

Использование антигипоксантных инфузионных растворов для профилактики и лечения послеоперационного панкреатита при панкреатодуоденальной резекции

Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Фадеев Р.В.

ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», г. Санкт-Петербург
191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16. Телефон: 8-921-372-94-81
e-mail: surgerytransfus@mail.ru

Аннотация. В работе представлен анализ использования в качестве инфузионных антигипоксантов фумаратсодержащих растворов мафусола и полиоксифумарина при радикальных операциях на поджелудочной железе. Рассмотрены основные звенья возникновения и развития гипоксии у данных больных. Показан эффект применения фумаратсодержащих растворов при лечении послеоперационного панкреатита у 32 больных, которым производилась панкреатодуоденальная резекция.

Ключевые слова: гипоксия, панкреатодуоденальная резекция, послеоперационный панкреатит, мафусол, полиоксифумарин.

Use of antihypoxant infusion solutions as prophylaxis against postoperative pancreatitis after pancreaticoduodenal resection and for its treatment.

Selivanov E.A., Khanevich M.D, Fadeev R.V.

Federal State Institution «Russian scientific research institute of hematology and transfusiology of Federal Medical and Biological Agency», St.-Petersburg
191024, St.-Petersburg, ul. 2-ya Sovetskaya, 16. Tel.: 8-921-372-94-81
e-mail: surgerytransfus@mail.ru

Abstract. The work contains an analysis of use of fumarate-containing solutions mafusol and polyoxyfumarine as infusion antihypoxants at radical pancreatic surgery. Basic stages of occurrence and development of hypoxia in these patients are given. The mechanisms of correction of the hypoxic conditions are represented. Prophylactic and medical effect of fumarate-containing solutions in patients with postoperative pancreatitis is shown.

Keywords: hypoxia, postoperative pancreatitis, pancreaticoduodenal resection, mafusol, polyoxyfumarine.

Рак поджелудочной железы по частоте занимает 4-е место в мире в структуре смертности среди онкологических заболеваний. В мире ежегодно регистрируется около 200000 случаев рака поджелудочной железы. В Германии каждый год выявляют 8 новых случаев на 100 тыс. населения, в США – 11, в Англии и Японии – 16, в Италии и Швеции – 18 [3,5,10]. В России заболеваемость раком поджелудочной железы в последние годы составила 8,6, в Москве – 11,4, а в Санкт-Петербурге – 14,8 на 100 тыс. населения [6]. В целом в структуре

злокачественных образований в России опухоли поджелудочной железы занимает 8-9 место. Чаще болеют люди старше 60 лет, причем мужчины – в 1,3-1,5 раза чаще женщин [9].

Наиболее частой локализацией рака поджелудочной железы является головка - в 50-75% случаев [1,5,6,9]. Некоторые авторы в отдельную форму обоснованно выделяют рак крючковидного отростка, рассматривая его отдельно от рака головки поджелудочной железы и отмечая, что он встречается в 6% случаев [9].

В настоящее время операцией выбора при локализации опухоли в головке поджелудочной железы является панкреатодуоденальная резекция (операция А. Whipple) [1,5,9]. Она включает в себя резекцию пораженной опухоли головки с сохранением тела и хвоста железы, удаление двенадцатиперстной кишки, регионарных лимфоузлов, пересечение общего желчного протока. После чего производится реконструктивный этап операции с формированием панкреатоюнального или панкреатогастрального соустья, анастомоза между общим желчным протоком и тонкой кишкой, а также формирование гастроэнтероанастомоза. Основным обсуждаемым вопросом на реконструктивном этапе оперативного вмешательства на данный момент является вопрос включения культи поджелудочной железы в желудочно-кишечный тракт. Это объясняется тем, что этот анастомоз представляется наиболее уязвимым и является причиной наибольшего числа послеоперационных осложнений и, как следствие, высокой послеоперационной летальности. Предложено множество методик соединения культи железы с пищеварительной трубкой. Имеются варианты оперативных вмешательств, подразумевающие полное заглушение культи поджелудочной железы или вывод её на переднюю брюшную стенку с дальнейшим формированием панкреатического свища. Большой объем оперативного вмешательства, неизбежная интраоперационная кровопотеря, специфичность оперируемого органа создают предпосылки к развитию в послеоперационном периоде панкреатита [2].

