

---

ДИСКУССИЯ  
ПАНКРЕОНЕКРОЗ

---

## Экспериментально-клиническое обоснование эффективности применения сандостатина (октреотида) у больных панкреонекрозом

Б. С. Брискин,  
Г. П. Титова,  
Г. С. Рыбаков,  
О. Х. Халидов,  
А. А. Суплотова

Кафедра хирургических  
болезней (зав. –  
проф. Б.С. Брискин) МГМСУ,  
отделение патоморфологии  
НИИ СП им. Н.В. Склифосов-  
ского, Москва

## Experimental and Clinical Basis of Sandostatin Application Efficacy in Pancreonecrosis Patients

B. S. Briskin, G. P. Titova,  
G. S. Rybakov,  
O. Kh. Khalidov,  
A. A. Suplotova

Department of Surgical Diseases  
(Chief – Prof. B.S. Briskin)  
Moscow State Medical  
Stomatologic University

Несмотря на многочисленные исследования клиницистов, патофизиологов, биохимиков и морфологов, многие важные аспекты этиологии и патогенеза острого панкреатита остаются невыясненными, а результаты лечения – неудовлетворительными [1, 6, 8, 9].

Не подлежит сомнению, что эффективность лечения зависит от целенаправленной этиотропной и патогенетической терапии. Из этого следует важность глубокого изучения этиологии и патогенеза панкреатита на экспериментальном материале.

Целью настоящей работы явилось экспериментально-морфологическое и клиническое обоснование эффективности применения сандостатина (октреотида) в лечении острого деструктивного панкреатита.

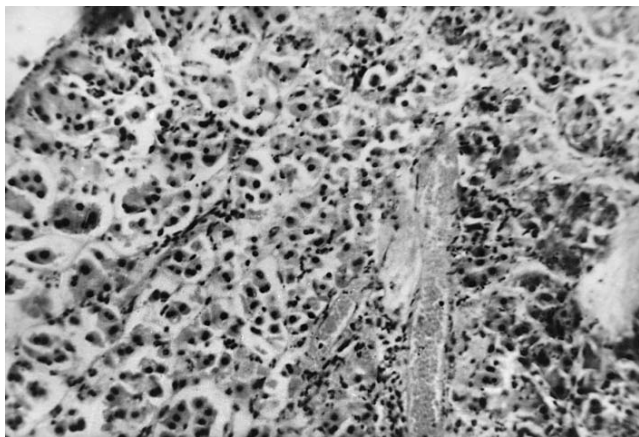
Задачи – определить влияние сандостатина октреотида на секреторную функцию поджелудочной железы и течение послеоперационного периода.

Материал и методы. Объектом экспериментального исследования явились белые крысы – самцы массой 150–200 г одинакового возраста

(12–14 нед.). Всех животных получали из одного питомника, где они содержались в одинаковых условиях вивария НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Учитывая, что очаговый или распространенный панкреонекроз возникает у животных с высокой функциональной активностью поджелудочной железы (ПЖ), крыс кормили непосредственно перед опытом. Такой вариант модели наиболее приемлем для воспроизведения панкреатита средней тяжести, что дает возможность наиболее четко отразить воздействие проводимой терапии на ткань и функциональную активность ПЖ.

Были поставлены 3 серии экспериментов на 45 крысах. Моделирование острого экспериментального панкреатита (ОЭП) проводили по методике П.С. Симаварян [9], т.е. животных оперировали под гексеналовым наркозом (лапаротомия по белой линии длиной 2 см на расстоянии 1 см от мечевидного отростка), выводили в разрез селезеночный сегмент ПЖ вместе с салынником и селезенкой. Указанные выше органы обкладывали салфетками и селезеночный сегмент охлаждали струей хлорэтила (1–1.5 мин) с обеих сторон. Затем охлажденный сегмент в течение 45 с оттаива-



**Рис. 1.** Обширные зоны некроза и некробиоза ацинарной ткани ПЖ и полнокровие кровеносных сосудов через 1 сут после воспроизведения ОЭП. Окраска гематоксилин-эозином, ув. 250.

ли между пальцами до восстановления нормальной температуры, извлеченные органы погружали в брюшную полость и послойно зашивали рану.

