

## **ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

**С.Г. Афанасьев, С.В. Авдеев, А.В. Августинович, А.В. Пак**

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск  
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru*

Проведено проспективное исследование эффективности использования октреотида-депо с целью профилактики острого послеоперационного панкреатита при хирургических вмешательствах по поводу рака желудка II–III стадии. В исследование включено 54 пациента, получивших хирургическое лечение с лимфодиссекцией D2. В основной группе (28 больных) за 7 дней до оперативного вмешательства однократно вводился октреотид-депо в дозе 20 мг, дополнительно панкреатопротективная терапия не проводилась. В контрольной группе 26 пациентам получили октреотид и ингибиторы протеаз в стандартных дозировках во время и в послеоперационном периоде. После оперативного вмешательства в основной группе уровень ферментемии был статистически значимо меньше, чем в контрольной группе. При профилактическом применении пролонгированной формы октреотида отмечается статистически значимое снижение частоты послеоперационных осложнений, патогенетически связанных с операционным повреждением поджелудочной железы, таких как острый послеоперационный панкреатит, реактивный левосторонний плеврит, стойкий парез кишечника.

Ключевые слова: рак желудка, хирургическое лечение, острый послеоперационный панкреатит, профилактика послеоперационных осложнений, октреотид-депо.

### **PREVENTION OF ACUTE POSTOPERATIVE PANCREATITIS IN SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC CANCER**

**S.G. Afanasyev, S.V. Avdeev, A.V. Avgustinovich, A.V. Pak**

*Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk  
12/1, Savinykh Street, 634028-Tomsk, e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru*

The prospective study of the efficacy of octreotide-depo was carried out to prevent acute postoperative pancreatitis in surgical treatment of stage II-III gastric cancer. The study included 54 patients who underwent surgery with D2 lymphodissection. The study group patients (n=28) received octreotide-depo at a single dose of 20 mg given 7 days before surgery. No additional pancreatoprotective therapy was administered. The control group patients (n=26) received octreotide and protease inhibitors in standard doses during surgery and in postoperative period. The level of enzymaemia after surgery was significantly less in the study group than in the control group. Prophylactic use of long-acting form of octreotide resulted in a statistically significant reduction in the frequency of postoperative complications pathogenetically related to surgical pancreatic injury, such as acute postoperative pancreatitis, reactive left-sided pleuritis and stable intestinal paresis.

Keywords: gastric cancer, surgical treatment, acute postoperative pancreatitis, prevention of postoperative complications, octreotide-depo.

Острый послеоперационный панкреатит (ОПП) является одним из самых тяжелых и трудно прогнозируемых осложнений в абдоминальной хирургии, он встречается у 14–27 % больных, которым выполнены операции на соседних с поджелудочной железой органах – желудке и двенадцатиперстной кишке [11, 12]. За последние 20 лет, несмотря на совершенствование хирургической техники и появление новых фармакологических пре-

паратов существенно снижения частоты ОПП не происходит [4, 13, 16]. Своевременная диагностика этого опасного осложнения затруднена вследствие стертости клинической картины на фоне основного заболевания и предшествующего оперативного вмешательства. В то же время ОПП характеризуется ранним появлением некротических и гнойных осложнений со стороны поджелудочной железы, брюшной полости и забрюшинного пространства, что, в конечном

итоге, неблагоприятно сказывается на течении послеоперационного периода – летальность при деструктивных формах ОПП может достигать 85 % [8, 15].

В этиологии ОПП общепризнанной является роль травмы поджелудочной железы. При радикальных операциях по поводу рака желудка перигастральная лимфодиссекция (ЛД) в объеме D2 может являться дополнительным пусковым механизмом развития ОПП. По данным различных авторов, в основном представляющих западноевропейские клиники, послеоперационные осложнения при ЛД D2 встречаются в 28–46 %, из них наиболее частыми являются недостаточность швов анастомозов, поддиафрагмальные абсцессы и панкреатогенные осложнения [17–19]. Однако по мере накопления «хирургического опыта» и совершенствования оперативной техники отмечается снижение частоты подобных осложнений, о чем в частности сообщают голландские хирурги [5, 20, 21]. По результатам наших исследований, частота развития деструктивного послеоперационного панкреатита составляет около 5 %, в то время как транзиторное повышение уровня ферментов поджелудочной железы в крови наблюдаются более чем у 50 % оперируемых больных [2, 10]. Следует отметить, что гиперферментемия, как неизбежное следствие интраоперационной травмы поджелудочной железы, даже без клинической реализации ОПП, усиливает тяжесть синдрома системной воспалительной реакции у оперированных больных и может являться пусковым механизмом в развитии тяжелых экстрапанкреатических осложнений, в первую очередь со стороны респираторной и сердечно-сосудистой системы [1, 9]. С этих позиций необходимость проведения эффективной панкреатопротекции в периоперационном периоде особенно актуальна.

