

УДК: 616.37-002.4-08

НОВИЙ КОМПОНЕНТ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Д.В. Андрющенко, Ю.Ф. Кушта, В.П. Андрющенко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

Мета роботи – вивчити ефективність діосмін-гесперидинвмісних медикаментозних препаратів групи флавоноїдів в комплексному лікуванні гострого некротичного панкреатиту (ГНП).

Матеріали і методи. Вивчено ефективність використання діосмін-гесперидинвмісного лікарського засобу Нормовен як компоненту комплексної терапії у 38 хворих на ГНП (основна група) в співставленні з традиційним лікуванням в порівняльній групі (46 осіб). Призначення препарату здійснювалося згідно оригінального способу лікування (заявка на корисну модель U 201307913 від 26.06.2013). Оцінка ефективності проводилася на підставі аналізу клінічного перебігу захворювання, показників лабораторних обстежень, ультрасонографічного моніторингу з кількісною оцінкою виявляємих змін, проби на гідрофільність тканин Мак-Клюра-Олдріча, які визначалися на 1, 3,7 доби лікування. Отримані кількісні показники опрацьовано методами варіаційної статистики.

Результати і обговорення. Встановлено, що в основній групі хворих локальні клінічні ознаки захворювання та лабораторні показники мали більш виражену тенденцію до нормалізації. За даними ультрасонографії, при лікуванні Нормовеном спостерігалось достовірне зменшення розмірів всіх відділів підшлункової залози та величин (верхньо-нижньої та передньо-задньої) парапанкреатичних та параколярних набряків. У пацієнтів порівняльної групи подібної тенденції не констатовано. За даними проби Мак-Клюра-Олдріча виявлялася підвищена гідрофільність тканин поперекової ділянки в обох групах хворих, однак, достовірна нормалізація проби відбувалася лише в основній групі. Виникнення гнійно-некротичного ураження заочеревинного простору констатовано відповідно в 14 % і 56 % спостережень.

Висновки. Запропонований спосіб лікування ГНП сприяє елімінації парапанкреатичних та параколярних набряків і, в комплексі з іншими компонентами, забезпечує позитивний результат консервативної терапії у 86 % спостережень.

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, новий компонент медикаментозної терапії.

Гострий панкреатит (ГП) являє собою одну з найбільш актуальних та остаточно не вирішених проблем невідкладної абдомінальної хірургії [3, 6, 9]. Кількість хворих на даний вид патології невинно зростає, причому з домінуванням осіб працездатного віку, а результати лікування не мають істотної тенденції до покращення [2, 7, 8]. Принципові питання хірургічної тактики при ГП достатньо ґрунтовно опрацьовані як вітчизняними, так і іноземними дослідниками [2, 9, 10]. Однак, позитивний вислід лікування залежить не тільки від адекватного хірургічного втручання, а і від багатоконпонентної консервативної терапії, спрямованої на основні складові патогенетичного ланцюга виникнення, розвитку і прогресування захворювання, а також на нівелювання або повну елімінацію місцевих, органних та системних ускладнень. Тому опрацьовання кожного компоненту медикаментозної терапії, тим більш нового і оригінального, спрямованого на підвищення ефективності її, складає безсумнівний науковий і практичний інтерес.

Мета роботи - вивчити ефективність діосмін-гесперидинвмісних медикаментозних препаратів групи флавоноїдів в комплексному лікуванні гострого некротичного панкреатиту (ГНП) з опрацьованням схеми їх застосування.

Матеріали і методи. Клінічний матеріал для проведення дослідження складала вибіркова група хворих на ГНП в кількості 84 осіб, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці загальної хірургії (міський панкреатологічний центр) Львівського національного медичного університету. Вік пацієнтів становив від 26 до 65 років, чоловіків було - 62, жінок – 22. Виокремлення групи хворих із ГНП проводилося згідно класифікаційних критеріїв (Атланта, 1992) з доповненнями робочої групи (Атланта, 2007).

