

на правах рукописи

Ахтанин Евгений Александрович

**Факторы риска и профилактика послеоперационного панкреатита при
резекционных вмешательствах на поджелудочной железе**

14.01.17. – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2016

**Работа выполнена в ФГБУ «Институт Хирургии им. А.В.Вишневого» Министерства
Здравоохранения России**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

КРИГЕР

Андрей Германович

Официальные оппоненты:

Ахаладзе Гурам Германович

ФГБУ «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии»
Минздрава России

доктор медицинских наук,
профессор, главный научный сотрудник лаборатории
хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы
хирургического отдела ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

Глабай Сергей Петрович

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой
хирургии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.
Сеченова

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в _____ часов

на заседании диссертационного совета Д 208 124.01 при ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.
Вишневого» Минздрав России

Адрес: 117977, Москва, ул. Б. Серпуховская, дом 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института хирургии
им. А.В.Вишневого.

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Шаробаро В.И.

Актуальность темы

Послеоперационный панкреатит (ПП) является тяжелым осложнением резекционных операций на поджелудочной железе (ПЖ) [Bassi C. et al., 2011]. Частота его возникновения не имеет тенденции к уменьшению [Ryska M. et al., 2014]. Факторы, предрасполагающие к возникновению ПП, известны и многочисленны, однако, до настоящего времени предметом обсуждения является вопрос, какие из них являются ведущими [Machado N. O. et al., 2012]. Вычленение из многих факторов риска наиболее значимых позволит разработать действенные меры профилактики ПП. По мнению некоторых авторов, возникновению ПП предрасполагают следующие факторы: жировая инфильтрация ПЖ, «сочная», мягкая железа без фиброзных изменений, нерасширенный панкреатический проток (ППр), массивная интраоперационная кровопотеря, мультивисцеральные резекции, лимфоаденэктомия по ходу артерии с нарушением симпатической и парасимпатической иннервации [Ramacciato G. et al., 2011].

Оценивая результаты операций на ПЖ, как правило, обсуждается проблема возникновения несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза и панкреатического свища (ПС). Именно это осложнение может привести к последующему сепсису, аррозионному кровотечению (АК). Частота ПС после операций на ПЖ составляет около 10 - 30% с летальностью 2 - 10% [Suc B. et al., 2011]. Летальность при АК составляет 30 - 50% [Rajarathinam G. et al. 2008]. Предлагались различные меры профилактики возникновения несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза (ПДА): биологические покрытия анастомозов, использование желудка вместо кишки для формирования анастомоза с ПЖ, использование большого сальника в зоне ПДА и крупных сосудов, применение аналогов соматостатина, многочисленные модификации ПДА и т.д. Преимущества ни одного из этих методов не доказаны [Lai E.C. et al. 2009], что не вызывает удивления, поскольку основной причиной этих осложнений является ПП [Кригер А.Г. с соавт., 2012].

Правильная оценка факторов риска необходима для прогнозирования вероятности возникновения ПП, а адекватная профилактика позволит уменьшить частоту его осложнений и снизить летальность. Профилактические мероприятия должны начинаться до операции, продолжаться во время нее и в ближайшем послеоперационном периоде. В литературе появились сообщения об успешном применении препарата лорноксикам при лечении больных острым панкреатитом, включая его наиболее тяжелые формы [Горский В.А. с соавт. 2013г.]. Полученные обнадеживающие результаты при использовании лорноксикама в лечении острого панкреатита позволяют предположить, что этот препарат может быть эффективен и для профилактики ПП при резекционных операциях на ПЖ. Однако, таких исследований в изученной нами литературе до настоящего времени не проводилось.

Таким образом, определение факторов риска ПП, изучение и внедрение профилактических мероприятий его возникновения является актуальной и чрезвычайно важной задачей современной хирургической панкреатологии.

Цель исследования – улучшение результатов резекционных операций на поджелудочной железе за счет уменьшения частоты возникновения послеоперационного панкреатита.

Задачи исследования:

1. Определить факторы риска возникновения послеоперационного панкреатита после резекционных вмешательств на поджелудочной железе.
2. Изучить механизмы антимедиаторной терапии лорноксикамом на биохимическом и иммунологическом уровне.
3. Оценить клиническую эффективность антимедиаторной терапии препаратом лорноксикам в профилактике и лечении послеоперационного панкреатита.

Положения, выносимые на защиту:

1. Факторами риска возникновения послеоперационного панкреатита при резекционных операциях на поджелудочной железе являются: опухолевый характер заболевания, «мягкая» паренхима поджелудочной железы, диаметр панкреатического протока менее 3 мм и индекс панкреатического протока менее 0,2, индекс массы тела более 27,0 кг/м², наличие инфильтрации парапанкреатической клетчатки.
2. Препарат лорноксикам оказывает ингибирующее воздействие на провоспалительные иммунологические и лабораторные показатели.
3. Периоперационное применение препарата лорноксикам уменьшает частоту возникновения и тяжесть течения послеоперационного панкреатита.

Научная новизна исследования

Доказана возможность прогнозирования осложнений ПП на основании учета факторов риска.

Изучена способность препарата лорноксикам ингибировать провоспалительные иммунологические и лабораторные показатели крови, что предотвращает развитие тяжелого ПП.

Практическая значимость работы

Профилактическое применение антимедиаторной терапии препаратом «Лорноксикам» у больных, оперированных на ПЖ, позволяет снизить частоту развития ПП и его осложнений.

Изученные провоспалительные иммунологические маркеры такие, как повышение хемилюминесценции, усиленной люцигенином и люминолом, CD95+ гранулоцитов, CD56+

моноцитов, а также снижение CD40+ гранулоцитов и CD16+ моноцитов у больных в послеоперационном периоде рассматриваются, как ранний маркер развития тяжелых осложнений послеоперационного панкреатита.

Реализация результатов работы

Разработанная схема использования препарата лорноксикам с целью профилактики развития ПП и его осложнений применяется в отделе абдоминальной хирургии ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрав РФ.

Апробация работы

Результаты проведенного исследования доложены на XXI международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Пермь, 2014); XII съезде хирургов России (Ростов на Дону, 2015); XXII международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Ташкент, 2015); пленуме правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Самара, 2015).

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии с участием сотрудников отдела абдоминальной хирургии, клинко-диагностического отделения с группой клинической иммунологии, отдела лучевой диагностики и эндоскопического отделения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрав РФ 08 июля 2015г.

