

В.И. ГАВРИЧЕНКО<sup>1</sup>, З.А. ДУНДАРОВ<sup>2</sup>

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ДИСПОРТ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

УЗ «Брестская городская больница скорой медицинской помощи»<sup>1</sup>

УО «Гомельский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>,

Республика Беларусь

Авторы изучили возможности эндоскопической релаксации большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) препаратом «Диспорт», содержащим ботулинический токсин, при местном эндоскопическом введении препарата в область сосочка больным острым панкреатитом. Метод применялся у 19 пациентов с отёчной формой острого панкреатита, каждому из которых при первичном эндоскопическом исследовании в первые сутки от момента поступления в стационар в область БСДК инъецировано от 60 до 100 ед. препарата. Методика является простой в исполнении, малотравматичной, патогенетически обоснованной, не требует дополнительного оснащения и навыков от эндоскопистов. Она не имеет строгих противопоказаний и является эффективным и безопасным лечебным мероприятием. Использование метода позволило улучшить результаты лечения больных острым панкреатитом.

*Ключевые слова:* большой сосочек двенадцатиперстной кишки, малоинвазивные вмешательства, диспорт

The authors have studied the possibilities of the endoscopic relaxation of the major duodenal papilla with the preparation “Dysport” containing botulinum toxin in case of preparation local endoscopic injecting in the region of the papilla in patients suffering from acute pancreatitis. The method was used in 19 patients with edematous form of acute pancreatitis, to whom 60–100 units of the preparation were injected in the region of the major duodenal papilla during the initial endoscopic investigation in 24 hours after admission to the in-patient department. The method is rather simple to be performed and causes few traumas; it is pathogenetically grounded and doesn't require any additional equipment and skills from endoscopists. It hasn't any strict contraindications and is rather an effective and safe method of treatment. Use of this method has permitted to improve treatment results of the patients with pancreatitis.

*Keywords:* major duodenal papilla, minor-invasive interventions, Dysport

### Введение

С развитием эндоскопической техники и накоплением опыта работы с ней расширяется интерес хирургов к применению малоинвазивных методик в экстренной хирургии [1]. Особенно перспективными малоинвазивные вмешательства представляются в комплексном лечении острого панкреатита (ОП), так как, по мнению большинства хирургов, открытые хирургические вмешательства оправдывают себя только при наличии у больного осложне-

ний ОП [2, 3]. До наступления последних лечебная тактика должна быть максимально консервативной с применением малоинвазивных и лапароскопических методов лечения. При этом основное внимание уделяется купированию синдрома эндогенной интоксикации, регрессии воспалительного процесса в поджелудочной железе (ПЖ), а также ликвидации последствий этого воспаления с целью предотвращения развития осложнений [3, 4]. Влияние же на патогенетические звенья патологического процесса в пораженном органе в основной сво-

ей массе сводится к общей парентеральной медикаментозной терапии, эффект от которой часто кратковременный или настолько низкий, что при всей интенсивности проводимого лечения заболевание прогрессирует до возникновения осложнений. При этом арсенал методов и средств у хирургов ограничен и сводится в основном к общим мероприятиям, недостаточно влияющим на этиопатогенетические звенья патологического процесса, разворачивающегося в пораженном органе. Используемые в настоящее время методы лечения не позволяют в должной мере улучшить исходы ОП.

Известно, что в ряде случаев острого билиарного и алкогольного панкреатита одним из пусковых моментов является длительный спазм БСДК [5]. Одним из факторов его возникновения служит прохождение через БСДК микролитов желчи, вызывающих его стойкий спазм [6, 7]. По данным ряда авторов микрохолелитиаз является причиной ОП в 74–87,5% случаев [8, 9, 10]. Причем в первые сутки панкреатической атаки микролиты в желчи обнаруживаются у 80% больных [11]. Если учесть тот факт, что за последние 40 лет заболеваемость холелитиазом удваивается каждые 10 лет, следует ожидать и значительного прироста острых и хронических форм панкреатита билиарного генеза [12, 13].

