

УДК 616.37-002-02:616-002.1

А.Б. Кебкало, Р.В. Салютин, Г.С. Лобинцева

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин
МОЗ України, м. Київ
Інститут клітинної терапії, м. Київ*

БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ В ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОVBУРОВИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ

Дослідження проведені у хворих на некротичний панкреатит, які отримували стандартне лікування (контрольна група — 56 пацієнтів) або терапію із застосуванням біомедичних технологій (основна група — 39 хворих) — внутрішньовенно вводили стовбурові клітини кордової крові. Отримані результати показали безпечність та ефективність використання препаратів кріоконсервованих клітин кордової крові в схемі лікування хворих на некротичний панкреатит. Трансплантація клітин кордової крові протягом 3 тижнів сприяє суттєвому зниженню ступеня анемізації хворих на некротичний панкреатит, проте співвідношення клітинної і рідкої фаз крові контрольного рівня не досягає. Внутрішньовенне введення кордової крові сприяє зменшенню ступеня інтоксикації хворих на некротичний панкреатит, проте впродовж 3 тижнів спостереження нормалізація таких маркерів інтоксикаційного синдрому як лейкоцитарний індекс інтоксикації, індекс ядерного зсуву та швидкості осідання еритроцитів не відбувається. Застосування трансплантації стовбурових клітин кордової крові у комплексному лікуванні хворих на некротичний панкреатит сприяє нормалізації вмісту в крові глюкози, відбувається помірне підвищення рівня у крові загального білка і відносної кількості альбумінів. Вміст у плазмі крові креатиніну і сечовини залишається сталим і не відрізняється від контрольних показників. На 8-му–14-ту добу після початку лікування зникають прояви цитолітичного синдрому, які характеризуються підвищенням активності в крові аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази і гамма-глутамілтранспептидази. Активність лактатдегідрогенази також нормалізується, але пізніше — на 14-ту–21-шу добу спостереження. Звертає на себе увагу факт прогресивного підвищення активності в крові лужної фосфатази, що є непрямом ознакою приживлення стовбурових клітин в організмі хворих на некротичний панкреатит.

Ключові слова: некротичний панкреатит, кордова кров, стовбурові клітини, біохімічні показники.

Актуальність проблеми лікування некротичного панкреатиту (НП) зумовлена високою летальністю, яка становить, за даними різних авторів, від 30 до 60 %, та розвитком ускладнень, що викликають інвалідизацію населення працездатного віку [1]. Незважаючи на помітні успіхи в лікуванні НП, тенденції до зниження або стабілізації захворюваності не спостерігається [2–4]. Водночас залишаються невирішеними питання вибору адекватної консервативної терапії, термінів операційних втручань, способів їх здійснення, методів стимуляції процесів репаративної регенерації.

Останнім часом у лікуванні різноманітних захворювань людини застосовується кордова кров, яка містить більше стовбурових гемопоетичних клітин, ніж дорослий кістковий мозок [5], і є доступним джерелом стовбурових клітин, які мають високий проліферативний потенціал та ефективно використовуються для лікування ряду захворювань без підбору HLA-ідентичного донора [6]. Проте в лікуванні НП стовбурові клітини кордової крові (СККК) до цього часу не використовувались.

Мета роботи — визначити вплив внутрішньовенного введення стовбурових клі-

© А.Б. Кебкало, Р.В. Салютин, Г.С. Лобинцева, 2011

тин кордової крові на біохімічні зміни в крові хворих на некротичний панкреатит.

Матеріал і методи. Для комплексної оцінки впливу стовбурових клітин на основні параметри гомеостазу досліджували динаміку показників червоної і білої крові із визначенням індексу ядерного зсуву Савельєва–Боброва та лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) Кальф–Каліфа і швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Інкреторну функцію підшлункової залози оцінювали за інтегральним показником — концентрацією в плазмі крові глюкози. Функціональний стан печінки аналізували за вмістом у крові загального білка, альбумінів і сечовини, екскреторну функцію нирок — за плазмовим рівнем креатиніну. Ступінь цитолітичного синдрому оцінювали за активністю в крові аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) і лактатдегідрогенази (ЛДГ). Оскільки стовбурові клітини характеризуються дуже високою активністю лужної фосфатази (ЛФ), використання цього показника для оцінки синдрому цитолізу є некоректним. Водночас за динамікою активності в плазмі крові ЛФ можна опосередковано оцінювати тривалість виживання стовбурових клітин кордової крові (СККК) в організмі хворого на панкреонекроз. Саме з цією метою в роботі досліджувалась плазмова активність ЛФ. Біохімічні дослідження крові виконано на аналізаторі «Ultra» з використанням каліб-

