

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.37–002–007.253–089

ЩЕРБА Алексей Евгеньевич

**ОСОБЕННОСТИ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ПАРАПАНКРЕАТИТА**

14.00.27 – хирургия

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Минск 2006

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет».

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, заведующий 2-й кафедрой хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Третьяк Станислав Иванович

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий кафедрой патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Черствый Евгений Давыдович

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор, профессор 1-й кафедры хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Леонович Сергей Иванович  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» Воробей Александр Владимирович

**Оппонирующая организация:** УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Защита состоится 27 декабря 2006 года в 13.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83 (тел. 272-55-98).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2006 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



А. С. Ластовка

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Острый панкреатит до настоящего времени остается одним из наиболее серьезных заболеваний органов брюшной полости, которое требует различных подходов к лечению и участия специалистов разного профиля. Большое количество публикаций, международных и республиканских симпозиумов, согласительных конференций по вопросам тактики и методов лечения свидетельствует о постоянном интересе к изучению этой проблемы [E. L. Bradley, 1993; BSG Working Party. 1998; Waldemar Uhl et al. 2002; C. Dervenis et al. 1999]. Особое внимание исследователей обращено на эту проблему в связи с неудовлетворительными результатами лечения и неблагоприятным прогнозом тяжелых, деструктивных форм заболевания, которые требуют чрезвычайных усилий и длительной госпитализации [Е. А. Решетников и соавт., 1998; В. С. Савельев и соавт., 1996]. Несмотря на несомненные достижения медицинской науки, современные подходы к лечению, способствовавшие снижению общей летальности при остром панкреатите до 7–13 %, тяжелый острый панкреатит по-прежнему приводит к гибели от 20 до 85 % пациентов [Ю. Г. Бойко, 1988; Г. Л. Ивашкевич, 1988; Е. А. Решетников и соавт., 1998; П. А. Иванов и соавт., 1998; Michio Ogawa, 2002]. Среди выживших перенесенное заболевание приводит к утрате трудоспособности у более половины больных, причем большинство из них лица трудоспособного, активного возраста, что позволяет отнести острый панкреатит к важным социально значимым проблемам [А. В. Шотт и соавт., 1981; В. С. Савельев и соавт., 1983; В. С. Земсков и соавт., 1992].

Неудовлетворительные результаты лечения тяжелого острого панкреатита в значительной мере связаны с высоким риском развития инфицирования первично асептического некротического процесса, сепсиса и полиорганной недостаточности. Многими исследованиями в последние годы показано, что риск и сроки развития септических осложнений острого панкреатита зависят от степени тяжести заболевания [J. H. Ranson, F. C. Spencer, 1977; Г. Л. Ивашкевич, 1988; Thomas J. Howard et al., 1995]. Воспалительная реакция организма и полиорганная дисфункция значительно более выражены при инфицированном панкреонекрозе, чем при асептическом процессе [Г. Л. Ивашкевич, 1988]. Полиорганная дисфункция является непосредственной причиной гибели больных тяжелым острым панкреатитом [Ю. Г. Бойко, 1988; Basil J. Ammori, 2003; M. Brady et al. 1999]. Поэтому предупреждение инфицирования некротических тканей поджелудочной железы и забрюшинного пространства признано большин-

ством авторов одной и важнейших задач в лечении тяжелого острого панкреатита.

В результате многочисленных исследований для профилактики септических осложнений большинством исследователей предложена ранняя антибактериальная терапия при подозрении на тяжелое течение острого панкреатита [Thomas J. Howard, Michael B. Temple, 2002]. Наиболее широко используется внутривенное и внутриартериальное в чревный ствол введение антибиотиков при лечении тяжелого острого панкреатита, учитывая принцип применения препарата с высокой пенетрацией в поджелудочную железу или принцип локальной доставки его в ткани поджелудочной железы для создания высоких местных концентраций [K. Takeda et al., 1996]. Но частота септических осложнений остается на неприемлемо высоком уровне 30–70 % всех случаев тяжелого острого панкреатита [В. Б. Красногоров, 1990; H. G. Beger et al., 1986].

Полученные в последние годы данные о патогенезе гнойно-септических осложнений острого панкреатита свидетельствуют о важной роли бактериальной транслокации из просвета кишечника в результате измененной барьерной функции стенки кишки [В. К. Гостищев, В. А. Глушко, 2003; Э. И. Гальперин и др., 2003; Virender Kumar Sharma, Colin W. Howden, 2001]. В некоторых исследованиях было доказано, что нарушение барьерной функции кишечника происходит на фоне системной воспалительной реакции и ишемии стенки кишечника, а транслокация микроорганизмов имеет первично местный, трансмуральный, а не системный характер [В. J. Ammori et al., 2003; Sakhawat H. Rahman et al., 2003]. Однако до сих пор все предложенные способы профилактики гнойных осложнений тяжелого острого панкреатита не предполагают воздействия на кровоснабжение, защитные свойства кишечной стенки и предупреждение транслокации микроорганизмов.

Поэтому разработка способа регионарного противовоспалительного, вазоактивного и антибактериального воздействия на кишечную стенку является перспективным в плане решения проблемы профилактики септических осложнений тяжелого острого панкреатита.

### **Связь работы с крупными научными темами**

Работа выполнена по плану научных исследований Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ) в рамках задания 2-й кафедры хирургических болезней «Разработка клинико-диагностического и лечебного алгоритма при гепатобилиарной патологии и заболеваниях поджелудочной железы» (1998–2002 гг., № госрегистрации в УГР НИОКР 1998875).

## Цель и задачи исследования

**Цель исследования.** Уменьшить частоту возникновения септических осложнений в группе больных тяжелым острым некротизирующим панкреатитом путем снижения уровня бактериальной транслокации из просвета кишечника.

