

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ РАСТВОРОВ ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА.

П.С. Неверов, Г.Г Кондратенко, С.И. Леонович, А.И. Протасевич.

УО “Белорусский государственный медицинский университет”, 1я кафедра хирургических болезней, г. Минск.

Введение. В настоящее время острый панкреатит (ОП) является актуальной проблемой неотложной хирургии. Имеющиеся расстройства микроциркуляции не всегда позволяют достичь достаточной концентрации действующих веществ в пораженных тканях поджелудочной железы [1, 4, 5]. Поэтому сохраняется необходимость разработки новых схем внутривенной инфузионной терапии, способных обеспечить доставку лекарственных средств непосредственно в ишемизированные участки тканей, более эффективно купировать развитие цитокинового каскада, а также повышать степень антиоксидантной защиты и предотвращать перекисное окисление липидов. Высокомолекулярные плазмозамещающие растворы нового поколения способны улучшать микроциркуляцию, усиливать тканевой кровоток и повышать резистентность тканей к гипоксии, что предполагает целесообразность их патогенетического использования на ранних этапах лечения острого панкреатита [2]. Кроме того, согласно работам академика Чазова Е.И. [3], адсорбция микромолекул лекарственных средств на макромолекулах полимера за счет образования водородных связей может увеличить длительность нахождения действующего препарата в крови, повысить его биодоступность и доставку в участки тканей с ранее блокированной микроциркуляцией.

Цель исследования: в эксперименте изучить возможность купирования цитокинового каскада, процессов перекисидации липидов и микроциркуляторных нарушений при тяжелом ОП, а также оценить результаты лечения больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания с применением новых лекарственных смесей на основе гидроксиэтилкрахмала (ГЭК).

Материал и методы. Вначале физико-химическим методом в стендовом эксперименте изучена совместимость лекарственных средств антицитокинового (пентоксифиллина, лидокаина, октреотида), антиферментного (гордокс) и антигипоксанта (эмоксипин, мексibel) действия в растворе ГЭК. Лекарственные средства растворялись в 6% ГЭК со средней молекулярной массой 200 кДа со степенью замещения 0,45 – 0,55. Исследованы следующие сочетания препаратов: 1) ГЭК + октреотид; 2) ГЭК + эмоксипин + лидокаин; 3) ГЭК + гордокс; 4) ГЭК + пентоксифиллин, 5) ГЭК + мексibel. Смеси готовились *ex tempore* и инкубировались в термостате в течение 30 минут при t 36°C. Возможное образование продуктов химического взаимодействия лекарственных средств исследовалось

методом высокоэффективной жидкостной и гельпроникающей хроматографии. Реологические свойства полученных смесей изучали путём определения динамической вязкости, которую измеряли на ротационном вискозиметре Rheotest 2 (Германия).

Эффективность лечения с применением изучаемых смесей исследована экспериментально. Моделирование тяжелой формы ОП проводили по разработанной нами методике (имеется приоритетная справка на изобретение №а20090282). Эксперимент выполнен на 24 беспородных собаках массой 9-25 кг.

Лечение тяжелой формы ОП начинали через 24 часа после создания модели. В первой контрольной группе (n=5) назначалась инфузионная терапия кристаллоидными растворами и антиферментными средствами. В схему лечения во второй контрольной группе (n=6) были включены препараты с антицитокиновой активностью (пентоксифиллин, лидокаин, октреотид) и антигипоксанта эмоксипин. При лечении ОП в основной группе (n=6) указанные лекарственные средства вводились внутривенно в смеси с препаратом гемодинамического действия “Ладпулин”, а во второй основной группе (n=5) с 6% раствором ГЭК.

Для оценки выраженности синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) определялась концентрация провоспалительных цитокинов α -фактора некроза опухолей (α ФНО), интерлейкина 1 (ИЛ1), интерлейкина 6 (ИЛ6) в плазме крови. Забор крови производился перед началом эксперимента, через 24 часа (перед началом лечения), а также на 3, 7 сутки после начала лечения. Кроме того, в сыворотке крови определяли содержание амилазы, аланинаминотрансферазы (ALT), щелочной фосфатазы (ALP), в гемолизатах крови – уровень супероксиддисмутазы (СОД), малонового диальдегида (МДА), концентрацию гемоглобина, значение гематокрита.

Проанализированы результаты комплексного лечения 19 пациентов с ОП, получавших стационарное лечение в хирургических отделениях 10 ГКБ г. Минска. Поступающим больным назначали лечение согласно разработанной схемы (пентоксифиллин, октреотид, эмоксипин или мексibel внутривенно в смеси с 6% раствором ГЭК). В контрольной группе лечение пациентов с острым панкреатитом проводилось по стандартной методике. Группы были относительно однородны по срокам и тяжести заболевания, возрасту и полу. Тяжесть панкреатита оценивалась критериями Рэнсона. На момент поступления учитывали возраст пациентов, количество лейкоцитов в периферической крови, содержание глюкозы, концентрация ЛДГ и АСТ. Через 48 ч после начала заболевания изучали гематокритное число, концентрацию азота мочевины крови, содержание Ca^{2+} в сыворотке крови. В сыворотке крови также определяли содержание амилазы, аланинаминотрансферазы,

щелочной фосфатазы, в гемолизатах крови – уровень супероксиддисмутазы (СОД), малонового диальдегида (МДА), концентрацию гемоглобина, значение гематокрита.

