

**А.Б. Кебкало,
З.З. Парацій,
Г.С. Лобинцева,
В.А. Шаблій**

МЕТОДИ ЛОКАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ ІЗ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Інститут клітинної терапії
м. Київ*

Ключові слова: панкреонекроз, кордова тканина, вуглецева сорбуюча пов'язка, метаболізм сполучної тканини, цитограми
Key words: pancreatonecrosis, cord tissue, carbon adsorbing bandage, the metabolism of connective tissue, cytograms

Резюме. В хирургической клинике Киевской областной клинической больницы было пролечено 78 больных с панкреонекрозом. Методом этапной санации ложа поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки выделены следующие группы: 1 группа - 29 больных со стандартным лечением, которое включало обработку раневой поверхности антисептиком и использование мажевых повязок на водорастворимой основе; 2 группа - 25 больных, которым использовали углеродные сорбирующие повязки на область поджелудочной железы и в парапанкреатическое пространство; 3 группа - 24 больных, которым для местного лечения использовали кордовую ткань и углеродные сорбирующие повязки. Полученные результаты показали безопасность и эффективность использования пуповинного канатика и углеродистой сорбирующей повязки при этапных некрсеквестрэктомиях у больных с панкреонекрозом. Достоверный рост тканевой концентрации свободного оксипролина и уменьшение белковосвязанного оксипролина указывают на угнетение местного репаративного процесса в поджелудочной железе, начиная с 3 суток послеоперационного периода. При комбинированном использовании кордовой ткани и углеродистой сорбирующей повязки происходит снижение показателей свободного оксипролина и увеличение белковосвязанного оксипролина на 10 сутки, что свидетельствует о локальной активации репаративной регенерации. Переход раневого процесса в фазу регенерации происходит в 4,8 раза быстрее при трансплантации кордовой ткани и местном использовании углеродистой сорбирующей повязки, чем при проведении стандартного местного лечения.

Summary. At surgical clinic of Kiev Regional Hospital 78 patients with pancreatic necrosis were operated. According to the method of staging sanitation of the pancreas bed and parapancreatic fiber the following groups were distinguished: the 1st group - 29 patients with standard treatment, which included the treatment of wound surface with antiseptic and embrocating bandages on the water-soluble base; the 2nd group - 25 patients, who used carbon adsorbing bandages in the pancreas area and into the parapancreatic zone; the 3rd group - 24 patients who used cord tissue and carbon adsorbing bandages for the local treatment. The results showed safety and efficacy of funicular cord and carbon adsorbing bandages in case of stage-by-stage necrsequestrotomy in pancreatonecrosis patients. A reliable growth of tissue concentrations of free oxyproline and decrease of content of albumin-relative oxyproline indicates to the inhibition of the local regeneration in the pancreas starting from the 3rd day of the postoperative period. A combined use of the cord tissue and carbon adsorbing bandages tends to the reduction of free oxyproline and increase of albumin-relative oxyproline on the 10th day; this testifies to the local activation of reparative regeneration. The transition of the wound process into the phase of regeneration occurs 4,8 times quicker in transplantation of cord tissue and in local using of carbon adsorbing bandages, than during standard local treatment.

Гострий панкреатит класифікується як інтерстиціальний у 85% випадків і характеризується локальним запаленням і набряком паренхіми під-

шлункової залози. В інших випадках спостерігається панкреонекроз [2, 5]. Панкреонекроз визначається як дифузна або локалізована ділян-

ка некрозу тканини підшлункової залози. Інфікований некроз розвивається в 40-70% випадків, він призводить до подальшого прогресування органної дисфункції в період між другим та третім тижнями після надходження в стаціонар. Методикою лікування при інфікованому некрозі є пряме механічне видалення максимально можливої кількості некротизованої тканини. За даними нещодавно опублікованого мета-аналізу, середня смертність при відкритому хірургічному втручанні становила 25 % (у діапазоні від 12 % до 56 %) [6]. При панкреонекрозі хірургічне втручання показане: якщо прогресуючий больовий синдром вимагає призначення наркотичних препаратів, при підозрі на інфікований некроз, при пілоричній або біліарній обструкції, неможливості прийому їжі та/або відсутності поліпшення перебігу захворювання. Хірургічне втручання має бути відкладено до повної організації некрозу, утворення так званого обмеженого панкреонекрозу. Цей процес займає як мінімум 3-4 тижні, і слід по можливості уникати всіляких оперативних втручань до цього моменту. Навіть якщо хірургічне втручання неминуче, затримка в 2-4 тижні обґрунтована [8].