Животных выводили из опыта, используя летальную дозу наркотического препарата спустя 1, 3, 7, 14, 21 сут в контрольной и на 3, 7, 14 и 21-е сутки в основной серии эксперимента. Сандостатин (октреотид) вводили в течение 3 дней в дозах, сопоставимых с дозами, применяемыми в клинике.

Гистологические исследования проводили в сроки, указанные выше. Биопсийный материал фиксировали для световой микроскопии в нейтральном растворе формалина и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Клинический материал основан на анализе результатов лечения 157 больных с панкреонекрозом, находившихся в клинике с 1996 г. по август 2000 г. Мужчин было 62, женщин – 95, возраст больных 25–80 лет. Основными, преобладающими причинами заболевания явились желчнокаменная болезнь – у 102 (65%) и постоянный прием алкоголя – у 51 (35%) больного. С клинико-анатомической точки зрения представлялось обоснованным выделение двух форм острого панкреатита – отечной и панкреонекроза. Нами рассмотрены больные только с панкреонекрозом.

В плане комплексного исследования, помимо оценки клинических симптомов, изучали активность панкреатических ферментов, белковый и электролитный состав, свертывающую систему крови, протеолитический и иммунологический потенциал, данные ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и лапароскопии. При проведении УЗИ и КТ оценивали следующие параметры: форму органа, размеры, контуры, структуру и экзогенность паренхимы

и их равномерность на протяжении всех отделов, качество визуализации панкреатического протока и его диаметр, наличие или отсутствие очаговых изменений в железе, состояние сальниковой сумки, окружающих поджелудочную железу тканей, наличие или отсутствие признаков жидкости в брюшной полости и плевральных полостях. Всем больным проводили общеклиническое исследование при поступлении и в динамике. О степени волевых нарушений судили по показателям центрального венозного давления и объема циркулирующей крови. Показатели эндотоксикации исследовали с использованием скринингового метода определения общего числа компонентов средней молекулярной массы и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

Больные разделены на две группы: 85 получавших сандостатин (октреотид) и 72 не получавших препарат (контроль). Сандостатин (октреотид) вводили по 100 мкг 3 раза в сутки подкожно, в течение 3 дней. Выбор лечебной тактики основывался не столько на морфологической диагностике панкреонекроза, сколько на объективной оценке тяжести течения заболевания. Оценку тяжести состояния проводили по балльной шкале SAPS.

Результаты экспериментальных исследований. Адекватность выбранной нами модели острого панкреатита подтверждена морфологическими исследованиями ткани ПЖ у экспериментальных животных.

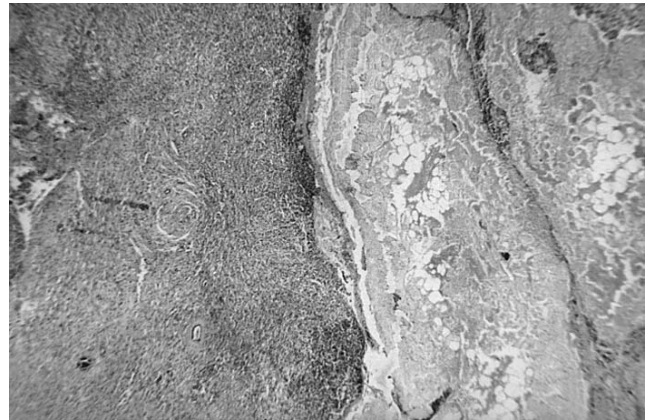
При вскрытии обращали внимание на вид, консистенцию, цвет, размер поврежденного и интактного отделов железы, наличие или отсутствие стеатонекрозов, воспалительных спаек с соседними органами, характер и количество экссудата в брюшной полости, состояние брюшины.

Морфологические признаки острого панкреатита проявились уже через сутки после моделирования. Они характеризовались выраженным расстройством внутриорганного кровообращения, повышением функциональной активности ацинарных клеток, развитием некроза ацинусов и межацинарных перегородок, внутрипротоковым стазом. Прекращение или резкое угнетение микроциркуляции приводило к нарушению метаболизма и развитию тканевого ацидоза, как следствие этого происходили гибель панкреоцитов и выброс активированных ферментов, что усугубляло нарушение кровообращения и способствовало увеличению масштабов некроза ацинарной и жировой ткани ПЖ с формированием полостей гнойно-некротического распада и ложных кист (рис. 1–3).