раторів і наборів реактивів фірми «Коне» (Фінляндія). Білкові фракції крові визначали методом електрофорезу на апараті «Pagaon» із використанням денситометра «Argraise» фірми «Beckman» (США). Загальний аналіз крові проводили на гематологічному аналізаторі «Eltrac-11» фірми «АЕР» (Австрія). Усі хворі обстежені до початку лікування та на 2-гу–3-тю, 4-ту–7-му, 8-му–14-ту, 15-ту–21-шу доби після малоінвазивного втручання (МІВ). Після виконання МІВ хворим основної групи на 2-гу–3-тю добу трансплантували СККК.

Дослідження проведені у 39 хворих, які отримували лікування із застосуванням біомедичних технологій: основна група — пацієнти, яким внутрішньовенно вводили СККК. Основна група мала свою репрезентативну контрольну групу — 56 хворих. В якості показників норми брали дані здорових донорів крові (25 чоловік).

Динаміку показників крові у хворих на панкреонекроз контрольної групи наведено у табл. 1. На початку лікування кількість еритроцитів у пацієнтів із некрозом підшлункової залози була меншою за контроль на 18,0 %, на 1-шу добу лікування — на 23,1 %, на 2-гу–3-тю — на 23,6 %, на 4-ту–7-му — на 33,9 %, на 8-му–14-ту — на 39,4 %, на 15-ту–21-шу — на 41,6 %. У відповідні строки спостереження вміст у крові гемоглобіну був нижчим за контрольні показники на 18,9; 20,9; 23,1; 29,1; 32,5 і 36,3 %. Водночас змін з боку кольорового

Таблиця 1. Динаміка показників крові у хворих на некротичний

Показник	Контроль (n=25)	Доби після	
		0 (вихідний рівень)	1-ша (МІВ)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,16 \pm 0,27	3,41 \pm 0,19; $p_k < 0,01$	3,20 \pm 0,15 $p > 0,3$; $p_k < 0,01$
Гемоглобін, г/л	128,92 \pm 3,45	104,6 \pm 4,9; $p_k < 0,001$	102,0 \pm 5,0 $p > 0,7$; $p_k < 0,001$
Кольоровий показник, од.	0,92 \pm 0,03	0,92 \pm 0,02; $p_k > 0,9$	0,96 \pm 0,01 $p > 0,07$; $p_k > 0,3$
Гематокрит, %	42,80 \pm 2,12	29,03 \pm 1,42; $p_k < 0,001$	30,71 \pm 1,50 $p > 0,4$; $p_k < 0,001$
Лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф–Каліфа, од.	—	5,78 \pm 0,52	7,49 \pm 0,80 $p < 0,05$
Індекс ядерного зсуву Савельєва–Боброва, од.	0,070 \pm 0,012	0,44 \pm 0,04; $p_k < 0,001$	0,45 \pm 0,06 $p > 0,8$; $p_k < 0,001$
ШОЕ, мм/год	9,17 \pm 1,05	43,17 \pm 4,10; $p_k < 0,001$	42,96 \pm 3,74 $p > 0,9$; $p_k < 0,001$

Примітки: 1. МІВ — мініінвазивне втручання.

2. Різниця показників достовірною: p — щодо вихідного рівня; p_1 — щодо даних у день МІВ; p_k —

показника практично не було, за винятком 8–14-ї діб спостереження, коли відбувалося його незначне підвищення, що можна пояснити несправньою гіперхромією внаслідок помірного гемолізу еритроцитів. Еритроцитопенія призводила до зниження гематокриту, який упродовж усього періоду спостереження був меншим за контроль: до початку лікування — на 13,8 %, на 1-шу добу лікування — на 12,1 %, на 2-гу–3-тю — на 14,1 %, на 4-ту–7-му — на 16,9 %, на 8-му–14-ту — на 20,1 %, на 15-ту–21-шу — на 15,8 %.

