

Применение мексидола в комплексном лечении острого панкреатита

Канд. мед. наук Н.В. МАЛЬГИНА

Mexidol in combined treatment of acute pancreatitis

N.V. MALGINA

Кафедра общей хирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, Москва

Лечение острого панкреатита (ОП) — одна из наиболее важных проблем экстренной абдоминальной хирургии. Это обусловлено тем, что в последние 20—30 лет отмечается рост числа больных ОП с 1—2 до 10—11% среди всех больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, увеличение частоты деструктивных форм ОП до 27,3—58,3% и летальности до 20—30% с возрастанием ее при деструкции поджелудочной железы (ПЖ) и инфицированных формах панкреатита до 50—80% [4]. Тяжелый ОП, несмотря на большое число исследований, успехи диагностики и интенсивной терапии, стандартизации способов хирургических операций, внедрение миниинвазивных хирургических методов, остается грозным заболеванием и большого прогресса в улучшении результатов его лечения не наблюдается. На протяжении последних 30—40 лет летальность при ОП сохраняется на одном уровне [8]. Наиболее часто ОП болеют люди молодого и среднего, т.е. трудоспособного, возраста, а среди пациентов, перенесших тяжелый ОП, 50—70% становятся инвалидами. Это свидетельствует о большой социально-экономической значимости проблемы [6].

С этиопатогенетической точки зрения ОП рассматривают наиболее часто как заболевание, основой которого является агрессия ферментативной природы [9]. Внутриацинарная активация панкреатических ферментов и развитие феномена «уклонения ферментов в кровь» сопровождается снижением энергетической эффективности окислительных процессов, повышением скорости перекисного окисления липидов и недостаточностью антиоксидантной защиты (АОЗ) [1]. Полагают, что ведущая роль в патогенезе острого панкреатита принадлежит окислительному стрессу, суть которого заключается в усилении свободнорадикальных процессов в условиях острой локальной гипоксии [2]. При этом на-

ходящиеся в неактивном состоянии внутри панкреатоцитов протеолитические и липолитические ферменты могут непосредственно в клетках или при выходе из них подвергаться атаке активных форм кислорода и переходить в активную форму. Последующее поддержание перекисного окисления липидов на уровне, значительно более высоком, чем в норме, обеспечивают сохраняющиеся в связи с интерстициальным отеком гипоксия ткани ПЖ, а также депрессия АОЗ [3].

Гипоксия смешанного генеза вследствие разобщения дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях и усиления гликолитических процессов способствует развитию недостаточности энергопродуцирующих систем и дальнейшей активации процессов перекисного окисления липидов, что приводит к глубокому истощению АОЗ [5].

В связи с этим своевременная коррекция возникающих нарушений и профилактика декомпенсации системы АОЗ организма может служить одним из способов повышения эффективности проводимой терапии при ОП [7].

В последнее время перспективное развитие в восстановлении окислительного гомеостаза получила заместительная терапия с использованием мексидола, являющегося структурным аналогом соединений, играющих важную роль в жизнедеятельности организма в качестве физиологических антиоксидантов.

Материал и методы

Материалом настоящей работы являются результаты обследования и лечения 108 больных ОП, находившихся в клинике общей хирургии лечебного факультета РГМУ на базе хирургического стационара ГКБ №13 в период с 1997 по 2003 г. С отечным панкреатитом было 13% пациентов и 87% — с деструктивными формами острого панкреатита. Диагноз ОП и его форм, а также его разнообразных осложнений верифицирован на основании рекомендаций 9-го Всероссийского съезда хирургов.

© Н.В. Мальгина, 2006

© Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2006
Khirurgiia (Mosk) 2006; 10:

Критериями включения больных в исследование были: верифицированный диагноз ОП, информированное согласие пациента на применение препарата, возраст от 18 до 80 лет. Критериями исключения из исследования являлось наличие у больного наряду с острым панкреатитом острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, наличие тяжелых нарушений системы гемостаза.

Кроме стандартной клинико-лабораторной схемы обследования, проводились балльная оценка тяжести состояния пациента и объема поражения ПЖ, брюшной полости и забрюшинного пространства с использованием интегральных шкал тяжести физиологического состояния (ТФС) и индекса поражения брюшной полости (ИПБП); определение концентрации и связывающей способности альбумина сыворотки крови с помощью флуоресцентного метода, определение уровня молекул средней массы в плазме крови и моче.

В соответствии с задачами исследования были сформированы основная и контрольная группы пациентов. Мексидол в комплекс лечебных мероприятий был включен у 54 больных, которые составили основную группу. Для оценки результатов лечения была сформирована контрольная группа — 54 пациента с аналогичными формами заболевания. При лечении больных основной и контрольной групп использовалась одинаковая медикаментозная терапия по стандартной схеме, соответствующая действующим в настоящее время стандартам оказания помощи больным с острым панкреатитом. Группы были разделены на четыре подгруппы в соответствии с ТФС, оцененной по балльной шкале (табл. 1).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, времени, прошедшему от начала заболевания до поступления в стационар, формам ОП.