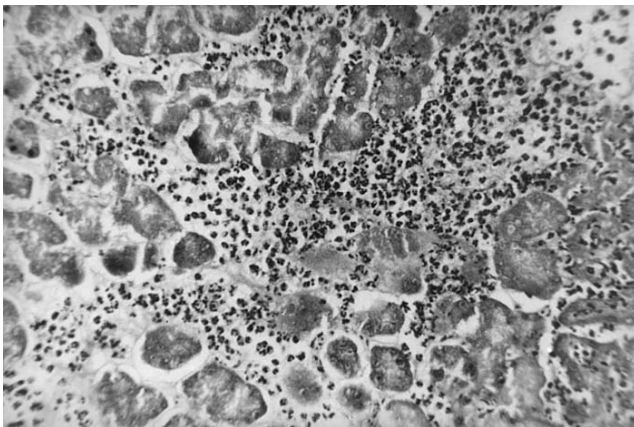
Гистологическое изучение ткани ПЖ после лечения животных с ОЭП сандостатином (октреотидом) показало, что во все сроки наблюдения



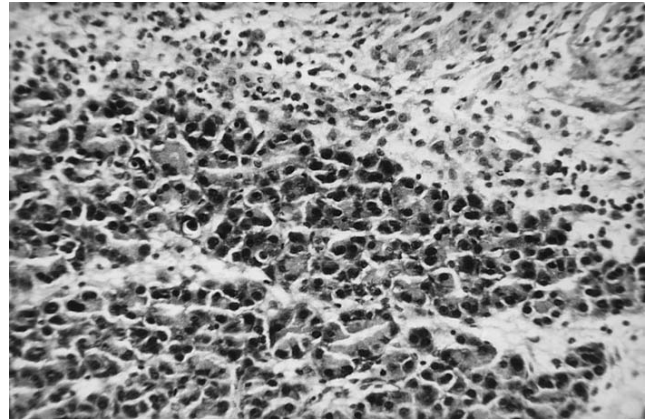
**Рис. 2.** Крупные очаги жировых некрозов и нагноения в инфильтрате ПЖ через 3 сут после воспроизведения ОЭП.  
Окраска гематоксилин-эозином, ув. 32.



**Рис. 3.** Полость некротического распада (ложных кист), окруженная рубцовой тканью, через 14 сут после воспроизведения ОЭП.  
Окраска гематоксилин-эозином, ув. 32.



**Рис. 4.** Воспалительная инфильтрация в зоне некроза ткани ПЖ через 3 сут после лечения ОЭП.  
Окраска гематоксилин-эозином, ув. 250.



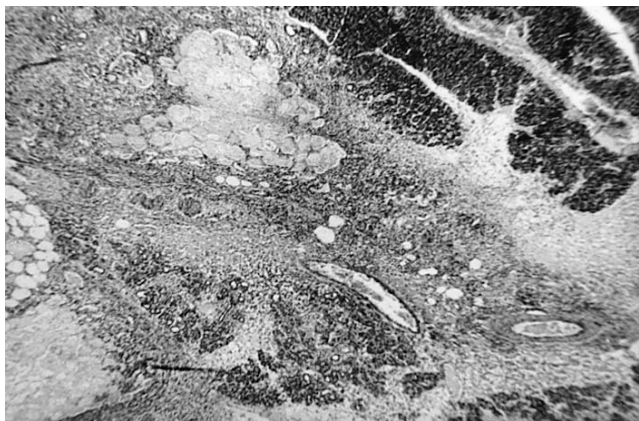
**Рис. 5.** Снижение накопления секреторных гранул в цитоплазме ацинарных клеток вне зон некроза ПЖ через 3 сут после лечения ОЭП.  
Окраска гематоксилин-эозином, ув. 250.