Результаты и обсуждение. При исследовании изменения динамической вязкости в зависимости от скорости деформации сдвига установлено, что имеется лишь крайне незначительное уменьшение вязкости смесей по сравнению с чистым 6% раствором ГЭК.

Достоверных различий pH в изучаемых растворах не выявлено ($p > 0,05$). Так же не было отмечено значимого уменьшения средне – весовой молекулярной массы смесей. Растворы оставались бесцветными, прозрачными, выпадения осадка не наблюдалось. При хранении в течение 10 суток не было отмечено расслоения растворов или выпадения осадка, значение pH в них также не изменилось.

При гельпроникающей хроматографии изучаемых смесей время начала и окончания выхода из колонки ГЭК не изменялось, формы пика выхода были идентичными, что свидетельствует об отсутствии изменения молекул полимера при смешивании с изучаемыми лекарственными средствами.

В первые сутки создания модели ОП у животных развивались клинические, лабораторные и патоморфологические признаки тяжелой формы заболевания. У всех животных было отмечено развитие ССВО с достоверным ростом концентрации α -ФНО (с $85 \pm 23,05$ пг/мл до $262,3 \pm 38,84$ пг/мл, $p = 0,001$), ИЛ1 (с $59,83 \pm 11,57$ пг/мл до $106,7 \pm 13,28$ пг/мл, $p < 0,001$), ИЛ6 (с $1,33 \pm 0,73$ пг/мл до $4,5 \pm 0,49$ пг/мл, $p < 0,001$). Отмечен значительный рост амилазы крови с $850,6 \pm 172,9$ до 10200 ± 2274 Ед/л ($p < 0,001$); рост ALT с $36,89 \pm 13,88$ до $151,9 \pm 58,86$ Ед/л ($p < 0,001$). Имелись выраженные нарушения реологических свойств крови с гемоконцентрацией и ростом гемоглобина с $143 \pm 31,13$ до $212,4 \pm 18,38$ г/л ($p < 0,001$). О развитии выраженного оксидативного стресса свидетельствует достоверное снижение СОД с $7,357 \pm 1,071$ до $5,95 \pm 1,144$ Ед/(мг Нв) ($p = 0,017$) и накопление МДА с $11,32 \pm 2,562$ до $19,98 \pm 6,085$ мкмоль/мл ($p = 0,034$).

При гистологическом исследовании выявлены признаки некротизирующего панкреатита с мультиорганными поражениями (некротический нефроз, «шоковое легкое», тяжелые дистрофические изменения гепатоцитов).

Изучаемые смеси применены для лечения данной формы панкреатита. Результаты лечения выглядели следующим образом. В первой контрольной группе погибло 3 животных, во второй – 2. В основных группах все животные выжили.

Достоверное снижение амилазы крови достигнуто уже к третьим суткам в основных группах ($p = 0,005$), во второй контрольной группе лишь к седьмым суткам ($p = 0,05$), в первой контрольной группе достоверных изменений не выявлено ($p > 0,05$). На фоне лечения

лекарственным смесями на основе ГЭК нами отмечено быстрое и более значительное снижение уровня амилазы в крови, во второй основной группе это наблюдалось уже к 3-м суткам лечения. Отмечена тенденция к уменьшению гемоконцентрационных расстройств к третьим суткам от начала лечения, хотя и без достоверных различий между контрольными и первой основной группами ($p=0,423$). Во второй основной группе на фоне проводимого лечения уже на 3 сутки отмечено полное отсутствие явлений гемоконцентрации с нормальными показателями гемоглобина (143 ± 31 по сравнению с 140 ± 18 г/л, $p>0,05$), а к 7 суткам удалось достичь гемодилуции до 113 ± 11 г/л ($p=0,006$).

В первой контрольной группе в ходе лечения не было отмечено тенденции к снижению уровня провоспалительных цитокинов по сравнению с исходным ($p>0,05$). Во второй контрольной группе лишь к 7 суткам достигнута нормализация концентрации ИЛ6 (достоверных различий с нормальными показателями в эти сроки не наблюдалось, $p=0,607$). Уровни α -ФНО и ИЛ1 в этой группе достоверно отличались от нормы ($p<0,05$) и имели лишь слабую тенденцию к снижению. В первой основной группе уже на 3 сутки достигнута нормализация концентрации ИЛ1 и ИЛ6 ($p>0,05$), уровень α ФНО снижался медленнее, приблизившись к норме на 7 сутки.