### Задачи исследования.

1. Определить степень влияния регионарной инфузии в верхнебрыжеечную артерию комплекса препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антибактериального действия на кровоснабжение кишечника у больных с тяжелым острым панкреатитом.

2. Оценить влияние регионарной инфузии в верхнебрыжеечную артерию комплекса препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антибактериального действия на бактериальную транслокацию и возникновение септических осложнений в группе больных тяжелым острым некротизирующим панкреатитом.

3. Выяснить характер воздействия регионарной инфузии в верхнебрыжеечную артерию комплекса препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антибактериального действия на степень выраженности системной воспалительной реакции, полиорганной дисфункции и летальность при тяжелом остром некротизирующем панкреатите.

4. Определить морфологические параметры местного иммунитета слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в зависимости от степени тяжести, сроков заболевания, наличия гнойных осложнений и способа лечения.

## Объект и предмет исследования

Объект исследования — 133 больных тяжелым острым некротизирующим панкреатитом отделения интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) и хирургической гепатологии 9-й ГКБ г. Минска, плазма крови больных, мезентерикограммы, протоколы ультрасонографического исследования, истории болезней и карты интенсивной терапии больных тяжелым острым панкреатитом, содержимое и отделяемое панкреатических гнойников и аспираты панкреатических жидкосных скоплений, биоптаты и аутопсийный материал слизистой оболочки ободочной кишки.

Предмет исследования — влияние комплекса препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего,

антиоксидантного и антибактериального действия на кишечную стенку с целью уменьшения бактериальной транслокации и частоты септических осложнений тяжелого острого панкреатита.

### **Методология и методы проведенного исследования**

Клинические исследования были выполнены у 133 больных тяжелым острым панкреатитом, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации, отделении хирургической гепатологии 9-й клинической больницы г. Минска. У пациентов изучались общий анализ крови, биохимический анализ крови, парциальное давление кислорода в крови и уровень щелочных оснований, бактериологический анализ, уровень сознания, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, среднее артериальное давление, мезентерикограммы, биоптаты слизистой оболочки ободочной кишки. Введение лекарственных средств осуществлялось внутривенно, внутриаартериально в чревный ствол и верхнебрыжеечную артерию.

### **Научная новизна полученных результатов**

1. Установлено, что инфузия в верхнебрыжеечную артерию комплекса препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антибактериального действия способствует устранению сосудистых спастических реакций в бассейне верхнебрыжеечной артерии, характерных для раннего периода течения тяжелого острого панкреатита.

2. Выявлено, что ранняя интраартериальная терапия через верхнебрыжеечную артерию с применением комплекса препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антибактериального действия способствует блокаде бактериальной транслокации и уменьшению частоты всех и, особенно, ранних септических осложнений тяжелого острого панкреатита.

3. Выявлено, что регионарная терапия, направленная на поддержание барьерной функции кишечной стенки, оказывает благоприятное воздействие на уменьшение выраженности системной воспалительной реакции, полиорганной дисфункции на ранних сроках заболевания и летальности в исследуемой группе больных.

4. Установлено, что ранняя интраартериальная инфузия в верхнебрыжеечную артерию комплекса препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и анти-

бактериального действия оказывает положительное влияние на состояние и функцию местного иммунитета слизистой оболочки толстой кишки.

### **Практическая значимость полученных результатов**

**Реализация полученных результатов.** Впервые в клинической практике для профилактики септических осложнений тяжелого острого некротизирующего панкреатита успешно применена интраартериальная инфузия в верхнебрыжеечную артерию комплекса препаратов, воздействующих на основные патогенетические звенья бактериальной транслокации из просвета кишечника.

Разработана и обоснована методика ранней пролонгированной интраартериальной терапии через верхнебрыжеечную артерию с целью поддержания барьерной функции кишечной стенки и уменьшения бактериальной транслокации, что приводит к снижению частоты септических осложнений, уменьшению выраженности полиорганной дисфункции и, в конечном итоге, способствует лучшей выживаемости больных тяжелым острым панкреатитом.

На основании полученных данных внедрена в клиническую практику методика лечения больных тяжелым острым некротизирующим панкреатитом.

Проведен сравнительный анализ результатов лечения больных тяжелым острым панкреатитом традиционными методами и пациентов, в комплексную терапию которых включена интраартериальная инфузия препаратов в чревный ствол и верхнебрыжеечную артерию.

Ранняя интраартериальная инфузия пентоксифиллина, гепарина, эмоксипина, лидокаина, цефалоспоринов III поколения в верхнебрыжеечную артерию внедрена в отделении хирургической гепатологии 9-й клинической больницы г. Минска для лечения больных тяжелым острым некротизирующим панкреатитом.

**Экономическая значимость полученных результатов.** Предлагаемый способ лечения тяжелого острого панкреатита не требует использования дорогостоящих лекарственных средств и специального оборудования. Большинство используемых лекарственных средств выпускаются в Республике Беларусь, а цефалоспорины III поколения доступны постоянно в аптеках ЛПУ и имеют сертификацию Фармакологического комитета МЗ Республики Беларусь. При использовании предлагаемой методики удастся уменьшить летальность в группе больных с тяжелым острым панкреатитом, сократить время пребывания пациента в отделении интенсивной терапии и реанимации, где стоимость одного койко-дня в несколько раз больше, чем в общем хирургическом отделении, общее время пребывания в

стационаре с  $52,5 \pm 6,2$  до  $30,9 \pm 2,9$  суток за счет уменьшения частоты септических осложнений и тяжести состояния больных.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Применение интраартериальной инфузии в верхнебрыжеечную артерию препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антибактериального действия устраняет спастические сосудистые реакции в бассейне верхнебрыжеечной артерии и предотвращает ишемическое повреждение стенки кишечника при тяжелом остром панкреатите.