По мнению большинства исследователей послеоперационный панкреатит имеет место в 100% случаев после проведения радикальных операций с оставлением части поджелудочной железы. Причем в 70% случаев он имеет клинически значимое течение, а в 20% случаев протекает в форме панкреонекроза [1,15]. Развитие данного осложнения обуславливает тяжесть течения послеоперационного периода и послеоперационную летальность, которая колеблется от 5 до 20% [1,5,9,15].

Неизбежность развития послеоперационного панкреатита при оперативных вмешательствах на поджелудочной железе обусловлена спецификой микроскопического строения органа и особенностями его физиологии, когда любое воздействие на ткань органа в процессе оперативного вмешательства, даже самое деликатное, запускает каскад патологических изменений в ткани органа, приводящих к развитию патологического состояния [8].

Повреждение поджелудочной железы во время операции приводит к активации клеточной цитокиназы, активность которой становится толчком для внутрипротоковой активации панкреатических ферментов и аутокаталитического процесса в панкреатоцитах. Этот процесс становится источником энзимо-продукционной интоксикации, а также последующей активации продукции калликреина и других биологически активных веществ (гистамина, серотонина) с формированием обширного тканевого отёка, тромбеморрагических изменений на уровне микрососудов [8].

Кроме того, оперативные вмешательства на поджелудочной железе сопровождаются нарушением её кровоснабжения: пересечение сосудов, паренхиматозные кровоизлияния при манипуляциях на железе, что само по себе может приводить ко вторичной деструкции паренхимы.

Установлено, что в ходе оперативного вмешательства объемный кровоток в органах желудочно-кишечного тракта, в том числе и в поджелудочной железе снижается в 2-4 раза.

Данные изменения приводят к развитию гипоксии в тканях поджелудочной железы, что в свою очередь ведет к гибели панкреатоцитов, усилению некротических изменений в железе, замыкая патологический круг [4,10,14,15].

Повышение устойчивости поджелудочной железы к гипоксии является патогенетически обоснованным разделом комплексной профилактики и терапии послеоперационного панкреатита [13,14,15].

К настоящему времени в хирургической и реанимационной практике для устранения тканевой гипоксии наиболее широкое распространение получили препараты на основе фумарата натрия - мафусол и полиоксифумарин.

Путем экспериментальных и клинических исследований была доказана возможность фумаратсодержащих растворов включаться в систему механизмов, работающих на конечных этапах цикла трикарбоновых кислот и за счет инверсивных превращений в системе сукцинат-фумарат-малат генерировать дополнительные субстанции аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) [4,7,11,12,16]. Основным фармакологическим компонентом инфузионных фумаратсодержащих растворов является фумарат натрия. Мафусол - гиперосмолярный раствор (осмолярность – 400-410 мМ/кг). Состав: натрия хлорид – 6,0; калия хлорид - 0,3; магния хлорид – 0,1; натрия фумарат – 14,0; вода для инъекций – до 1000.

Полиоксифумарин – коллоидный раствор. Состав: полиэтиленгликоль с молекулярной массой 20000 дальтон – 15,0; натрия фумарат – 14,0; натрия хлорид – 6,0; калия хлорид -0,5; вода для инъекций – до 1л.

Под нашим наблюдением находилось 64 больных, которым были выполнены радикальные операции на поджелудочной железе. Основную группу составили 32 больных, у которых в послеоперационном периоде с целью компенсации органной гипоксии в поджелудочной железе в состав инфузионно-трансфузионной терапии включались фумаратсодержащие растворы (мафусол, полиоксифумарин). Объем инфузии составлял от 800 до 1200 мл в сутки. Продолжительность инфузионной терапии антигипоксантами – 10 суток.

Контрольную группу составили 32 больных, которым в послеоперационном периоде вводились только электролитные растворы в виде равноценных объемов раствора Рингера. Всем больным при панкреатодуоденальной резекции выполнялась пилоросохраняющая операция. Реконструктивный этап операции включал в себя: наложение холедохоюноанастомоза с наружным дренированием желчевыводящих путей по А.Вишневскому, наложение гастроеюноанастомоза «конец в бок». Включение панкреатоеюноанастомоза в пищеварительную трубку осуществлялось различными способами (табл. 1).

Таблица 1

Виды наложения панкреатоеюноанастомоза на реконструктивном этапе оперативного вмешательства

Виды анастомоза	Основная группа	Контрольная группа
«Конец в бок»	27	27
в т.ч. с наружным дренированием вирсунгова протока	26	27
Инвагинационный «конец в конец»	5	5
в т.ч. на выключенной петле по Ру	4	5
Всего	32	32

Таким образом, основным видом панкреатоеюноанастомоза являлся анастомоз «конец в бок» с наружным дренированием вирсунгового протока, что позволяло в послеоперационном периоде оценивать функциональное состояние поджелудочной железы, определяя её внешнесекреторную функцию по количеству выделяемого сока и его электролитному составу. Виды анастомозов, в целом, в обеих группах были примерно одинаковыми.