Встановлення діагнозу захворювання, а також виявлення наявних місцевих ускладнень здійснювалося на підставі аналізу загальноклінічних, лабораторно-біохімічних, променевих (рентгеноскопія, ультрасонографія, КТ) та інструментальних (ФГДС, відеолапароскопія) методик. У всіх пацієнтів, яких було включено в дослідження, спостерігалися місцеві ускладнення захворювання у вигляді парапанкреатичного (61; 73 %) та параколярного (23; 27 %) набряків заочеревинного простору, а також рідинних скупчень у вільній черевній порожнині (18; 21 %) і сальниковій сумці (39; 47 %) без клінічних, лабораторних та бактеріологічних (за даними дослідження пунктату при інтервенційній сонографії) ознак інфікування.

Весь контингент хворих за принципом «сліпого конверту» було розподілено на дві групи. Основну, в кількості 38 осіб, в комплекс консервативного лікування яких було включено діосмін-гесперединвмісні лікарські засоби групи флавоноїдів, і порівняльну, яку склали 46 пацієнтів, консервативна терапія у них проводилася з використанням традиційних медикаментозних схем.

Теоретичне підґрунтя використання даних препаратів полягало в тому, що при ГНП з наявністю парапанкреатичного і параколярного набряку, внаслідок порушення мікроциркуляції, недостатності лімфатичного дренажу та лімфовідтоку в зоні патологічного процесу виникає гіпертензія та застій як в протоковій системі, так і самих ацинусів підшлункової залози, що сприяє феномену «ухилення» активованих ферментів з наступним аутолізом паренхіми органа і заочеревинної жирової клітковини та виникненням асептичного некрозу, а при приєднанні інфекційного чинника і гнійно-некротичного процесу. Тому протинабряковий медикаментозний вплив має складати важливий патогенетичного обґрунтований компонент лікування. Власне препарати даної групи володіють вираженою ангіопротекторною та венотонічною дією, зменшують проникність капілярів і підвищують їх резистентність, покращують мікроциркуляцію, нормалізують лімфатичний дренаж та інтенсифікують лімфоплин.

Результати і обговорення. Всім хворим від моменту госпіталізації проводилася інтенсивна медикаментозна та інфузійна терапія, в тому числі у 23 осіб (27 %) в умовах РАВ, згідно клінічного протоколу лікування пацієнтів на ГП у відповідності до наказу МОЗ України № 297 від 2.04.2010 року з акцентом на стабілізацію гемодинамічних показників, детоксикацію, профілактику системних ускладнень (дихальної, печінкової, ниркової недостатності), ефективно знеболення (включаючи епідуральну анестезію), блокування зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (синтетичні аналоги соматостатина, інгібітори протонної помпи), попередження вірогідного приєднання інфекційного чинника до первинного асептичного запалення в підшлунковій залозі і клітковині заочеревинного простору призначенням антибіотиків в режимі «превентивної» (praeventivus – попередження) антибіотикотерапії. У 23 пацієнтів обох груп (35 %) з метою ліквідації рідинних скупчень виконувалися мініінвазивні технології, а саме, інтервенційна сонографія (21) і відеолапароскопія (8). В лікувальний комплекс пацієнтів основної групи в якості компонента медикаментозної терапії включався діосмін-гесперединвмісний препарат Нормовен (ПАТ «Київський вітамінний завод»), згідно оригінального способу лікування (заявка на корисну модель U 201307913 від 26.06.2013) за опрацьованою схемою: перорально 2 таблетки 3 рази в першу добу з переходом в наступний період на 1 таблетку 3 рази в день впродовж 6-7 днів. Для оцінки ефективності лікування з використанням обраного для вивчення медикаментозного препарату піддавалися аналізу наступні показники: 1. динаміка клінічного перебігу захворювання; 2. результати лабораторних обстежень з

акцентом на величини діастази сечі; 3. дані ультрасонографічного моніторингу підшлункової залози і заочеревинного простору з якісною і кількісною оцінкою виявляємих змін; 4. показники проби на гідрофільність тканин Мак-Клюра-Олдріча. Визначення даних критеріїв здійснювалося в динаміці на 1, 3 і 7 добу від початку лікування. Одержані кількісні показники опрацьовувалися методами варіаційної статистики з використанням параметричного t - критерію Стьюдента.