отсутствовали признаки прогрессирования некротических изменений ацинарной клетки (АК) вне зон крупномасштабных исходных повреждений. Прослеживались признаки снижения накопления секреторных гранул в цитоплазме АК в результате возможного угнетения синтеза панкреатических ферментов. Были выявлены определенные морфологические признаки положительного влияния лечения на крупномасштабные очаги некрозов ПЖ. Уже на 3-и сутки отмечалась интенсивная миграция сегментоядерных лейкоцитов в очаги некроза (рис. 4). На 7-е сутки после лечения не наблюдалось расплавления и нагноения некротизированных тканей. Сформировался воспалительный инфильтрат с тенденцией к заживлению очагов некроза и отграничения их от жизнеспособной ткани железы. При этом замедление процессов васкуляризации соединительной ткани в воспалительном инфильтрате не приводило к полноценному заживлению очагов некро-

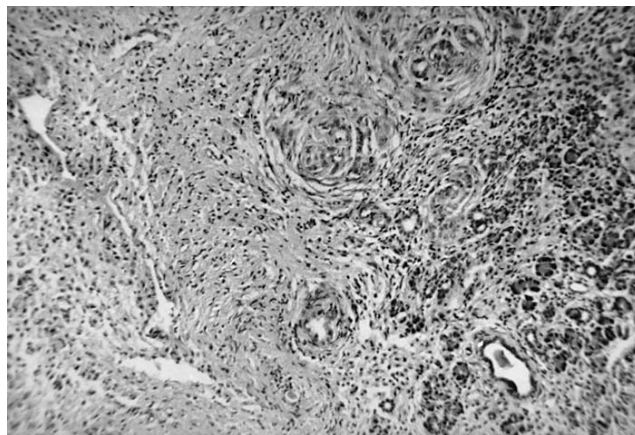
за, в отдельных случаях формировалась ложная киста. Масштабы заместительного склероза на месте ферментативного некроза и возникновение ложных кист имели значительно меньшие размеры по сравнению с контролем (рис. 5–7).

Результаты клинического применения сандостатина (октреотида). Результаты экспериментального исследования и известные достоинства сандостатина (октреотида) [2–4, 10–13] послужили основанием для применения его у 85 больных с панкреонекрозом, находившихся на лечении в клинике хирургических болезней. Группы больных, получавших и не получавших сандостатин (октреотид), были сопоставимы по возрасту, сопутствующим заболеваниям, тяжести поражения и характеру оперативных вмешательств.

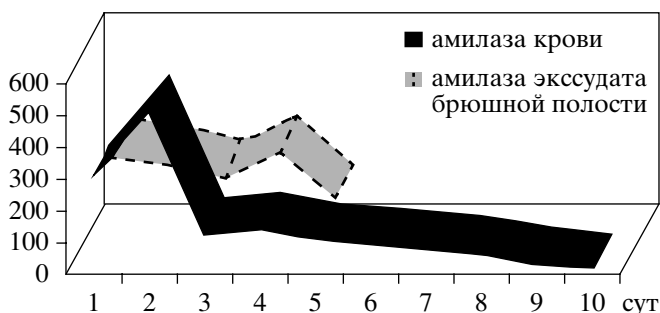
Эффективность применения сандостатина (октреотида) оценивали по следующим показателям: уровень диастазы мочи, амилазы крови, амилазы



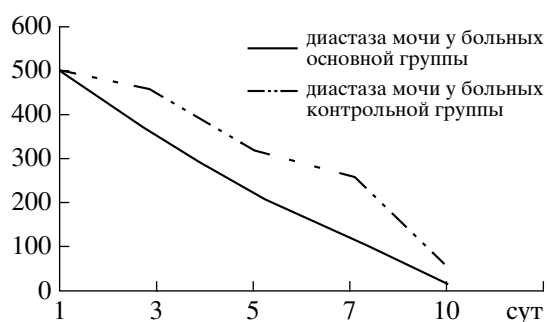
**Рис. 6.** Атрофия долек ПЖ, единичные жировые некрозы без нагноения склерозированного междолькового интерстиция через 7 сут. после лечения ОЭП. Окраска гематоксилин-эозином, ув. 32.



**Рис. 7.** Заместительный склероз ткани ПЖ с атрофией отдельных ацинусов долек. Окраска гематоксилин-эозином, ув. 125.



**Рис. 8.** Динамика активности амилазы (в ед/л) крови и экссудата брюшной полости на фоне лечения сандостатином (октреотидом).