Публикации

Материал исследований, вошедших в диссертацию, опубликованы в 8 печатных работах, из них 6 статей по теме диссертации опубликованы в центральной печати.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, изложена на 118 листах, включает 29 таблиц, 29 рисунков и 1 схему. Библиографический указатель включает 116 источников литературы, из них 13 отечественных и 103 иностранных автора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Исследование выполнено в отделе абдоминальной хирургии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского». Иммунологическая часть работы осуществлена группой клинической иммунологии клинко-диагностической лаборатории. Выражаю признательность и искреннюю благодарность заведующему группой клинической иммунологии Института хирургии им. А.В. Вишневского, заслуженному деятелю науки России, академику Российской Академии естественных наук и Российской Академии медико-технических наук, доктору медицинских наук, профессору В. М. Земскову и сотрудникам отделения за помощь на всех этапах выполнения работы.

Проведен анализ лечения 207 пациентов после резекционных вмешательств на ПЖ, выполненных в 2012-2014 годах. Хронический панкреатит был у 70 (33,8%) больных, онкологические заболевания – у 137 (66,2%). Мужчин было 116 (56%), женщин 91 (44%). Средний возраст составил $52,5 \pm 12,34$. Ретроспективно оценены результаты лечения 112 больных, оперированных в 2012 году. Проспективное рандомизированное клиническое исследование включало 95 больных, которые были оперированы в 2013 и 2014 годах. С целью профилактики возникновения ПП использовали лорноксикам - нестероидное противовоспалительное средство. Для введения использовали официальный лиофилизированный порошок. Иммунологические и лабораторные показатели крови изучены у 20 здоровых людей для дальнейшей оценки этих показателей у больных, оперированных по поводу онкологических заболеваний ПЖ.

Ретроспективная часть исследования преследовала цель определения факторов риска возникновения ПП. Всего анализу подвергнуто 22 фактора риска: опухолевый характер заболевания, мягкая консистенция паренхимы ПЖ, диаметр ППр менее 3 мм, индекс ППр менее 0,2, индекс массы тела более $27,0 \text{ кг/м}^2$, мужской пол, возраст старше 61 года, наличие сопутствующих заболеваний, открытые операции в анамнезе, инфильтрация парапанкреатической клетчатки, объём операции (ПДР), метод операции, объём кровопотери более 500 мл, длительность операции более 6 часов, использование октреотида во время операции, использование октреотида после операции, общее состояние перед операцией ($\geq \text{ASA III}$), эндоскопические операции в анамнезе, стентирование протоков в анамнезе, дренирование протоков в анамнезе, механическая желтуха перед операцией, портальная гипертензия.

На основании наличия ПП больные разделены на 2 группы. В основную группу ретроспективного исследования включено 75 (67%) пациентов, послеоперационный период которых осложнился развитием панкреатита. В контрольную группу отнесено 37 (33%) пациентов, послеоперационный период которых протекал без явлений ПП.

Мужчин было 61 (54,5%), женщин – 51 (45,5%). Возраст колебался в пределах 25 – 84 лет (таблица 1). Средний возраст составил $51,9 \pm 11,89$ лет.

Таблица 1

Возраст и пол больных, включенных в ретроспективное исследование

Пол	Возраст (в годах)						Итого
	< 24	25-44	45-60	61-75	76-90	> 91	
Мужчины	0 (0%)	17 (27,7%)	32 (52, 4%)	12 (19, 7%)	0 (0%)	0 (0%)	61 (54, 5%)
женщины	1 (2,0%)	11 (21,5%)	24 (47, 1%)	14 (27, 4%)	1 (2, 0%)	0 (0%)	51 (45, 5%)
Всего	1	28	56	26	1	0	112

Больных с опухолевым поражением было 68 (60,7%) человек, хроническим панкреатитом страдало 44 (39,3%) пациента. Характер исходного заболевания и частота возникновения ПП отражен в таблице 2.

Таблица 2

Характер заболевания и частота возникновения ПП в ретроспективном исследовании

Характер заболевания		ПП (%)	БП (%)	Всего (%)
Рак	головки ПЖ	14(18,4%)	4(11,1%)	18 (16,1%)
	хвоста ПЖ	2(2,6%)	4(11,1%)	6(5,4%)
	БСДПК	5(6,7%)	6(16,7%)	11(9,8%)
	терминального холедоха	7(9,2%)	5(13,9%)	12(10,7%)
Кистозные опухоли		12(15,8%)	2(5,6%)	14(12,5%)
Нейроэндокринные опухоли		7(9,2%)	0(0%)	7(6,25%)
Хронический панкреатит		28(37,3%)	16(41,7%)	44(39,3%)
ИТОГО		75(100%)	37(100%)	112(100%)

(БП – без панкреатита, БСДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки)

Тактика хирургического лечения определялась с учетом характера, локализации, выраженности патологических изменений в ПЖ, согласно национальным клиническим рекомендациям по хирургическому лечению онкологических заболеваний и хронического панкреатита (таблица 3).

Таблица 3

Частота возникновения ПП в зависимости от характера хирургического вмешательства

Название операции	Всего	ПП (%)	БП (%)
ПДР	48	34 (71%)	14 (29%)
Резекции головки ПЖ с сохранением ДПК	26	15 (58%)	11(42%)
Дистальная резекция ПЖ	26	18 (69%)	8(31%)
Срединная резекция ПЖ	2	1	1
Тотальная резекция головки ПЖ с циркулярной резекцией ДПК	9	6	3
Энуклеация опухоли хвоста ПЖ	1	1	0
ИТОГО	112	75(67%)	37 (33%)

(БП – без панкреатита; ПДР – панкреатодуоденальная резекция; ДПК – двенадцатиперстная кишка)

Проведен анализ 22 факторов риска возникновения ПП, которые были разделены на 3 группы:

1-индивидуальные (мужской пол, возраст старше 61 года, открытые операции в анамнезе, индекс массы тела более 27 кг/м², эндоскопические операции в анамнезе, общее состояние перед операцией (\geq ASA III), наличие сопутствующих заболеваний, опухолевый характер заболевания, механическая желтуха перед операцией, стентирование протоков в анамнезе, дренирование протоков в анамнезе, использование октреотида во время операции, использование октреотида после операции).