2. Локальная доставка комплекса препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антибактериального действия через верхнебрыжеечную артерию предотвращает бактериальную транслокацию и уменьшает частоту септических осложнений со стороны поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки при тяжелом остром панкреатите.

3. Своевременная интраартериальная инфузия в верхнебрыжеечную артерию комплекса препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антибактериального действия способствует уменьшению выраженности системной воспалительной реакции, полиорганной дисфункции и снижению летальности у больных тяжелым острым некротизирующим панкреатитом.

4. Интраартериальная терапия через верхнебрыжеечную артерию способствует сохранению ультраструктуры и иммунной функции слизистой оболочки поперечно-ободочной кишки.

### **Личный вклад соискателя**

Все разделы диссертации выполнены автором самостоятельно на базе 2-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета, отделения интенсивной терапии и реанимации, хирургических отделений 9-й клинической больницы г. Минска и отделения ультразвуковой диагностики Минского диагностического центра. Лабораторные исследования выполнены в лабораториях 9-й клинической больницы. Катетеризация верхнебрыжеечной артерии и мезентерикография выполнялись врачом-рентгенологом 9-й клинической больницы В. А. Журой. Морфологические исследования выполнены на базе кафедры патологической анатомии БГМУ при участии ассист. А. С. Портянко. Научная консультация полученных данных морфологического исследования проведена доктором медицинских наук, заведующим кафедрой патологи-



ческой анатомии БГМУ, профессором Е. Д. Черствым. Соискатель принимал активное участие в обследовании, лечении, наблюдении, а также операциях пациентов, которым выполнялась катетеризация верхнебрыжеечной артерии и пациентов с тяжелым острым панкреатитом, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и реанимации в период выполнения диссертации.

### **Апробация результатов диссертации**

Результаты исследований, включенные в диссертацию, были доложены и обсуждены на научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (г. Минск, 2004, 2005 гг.), на заседании общества хирургов г. Минска и Минской области (г. Минск, 2004, 2006 гг.), на научной конференции «Новые технологии в диагностике, интервенционной радиологии и хирургии печени и поджелудочной железы» (г. Санкт-Петербург, РФ, 2005 г.), на XIII съезде хирургов Республики Беларусь «Проблемы хирургии в современных условиях» (г. Гомель, 2006 г.).

### **Опубликованность результатов**

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ (статьи в рецензируемых изданиях — 7, тезисы докладов — 5). Общее количество страниц опубликованных материалов — 27. Получен евразийский патент на изобретение № 006774 «Цитопротекторный комплекс», бюллетень ЕАПВ «Изобретения (евразийские заявки и патенты) № 2» 28.04.2006 г. и евразийский патент на изобретение № 007473 «Способ лечения панкреатита и способ профилактики септических осложнений острого некротизирующего панкреатита», бюллетень ЕАПВ № 5 27.10.2006 г.

### **Структура и объем диссертации**

Работа носит клинический характер. Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, 4 глав, заключения, списка литературных источников и публикаций автора и трех приложений. В работе содержится 10 таблиц и 26 рисунков, занимающих 18 страниц. В библиографии приведены работы 24 отечественных и 126 зарубежных авторов и размещены на 14 страницах.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Были проанализированы наблюдения за 133 больными острым некротизирующим панкреатитом, госпитализированными в отделение интенсивной терапии и реанимации 9-й клинической больницы г. Минска с 2000 по 2004 гг. Мужчин было 87, женщин — 42. Средний возраст составил  $44,7 \pm 1,23$  (17–80) лет.

Способ лечения тяжелого острого панкреатита, включающий в дополнение к общепринятой комплексной терапии раннюю интраартериальную инфузию в верхнебрыжеечную артерию препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, цитопротекторного, антиоксидантного и антибактериального действия был применен у 40 больных (группа ИАТ ВБА). Группы сравнения составили 47 пациентов, у которых в дополнение к общепринятой комплексной терапии была применена инфузия данного комплекса препаратов в чревный ствол (ИАТ ЧС) и 44 пациента, которым проводилась традиционная внутривенная терапия с дополнительным введением лидокаина, эмоксипина, пентоксифиллина, антибиотиков (ВВ). Традиционная терапия включала применение полиионных, коллоидных и кристаллоидных растворов, свежзамороженной плазмы и раствора альбумина по показаниям, анальгетиков, противорвотных средств и другой симптоматической терапии. Ингибиторы протеаз (овомин) применялись спорадически. Ранняя перидуральная анестезия, локальная гипотермия и энтеральное питание не применялись.

Всем больным основной группы катетеризировалась верхнебрыжеечная артерия. Катетеризация выполнялась в рентгенологической операционной по методике Сельдингера–Эдмана из левого бедренного доступа, для ангиографии использовался омнипак [S. I. Seldinger, 1953]. В устье верхнебрыжеечной артерии помещался конец ангиографического катетера типа «кобра» диаметром 5-French, катетер фиксировался к коже верхней трети бедра. Для продолжительной инфузии препаратов использовался шприцевой инфузомат ДШ-7. Каждый препарат разводился до 20 мл 0,9 % раствором NaCl и вводился со скоростью 10 мл/ч в течение 2 часов, дважды, а антибактериальный препарат — четыре раза в сутки. Суточная доза препаратов, вводимых через катетер, составила для пентоксифиллина 400 мг, эмоксипина — 300 мг, лидокаина — 160–240 мг, гепарина — 5000–10000 МЕ, цефалоспоринов III поколения — 4 г. Средняя продолжительность интраартериальной терапии в группе составила  $6,1 \pm 0,19$  дней. Средний возраст в этой группе составил  $44,7 \pm 1,82$  (24–73) лет.

