

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

СОГЛАСОВАНО

**НАЧАЛЬНИК УПРАВЛЕНИЯ
НАУЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ**

О.Е.НИФАИТЪЕВ

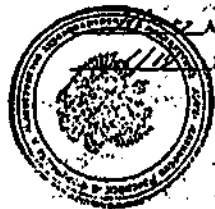
28.02. 1996 г.

УТВЕРЖДАЮ

**ПЕРВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ
МИНИСТРА**

А.М.МОСКВИЧЕВ

1996 г.



Озонотерапия в комплексе с УФ-облученной донорской плазмой позволяет корректировать гормонально-метаболический статус организма при остром панкреатите, влияя на характер течения воспалительного процесса, снижает процент гнойно-некротических осложнений. Настоящие методические рекомендации предназначены для врачей-хирургов, гастроэнтерологов.

Авторы:

О.Е. Колесова, Г.В. Леонтьева, С.М. Чудных,
И.Н. Марков, М.П. Ерохин

**НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО
ПАНКРЕАТИТА И ПРОФИЛАКТИКА ЕГО
ОСЛОЖНЕНИЙ
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

МОСКВА-1996

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения панкреатита является, одной; из актуальных в гастроэнтерологии и экстренной хирургии. За последние 20 лет заболеваемости возросла более, чем в сорок раз. Отмечающийся рост деструктивных форм панкреатита и его гнойно-некротических осложнений в постоперационном периоде, высокий процент полиорганной недостаточности и летальности свидетельствует о неэффективности традиционной терапии. В настоящее время признанной считается активная комплексная терапия, включающая лечение воспаления поджелудочной железы и панкреатогенного перитонита; предупреждение и лечение постнекротических осложнений. Однако, достаточно сложные патогенетические механизмы панкреатита, обусловленные особенностями структуры и функции поджелудочной железы, оставляют нерешенными многие вопросы тактики лечения острого панкреатита. Многолетний опыт, изучения воздействия физических факторов на организм (ИК-лазера, УФО, озона) позволил нам раскрыть механизмы «лечебных эффектов и разработать концепцию метаболической адаптации организма к повреждающим факторам. Основным теоретическим постулатом, основой этой концепции является поиск воздействий, позволяющих поддерживать гомеостатическое равновесие окислительно-восстановительного потенциала организма. При остром панкреатите (ОП) имеют место предпосылки для функциональной неполноценности механизмов саморегуляции равновесного состояния системы перекисного окисления липидов антиоксидантной системы (ПОЛ-АОС). В силу развития гипоксии смешанного генеза при ОП наблюдаются нарушения ритма смены фаз и длительности реакций адаптационно-компенсаторного характера, что обуславливает рецидивирующий характер данного заболевания. Учитывая, что в основе компенсаторных реакций лежит переключение метаболических путей на эволюционно древние, обладающие высокой энергоемкостью, мы обратили особое внимание на изучение роли глутатионовой системы в регуляции редокс-потенциала организма. С целью коррекции последнего, нами были апробированы в эксперименте и клинике различные факторы: УФО, озон, ИК-лазер, а также ряд фармпрепаратов — мексидол, оксибутират лития, блокаторы БАВ. Накопленный опыт применения этих

средств позволил разработать тактику коррекции нарушений метаболизма и процессов регуляции. Первичный прооксидантный сдвиг, индуцированный УФ-облученной плазмой (УФОП) или озонированным раствором 0,9% хлористого натрия (ОФР), необходим для стимуляции процессов детоксикации, активации некоторых защитных реакций противовоспалительной направленности (фагоцитоз, клеточный иммунитет), а ответная стимуляция АОС составляет основу для проявления таких клинических эффектов, как активация регенераторных процессов, улучшение центральной и периферической гемодинамики, дренажной функции лимфатического русла. Переключение метаболизма на обеспечение пластических потребностей организма приводит к формированию структурного следа долгосрочной компенсации в виде гипертрофии эндоплазматического ретикулума. Однако, стойкая структурная перестройка на внутриклеточном уровне может привести к фиксации нарушенной реактивности организма и его гормонально-метаболического статуса и составить основу про-грессирования гнойно-некротического процесса при панкреатите.

Основываясь на знании патогенеза ОП, мы предлагаем принципиально новый подход к патогенетически обоснованному лечению данного заболевания, базирующегося на коррекции нарушенного метаболизма за счет поддержания гомеостатического уровня окислительно-восстановительного потенциала организма.

С целью коррекции нарушенного гормонально-метаболического статуса и воздействия на характер течения воспалительного процесса, а также для профилактики гнойно-септических осложнений была патогенетически обоснована возможность применения озонотерапии в сочетании УФ-облученной лиофилизированной донорской плазмой (УФОП) и разработан метод лечения острого панкреатита и профилактики его осложнений.