При тяжких захворюваннях, таких як некротичний панкреатит, має місце фактор зниження інтенсивності локальних процесів репаративної регенерації. Одним із методів місцевої стимуляції репаративних процесів є використання стовбурових клітин кордової тканини (пуповини). Обґрунтуванням для використання пуповини є багаточисельні роботи, які говорять про високий вміст мезенхімальних мультипотентних стовбурових та ендотеліальних прогеніторних клітин [7].

Мета роботи: визначити ефективність використання пуповинного канатика та вуглецевої сорбуючої пов'язки при етапних некрсеквестрехоміях у хворих із панкреонекрозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У хірургічній клініці Київської обласної клінічної лікарні було проліковано 78 хворих із панкреонекрозом. Середній вік хворих становив $45,1 \pm 11,5$ року. Жінок було 26 (33,3 %), чоловіків – 52 (66,7 %). Із 78 хворих з панкреонекрозом таке ускладнення, як парапанкреатит, мало місце у 51 пацієнта (64,5 %). Некротичний парапанкреатит, або асептичну флегмону заочеревинного простору, діагностували у 23 (45,0%) хворих, гнійно-некротичний парапанкреатит, або септична флегмона заочеревинного простору, зустрічалася у 28 (55,0%) пацієнтів. Усі хворі були прооперовані. Відкрите оперативне втручання виконували через серединний лапаротомний дос-

туп для здійснення ревізії в повному обсязі та максимального видалення некротичних мас. Видаляли вільно розташовані секвестри із підшлункової залози та парапанкреатичної клітковини методом дигітоклазії. Закінчували операцію «відкритим» способом з формуванням панкреатооментобурсостоми та люмботомії.

За методом етапної санації ложа підшлункової залози та парапанкреатичної клітковини виділені наступні групи: 1 група – 29 хворих із стандартним лікуванням, яке включало обробку поверхні рани антисептиком та використання мазевих пов'язок на водорозчинній основі; 2 група – 25 хворих, у яких було використано вуглецеві сорбуючі пов'язки в ділянку підшлункової залози та в парапанкреатичний простір; 3 група – 24 хворих, у яких для місцевого лікування було використано кордову тканину та вуглецеві сорбуючі пов'язки.

Вуглецева сорбуюча пов'язка (ВСП) являє собою активований волокнистий вуглецевий матеріал із розвинутою ($1500 \text{ см}^2/\text{г}$) сорбційною поверхнею та сорбційно-кінетичними характеристиками, які забезпечують швидке поглинання з раньового вмісту великої кількості (до 1,5г на 1г власної ваги) різноманітних біологічно активних компонентів. При використанні ВСП, для лікування раньової поверхні після некрсеквестрехомії, попередньо на 10-15 хвилин тканину замочували у розчині протеолітичних ферментів (0,1 г на 50 мл фізіологічного розчину).

Після розкриття сальникової сумки виконувалась абдомінізація підшлункової залози. Видалялися вільно розташовані секвестри підшлункової залози. Проводилась обробка сальникової сумки антисептиком та візуальний контроль mesocolon на наявність дефекту. При наявності останнього тампонаду отвору виконували клаптем великого сальника, для цього розташовували його з боку сальникової сумки або тампонували отвір петлюю тонкої кишки. В залежності від наявності одно- або двобічного парапанкреату виконували люмботомію. Видаляли вільно розташовані некротичні тканини та санували порожнину антисептиком. ВСП обгортали марлевими серветками та розташовували по нижньому та верхньому краям підшлункової залози. Через люмботомічні розтини серветки із сорбентом проводили справа до голівки підшлункової залози, а зліва до хвоста підшлункової залози. Формували оментобурсостому. Перева'зку із заміною серветок виконували через 24-36 годин. Під загальним знеболенням видаляли серветки з некротичними тканинами та робили візуальну оцінку стану підшлункової

залози та парапанкреатичної клітковини. Повторно розташовували серветки із сорбентом у вказаних вище місцях. Заміну серветок виконували до тих пір, поки не з'являлася виражена грануляційна тканина без наявності некрозів.

Кордову тканину отримували з пуповини здорових новонароджених. У роботі місцево використовувалась жива кріоконсервована кордова тканина пуповинного канатика, який складається з вени, двох артерій та амніона (розмір ділянок кордової тканини становив 4-5 см на 10-12 см, площею 40-60 см²). Для використання пуповинного канатика його розморожували при температурі 34-36°C.