В основной и контрольной группах пациенты распределились также по подгруппам — в соответствии с тяжестью состояния (в баллах).

Таблица 1. Распределение больных по группам в зависимости от тяжести состояния

Тяжесть состояния по шкале ТФС, баллы	Основная группа	Контрольная группа
	число больных	
0—3 (1)	14	14
4—7 (2)	16	16
8—11 (3)	12	12
12 и более (4)	12	12
Всего	54	54

Примечание. В скобках указаны подгруппы больных.

При тяжести состояния 0—3 балла (подгруппа 1) преобладали больные с преимущественно жировой формой ацинарной деструкции и мелкоочаговым поражением ткани поджелудочной железы.

У больных с тяжестью состояния 4—7 баллов (подгруппа 2) были представлены все формы ацинарной деструкции, преимущественно с мелкоочаговым и крупноочаговым поражением поджелудочной железы.

Больные с тяжестью состояния 8—11 баллов (подгруппа 3) характеризовались тяжелым течением заболевания с преобладанием смешанной и геморрагической форм ацинарной деструкции, тотальным и субтотальным поражением ткани поджелудочной железы.

У больных с показателем состояния 12 и более баллов (подгруппа 4) тяжесть течения заболевания была наиболее выраженной, с абсолютным преобладанием геморрагической формы ацинарной деструкции. У этих больных доминировал тотальный характер поражения ткани поджелудочной железы, острый некротический панкреатит протекал в крайне тяжелой форме, с развитием явлений панкреатогенного шока, распространенного панкреатогенного перитонита, гнойных осложнений, с поражением забрюшинной клетчатки, прогрессированием явлений эндогенной интоксикации и манифестацией синдрома полиорганной дисфункции.

Статистическая обработка материала производилась с помощью прикладной статистической программы БИОСТАТ, а также встроенного «пакета анализа» среды Microsoft Excel 97.

В связи с тем что курс лечения мексидолом во всех группах имел различную продолжительность в зависимости от тяжести течения заболевания, оценка результатов лечения осуществлялась на первые сутки после отмены препарата. Аналогичные сроки были взяты для исследования в контрольной группе больных острым панкреатитом, не получавших в схеме лечения мексидол. В подгруппах с тяжестью состояния 0—3 балла это были 6-е сутки, в подгруппах с 4—11 баллами соответственно 8-е, а с тяжестью 12 и более баллов — 11-е сутки.

Результаты

Анализ показал, что эффективность терапии, включающей мексидол, оказалась существенно более высокой по сравнению с традиционной комплексной терапией. Мексидол, применяемый в комплексном лечении больных острым панкреатитом, обладает выраженным терапевтическим эффектом. Использование препарата позволяет быстро купировать клинические проявления острого панкреатита, при этом к концу курса лечения наступало выраженное улучшение общего состояния пациентов. Жалобы на боли, отрыжку, рвоту у больных основ-

ной группы в среднем исчезали на 5—10-е сутки от начала лечения, в то время как у больных контрольной группы — к 8—13-му дню.

Влияние мексидола на ферментную токсемию и углеводный обмен при ОП

Панкреатогенная токсемия является ведущей причиной глубоких патофизиологических сдвигов при остром панкреатите. Степень тяжести токсического синдрома у больных острым панкреатитом тем выше, чем более выражен деструктивный процесс в поджелудочной железе.

Об уровне секреторной активности поджелудочной железы у пациентов анализируемых групп мы судили по динамике показателя амилалитической активности крови. В основной группе к концу курса лечения мексидолом отмечено значительное снижение среднего уровня энзимной токсемии (табл. 2). Установлено достоверное снижение уровня амилазы крови в 5—7 раз и амилазы мочи в 6—13 раз к 6—8-м суткам. В контрольной группе также отмечалось снижение уровня аналогичных показателей, однако оно было более умеренным по сравнению с основной группой (в 1,5—5,4 раза). У больных обеих групп с тяжестью физиологического состояния 12 и более баллов наблюдалась лабораторная картина токсической ферментопатии.

Следовательно, применение мексидола в сочетании с традиционной терапией позволяет эффективно воздействовать на панкреатогенную токсемию у больных острым панкреатитом.

Исходя из современных представлений косвенным показателем поражения поджелудочной железы может считаться глюкоземический профиль. Динамика показателя сахара крови была исследована у всех больных. В 48% наблюдений диагностирована гипергликемия. В обеих группах пациентов отмечены случаи сахарного диабета, преимущественно 2-го типа, их частота составила в среднем 16%. При поступлении в клинику больным, как правило, назначалась инсулинотерапия, которая в ряде наблюдений была малоэффективной.

Исследования динамики глюкоземического профиля показали, что после курса лечения мекси-

домом в основной группе отмечено снижение уровня сахара крови в более ранние сроки, чем в контрольной группе, что указывает на корректирующее воздействие препарата на углеводный обмен при остром панкреатите.