НОВИЗНА

Разработаны принципы патогенетической терапии ОП, основанные на фазных колебаниях окислительно-восстановительного потенциала организма, позволяющего стабилизировать взаимодействие пяти регуляторных систем: нервной, гормональной, иммунной, протеолитической и антиоксидантной.

Отдельные тактические подходы к разработке способов лечения и профилактики гнойно-септических осложнений при ОП подтверждены авторскими свидетельствами.

"Способ лечения неинфекционных заболеваний печени, ос-ложненных механической желтухой". № 1174042, 1985 г. Колесова О.Е., Леонтьева Г.В., Чилингилов Р.Х. и др.

"Способ лечения острого панкреатита" № 1466760, 1988 г. Колесова О.Е., Чудных С.М., Марков И.Н. и др.

"Способ лечения функциональной кишечной непроходимости в послеоперационном периоде". № 1717153, 1991 г. Васильев И. Т., Колесова О.Е., Шевяков В.В., Чудных С.М. и др.

ОБОРУДОВАНИЕ

Для облучения донорской плазмы применяли ЛПО "Сигнал" г. Ленинград. Инструкция утверждена комиссией комитета по новой медицинской технике Управления по внедрению новых медицинских средств и новой медицинской техники МЗ СССР (прот. № 8- 1С /12, 1985 г.).

В аппарате для УФ облучения применяется лампа ДРБ-Р ртутная бактерицидная, мощностью 8 Вт, при длине волны 254, при поверхностной плотности потока излучения 2-3 МВт/см², 80% излучения приходится на длину 254 Н/ц.

Аппарат производится многосерийно. Для насыщения раствора хлористого натрия 0,9% озонем можно использовать медицинские озонаторные установки отечественного и импортного производства. Применяли раствор концентрации озона 4-5 мг/л.

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

В настоящее время острый панкреатит (ОП) рассматривается как заболевание, в основе которого ведущую роль играет ауто-агрессия ферментативной природы. Различают два вида аутоагрессии: протеазную или липазную, которая определяет геморрагический или жировой характер поражения поджелудочной железы. Характер некроза может быть: фокальным, внутриклеточным, ацинарным, лобарным или крупномасштабным с вторичными сосудистыми поражениями разной степени выраженности. Это оп-

ределяет функциональную недостаточность внутренних органов и многообразие клинических проявлений при остром панкреатите.

Наши экспериментальные исследования по изучению метаболических нарушений при данной патологии показали, что про-теазная или липазная аутоагрессия сопровождалась снижением энергетической эффективности окислительных процессов, повышением скорости ПОЛ и относительной недостаточностью анти-оксидантной защиты (АОЗ), развитием инсулиновой резистентности, переходящей в абсолютную инсулиновую недостаточность. При этом наблюдается снижение утилизации углеводов и переключение энергетического обмена преимущественно на ли-пидные субстраты. В дыхательной цепи важную роль играют процессы перекисного окисления жирных кислот и других субстратов, сопряженных с фосфорилированием. Увеличение в крови липидов (НЭЖК, холестерина, фосфолипидов, липопро-теидов) влияет на реактивность эффекторных клеток воспаления. Мобилизация механизмов неспецифической защиты повышает функциональную активность макрофагов, в результате которой может повышаться концентрация интерлейкина I. Мишенью последнего являются В-клетки поджелудочной железы, находящиеся в состоянии повышенной функциональной активности.

Энзимная токсемия, повышение концентрации биогенных аминов, продуктов ПОЛ, активных форм кислорода, простаглан-динов в крови и активация каллекреин-кининовой системы служит причиной нарушения микроциркуляции. Циркуляторная гипоксия усугубляет гипоксическое состояние органа вследствие присоединения к ней цитотоксической.

Гипоксия смешанного генеза способствует недостаточности энергопродуцирующих систем вследствие разобщения дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях, усиления гликолитических процессов.

Изученные этапы развития ОП показали, что в системе, обеспечивающей быструю адаптацию поджелудочной железы (ПЖ) к меняющимся условиям функционирования, центральное место занимает печень.

Исходя из общности фило- и онтогенеза этих органов, из тесной взаимосвязи их функций, мы разработали тактику комплексной терапии ОП, позволяющую корректировать метаболиче-

ские нарушения в печени и ПЖ. С целью коррекции нарушений нервно-гуморальной регуляции секреторного процесса и деятельности мембраносвязанных ферментных систем в комплексную терапию включили такие факторы как УФО плазмы, озонированный раствор хлористого натрия 0,9%. Данные факторы позволяют стабилизировать редокс-потенциал через активацию глута-тионовой системы, стабилизировать процессы катаболизма НЭЖК, стероидов, что способствует снятию инсулиновой рези-стентности.