У хворих, яким виконували відкрите оперативне втручання, виконували тимчасову трансплантацію кордової тканини навколо підшлункової залози та в парапанкреатичну клітковину. Після виконання широкого доступу до сальникової сумки через lig. gastrocolica видаляли некротичні тканини з парапанкреатичного простору та вільно розташовані секвестри з підшлункової залози. Абдомінізацію підшлункової залози робили за стандартною методикою. Видаляли тільки вільно розташовані секвестри методом дигітоклазії. Розморожували 3-4 зразки кордової тканини. За допомогою ниток вивертали пуповинний канатик внутрішнім боком назовні. Нитки не зрізували. Товщина кордової тканини – до 1 см. Трансплантацію кріоконсервованої тканини пуповинного канатика проводили на залишкову тканину підшлункової залози з усіх боків та в парапанкреатичний простір через люмботомний розтин. Нитки виводили назовні. Фіксували кордову тканину марлевими серветками із розташованими всередині ВСП. За допомогою ниток, якими прошивали канатик, через 2 дні видаляли трансплантат кордової тканини. Під час етапної санації тимчасову трансплантацію кордової тканини повторювали знову за методикою, зазначеною вище. Таким чином виконувалось до 3 процедур.

Матеріалом дослідження є грануляційна тканина відкритих ран. Після її обробки ізотонічним розчином натрію хлориду грануляційну тканину січуть на шматочки розміром 0,15-0,25 см³ і готують екстракти з розрахунку 100 мг тканини на 1 мл забуференого ізотонічного розчину натрію хлориду (рН 7,4), гомогенізуючи біоптати у фарфоровій ступці. Отриманий гомогенізатор центрифугують зі швидкістю 1500 об./хв. протягом 5 хв. Утворена при цьому надосадова рідина використовується для досліджень [3]. Вміст у грануляційній тканині вільного оксипроліну вимірювали за методикою Тетянець С.С. [4], білковозв'язаного оксипроліну - за Осадчук М.А. [1]. Вивчення ранового ексудату також про-

дили шляхом мікроскопічного дослідження мазків-відбитків ран за методом Д.М. Штейнберга. Дослідження проводили на початку лікування, через 3-5 діб та через 7-10 діб.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційного аналізу з визначенням критерію Стьюдента за допомогою програми "BioStat".

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження метаболізму сполучної тканини у пацієнтів досліджуваних груп наведені на рис. 1-3.

Через 3-5 діб після операції у хворих у першій групі рівень у грануляційній тканині вільного оксипроліну збільшувався на 52,6 % (p<0,05) та залишався підвищеним через 7-10 діб спостереження на 59,8 % (p<0,01) від початкового показника. У групі хворих із застосуванням ВСП на 3-5 добу рівень вільного оксипроліну збільшувався на 39,3 % (p<0,05) та залишався збільшеним на 7-10 добу після операції на 28,2 % (p<0,05) від вихідного показника. На 3-5 добу після трансплантації пуповинного канатика у хворих 3 групи тканинний вміст вільного оксипроліну збільшувався на 13,4 % (p<0,05) від початкового показника, та поступово зменшувалася і на 7-10 добу був на 20,2% (p<0,05) меншим за початковий рівень.

Тканинна концентрація білковозв'язаного оксипроліну в 1 групі хворих на 3-5 добу після операції не відрізнялася від вихідного рівня та зменшувалася на 15,2 % (p<0,05) в кінці тижня. У 2 групі хворих рівень білковозв'язаного оксипроліну достовірно не відрізнявся протягом 10 діб від початкового рівня. У групі хворих з трансплантацією кордової тканини цей показник достовірно збільшувався на 13,8 % (p<0,05) та 36,8 % (p<0,01) відповідно на 3-5 та 7-10 добу.