2-диагностические (диаметр ППр менее 3 мм, индекс ППр менее 0,2, состояние парапанкреатической клетчатки, мягкая консистенция паренхимы ПЖ, портальная гипертензия)

3-хирургические (объем операции (ПДР), открытый метод операции, длительность операции более 6 часов, объем кровопотери более 500 мл).

Значимость факторов риска оценивали с использованием метода статистического анализа по Манну-Уитни.

В проспективной части работы, посвященной изучению применения лорноксикама с целью профилактики ПП, проведено рандомизированное клиническое исследование 95 больных, которым были выполнены различные резекционные вмешательства на ПЖ с 2013 по

2014 годах. Больные были разделены на две группы. В 1 группу вошли больные, получавшие в качестве профилактики ПП лорноксикам, во 2 группу – без применения лорноксикама. Включение больных в эти группы проведено с использованием метода конвертов. Для пациентов действовали одинаковые критерии отбора. Критерием включения больных в исследование были перенесенные резекционные вмешательства на ПЖ. Критериями исключения являлись: сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, IV стадия онкологического заболевания, выраженные аллергические реакции на медицинские препараты, наличие острого гепатита, сифилиса и ВИЧ-инфекции.

Мужчин было 55 (57,9%), женщин – 40 (42,1%). Возраст больных колебался от 28 до 81 года. Средний возраст составил $54,2 \pm 13,01$.

В группу с применением лорноксикама включено 48 (50,5%) пациентов, у которых с целью профилактики ПП применяли препарат лорноксикам, из них у 10 пациентов с онкологическим заболеванием ПЖ определялись биохимические и иммунологические показатели. Группа без применения лорноксикама, включавшая 47 (49,5%) пациентов, получала базисную терапию без использования препарата лорноксикам, из них у 9 пациентов с онкологическими заболеваниями ПЖ изучили биохимические и иммунологические показатели плазмы крови.

Анализ биохимических и иммунологических параметров проводился по 68 лабораторным показателям, которые определялись трижды: за сутки до операции, на 3-и и 10-е сутки после операции. Наиболее значимые показатели представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели плазмы крови у больных проспективной части исследования

Маркеры	До операции	3-и сутки после операции	10-е сутки после операции
Сроки определения			
Лимфоциты	+	+	+
C-реактивный белок	+	+	+
Пресепсин	+	+	+
CD16 (Fc – рецепторы на моноцитах)	+	+	+
CD95 (антиген апоптоза APO-1/Fas) на гранулоцитах	+	+	+
CD40 (TNFRSF5) на гранулоцитах	+	+	+
CD56 (NCAM1) (молекула межклеточной адгезии) на моноцитах	+	+	+
Хемилюминисценция фагоцитов (люминол)	+	+	+
Хемилюминисценция фагоцитов (люцигенин)	+	+	+
Иммуноглобулин G	+	+	+

Дозировки и кратность введения препарата по отношению к операции отражены в таблице 5.

Таблица 5

Дозировки и кратность введения Лорноксикама

Время введения	Периоперационно	Сутки после операции			
		1-ые	2-ые	3-и	4-ые
Доза препарата	8мг – 4р в/в, (первое введение за 1 час до операции, последующие – с интервалом в 6 часов)	8мг – 4р в/в	8мг – 3р в/в	8мг – 2р в/в	

Больных с опухолями ПЖ было 69 (72,6%), хроническим панкреатитом – 26 (27,4%) пациентов. Характер заболевания больных отражены в таблице 6.

Таблица 6

Характер заболевания больных проспективной части исследования

Характер заболевания		С лорноксикамом (%)	Без лорноксикама (%)	Всего (%)
Рак	головки ПЖ	15(31,3%)	10(21,3%)	25(26,3%)
	хвоста ПЖ	0(0%)	1(2,1%)	1(1,1%)
	БДС	6(12,4%)	0(0)	6(6,3%)
	терминального холедоха	4(8,3%)	4(8,5%)	8(8,4%)
Кистозные опухоли		9(18,8%)	9(19,1%)	18(18,9%)
Нейроэндокринные опухоли		5(10,4%)	6(12,8%)	11(11,6%)
Хронический панкреатит		9(18,8%)	17(36,2%)	26(27,4%)
ИТОГО		48(100%)	47(100%)	95(100%)

Тактика хирургического лечения определялась с учетом характера, локализации опухоли ПЖ, осложнений ХП (таблица 7).

Таблица 7

Частота ПП в зависимости от характера хирургического вмешательства в
проспективном исследовании

Название операции	Всего	С лорноксикамом		Без лорноксикама	
		Абс. число	ПП (%)	Абс. число	ПП (%)
ПДР	49	26	10 (38,5%)	23	18 (78,3%)
Резекция головки ПЖ с сохранением ДПК	24	10	2 (20%)	14	8 (57%)
Дистальная резекция ПЖ	13	9	2	4	3
Тотальная резекция головки ПЖ с циркулярной резекцией ДПК	1	1	1	0	
Энуклеация опухоли хвоста ПЖ	4	1	0	3	2
Срединная резекция ПЖ	4	1	0	3	3
ИТОГО	95	48	15 (31,5%)	47	35 (74,4%)

Согласно атлантской классификации, пересмотра 2012 года, диагноз острого панкреатита правомочен при наличии двух из нижеперечисленных критериев: боли в верхних отделах живота, часто иррадиирующие в спину; более, чем трехкратное превышение верхней границы нормы сывороточной липазы или панкреатической амилазы; наличие характерных инструментальных (КТ, МРТ, УЗИ) признаков острого панкреатита. Эти же критерии были использованы нами при диагностике послеоперационного панкреатита. Тяжесть течения ПП (легкий, средней степени тяжести, тяжелый) оценивали по этой же классификации.

Методы обследования

Клиническое обследование включало сбор истории заболевания, физикальное обследование больного.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выполнялось в В-режиме всем больным, на аппаратах «Voluson 730 pro V» фирмы General Electric (США), «Sonoline Elegra», «Sonoline Sienna», фирмы Siemens (Германия) с мультисекторными датчиками на частоте 3,5МГц. При обследовании оценивали эхогенность, размеры, структуру, контур ПЖ, портальную желчную и панкреатическую гипертензии, дольчатость

структуры ПЖ. При наличии опухолей ПЖ оценивали размеры, распространенность, вовлечение соседних тканей и органов, инфильтрацию парапанкреатической клетчатки. Также определяли наличие свободных жидкостных скоплений в брюшной полости.

Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ выполняли в послеоперационном периоде аппаратами фирмы «Olympus» (Япония). При осмотре оценивали количество и характер содержимого желудка, слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ и области анастомозов. Оценивали проходимость желудка и двенадцатиперстной кишки.

Мультиспиральная КТ органов брюшной полости осуществлялась на аппарате «Brilliance» фирмы Philips (Голландия) по стандартной методике с получением 5-9 мм срезов в трансверсальной, сагиттальной и аксиллярной проекциях. При выполнении МСКТ болюсное внутривенное контрастирование осуществляли с помощью иньектора Millincrodt Тусо Medtad Spectris с функцией «bolus-tracking», которая обеспечивала начало исследования в артериальную фазу при достижении концентрации контрастного препарата в брюшной аорте, соответствующей плотности 100 ед.Н. Использовали стандартный протокол введения контрастного препарата: нативная, артериальная (на 10-й секунде), венозная (на 42-й секунде), отсроченная (на 180-200-й секунде) фазы. При выполнении МСКТ использовали следующие неионные контрастные препараты: «Омнипак» - 350, «Оптирей» - 350, «Визипак» - 320, «Ультравист» - 300. Объем вводимого контрастного 100-150 мл, скорость введения 3-5 мл в секунду.

Морфологическое исследование ткани ПЖ проводили для верификации заболеваний ПЖ. После фиксации микропрепарата гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином (по Ван-Гизону), резорцин-фуксином (по Харту), импрегнировались азотно-кислым серебром (по Гордону-Свитсу).

Лабораторные методы обследования включали определение клинического анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи. Определение активности амилазы крови и отделяемого из дренажей брюшной полости проводилось по методу В.В. Smith и I.M. Roe в модификации А.М. Уголева в 1-4 сутки послеоперационного периода.

Для определения биохимических и электролитных показателей крови использовался автоматический гематологический анализатор «Sysmex ХЕ – 2100» фирмы Roche (Швейцария), анализатор газов крови «Cobas b 121 system» фирмы Roche (Швейцария), автоматический биохимический анализатор «Cobas Integra 700» фирмы Roche (Швейцария).

Иммунологические методы обследования. *Фенотипическое исследование трёх типов клеток* (лимфоциты, моноциты, гранулоциты) выполняли методом проточной цитофлуориметрии с цельной кровью на проточном цитофлуориметре FACSCalibur Becton

Discinson (США) с панелью меченых флуорохромами (PE, FITC) моноклональных антител фирмы Beckman Coulter, Inc, USA к конституитивным и активационным мембранными маркерами.

Концентрацию иммуноглобулинов трёх изотипов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови определяли с помощью моноспецифических антисывороток ЗАО «НПО СИНТЭКО» по прописи этой фирмы методом турбодиметрического анализа на полуавтоматическом анализаторе Screen Master Plus фирмы HOSPITEX DIAGNOSTICS S.A. (SWITZERLAND) при длине волны 340 нм.

Реакцию люминисценции и хемилюминисценции проводили в лунках в объёмах 150 мкл раствора люминола или люцигенина + 25 мкл суспензии опсонизированного зимозана + 5 мкл цельной крови пациента. Использовали по 4 дублированных образца крови.

Для усиления интенсивности хемилюминисценции использовали люминол (5 – Amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione, Sigma, Швейцария). 30 мг растворяли в 100 мл фосфатного буферного раствора, pH 7,2; растворение выполнялось на мешалке 18 час в темноте при комнатной температуре, далее раствор разливался на аликвоты и хранился при -20С. Готовили раствор 25 мМ люцигенина (Sigma) в том же буфере, который после растворения разливали на аликвоты и хранили при -20С. Для индукции хемилюминисценции использовали зимозан (Sigma), для чего 20 мг/мл суспендировали в 0,85% растворе NaCl, кипятили на бане 30 мин, дважды отмывали на центрифуге в том же растворе и добавляли к свежеприготовленной сыворотке от 10 доноров до конечной концентрации 20 мг/мл, встряхивая на шейкере инкубировали 45 мин при 37С, 3 раза отмывали в центрифуге, суспендировали в фосфатном буфере до 20 мг/мл, разливали на аликвоты, хранили при -40С. Кровь выделяли в стандартные пробирки с ЭДТА, адгезированном на стенках, и хранили до реакции при комнатной температуре. Прибор запускали в соответствии со стандартной программой анализа; когда температура прибора достигала 37С, выполняли разведение образцов крови с многократным исходным перемешиванием в 4-х дублирующих лунках планшета для каждого пациента перед помещением планшета в прибор. После этого планшет помещали в прибор и анализировали хемилюминисценцию в течении 50 мин при усилении сигнала 200, минимальном интервале считывания, и в режиме встряхивания перед каждым анализом в автоматическом режиме. Для работы использовали 96 луночные полистироловые планшеты.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica v.6.0». Для подтверждения результатов статистического анализа сравнение между группами проводилось с использованием непараметрических критериев χ^2 , Манна-Уитни, Вилкоксона (Wilcoxon rank test), корреляции рангов Спирмена.

Результаты ретроспективного исследования

Ретроспективному изучению частоты возникновения ПП подвергнуты результаты хирургического лечения 112 больных, перенесших резекционные операции на ПЖ. При оценке 22 факторов риска возникновения ПП у 112 больных оказалось, что статистически значимое влияние на развитие ПП оказывали следующие факторы:

- 1-опухолевый характер заболевания ($p=0,01$)
- 2-«мягкая» консистенция паренхимы ПЖ ($p=0,025$)
- 3-индекс ППр не более 0,2 ($p=0,001$)
- 4-диаметр ППр менее 3 мм ($p=0,001$)
- 5-индекс массы тела более $27,0 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,02$)
- 6-инфильтрация парапанкреатической клетчатки ($p=0,02$)

Существенным фактором прогноза развития ПП является опухолевый характер заболевания ($p=0,01$), что тесно связано с консистенцией паренхимы ПЖ ($p=0,025$). При онкологическом поражении органов дуоденопанкреатобилиарной зоны в большинстве случаев паренхима ПЖ описывается, как «мягкая», «сочная», дольчатой структуры; внешнесекреторная активность органа при этом остается высокой. При хроническом панкреатите паренхима железы представлена склерозированной тканью и пониженной внешнесекреторной активностью.

