну діагностично-лікувальну доктрину стосовно вказаного контингенту хворих: так, було акцентовану увагу хірургів на неможливість або вкрай мінімальні показання до активної хірургічної тактики при лікуванні пацієнтів хворих на ГП [2, 19].

У повсякденній клінічній роботі ми намагаємось вирішити проблему підвищення ефективності лікування хворих на ГП в такий спосіб: 1) розробкою та використанням нових ефективних та інформативних засобів ранньої діагностики ГП [7, 8], розробкою та використанням нових методологічних прийомів лікування вказаного контингенту хворих [6, 23], а також проведенням низки численних експериментальних дослідів із застосуванням різних моделей панкреатитів у експериментальних тварин з метою встановлення нових ланок патогенезу ГП, а також експериментального обґрунтування доцільності клінічного тестування окремих лікарських сполук [12, 16].

Розробку і широке впровадження в клінічну практику ендовідеохірургічних технологій можна назвати одним з найбільш значимих досягнень сучасної медицини. Ефективність лікування ГП пов'язана також із застосуванням в комплексній терапії ендогенних пептидних сполук [9-11].

Одним із шляхів вирішення проблеми підвищення ефективності лікування хворих на ГП є застосування рентгеноендоваскулярної хірургії (РЕВХ) та проведення лапароскопічних (ендоскопічних) втручань, що надає можливості внутрішньоартеріального та внутрішньобурсального введення лікарських препаратів для стійкого гальмування розвитку запального патологічного процесу в ПЗ та блокування виникнення ускладнень. Ефективність лікування ГП пов'язана також із застосуванням в комплексній терапії ендогенних пептидів. Їх ефективність зумовлена вираженням пригні-

ченням екзокринної функції ПЗ, доказаним в експериментах ефектом стабілізації мембран ацинарних клітин та впливом на деякі цитокіни, зокрема, фактор некрозу пухлини-альфа [5]. В цьому аспекті нашу увагу протягом тривалого часу привертає аспект підтримки і зміцнення адаптаційних резервів організму в умовах гострого запального процесу в паренхімі підшлункової залози. При цьому ми користуємось тим, що додаткова до загальнообов'язкового лікування корекція адаптаційних резервів та/або гомеостатичних механізмів (переважно нейроендокринних) надає загального позитивного впливу на перебіг ГП (та взагалі гострих запальних процесів органів черевної порожнини).

Мета дослідження. Встановити ефективність внутрішньоартеріального та внутрішньобурсального введення синтетичних нейропептидів у комплексному лікуванні пацієнтів хворих на ГП.

Матеріали та методи. У хірургічних відділеннях МКЛ №10 м. Одеси протягом останніх п'яти років перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ГП 44 пацієнти, серед яких були 29 чоловіків та 15 жінок віком від 27 до 59 років.

Остаточний діагноз ГП виставляли 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. Для оцінки важкості стану хворих та прогнозу перебігу захворювання використовували шкалу АРАСНЕ II [22]. Загальноприйнятими засобами в сироватці крові хворих визначали активність ферментів підшлункової залози (амілази, ліпази, трипсину та інгібітору трипсину), а також показники загальнотоксичних тестів (лейкоцитарний індекс інтоксикації – ЛІІ, гематологічний показник інтоксикації – ГПІ, концентрація молекул середньої маси – МСМ) та концентрацію С-реактивного білка (СРБ). Хворим проводили ретельне фізикальне обстеження. Визначали інтенсивність болю, його локалізацію та тривалість. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини пацієнтів проводили за допомогою ультразвукової багаточільової скануючої системи “Echovision SSD-250” (“Алока”). УЗД ми використовували при больовому синдромі в епігастральній ділянці, пальпаторному визначенні больових відчуттів в проекції підшлункової залози або при необхідності визначення пухлиноподібного утворення.

Всі хворі розподілені на такі групи: 24 пацієнтам 1-ї групи застосовували загальноприйнятую консервативну терапію; 10 пацієнтам 2-ї групи додатково до загальноприйнятого лікування внутрішньоартеріально вводили сандостатин; 10 пацієнтам 3-ї групи додатково до загальноприйнятого лікування та внутрішньоартеріального введення сандостатину внутрішньобурсально вводили дельтаран.