В последние годы в комплексном лечении острого послеоперационного панкреатита широко применяются методики подавления ферментативной активности поджелудочной железы в интра- и послеоперационном периодах. Они предусматривают использование препаратов, подавляющих активность ферментов в крови. Ингибиторы протеаз (препараты аprotинина – контрикал, трасилол и гордокс) инактивируют

трипсин, химотрипсин, плазмин, калликреин, но практически не влияют на их синтез [8, 12]. Одним из перспективных направлений в хирургической гастроэнтерологии является предоперационная профилактика ОПП, с использованием блокаторов экзокринной функции ПЖ – сандостатина, октреотида. В литературе в целом положительно оценивается их эффективность [3, 14]. В этой связи особый интерес вызывает превентивное применение пролонгированной формы соматостатина – октреотида-депо, который обладает большинством эффектов соматостатина, но имеет более благоприятные фармакокинетические свойства, в первую очередь обеспечивает постоянную концентрацию препарата в крови на протяжении 28 сут при однократном введении [7].

**Цель исследования** – изучить эффективность применения октреотида-депо для профилактики послеоперационного панкреатита при радикальных оперативных вмешательствах у больных раком желудка.

#### **Материал и методы**

В исследование были включены 54 больных операбельным раком желудка (РЖ) II–III стадии, из них – 32 (59,3 %) мужчины, 22 (40,7 %) – женщины в возрасте от 30 до 75 лет (средний возраст –  $53,4 \pm 4,3$  года), которые получили радикальное хирургическое лечение в период с января 2009 г. по май 2011 г. Оперативное лечение и анестезиологическое пособие во всех случаях осуществлялись одной бригадой хирургов и анестезиологов. Наиболее часто опухолью поражен пилороантральный отдел – у 21 (38,9 %) пациента, рак тела желудка выявлен у 18 (33,3 %), рак проксимального отдела желудка – у 7 (12,9 %), тотальное или субтотальное поражение органа – у 8 (14,9 %) больных. Практически у всех пациентов диагностирована аденокарцинома различной степени дифференцировки – 51 (94,4 %) наблюдение, в остальных случаях выявлен перстневидноклеточный рак. Все больные были разделены на две репрезентативные группы, формирование групп проводилось проспективно, методом «случай-контроль». По основным прогностическим критериям (пол, возраст, наличие сопутствующей патологии, стадия и распространенность опухоли,

левого процесса) сравниваемые группы были однородны.

В основную группу вошли 28 пациентов (51,9 %), получивших однократную инъекцию октреотид-депо 20 мг за 7 дней до операции с целью подавления внешней секреторной активности поджелудочной железы. Дополнительно антиферментные и антисекреторные препараты в периоперационном периоде не использовались.

В контрольную группу включено 26 (48,1%) больных, получивших стандартную терапию, включающую применение октреотида в дозе 100 мг подкожно и гордокса – 100 тыс. Ед внутривенно во время операции (на наиболее травматичном интраоперационном этапе – выполнения ЛД). В послеоперационном периоде пациенты получали гордокс – 100 тыс. Ед внутривенно 3 раза в день и октреотид – 100 мг 3 раза в день до нормализации уровня ферментемии.

У всех больных на протяжении периоперационного периода проводился контроль ферментемии, определялся уровень амилазы, липазы, щелочной фосфатазы по стандартным методикам [6] до операции, во время оперативного вмешательства (на этапе выполнения перигастральной ЛД), на 1, 3, 5-е сут после операции, дальнейшие сроки – по показаниям. Дополнительными критериями оценки эффективности профилактики ОПП являлись следующие клинко-инструментальные данные: общеклинический анализ крови, амилаза отделяемого по дренажам, температура тела, результаты УЗИ поджелудочной железы; оценивалось наличие признаков наружных панкреатических свищей, гнойно-септических и других внутрибрюшинных осложнений, моторно-эвакуаторных нарушений ЖКТ. Диагноз острого послеоперационного панкреатита выставлялся в

случае сочетания субъективных (боль в области железы, тошнота и т.д.) и объективных (повышение амилазы крови, лейкоцитоз, повышение температуры тела, наличие ультразвуковых симптомов панкреатита) признаков.

Статистическая обработка данных проведена с использованием разработанной базы данных в программе Microsoft Access 2000 и программы Statistica 6. Для оценки различий показателей в сравниваемых группах использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

### Результаты и обсуждение

Всем больным, включенным в исследование, выполнены радикальные операции с обязательной перигастральной лимфодиссекцией в объеме D2. В половине случаев (27 больных) осуществлены субтотальные дистальные резекции желудка, 8 (14,8 %) пациентам – комбинированные гастрэктомии с резекцией дистальной половины пищевода из раздельного торако-абдоминального доступа справа (операции по типу Льюиса), в остальных случаях – гастрэктомия. В 6 (11,1 %) случаях (по 3 пациента – в каждой группе) экстирпация желудка в связи с распространенностью процесса сочеталась с резекцией дистальных отделов поджелудочной железы. Статистически значимых различий в объемах выполненных операций в сравниваемых группах не выявлено (табл. 1).