**Рис. 9.** Динамика диастазы мочи (г/л ч).

из отделяемого брюшной полости, ЛИИ, данные УЗИ и КТ брюшной полости в динамике, процент больных, которым потребовалось оперативное лечение, частота развития послеоперационных осложнений, ранняя летальность, общая летальность и патоморфологические изменения в ткани ПЖ умерших больных.

У больных основной группы на 2–3-и сутки наблюдалось улучшение общего состояния, проявившееся купированием явлений ферментативной токсемии, снижением активности амилазы крови и экссудата из брюшной полости (рис. 8), диастазы мочи (рис. 9). В эти же сроки отмечено снижение ЛИИ (рис. 10).

Значительные изменения претерпевали также параметры общего анализа крови, в частности сегментоядерный и палочкоядерный сдвиг (рис. 11).

Важным проявлением деструктивного панкреатита служит образование панкреатических и парапанкреатических жидкостных образований, которые в последующем переходят в псевдокисты или абсцессы. Применение сандостатина (октреотида) в комплексном лечении позволило нам у 25 (29.4%) больных избежать этих осложнений. Ре-

же встречались дыхательная недостаточность, плеврит и септические осложнения.

Характер хирургических вмешательств и летальность в основной и контрольной группах больных с панкреонекрозом представлены в табл. 1. Анализ полученных данных показал, что, несмотря на адекватный объем оперативного вмешательства и введение соответствующих доз антиферментных препаратов, подавить ферментативную функцию поджелудочной железы часто не удавалось. Последнее приводило к распространению панкреонекроза и ферментативного полисерозита, острым легочным осложнениям, эрозиям желудка и двенадцатиперстной кишки и дистрофическим изменениям в паренхиматозных органах. На этом фоне, несмотря на неоднократные программированные санационные операции и использование экстракорпоральных методов детоксикации, лечение было малоэффективным и вследствие полиорганных нарушений у 22 (30.5%) больных наступила смерть.

Ранее включение в комплексное лечение сандостатина (октреотида) позволило значительно уменьшить хирургическую агрессию преимуще-

Таблица 1. Характер хирургических вмешательств

Оперативное пособие	Основная группа (n = 85)	Контрольная группа (n = 72)
Лапароскопическое дренирование брюшной полости	11	15
Лапароскопическая холецистостома	6	9
Оментобурсостома под контролем УЗИ	7	12
Дренирование забрюшинного пространства из внебрюшинного доступа с использованием мини-набора	19	7
Динамическая программированная санация забрюшинного пространства с некрсеквестрэктомией	5	9
Дренирование нагноившейся кисты под УЗИ контролем	3	9
Лапаротомия	3	11
Летальность	14 (16.4%)	22 (30.5%)

ственно за счет снижения объема оперативных вмешательств в пользу малоинвазивных методов оперативного лечения. В этой группе у 31 (36.5%) больного удалось избежать обширного хирургического вмешательства благодаря раннему применению сандостатина (октреотида). По нашему мнению, даже при позднем включении в комплексную терапию сандостатина (октреотида) появляется возможность применять активно-выжидательную тактику лечения и выполнять отсроченные оперативные вмешательства после коррекции гиповолемических, микроциркулярных нарушений и эндотоксикоза, чаще всего в виде дренирующих методов, под контролем УЗИ и КТ и применением хирургического набора “Мини-Ассистент”. Эффективность применяемого традиционного и с включением сандостатина (октреотида) лечения довольно демонстративна по данным КТ (рис. 12 и 13).

Клиническая оценка эффективности сандостатина (октреотида) представлена в табл. 2. В качестве примера эффективного использования этого препарата при комплексном лечении деструктивного панкреатита приводим выписку из истории болезни.

*Больная С.*, 44 лет, 27.06.2000 г. поступила в ГКБ № 50 с жалобами на боли в верхнем отделе живота, тошноту, рвоту желчью, сухость во рту. Заболела остро 26.06, когда после приема жирной пищи появились указанные жалобы. С целью диагностики больной экстренно выполнена лапароскопия, при которой выявлена следующая картина: во всех отделах брюшной полости значительное количество серозной жидкости. Круглая связка печени отечна, с пятнами стеатонекрозов. Сальник развит чрезмерно, инъецирован сосудами, с множественными стеатонекрозами. Поперечная ободочная кишка раздута, на брыжейке пятна стеатонекрозов. Заключение: жировой панкреонекроз. Лабораторные анализы 27.06:  $\alpha$ -амилаза в крови 5600 ед/л, моче 128 ед/л, в отделяемом из брюшной полости 1220 ед/л. В условиях реанимационного отделения больной проведена комплексная инфузионно-детоксикационная, антибактериальная и симптоматическая терапия с подключением сандостатина (октреотида) по схеме, принятой в клинике. Через 3 сут состояние больной нормализовалось: боли в животе уменьшились, исчезли перитонеальные явления, восстановились функции желудочно-ки-