ЛПІ Кальф–Каліфа досягав дуже високих величин і не змінювався протягом усього періоду спостереження так само, як і індекс ядерного зсуву Савельєва–Боброва, який був вищим за контроль до початку лікування — в 6,3 разу, на 1-шу добу лікування — в 6,4 разу, на 2-гу–3-тю — в 6,0 разів, на 4-ту–7-му — в 5,6 разу, на 8-му–14-ту — у 5,0 разів, на 15-ту–21-шу — у 5,1 разу. У відповідні строки спостереження ШОЕ перевищувала контрольні показники в 4,7; 4,7; 4,4; 4,3; 4,5 і 4,2 разу.

Таким чином, упродовж усього спостереження у хворих на панкреонекроз прогресує нормохромна анемія, що свідчить про значне пригнічення еритроїдного ростка кісткового мозку, котре зумовлено синдромом ендогенної інтоксикації і викликає суттєве зниження гематокриту. Значне збільшення індексу ядерного зсуву Савельєва–Боброва вліво свідчить про тяжкий стан

хворих, що підтверджується високими показниками ЛПІ Кальф–Каліфа та ШОЕ, котрі залишаються сталими протягом усього періоду спостереження.

Динаміку біохімічних показників крові у хворих на панкреонекроз контрольної групи наведено у табл. 2.

Концентрація глюкози в плазмі крові збільшувалася з 2–3-ї доби лікування на 35,1 % і надалі залишалася вищою за контрольні величини: на 4-ту–7-му добу — на 38,0 %, на 8-му–14-ту — на 27,9 %, на 15-ту–21-шу — на 19,5 %. Плазмовий рівень загального білка був суттєво меншим, ніж у практично здорових осіб, протягом усього періоду спостереження: до початку лікування — на 29,0 %, на 1-шу добу — на 27,6 %, на 2-гу–3-тю — на 31,9 %, на 4-ту–7-му — на 30,3 %, на 8-му–14-ту — на 32,4 %, на 15-ту–21-шу — на 29,7 %. У відповідні строки вміст у плазмі крові альбумінів був нижчим за контроль у 2,6; 2,7; 2,6; 2,5; 2,5 і 2,2 разу. Концентрація креатиніну в плазмі крові виявилася більшою за контрольні показники на 1-шу, 2-гу–3-тю і 4-ту–7-му доби періоду спостереження відповідно на 28,9; 39,5 і 41,8 %. Надалі відбувалося зменшення плазмового вмісту креатиніну до контрольного рівня. Водночас концентрація сечовини в плазмі крові достовірних змін не зазнавала і відповідала контролю впродовж усього спостереження.

Таким чином, у хворих на некротичний панкреатит спостерігається порушення

панкреатит (n=56) контрольної групи (x±Sx)

початку лікування			
2-га–3-тя	4-та–7-ма	8-ма–14-та	15-та–21-ша
3,18±0,16; p>0,3; p ₁ >0,9; p _к <0,01	2,75±0,17; p<0,02; p ₁ <0,05; p _к <0,001	2,52±0,14; p<0,001; p ₁ <0,01; p _к <0,001	2,43±0,13; p<0,01; p ₁ <0,001; p _к <0,001
99,17±4,68; p>0,4; p ₁ >0,8; p _к <0,001	91,40±4,26; p<0,05; p ₁ <0,05; p _к <0,001	87,02±3,93; p<0,01; p ₁ <0,05; p _к <0,001	82,11±3,10; p<0,001; p ₁ <0,01; p _к <0,001
0,94±0,02; p>0,4; p ₁ >0,3; p _к >0,6	1,00±0,03; p>0,09; p ₁ >0,2; p _к >0,07	1,04±0,02; p<0,001; p ₁ <0,01; p _к <0,01	1,01±0,03; p<0,02; p ₁ >0,1; p _к <0,05
28,74±1,86; p>0,9; p ₁ >0,4; p _к <0,001	25,92±1,41; p>0,1; p ₁ <0,05; p _к <0,001	22,74±1,30; p<0,01; p ₁ <0,001; p _к <0,001	26,98±1,45; p>0,3; p ₁ >0,07; p _к <0,001
7,66±0,83; p<0,05; p ₁ >0,8	6,75±0,59; p>0,2; p ₁ >0,4	6,62±0,57; p>0,2; p ₁ >0,3	6,05±0,58; p>0,7; p ₁ >0,1
0,42±0,03; p>0,6; p ₁ >0,6; p _к <0,001	0,39±0,05; p>0,4; p ₁ >0,4; p _к <0,001	0,35±0,04; p>0,1; p ₁ >0,1; p _к <0,001	0,36±0,02; p>0,07; p ₁ >0,1; p _к <0,001
40,71±3,83; p>0,6; p ₁ >0,6; p _к <0,001	39,12±3,18; p>0,4; p ₁ >0,4; p _к <0,001	41,66±3,59; p>0,7; p ₁ >0,8; p _к <0,001	38,91±3,37; p>0,4; p ₁ >0,4; p _к <0,001