Влияние мексидола на выраженность синдрома эндогенной интоксикации при ОП

У пациентов ОП накопление в крови токсических метаболитов среднемoleкулярной массы наряду с продуктами деструкции тканей и промежуточными метаболитами выше допустимых величин ведет к функциональной печеночно-почечной недостаточности, замыкая тем самым один из порочных кругов формирования эндогенной интоксикации.

Анализ уровня молекул средней массы (МСМ) у всех пациентов на момент поступления в клинику показал статистически достоверное увеличение их содержания в плазме крови и в моче.

В основной группе с тяжестью состояния пациентов 0—3 балла к концу курса лечения мексидолом произошло снижение уровня МСМ плазмы в 1,9 раза с полной нормализацией показателя, без последующего повышения. Тогда как в аналогичной контрольной подгруппе не только не произошло снижения уровня МСМ плазмы, но и отмечено некоторое его повышение: средние значения превышали норму в 2,5 раза (табл. 3).

В основной группе больных с тяжестью состояния 4—7 баллов по окончании курса лечения мексидолом отмечено снижение среднего уровня МСМ плазмы в 1,6 раза с достижением уровня нормальных значений. В контрольной подгруппе отмечено снижение среднего уровня МСМ плазмы в 1,2 раза, который продолжал превышать нормальные значения в 2 раза. Такие повышенные значения показателя в контрольной подгруппе сохранялись на одном уровне длительный период времени без тенденции к снижению.

В подгруппах больных с тяжестью состояния 8—11 баллов не наблюдалось отчетливых положительных результатов. В основной группе отмечено снижение уровня МСМ плазмы в 1,5 раза, в контрольной — повышение в 1,3 раза. Такие результаты

Таблица 2. Динамика амилалитической активности крови

Подгруппы	Активность α -амилазы крови, ед/л			
	основная группа		контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	336±14 ¹	69±5* ²	309±16 ¹	200±10* ¹
2-я	513±17 ¹	89±5*	576±16 ¹	106±8* ¹
3-я	673±21 ^{1 2}	79±5* ²	433±19 ¹	189±10* ¹
4-я	677±22 ^{1 2}	130±7* ^{1 2}	377±10 ¹	37±4*

Примечание. Здесь и в табл. 3—8: * — достоверность отличия от показателей, регистрируемых до лечения ($p < 0,05$); 1 — достоверность отличия от нормальных значений ($p < 0,05$); 2 — достоверность отличия от показателей контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика уровня МСМ плазмы

Подгруппы	Изменение уровня МСМ плазмы, усл. ед.			
	основная группа		контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	0,49±0,02 ^{1 2}	0,26±0,02* ²	0,57±0,03 ¹	0,63±0,04 ¹
2-я	0,42±0,02 ^{1 2}	0,26±0,02* ²	0,63±0,03 ¹	0,53±0,03* ¹
3-я	0,45±0,04 ¹	0,31±0,03* ²	0,41±0,02 ¹	0,55±0,04* ¹
4-я	0,69±0,05 ¹	0,42±0,03* ¹	0,71±0,04 ¹	0,38±0,02* ¹

Таблица 4. Динамика уровня лейкоцитов крови

Подгруппы	Изменение уровня лейкоцитов, Ч109/л			
	основная группа		контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	13,05 ± 1,87 1	7,15 ± 1,24 *	10,24 ± 1,36	10,39 ± 1,85
2-я	13,5 ± 1,73 1	8,08 ± 1,43 *	12,54 ± 2,1	10,4 ± 1,78
3-я	15,7 ± 1,99 1	10,45 ± 1,7 *	11,6 ± 1,69	14,7 ± 2,11 1
4-я	14,2 ± 1,47 1	9,5 ± 1,49 *	12,2 ± 1,47 1	12,1 ± 1,17 1

можно объяснить выраженной тяжестью течения патологического процесса у данной группы больных. Острый панкреатит у пациентов третьей подгруппы протекал с развитием панкреатогенного шока, распространенного перитонита и гнойных парапанкреатических осложнений.

В подгруппах пациентов с тяжестью состояния 12 и более баллов к концу курса лечения отмечалось снижение уровня МСМ плазмы в 1,6 раза (в основной группе) и 1,9 раза (в контрольной).

Анализ динамики МСМ плазмы в контрольной и основной группах выявил различия в течении процесса во время и после окончания курса лечения мексидолом. Отмечено, что на фоне применения мексидола уменьшалась выраженность эндогенной интоксикации. Это подтверждалось тем, что у пациентов основной группы на протяжении всего курса лечения титр МСМ был ниже, чем в контрольной.

У больных ОП, как правило, начиная с первых суток заболевания наблюдался выраженный лейкоцитоз, который в последующем имел тенденцию к нарастанию. У всех пациентов установлен высокий уровень лейкоцитов крови в первые сутки нахождения в клинике — от $9,9 \times 10^9/\text{л}$ до $25,9 \times 10^9/\text{л}$. При этом у 62% больных отмечено увеличение доли незрелых форм лейкоцитов выше 10%.

