

Эффективность синтетических аналогов соматостатина при хирургическом лечении панкреонекроза

С. А. Чернядьев, Д. В. Айрапетов, А. Г. Макарович

Кафедра хирургических болезней лечебно-профилактического факультета ГОУ ВПО УГМА Росздрава; МУ «ЦГКБ №1 Октябрьского района», г. Екатеринбург

Резюме

Ретроспективно проанализированы результаты использования синтетических аналогов соматостатина в комплексном лечении у 458 пациентов, оперированных по поводу панкреонекроза в период с 1999 по 2007 гг. Результаты изучены в группах с различной тяжестью панкреатита. В качестве критериев эффективности использованы показатели летальности, распространенности интраабдоминальных и легочных осложнений, а также сроки пребывания в стационаре. Показано отсутствие эффективности ранней дооперационной терапии синтетическими аналогами соматостатина у оперированных пациентов с панкреонекрозом по критериям летальности, уровню интраабдоминальных и легочных осложнений, продолжительности госпитализации.

Ключевые слова: синтетические аналоги соматостатина, панкреонекроз, хирургическое лечение панкреонекроза.

Введение

Последнее десятилетие характеризуется возобновлением имеющей более чем вековую историю дискуссии, посвященной разработке оптимального подхода к лечению панкреонекроза. Рекомендациями международной ассоциации панкреатологов существенно ограничены показания к ранним хирургическим вмешательствам при стерильном панкреонекрозе [1]. Преимущественно консервативный подход к лечению стерильного панкреонекроза, помимо всего прочего, аргументируется появлением новых средств медикаментозной терапии, одним из которых являются синтезированные в 80-х годах прошлого века синтетические аналоги соматостатина (САС). По данным В. С. Савельева и соавт. препараты соматостатина применяют 91% хирургических клиник России [2]. Назначение САС при лечении панкреонекроза является обязательным компонентом большинства отечественных протоколов как федерального (Волгоград, 2000), так и локального (Санкт-Петербург, 2002, Екатеринбург, 2006) уровня [3, 4]. Показано, что раннее назначение САС приводит к снижению риска инфекционных осложнений [5]. Однако, предпринятые доказательные исследования показали, что их применение не сопровождается снижением летальности, доли инфекционных осложнений, продолжительности болевого синдрома, потребности в хирургическом лечении и про-

должительности госпитализации [6, 7, 8, 9]. В британском руководстве по лечению острого панкреатита констатируется, что несмотря на первоначальные положительные результаты, эффективность октреотида была опровергнута в рандомизированных исследованиях, а доказанной терапии острого панкреатита в настоящее время не существует [10]. Установлено, что при распространенном панкреонекрозе медикаментозная терапия не обеспечивает полноценной санации очага некроза [11], в большинстве случаев, больные не доживают до этапа инфекционных осложнений.

Таким образом, отсутствует однозначное понимание места САС в комплексной терапии панкреонекроза. Изучение эффективности САС необходимо для выработки оптимальной хирургической тактики при лечении стерильного панкреонекроза — являются ли медикаментозные средства альтернативой ранним хирургическим вмешательствам. В связи с этим представляет интерес влияние ранней дооперационной антисекреторной терапии САС на исходы заболевания у оперированных больных с панкреонекрозом.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния дооперационной антисекреторной терапии синтетическими аналогами соматостатина на результаты хирургического лечения пациентов с панкреонекрозом.

Материалы и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ лечения больных панкрео-

