

УДК 616.37-002.3-022.3-036.11-085.615.37

## К ВОПРОСУ ПАТОГЕНЕЗА ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

Шапошников В.И.

*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный бюджетный медицинский университет Минздрава России», Краснодар, e-mail: Shaposhnikov35@mail.ru*

Целью исследования было изучение роли ферментов поджелудочной железы в формировании панкреатогенного шока. Проведен ретроспективный анализ клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований 132 пациентов, страдавших деструктивным панкреатитом с развитием панкреатогенного шока. Доказана патогенетическая связь изменений в поджелудочной железе и тяжести деструктивного процесса.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, деструктивный панкреатит, ферменты, шок

## TO QUESTION PATHOGENESIS ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

Shaposhnikov V.I.

*Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: Shaposhnikov35@mail.ru*

The aim of this study was to assess the role ferments pancreas in formation pancreatitis shock. Conducted a retrospective analysis of clinical data. Results of laboratory and instrumental studies in 132 patients suffering destructive pancreatitis with development pancreatitis shock. Communication of question changes of pancreas and gravity of destructive process.

**Keywords:** pancreas, destructive pancreatitis, ferments, shock

Острый панкреатит (ОП) является полиэтиологическим заболеванием. Определено 140 причин ОП [9]. Наиболее часто (45%) развитие данного заболевания связано с патологией внепеченочных желчных путей, а затем с алкогольной интоксикацией (35%). В структуре хирургических заболеваний удельный вес больных ОП достигает 10% [1, 3, 10]. Темп его роста значительно опережает все другие хирургические патологические процессы органов брюшной полости [2, 4, 6]. Из общего числа лиц, страдающих ОП, у 15–20% он носит деструктивный характер. Инфицирование очагов тканевого распада достигает 70%, при этом почти в 80% наблюдений деструктивного панкреатита (ДП) это осложнение является и основной причиной смерти. Если при отечной форме она колеблется в пределах 1,6–3,1%, то при инфицированной – достигает 80% [2, 3, 5, 10]. Такое различие в летальности объясняют стремительным нарастанием факторов агрессии первого, второго и третьего порядков в портальной и лимфатической системах, с последующим поступлением их в системную циркуляцию. К этим факторам относятся ферменты ПЖ (трипсин, химо-трипсин, липаза, фосфолипаза А, эластаза, карбоксипептидаа, коллагеназа и т.д.), кинины (брадикинин, гистамин, серотонин), медиаторы воспаления (интерлейкин-1, 6, 8, 10, 11, тумор-некротический фактор, фактор активизации тромбоцитов, непанкреатическая форма фосфолипазы А, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены), а также метаболиты из просвета желудочно-кишечного

тракта, забрюшинного пространства, брюшной полости и органов-мишеней, подвергшихся атаке ферментами ПЖ и кининами. Органами-мишенями в первую очередь являются печень, легкие, сердце, мозг и почки. В ранние сроки заболевания все перечисленные биохимические соединения вызывают развитие панкреатического шока и полиорганное нарушения [6, 8, 9, 10].

Лечение ДП носит комплексный характер, при этом наличие вторичного аутоиммунного процесса диктует необходимость использования лимфологических иммунокорректирующих способов восстановления внутренней среды организма, из которых ведущее значение имеют операции [5, 7, 8]. В зависимости от характера и выраженности деструктивного процесса, как в самой железе, так и в окружающей её жировой клетчатке, выполняют или видеолапароскопическое вмешательство, или лапаротомию. При местном прогрессировании патологического процесса прибегают к дренированию очагов скопления гноя под контролем УЗИ [3, 10]. Лапаротомию в доинфекционную фазу развития ОП относят к необоснованным лечебным мероприятиям [9]. Если же воспалительный процесс принимает генерализованную форму с развитием распространенного гнойного перитонита, то осуществляют лапаротомию с удалением некротических тканей с широким дренированием брюшной полости для проведения лаважа-диализа [3]. Медикаментозная терапия предусматривает применение препаратов, которые на фоне