Объем кровопотери составил в среднем 800 мл, средняя продолжительность оперативного вмешательства – 4 часа 50 минут.

Интраоперационно нами оценивалось консистенция паренхимы поджелудочной железы, диаметр вирсунгова протока с целью определения вероятности риска послеоперационного панкреатита (табл. 2,3).

Таблица 2

Интраоперационная оценка консистенции паренхимы поджелудочной железы

Консистенция паренхимы поджелудочной железы	Основная группа	Контрольная группа
Резко уплотнена	6	5
Умеренно уплотнена	13	15
Не изменена	13	12
Всего	32	32

Состояние паренхимы, по данным ряда авторов, оказывает прямое прогностическое влияние на риск возникновения послеоперационного панкреатита. По данным литературы у больных с не измененной паренхимой поджелудочной железы риск возникновения послеоперационного панкреатита составляет 75%, а панкреонекроза – 40% [5].

Таблица 3

Интраоперационная оценка диаметра вирсунгова протока

Диаметр вирсунгова протока, мм	Основная группа	Контрольная группа
До 3 мм	6	5
3-5 мм	13	13
Более 5 мм.	13	14
Всего	32	32

Нами была отмечена прямая корреляция между степенью уплотнения паренхимы поджелудочной железы и диаметром вирсунгова протока. У больных с резко уплотненной паренхимой поджелудочной железы, как правило, имелся расширенный вирсунгов проток и, наоборот, у больных с не измененной паренхимой поджелудочной железы диаметр вирсунгова протока, как правило не превышал 3 мм.

Послеоперационный панкреатит возник у 75,0% больных основной группы и 71,9% больных контрольной группы. Разница не является статистически достоверной. В то же время, нами отмечено, резкое снижение количества панкреонекрозов и полное отсутствие несостоятельности панкреатоеюноанастомоза у больных основной группы (табл. 4).