Всем больным группы сравнения ИАТ ЧС была выполнена катетеризация чревного ствола по приведенной выше методике. Средняя длительность интраартериальной терапии составила  $4,8 \pm 0,18$  дней. Средний возраст в группе ИАТ ЧС составил  $41,6 \pm 2,2$  лет (17–80).

Средний возраст в группе ВВ составил  $47,7 \pm 2,1$  (26–80) лет, соотношение мужчин и женщин было 30:14.

Оценка результатов лечения в трех выделенных группах пациентов проводилась по выраженности синдрома системной воспалительной реакции (ССВО), полиорганной дисфункции и по основным клиническим данным: возникновению септических осложнений и летальности. Влияние интраартериальной терапии на сосудистые реакции в бассейне верхнебрыжечной артерии оценивалось по мезентерикограммам.

Для объективной оценки тяжести атаки острого панкреатита нами была выбрана прогностическая шкала Ranson [J. H. Ranson et al., 1974]. Группы были сравнимы по исходной тяжести острого панкреатита на основании среднего балла Ranson, который в группе ИАТ ВБА, ИАТ ЧС и ВВ соответственно составил  $5,5 \pm 0,25$ ;  $5,3 \pm 0,24$  и  $5,4 \pm 0,23$  (Kruskal–Wallis ANOVA-тест,  $p = 0,7$ ). Наличие системного воспалительного ответа оценивалось по критериям принятым на согласительной конференции американской коллегии пульмонологов и общества врачей интенсивной терапии в 1991 г. Выраженность органной дисфункции оценивалась по шкале сепсис-ассоциированной органной недостаточности SOFA [J. L. Vincent et al., 1996].

Мезентерикография выполнялась на аппарате «Siemens Multix 21301» при постановке и извлечении катетера из верхнебрыжечной артерии программным способом. Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате «Siemens Sonoline G60S» и «Philips HDI-5000» при поступлении, в динамике на второй неделе, и далее при необходимости.

Для оценки морфологического состояния слизистой оболочки толстого кишечника выполнялась колоноскопия фиброколоноскопом «Pentax FC-38LN» с биопсией из поперечной ободочной кишки. Морфологическое исследование слизистой оболочки поперечно-ободочной кишки было проведено у 16 больных тяжелым острым панкреатитом, из них в 12 случаях исследовался биопсийный материал, в 4 — аутопсийный. В контрольную группу вошло 5 пациентов с синдромом раздраженной кишки. Ткань слизистой оболочки фиксировалась в нейтральном 10 %-ном формалине и заключалась в парафин. Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимически с моноклональными антителами к маркерам плазматических клеток (CD79 $\alpha$ ) и макрофагов (CD68) (DAKO). Морфометрическая оценка содержания иммунных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки проводилась

в 4–5 полях зрения при увеличении  $\times 200$ . Подсчет иммунных клеток проводился с использованием микроскопа «Leica Qwin DM LB». Микрофотографии готовых препаратов были получены с применением фотокамеры-приставки «Leica Qwin DC 200».

Статистический анализ был выполнен с применением программного пакета SPSS 11 и STATISTICA 6.0 для Windows.

### Результаты исследования

Из 15 серий ангиограмм, выполненных при установке катетера в верхнюю брыжеечную артерию, диффузный ангиоспазм был выявлен в 7 (46,6 %), фокальный ангиоспазм *a. colica media* и/или *a. ileocolica* — в 6 (40 %) случаях. У двух пациентов с баллом тяжести по Ranson 3 не было изменений на ангиограммах. Более тяжелое начало острого панкреатита (по баллу Ranson) предшествовало развитию диффузного ангиоспазма (балл Ranson  $6,7 \pm 0,5$ ) по сравнению с фокальным ангиоспазмом (балл Ranson  $5,5 \pm 0,6$ ) и отсутствием патологических сосудистых реакций (балл Ranson  $3,5 \pm 0,5$ ) (Kruskal–Wallis ANOVA-тест,  $p = 0,055$ ). Тенденция к более выраженной системной воспалительной реакции и большему прогрессированию полиорганной дисфункции также была отмечена у пациентов с диффузным ангиоспазмом артерий бассейна верхнебрыжеечной артерии по сравнению с больными, у которых имел место фокальный ангиоспазм при мезентерикографии (Mann–Whitney U-тест,  $p = 0,22$  и  $0,33$ ). Из 7 пациентов с явлениями диффузного ангиоспазма умерло двое и у двоих пациентов развились септические осложнения, в то время как среди пациентов с фокальным ангиоспазмом летальности не было, а септические осложнения развились у одного пациента. Вероятность возникновения летального исхода при развитии диффузного ангиоспазма составила 2,5, а вероятность возникновения септических осложнений — 1,5. Из 13 пациентов с выявленными ангиоспастическими реакциями только в одном случае не был купирован диффузный ангиоспазм.

Септические осложнения развились у 7 пациентов основной группы (17,5 %), у 18 больных группы ЧС (38,2 %) и у 25 пациентов группы ВВ (56,8 %). Отличие частоты септических осложнений в основной группе было достоверно как по отношению к группе ЧС ( $\chi^2 = 8,5$ ;  $p = 0,007$ ) так и к группе ВВ ( $\chi^2 = 13,7$ ;  $p = 0,0005$ ). На основании анализа с применением Kaplan–Meier-теста в общей группе больных были выявлены следующие факторы риска септических осложнений: балл тяжести острого панкреатита по Ranson 5 и более ( $p = 0,01$ ), суммарный балл синдрома системной воспалительной реакции 18 и более в течение первых 10 дней госпитализации ( $p < 0,01$ ) и открытая операция на билиопанкреатической зоне по по-

воду асептического панкреонекроза ( $p < 0,01$ ). Поэтому мы изучили средние значения суммарного балла синдрома системной воспалительной реакции и сравнили распределение больных с открытыми оперативными вмешательствами по поводу асептического панкреонекроза в трех изучаемых группах.