проведения форсированного диуреза, нормализуют гемодинамику, белковый и водно-электролитный обмен. Больных переводят на парентеральное питание. Для подавления внешнесекреторной функции ПЖ ныне широко используют октреотид, который вводят и эндолимфатически [8]. Инактивацию панкреатических ферментов, проникших в кровеносное русло, осуществляют с помощью ингибиторов протеолитических ферментов и 5% аминокaproновой кислоты. Для подавления микрофлоры в очагах некроза в настоящее время в качестве монотерапии используют меропен до 3,0 г в сутки. Для активации иммунитета применяются тактивин, тимоген, тималин и др. При иммунодефиците В-системы прибегают к иммуносупрессии. Для чего осуществляют наружное дренирование грудного лимфатического протока с эксфузией центральной лимфы, лимфосорбцией и лимфостимуляцией. У наиболее тяжелых больных под контролем иммуномониторинга прибегают к внутривенному введению пентаглобина и эндолимфатическому введению 30 мг преднизолона и 500 мг 5-фторурацила [2, 3, 4, 6, 7]. Однако без подавления энзимной «бури» в ПЖ ожидать эффекта от любого вида лечения не приходится [3, 4, 6]. К сожалению, лекарственного средства для достижения поставленной цели все еще не существует, а локальная аппаратная гипотермия ПЖ, при помощи которой удается подавить экзокринную функцию ПЖ, слишком неудобна для клинического применения [1, 2, 5, 6, 12].

Приведенные данные свидетельствуют как о сложности лечения больных, страдающих ДП, так и о целесообразности поиска оптимизированных способов лечения этого заболевания, так как широко распространенный способ закрытого дренирования сальниковой сумки лапароскопическим способом не может обеспечить стойкий лечебный эффект.

**Цели, задачи исследования** – определить патогенетические принципы терапии ОП с выяснением значения лимфатической системы поджелудочной железы (ЛСПЖ) в развитии гнойнонекротических осложнений при ДП, а так же роли локальной гипотермии (ЛГ) этой железы в комплексном методе лечения данного заболевания.

#### **Материал и методы исследования**

Для достижения поставленной цели нами была разработана методика местного контактного охлаждения поджелудочной железы (ПЖ) под названием «Способ гипотермии поджелудочной железы» (патент РФ № 2110219 от 10 мая 1998 г.). Для проведения ЛГ производят срединную лапаротомию, а затем вскрывают сальниковую сумку. ПЖ отграничивают

тампонами от окружающих тканей. Рассекают брюшину, покрывающую поверхность железы, а затем осуществляют манипуляцию. Сущностью изобретения является как субоперационное, так и послеоперационное визуальное 18–20-минутное орошение передней и боковых поверхностей ПЖ прерывистой струей хлорэтила со свободным его испарением в атмосферу, что сопровождается образованием слоя кристалликов льда по всей поверхности орошаемой ткани. Это позволяет добиться охлаждения поверхности железы до 0–4°, то есть до температуры, при которой происходит как угнетение, так и деструкция экзокринного аппарата железы при сохранении функции островковой ткани [8]. Для орошения используют 20–30 мл хлорэтила. Орошению легко подвергаются все отделы железы – от головки до хвоста, при этом не требуется широкого вскрытия сальниковой сумки, что значительно уменьшает травматичность операции. В дальнейшем эта методика ЛГ поджелудочной железы была модифицирована. Вместо хлорэтила во время операции в сальниковую сумку на 20–25 минут стали вводить герметичную емкость, содержащую мелкие фрагменты тающего льда весом 1–2 кг. Эта емкость, а она представляет собою двойной полиэтиленовый пакет толщиной стенки 0,1–0,2 мм, легко расплывается по всей свободной поверхности ПЖ, что позволяло произвести равномерное охлаждение её ткани. Стерилизацию наружной поверхности емкости проводили путем погружения её на 2 минуты в раствор перманганата калия, с последующим промыванием стерильным раствором фурацилина (1:5000).