Другой группой прогностически важных факторов риска развития ПП являлся индекс ППр (отношение диаметра протока к диаметру среза тела ПЖ) и диаметр ППр по данным лучевых методов диагностики на дооперационном этапе ($p<0,05$). При индексе ППр 0,2 и менее частота развития ПП из 112 больных составила 59%. В основной группе 55 (74,7%) больных, в группе сравнения 10 (27%) больных, что статистически достоверно ($p=0,001$). Диаметр панкреатического протока менее 3 мм, также оказывал статистически значимое влияние на частоту развития ПП.

Кроме того, фактором риска являлась травматичность операции (оперативная техника, расширенная лимфодиссекция). ПП чаще возникал у больных после ПДР и резекции головки ПЖ. Однако, из-за небольшого количества материала, данные статистически недостоверны и требуют дальнейшего изучения.

Частота возникновения ПП после различных операций отражена в таблице 8.

Таблица 8

Частота возникновения ПП после различных резекционных операций в ретроспективной части исследования

Операции и их количество (N)	Послеоперационный панкреатит (%)
ПДР (n=48)	34 (70,8%)
Бернский вариант резекции (n=7)	5
Операция Бегера (n=8)	3
Операция Фрея (n=11)	7 (63,6%)
Дистальная резекция ПЖ (n=26)	18 (69,2%)
Тотальная резекция головки ПЖ (n=9)	6
Срединная резекция ПЖ (n=2)	1
Энуклеация опухоли ПЖ (n=1)	1
Всего: (n=112)	75 (66,9%)

Степень тяжести состояния пациентов с ПП представлена в таблице 9.

Таблица 9

Степень тяжести ПП (по Banks P.A., 2015)

Тяжесть ПП	Количество больных (%)
Легкая	37(49%)
Средняя	20(27%)
Тяжелая	18(24%)
Всего	75(100%)

Специфические осложнения ПП – панкреатический свищ (ПС) и аррозийное кровотечение (АК), - после различных резекционных операций усугубили тяжесть послеоперационного периода у 55 (73,3%) больных (таблица 10 - 11).

Таблица 10

Частота панкреатических свищей при послеоперационном панкреатите (по ISGPS 2005)

Объем операции (абс. число)	Послеоперационный панкреатит (%)	Типы ПС			
		А	В	С	Всего у больных с ПП
ПДР (48)	34 (71%)	13	7	3	23 (67%)
Резекции головки ПЖ с сохранением ДПК (26)	15 (58%)	7	3	1	11 (73%)
Дистальная резекция ПЖ (26)	18 (69%)	4	3	2	9 (50%)
Срединная резекция ПЖ (2)	1	0	1	0	1
Тотальная резекция головки ПЖ с циркулярной резекцией ДПК (9)	6	1	3	1	5
Энуклеация опухоли ПЖ (1)	1	0	1	0	1
Итого (112)	75 (67%)	25	18	7	50 (67%)

Таблица 11

Частота аррозионных кровотечений при послеоперационном панкреатите (по ISGPS 2007)

Объем операции (абс. число)	Послеоперационный панкреатит (%)	Тип АК			
		А	В	С	Всего у больных с ПП
ПДР (48)	34 (71%)	2	4	6	12 (35%)
Резекции головки ПЖ с сохранением ДПК (26)	15 (58%)	2	2	3	7 (47%)
Дистальная резекция ПЖ (26)	18 (69%)	1	1	-	2
Срединная резекция ПЖ (2)	1	-	-	-	-
Тотальная резекция головки ПЖ с циркулярной резекцией ДПК (9)	6	1	1	1	3
Энуклеация опухоли ПЖ (1)	1	-	-	-	-
Итого (112)	75 (67%)	6	8	10	24 (32%)

ПС возник у 50 больных (66,7%) из 75 пациентов с ПП; АК зарегистрировано у 24 пациентов (32%). Из указанного общего числа специфических осложнений сочетание ПС и

АК было у 19 больных (25,3%). Таким образом, АК без предшествующего возникновения ПС было лишь у 5 (6,7%) больных.

Специфические осложнения чаще встречались у больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию.

Степень тяжести ПС и АК оценена по классификациям ISGPS (2005) и ISGPF (2007) и отражена в таблицах 12 и 13

Таблица 12

Типы панкреатических свищей

Типы ПС		Количество больных с ПС (N)
ПС	Тип А	25 (50%)
	Тип В	18 (36%)
	Тип С	7 (14%)
Всего:		50 (100%)

Таблица 13

Типы аррозионного кровотечения

Типы АК		Количество больных (N)
АК	Тип А	6 (25%)
	Тип В	8 (33%)
	Тип С	10 (42%)
Всего:		24 (100%)

Таким образом, ПС в 50% случаев (тип А) не привели к ухудшению состояния больных и не требовали специального лечения. Целенаправленное лечение ПС (тип В) проводилось у 18 больных, при этом у 6 из них было АК (типа А) не усугубившее тяжести состояния больных и не потребовавшее специального лечения и у 6-ти больных АК (тип В) потребовало консервативной терапии. ПС с тяжелым течением, септическим состоянием (тип С) возникло у 7 больных, при этом АК (тип С) было у всех больных.

У 5-ти больных АК было без предшествующего возникновения ПС. Консервативная терапия потребовалась 2 больным (тип В), тогда как экстренная операция выполнена у 3-х больных (тип С).

Результаты проспективного исследования

Оценка эффективности профилактики возникновения панкреатита за счет использования препарата лорноксикам при резекционных операциях на ПЖ проведена в рандомизированном клиническом исследовании 95 пациентов.

Влияние лорноксикама на биохимические и иммунологические показатели крови

Для оценки механизма действия лорноксикама произведено исследование биохимических и иммунологических параметров крови.