При сравнительном анализе уровня ферментов поджелудочной железы в крови установлено, что при однократном предоперационном введении пролонгированной формы октреотида показатели внешней ферментативной активности поджелудочной железы в раннем послеоперационном периоде оставались в пределах нормы (табл. 2). Непосредственно после выполнения лимфодиссекции отмечалась умеренная липаземия – до  $67,78 \pm 8,38$  Ед/л,

Таблица 1

### Объем выполненных радикальных оперативных вмешательств в сравниваемых группах

Группы больных	СДРЖ	Гастрэктомия	Операция по типу Льюиса
Основная группа (n=28)	13 (46,4 %)	11 (39,3 %)	4 (14,3 %)
Контрольная группа (n=26)	14 (53,8 %)	8 (30,7 %)	4 (15,5 %)
Всего (n=54)	27 (50 %)	19 (35,2 %)	8 (14,8 %)

Примечание: СДРЖ – субтотальная дистальная резекция желудка.

Таблица 2

**Динамика ферментемии при хирургическом лечении рака желудка в зависимости от методики ведения периоперационного периода**

Уровень ферментов в крови	Группа больных	До операции	После ЛД	После операции		
				1 сут	3 сут	5 сут
Амилаза (N – 0–220 Ед/л)	Основная группа	113,69 ± 6,99	92,14 ± 10,09	167,00 ± 12,76*	112,53 ± 13,61	108,56 ± 13,27
	Группа контроля	90,58 ± 6,23	159,08 ± 3,65* **	333,84 ± 5,21* ** #	321,66 ± 3,87* ** #	194,84 ± 5,28* **
Липаза (N – 0–60 Ед/л)	Основная группа	30,53 ± 4,59	67,78 ± 8,38*	46,87 ± 5,27	42,46 ± 4,59	33,86 ± 4,25
	Группа контроля	32,16 ± 5,67	57,41 ± 7,15*	114,46 ± 6,76* ** #	100,23 ± 14,39 * ** #	70,25 ± 9,21* **
Щелочная фосфатаза (N – 0–120 Ед/л)	Основная группа	94,5 ± 3,76	96,2 ± 7,82	82,87 ± 4,51	92,33 ± 11,03	77,46 ± 10,31*
	Группа контроля	68,25 ± 5,67	141,25 ± 13,69* **	126,77 ± 9,32* **	182,22 ± 6,90* ** #	110,6 ± 13,51* **

Примечание: \* – различия статистически значимые по сравнению с исходным уровнем до операции ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия статистически значимые по сравнению с уровнем ферментов в крови у больных, получавших октреотид-депо ( $p < 0,05$ ); # – уровень показателя статистически значимо выше верхнего значения физиологической нормы ( $p < 0,05$ ).

которая не требовала дополнительной коррекции и не оказывала неблагоприятного влияния на течение дальнейшего послеоперационного периода. Максимальный уровень основного маркера ОПП (амилаза крови) наблюдался в 1-е сут после операции –  $167,00 \pm 12,78$  Ед/л, однако он также не превышал верхнюю границу нормальных значений.

У больных контрольной группы, получавших октреотид и ингибиторы протеаз по стандартной методике, начиная с этапа перигастральной ЛД, отмечалось статистически значимое повышение уровня амилазы и щелочной фосфатазы, как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с аналогичными показателями в основной группе. При оценке уровня липазы эта тенденция наблюдалась с 1-х сут после радикальной операции (табл. 2). Следует отметить, что до 5-х сут послеоперационного периода значения всех анализируемых параметров ферментемии у больных контрольной группы, превышали значения физиологической нормы.

Подобное функциональное состояние поджелудочной железы после радикальных операций по поводу рака желудка не могло не сказаться на течении послеоперационного периода. При анализе частоты и тяжести послеоперационных

осложнений в сравниваемых группах отмечено, что в основной группе случаев ОПП не наблюдалось, в контрольной группе послеоперационный панкреатит развился у 5 (19,2 %) больных ( $p < 0,01$ ). Во всех случаях данное осложнение удалось купировать консервативными мероприятиями, летальных случаев в обеих группах не отмечалось. Статистически значимых различий в частоте возникновения реактивного левостороннего плеврита не отмечено, он наблюдался у 5 (17,9 %) больных в основной и у 6 (23,1 %) пациентов в контрольной группе ( $p > 0,05$ ).