Средний кумулятивный балл синдрома системной воспалительной реакции был достоверно ниже в основной группе пациентов ( $12,4 \pm 1,24$ ), чем в группах сравнения ( $18,9 \pm 1,22$  и  $16,5 \pm 1,66$ ) (Kruskal–Wallis ANOVA-тест,  $p < 0,01$ ).

Пропорции пациентов, которым выполнялось открытое оперативное вмешательство по поводу асептического панкреонекроза, оказались статистически различными в основной (13 из 40) и группе ВВ (30 из 44) ( $\chi^2 = 10,6$ ;  $p < 0,05$ ), но были сравнимы в основной и группе ЧС ( $\chi^2 = 2,4$ ;  $p = 0,1$ ) также, как и в группах ЧС и ВВ ( $\chi^2 = 3,4$ ;  $p = 0,09$ ). Однако количество операций, обусловленных тактическими подходами лечения билиарного панкреатита и диагностической необходимостью (холецистэктомией с дренированием сальниковой сумки и холедоха и диагностических лапаротомий с дренированием сальниковой сумки) было сравнимо в трех группах: 11/40, 9/47, 15/44 ( $p > 0,05$ ). В то время как вынужденных операций, выполненных при прогрессировании заболевания и *подозрении* на инфицирование (лапаротомии с дренированием сальниковой сумки и при необходимости некрэктомией, люмботомии с дренированием забрюшинного пространства и при необходимости некрэктомией), в основной группе было только две, а в группах сравнения значительно больше — 14 и 15 ( $\chi^2 = 6,9$ ;  $p = 0,02$  и  $\chi^2 = 4,5$ ;  $p = 0,03$  соответственно).

В структуре всех септических осложнений ранние составили в основной группе 14,2 % (один пациент), в группе ЧС 33,3 % (6 пациентов) и в группе ВВ 28 % (7 пациентов), что подтверждает эффективность ранней интраартериальной терапии, направленной на поддержание барьерной функции кишечной стенки. Частота ранних септических осложнений, таким образом, была меньше в основной группе (2,5 %), чем в группах сравнения (12,7 % и 15,9 %), но отличие было достоверным только между основной и группой ВВ ( $\chi^2 = 4,3$ ;  $p = 0,03$ ).

Максимальный средний балл органной дисфункции за время нахождения в ОИТР в основной и двух группах сравнения достоверно не отличался и составил соответственно 5,5; 6,4 и 6,6 ( $p > 0,1$ , Kruskal–Wallis ANOVA-тест). Значимое отличие было выявлено при сравнении среднего балла прироста органной дисфункции за время нахождения в ОИТР, который достоверно был ниже в основной группе ( $1,5 \pm 0,3$ ), чем в группах сравнения ( $3,9 \pm 0,41$  и  $4,0 \pm 0,41$ ) ( $p < 0,01$ , Kruskal–Wallis ANOVA-тест), что говорит о различной активности прогрессирования полиорганной дис-

функции в изучаемых группах. Пропорциональная регрессионная модель (Cox) показала, что вне зависимости от способа лечения с приростом каждого одного балла органной дисфункции относительный риск летального исхода возрастал в полтора раза (Wald's  $\chi^2 = 34$ ;  $p < 0,01$ ).

Многофакторный регрессионный анализ показал, что достоверно только балл тяжести Ranson 5 и более увеличивал риск прироста 3 и более баллов органной дисфункции за время нахождения в ОИТР в 3,9 раз ( $\chi^2 = 6,2$ ;  $p = 0,01$ ; доверительный интервал отношения шансов 1,3–12,0). Ранние септические осложнения, более выраженная системная воспалительная реакция и операция по поводу асептического панкреонекроза в течение первых 10 дней — факторы, способствовавшие приросту балла органной дисфункции, повышали этот риск соответственно в 1,4; 1,6 и 2,05 раз, но в данной модели влияние их было не достоверно ( $\chi^2 = 0,6$ ; 1,0 и 2,1 соответственно;  $p = 0,4$ ; 0,29 и 0,14 соответственно).

В результате менее активного развития полиорганной дисфункции, что является основной причиной летального исхода больных тяжелым острым панкреатитом, выживаемость в основной группе (92,3 %) была больше, чем в группах сравнения (75,0 % и 68,9 %) (Log–Rank-тест,  $p = 0,03$  и 0,008).

Средний срок нахождения в стационаре больных основной группы ( $30,9 \pm 2,9$  суток) был также меньше, чем в группе ИАТ ЧС ( $36,2 \pm 4$  суток, Mann–Whitney U-тест,  $p = 0,7$ ) и группе ВВ ( $52,5 \pm 6,2$  суток, Mann–Whitney U-тест,  $p = 0,03$ ).

При УЗИ было выявлено изменение стенки толстой кишки в семи случаях, которое носило характер значительного утолщения (от 6 до 10 мм) за счет отека с сохранением дифференцировки на слои. Такое изменение толщины стенки кишки имело небольшое протяжение и носило сегментарный характер на участках, где к кишке прилегал или инфильтрат, или панкреатическое скопление жидкости, или забрюшинный гнойник. Шесть случаев утолщения стенки толстой кишки были выявлены у больных, не получавших интраартериальную терапию через верхнюю брыжеечную артерию, и все они были ассоциированы с возникновением местных септических осложнений. Выявление макроскопических структурных изменений стенки толстой кишки при ультразвуковом исследовании, связанных с развитием местных септических осложнений острого панкреатита, послужило основой для морфологического изучения слизистой оболочки толстой кишки в том отделе, который получает артериальный приток из бассейна верхней брыжеечной артерии.