Хворим застосовували звичайну загальноприйнятую тактику консервативного лікування ГП шляхом внутрішньовенного введення цитостатичних (5-фторурацил, фторафур), антибактеріальних (антибіотики широкого спектру дії), дезагрегантних (фраксипарин – по 0.3-0.6 мл) та антиферментних (контрикал, тзалол і трасилол – по 60000-100000 ОД, пантрипін – по 50-120 ОД) препаратів, а також інгібіторів протеолізу та секретії (сандостатин 0,2 мг).

РЕВХ лікування хворих на ГП проводили в такий спосіб: внутрішньоартеріально (крізь катетер) безпосередньо до ураженої ділянки ПЗ вводили сандостатин (0,1 мг). Для цього застосовували прилади “Siemens” (доза опромінення становила 65-90 мкВт, MAS – 100 мА/с, термін загальної експозиції – 10-15 хв, термін експозиції на один знімок – 0.5 с). Введення контрастних речовин здійснювали суперселективно до черевного стовбуру. Вказані маніпуляції виконувалися під місцевою анестезією 0.5% розчином новокаїну (20-30 мл) під контролем рентгенівського приладу шляхом пункції стегнової артерії за Сельдінгером і суперселективного підведення катетера типу “кобра” або “гачок” до черевного стовбуру.

10 хворим із ГП (пацієнти 3-ї групи) були виконані лапароскопічні втручання (ЛВ) з використанням ендовідеохірургічного обладнання фірми “Карл Шторц”, протягом яких їм внутрішньобурсально вводили дельтаран дозою по 0,0003 г. Після ЛВ в сальниковій сумці залишали катетер, крізь який дельтаран вводили ще 2-3 доби.

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням параметричних та непараметричних критеріїв. $P < 0.05$ обирали критерієм вірогідності.

Результати досліджень та їх обговорення. Перебіг ГП характеризувався вираженням больовим синдромом, явищами ендогенної інтоксикації з порушенням функції життєво необхідних органів (лихоманка, гіпертермія, тахікардія, гіпотонія, в частини хворих спостерігався інтоксикаційний делірій). Спостерігалось значне порушення екзокринної функції ПЗ (гіперамілаземія, гіперліпаземія, гіпертрипсинемія з одночасним зниженням активності інгібітору трипсину). Лабораторно рівень інтоксикаційного синдрому реєстрували значним підвищенням ЛІІ, ГПІ, МСМ, зростанням рівня СРБ.

Під впливом традиційної базової терапії у хворих 1-ї групи больовий синдром зменшився по інтенсивності вже впродовж перших двох діб. В більшості пацієнтів (22 із 24) до 10 доби больовий синдром майже був ліквідований. У 2 пацієнтів 1-ї групи ефективність базової терапії була низькою. Навпаки, їх становище погіршилося: больовий синдром не зник, температура тіла досягла 38.5°C, наявною була ригідність м'язів передньої черевної стінки, поява інфільтрату в надчеревній ділянці, парез кишківника. Цим хворим було проведено операційне лікування (лапаротомія з проточним

промиванням розчинами антибіотиків, цитостатиків, інгібіторів протеолізу та секреції, секвестрентомія).

У пацієнтів 2-ї групи больовий синдром затирав на 6-7 добу. Рівень інтоксикації зменшувався значно швидше, і вже при виписуванні рівень токсичних тестів приходив до норми. На відміну від цього, у пацієнтів 1-ї групи (з традиційною терапією) навіть при виписуванні спостерігався високий рівень ЛПІ та СРБ.

У пацієнтів 3-ї групи больовий синдром затирав вже на 4-5 добу. Рівень інтоксикації зменшувався значно швидше, і вже при виписуванні рівень токсичних тестів приходив до норми.

Тобто, при лікуванні хворих 2-ї та 3-ї груп суттєво (відповідно, в 2 та 2,7 разів, $p < 0,01$) зростала кількість хворих, у яких внаслідок лікування зникали больові відчуття. При цьому зменшувалася кількість пацієнтів, які відчували слабкий, помірний та інтенсивний біль (в 1,7 та в 2,2 рази, $p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками у хворих, яких лікували традиційними методами.