Аналіз динаміки перебігу захворювання внаслідок лікування показав, що основні локальні клінічні прояви ГНП мали більш виражену тенденцію до нівелювання у пацієнтів основної групи. Так, больовий синдром купувався на 2-3 добу, а пальпаторна болючість у верхніх відділах живота зникала на третій-четвертий день. «Виповненість» в епігастрії або панкреатогенний інфільтрат істотно зменшувалися або не виявлялися на 4-5 добу. Здуття живота з ригідністю м'язів передньої черевної стінки тривало впродовж 3-4 днів з відновленням моторно-евакуаторної функції кишечника в ті ж терміни. В порівняльній групі подібна позитивна динаміка спостерігалася на 2-3 доби пізніше, а інфільтрат у верхніх відділах живота у 13 пацієнтів (28 %) зберігався після сьомої доби лікування.

Показники лейкоцитозу у хворих основної групи мали тенденцію до нормалізації від $11,8 \pm 1,4 \times 10^9$ на момент госпіталізації до $8,6 \pm 1,2 \times 10^9$ на 3-4 добу, в той же час, як в групі порівняння подібна динаміка спостерігалася тільки у 31 пацієнта (67 %) і лише на 5-6 день. Показники діастази сечі, які на початок лікування становили від 256 до 1024 ОД, на 3-4 добу зменшувалися до 64-128 ОД в обох групах хворих.

При ультрасонографічному обстеженні у всіх пацієнтів виявлялися зміни, які були характерними для ГНП, а саме збільшення розмірів всіх відділів підшлункової залози з гетерогенністю та дифузною неоднорідністю структури органа та гіпоехогенними вогнищами, а також наявністю дрібно- та середньозернистих включень з різним ступенем ехогенності. Ураження парапанкреатичних та параколярних заочеревинних просторів проявлялося гіпоехогенними зонами однорідної структури різної величини без рідинного вмісту, що віддзеркалювало наявність набряку/інфільтрації заочеревинної жирової клітковини. Панкреатогенні рідинні скупчення візуалізувалися у вигляді гіпоехогених зон у вільній черевній порожнині між петлями тонкої кишки, а також у вигляді ехогенних смужок невеликих розмірів в проекції сальникової сумки.

Особливе значення в оцінці терапевтичної ефективності використання препарату Нормовен надавалося аналізу динаміки змін кількісних характеристик розмірів головки, тіла та хвоста підшлункової залози (таблиця 1)

Таблиця 1.

Ультрасонографічна характеристика динаміки розмірів підшлункової залози.

Відділи залози Величини в мм	Основна група			Порівняльна група		
	1 доба	3 доба	7 доба	1 доба	3 доба	7 доба
голівка	52,4±3,2	37,2±1,4*	28,1±0,8*	54,4±1,4	49,5±1,6* *	29,3±1,4*
тіло	33,3±0,8	29,5±1,2*	19,3±1,6*	34,4±1,6	32,2±2,1 **	29,5±1,8**
хвіст	44,5±1,4	38,4±1,6**	15,4±2,1*	40,2±2,4	37,4±1,8* *	29,3±2,6**

Примітка: * - $p \leq 0,05$, ** - $p \geq 0,05$

Як видно, у пацієнтів основної групи констатовано статистично вірогідне зменшення розмірів підшлункової залози, зокрема, головки і тіла вже на третю добу, а хвоста – на сьому добу лікування. В порівняльній групі розміри головки залози зменшувалися тільки на сьому добу, а достовірної динаміки змін величини тіла і хвоста залози не відбувалося.