В основной группе с тяжестью состояния пациентов 0—3 балла к концу курса лечения мексидолом абсолютное количество лейкоцитов крови снизилось в 1,8 раза, при этом не отмечено ни одного случая с уровнем лейкоцитов выше $12 \times 10^9/\text{л}$ или доли незрелых форм выше 10%. В контрольной группе изменения уровня лейкоцитов за период лечения не

произошло и у 30% пациентов сохранялся значительный палочкоядерный сдвиг формулы крови (табл. 4).

В основной группе пациентов с 4—7 баллами по шкале ТФС, нормальный уровень лейкоцитов крови зарегистрирован уже на 5-е сутки лечения, к концу курса лечения мексидолом произошло снижение количества лейкоцитов в 1,7 раза. В этой группе только у одного пациента после курса лечения зарегистрирован сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево до 12%. В контрольной группе на 8-е сутки наблюдалось снижение лейкоцитов в 1,2 раза, в дальнейшем без тенденции к снижению. У половины пациентов этой группы значения лейкоцитов крови на 8-е сутки были выше $12 \times 10^9/\text{л}$ и у 40% сохранялась высокая доля незрелых форм лейкоцитов больше 10%.

В основной группе больных с тяжестью состояния 8—11 баллов на 8-е сутки отмечено снижение уровня лейкоцитов крови в 1,5 раза. Доля больных, имевших значительный палочкоядерный сдвиг формулы крови, к концу лечения уменьшилась в 2,5 раза. Тогда как в контрольной группе у больных с тяжестью состояния 8—11 баллов, наоборот, произошло увеличение среднего уровня лейкоцитов крови в 1,3 раза и существенных изменений формулы крови не отмечалось.

В основной группе пациентов с тяжестью состояния 12 и более баллов к концу курса лечения на 11-е сутки отмечено снижение средних значений показателя в 1,5 раза. Однако при этом у 4 пациентов зарегистрирована лейкопения (уровень лейкоцитов меньше $4 \times 10^9/\text{л}$), что является одним из неблаго-

приятных показателей проявления синдрома системной воспалительной реакции. В контрольной группе при тяжести состояния больных 12 и более баллов статистически значимых результатов по изменению абсолютного количества лейкоцитов крови не получено.

С учетом приведенных данных можно сделать вывод о противовоспалительном эффекте мексидола при лечении ОП. Применение мексидола позволяет быстрее купировать системные проявления синдрома системного воспаления у больных этой категории.

Влияние мексидола на функции печени и белков крови

Одним из решающих факторов, определяющих тяжесть течения и исход ОП, является выраженность функциональных нарушений печени. У ряда пациентов развивается токсический гепатит, нередко переходящий в токсическую дистрофию печени, влекущую за собой полиорганную недостаточность, что в свою очередь обуславливает неблагоприятные исходы заболевания.

С целью изучения функциональной недостаточности печени при ОП исследована динамика показателя билирубина плазмы крови (табл. 5).

У пациентов с тяжестью состояния 0—3 балла средний уровень билирубина при поступлении находился в пределах нормы и его повышения в ходе лечения не отмечалось.

В основной группе больных с тяжестью состояния 4—7 баллов по шкале ТФС к концу курса лечения мексидолом уровень билирубина снизился в 4,5 раза. В контрольной подгруппе происходило мед-

ленное изменение показателя и за аналогичный период времени лечения средние значения уровня билирубина снизились в 1,5 раза, при этом превышали норму в 3,3 раза.

В основной группе больных с тяжестью состояния 8—11 баллов к концу курса лечения мексидолом средний уровень билирубина снизился 2,6 раза. В контрольной подгруппе к концу лечения отмечено снижение значений показателя в 1,6 раза.

В основной группе пациентов с тяжестью состояния 12 и более баллов к концу лечения средний уровень билирубина снизился в 4,3 раза. В контрольной подгруппе к концу лечения уровень билирубина повысился в 1,2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном воздействии мексидола на функциональное состояние печени, на что указывает динамика уровня билирубина у пациентов основной группы.

В настоящее время ведущим биохимическим маркером токсического печеночного цитолиза является АлАТ. Анализ результатов применения мексидола выявил, что у большинства больных основной группы произошло достоверное снижение уровня АлАТ на 6—11-е сутки в 1,7—3 раза (табл. 6). В контрольной группе к этому сроку во многих наблюдениях не только не произошло изменений, но и было отмечено повышение уровня изучаемого показателя.