С. А. Чернядьев — доцент; Д. В. Айрапетов — доцент; А. Г. Макарович — к. м. н.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Критерий	Группы больных					
	балл по Ranson < 3			балл по Ranson ≥ 3		
	1 (n=47)	2 (n=262)	*	3 (n=29)	4 (n=120)	**
Этиология, n (%):						
– этаноловый	28 (59,6%)	131 (50%)	нд	6 (20,69%)	40 (%)	д
– билиарный	7 (14,89%)	59 (22,52%)	д	10 (34,48%)	49 (%)	д
Доступы, n (%):						
– лапароскопия	16 (34,04%)	70 (26,72%)	нд	5 (17,24%)	22 (18,33%)	нд
– мини-доступ	26 (55,32%)	124 (47,3%)	нд	16 (55,17%)	62 (51,66%)	нд
– лапаротомия	5 (10,64%)	68 (25,95%)	д	8 (27,59%)	36 (30%)	нд
Ранние критерии Ranson	1,4±0,8 [0–2]	1,5±0,6 [0–2]	нд	3,4±0,6 [3–5]	3,2±0,4 [3–5]	нд
SAPS при госпитализации	3,7±2,9 [0–16]	3,0±2,5 [0–17]	нд	7,4±2,7 [1–14]	6,4±2,4 [0–20]	нд
ТФС при госпитализации	5,9±2,1 [2–17]	4,9±2,4 [0–16]	нд	7,8±2,1 [2–13]	7,0±2,7 [0–20]	нд
MPI (у больных с перитонитом)	15,8±6,1 [0–33]	13,3±4,6 [0–28]	нд	20,1±6,3 [6–33]	16,1±5,3 [0–33]	нд
ИПБП итоговый	7,7±3,0 [2–16]	8,2±4,0 [1–25]	нд	10,5±3,9 [1–19]	10,1±4,7 [1–26]	нд

Примечание. * – достоверность различий при $p < 0,05$ между 1 и 2 группами;
** – между 3 и 4 группами (д – достоверно, нд – недостоверно).

некрозом, оперированных в ЦГКБ №1, с 1999 по 2007 гг. Диагноз панкреонекроза и его осложнений устанавливался на основании рекомендаций IX Всероссийского съезда хирургов (Волгоград, 2000), клинико-морфологические формы заболевания диагностировались в соответствии с классификацией В. С. Савельева.

Наша клиника всегда придерживалась активной хирургической тактики лечения больных панкреонекрозом, независимо от факта инфицирования, считая, что раннее хирургическое вмешательство является при распространенном панкреонекрозе эффективным и адекватным методом детоксикации. Показаниями к ранним операциям, выполняемым до развития инфекционных осложнений, являлись ферментативный перитонит, панкреатит с механической желтухой и/или холангитом, стойкая или прогрессирующая полиорганная недостаточность. Объем операции — лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости, по показаниям — холецистостомия, формирование бурсоментостомы из мини-доступа, абдоминализация поджелудочной железы (В. А. Козлов, 1978). В последующем выполнялись программированные санации сальниковой сумки с атлантными некрсеквестрэктомиями. Вмешательства из лапаротомного доступа производились при распространенном бактериальном перитоните или в случае предполагаемой на дооперационном этапе патологии, которую невозможно устранить эндоскопическими методами. На стадии инфекционных осложнений выполнялись некрсеквестрэктомии из мини-доступов в зависимости от

локализации патологического процесса (люмботомии, паховые доступы к забрюшинной клетчатке, мини-лапаротомии при доступах к сальниковой сумке и парапанкреатической клетчатке). Все пациенты получали инфузионную, антибактериальную и антисекреторную терапию в соответствии с внутренним протоколом ЦГКБ №1 и протоколом УрФО.

В соответствии с целью исследования была исследована эффективность антисекреторной терапии САС у оперированных больных, начатой на дооперационном этапе не позднее 3 часов от момента госпитализации. Результаты, в соответствии с ранними критериями J. Ranson, проанализированы в группах с различной тяжестью панкреатита. Основные группы составили пациенты, получившие антисекреторную терапию октреотидом или сандостатином не позднее 3 часов с момента госпитализации. Контрольные группы состояли из пациентов, на дооперационном этапе лечившихся иными антисекреторными препаратами (М- холино- или H₂-гистаминоблокаторами, цитостатиками), либо не получившие их. В качестве критериев эффективности проанализированы показатели летальности, распространенности интраабдоминальных и легочных осложнений, а также сроки пребывания в стационаре.

Степень тяжести панкреонекроза оценивалась по ранним критериям J. Ranson, шкале SAPS, интегральной шкале тяжести физиологического состояния (ТФС) и индексу поражения поджелудочной железы, забрюшинного пространства и брюшной полости (ИПБП) [12].