Для определения эффективности и безопасности обоих методов ЛГ были поставлены опыты на 8 беспородных собаках массой  $20 \pm 2$  кг, при этом у 6 из них сутки назад под общим обезболиванием была смоделирована каналикулярно-гипертензионная модель ДП, описанная В.С. Савельевым [10]. При этой модели ДП вызывается путем прямого субоперационного введения в проток ПЖ аутожелчи из расчета 0,5 мл/кг. Через сутки под общим обезболиванием забиралась кровь из конечности, а затем производилась релапаротомия с ревизией органов брюшной полости. У всех животных диагностирован более или менее выраженный ДП с инфильтрацией забрюшинной жировой клетчатки, и распространенный геморрагический ферментативный перитонит. После ревизии осуществляли забор крови из портальной системы и измеряли толщину ПЖ в среднем её отделе – она колебалась от 4 см до 5 см (в норме около 2 см). Затем производили гипотермию ПЖ или хлорэтилом (у 3 собак), или тающим льдом (у 3 собак). В конце охлаждения в том же самом месте вновь определяли толщину железы – она оказалась на 0,5–0,8 см тоньше, чем при предыдущем измерении. После завершения охлаждения сразу определяли температуру на поверхности ПЖ, а затем и в её глубине. Для этого по всей длине органа на расстоянии 3,0–3,5 см друг от друга в ткань железы погружали игольчатый термометр. После измерения температуры ПЖ животное усыплялось. После смерти собаки на патоморфологическое исследование забиралась не только ПЖ, но и забрюшинная жировая клетчатка с лимфатическими узлами.

У всех 8 животных была изучена активность сывороточной альфа-амилазы в периферической и портальной крови до ЛГ и после неё, а также трипсинингибирующая активность в эти же сроки наблюдения в портальной крови. Определены и изменения эффективной концентрации альбумина (ЭКА) до

эксперимента и во время релапаротомии. Данное исследование проводили с помощью набора реактивов ЗОНД-АЛЬБУМИН (серия ОП- 0893 НИМВЦ ЗОНД, Россия) на аппарате АКЛ-01. Положительное влияние ЛГ на организм животного с суточной давностью ДП было определено и путем изучения содержания катионных белков нейтрофильных лейкоцитов (НЛ), находящихся в портальной системе, до деструктивного воздействия на ткань железы (при выполнении лапаротомии), через сутки от начала производства ДП и через 45–60 минут после локального охлаждения пораженного органа. Содержание катионных белков НЛ выявляли цитохимической реакцией с амидо-черным 10Б. Результаты реакции оценивали с помощью компьютерного анализа изображения клеток по интегральному цитохимическому показателю (ИЦП), который представляет собой произведение суммарной площади продукта реакции на его оптическую плотность.

Проведен так же ретроспективный анализ клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований 132 пациентов, страдавших деструктивным панкреатитом с развитием панкреатогенного шока. Мужчин было 72,5%. Возраст пациентов от 25 до 86 лет (средний возраст  $46,9 \pm 2,2$  лет). В анамнезе было от 1 до 6 приступов ОП. Во время первичной обзорной рентгенографии грудной клетки выпот в плевральной полости (левосторонний) выявлен только у 2,6% больных, а в дальнейшем он развился у 30,2%. У всех этих пациентов вначале была осуществлена лапароскопия, во время которой обнаружен некроз ПЖ и ферментативный фибринозно-гнойный перитонит. Зловонный выпот, взятый на исследование, был темно-коричневого цвета. Детализировать объем и характер поражения забрюшинных тканей, в том числе и лимфатической системы, удалось лишь или во время лапаротомии, или при вскрытии.