щодо контролю. Тут і в табл. 2–4.

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників крові у хворих

Показник	Контроль (n=25)	Доби після	
		0 (вихідний рівень)	1-ша (МІВ)
Концентрація глюкози в плазмі крові, ммоль/л	6,19±0,45	6,61±0,40; p _к >0,5	7,32±0,43 p>0,2; p _к >0,08
Концентрація загального білка в плазмі крові, г/л	79,83±3,41	56,70±2,13; p _к <0,001	57,81±2,30 p>0,7; p _к <0,001
Вміст альбумінів у плазмі крові, %	68,97±3,09	26,14±1,92; p _к <0,001	25,39±2,24 p>0,8; p _к <0,001
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	81,62±4,75	89,26±9,75; p _к >0,4	105,17±10,96 p>0,2; p _к <0,05
Концентрація сечовини в плазмі крові, ммоль/л	6,90±0,58	7,20±2,41; p _к >0,8	10,33±3,57 p>0,4; p _к >0,3
Активність аспартатаміно-трансферази, од.	23,18±3,90	91,82±10,08; p _к <0,001	85,17±9,23 p>0,6; p _к <0,001
Активність аланінаміно-трансферази, од.	29,46±2,77	69,35±7,93; p _к <0,001	74,92±8,80 p>0,6; p _к <0,001
Активність гамма-глутаміл-транспептидази, од.	41,23±3,50	163,10±28,01; p _к <0,001	155,70±27,92 p>0,8; p _к <0,001
Активність лактатдегідрогенази, од.	304,85±11,63	1623,0±307,1; p _к <0,001	1497,0±217,0 p>0,7; p _к <0,001
Активність лужної фосфатази, од.	297,69±25,92	503,70±49,72; p _к <0,001	498,20±50,03 p>0,9; p _к <0,001

інкреторної функції підшлункової залози, що викликає помірну гіперглікемію. Зниження плазмової концентрації загального білка і особливо вмісту в крові альбумінів пов'язано з порушенням білоксинтезуючої функції печінки. Протягом першого тижня відбувається тимчасове пригнічення екскреторної діяльності нирок, а відсутність при цьому підвищення рівня в крові сечовини зумовлено зменшенням сечовиноутворювальної здатності гепатоцитів унаслідок синдрому паренхіматозної недостатності.

Активність АСТ при госпіталізації хворих на панкреонекроз була більшою за контроль у 4,0 рази, на 1-шу добу після початку лікування — у 3,7 разу, на 2-гу–3-тю — у 4,0 рази, на 4-ту–7-му — у 4,5 разу, на 8-му–14-ту — у 3,8 разу, на 15-ту–21-шу — у 3,6 разу. Активність АЛТ перевищувала таку у практично здорових осіб відповідно у 2,4; 2,5; 2,8; 3,3; 2,6 і 2,4 разу, активність ГГТП — у 4,0; 3,8; 4,1; 4,2; 3,6 і 3,3 разу, активність ЛДГ — у 5,3; 4,9; 5,1; 4,5; 4,6 і 4,2 разу. Активність ЛФ зростала меншою мірою, проте також була більшою за контрольні показники впродовж усього періоду спостереження: до початку лікування — на 69,2 %, на 1-шу добу лікування — на 67,4 %, на 2-гу–3-тю — на 73,7 %, на 4-ту–7-му —

на 59,7 %, на 8-му–14-ту — на 57,8 %, на 15-ту–21-шу — на 44,0 %.

Отже, у хворих із некрозом підшлункової залози протягом усього періоду лікування характерним є значне і стале підвищення активності в крові як мембранозв'язаних ферментів, так і внутрішньоклітинних і мітохондріальних ензимів, що вказує на високий ступінь цитолітичного синдрому, який охоплює паренхіматозні тканини життєво важливих внутрішніх органів.