Вместе с тем, эти факторы стимулируют прямое окисление глюкозы по пентозо-фосфатному пути, снижают активность гли-колитических процессов, усиливают синтез гликогена в печени, что способствует стимуляции секреторной функции В-клеток. Отмеченное повышение концентрации глутатиона в печени оказывает существенное влияние на скорость свободно-радикальных реакций, синтетических процессов в печени, одновременно обеспечивая стабилизацию структурно-функционального состояния цитоплазматических мембран, что активизирует энергетические, детоксикационные процессы и синтез простагландинов в эндо-плазматическом ретикулуме. Они же оказывают существенное влияние на вегетативную регуляцию метаболизма в поджелудочной железе.

Таким образом, в корригирующей терапии окислительно-восстановительного потенциала организма при остром панкреатите принципиальным является включение окислителей озонированного раствора и УФОП с целью коррекции АОС, позволяющей повысить энергетическую эффективность окислительных процессов и тем самым обеспечить адекватную мобилизацию механизмов неспецифической защиты и пластического обмена.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

1. Устранение энергетического дефицита, обусловленного гипоксией смешанного генеза.
2. Целенаправленное воздействие на глутатионовую систему, играющую роль регулятора внутриклеточного потенциала.
3. Ориентация внутриклеточного метаболизма глюкозы по вспомогательным путям: пентозофосфатному пути и УДФГ -

циклу уроновых кислот и гликогенеза, что обуславливает активизацию процессов детоксикации, регенерации и восстановления нарушенной центральной и периферической гемо- и лимфодинамики.

4. Переключение внутриклеточного метаболизма на окисление жирных кислот по пути ферментативного НАДФ-Н₂ зависимого ПОЛ, которое активизирует клеточный иммунитет, обеспечивает бактерицидный эффект за счет активации системы фагоцитов, клеточного звена иммунитета.

5. Восстановление нарушенного гемостаза (активация цикло-оксигеназой синтеза циклических эндоперекисей — простагландин-а, тромбксана, простагландинов и снижение концентрации продуктов липооксигеназы — лейкотриенов), что влияет на динамику воспалительного процесса и функциональное состояние гладкомышечных клеток сосудов и полых органов.

6. Целенаправленное воздействие на внутриклеточный метаболизм с целью изменения физико-химического состояния фос-фолипидов цитоплазматических мембран; реактивности рецеп-торного аппарата клеток.

7. Направленное изменение гормонального профиля организма путем модуляции окислительно-восстановительного потенциала организма.

8. Коррекция метаболических процессов в печени — центральном органе химического гомеостаза, осуществляющем регуляцию гормонально-метаболического статуса организма.

МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

В комплексной терапии ОП у больных с различными формами заболевания для коррекции метаболических нарушений применялись озонированный раствор хлористого натрия 0,9% (ОФР) и УФ-облученная лиофилизированная донорская плазма (УФОП).

По нашему мнению, тяжесть течения воспалительного процесса можно контролировать по уровню энзимной токсемии и индексу эндогенной интоксикации. Всем больным также проводили динамическое ультразвуковое исследование, которое позволяло не только проследить за ходом патологических процессов в поджелудочной железе, но и своевременно выявить гнойные ос-

ложнения, а иногда, диагностическую процедуру дополняли лечебной манипуляцией — пункцией жидкостных образований сальниковой сумки и забрюшинного пространства.

У больных с средней тяжестью процесса (клиническая форма — отечный панкреатит) применяли однократное введение ОФР с концентрацией озона 4-5 мг/л в объеме 400 мл под контролем биохимических исследований: оценки общей антиоксидантной активности плазмы хемилюминесцентным методом, концентрации глутатиона, каталазной активности. Отсутствие через сутки динамики этих величин после введения ОФР являлось показанием к повторному введению вышеназванной дозы. Максимально проводилось до 3 сеансов.

Введение ОФР позволяет купировать приступ, снизить индекс эндогенной интоксикации, активность липазы, ВАЭ — эсте-разной активности, концентрацию трипсина, нормализовать содержание глюкозы в крови, стабилизировать температуру тела, улучшить общее самочувствие пациента.

У больных с нарастающей энзимной токсемией и эндогенной интоксикацией, обусловленной полиорганной недостаточностью, а также переходом заболевания в фазу постнекротических осложнений с развитием ложных кист, абсцессов, флегмон забрюшинного пространства, когда адекватное хирургическое лечение не может быть успешным без стимуляции детоксикационной функции печени, процессов регенерации и репарации. Озонотерапию применяли в комплексе с УФОП. Это позволяло корригировать метаболические процессы в печени.