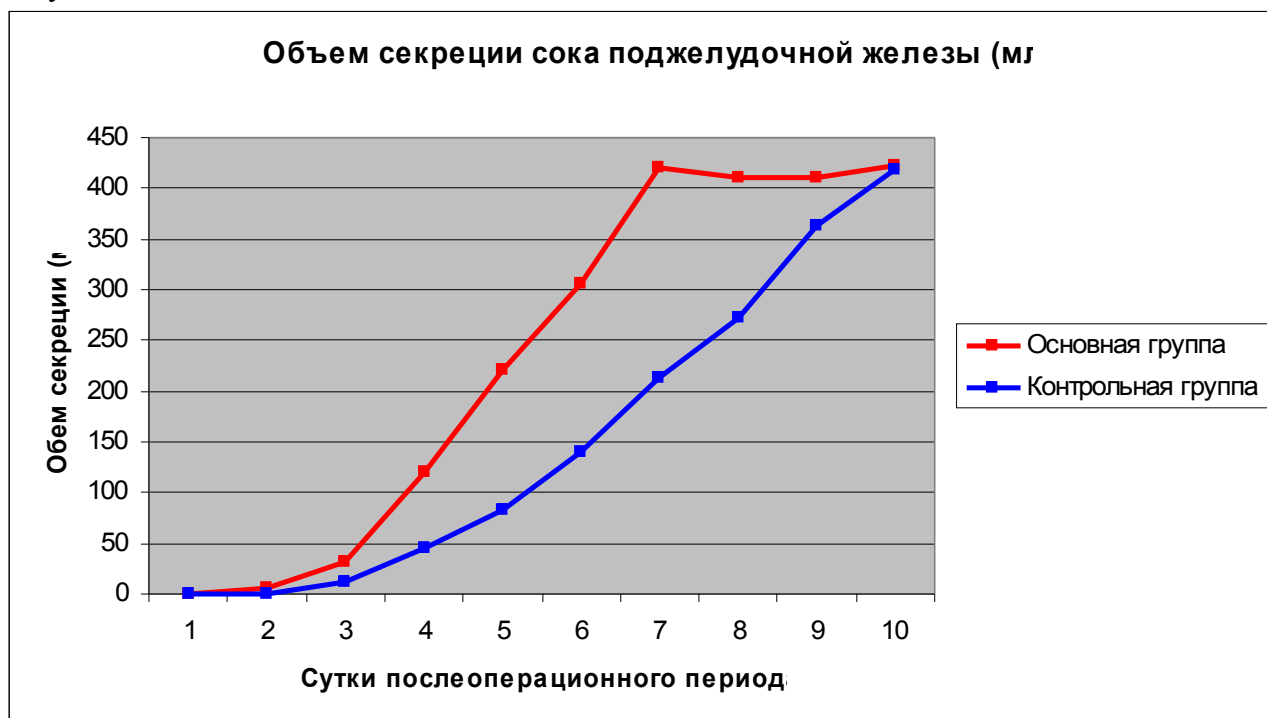
Таблица 4

Количество послеоперационных осложнений со стороны поджелудочной железы у больных основной и контрольной групп

Осложнения	Основная группа	Контрольная группа
	Кол-во больных (%)	Кол-во больных (%)
Послеоперационный панкреатит	24 (75,0%)	23 (71,9%)
Панкреонекроз	1 (3,1%)	4 (13,3)
Несостоятельность панкреатоеюноанастомоза	-	3 (9,4%)
Всего	32	32

Различия в выраженности деструктивных изменений, скорости репарации в паренхиме поджелудочной железы в основной и контрольной группах подтверждаются данными других исследований. Так, нами производилось исследование объема внешней секреции поджелудочной железы через наружный дренаж вирсунгова протока (рис. 1).