У хворих на НП, котрим внутрішньовенно вводили СККК, при госпіталізації кількість еритроцитів крові була меншою, ніж у практично здорових осіб, на 18,5 %, на 4-ту–7-му після початку лікування (2-га–4-та доба після введення СККК) — на 25,0 %, на 8-му–14-ту — на 18,8 % (табл. 3). На 15-ту–21-шу добу вміст у крові еритроцитів підвищувався і не відрізнявся від контрольного рівня.

Подібних змін зазнавала і концентрація гемоглобіну: у відповідні строки спостереження вміст у крові гемоглобіну виявився меншим за контроль на 19,5; 23,4 і 16,8 %. Наприкінці лікування кількість гемоглобіну була лише на 9,1 % нижчою за таку у практично здорових осіб. Кольоровий показник упродовж усього періоду спостере-

на некротичний панкреатит ($n=56$) контрольної групи ($x \pm Sx$)

початку лікування			
2-га-3-тя	4-та-7-ма	8-ма-14-та	15-та-21-ша
8,36±0,55; $p < 0,01$; $p_1 > 0,1$; $p_k < 0,01$	8,54±0,66; $p < 0,01$; $p_1 > 0,1$; $p_k < 0,01$	7,92±0,38; $p < 0,02$; $p_1 > 0,3$; $p_k < 0,01$	7,40±0,37; $p > 0,1$; $p_1 > 0,8$; $p_k < 0,05$
54,38±2,44; $p > 0,5$; $p_1 > 0,3$; $p_k < 0,001$	55,62±2,06; $p > 0,7$; $p_1 > 0,5$; $p_k < 0,001$	53,94±1,97; $p > 0,3$; $p_1 > 0,2$; $p_k < 0,001$	56,13±2,09; $p < 0,8$; $p_1 < 0,5$; $p_k < 0,001$
26,50±1,39; $p > 0,8$; $p_1 > 0,7$; $p_k < 0,001$	27,80±1,53; $p > 0,5$; $p_1 > 0,4$; $p_k < 0,001$	28,10±1,46; $p < 0,4$; $p_1 < 0,3$; $p_k < 0,001$	30,75±1,30; $p < 0,05$; $p_1 < 0,04$; $p_k < 0,001$
113,88±12,21; $p > 0,1$; $p_1 > 0,5$; $p_k < 0,01$	115,74±13,95; $p > 0,1$; $p_1 > 0,5$; $p_k < 0,02$	101,54±10,38; $p > 0,4$; $p_1 > 0,8$; $p_k > 0,06$	97,16±9,39; $p > 0,5$; $p_1 > 0,5$; $p_k > 0,1$
15,82±6,43; $p > 0,2$; $p_1 > 0,5$; $p_k < 0,01$	14,39±7,02; $p > 0,3$; $p_1 > 0,6$; $p_k > 0,2$	16,80±5,97; $p < 0,05$; $p_1 > 0,3$; $p_k < 0,01$	13,74±5,46; $p > 0,2$; $p_1 > 0,6$; $p_k > 0,08$
91,66±7,57; $p > 0,9$; $p_1 > 0,5$; $p_k < 0,001$	103,2±9,6; $p > 0,4$; $p_1 > 0,1$; $p_k < 0,001$	87,50±6,12; $p > 0,7$; $p_1 > 0,8$; $p_k < 0,001$	84,06±4,31; $p > 0,4$; $p_1 > 0,9$; $p_k < 0,001$
82,19±7,34; $p > 0,2$; $p_1 > 0,5$; $p_k < 0,001$	96,41±8,00; $p < 0,01$; $p_1 > 0,07$; $p_k < 0,001$	75,39±5,71; $p > 0,5$; $p_1 > 0,9$; $p_k < 0,001$	70,02±4,60; $p > 0,9$; $p_1 > 0,6$; $p_k < 0,001$
168,2±23,1; $p > 0,8$; $p_1 > 0,7$; $p_k < 0,001$	174,50±30,24; $p > 0,8$; $p_1 > 0,6$; $p_k < 0,001$	149,0±25,6; $p > 0,7$; $p_1 > 0,8$; $p_k < 0,001$	136,50±21,32; $p > 0,4$; $p_1 > 0,6$; $p_k < 0,001$
1540,0±239,8; $p > 0,8$; $p_1 > 0,7$; $p_k < 0,001$	1358,0±196,7; $p > 0,4$; $p_1 > 0,6$; $p_k < 0,001$	1406,0±205,5; $p < 0,001$; $p_1 > 0,7$; $p_k < 0,001$	1293,0±172,6; $p > 0,3$; $p_1 > 0,5$; $p_k < 0,001$
517,00±44,35; $p > 0,8$; $p_1 > 0,8$; $p_k < 0,001$	475,3±42,0; $p > 0,6$; $p_1 > 0,7$; $p_k < 0,001$	469,80±41,16; $p > 0,6$; $p_1 > 0,6$; $p_k < 0,001$	428,60±39,85; $p > 0,2$; $p_1 > 0,3$; $p_k < 0,001$