Полученные данные клинических и экспериментальных исследований были обработаны методами вариационной статистики (И.А. Ойвин, 1960; В.Ю. Урбах, 1963, Л.С. Каминский, 1964; Р.Н. Бирюкова, 1964). Расчет числовых характеристик вариационного ряда осуществлен с помощью IBM PC Intel Celeron 1400, and AMD Athlon 1700 + XP по программам, предложенным В.П. Дьяконовым (1986) и В.М. Бенсманом (2002). В качестве метода математической обработки был использован и последовательный критерий отношения вероятностей.

### Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальные исследования показали, что оба способа ЛГ снижают температуру в центре пораженной ПЖ до  $+19-22^{\circ}\text{C}$ , при этом на поверхности органа она равнялась  $0...+4^{\circ}\text{C}$ . При такой температуре наступает значительное угнетение активности экзокринного аппарата ПЖ, но без структурного его распада и без влияния на функцию островков Лангерганса. Об этом свидетельствовали и биохимические исследования. Так, сразу после субоперационного охлаждения здоровой железы у 2 собак показатели а-амилазы в портальной крови снижались на 10–16% и удерживались на этом уровне до 1 часа. У этих же животных

была изучена роль гипотермии в снижении явлений острого посттравматического панкреатита, который развивается после выполнения операций в гастродуоденальной зоне. Было установлено, что после 4–6 часового травматического воздействия на ПЖ при выполнении резекции желудка у этих 2 собак произошел рост амилазы в портальной крови в 3,45 раза по сравнению с исходной величиной. После же 20-минутного охлаждения ПЖ наступило падение уровня этого фермента в периферической крови на 46%, а в портальной – на 63%. Гистологическое исследование ткани ПЖ, взятой сразу же после ЛГ, выявило в панкреатитах перемещение катионного белка из апикального в базальные отделы клетки, что так же свидетельствовало о подавлении их функции.

У 75% животных с ДП после ЛГ в портальной крови произошло снижение активности амилазы на 15–20% (от исходной величины), при одновременном повышении трипсинингибирующей активности на 20–28%. У 25% собак активность альфа-амилазы наоборот повысилась на 14–15%, а трипсинингибирующая активность снизилась на 39–40% (у этих животных обнаружен тотальный некроз железы). У всех этих животных трипсинингибирующая активность в портальной крови оказалась на 14–16% выше, чем в периферической. Следовательно, ЛГ этой железы оказалась эффективной только у животных, у которых еще не развилась тотальная деструкция ткани ПЖ. У животных с ДП наблюдалось и достоверное снижение эффективной концентрации альбумина – до  $13,8 \pm 1,81$  г/л, тогда как у интактных собак она равняется  $19,9 \pm 0,96$  г/л ( $P \leq 0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что при ДП развивается максимальная перегруженность центров альбумина патологическими метаболитами.

Определенную информацию о тяжести состояния животных дали и произведенные исследования по определению активности нейтрофильных лейкоцитов (НЛ). Если у здоровых животных интегральный цитохимический показатель НЛ составил  $0,7 \pm 0,08$  относительных единиц (отн. ед.), то через сутки после моделирования ДП он достиг  $2,49 \pm 0,09$  отн. ед. После же выполнения ЛГ он опять снизился до  $1,58 \pm 0,03$  отн. ед. Следовательно, развитие ОП сопровождается повышением содержания катионных белков НЛ в 3,4 раза ( $P < 0,01$ ), а после ЛГ происходит их уменьшение в 1,6 раза (до  $1,58 \pm 0,03$  отн. ед.). Это указывает на то, что при деструктивном панкреатите ЛГ поджелудочной железы сопровождается ингибирующим действием на содержание цитоплазматических катионных

белков нейтрофилов крови, то есть этот метод лечения позволяет бороться с токсемией.