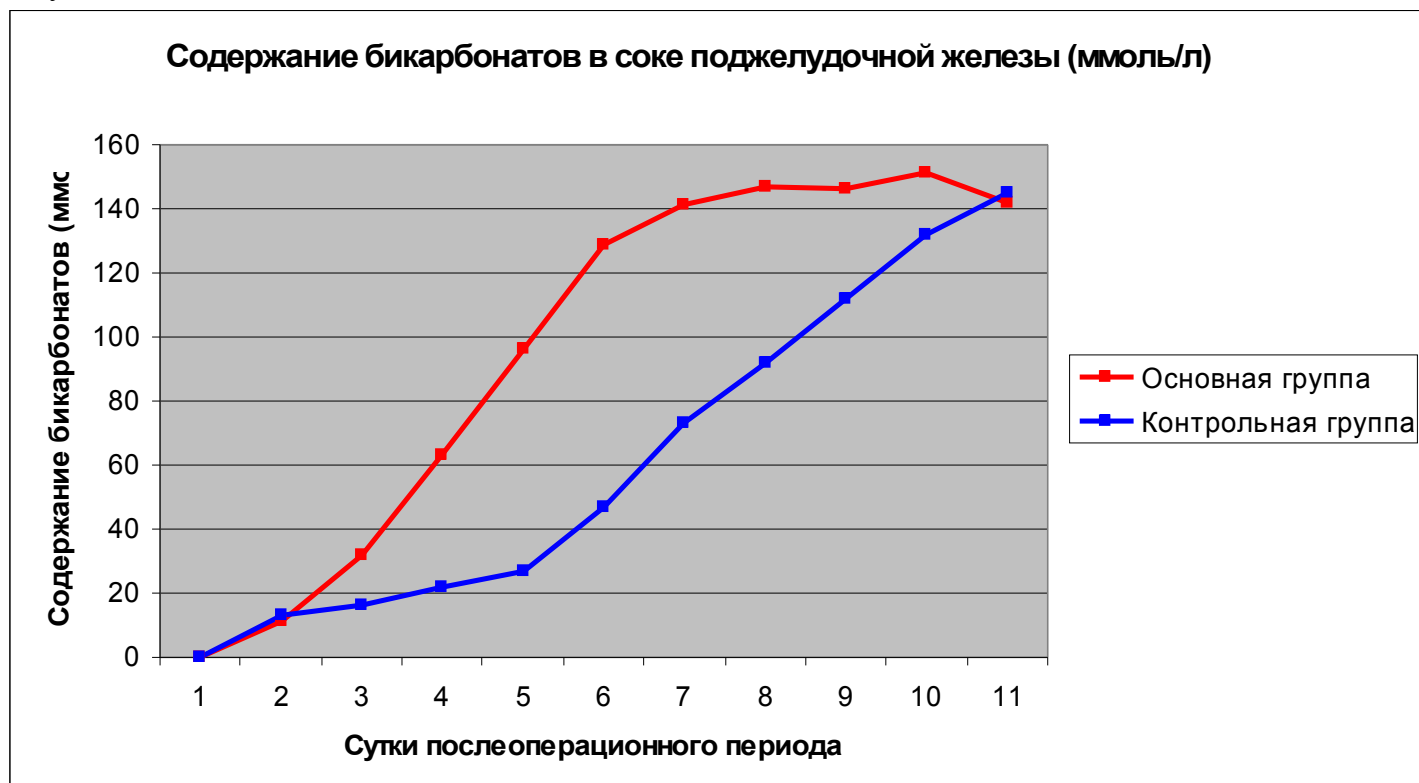
Рисунок 1



Необходимо отметить, что в то время как в основной группе к 6-7 суткам происходила нормализация объема секрции сока поджелудочной железы и выход на плато, в контрольной группе в эти сроки отмечалась клиническая манифестация всех четырех случаев панкреонекроза. Таким образом, можно говорить об обратной зависимости темпов восстановления функции поджелудочной железы от риска развития тяжелых форм послеоперационного панкреатита.

Кроме того, нами исследовался электролитный состав сока поджелудочной железы. Наиболее показательные изменения были во фракции бикарбонатов (рис. 2).

Рисунок 2



Нормализация показателей содержания бикарбонатов в соке поджелудочной железы в основной группе произошла к 6-7 суткам, а в контрольной к 9-10 суткам послеоперационного периода.

Послеоперационная летальность в основной группе составила 6,3%. Умерло 2 больных. В обоих случаях причиной летальных исходов явилась развившаяся острая сердечно-сосудистая недостаточность. В контрольной группе в послеоперационном периоде умерло 5 (15,6%) человек. В 3 случаях причиной смерти стала несостоятельность панкреатоюноанастомоза, приведшая к тяжелому послеоперационному перитониту и интоксикационному синдрому, в 2 случаях – острая сердечно-сосудистая недостаточность. У больных, получавших в послеоперационном периоде фумаратсодержащие растворы отмечалось менее тяжелое течение панкреатита, его более быстрое купирование. В предельно короткие сроки происходило восстановление функции культы поджелудочной железы.

Список литературы:

- Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. – М., 1995. – 512 с.
Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. - М.: Медицина, 1984. – 186 с.
Касчиато Д. Онкология. (Пер. с англ.). - М., Практика. – 1039 с.
Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю. Современные реальности клинического применения антигипоксантов // ФАРМиндекс: ПРАКТИК, 2002. - №3. - С.102-122.
Кубышкин В.А., Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы. – М., 2003. – 386 с.
Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге. - СПб., 2007. – 140 с.
Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов // ФАРМиндекс: ПРАКТИК, 2004. - № 6. - С. 30-39.

- Полушин Ю.С., Суховецкий А.В., Сурков М.В., Пашенко О.В., Широков Д.М. Ранняя диагностика и интенсивная терапия острого послеоперационного панкреатита. - М.: Медицина, 2001. – 345 с.
- Путов Н.В., Артемьева Н.Н., Коханенко Н.Ю. Рак поджелудочной железы. – СПб., 2001. – 416 с.
- Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. - М.: Медицина, 1988.- 287 с.
- Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н. Инфузионные растворы антигипоксического действия на основе фумарата натрия // Сб. науч. трудов «Применение инфузионных антигипоксантов и искусственных переносчиков кислорода в хирургии». - СПб., 1999. - с. 53-62.
- Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. - 1998. - № 2. - С.50-55.
- Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Староконь П.М. Перитонит: Инфузионно-трансфузионная и детоксикационная терапия. - М.: МедЭкспертПресс, 2004. - 205 с.
- Ханевич М.Д., Соболев В.А., Тиканадзе А.Д., Староконь П.М., Асанов О.Н. Инфузионные препараты антигипоксикантной направленности в комплексной интенсивной терапии критических состояний // Материалы Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». - СПб. 2002. - С. 322.
- Фадеев Р.В., Вашкуров С.М., Анисимова А.В., Пресняков В.Н., Столяров И.К. Использование фумаратсодержащих растворов для профилактики послеоперационного панкреатита у больных с опухолью поджелудочной железы // Трансфузиология. - 2009. - № 1-2. - С. 65.
- Rackow E., Astiz M., Weil M.H. Cellular oxygen metabolism during sepsis and shock: the relationship of oxygen consumption to oxygen delivery // JAMA. - 1988. - Vol. 289. N 2. - P. 122-131.