ження відповідав контрольним величинам. Водночас гематокрит достовірно підвищувався лише на 15-ту–21-шу добу після початку лікування, залишаючись при цьому в 1,2 разу меншим за контрольний рівень.

Отже, трансплантація СККК протягом 3 тижнів сприяє суттєвому зниженню ступеня анемізації хворих на некротичний панкреатит, проте співвідношення клітинної і рідкої фаз крові контрольного рівня не досягає.

ЛПІ, який досягав максимальних величин на 1-шу добу після початку лікування, надалі після введення нативних СККК значно (у 2,0–4,1 разу) зменшувався. Індекс ядерного зсуву також прогресивно знижувався і досягав контрольного рівня на 15-ту–21-шу добу спостереження. ШОЕ перевищувала контроль при госпіталізації в 4,6 разу, на 4-ту–7-му добу після початку лікування (2-га–4-та доба після введення СККК) — у 2,9 разу, на 8-му–14-ту — у 2,2 разу, на 15-ту–21-шу — у 2,4 разу.

Отже, трансплантація СККК сприяє зменшенню ступеня інтоксикації хворих на НП, проте впродовж 3 тижнів спостереження нормалізація таких маркерів інтоксикаційного синдрому, як ЛПІ, індекс ядерного зсуву Савельєва–Боброва та ШОЕ, не відбувається.

Динаміку біохімічних показників крові після введення СККК наведено у табл. 4. Вміст у крові глюкози, який перевищував контрольні показники лише на 2-гу–3-тю добу після початку лікування, після введення СККК не відрізнявся від контролю.

Плазмозна концентрація загального білка у хворих даної групи поступово зростала, однак контрольного рівня не досягала, залишаючись наприкінці лікування на 17,1 % меншою за таку у практично здорових осіб. Вміст альбумінів у плазмі крові при госпіталізації був меншим за контроль у 2,7 разу, на 4-ту–7-му добу після початку лікування (2-га–4-та доба після введення СККК) — у 1,9 разу, на 8-му–14-ту — у 1,9 разу, на 15-ту–21-шу — у 1,4 разу.

Концентрація креатиніну в плазмі крові в усі періоди спостереження не відрізнялась від контрольних величин, так само, як і вміст у крові сечовини.

Активність у крові АСТ при госпіталізації пацієнтів цієї групи була більшою за контроль у 3,8 разу, на 4-ту–7-му добу після початку лікування (2-га–4-та доба після введення СККК) — на 82,6 %. Надалі відбувалося зменшення активності АСТ до контрольного рівня. Активність АЛТ до початку лікування перевищувала контрольні показ-

Таблиця 3. Динаміка показників крові після введення хворим на некротичний

Показник	Контроль (n=25)	Доби після	
		0 (вихідний рівень)	1-ша (МІВ)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,16 \pm 0,27	3,39 \pm 0,18; $p_k < 0,05$	3,23 \pm 0,16 $p > 0,5$; $p_k < 0,01$
Гемоглобін, г/л	128,92 \pm 3,45	103,80 \pm 5,29; $p_k < 0,001$	101,80 \pm 5,04 $p > 0,7$; $p_k < 0,001$
Кольоровий показник, од.	0,92 \pm 0,03	0,93 \pm 0,02; $p_k > 0,7$	0,96 \pm 0,01 $p > 0,1$; $p_k > 0,2$
Гематокрит, %	42,80 \pm 2,12	28,05 \pm 1,33; $p_k < 0,001$	30,27 \pm 1,33 $p > 0,2$; $p_k < 0,001$
Лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф–Каліфа, од.		5,84 \pm 0,49	6,96 \pm 0,85 $p > 0,1$
Індекс ядерного зсуву Савельєва–Боброва, од.	0,070 \pm 0,012	0,43 \pm 0,05; $p_k < 0,001$	0,44 \pm 0,06 $p > 0,8$; $p_k < 0,001$
ШОЕ, мм/год	9,17 \pm 1,05	42,59 \pm 3,66; $p_k < 0,001$	43,77 \pm 3,24 $p > 0,8$; $p_k < 0,001$