Таким образом установлено, что использование в качестве гепатопротекторного средства мексидола выявило высокую эффективность корректирующего воздействия препарата при токсическом поражении печени у больных острым панкреатитом. В широкой клинической практике нет эффективных и доступ-

Таблица 5. Динамика уровня билирубина

Подгруппы	Изменение уровня билирубина, мкмоль/л			
	основная группа		контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	21,05 ± 4,25	9,8 ± 0,37 * ²	23,85 ± 4,04	20,2 ± 1,18
2-я	77,02 ± 9,54 ¹	17,07 ± 3,09 * ²	103,5 ± 10,1 ¹	68,3 ± 9,29 * ¹
3-я	37,5 ± 5,57 ¹	14,26 ± 2,17 *	32,1 ± 3,89 ¹	19,5 ± 3,48 *
4-я	83,1 ± 9,67 ^{1,2}	19,1 ± 3,37 * ²	28,7 ± 3,48	33,2 ± 2,83 ¹

Таблица 6. Динамика уровня АлАТ

Подгруппы	Изменение уровня АлАТ, е/л			
	основная группа		контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	156 ± 18 ¹	60,2 ± 6 * ^{1,2}	204 ± 19 ¹	148 ± 8 * ¹
2-я	301 ± 14 ¹	126 ± 17 * ^{1,2}	225 ± 19 ^{1,2}	200 ± 12 ¹
3-я	384 ± 14 ¹	126 ± 7 * ^{1,2}	116 ± 8 ^{1,2}	155 ± 12 * ¹
4-я	358 ± 13 ¹	217 ± 10 * ¹	496 ± 14 ^{1,2}	216,5 ± 16 * ¹

ных медикаментозных методов коррекции функционального состояния печени, поддерживающих на необходимом уровне ее защитные функции, а также повышающих детоксикационную способность печени.

В последние годы большое внимание клиницистов привлекает роль одного из основных белков плазмы альбумина в функции детоксикации и поддержания показателей гомеостаза. Альбумин является резервной системой депонирования токсинов, компонентом антиоксидантной защиты и регулятором протеолитической активности плазмы. При тяжелых эндотоксикозах, свойственных острому панкреатиту, происходит как снижение общей концентрации альбумина, так и изменение его физико-химических свойств. Это в свою очередь препятствует обмену токсинов между сосудистым руслом и тканями, снижает объем их транспорта к органам детоксикации. По современным представлениям динамика содержания альбумина в плазме крови является высокочувствительным маркером тяжести течения эндотоксикоза и заболевания в целом, а также высокоинформативным критерием прогноза исхода заболевания.

У большинства (92%) больных ОП на момент поступления в клинику отмечена достоверная гипопроотеинемия со средними значениями общего белка $57 \pm 2,0$ г/л, что было связано в том числе с нарушением альбуминсинтезирующей функции печени.

В основной группе пациентов с тяжестью состояния 0—3 балла после окончания курса лечения мексидолом отмечено повышение среднего уровня концентрации альбумина в 1,4 раза, тогда как в контрольной группе за аналогичный период произошло снижение исследуемого показателя в 1,2 раза (табл. 7).

В основной группе больных с 4—7 баллами по шкале ТФС к концу курса лечения отмечено повышение уровня концентрации альбумина в 1,2 раза. В контрольной группе к концу лечения, напротив, наблюдалось снижение уровня показателя в 1,4 раза.

В основной группе пациентов с тяжестью состояния 8—11 баллов к концу курса лечения мексидолом средние значения концентрации альбумина увеличились в 1,2 раза. В контрольной подгруппе за

аналогичный период времени средний уровень исследуемого показателя уменьшился в 1,3 раза.

В подгруппах пациентов с 12 и более баллами по шкале ТФС существенных изменений уровня концентрации альбумина не было отмечено.

Таким образом, при лечении мексидолом отмечено повышение концентрации альбумина, что в свою очередь обуславливало повышение резерва связывания альбумина. Опосредованно при повышении белковообразовательной функции печени возрастает активность репаративных процессов в организме. Следует также отметить экономическую эффективность применения мексидола, так как в основной группе снизилось количество инфузий альбумина по сравнению с контрольной.

Клинические результаты использования мексидола в комплексном лечении ОП

В основной группе пациентов с тяжестью состояния 0—3 балла осложненное течение наблюдалось в 35% случаев (табл. 8). У больных этой подгруппы при проведении контрольного УЗИ на 6-е сутки от начала лечения мексидолом зафиксировано уменьшение размеров поджелудочной железы и неоднородности ее паренхимы, сглаженность контуров. 9 (64,3%) больных выписаны из стационара с выздоровлением на 10—14-е сутки. У 5 (36%) больных развились постнекротические панкреатогенные осложнения: перипанкреатический инфильтрат — у 2 (14%), абсцесс забрюшинного пространства — у 1 (8%), ложная киста хвоста поджелудочной железы — у 2 (14%). Положительная динамика в течении заболевания с отчетливым отграничением деструктивных процессов позволила ограничиться проведением миниинвазивных хирургических методов лечения. На 15—20-е сутки 3 (22%) больным были выполнены пункции и дренирование жидкостных образований под контролем УЗИ.