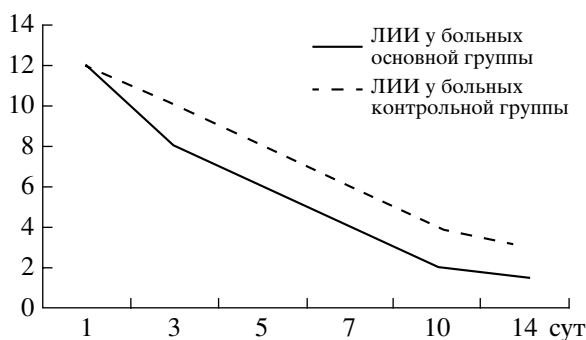


Рис. 10. Динамика ЛИИ в исследуемых группах (в ед.).

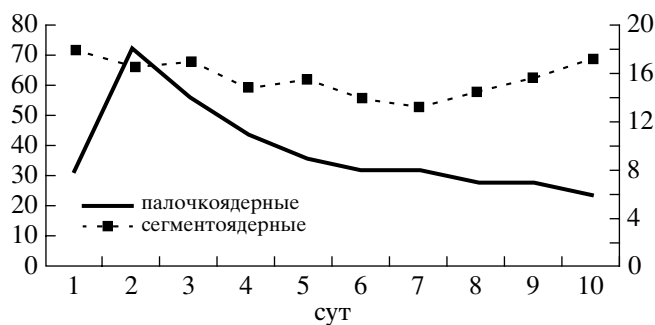
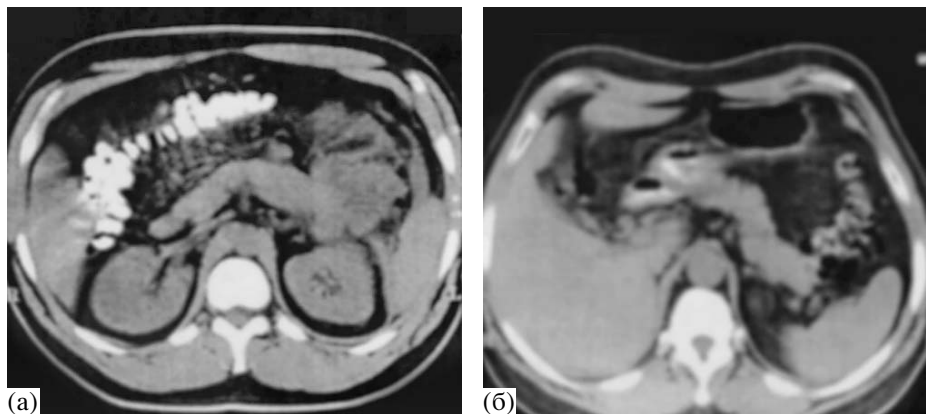
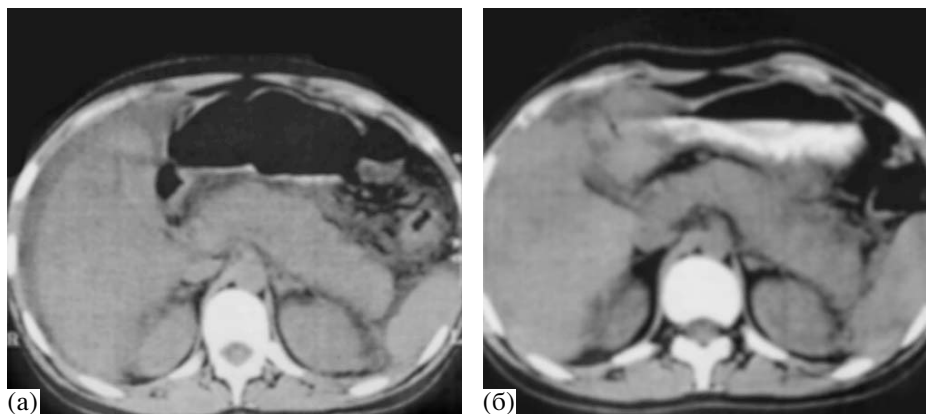


Рис. 11. Динамика сегментоядерного и палочкоядерного сдвига в исследуемых группах.