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что у животных с суточной давностью ДП даже однократное применение ЛГ сопровождается заметным (почти в 2 раза) уменьшением отека ПЖ и окружающих тканей. Под её воздействием активность  $\alpha$ -амилазы падает в периферической крови на 46%, а в портальной – на 63%. Однако у собак за это время развивается некроз забрюшинных лимфатических узлов, лежащих на уровне Th12-L2 позвонков, хотя омертвения забрюшинной жировой клетчатки ещё не произошло.

С позиций сегментарного строения лимфатической системы, под действием ферментов ПЖ описываемый деструктивный патологический процесс развивается с поражения безмышечных межклапанных систем посткапилляров, которые организуют пассивный лимфоотток из органа. Возникший дефицит энергии экстравазальных факторов лимфооттока способствует вовлечению в процесс мышечных межклапанных систем лимфангионов. Сокращаясь, они активно продвигают лимфу к венам. В лимфоузлах лимфоидные лимфангионы регулируют объем и состав лимфы [8]. Патоморфологические исследования погибших животных показали, что при ДП в гнойно-деструктивный процесс в первую очередь вовлекается ЛСПЖ и забрюшинного пространства, при этом происходит распад регионарных лимфатических узлов. На наш взгляд, такое поражение ЛСПЖ сопровождается прогрессирующим отеком ПЖ, что приводит не только к ишемии её ткани, но и к компрессии протоков. В результате наступает деструкция паренхимы со сбросом ее ферментов в окружающую жировую клетчатку и в сальниковую сумку, а из неё в свободную брюшную полость. В итоге патологический процесс принимает лавинообразную деструктивную форму.

Анализ клинического материала свидетельствует о том, что при отечной форме ОП внеэнтеральный сброс ферментов ПЖ в забрюшинное пространство и в свободную брюшную полость составляет всего 10%, а в кровеносную и лимфатическую системы – 90%. При деструктивной же форме сброс в основном (в 90%) происходит в свободную брюшную полость и забрюшинное пространство. По мере выздоровления пациентов уровень этого фермента в перитонеальном экссудате постепенно снижается. Резкое же его падение наблюдалось у погибших больных за 2–4 дня до смерти. Исследования экссудата при ДП показали высокую протеолитическую ак-

тивность (до 16000Е/л и даже выше), хотя в крови уровень альфа-амилазы был обычно в пределах нормы. Ферментативная же активность экссудата при отечной форме ОП, была или в пределах нормы сывоточной альфа-амилазы (00,00–90,00 Е/л) или превышала верхнюю её границу в 2–3 раза, хотя в крови уровень этого фермента достигал 960Е/л и даже выше.

При ДП несмотря на малоинвазивную методику дренирования сальниковой сумки и полости малого таза под контролем лапароскопа или УЗИ у 47% пациентов через 12–38 дней усилилась интоксикация и развивалась флегмона забрюшинной клетчатки, что потребовало выполнения лапаротомии, во время которой были удалены значительные фрагменты распадающейся ткани ПЖ и забрюшинной жировой клетчатки, при этом у некоторых пациентов зона некроза достигала полости малого таза. Удаленная зеленоватая мохоподобная ткань весила до 1кг и даже больше. Сложилось впечатление о том, что этот распад жировой клетчатки осуществлялся за счет неконтролируемого постоянного поступления ферментов из остатков паренхимы ПЖ в окружающие ткани. Из-за объема поражения, лизироваться самостоятельно эта мертвая ткань просто не могла, а само отхождение гнойного детрита по обычным дренажным трубкам было невозможно. Всё это способствовало прогрессированию гнойно-деструктивного процесса в забрюшинной клетчатке. Корригировать данный патологический процесс при помощи малоинвазивных методик явно не удавалось.