Результаты исследования препаратов, окрашенных иммуногистохимически, представлены в таблице 1. Было установлено достоверное сни-

жение содержания макрофагов (CD68) и плазмоцитов (CD79 $\alpha$ ) у больных тяжелым острым панкреатитом по сравнению с контрольной группой.

*Таблица 1*

**Содержание макрофагов и плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки поперечной ободочной кишки у больных тяжелым острым панкреатитом и в контрольной группе**

Маркер	Тяжелый острый панкреатит, клетки/поле зрения $\pm$ стандартная ошибка, n = 16	Контрольная группа, клетки/поле зрения $\pm$ стандартная ошибка, n = 5	p
CD68	46,6 $\pm$ 2	76,9 $\pm$ 3,3	< 0,01
CD79 $\alpha$	71,2 $\pm$ 4	116,2 $\pm$ 5,4	< 0,01

Установлено наличие обратных достоверных корреляционных связей умеренной силы между содержанием макрофагов и балом тяжести Ranson и ССВО ( $\rho = -0,524$ ;  $p < 0,01$  и  $\rho = -0,529$ ;  $p < 0,01$  соответственно). Также была обнаружена тенденция к снижению содержания плазматических клеток у больных с более тяжелой формой заболевания, однако эта зависимость не носила достоверного статистического характера ( $\rho = -0,26$ ;  $p = 0,06$  для балла Ranson,  $\rho = -0,16$ ;  $p = 0,24$  для балла ССВО).

Установлено наличие обратных достоверных корреляционных связей умеренной силы между содержанием макрофагов и плазмоцитов со сроками заболевания ( $\rho = -0,35$ ;  $p = 0,009$  и  $\rho = -0,34$ ;  $p = 0,01$  соответственно).

Таким образом, проведенные статистические исследования показали, что содержание макрофагов и плазмоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки больных тяжелым острым панкреатитом уменьшалось с увеличением степени тяжести и сроков заболевания.

Установлено достоверно меньшее содержание макрофагов и плазмоцитов у больных с гнойным параколитом, а также достоверно меньшее содержание макрофагов у больных с негнойными местными осложнениями по сравнению с группой пациентов без местных осложнений (табл. 2).

Также установлено достоверное снижение содержания плазмоцитов и макрофагов у больных с гнойными местными осложнениями по сравнению с больными с инфильтратом и панкреатическим скоплением жидкости (ПСЖ).

Установлено достоверное повышение содержания плазмоцитов в слизистой оболочке толстой кишки у больных, получавших ИАТ ВБА (табл. 3). При этом содержание иммунных клеток в слизистой оболочке больных, получавших ИАТ ВБА (макрофагов и плазмоцитов  $43,0 \pm 1,4$  и  $78,1 \pm 5,0$  клеток в одном поле зрения соответственно) было значительно больше,

чем у больных с параколитом (макрофагов и плазмоцитов  $23,5 \pm 6,4$  и  $32,0 \pm 8,6$  клеток в одном поле зрения соответственно), и было сравнимо с показателями больных без местных септических осложнений (макрофагов и плазмоцитов  $53,0 \pm 2,3$  и  $79,2 \pm 4,8$  клеток в одном поле зрения соответственно).

Таблица 2

**Содержание макрофагов и плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки поперечной ободочной кишки у больных с параколитом и без параколита**

Маркер	Острый панкреатит с инфильтратом или ПСЖ клетки/поле зрения $\pm$ стандартная ошибка, n = 6	Острый панкреатит с параколитом, клетки/поле зрения $\pm$ стандартная ошибка, n = 3	Острый панкреатит без параколита, клетки/поле зрения $\pm$ стандартная ошибка, n = 7
CD68	$40,4 \pm 2,2^*$	$23,5 \pm 6,4^*$	$52,9 \pm 2,3$
CD79 $\alpha$	$80,4 \pm 5,8$	$32,0 \pm 8,6^*$	$70,0 \pm 4,8$

ПСЖ — панкреатическое скопление жидкости

\*  $p < 0,05$  при сравнении с группой больных без местных осложнений.

Таблица 3

**Содержание макрофагов и плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки поперечной ободочной кишки у больных группы ИАТ ВБА в сравнении с больными с параколитом и без местных септических осложнений**

Маркер	Острый панкреатит с параколитом, клетки/поле зрения $\pm$ стандартная ошибка, n = 3	Острый панкреатит без параколита, клетки/поле зрения $\pm$ стандартная ошибка, n = 5	Больные, получавшие ИАТ ВБА, клетки/поле зрения $\pm$ стандартная ошибка, n = 8
CD68	$23,5 \pm 6,4^*$	$53,0 \pm 2,3$	$43,0 \pm 1,4$
CD79 $\alpha$	$32,0 \pm 8,6^*$	$79,2 \pm 4,8$	$78,1 \pm 5,0$

\*  $p < 0,05$  при сравнении с группой больных ИАТ ВБА, тест Холмогорова–Смирнова.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Тяжелый острый панкреатит сопровождается спастическими реакциями в бассейне верхней брыжеечной артерии, при этом выраженность их зависит от тяжести атаки острого панкреатита, а у больных с тяжелыми спастическими реакциями более вероятны септические осложнения и летальный исход. Применение регионарной инфузии в верхнюю брыжеечную артерию комплекса препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антибактериального действия позволяет купировать такие патологические сосудистые реакции и уменьшить риск неблагоприятного течения заболевания [1, 4, 8–9].