Предлагаемые в настоящее время методы медикаментозного воздействия на БСДК, инструментальные методы, такие как эндоскопическая баллонная дилатация или эндоскопическая папиллосфинктеротомия зачастую недостаточно эффективны, трудно выполнимы, либо сопряжены с опасностью развития серьезных осложнений [14].

**Целью** нашего исследования явилось изучение возможности применения и оценка эффективности препарата «Диспорт», содержащего токсин ботулизма, для

релаксации мышечного аппарата БСДК у больных ОП, в патогенезе которых имеется его стойкий спазм.

### Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 44 больных с острым панкреатитом. При поступлении в стационар пациентам проводился диагностический комплекс, включающий общеклинические и биохимические анализы, УЗИ органов брюшной полости, фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС). Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноз развития заболевания проведены по динамической шкале Третьяка С.И. и соавт., 2001. Сумма баллов по этой шкале у всех отобранных пациентов колебалась от 2 до 3, что соответствует среднетяжелому состоянию. Все больные получали терапию, включающую спазмолитики, обезболивающие препараты, в том числе наркотические анальгетики (промедол), препараты, подавляющие секрецию поджелудочной железы (октреотид, сандостатин). Проводилась коррекция гиповолемии и микроциркуляторных нарушений, детоксикация, антибактериальная терапия, физиотерапевтическое лечение. Все перечисленные мероприятия входят в комплекс лечения ОП согласно протоколам обследования и лечения, утвержденным МЗ РБ. Изучаемые больные разделены на 2 группы, которые были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести основного и сопутствующих заболеваний. В первую группу (n=25) вошли больные получавшие лечение согласно протоколам МЗ РБ. Вторую группу (n=19) составили больные с ОП, в комплексе лечения которых был применен способ релаксации БСДК разработанный авторами (изобретение № 11365 от 01.07.2008). Сущность его заключается в применении для релаксации мышечного аппарата БСДК миорелаксанта местного

действия препарата «Диспорт», действующим началом которого является токсин Clostridium botulinum типа А. Токсин блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, что приводит к мышечной релаксации в области введения препарата. Введение препарата в область БСДК выполняли путем инъекции с помощью эндоскопического инжектора во время проведения ЭФГДС при поступлении пациентов в стационар. При этом вкол иглы инжектора производится в продольную складку нисходящего колена ДПК. Инъекцию препарата можно произвести с помощью обычного торцевого гастроскопа. Эффективность действия препарата «Диспорт» на мышечные элементы БСДК доказана в экспериментальном исследовании на животных [15]. Контрольной группой явились больные, поступившие для планового оперативного лечения с хроническим калькулезным холециститом, обследованные в дооперационном периоде (n=21).

Развитие и течение заболевания оценивали по клиническим, инструментальным и лабораторным данным. Всем больным проводился динамический мониторинг объема желчного пузыря (ЖП), как показателя, отражающего колебания давления в желчевыводящих путях (ЖВП). Измерения проводились натощак в суточном промежутке с 9 до 10 часов утра. Проводился также мониторинг клинических и лабораторных признаков.

Все полученные данные были обработаны с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0. Для определения нормальности распределения числовых показателей был применен критерий Колмогорова-Смирнова. Оценку статистической значимости различий показателей и рассматриваемых выборок производили с использованием критерия Стьюдента-Фишера. Данные в тексте и в таблицах приведены в виде  $M \pm m$ . Достоверность различий анализировали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар все средние значения выбранных показателей первой и второй групп достоверно отличались от показателей контрольной группы и не имели достоверных отличий между собой (таблица 1).

Из табл.1 видно, что у больных ОП уже в первые сутки отмечается существенное, статистически значимое увеличение ЖП, свидетельствующее о развивающейся внутрипротоковой желчной гипертензии, как следствие стойкого спазма БСДК. Отмечено также повышение уровня лейкоцитов и СОЭ.