При УЗД тканини ПЗ у всіх пацієнтів виявлено гіперехогенність та неоднорідність структури ПЗ, ознаки набряку. У 9 пацієнтів спостерігали наявність помірної кількості рідини в сальниковій сумці. Проте, у всіх пацієнтів 2-ї та 3-ї груп спостерігалась практично повна нормалізація УЗД-картини при виписуванні. Слід відзначити тенденцію стосовно більш раннього терміну нормалізації УЗД-картини в пацієнтів 3-ї групи. На відміну від цього, в пацієнтів 1-ї групи з базовою терапією у частини пацієнтів (8 осіб) навіть при виписуванні спостерігали осередкову гіперехогенність та неоднорідність структури ПЗ.

Застосування базової терапії протягом 7 діб сприяло зменшенню активності амілази, ліпази та трипсину ($p < 0,05$) і зростанню активності інгібітора трипсину. Нормалізація екзокринної секреції у пацієнтів 1-ї групи проходила повільно, у деяких пацієнтів навіть при виписуванні спостерігалась ферментативна диспропорція (при нормалізації активності амілази зберігався високий рівень ліпази).

У пацієнтів 2-ї групи нормалізація активності панкреатичних ферментів наступила значно раніше – на 7-10 добу терапії, а у пацієнтів 3-ї групи – на 5-6 добу лікування.

Таким чином, отримані дані свідчать про значну ефективність застосування внутрішньоартеріального шляху введення фармакологічних препаратів при лікуванні хворих на ГП. Отримані кращі результати лікування при комплексному лікуванні хворих на ГП через такий спосіб введення лікарських препаратів: внутрішньовенно – традиційні засоби; внутрішньоартеріально – сандостатин; внутрішньобурсально – дельтаран. Наші дані показують високу ефективність застосування ендогенних нейропептидів при комплексному консервативному лікуванні хворих на ГП, що є в напрям-

ку міжнародних рекомендацій стосовно якомога більш консервативного лікування пацієнтів із гострим ураженням паренхіми ПЗ.

Окремо слід зазначити переваги безпосереднього (за допомогою методики РЕВХ) «підведення» лікувальних пептидних сполук до ділянки ураження ПЗ. Для порозуміння вибору саме сандостатину та дельтарану з лікувальною метою при ГП вважаємо за потрібне зазначити таке. Протективні ефекти сандостатину за умов ГП обумовлені пригніченням панкреатичної секреції шляхом зниження захоплення ацинарними клітинами ПЗ амінокислот із плазми крові, що призводить до зниження синтезу ферментів і пригнічення активності ацинарних клітин [3, 18]. Важливо, що під впливом нейропептидів гальмується як базальна, так і стимульована гормональними та харчовими подразниками екзокринна функція ПЗ. При внутрішньобурсальному введенні дельтарану пептид спричиняє стрес-протекторну та адаптогенну дію [4]. Відомо, що дельтаран – гептапептид, синтезований на основі дельта-сон індуючого пептиду (ДСІП), що є природним нейромодуляторним нейропептидом. ДСІП є стрес-протекторною та адаптогенною сполукою, він збільшує адаптаційну стійкість організму до впливу різних несприятливих стресових чинників, яким, безперечно, є гостре запальне ураження ПЗ. З цього приводу слід вказати, що проблема регуляції і підтримки гомеостазу при різного роду патологічних станах останнім часом набуває істотного значення для широкого кола фахівців, які досліджують аспекти нейроендокринної регуляції основних фізіологічних функцій організму людини, а також розробляють і вивчають питання саногенезу, регуляторних і терапевтичних ефектів різноманітних схем корекції гомеостазу при патологічних станах [13, 24].

Отже, звертаємо увагу на такі переваги застосованих консервативних лікувальних заходів при лікуванні хворих на ГП: 1) для початку лікувальної дії потрібен менший термін (порівняно з внутрішньовенним шляхом введення лікувальних сполук); 2) можливим є застосування менших доз препаратів (враховуючи їх безпосередню доставку до ПЗ); 3) більш ефективним та швидшим з точки зору реалізації захисної дії є лікувальні заходи за умов комбінованого внутрішньоартеріального та внутрішньобурсального введення пептидних сполук.