В контрольной подгруппе пациентов с аналогичной тяжестью состояния осложненное течение заболевания имело место в 57% случаев. В этой подгруппе 6 (43%) больных были выписаны в среднем на 18-е сутки в удовлетворительном состоянии, без осложнений. По данным УЗИ, у 7 (50%) больных стабилизация деструктивных процессов наступила к 15-м суткам. У 1 (7%) больного как исход воспали-

Таблица 7. Динамика альбумина общей концентрации

Подгруппы	Общая концентрация альбумина, г/л			
	основная группа		контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	$39,2 \pm 2,7$	$53,1 \pm 2,6 * 2$	$42,8 \pm 2,8$	$35,7 \pm 2,6 *$
2-я	$38,6 \pm 2,6$	$47,5 \pm 2,9 * 2$	$41,1 \pm 2,1$	$29,6 \pm 2,5 * 1$
3-я	$36,4 \pm 2,5$	$41,4 \pm 3,1 2$	$36,1 \pm 2,5$	$26,9 \pm 2,3 * 1$
4-я	$23,7 \pm 2,3 1$	$26,2 \pm 2,8 1$	$23,9 \pm 2,3 1$	$21,2 \pm 1,6 1$

Таблица 8. Осложнения у больных основной и контрольной групп

Показатель	Частота осложнений, %							
	основная группа				контрольная группа			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Неосложненное течение	65	82	42	8	43	19	0	0
Осложненное течение	35	18	58	92	57	81	100	100
Перипанкреатический инфильтрат	14	12	33		29	50	25	
Панкреатогенный абсцесс	7		25	25	7	19	17	8
Псевдокиста поджелудочной железы	14				14		8	
Абактериальный асцит-перитонит				8	7	6		42
Гнойный перитонит				17			8	25
Флегмона забрюшинного пространства		6		17		6	25	17
Аррозивное кровотечение				17				8
Внутренний дегистивный свищ				8			17	

Примечание. 1, 2, 3, 4 — подгруппы больных.

тельного процесса наблюдался абсцесс сальниковой сумки, который был дренирован под контролем УЗИ на 20-е сутки. У 2 (14%) больных на 20-е сутки были диагностированы ложные кисты головки и хвоста поджелудочной железы, последние были дренированы под контролем УЗИ. У 1 (7%) больного на 5-е сутки было произведено лапароскопическое дренирование брюшной полости по поводу развития ферментативного перитонита.

В основной группе больных с тяжестью состояния 4—7 балла по шкале ТФС осложненное течение заболевания наблюдалось в 18% случаев. В этой группе у 15 (94%) больных проведено консервативное лечение, они были выписаны из стационара в среднем на 19-е сутки с выздоровлением. У 2 (12%) из них при поступлении было отмечено наличие перипанкреатических инфильтратов, которые к концу лечения мексидолом, по данным УЗИ, не визуализировались. По поводу флегмоны забрюшинной клетчатки был оперирован 1 (6%) больной. Ему была произведена люмботомия, вскрытие полости гнойника и дренирование двумя встречными дренажами с последующим осуществлением проточной санации гнойного очага антисептическими растворами, подобранными в соответствии с чувствительностью к ним бактериальной микрофлоры. Послеоперационный период протекал гладко.

В контрольной подгруппе пациентов осложненное течение было зарегистрировано в 81% наблюдений. В среднем на 26-е сутки после консервативного лечения были выписаны из стационара 11 (69%) больных. У 8 (50%) из них в среднем на 5-е сутки базисной терапии отмечено осложненное течение заболевания с развитием перипанкреатического инфильтрата. На стадии гнойных осложнений были оперированы 5 (31%) больных. У 3 (19%) больных наблюдалось развитие абсцессов хвоста поджелудочной железы, у 1 (6%) больной развилась флегмо-

на забрюшинного пространства. У 1 (6%) больной на 5-е сутки пребывания в стационаре развилась клиническая картина ферментативного перитонита, по поводу которого была произведена санационная лапароскопия с дренированием сальниковой сумки и брюшной полости.

В основной подгруппе пациентов с тяжестью состояния 8—11 баллов осложненное течение заболевания отмечено в 58% случаев. В данной подгруппе 8 (67%) больных были выписаны из стационара в среднем на 33-е сутки, после консервативного лечения без развития панкреатогенных осложнений. У 4 (33%) больных отмечено осложненное течение заболевания — развитие перипанкреатических инфильтратов, которые имели abortивное течение на фоне лечения мексидолом к 15—20-м суткам. У 3 (25%) больных на 15-е сутки наблюдалось развитие абсцесса хвоста поджелудочной железы и множественных абсцессов забрюшинного пространства. Больным были произведены люмботомии со вскрытием и дренированием гнойных полостей, с установкой проточно-промывной системы. Послеоперационный период протекал гладко.