Таблиця 4. Динаміка біохімічних показників крові після введення хворим

Показник	Контроль (n=25)	Доби після	
		0 (вихідний рівень)	1-ша (МІВ)
Концентрація глюкози в плазмі крові, ммоль/л	6,19 \pm 0,45	6,53 \pm 0,54; $p_k > 0,6$	7,28 \pm 0,51 $p > 0,3$; $p_k > 0,1$
Концентрація загального білка в плазмі крові, г/л	79,83 \pm 3,41	55,57 \pm 2,54; $p_k < 0,001$	56,35 \pm 2,61 $p > 0,8$; $p_k < 0,001$
Вміст альбумінів у плазмі крові, %	68,97 \pm 3,09	25,91 \pm 1,83; $p_k < 0,001$	28,05 \pm 1,90 $p > 0,4$; $p_k < 0,001$
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	81,62 \pm 4,75	90,50 \pm 9,83; $p_k > 0,4$	102,50 \pm 11,22 $p > 0,4$; $p_k > 0,1$
Концентрація сечовини в плазмі крові, ммоль/л	6,90 \pm 0,58	6,94 \pm 1,84; $p_k > 0,9$	9,76 \pm 3,34 $p > 0,4$; $p_k > 0,4$
Активність аспартатаміно-трансферази, од.	23,18 \pm 3,90	88,48 \pm 9,77; $p_k < 0,001$	79,23 \pm 7,75 $p > 0,4$; $p_k < 0,001$
Активність аланінаміно-трансферази, од.	29,46 \pm 2,77	71,28 \pm 8,82; $p_k < 0,001$	70,55 \pm 9,66 $p > 0,9$; $p_k < 0,001$
Активність гамма-глутаміл-транспептидази, од.	41,23 \pm 3,50	158,90 \pm 26,23; $p_k < 0,001$	147,0 \pm 26,4 $p > 0,7$; $p_k < 0,001$
Активність лактатдегідрогенази, од.	304,85 \pm 11,63	1586,0 \pm 316,6; $p_k < 0,001$	1262,0 \pm 246,5 $p > 0,4$; $p_k < 0,001$
Активність лужної фосфатази, од.	297,69 \pm 25,92	456,0 \pm 53,4; $p_k < 0,01$	453,4 \pm 51,6 $p > 0,3$; $p_k < 0,01$

ники у 2,4 разу, проте вже з 4–7-ї доби лікування (2-га–4-та доба після введення СКЖК) суттєво знижувалася і відповідала контролю. Подібних змін зазнавала й активність у крові ГГТП, яка в зазначений період була більшою за таку у практично здорових осіб у 3,9 разу та нормалізувалася починаючи з 4–7-ї доби лікування (2-га–4-та

доба після введення СКЖК). Деяко інша динаміка була характерною для активності ЛДГ: до початку лікування цей показник був вищим за контроль у 5,2 разу, на 4-ту–7-му добу лікування (2-га–4-та доба після введення СКЖК) — у 3,5 разу, на 8-му–14-ту — у 2,3 разу і на 15-ту–21-шу — не відрізнявся від контрольних величин. Актив-

панкреатит (n=39) стовбурових клітин кордової крові (x±Sx)