Перевага спільного застосування ЛВ та методики РЕВХ полягає в якісно більш ефективному та швидшому усуненні больового симптомокомплексу, нормалізації показників загальнотоксичних тестів та даних УЗД тканини ПЗ. Все вказане дозволяє досягти стійкого терапевтичного ефекту при ГП, зменшує розвиток ускладнень захворювання, а також сприятиме значному економічному та соціальному ефектам, оскільки в разі вживання методу комплексного лікування, яке ми пропонуємо, кожен хворий перебуває в лікарні в середньому на 7-10 діб менше.

Висновки. 1. Ефективність комплексного внутрішньоартеріального та внутрішньобурсального введення пептидних сполук у хворих на ГП порівняно з відповідними введеннями препаратів внутрішньовенно полягає в якісно більш ефективному та швидшому усуненні болювого симптомокомплексу, нормалізації показників загальнотоксичних тестів та даних УЗД тканини ПЗ.

2. Доцільною є рекомендація вживання в ком-

плексному лікуванні хворих на ГП природного адаптогену дельтарану.

3. Перевагами комплексної методики лікування хворих на ГП, яку ми застосовуємо, є менший термін, що потрібен для початку лікувальної дії, а також застосування менших доз препаратів.

4. Спільне застосування ЛВ і РЕВ методик дозволяє досягти стійкого терапевтичного ефекту при ГП, сприяє значному економічному та соціальному ефектам.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Лечение острого панкреатита на ранней стадии заболевания / [Багненко С.Ф., Рухляда Н.В., Толстой А.Д., Гольцов В.Р.]. — С-Пб., 2002. — 22 с.
2. Нужна ли в хирургии единая лечебно-диагностическая доктрина? / О.Е. Бобров, Н.А. Мендель, В.И. Бучнев [и др.] // Хірургія України. — 2003. — № 4. — С. 3 — 12.
3. Экспериментально-клиническое обоснование эффективности применения сандостатина (октреотида) у больных панкреонекрозом / Б.С. Брискин, Г.П. Титова, Г.С. Рыбаков [и др.] // *Анналы хирург. гепатологии.* — 2001. — Т.6, № 2. — С. 123—130.
4. Влияния препарата дельта-сон-индуцирующего пептида «Дельтарана» на продолжительность жизни, физиологические функции и карциногенез у мышей / В.Б. Войтенков, И.Г. Попович, М.А. Забежинский [и др.] // *Достиж. геронтол.* — 2009. — Т.22, № 4. — С. 646—654.
5. Демидов В.М. Ендогенні опіоїди в регуляції гомеостазу в умовах норми і при патології / В.М. Демидов // *Досягнення біології та медицини.* — 2004. — № 1 (3). — С. 11—19.
6. Демидов В.М. Застосування мініінвазивних технологій при лікуванні хворих на гострий панкреатит / В.М. Демидов, С.М. Демидов // *Практ. медицина.* — 2003. — Т.9, № 1. — С. 48—50.
7. Демидов В.М. До питання про розробку методів ранньої діагностики гострого панкреатиту / В.М. Демидов, С.М. Демидов // *Вісник морської медицини.* — 2003. — № 2 (21). — С. 126—129.
8. Демидов В.М. Дослідження змін концентрацій цитокінів сироватки крові хворих на гострий панкреатит як ранній діагностичний критерій / В.М. Демидов, Б.С. Запорожченко, С.М. Демидов // *Клін. хір.* — 2003. — № 3. — С. 29—32.
9. Застосування нейропептидів у комплексній терапії деструктивного панкреатиту для профілактики спайкоутворення / В.М. Демидов, С.М. Демидов, А.М. Торбинський [та ін.] // *Одес. мед. журн.* — 2003. — № 3. — С. 47—49.
10. Демидов В.М. Ефективність застосування сандостатину при рентгеноваскулярному методі лікування гострого деструктивного панкреатиту / В.М. Демидов, В.М. Гнатенко // *Наук. вісн. Ужгородського ун-ту. серія «Медицина».* — 2003. — Вип. № 20. — С. 109—111.
11. Демидов В.М. Перспективи залучення сандостатину в комплексному лікуванні хірургічного сепсису / В.М. Демидов, В.С. Кадочніков, С.М. Демидов // *Збірн. наук. праць Запорізького держ. ін-ту удосконалення лікарів.* — 2003. — Вип. 64, книга 1. — С. 349—353.
12. Демидов В.М. Експериментально-клінічне вивчення можливостей підвищення ефективності лікування гострого панкреатиту / В.М. Демидов, А.М. Торбинський, С.М. Демидов // *Вісн. укр. мед. стомат. академії: Актуальні проблеми сучасної медицини.* — 2008. — Т. 8, Вип.1-2 (21-22). — С. 61—71.
13. Дельта-сон-индуцирующий пептид и Дельтара: потенциальные подходы к антистрессовому действию / Е.В. Коплик, П.Е. Умрюхин, И.Л. Конорова [и др.] // *Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2007. — Т. 101, № 12. — С. 50—54.
14. Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология / А.Л. Костюченко, В.И. Филин. — С-Пб.: Деан, 2000. — 480 с.
15. Лекції з госпітальної хірургії за ред. д. мед. н., проф. Мішалова В.Г. (том I). — К.: Наукова думка, 2002. — 332 с.
16. Лобенко А.О. NO-опосередковані механізми розвитку експериментального панкреатиту / А.О. Лобенко, В.М. Демидов, С.М. Демидов // *Журн. АМН України.* — 2002. — Т. 8, № 2. — С. 385—393.
17. Аналіз проблем діагностики та лікування хворих на гострий панкреатит / В.Г. Мішалов, А.О. Бурка, В.В. Храпач [та ін.] // *Хір. України.* — 2003. — № 3 (7). — С. 5—7.
18. Побуцький О.О. Корекція панкреатогенної ендогенної інтоксикації шляхом ендолімфатичного введення нейропептидів / О.О. Побуцький // *Галицький лікарський вісник.* — 2001. — Т. 8, № 1. — С. 76—78.
19. Минимально инвазивная хирургия некротизирующего панкреатита / [Грудков М.И., Шулуток А.М., Галимзянов Ф.В. и др.]. — Екатеринбург, 2001. — 47 с.
20. Острый панкреатит. Пособие для врачей / [Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. и др.]. — М., 2000. — 59 с.
21. Хирургия поджелудочной железы / [Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., Радзиховский А.П.]. — Симферополь: Таврида, 1997. — 560 с.
22. Beger H.G. Editorial: Klassifikation der akuten Pankreatitis — Definition der Vertaus Formen und Therapieconsequenzen / H.G. Beger // *Acta Chir. Austria.* — 1995. — Vol. 27. — P. 185—186.
23. Demidov V.M. Management of acute pancreatitis: miniinvasive roentgenendovascular method of diagnostics and treatment / V.M. Demidov, S.M. Demidov: abstr. 11th Annual Conf. of the Eur. Society of Surgery (4 Nov.-7