Интраоперационная ЛГ была выполнена у 32 пациентов в возрасте от 19 до 67 лет. Во время операции у 4 (12,5%) из них была выявлена отечная форма ОП, у 8 (25%) – геморрагическая, а у 20 (62,5%) – ДП. У 26 (81,2%) больных ЛГ проводилась только один раз (в том числе у 6 пациентов с остатками ПЖ после некрэктомии), а у 6 (18,8%) – повторно (в течение первых 7–10 дней после операции, а затем на 12–14 и 16–18 сутки после нее). Каждый раз повторение ЛГ проводилось через бурсоментостому (диаметр отверстия в передней брюшной стенке достигал 10–15 см) 20 мл хлорэтила после визуальной санации сальниковой сумки. У всех больных после ЛГ заметно уменьшался отек тканей. У всех больных с отечной формой ОП и геморрагическим панкреонекрозом, у которых была осуществлена ЛГ, лечение протекало без осложнений. Все пациенты были выписаны через 24–34 дня. Длительность же стационарного лечения у 20 больных с ДП составила от 35 до 79 дней, при этом после

операции умерло 3 (15%) – 1 пациент: – через 7 часов после операции от токсемии, 2 – через 56 суток и 64 суток после многократных хирургических вмешательств от гнойно-септических осложнений как со стороны брюшной, так и грудной полостей.

### Выводы

Сравнительный анализ ферментативной активности сыворотки крови и экссудата брюшной полости при отечной форме ОП и ДП свидетельствует о том, что в развитии гнойно-некротического процесса в забрюшинном пространстве ведущее значение имеет лимфатическая система. Через эту систему происходит внеэнтеральный сброс липазы и других ферментов в лимфатические узлы, что сопровождается их некрозом. Данный патологический процесс можно замедлить при помощи ЛГ, которая снижает не только ферментативную активность ПЖ, но также и отек как самой железы, так и окружающих её тканей. По ферментативной активности выпота брюшной полости можно судить как о форме ОП, так и о возможном прогнозе лечения данного заболевания с использованием дополнительных средств комплексной терапии.

### Список литературы

1. Альперович В.М. Криодеструкция и абдоминализация поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите // В.М. Альперович, Н.П. Мераликин, М.П. Портнягин // Хирургия. – 1993. – № 11. – С. 64–70.
2. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Consilium medicum. – М., 2001. – С. 273–279.
3. Диагностика и лечение стерильного панкреонекроза / Е.И. Брехов, Е.А. Решетников, А.С. Миронов и др. // Хирургия. – 2006. – № 9. – С. 31–35.
4. Затевахин И.И. Оценка объема органических и внеорганических поражений при остром деструктивном панкреатите и ее влияние на летальность // Анналы хирургии. – 2002. – № 1. – С. 35–42.
5. Козлов В.А. Абдоминализация поджелудочной железы и локальная гипотермия при оперативном лечении панкреатита / В.А. Козлов, В.И. Стародубов, А.И. Никифоров // Материалы 30-го Всесоюзного съезда хирургов: – Минск, 1981. – С. 218–219.
6. Луцевич Э.В. Поджелудочная железа как одна из мишеней «аутоферментативного взрыва» при панкреатите // Э.В. Луцевич, Г.В. Чепеленко // Хирургия. – 2001. – № 9. – С. 57–60.
7. Петренко В.М. О сегментарном строении лимфатической системы // Материалы IV съезда лимфологов России. – М., 2011. – С. 119–120.
8. Роль лимфологических методов иммунокоррекции в комплексном лечении острого панкреатита / И.В. Ярема, В.М. Казарян, М.К. Каадзе, В.В. Налетов, И.А. Кошелев // Материалы IV съезда лимфологов России. – М., 2011. – С. 182–185.
9. Савельев В.С. Острый панкреатит / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич // Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Глава XI. «Триада-Х», М., 2006. – С. 365–415.
10. Савельев В.С. Панкреонекрозы. – М.: МИА, 2008. – 264 с.
11. Шалимов А.А. Гипотермия в хирургии поджелудочной железы / А.А. Шалимов, С.А. Шалимов, В.С. Земсков и др. // Клиническая хирургия. – 1982. – № 11. – С. 1–7