1. Исследование уровня иммуноглобулина G показало, что у больных в группе с применением лорноксикама с третьих по десятые сутки послеоперационного периода наметилась тенденция к нормализации IgG, с 8,4 до 6,9 г/л соответственно. (Рисунок 1)

Рис. 1



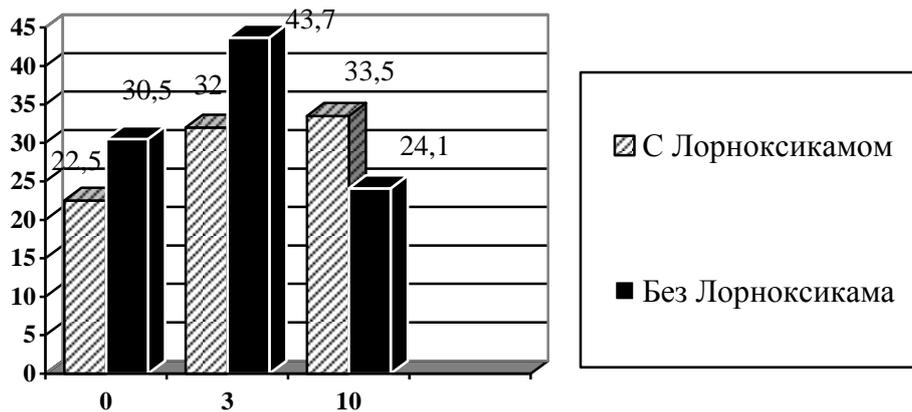
(ось ординат – среднее значение IgG (г/л), ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10-е сутки после операции)

Это свидетельствует об адекватной способности к агрегации и связыванию бактериальных токсинов и их презентирования фагоцитам, что способствует уменьшению развития гнойно-септических осложнений ПП за счет восстановления гуморального иммунного звена.

2. Изучение динамики кислородного метаболизма фагоцитов на уровне генерации внеклеточных активных форм кислорода (АФК) у больных показало, что в группе с применением лорноксикама с первых по третьи сутки уровень метаболизма увеличился незначительно с 22,5 до 32,7 УЕ/10000 фаг. соответственно. Это свидетельствует об отсутствии развития оксидативного стресса в клетках больных и препятствует их разрушению. (Рисунок 2)

Рис. 2

Изменение показателя хемилюминесценции, усиленной люцигенином в проспективном исследовании

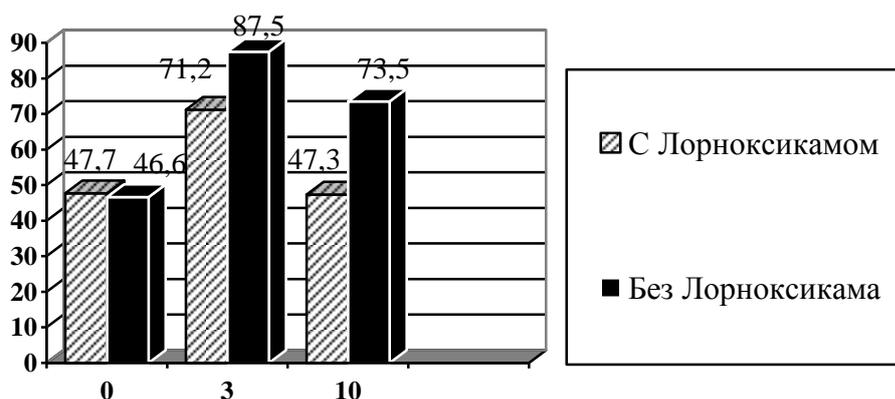


(ось ординат – среднее значение ХЛц (УЕ/10000 фэг.), ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

3. Динамика изменения кислородного метаболизма фагоцитов на уровне генерации внутриклеточных АФК у больных с применением лорноксикама указывает, что в первые сутки до операции и на десятые сутки послеоперационного периода показатель метаболизма фагоцитов составлял 47,7 и 47,3 УЕ/10000 фэг. соответственно, с максимальным значением в третьи сутки – 71,2. Это говорит о минимальном повреждении тканей и отражает нормализацию кислородного метаболизма фагоцитов. (Рисунок 3)

Рис. 3

Изменение показателя хемилюминесценции, усиленной люминолом в проспективном исследовании



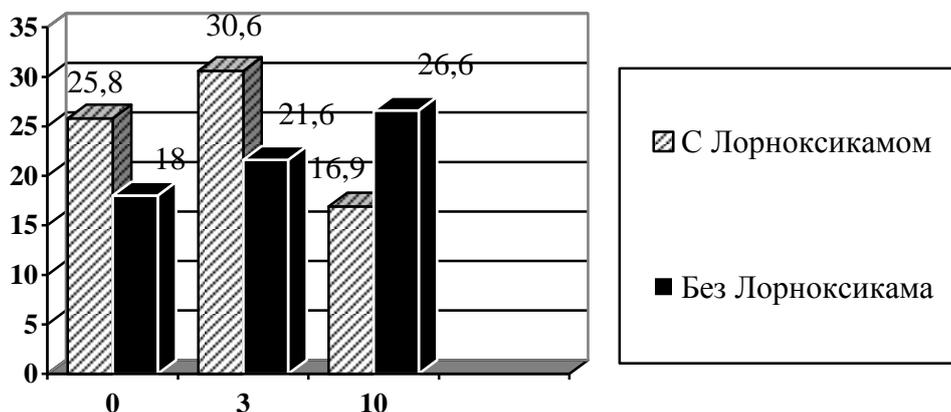
(ось ординат – среднее значение ХЛ (УЕ/10000 фэг.), ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

4. Содержание гранулоцитов с экспрессией антигена апоптоза АРО-1\Fas (CD95+) у больных с лорноксикамом, с первых суток до операции по десятые сутки послеоперационного периода уменьшается с 25,8 до 16,9 млрд/ц. Это свидетельствует о

уменьшении количества клеток с повышенной готовностью к апоптозу, что является признаком восстановления иммунного состояния пациентов. (Рисунок 4)

Рис. 4

Изменения показателя содержания CD95+ гранулоцитов в проспективном исследовании

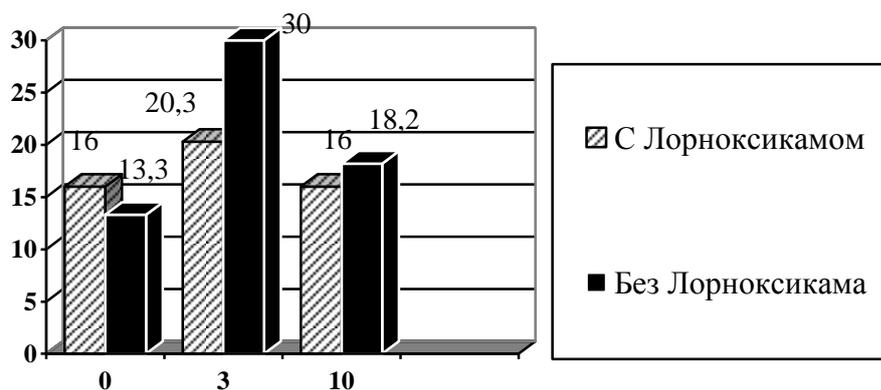


(ось ординат – среднее значение CD95+ (млрд/л), ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

С первых по десятые сутки просматривается тенденция к увеличению показателя CD95+ гранулоцитов в группе без «Лорноксикама».