Dec. 2007, Cracow, Poland). — Cracow, 2007. — P. 136—138.

24. Koplík E.V. Delta sleep-inducing peptide and Deltaran: potential approaches to antistress protection / E.V. Koplík, P.E. Umryukhin, I.L. Konorova // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2008. — Vol. 38, №9. — P. 953—957.

V.M. DEMIDOV, S.M. DEMIDOV

Odessa National Medical University, Department of General Surgery, Odessa; City Hospital №10, Odessa

ENDOGENOUS PEPTIDES USAGE AS THE COMPONENT OF ACUTE PANCREATITIS TREATMENT

Authors give original clinical data dedicated to both laparoscopic interventions and roentgenendovascular surgery usage in patients with acute pancreatitis. The effective original method of acute pancreatitis treatment with endogenous peptides usage through sandostatin intraarterial injection and deltaran intrabursal administration was performed out, introduced into daily use and thoroughly investigated. Treatment efficacy was stated to be increased because sandostatin in this way of administration directly reaches the injured region of pancreatic gland. Deltaran also revealed the antiinflammatory action. Combined laparoscopic interventions and roentgenendovascular surgery efficacy gave opportunity to authors to recommend it with the curative aim for the patients with acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, complex treatment, laparoscopy, intraarterial injection, intrabursal administration, sandostatin, deltaran

Стаття надійшла до редакції: 22.04.2011 р.