2. Регионарная инфузия в верхнебрыжеечную артерию комплекса препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антибактериального действия способствовала уменьшению частоты всех (до 17,5 %) и, более опасных, ранних (до 2,5 %) септических осложнений за счет снижения выраженности системного воспалительного ответа в ранние сроки заболевания и уменьшения потребности в оперативных вмешательствах по поводу асептического панкреонекроза [2, 5, 10–11].

3. Тяжелый острый панкреатит сопровождается морфологическими изменениями слизистой оболочки толстой кишки, характеризующимися утолщением стенки кишки на участке прилежащей к параколиту и уменьшением содержания макрофагов и плазмочитов в собственной пластинке, нарастающим с увеличением степени тяжести и сроков заболевания. Уменьшение содержания иммунных клеток в слизистой оболочке толстой кишки более выражено на участке кишки, прилежащей к очагу инфицированного забрюшинного некроза. Проведение интраартериальной терапии через ВБА способствует сохранению иммунных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки поперечно-ободочной кишки на уровне, выявленном у больных, у которых не развились септические осложнения [7].

4. Внутрартериальная инфузия комплекса препаратов вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антибактериального действия способствовала уменьшению прогрессирования полиорганной дисфункции за счет менее выраженной системной воспалительной реакции, меньшего количества ранних септических осложнений и ранних операций у больных тяжелым острым панкреатитом. В результате применение регионарной терапии через верх-

ною брыжеечную артерию позволило снизить летальность до 7,69 % по сравнению с группой ИАТ ЧС (25 %) и группой внутривенной терапии (31,11 %), а также сократить сроки лечения с  $52,5 \pm 6,2$  суток в группе ВВ и  $36,2 \pm 4$  суток в группе ИАТ ЧС до  $30,9 \pm 2,9$  суток в основной группе [3, 6, 12].

**СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ****Статьи в журналах**

1. Щерба А. Е., Федорук А. М., Третьяк С. И. Роль гипокальциемии в течении острого некротизирующего панкреатита // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 2(8). – С. 100–102.
2. Щерба А. Е., Федорук А. М., Третьяк С. И. Роль кишечника в течение острого некротизирующего панкреатита // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 9(9). – С. 110–113.
3. Щерба А. Е., Жура В. А., Третьяк С. И. Профилактика гнойно-септических осложнений тяжелых некротических форм панкреатита путем продолжительной инфузии комплекса препаратов в верхнебрыжеечную артерию // «Достижения медицинской науки Беларуси», выпуск 9. – 2004.
4. Неокклюзионная мезентериальная ишемия в течение тяжелого острого панкреатита // А. Е. Щерба, В. А. Жура, А. М. Федорук, С. И. Третьяк. – Белорусский медицинский журнал. – 2005. – № 1(11). – С. 107–110.
5. Щерба А. Е. Септические осложнения острого панкреатита: структура, прогноз, факторы риска // Белорусский медицинский журнал. – 2005. – № 1(11). – С. 105–107.
6. Щерба А. Е., Федорук А. М., Третьяк С. И. Влияние разных способов доставки комплекса панкреопротекторов на выраженность системной воспалительной реакции и органной дисфункции при остром некротизирующем панкреатите // Белорусский медицинский журнал. – 2005. – № 2(12). – С. 89–91.
7. Состояние клеточного иммунитета слизистой оболочки и ультразвуковые образы стенки толстой кишки у больных тяжелым острым панкреатитом // А. Е. Щерба, А. М. Федорук, А. С. Портянко, А. В. Савченко, А. И. Касперович, С. И. Третьяк, Е. Д. Черствый. Медицинский журнал. – 2006. – № 1(15). – С. 101–103.

**Статьи в научных сборниках и материалах конференций**

8. Баранов Е. В., Федорук А. М., Щерба А. Е. Влияние препаратов антиоксидантного, антифосфолипазного и антигипоксического действия при остром экспериментальном панкреатите // Труды молодых ученых: Сб. науч. работ / МГМИ; Под общ. ред. проф. С. Л. Кабака. – Минск, 2001. – С. 171–175

**Тезисы докладов**

9. Щерба А. Е. Теоретическое обоснование регионарной интраартериальной инфузии верхней брыжеечной артерии при остром некротизирующем панкреатите // Тезисы докладов 8-й Республиканской научно-тех-

нической конференции студентов и аспирантов. БНТУ – Минск, 2003. – С. 206–207.

10. Щерба А. Е. Регионарная интраартериальная инфузия верхней брыжеечной артерии при остром панкреатите // Материалы Пироговской научной конференции. Вестник РГМУ. – Москва, 2004. – № 3(34). – С. 83–84.

11. Щерба А. Е. Катетеризация верхнебрыжеечной артерии для интраартериальной терапии тяжелого острого панкреатита // Тезисы докладов научной конференции «Новые технологии в диагностике, интервенционной радиологии и хирургии печени и поджелудочной железы». ЦНИРРИ – Санкт-Петербург, 2005. – С. 127–128.

12. Щерба А. Е., Федорук А. М., Третьяк С. И. Эффективность внутриартериальной терапии через верхнюю брыжеечную артерию в лечении тяжелого острого панкреатита // Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь «Проблемы хирургии в современных условиях». УО «Гомельский государственный медицинский университет». – Гомель, 2006. – Т. 2. – С. 232.

### **Патенты**

13. Федорук А. М., Щерба А. Е., Третьяк С. И., Баранов Е. В., Рацинский С. М. Цитопротекторный комплекс: Евразийский патент № 006774. – Выд. 28.04.2006 г. – 9 с.