Выраженные различия между показа-

Таблица 1

#### Показатели исследуемых групп к концу первых суток лечения в стационаре ( $M \pm m$ )

Показатели	Контрольная группа	Первая группа	Вторая группа	p**
Объем ЖП (см <sup>3</sup> )	50237,47±2911,69	63162,4±1831,42*	62352,05±3335,05*	0,46
Количество лейкоцитов (×10 <sup>9</sup> /л)	7,06±2,2	14,03±2,14*	13,0±2,2*	0,18
СОЭ (мм/ч)	20±1,1	30,04±3,67*	30,53±1,4*	0,66

\* - p < 0,05 по отношению к контролю;

\*\* - уровень p при сравнении показателей 1 и 2 групп.

**Показатели исследуемых групп к концу вторых суток лечения в стационаре (M±m)**

Показатели	1 группа	2 группа	p
Объем ЖП (см <sup>3</sup> )	60948,16±1697,66	54843,68±2653,67	<0,001
Количество лейкоцитов (×10 <sup>9</sup> /л)	14,7±2,21	11,96±2,17	<0,001
СОЭ (мм/ч)	35,2±3,8	36,4±1,86	>0,05

телями первой и второй групп начинаются со вторых суток лечения в стационаре (таблица 2).

Ежесуточные изменения объема ЖП представлены на рисунке 1.

Рисунок 1 демонстрирует, что после введения препарата «Диспорт» давление в ЖВП начинает снижаться с первых суток после введения препарата. Средние значения объема ЖП уменьшаются к 3–4 суткам до своих минимальных значений, не имеющих достоверных отличий от контрольной группы, т.е. к этому времени гипертензии в ЖВП уже нет. При традиционном лечении снижение средних значений объема ЖП происходит гораздо позже и достигает минимальных значений, достоверно не отличающихся от контроля, к 7

суткам, что, соответственно, отражает гидродинамические процессы в ЖВП этой группы пациентов. С этого момента, т.е. с недельного пребывания пациентов на стационарном лечении, достоверных различий между средними значениями объема желчного пузыря между группами и в сравнении с контролем уже нет.

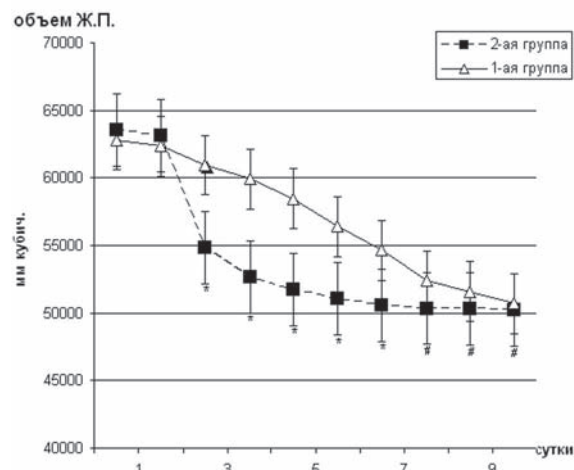
На рисунке 2 представлена динамика лейкоцитоза в исследуемых группах, отражающего степень происходящих воспалительных изменений в организме больных.

Рисунок 2 наглядно демонстрирует, что количество лейкоцитов в группе больных, которым применена предложенная методика, начинает уменьшаться со вторых суток лечения, в отличие от группы с традиционным лечением, где снижение количе-

**Рис. 1.** Изменения средних значений объемов желчного пузыря в исследуемых группах:

\* - достоверность различий между группами:  $p < 0,05$ ;