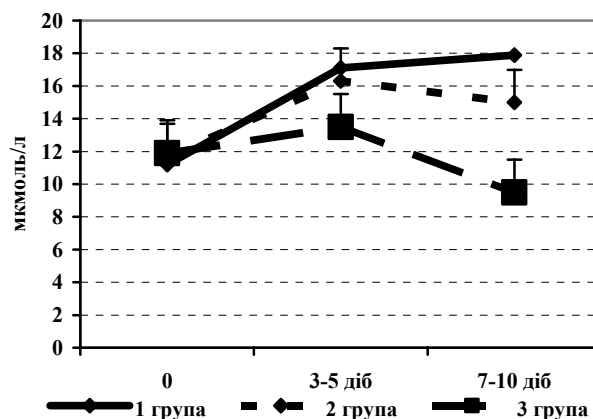


Рис. 1. Вміст вільного оксипроліну в грануляційній тканині

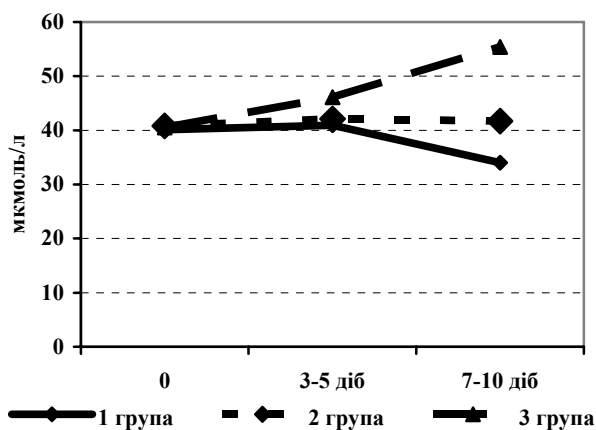


Рис. 2. Вміст білковозв'язаного оксипроліну в грануляційній тканині

За результатами порівняльного аналізу коефіцієнт співвідношення білковозв'язаний/вільний оксипролін протягом стандартного лікування в 1 групі хворих виявився нижчим за вихідні дані в 1,89 разу ($p < 0,01$) наприкінці спостереження. Коефіцієнт співвідношення білковозв'язаний/вільний оксипролін знижувався на 25,9 % ($p < 0,05$) у 2 групі хворих на 3-5 добу після операції та залишався зменшеним до кінця спостереження на 20,1% ($p < 0,05$) відповідно початкового показника. Проте у разі використання кордової тканини співвідношення вільної і білковозв'язаної фракцій оксипроліну через 7-10 днів перевищувало вихідний показник в 1,71 разу ($p < 0,001$).

Таким чином, зазначені зміни біохімічних маркерів метаболізму сполучної тканини свідчать про високу ефективність застосування

пуповинного канатика для покращання місцевих процесів репаративної регенерації. Вуглецева сорбуюча пов'язка забезпечує поглинання різноманітних біологічно активних компонентів, що гальмують локальні репаративні процеси. Тому використання ВСП призводить до кращого відновлення сполучної тканини, ніж застосування стандартних методик обробки некротичних вогнищ підшлункової залози та парапанкреатичної клітковини під час етапної санації.

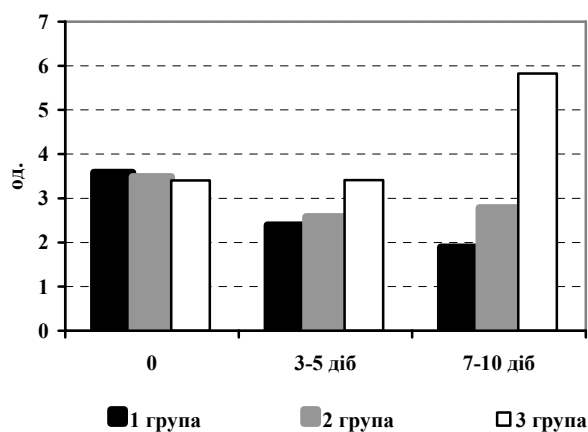


Рис. 3. Коефіцієнт співвідношення білковозв'язаної та вільної фракцій оксипроліну в грануляційній тканині

У 78 прооперованих хворих з некротичним панкреатитом вивчали мазки-відбитки із зони ураженої підшлункової залози на 3-5 та 7-10 добу. Групи хворих залишалися попередні.

Тип цитограм	1 група		2 група		3 група	
	3-5 доба	7-10 доба	3-5 доба	7-10 доба	3-5 доба	7-10 доба
Некротичний	19	6	2			
Запальний	10	18	20	18	11	4
Регенераторний		5	3	7	13	20

Як бачимо з таблиці, на третю добу після оперативного втручання в групі хворих, які отримували стандартне лікування, переважає некротичний тип цитограми, який становить 65,5 %, а кількість цитограм запального типу – 34,5%. У таблиці наочно показана відсутність цитограм регенеративного типу.

У групі хворих з використанням для обробки ложа підшлункової залози та парапанкреатичної

клітковини ВСП через 3-5 днів після оперативного лікування переважає запальний тип цитограми, який становить 80 %, а кількість цитограм некротичного та регенеративного типу – 8 % та 12 % відповідно.

У групі хворих, яким трансплантували кордову тканину та використовували ВСП через 3 доби, не виявлено жодного відбитка з цитограмою некротичного типу. Запальний тип відмі-

чався у 45,8 % випадків, регенераторний – у 54,2 %.

На 7-10 добу післяопераційного періоду в 1-й групі хворих переважає запальний тип цитограми (62,1 %), а некротичний тип відбитків становить 20,6 %. Регенераторний тип цитограми в групі хворих, що отримували стандартне лікування, займає третю сходинку і становить всього 17,3%.