При сравнительном анализе особое внимание уделялось восстановлению моторной функции ЖКТ, поскольку длительный парез кишечника косвенно свидетельствует о сохраняющихся воспалительных явлениях со стороны поджелудочной железы, которые не всегда клинически реализуются в виде ОПП [4, 8, 12]. Под стойким парезом, требовавшим медикаментозной стимуляции, понималось отсутствием перистальтической активности кишечника более 3 сут после субтотальной резекции желудка и более 5 сут после операций большого объема при наличии соответствующего симптомокомплекса. Соответственно, в основной группе явления послеоперационного пареза различной степени

выраженности наблюдались у 11 (39,3 %), в контрольной группе – у 15 (57,7 %). К исходу 5-х сут послеоперационного периода адекватная перистальтика кишечника восстановилась у большинства больных основной группы – у 27 из 28, что составило 96,4 %, тогда как в контрольной группе это произошло у 15 (57,7 %) из 26 больных, различия статистически значимые ( $p < 0,05$ ). На 7-е сут после операции эти показатели составили 100 % и 96,2 % соответственно.

Таким образом, превентивное однократное введение октреотид-депо в дозе 20 мг за 6–7 сут перед радикальной операцией по поводу рака желудка является эффективным средством в профилактике острого послеоперационного панкреатита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.В., Афанасьев С.Г., Ли А.А., Афанасьева А.Н. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации у больных раком желудка // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008. С. 456.
2. Авдеев С.В., Пак А.В., Афанасьев С.Г. и др. Профилактика острого послеоперационного панкреатита при радикальных операциях у больных раком желудка // Вестник интенсивной терапии. 2011. № 5. С. 94–95.
3. Бебуришвили А.Г., Михин С.В., Спиридонов Е.Г. Клиническая эффективность сандостатина и октреотида в хирургической панкреатологии // Хирургия. 2002. № 10. С. 50–52.
4. Веронский Г.И., Вискунов В.Г. Острый панкреатит после операций на желудке // Хирургия. 1993. № 1. С. 17–21.
5. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения // Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 18–24.
6. Клинический диагноз – лабораторные основы // под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1997. 385 с.
7. Крылов Н.Н., Егоров А.В., Латифова Л.В., Вычужанин Д.В. Клинико-экономические аспекты медикаментозной профилактики острого послеоперационного панкреатита // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2011. № 1. С. 10–16.
8. Костюченко А.Л., Филлин В.И. Неотложная панкреатология. СПб., 2000. С. 45–51.
9. Сыромятникова Е.Д. Лабораторная оценка уровня эндогенной интоксикации при остром панкреатите // Клиническая и лабораторная диагностика. 2000. № 10. С. 15–16.
10. Пак А.В., Афанасьев С.Г., Авдеев С.В. и др. Тактика ведения периоперационного периода при обширных операциях по поводу кардиоэзофагеального рака и рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2010. Прил. № 1. С. 82.
11. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М.: Медицина, 2007. 334 с.
12. Полушин Ю.С., Суховецкий А.В., Сурков М.В. и др. Острый послеоперационный панкреатит. СПб.: Фолиант, 2003. 160 с.
13. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Воронов М.Е., Молланиязов М.М. Субтотальная дистальная резекция желудка при раке – показания и непосредственные результаты // Хирургия. № 10. 2004. С. 4–8.
14. Шапошников А.В., Куракин В.Г., Найанар Р. Экономические аспекты применения Сандостатина® в профилактике острого послеоперационного панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1996. № 4. С. 85–89.
15. Ярема И.В. Современные подходы к лечению острого панкреатита // Фарматека. 2004. № 3/4. С. 45–51.
16. Andriulli A., Leandro G., Niro G. et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis // Gastrointest. Endoscop. 2002. Vol. 51. P. 1–7.
17. Degiuli M., Sasako M., Calgaro M. et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomized surgical trial // Eur. J. Surg. Oncol. 2004. Vol. 30. P. 303–308.
18. Marielli D., Pedrazzani C., Neri A. et al. Complications after extend (D2) and superextend (D3) Lymphadenectomy for gastric cancer: analysis of potential risk factors // Ann. Surg. Oncol. 2007. V. 14 (1). P. 25–33.
19. Memon M.A., Subramanya M.S., Khan S. et al. Meta-Analysis of D1 Versus D2 Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma // Ann. Surg. 2011. Vol. 253. P. 900–911.
20. Songun I., Putter H., Kranenbarg E.M. et al. Surgical treatment of gastric cancer 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11. P. 439–449.
21. van de Velde C.J.H. What is optimal surgery for gastric cancer? // Final Agenda and Presentations of 13<sup>th</sup> World Congress on Gastrointestinal Cancer. Barcelona, Spain, 2011. P. 131–149.

Поступила 31.07.11