В контрольной подгруппе осложненное течение заболевания наблюдалось в 100% случаев. В 1 (8%) наблюдении зарегистрирован летальный исход в послеоперационном периоде, на фоне прогрессирующего синдрома эндогенной интоксикации с развитием полиорганной недостаточности. У 3 (25%) больных этой подгруппы наблюдалось развитие перипанкреатических инфильтратов в среднем на 12-е сутки. Эти пациенты получали консервативное лечение с положительным эффектом и были выписаны в среднем на 46-е сутки. Осложнения в виде абсцесса хвоста поджелудочной железы были выявлены у 2 (17%) больных на 18-е сутки пребывания в стационаре. Этим пациентам были произведены люмботомии с санацией и дренированием полости абсцес-

са. У 1 (8%) больного на 15-е сутки выявлена ложная киста головки поджелудочной железы, которая была дренирована под контролем УЗИ. В ранние сроки заболевания 1 (8%) больному было выполнено оперативное вмешательство (лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости, секвестрэктомия, санация и дренирование салниковой сумки) в связи с развитием распространенного перитонита на фоне прогрессирования некротических процессов в поджелудочной железе и нарастания эндогенной интоксикации. У 2 (16%) больных на стадии поздних гнойных осложнений выявлены внутренние дигестивные свищи, которые закрылись самостоятельно. У 2 (16%) больных этой подгруппы на стадии ранних гнойных осложнений как исход воспалительного процесса были флегмоны забрюшинного пространства. Этим пациентам произведены люмботомии с вскрытием и дренированием гнойных полостей.

В основной группе больных с тяжестью состояния 12 и более баллов осложненное течение заболевания наблюдалось в 92% случаев. У 1 (9%) пациента отмечен абсцесс салниковой сумки, а в последующем образование оментогастрального свища. У 2 (18%) больных возникли флегмоны забрюшинного пространства, в связи с чем больным были выполнены люмботомии с санацией и дренированием гнойных полостей. Еще у 2 (18%) пациентов на 12-е сутки после операции выявлены абсцессы различной локализации, которые были вскрыты и дренированы. У всех больных с благоприятным исходом заболевания, (несмотря на развившиеся осложнения, отмечено улучшение общего состояния, исчезновение болевого синдрома в среднем к 8-м суткам от начала применения мексидола. Летальные исходы в данной подгруппе отмечены в 7 (58%) наблюдениях: 3 (28%) умерли на высоте развития панкреатогенного шока в ранние сроки заболевания; 2 (18%) — в раннем послеоперационном периоде на стадии развития панкреатогенного шока с развитием ДВС-синдрома и аррозивного кровотечения и 2 (18%) умерли на стадии развития гнойных осложнений. Во всех случаях причиной смерти были прогрессирующий эндотоксикоз и синдром полиорганной недостаточности. Диагнозы подтверждены при патологоанатомическом исследовании.

В контрольной подгруппе, несмотря на проводимое комплексное лечение, заболевание у всех больных закончилось летальным исходом. В раннем послеоперационном периоде на высоте развития панкреатогенного шока умерли 8 (67%) больных. На стадии развития гнойных осложнений 4 (33%) летальных исхода наступили вследствие прогрессирующего синдрома эндогенной интоксикации с развитием функциональных полиорганных нарушений, что подтверждено результатами аутопсии.

Таким образом, включение мексидола в комплекс лечебных мероприятий при остром панкреатите позволяет ускорить стабилизацию деструктивных процессов в поджелудочной железе, достигнуть быстрого отграничения воспалительного процесса в окружающих тканях, что в свою очередь позволяет снизить число обширных хирургических вмешательств. Количество обширных лапаротомий в основной группе сократилось в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой. Последнее обстоятельство в свою очередь влияет на уровень летальности при данном заболевании (рис. 1). Произошло снижение госпитальной летальности среди больных основной группы с острым панкреатитом в 1,8 раза по сравнению с группой больных, получавших стандартный лечебный комплекс. К непосредственным результатам лечения следует также отнести снижение сроков госпитализации в среднем на 25 койко-дней среди больных с благоприятным исходом (рис. 2).

Таким образом, нами получены данные, свидетельствующие об отчетливом благоприятном действии мексидола на динамику местного патологического процесса не только в ткани поджелудочной железы, но и в парапанкреатической зоне и брюшной полости с более быстрым снижением объема поражения при некротическом панкреатите. В контрольной группе на фоне проводимого комплексного лечения в те же сроки у ряда больных отмечено



Рис. 1. Летальность в группах больных с ОП.

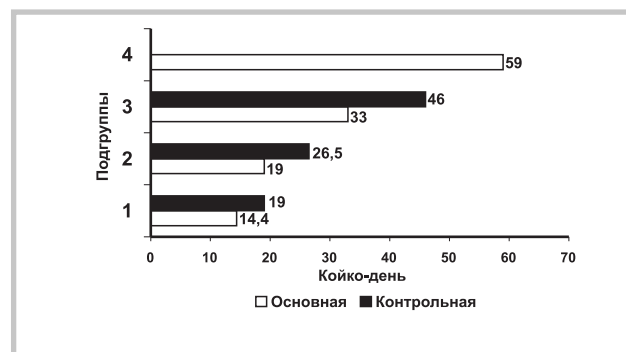


Рис. 2. Длительность стационарного лечения среди больных с благоприятным исходом ОП.