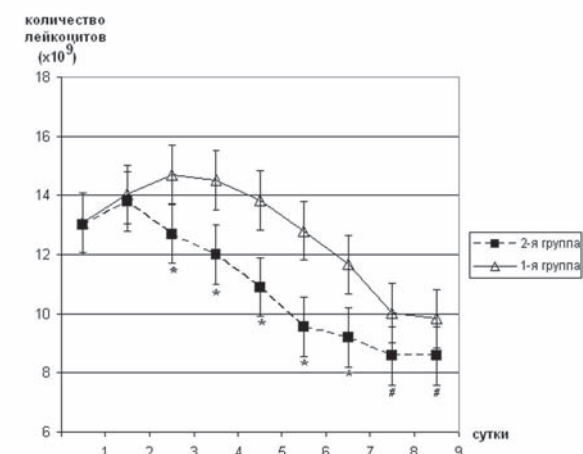
# - достоверность различий между группами и по отношению к контролю:  $p > 0,05$



**Рис. 2.** Динамика средних значений лейкоцитоза в исследуемых группах:

\* - достоверность различий между группами:  $p < 0,05$ ;

# - достоверность различий между группами и по отношению к контролю:  $p > 0,05$



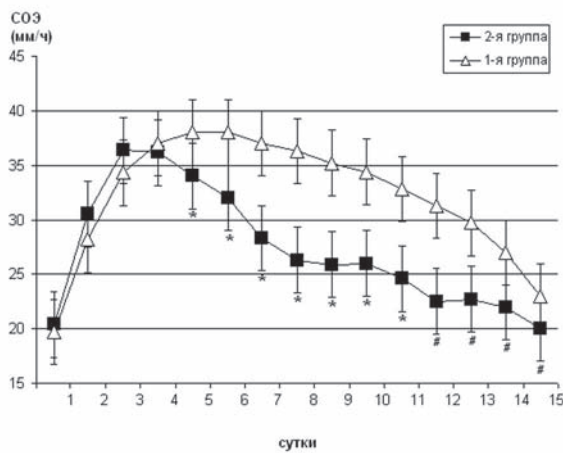


Рис. 3. Динамика средних значений СОЭ в исследуемых группах:

\* - достоверность различий между группами:  $p < 0,05$ ;

# - достоверность различий по отношению к контролю:  $p > 0,05$

ства лейкоцитов происходит с 3–4 суток.

Динамика средних значений скорости оседания эритроцитов (СОЭ) также подтверждает тот факт, что воспалительные процессы в группе больных, которым в область БСДК вводился диспорт, регрессируют быстрее и начинаются эти изменения раньше (рис. 3).

Предложенная тактика позволила купировать острые явления панкреатита у всех 19 больных второй группы в течение 1–3 суток от момента поступления в стационар. В первой группе острые явления купировались в течение 3–7 суток, причем у 6 (24%) пациентов процесс прогрессировал, вплоть до исхода в геморрагический (3 пациента), жировой (2 пациента) или смешанный (1 пациент) панкреонекроз, что подтверждено диагностической лапароскопией.

Сравнение полученных результатов лабораторных и инструментальных исследований демонстрирует ускоренное купирование патологического процесса у пациентов второй группы. Не отмечено случаев прогрессирования процесса до некротических форм. При применении методики вве-

дения препарата «Диспорт» в область БСДК, не отмечено осложнений, связанных с проведением самой манипуляции, как это бывает во время или после проведения эндоскопической папиллосфинктеротомии или баллонной дилатации БСДК, что полностью отвечает принципам малой травматичности, адекватности, экономичности.

Таким образом, введение ботулинического токсина в область БСДК приводит к быстрой и достаточно выраженной релаксации его мышечного аппарата с ликвидацией желчной и панкреатической протоковой гипертензией, что является патогенетически обоснованным, эффективным лечебным методом.

## Выводы

1. Предложенная методика релаксации БСДК больным с ОП препаратом «Диспорт» является эффективным и безопасным лечебным мероприятием.

2. Метод является простым в исполнении, не требует дополнительного оборудования, новых навыков от эндоскопистов и не имеет строгих противопоказаний.