Во второй основной группе уже к 3 суткам отмечено повышение уровня антиоксидантной защиты. Содержание в плазме крови СОД достоверно превысило исходный уровень (с $1132\pm 226,4$ до $1503\pm 353,2$ Ед/мл, $p=0,033$) и оставалось высоким до 7 суток ($1676\pm 725,8$ Ед/мл). Концентрация МДА к 7 суткам также не отличалась от нормы ($10,82\pm 2,97$ мкмоль/мл при норме $11,32\pm 2,562$, $p=0,74$). Кроме того, на 3 сутки выявлено значительное повышение активности каталазы с $1,79\pm 0,79$ до $5,78\pm 0,94$ мкмоль/(мл*мин), $p<0,001$, которая не снижалась до 7 суток ($6,38\pm 1,07$ мкмоль/(мл*мин)) и по-прежнему была достоверно выше исходной ($1,79\pm 0,79$ и $6,38\pm 1,07$ мкмоль/(мл*мин); $p<0,001$).

Клиническая часть. По 3 критерия Рэнсона наблюдалось у 12 пациентов, 4-5 критериев – у 6, 6 – у одного. Больные поступали через 12-48 часов от начала заболевания. На фоне лечения лекарственным смесями на основе ГЭК нами отмечено быстрое и более значительное снижение уровня амилазы в крови уже к третьим суткам лечения ($p=0,008$), в контрольной группе достоверных изменений не выявлено ($p>0,05$). Также отмечено достоверное снижение маркера цитолиза – аланинаминотрансферазы – к третьим суткам в основной группе ($p=0,01$). В контрольной группе достоверное снижение этого показателя произошло к седьмым суткам лечения ($p<0,05$). В основной группе явления гемоконцентрации к третьим суткам были купированы ($p=0,005$), а к 7 суткам удалось достичь гемодилуции до $Ht < 0,3$ ($p=0,038$).

В основной группе уже к 3 суткам отмечено повышение уровня антиоксидантной защиты. Содержание в плазме крови СОД достоверно превысило нормальный уровень ($p=0,04$) и оставалось высоким до 7 суток. Концентрация МДА к 7 суткам также не отличалось от нормы ($p=0,74$). Кроме того, на 3 сутки выявлено повышение активности каталазы ($p<0,05$), которая не снижалась до 7 суток и по-прежнему была достоверно выше нормальной ($1,94\pm 0,67$ и $6,08\pm 1,3$ мкмоль/(мл*мин); $p<0,001$). Оперативное вмешательство потребовалось выполнить у 4 больных (лапароскопия, дренирование брюшной полости и сальниковой сумки). Гнойно-септических осложнений не было. Применение разработанной схемы лечения позволило сократить длительность пребывания больного в стационаре на $1,3\pm 0,6$ койко-дней.

Выводы:

1. Признаков физико-химического взаимодействия эмоксипина, мексибела, пентоксифиллина, лидокаина, аprotинина в лекарственной смеси с ГЭК не выявлено.

2. Использование антицитокиновых, антиоксидантных и средств с кристаллоидными растворами при тяжелой форме острого панкреатита малоэффективно в отношении купирования ССВО и повышения антиоксидантной защиты.

3. Применение антицитокиновых, антиоксидантных, антиферментных средств в смесях с высокомолекулярными плазмозамещающими растворами, особенно с ГЭК, способно улучшить результаты лечения острого панкреатита за счет потенцирования антицитокинового и антиоксидантного эффекта и устранения гемоконцентрационных расстройств.

Список литературы.

1. Бородин, Ю.И. Гемолимфомикроциркуляторное русло поджелудочной железы при остром экспериментальном панкреатите / Ю.И. Бородин, М.Б. Васильева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 11. – № 4. – С. 478–480.
2. Толстой, А.Д. Острый панкреатит: протоколы диагностики и лечения / А.Д. Толстой, С.Ф. Багненко, В.Б. Красногоров // Хирургия. – 2005. – № 7. – С. 19–23.
3. Чазов Е.И., Смирнов В.Н., Торчилин В.П. Направленный транспорт лекарств: проблемы и перспективы / Е.И. Чазов // Журнал Всесоюзного химического общества им. Менделеева. – 1987. – №5. – С. 485–487.
4. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis / CM. Cuthbertson [et al.] // Br J Surg. – 2006. – №93(5). – P. 518–530.
5. Gardner TB, Olenec CA, Chertoff JD. Hemoconcentration and pancreatic necrosis: further defining the relationship / TB. Gardner [et al.] // Pancreas. – 2006. – №33(2). – P. 169–173.

Подписи авторов:

1. Неверов П.С. _____
2. Кондратенко Г.Г. _____
3. Леонович С.И. _____
4. Протасевич А.И. _____

Регистрационный талон

Вы предлагаете:

Публикация научной статьи
и устное выступление

Публикация научной статьи
и стендовый доклад

Устный доклад
без публикации

Публикация только
научной статьи

Название секции: (5) хирургия и интенсивная терапия.

Авторы: П.С. Неверов, Г.Г. Кондратенко, С.И. Леонович, А.И. Протасевич.

Место работы: УО “Белорусский государственный медицинский университет”,
1ая кафедра хирургических болезней.

г. Минск.

Контактная информация: тел. +375297700071; +375296627582;

e-mail: pavelmedic@yandex.ru