Характеристику вираженості парапанкреатичного та параколярного набряків внаслідок лікування при вимірі їх у двох проєкціях (верхньо-нижній і передньо-задній) наведено в таблиці 2.

Таблиця 2.

Ультрасонографічна характеристика динаміки розмірів парапанкреатичного та параколярного набряків.

Заочеревинний простір Величини в мм	Основна група			Порівняльна група		
	1 доба	3 доба	7 доба	1 доба	3 доба	7 доба
Парапанкреатичний						
верхньо-нижній	118,2±3,2	84,3±2,8*	25,7±1,4*	114,1±	89,3±**	52,2±*
передньо-задній	83,4±2,2	56,4±1,8*	16,3±1,2*	80,4±	74,3±**	68,4±**
Параколярний						
верхньо-нижній	84,3±1,8	62,4±2,0*	31,2±1,4*	81,2±2,2	76,4±1,8**	41,1±1,4*
передньо-задній	58,4±1,8	41,1±2,2*	19,4±1,6*	53,2±2,2	46,4±1,6**	39,3±1,8**

Примітка: * - $p \leq 0,05$, ** - $p \geq 0,05$

Як видно з наведених даних, в основній групі хворих на третю добу лікування відбувалося статистично достовірне зменшення як верхньо-нижніх, так і передньо-задніх величин парапанкреатичних та параколярних набряків з достовірною тенденцією до нормалізації в наступні дні. В той час, як в порівняльній групі двохмірні розміри заочеревинних набряків не мали статистично вірогідного зменшення. Лише на сьому добу верхньо-нижні виміри величини парапанкреатичних та параколярних набряків проявляли достовірну тенденцію до зменшення.

Важливим критерієм об'єктивної оцінки вираженості набряків та тенденції до зникнення їх були результати проби Мак-Клюра-Олдріча, згідно якої створені внаслідок внутрішньошкірного введення 0,2 мл ізотонічного розчину папули зникають в нормі впродовж 40-50 хвилин, а при прихованих або наявних набряках час розсмоктування їх скорочується до 15-20 хвилин [5]. Результати проби Мак-Клюра-Олдріча для оцінки загальної гідрофільності тканин та набряків в зоні запального процесу при проведенні її на симетричних долонних поверхнях передпліч та в поперекових ділянках представлено в таблиці 3.

Таблиця 3.

Проба Мак-Клюра-Олдріча для визначення загальної та локальної гідрофільності тканин

Ділянка проведення Час зникнення папули (хв.)	Основна група			Порівняльна група		
	1 доба	3 доба	7 доба	1 доба	3 доба	7 доба
передпліччя	37,4±0,8	42,3±1,2**	46,2±0,6**	41,4±1,2	43,2±1,6**	48,4±0,8*
поперекова ділянка	12,4±1,2	22,2±1,6*	31,3±1,4*	13,2±1,6	18,2±2,1**	34,3±1,4*

Примітка: * - $p \leq 0,05$, ** - $p \geq 0,05$

Як видно, за даними проведеної проби загальна гідрофільність тканин в обох групах обстежених була наближеною до нормальної і не мала статистичної вірогідної тенденції до змін. В той час термін зникнення папули в поперекових ділянках, як показник локальної гідрофільності був скороченим, а статистично вірогідне зменшення набряку тканин у пацієнтів основної групи відбулося вже на третю добу з подальшою тенденцією до нормалізації. В порівняльній групі показники проби достовірно збільшувалися лише на сьому добу.

Внаслідок проведеного лікування у більшості хворих основної групи (34; 86 %) було досягнуто позитивний результат консервативної терапії з нівелюванням проявів ГНП та ураження заочеревинного простору. В 5 випадках (14 %) розвинувся інфікований панкреонекроз з гнійно-некротичним параколітом, що викликало необхідність виконання операційного втручання. В порівняльній групі інфікування залози і заочеревинного простору констатовано у 26 пацієнтів (56 %), яких було піддано хірургічному лікуванню.