3. Метод отличается малой травматичностью, что согласуется с современными подходами к тактике лечения ОП, патогенетически обоснован, может быть рекомендован для более широкого использования в хирургической практике.

4. Использование метода позволило улучшить результаты лечения больных отёчной формой ОП. У пациентов, которым был применен метод, не было прогрессирования основного заболевания и не возникло осложнений, связанных с проведением самой манипуляции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ермолов, А. С. Перспективы внедрения малоин-



- вазивных методов при неотложных состояниях / А. С. Ермолов, А. А. Гуляев, К. Г. Жестков // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – Т. 2. – С 40-41.
2. Баранов, Е. В. Методы лечения гнойных осложнений некротизирующего панкреатита / Е. В. Баранов, А. М. Федорук, А. Е. Щерба // Проблемы хирургии в современ. условиях: материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь. – Гомель, 2006. – С. 32.
3. Наш опыт хирургического лечения деструктивного панкреатита / Ж. А. Ахмитов [и др.] // Проблемы хирургии в современ. условиях: материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь. – Гомель, 2006. – С. 26-27.
4. Бибик, И. Л. Псевдокисты поджелудочной железы как осложнения острого деструктивного панкреатита / И. Л. Бибик, Н. Е. Николаев, В.В. Остапенко // Проблемы хирургии в современ. условиях: материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь. – Гомель, 2006. – С. 48.
5. Данилов, М. В. Хирургия поджелудочной железы / М. В. Данилов, В. Д. Федоров. – М.: Медицина, 1995. – 17 с.
6. Роль желчного микролитиаза в патогенезе острого панкреатита / С. С. Чубенко [и др.] // Сучасна гастроэнтерология. – 2003. – № 2 (12). – С. 47-49.
7. Klor, H. U. Biliary microlithiasis: a common cause of chronic pancreatitis and dia-betis melitus (type 3c) / H. U. Klor, P. D. Hardt // Chron. Pancreat. – Berne, 2000.
8. Бородач, А. В. Морфофункциональные особенности большого дуоденального сосочка и сфинктера Одди / А. В. Бородач // Анналы хирург. гепатологии. – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 146-151.
9. Губергриц, Н. Б. Билиарный сладж: констатировать или лечить? / Н.Б. Губергриц, Бен Хамида Макрем Бен Мекки // Сучасна гастроэнтерология. – 2005. – № 4 (24). – С. 13.
10. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment / P. A. Testoni [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, N 7. – P. 1702-1707.
11. Chemical composition of gallbladder sludge in patients after bone marrow transplantation / C. W. Ko [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91. – P. 1207-1210.
12. Дюспаталин в лечении заболеваний органов пищеварения: обзор литературы и результаты собственных исследований / И. И. Дегтярева [и др.] // Сучасна гастроэнтерология. – 2003. – № 2 (12). – С. 76-80.
13. Эффективность применения холивера при заболеваниях гепатобилиарной системы / И. И. Дегтярева [и др.] // Сучасна гастроэнтерология. – 2003. – № 3 (13). – С. 51-55.
14. Калинин, А. В. Дисфункции сфинктера Одди и их лечение / А. В. Калинин // Русский медицинский журн. – 2003. – Т. 11, № 27.
15. Морфологические изменения, происходящие со структурами большого сосочка двенадцатиперстной кишки собаки после введения в его область препарата, содержащего ботулинический токсин / З. - А. Дундаров [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2008. – № 1 (15). – С. 112-117.

**Адрес для корреспонденции**

224000, Республика Беларусь,  
г. Брест, ул. Ленина 15,  
УЗ «Брестская городская больница  
скорой медицинской помощи»,  
тел. раб. +375 162 23-82-98  
тел. моб. +375 29 625-00-16  
e-mail: vgavri@rambler.ru  
Гавриченко В.И.

*Поступила 19.12.2008 г.*