С помощью аппарата "Изольда" облучали разведенную в стерильном физиологическом растворе лиофилизированную плазму. Лиофилизированная плазма выбрана потому что имеет постоянный белковый и липидный состав. Нативная донорская плазма менее подходит, т.к. уровень НЭЖК колеблется в ней в широких пределах, что не позволяет получить постоянный уровень гидроперекисей при УФ-облучении. При отсутствии лиофи-лизированной плазмы использовали иногда раствор альбумина, который облучали в том же режиме, поддерживая облученность плазмы до 120-216 Дж/м² при длине волны 254 нм. Плазму вводили из расчета 1 мл на кг массы тела в локтевую вену со скоростью 30-40 капель в минуту. Введение УФОП позволяло стимулировать секреторно-экскреторную функцию печени. При радионуклидной

гепатографии уже на 5-6 день отмечалась нормализация функции печени.

В этой группе больных схема всей корригирующей терапии была такова: до хирургического лечения вводили 400 мл ОФР с концентрацией 4-5 мг/л, а после операции делали внутривенное вливание УФ-облученной плазмы из расчета 1 мл плазмы на кг массы тела, на второй день повторяли сеанс озонотерапии, при тяжелом состоянии повторяли введение ОФР и на третий день. Однократное введение УФОП обладает пролонгированным действием, производит стойкий эффект, сохраняющийся в течение месяца, поэтому повторное введение УФОП можно проводить с интервалом в 2-3 недели.

При панкреатогенном перитоните при лапароскопии применяли ОФР для санации брюшной полости (от 50 мл) с той же концентрацией озона, а после операции делали внутривенную инфузию УФОП. Эффективность применения УФОП, кроме ра-дионуклидной гепатографии оценивали по биохимическим тестам: ЛДГ, АСТ, АЛТ, у-ГТП, а также по динамике продуктов ПОЛ/ДК (диеновых конъюгатов или оснований Шиффа), концентрация серотонина, глутатиона и индекса эндогенной интоксикации.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

УФОП и озонотерапия являются неспецифическими методами воздействия на организм, стимулирующими его защитные и приспособительные реакции.

Об эффективности проводимой терапии судили по клиническим данным (купирование болевого синдрома, диспепсических явлений, разрешения пареза кишечника, нормализация температуры тела) и по результатам ультразвукового обследования за течением патологического процесса, а также по динамике показателей целого спектра биохимических тестов: определение липазной, антитриптической активности, концентрации трипсина, инсулина, с-пептида, глюкозы, концентрации продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, оснований Шиффа), глутатиона, серотонина, а также индекса эндогенной интоксикации.

Для объективной оценки эндогенной интоксикации у боль-

ных с острым панкреатитом, мы ввели индекс, отражающий отношение ДК и СМ. Данный индекс учитывает динамику концентраций ДК и СМ одновременно. В норме индекс эндогенной интоксикации равен 1,2-1,3. Повышение индекса до 3,0 и выше является плохим прогностическим признаком, свидетельствующим о малой эффективности проводимого лечения. Снижение индекса до 2,0 и ниже в процессе лечения указывает на адекватность комплексной терапии и, как правило, позволяет обойтись без оперативного вмешательства.

Адекватность режима воздействия контролировалась скрининг-тестами: определением интенсивности хемилюминесцентного свечения плазмы (или концентрацией ДК), концентрации глутатиона (или SH-групп), каталазной активности. В экстренных случаях можно ограничиться определением только хемилюминесцентной активности плазмы, отражающей ее общую антиоксидантную активность.

Однако, учитывая специфику этих факторов, (фото-окислители НЭЖК, фосфолипидов и ингибитор SH-групп) следует избегать передозировки, отрицательное действие которой может проявиться отсрочено в виде хронических неспецифических дегенеративных изменений в наиболее уязвимых органах — легких, сердечно-сосудистой системе. Следовательно, наличие хронических заболеваний указанных органов является фактором риска при неправильно выбранной дозировке.

ПОКАЗАНИЯ

Применение УФ-облученной лиофилизированной плазмы противопоказано при онкологических заболеваниях, а также при наличии доброкачественных новообразований с тенденцией к озлокачествлению.

Противопоказано использование озонированного изотонического раствора при субкомпенсированных и декомпенсированных формах заболевания печени, почек, легких.

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Использование УФ-облученной лиофилизированной плазмы, а также озонированного изотонического раствора хлористо-

го натрия в комплексе с другими лечебными мероприятиями позволяет ускорить коррекцию нарушенного метаболизма у больных с острым панкреатитом и получить ряд положительных клинических эффектов без применения или при снижении дозировок таких дефицитных дорогостоящих .фармпрепаратов, как ингибиторы протеаз, цитостатики, антибиотики, иммуномодуляторы и др.

Включение указанных факторов в традиционную комплексную терапию позволяет сократить сроки пребывания больных в стационаре, снизить процент инвалидизации, уменьшить число летальных исходов, а в некоторых случаях вообще избежать хирургического вмешательства.