У 2-й групі хворих на 7-10 добу також переважає запальний тип цитограми (72 %), а регенераторний тип відбитків становить 28 %. У цей період дослідження у хворих з використанням ВСП не виявлено жодного відбитка з цитограмою некротичного типу.

У 3-й групі через 7-10 днів після операції у хворих з комбінованим використанням тканинної терапії та ВСП регенераторний тип цитограми відбитків із зон ураженої підшлункової залози переважає і становить 83,4 %, а запальний становить - 16,6 %.

Таким чином, протягом тижня у хворих зі стандартним лікуванням переважає перша фаза раньового процесу (фаза запалення) в ділянці ураженої підшлункової залози. Тільки у 17,3 % випадків є перехід у фазу регенерації раньового процесу. У групі хворих з використанням для місцевого лікування ВСП також переважає фаза запалення, але у 28 % відмічено перехід у другу фазу раньового процесу. У 83,4 % хворих, яким трансплантували кордову тканину та використовували ВСП, згідно з даними відбитків із зони ураженої підшлункової залози, виявлено перехід раньового процесу в другу фазу запалення – регенерацію, утворення та дозрівання грануляційної тканини.

Після народження дитини пуповинний канатик, за рахунок виділення місцевих факторів облітерації, набуває зворотнього розвитку. Нами були використані ці фактори з лікувальною метою. При місцевому використанні кордової тка-

нини відбувається відокремлення живої тканини підшлункової залози від мертвої за рахунок стимуляції репаративної регенерації факторами росту, що виділяються. Тканинна терапія у хворих на некротичний панкреатит характеризується активацією локальних процесів ресинтезу колагену та зменшенням концентрації маркерів розпаду компонентів сполучної тканини. Перехід раньового процесу в фазу регенерації відбувається в 4,8 рази швидше при трансплантації кордової тканини та місцевому використанні вуглецевої сорбуючої пов'язки. Остання виконує роль поглинача різноманітних біологічно активних речовин, включаючи продукти білкового катаболізму та протеолізу, бактеріальні ендотоксини, біогенні аміни та медіатори запалення, що спричинює зменшення інтенсивності місцевої судинної і запальної реакції.

ПІДСУМКИ

Отримані результати показали безпечність та ефективність використання пуповинного канатика та вуглецевої сорбуючої пов'язки при етапних некрсеквестректоміях у хворих із панкреонекрозом. Достовірне зростання тканинної концентрації вільного оксипроліну та зменшення кількості білковозв'язаного оксипроліну вказують на пригнічення місцевого репаративного процесу в підшлунковій залозі, починаючи з 3-ї доби післяопераційного періоду. При комбінованому використанні кордової тканини та вуглецевої сорбуючої пов'язки відбувається зниження показників вільного оксипроліну та збільшення білковозв'язаного оксипроліну на 10-у добу, що свідчить про локальну активацію репаративної регенерації. Перехід раньового процесу в фазу регенерації відбувається в 4,8 рази швидше при трансплантації кордової тканини та місцевому використанні вуглецевої сорбуючої пов'язки, ніж при проведенні стандартного місцевого лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Осадчук М.А. Методы исследования оксипролина в крови и моче / М.А.Осадчук // Лабораторное дело. - 1979. - № 8. - С. 456 - 458.
2. Острый панкреатит. Патофизиология и лечение / В.В. Бойко, И.Л. Криворучко, Р.С. Шевченко [и др.]. – Харьков: Триада, 2002. – 258 с.
3. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Е.П. Безуглая, С.Г. Белов, В.Г. Гунько [и др.]; под ред. Б.М. Даценко. – К.: Здоров'я, 1995. – 384с.
4. Тетянец С.С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови / С.С. Тетянец // Лабораторное дело. - 1985. - №1. - С. 61-62.
5. Acute pancreatitis: bench to the bedside / S.J.

- Pandol, A.I. Saluja, C.W. Imrie [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 1127-1131.
6. Bacterial contamination of pancreatic necrosis – a prospective clinical study / H.G. Beger, R. Bittner, S. Block [et al.] // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91. – P. 433-441.
7. Cao Fu-jiang. Human umbilical cord mesenchymal stem cells and the treatment of spinal cord injury / Cao Fu-jiang, Feng Shi-qing //Chinese Medical J. – 2009 – Vol. 122, N 2. – P. 225-231.
8. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis / M.G. Besselinc, T.J. Verwer, E.J. Schoenmaeckers [et al.]// Arch. Surg.–2007.–Vol.142.–P.1194-1201.