Таким чином, включення в комплекс медикаментозної терапії хворих на ГНП діосмін-гесперединвмісного лікарського засобу Нормовен сприяло зникненню панкреатогенних заочеревинних набряків і, тим самим попереджало можливість виникнення їх гнійно-некротичного ураження. Препарати групи флавоноїдів, які містять діосмін-гесперединові компоненти, внаслідок їх ефективності, достатньо широко використовуються в лікуванні судинної патології з проявами недостатності кровообігу, зокрема, варикозної хвороби нижніх кінцівок, гострого і хронічного геморою. Однак, доведений також їх позитивний терапевтичний вплив в лікуванні і інших запальних захворювань, зокрема, сальпінгоофориту [4] та профілактики раневих запальних ускладнень в хірургії вентральних гриж [1]. Опрацьований новий спосіб лікування хворих на ГНП є ефективним компонентом комплексної медикаментозної терапії у даних контингентів пацієнтів.

Висновки.

У хворих на ГНП виникають місцеві ускладнення захворювання у вигляді набряків заочеревинних парапанкреатичних (73 %) та параколярних (27 %) просторів, які при приєднанні інфекційного чинника трансформують перебіг захворювання у гнійно-некротичний процес з необхідністю хірургічного втручання.

Важливим патогенетично обґрунтованим компонентом консервативного лікування даних пацієнтів є медикаментозна терапія, спрямована на зменшення або повне нівелювання заочеревинних набряків і збереження асептичності запального процесу.

Запропонований новий спосіб лікування ГНП із застосуванням препарату Нормовен сприяє елімінації парапанкреатичних і параколярних набряків і, в комплексі з іншими компонентами, забезпечує позитивний результат консервативної терапії у 86 % спостережень.

Література.

1. Андрищенко В.П. Спосіб профілактики післяопераційних раневих ускладнень алопластики передньої черевної стінки /В.П. Андрищенко, М.І. Кушнірчук//Хірургія України. – 2010. - № 2. –С.51-55
2. Багненко С.Ф. Острый панкреатит – современное состояние проблемы и нерешенные вопросы / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов //Альманах института им. А.В. Вишневского. – 2008. - т.3, № 3. –С.104-112
3. Дронов О.І Тактика лікування хворих з гострим некротичним панкреатитом / О.І. Дронов, О.І. Ковальська // Хірургія України. – 2008. № 4 (додаток 1). – С.80-90
4. Лахно И.В. Дополнительные возможности в лечении пациенток с острым сальпингоофоритом / И.В. Лахно, С.В. Коровай, А.Э. Ткачев //Consillium Medicum Ukraine. – 2009. - № 5. – С.30-32
5. Никифоров А.С. Неврология. Полный толковый словарь/ А.С. Никифоров. – М: ЭКСМО, 2010. -464 с.
6. Русин В.І. Можливості мініінвазивних технологій при лікуванні гострого панкреатиту / В.І. Русин, С.С. Філін, С.М. Чобей //Шпитальна хірургія. 2012. - № 3. – С.9-11
7. Теслюк І.І. Гострий панкреатит. Проблеми діагностики та лікування/ І.І. Теслюк, В.В. Сулік, Р.М. Матвеев // Хірургія України. -2013. - № 2 (21). - С.54-59
8. Bakker O.I. Prevention, detection end management of infected necrosis in acute pancreatitis / O.I. Bakker, H.C. van Santvoot, M.G. Besselink // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2009. -Vol. 11, № 2. – P.104-110
9. Bollen T.L. Towards an update of the Atlanta classification on acute pancreatitis review of and abandoned terms / T.L. Bollen, M.G. Besselink, H.C. van Santvoot// Pancreas/ - 2007. - Vol. 35.- P.107-113
10. Schutte K. Markers for predicting and progression of acute pancreatitis / K. Schutte, P. Malfertheiner// Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2008. - № 22. – P. 75-90