Тяжесть перитонита оценена с использованием Мангеймского перитонеального индекса (MIP). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием дисперсионного анализа, критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Исходя из качественного состава антисекреторной терапии, были выделены четыре группы пациентов. Две первых группы составили пациенты, имевшие на момент госпитализации менее 3 критериев J. Ranson. В первой группе (47 пациентов) дооперационная антисекреторная терапия проводилась САС, во второй (262 больных) до операции эти препараты не применялись. В группах 3 и 4 объединены пациенты, чей балл по J. Ranson при поступлении был более 3. Больные группы 3 (29 человек) получали дооперационную антисекреторную терапию САС, больные группы 4 (120 госпитализированных) — нет.

Характеристики групп пациентов приведены в табл. 1. Анализ демографических показателей, степени тяжести заболевания, характера оперативных вмешательств показал, что в группах больных, выделенных на основании различных режимов антисекреторной терапии, при одинаковых интервальных значениях критериев тяжести, отсутствовали достоверные различия по возрастным показателям, основным показателям интегральных шкал. Достоверные различия зафиксированы в этиологических факторах панкреонекроза, а также характере операционного доступа. Наряду с этим, оценивая сформированные группы с использованием интегральных шкал, мы пришли к выводу, что значимые различия по прогностическим критериям исхода (Ranson), степени выраженности органной дисфункции (SAPS и ТФС), а так-

же интегральному показателю поражения поджелудочной железы и парапанкреатической зоны (ИПБП) между 1 и 2, а также 3 и 4 группами, отсутствуют (табл. 1). Это позволило считать формирование групп корректным.

Общая летальность среди оперированных пациентов составила 22,3%. Закономерно, что летальность при панкреонекрозе определялась распространенностью некротического поражения железы, распространенностью и тяжестью панкреатогенного перитонита, а также объемом некротического поражения забрюшинной клетчатки, что нашло отражение в интегральных индексах ТФС, MIP. При анализе показателей послеоперационной летальности выявлено, что ранняя антисекреторная предоперационная терапия САС не оказала влияния на исход заболевания, независимо от тяжести панкреонекроза (табл. 2 и 3). В группах пациентов с тяжестью заболевания менее 3 баллов по Ranson показатель послеоперационной летальности оказался выше при использовании САС (23,4% против 12,97%). Этот факт нуждается в дальнейшем изучении. Не выявлено достоверного влияния на сроки стационарного лечения пациентов. Применение терапии САС с дооперационного этапа позволило снизить продолжительность использования программированных санаций сальниковой сумки, уменьшить количество программированных вмешательств. Продолжительность и количество программированных санаций отражают течение патологического процесса в сальниковой сумке. В группах, получавших терапию САС с дооперационного этапа, ранее выполнялась некрэктомия, что приводило к снижению абсолютного количества программированных вмешательств. Уменьшение числа программированных санаций сопровождалось снижением частоты таких интраабдоми-

Таблица 2. Результаты антисекреторной терапии у больных групп 1 и 2.

Критерий	Группы больных	
	1	2
Послеоперационная летальность, %	23,4	12,97
Общий койко-день, (M±σ)	23,36±13,02	29,59±16,3
Койко-день выживших, (M±σ)	27,28±12,06	30,81±15,61
Число санаций сальниковой сумки, (M±σ)	2,7±1,5	4,1±2,5
Продолжительность периода санаций, (M±σ)	18,23±6,5	23,16±11,17
Абдоминальные осложнения, n (%):		
перитонит	23 (48,93%)	134 (51,15%)
забрюшинные флегмоны	8 (17,02%)	35 (13,36%)
аррозивные кровотечения	0	12 (4,58%)
панкреатические свищи	4 (8,51%)	7 (2,67%)
дигестивные свищи	0	6 (2,29%)
Нозокомиальные пневмонии, n (%)	12 (25,53%)	80 (30,54%)

Таблица 3. Результаты антисекреторной терапии у больных групп 3 и 4.