5. Изменения содержания моноцитов с экспрессией молекул межклеточной адгезии CD56+ (NCAM1) у пациентов с лорноксикамом показало, что в первые сутки до операции и десятые сутки послеоперационного периода значение показателя CD56+ составляло 16 млрд/л, с максимальным повышением на третьи сутки – 20,3 млрд/л. Это свидетельствует о значительном уменьшении выраженности воспалительно-деструктивных изменений в тканях. (Рисунок 5)

Изменение показателя CD56+ моноцитов в проспективном исследовании

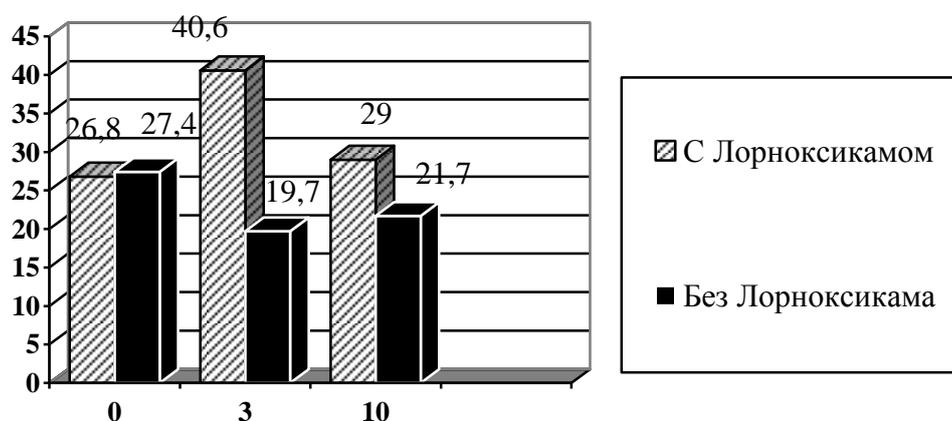


(ось ординат – среднее значение CD56+ (млрд/ц), ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

Отмечалась четкая тенденция к резкому снижению в группе с «Лорноксикамом» количества больных с повышенным содержанием CD56+ моноцитов и снижение их числа с нормальными значениями показателя.

6. Увеличение содержания киллерных К – клеток моноцитов с экспрессией молекул Fc γ -рецептора III у пациентов с лорноксикамом с первых суток до операции по третьи сутки послеоперационного периода, с 26,8 до 40,6 млрд/ц отображает высокий уровень клеточного киллерного потенциала, что ускоряет послеоперационное восстановление. (Рисунок 6)

Изменения содержания CD16+ киллерных К – клеток моноцитов в проспективном исследовании



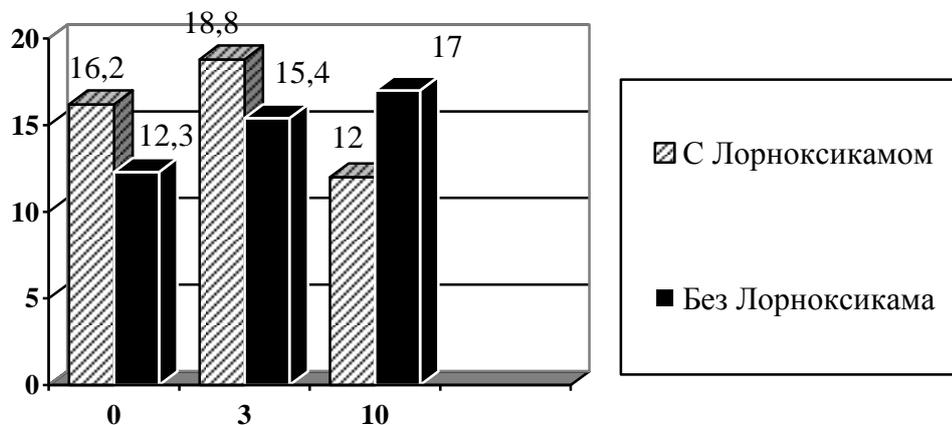
(ось ординат – среднее значение CD16+, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 10 – 3е-10е сутки после операции)

Отсутствие повышения киллерных К-клеток в группе без «Лорноксикама» говорит об усилении киллерных потенциалов клеток. Это можно рассматривать как негативное явление, свидетельствующее о снижении клеточного киллерного потенциала в группе без «Лорноксикама», а повышение содержания киллерных К – клеток моноцитов в послеоперационном периоде в группе с «Лорноксикамом», как положительный процесс повышения киллерного клеточного потенциала, который необходим в период послеоперационного восстановления.

7. Снижение содержания гранулоцитов (CD40+) с экспрессией 5 члена надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО) (TNFRSF5) с третьих по десятые сутки послеоперационного периода с 18,8 до 12 млрд/ц в группе с применением лорноксикама, свидетельствует об увеличении связывания эндотоксинов бактерий гранулоцитами и элиминации их из кровотока. Это предотвращает развитие инфицированных форм панкреатита. (Рисунок 7)

Рис. 7

Изменения содержания гранулоцитов с экспрессией 5 члена надсемейства (TNFRSF5) рецепторов ФНО в проспективном исследовании



(ось ординат – среднее значение, ось абсцисс – 0 - 1-ые сутки до операции; 3 – 3е сутки после операции)

Таким образом, можно предположить сниженное связывание эндотоксинов бактерий гранулоцитами в группе без «Лорноксикама» и далее предположить возможное снижение его элиминации из кровотока.

Следовательно, подобные данные свидетельствуют о положительном влиянии на ряд провоспалительных иммунных маркеров антимедиаторной терапии препаратом «Лорноксикам» после резекционных вмешательств на ПЖ.