**Рис. 12.** Компьютерная томограмма больной С. до (а) и после (б) лечения сандостатином (октреотидом). Отчетливо видны положительные изменения в поджелудочной железе и окружающих тканях.



**Рис. 13.** Компьютерная томограмма больной Г. до (а) и после (б) лечения. Расширение зоны инфильтрации, увеличение размеров ПЖ, жидкость плевральной полости характеризуют отрицательную динамику патологического процесса.

шечного тракта. На 5-й день нормализовался уровень амилазы в крови, моче и отделяемом из брюшной полости. При УЗИ 05.07 наблюдалась значительная положительная динамика: затеков

в брюшной полости и забрюшинном пространстве не выявлено. Больная в удовлетворительном состоянии выписана на 16-е сутки.

Иная картина была выявлена нами у больных, не получавших в комплексном лечении сандостатин (октреотид). Приводим краткую выписку из истории болезни.

*Больная Г.*, 48 лет, 12.07.2000 г. поступила в ГКБ № 50 с жалобами на боли в эпигастрии опоясывающего характера, тошноту, рвоту желчью, общую слабость. Заболела остро 10.07, когда после приема острой и жирной пищи появились острые боли опоясывающего характера в эпигастриальной области. При поступлении состояние больной тяжелое. В крови  $\alpha$ -амилаза 5200 ед/л, в моче 144 ед/л. При УЗИ 13.07 отмечены признаки острого деструктивного панкреатита, сальниковый бурсит, парапанкреатит. КТ 15.07: острый панкреатит. Инфильтрация парапанкреатической клетчатки и забрюшинной клетчатки слева. В условиях реанимационного отделения больной проводили массивную инфузионно-трансфузионную, деток-

<b>Таблица 2. Критерии эффективности применения сандостатина (октреотида)</b>		
Критерий	Основная группа (n = 85)	Контрольная группа (n = 72)
Количество больных, которым потребовалось оперативное лечение, %	65.5	100
Частота развития послеоперационных осложнений, %	35.5	62.4
Ранняя летальность, абс. число/%	5/5.9	13/18.05
Общая летальность, абс. число/%	14/16.4	22/30.5

сикационную, антибактериальную и симптоматическую терапию, однако ее состояние продолжало ухудшаться. В ферментограммах и по данным УЗИ и КТ отмечалась отрицательная динамика. КТ 22.07: острый панкреатит с отрицательной динамикой. Расплавление парапанкреатической и забрюшинной клетчатки слева. Жидкость в малом тазу. 23.07 больной под интубационным наркозом произведено внебрюшинное дренирование забрюшинного пространства слева с использованием хирургического набора "Мини-ассистент". В последующем 8 раз проводили программированную санационную некрсеквестрэктомия. Однако, несмотря на использование комплексной терапии, на 48-е сутки больная умерла от полиорганной недостаточности.

Сравнение этих двух наблюдений свидетельствует о том, что в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита как можно раньше, буквально при появлениях первых признаков заболевания, необходимо применять сандостатин (октреотид).

Патоморфологический анализ секционных наблюдений, относящихся к умершим в поздние сроки от начала заболевания вследствие крупноочагового панкреонекроза с разной локализацией поражения ПЖ, у которых в комплексном лечении не применяли сандостатин (октреотид), показал, что в этих случаях имелись большие масштабы формирования зон расплавления и нагноения с распространением их по латеральным каналам, вокруг двенадцатиперстной кишки, в корне брыжейки тонкой кишки и в околопочечной клетчатке. Иногда масштабы деструкции забрюшинной клетчатки преобладали над масштабами деструкции самой поджелудочной железы.