Критерий	Группы больных	
	3	4
Послеоперационная летальность, %	48,27	35,83
Общий койко-день, (M±σ)	32±20	28,15±20,05
Койко-день выживших, (M±σ)	46±20	38,36±18,15
Число санаций сальниковой сумки, (M±σ)	3,6±2,7	4,0±3,0
Продолжительность периода санаций, (M±σ)	23,21±11,28	33,54±18,13
Абдоминальные осложнения, п (%):		
перитонит	19 (65,52%)	79 (65,83%)
забрюшинные флегмоны	8 (27,59%)	28 (23,33%)
аррозивные кровотечения	1 (3,45%)	12 (10%)
панкреатические свищи	0	2 (1,66%)
дигестивные свищи	0	7 (5,83%)
Нозокомиальные пневмонии, п (%)	13 (44,83%)	47 (39,16%)

нальных осложнений, как дигестивные свищи и аррозивные кровотечения. Частота других интраабдоминальных осложнений, таких как перитонит, панкреатические свищи, забрюшинные флегмоны не имела тенденции к снижению. Не повлияла ранняя терапия САС и на частоту нозокомиальной пневмонии. С позиций патогенеза панкреонекроза эти факты можно объяснить тем, что формирование скоплений стерильного выпота с высокой ферментативной активностью в брюшной полости и забрюшинной клетчатке, как и развитие собственно некроза железы, происходит в первые часы заболевания, проводимая антисекреторная терапия может лишь приостановить дальнейшее повреждение и уменьшить объем девитализированных тканей. Аррозивные кровотечения и дигестивные свищи развиваются позднее в результате секвестрации очагов некроза в парапанкреатической клетчатке и, как правило, являются следствием массивного повреждения клетчаточных пространств. По-видимому, раннее назначение САС уменьшает объем некроза забрюшинной клетчатки, что впоследствии положительно сказывается на сроках секвестрации и уменьшает риск деструкции сосудистой стенки и полых органов. Кроме того, обеспечение «функционального покоя» поджелудочной железы при использовании агрессивной методики многократных санаций сальниковой сумки благоприятно сказывается на функциональных результатах лечения.

Выводы

Проведенное нами исследование показало отсутствие эффективности ранней предоперационной терапии синтетическими аналогами соматостатина у оперированных пациентов с панкреонекрозом по критериям летальности, уров-

ню интраабдоминальных и легочных осложнений и продолжительности госпитализации.

Наряду с этим, использование в комплексной терапии панкреонекроза САС приводит к снижению количества и продолжительности использования санаций сальниковой сумки, что снижает риск развития аррозивных кровотечений и дигестивных свищей.

Литература

1. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2: 565-73.
2. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р., Бурневич С. З., Цыденжапов Е. Ц., Орлов Б. Б. Панкреонекроз: актуальные воп. клас., диагностики и лечения (результаты анкетирования хирургических клиник РФ). *Анналы хирургической гепатологии*. 2000; 5: 2: 61-7.
3. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р., Бурневич С. З. Деструктивный панкреатит. Стандарты диагностики и лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2001; 6: 2: 115-22.
4. Багненко С. Ф., Толстой А. Д., Красногоров В. Б. и др. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения) *Анналы хирургической гепатологии*. 2006; 11: 1: 60-6.
5. Гальперин Э. И., Дюжева Т. Г. Панкреонекроз: неиспользованные резервы лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2007; 12: 2: 46-51.
6. Allen K., Bradley III E.L. Modern man. of acute pancreatitis: medical manag. *Surg. Report* 1990; 1: 220-36.
7. Uhl W., Buchler M.W., Malfertheiner P., Beger H.G., Adler G., Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut*. 1999; 45: 97-104.
8. Heinrich S., Schafer M., Rousson V. et al. Evidence-Based Treatment of acute pancr. *Ann. Surg.* 2006; 243: 154-68.
9. Sharma V. K., Howden C. W. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a metaanalysis. *Pancreas*. 2001; 22: 28-31.
10. UK Working Party on Acute Pancreat. *Gut*. 2005; 54: 1-9.
11. Савельев В. С., Филимонов М. И., Бурневич С. З. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе. *Протоколы* 2585-2587 заседания Моск. общ. хирургов. *Хир.* 2006; 10: 69-71.
12. Лебедев Н. В., Корольков А. Ю. Системы объективных оценок тяжести состояния больных с панкреонекрозом. *Хирургия*. 2006; 7: 61-5.