прогрессирование патологического процесса в брюшной полости.

Проведенные исследования показали, что использование препаратов группы производных 3-оксипиридина в комплексе лечебных мероприятий при остром панкреатите является патогенетически обоснованным, так как позволяет в короткие сроки купировать метаболические нарушения и проявления эндогенной интоксикации, предупредить прогрессирование полиорганной недостаточности и за счет этого улучшить результаты лечения больных.

Мексидол может быть рекомендован для включения в комплексную терапию ОП при любом варианте и тяжести течения этого заболевания.

Таким образом, применение препарата мексидол в комплексной терапии ОП позволяет замедлить деструктивные процессы в ПЖ, способствует более быстрому ограничению воспалительного процесса, ускоряет сроки купирования ферментной токсемии и гипергликемии.

Мексидол обладает гепатопротекторным действием, что позволяет купировать проявления печеночного цитолиза, функциональной недостаточности гепатоцитов и метаболических нарушений у больных с ОП.

Применение препарата мексидол в комплексном лечении ОП позволяет эффективно снизить уровень токсических средномолекулярных соединений, повысить резерв связывания альбумина, что приводит к более быстрому купированию явлений эндогенной интоксикации у пациентов.

Разработанные схемы применения мексидола в комплексной терапии имеют высокую эффективность у большинства больных ОП, однако они не могут существенно изменить течение заболевания у пациентов с необратимыми декомпенсированными системными нарушениями.

Использование препарата мексидол в комплексной терапии ОП позволяет достигнуть существенного снижения частоты осложнений, количества обширных оперативных вмешательств, летальности,

а также значительно снизить сроки госпитализации больных острым панкреатитом.

Мексидол может быть рекомендован для широкого применения в клинической практике как препарат, снижающий риск неблагоприятного исхода ОП.

Назначать препарат необходимо в первые сутки начала патогенетического лечения. Вводимые дозы зависят от формы и тяжести острого панкреатита, распространенности процесса, вариантов клинического течения.

Рекомендуемые схемы лечения

1. Острый отечный (интерстициальный) панкреатит — мексидол 100 мг 3 раза в день.

2. Легкая степень тяжести (ТФС 0—3 балла) некротического панкреатита — мексидол 100—200 мг 3 раза в день.

3. Средняя степень тяжести (ТФС 4—7 баллов) некротического панкреатита — мексидол 200 мг 3 раза в день.

4. Тяжелое течение некротического панкреатита (ТФС 8—11 баллов) — мексидол в пульс-дозировке 1000 мг в первые сутки при двукратном режиме введения; далее по 300 мг 3 раза в день с постепенным снижением суточной дозы.

5. Крайне тяжелое течение некротического панкреатита (ТФС 12 и более баллов) — мексидол в стартовой дозировке 1000 мг/сут до стойкого купирования проявлений панкреатогенного шока, по стабилизации состояния по 300—400 мг 3 раза в день с постепенным снижением суточной дозировки.

Отмена препарата должна производиться постепенно, только после достижения устойчивого положительного клинико-лабораторного эффекта.

Препарат, разведенный в 400,0 мл 0,89% раствора хлорида натрия, следует вводить ежедневно. Больным с тяжестью состояния 0—3 балла возможно внутримышечное введение препарата. Пациентам с тяжестью состояния 4 балла и более предпочтительно введение препарата внутривенно капельно, это позволит быстрее купировать явления острого панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винник Ю.С., Петрушко С.И., Якимов С.В. Прогнозирование течения и исхода острого панкреатита с помощью нейронных сетей. Всероссийский съезд хирургов, 9-й% Материалы. Волгоград 2000; 23—24.
2. Гостищев В.К., Глушко В.А. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургического лечения. Хирургия 2003; 3: 50—54.
3. Ермолов А.С., Титова Г.П., Гришин А.В. Анализ летальности при остром панкреатите. Городская научно-практическая конференция «Анализ летальности при остром панкреатите по материалам стационаров г. Москвы»: Материалы. М: НИИ СП 2001; 17—21.
4. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Будурова М.Д. Оценка объема органических и внеорганических поражений при остром деструктивном панкреатите и ее влияние на летальность. Анн хир 2002; 1: 35—42.
5. Нестеренко Ю.А., Лантев В.В., Михайлуков С.В. и др. Лечение панкреонекроза. Рос мед журн 2002; 1: 4—9.
6. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект по материалам IX Всероссийского съезда хирургов, 20—22 сентября 2000 г., Волгоград). Consilium Medicum 2001; 3: 6: 273—279.
7. Ступин И.В., Егеев В.Н. и др. Моделирование острого панкреатита. Клини хир 1989; 11: 24—26.
8. Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. и др. Острый панкреатит. Под ред. В.С. Савельева. М: НЦССХРАМН 2000; 60.
9. Чадаев А.П., Буткевич А.Ц., Свиридов С.В. и др. Белки плазмы крови у больных панкреонекрозом. Хирургия 2004; 7: 15—19.

Поступила