Клиническая эффективность применения Лорноксикама

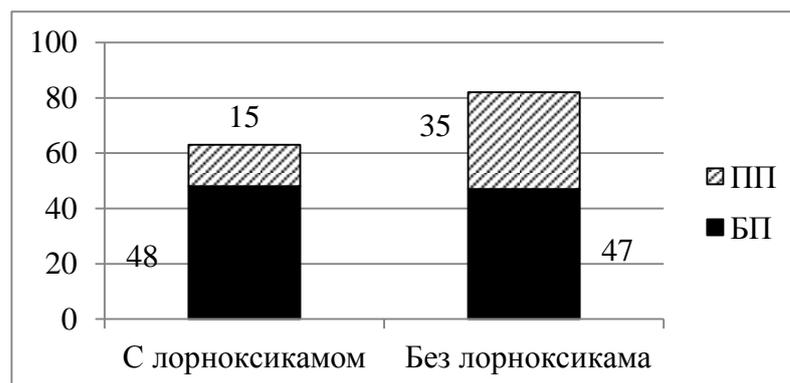
Рандомизированное клиническое исследование эффективности профилактики ПП препаратом лорноксикам проведено у 95 пациентов.

При клинической оценке эффективности профилактического применения лорноксикама у 48 больных оказалось, что ПП возник у 15 (31,3%) (рисунок 8). При этом легкая степень тяжести была у 13, тяжелый ПП – у 2 больных. Панкреатические свищи возникли у 10 больных: тип А - 8, типа В – 1 и типа С - 1. У 2 больных со свищами типа В и С присоединилось аррозионное кровотечение.

Среди 47 больных, не получавших лорноксикам, ПП возникал в два раз чаще по сравнению с основной группой - 35 (74,5%). При этом легкая степень тяжести отмечена у 17 больных, средняя – 13, тяжелая – 5. ПС диагностированы у 29 больных: тип А – 21, тип В – 7, тип С – 1 больного. Аррозионное кровотечение было у 9 больных: на фоне свищей типа В и С - у 8 больных, без свища - у 1 больного.

Рис. 8

Частота развития послеоперационного панкреатита



Частота возникновения ПП, ПС и АК в проспективном исследовании представлена в таблице 14.

Таблица 14

Частота осложнений ПП при использовании лорноксикама и без лорноксикама

Осложнение (n= 95)	С лорноксикамом	Без лорноксикама	P
ПП (50)	15	35	p=0,042
ПС (39)	10	29	p=0,052
АК (11)	2	9	p=0,07

Таким образом, использование для профилактики ПП лорноксикама позволило уменьшить частоту возникновения этого осложнения более чем в 2 раза, что явилось статистически достоверным ($p=0,042$). Количество ПС и АК так же сократилось, однако, статистической достоверности этих результатов не получено.

ПП при резекционных операциях на ПЖ остается серьезной проблемой, далекой от разрешения. Одним из возможных способов уменьшение частоты возникновения ПП является критическая оценка факторов риска его возникновения. При наличии «мягкой» железы, узкого панкреатического протока и других значимых факторов риска, следует выбирать, по возможности, наименее травматичный объем операции и использовать медикаментозную профилактику возникновения ПП.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития послеоперационного панкреатита при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе являются: опухолевый характер заболевания, «мягкая» паренхима поджелудочной железы, диаметр панкреатического протока менее 3 мм и индекс панкреатического протока менее 0,2, индекс массы тела более $27,0 \text{ кг/м}^2$, инфильтрация парапанкреатической клетчатки.
2. Применение лорноксикама при резекционных вмешательствах по поводу онкологических заболеваний ПЖ улучшает показатели иммунного статуса больных.
3. Использование препарата лорноксикам в первые 5 суток после операции способствует уменьшению эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции.
4. Применение препарата лорноксикам, способствует снижению возникновения послеоперационного панкреатита, панкреатических свищей и аррозионных кровотечений в 2 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании операций на ПЖ необходимо учитывать факторы риска возникновения ПП, исходя из которых, следует проводить специфическое превентивное лечение.
2. С целью профилактики послеоперационного панкреатита, следует использовать лорноксикам по следующей схеме: в день операции и в 1-ые сутки после операции внутривенно в дозе 8мг 4 раза (первое введение препарата за 1 час до начала операции). На 3-и сутки кратность введения препарата уменьшается до 3-х раз, на 4 и 5 сутки кратность введения препарата уменьшается до 2-х раз в сутки.
3. Значительное повышение хемилуминесценции, усиленной люцигенином и люминолом, CD95+ гранулоцитов, CD56+ моноцитов, а также снижение CD40+

гранулоцитов и CD16+ моноцитов у больных в послеоперационном периоде может рассматриваться как ранний маркер развития тяжелых осложнений послеоперационного панкреатита.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кубышкин В.А., Кригер А.Г., Горин Д.С., Кочатков А.В., Берелавичус С.В., Козлов И.А., Гришанков С.А., Ахтанин Е.А. Хирургическое лечение кистозных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012. Т. 17. № 1. С. 17-24.
2. Кубышкин В.А., Кригер А.Г., Вишневский В.А., Горин Д.С., Лебедева А.Н., Загагов С.О., Ахтанин Е.А. Экстирпация дистальной культи поджелудочной железы при профузном внутрибрюшном аррозионном кровотечении, обусловленным послеоперационным панкреонекрозом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012. № 11. С. 4-7.
3. Ахтанин Е.А., Кригер А.Г. Причины возникновения и профилактика панкреатических свищей после резекционных операций на поджелудочной железе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014. № 5. С. 79-83
4. Ахтанин Е.А., Кригер А.Г. Внутрибрюшное аррозионное кровотечение после операций на поджелудочной железе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014. № 7. С. 96-9
5. Кригер А.Г., Берелавичус С.В., Смирнов А.В., Горин Д.С., Ахтанин Е.А. Сравнительные результаты открытой и робот – ассистированной и лапароскопической дистальной резекции поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015. № 1. С. 23-29.
6. Ахтанин Е.А., Земсков В.М., Берелавичус С.В., Козлова М.Н., Горин Д.С., Кригер А.Г. Профилактика послеоперационного панкреатита после резекционных операций на поджелудочной железе. Тез. докл. пленум правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ посвящен 85-летию Клиник Самарского государственного медицинского университета. –С., 2015. – 17с.
7. Ахтанин Е.А., Горин Д.С., Берелавичус С.В., Кригер А.Г. Факторы риска возникновения послеоперационного панкреатита после резекционных операций на поджелудочной железе. Тез. докл. пленум правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ посвящен 85-летию Клиник Самарского государственного медицинского университета. –С., 2015. – 18с.

8. Загагов С.О., Ахтанин Е.А., Кригер А.Г., Вишневский В.А. Профилактическая и завершающая тотальная панкреатэктомия в хирургии поджелудочной железы. Украинский журнал хирургии. 2013. № 3 (22). С. 190-195.