Как показало исследование, при использовании в комплексном лечении сандостатина (октреотида) смерть больных не была связана с местными гнойными осложнениями, а наступала от экстраорганных осложнений. Макроскопически в ПЖ были видны признаки заместительного фиброза с неразличимой структурой ткани ее паренхимы. Все сказанное выше является, клинкоморфологическим признаком лечебного патоморфоза деструктивного панкреонекроза в результате использования в лечении больных сандостатина (октреотида).

На основании оценки полученных данных можно считать, что патоморфоз панкреонекроза под влиянием патогенетически направленной терапии с угнетающим влиянием лекарственных препаратов на синтез панкреатических ферментов [сандостатина (октреотида)] и комплекса активной детоксикационной терапии изменяется в направлении предотвращения прогрессирования ферментолиза вследствие ингибиции секреции, а также уменьшения масштабов деструкции и нагноения некротизированных тканей.

Таким образом, использование сандостатина (октреотида) в комплексном лечении больных панкреонекрозом показало его высокую эффективность, выразившуюся в угнетении секреторной функции ПЖ, что позволило добиться снижения осложнений и летальности; этот препарат следует считать необходимым компонентом комплексной терапии.

## Список литературы

1. Брискин Б.С., Рыбаков Г.С., Суплотова А.А. и др. Современные проблемы диагностики и лечения острого панкреатита. Всерос. научно-практ. конф. хирургов. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы и брюшной аорты. Пятигорск, 1999; 5–6.
2. Брискин Б.С., Рыбаков Г.С., Суплотова А.А., Помелов А.В. Сандостатин в хирургическом лечении болезней поджелудочной железы Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1999; 2: 46–47.
3. Бондаренко И.М. и др. Влияние сандостатина на внешнесекреторную функцию желудка, печени и поджелудочной железы. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1995; 5: 3, приложение 1: 36.
4. Гальперин Э.И., Чевокин А.Ю. О применении сандостатина в абдоминальной хирургии. Хирургия. 1994; 9: 45–46.
5. Дроздова А.С. Применение сандостатина при болезнях органов пищеварения. Рос. гастроэнтерол. журн., 1995; 1: 46–49.
6. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфранд Б.Р. и др. Оценка эффективности современных методов лечения деструктивного панкреатита. Анналы хир. гепатол., 1996; 1: 58–61.
7. Симаварян П.С. Некоторые аспекты патофизиологии панкреатитов. Дис. ... д-ра мед. наук. Ереван, 1973.
8. Пермяков Н.К., Титова Г.П. Структурные проявления фармакодинамики, антиферментов, цитостатиков и нейропептидов при лечении экспериментального панкреонекроза. Острый панкреатит. Сб. научных трудов ММСИ им. Н.А. Семашко. М. 1986; 14–20.
9. Титова Г.П. Морфогенез и лечебный патоморфоз панкреонекроза. Сб. трудов научно-практической конференции НИИ СП им. Н.Ф. Склифосовского. Актуальные проблемы диагностики и лечения осложнений панкреатита. Июнь 2000.
10. Bassi C. The role of somatostatin and analogues in the management of gastrointestinal diseases: prevention of complications following pancreatic surgery. 2nd United European Gastroenterology Week. Barcelona Juli 1993.
11. Buchker M.W., Binder M., Fries H. et al. Digestion 1994; 55, Suppl. 1: 16–19.
12. Kemmer T.P., Malferteiner P., Buechler M. et al. Aliment Pharmacol Ther. 1992; 6: 41–50.

13. Kohler E., Beglinger C. et al. Effect of new somatostatin analogue on pancreatic function in healthy volunteers. *Pancreas* 1986; 1: 154–159.

## ■ Регистрационная форма учета

### Экспериментально-клиническое обоснование эффективности применения сандостатина (октреотида) у больных с панкреонекрозом

Московский Государственный медико-стоматологический университет, отд. патоморфологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Брискин Бенуан Семенович – доктор мед. наук, профессор, зав. каф. хирургических болезней МГМСУ.

Титова Галина Павловна – доктор мед. наук, профессор, зав. отд. патоморфологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Рыбаков Граф Сергеевич – доктор мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней МГМСУ.

Халидов Омар Халидович – докторант кафедры хирургических болезней МГМСУ.

Суплотова Анна Александровна – аспирант кафедры хирургических болезней МГМСУ.

Адрес: 125438, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21, ГКБ № 50. Тел. 211-23-22.