14. Федорук А. М., Щерба А. Е., Третьяк С. И., Жура В. А., Кирковский В. В. Способ лечения панкреатита и способ профилактики септических осложнений острого некротизирующего панкреатита: Евразийский патент № 007 473. – Выд. 27.10.2006 г. – 14 с.

**Шчэрба Аляксей Яўгеньевіч****Асаблівасці меснага лячэння некратызуючага парапанкрэатыту**

**Ключавыя словы:** цяжкі востры некратызуючы панкрэатыт, бактэрыяльная транслакацыя, недастатковасць бар'ернай функцыі кішэчнай сценкі, септычныя ўскладненні, інтраартэрыяльная інфузія ў верхнюю брыжэечную артэрыю.

**Аб'ект даследавання:** 133 хворыя цяжкім вострым некратызуючым панкрэатытам, якія былі гаспіталізаваны ў аддзяленне рэанімацыі і інтэнсіўнай тэрапіі.

**Мэта працы:** паменшыць частату ўзнікнення септычных ускладненняў у групе хворых цяжкім некратызуючым панкрэатытам шляхам паніжэння ўзроўню бактэрыяльнай транслакацыі з прасвету кішэчніка.

На аснове сучасных уяўленняў аб прыродзе септычных ускладненняў цяжкага вострага панкрэатыту быў прапанаваны спосаб іх прафілактыкі шляхам працяглай інтраартэрыяльнай інфузіі ў верхнюю брыжэечную артэрыю.

Інфузія ў верхнюю брыжэечную артэрыю комплекса прэпаратаў, накіраванага на патагенэтычныя механізмы недастатковасці бар'ернай функцыі кішэчнай сценкі, а менавіта вазаактыўнага, антыкаагулянтнага, антыцытакінавага, мембранастабілізуючага, антыаксідантнага і антыбактэрыяльнага ўздзеяння, дазволіла панізіць частату септычных ускладненняў з 38,2 да 17,5 %, купіраваць спастычныя рэакцыі ў басейне верхняй брыжэечнай артэрыі, паменшыць прагрэсаванне поліарганнай дысфункцыі, і ў выніку панізіць смяротнасць з 25 да 7,7 %. Пры гэтым адзначана скарачэнне срокаў знаходжання пацыентаў у стацыянары. Імунагістахімічнае даследаванне паказала захоўванне імунных клетак у прыватнай пласцінцы слізістай абалонкі поперак-абадкавай кішкі хворых цяжкім вострым панкрэатытам, якія атрымлівалі інтраартэрыяльную тэрапію на ўзроўні, выяўленым у хворых, у якіх не развіліся септычныя ўскладненні.

**Щерба Алексей Евгеньевич**

**Особенности местного лечения некротизирующего парапанкреатита**

**Ключевые слова:** тяжелый острый некротизирующий панкреатит, бактериальная транслокация, недостаточность барьерной функции кишечной стенки, септические осложнения, интраартериальная инфузия в верхнюю брыжеечную артерию.

**Объект исследования:** 133 больных тяжелым острым некротизирующим панкреатитом госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии.

**Цель работы:** уменьшить частоту возникновения септических осложнений в группе больных тяжелым острым некротизирующим панкреатитом путем снижения уровня бактериальной транслокации из просвета кишечника.

На основании современных представлений о природе септических осложнений тяжелого острого панкреатита предложен способ их профилактики путем продленной интраартериальной инфузии в верхнюю брыжеечную артерию.

Инфузия в верхнюю брыжеечную артерию комплекса препаратов, направленного на патогенетические механизмы недостаточности барьерной функции кишечной стенки, а именно вазоактивного, антикоагулянтного, антицитокинового, мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антибактериального действия, позволила снизить частоту септических осложнений с 38,2 до 17,5 %, купировать спастические реакции в бассейне верхней брыжеечной артерии, уменьшить прогрессирование полиорганной дисфункции, и в результате снизить летальность с 25 до 7,7 %. При этом отмечено сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре. Иммуногистохимическое исследование показало сохранение иммунных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки поперечно-ободочной кишки больных тяжелым острым панкреатитом, получавшим интраартериальную терапию на уровне, выявленном у больных, у которых не развились септические осложнения.

## SUMMARY

**Scherba Alexei Jevgenjevich**

### **Peculiarities of regional treatment of the necrotizing parapancreatitis**

**Key words:** severe acute necrotizing pancreatitis, bacterial translocation, gut barrier failure, septic complications, intra-arterial infusion via the superior mesenteric artery.

**Materials:** 133 patients of the intensive care unit with severe acute pancreatitis.

**Objective:** to reduce the rate of septic complications in patients with severe acute pancreatitis by reducing the bacterial translocation from gut.

According with the modern conception on the nature of septic complications of acute pancreatitis we proposed a method aimed at prediction of such complications by means of continuous regional intra-arterial infusion via the superior mesenteric artery.

Continuous regional intra-arterial infusion of the drugs with vasoactive, anticoagulant, anticytokine, antioxidant, membrane stabilizing and antibacterial action aimed at pathogenic mechanisms of gut barrier failure via the superior mesenteric artery allowed to reduce the rate of septic complications from 38,2 % to 17,5 %, eliminate mesenteric angiospasm, reduce the progression of multiorgan dysfunction and as a result to reduce the mortality from 25 % to 7,7 %. A shorter period of stay in a hospital was obtained also. Immunohistochemistry showed a preservation of mucosal immune cells in colonic lamina propria of patients with severe acute pancreatitis after the continuous regional intra-arterial infusion at the same level as in patients without septic complications.

Подписано в печать 16.11.06. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,37. Тираж 60 экз. Заказ 615.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, Ленинградская, 6.