початку лікування			
2-га-3-тя	4-га-7-ма	8-ма-14-та	8-ма-14-та
3,22±0,13; p>0,4; p ₁ >0,9; p _к <0,01	3,12±0,14; p>0,2; p ₁ >0,6; p _к <0,001	3,38±0,16; p>0,9; p ₁ >0,5; p _к <0,02	3,70±0,12; p>0,1; p ₁ <0,05; p _к <0,05
106,10±4,75; p>0,7; p ₁ >0,5; p _к <0,001	98,77±4,75; p>0,4; p ₁ >0,6; p _к <0,001	107,20±5,89; p>0,6; p ₁ >0,4; p _к <0,01	117,20±4,74; p<0,05; p ₁ <0,05; p _к <0,05
0,97±0,01; p>0,08; p ₁ >0,4; p _к >0,1	0,96±0,02; p>0,2; p ₁ >0,9; p _к >0,3	0,96±0,02; p>0,2; p ₁ >0,9; p _к >0,3	0,95±0,02; p>0,4; p ₁ >0,9; p _к >0,4
30,32±1,20; p>0,2; p ₁ >0,9; p _к <0,001	31,05±1,17; p>0,09; p ₁ >0,6; p _к <0,001	31,91±1,67; p>0,07; p ₁ >0,4; p _к <0,001	36,5±1,5; p<0,001; p ₁ <0,01; p _к <0,02
3,47±0,36; p<0,001; p ₁ <0,001	1,71±0,20; p<0,001; p ₁ <0,001	1,93±0,22; p<0,001; p ₁ <0,001	2,32±0,24; p<0,001; p ₁ <0,001
0,29±0,03; p<0,05; p ₁ <0,05; p _к <0,001	0,22±0,02; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к <0,001	0,16±0,01; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к <0,001	0,10±0,02; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к >0,06
25,5±2,3; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к <0,001	26,82±2,97; p<0,01; p ₁ <0,001; p _к <0,001	20,59±2,32; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к <0,001	21,77±3,65; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к <0,001

на некротичний панкреатит (n=39) стовбурових клітин кордової крові (x±Sx)

початку лікування			
2-га-3-тя	4-га-7-ма	8-ма-14-та	15-та-21-ша
8,17±0,76; p>0,08; p ₁ >0,3; p _к <0,05	6,37±0,48; p>0,8; p ₁ >0,2; p _к >0,8	6,86±0,96; p>0,7; p ₁ >0,7; p _к >0,5	6,20±0,47; p>0,6; p ₁ >0,1; p _к >0,9
55,51±2,40; p>0,9; p ₁ >0,9; p _к <0,001	59,49±2,08; p>0,2; p ₁ >0,3; p _к <0,001	58,65±2,69; p>0,4; p ₁ >0,5; p _к <0,001	66,18±2,31; p<0,01; p ₁ <0,01; p _к <0,01
29,86±2,43; p>0,2; p ₁ >0,5; p _к <0,001	35,77±2,31; p<0,01; p ₁ <0,02; p _к <0,001	37,14±2,85; p<0,01; p ₁ <0,02; p _к <0,001	48,32±2,42; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к <0,001
91,18±10,07; p>0,9; p ₁ >0,4; p _к >0,4	98,64±18,71; p>0,7; p ₁ >0,7; p _к >0,4	87,95±9,82; p>0,8; p ₁ >0,3; p _к >0,6	77,05±8,25; p>0,3; p ₁ >0,09; p _к >0,6
14,34±7,52; p>0,3; p ₁ >0,5; p _к >0,3	10,06±3,21; p>0,05; p ₁ >0,9; p _к >0,4	7,26±1,20; p>0,8; p ₁ >0,4; p _к >0,8	6,74±0,49; p>0,9; p ₁ >0,3; p _к >0,8
47,50±5,39; p<0,001; p ₁ <0,01; p _к <0,001	42,32±6,42; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к <0,02	34,64±5,55; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к >0,1	23,54±2,27; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к >0,9
44,32±5,53; p<0,02; p ₁ <0,05; p _к <0,001	39,14±5,13; p<0,01; p ₁ <0,01; p _к <0,01	28,45±2,83; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к >0,8	25,70±3,71; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к >0,4
80,82±15,52; p<0,02; p ₁ <0,05; p _к <0,05	107,50±32,02; p>0,2; p ₁ >0,3; p _к >0,06	41,86±8,03; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к >0,9	38,41±8,47; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к >0,7
873,0±194,1; p<0,05; p ₁ >0,2; p _к <0,001	1067,0±259,8; p>0,2; p ₁ >0,5; p _к <0,001	712,7±164,9; p<0,02; p ₁ <0,05; p _к <0,001	490,5±221,3; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к >0,1
568,2±75,7; p>0,7; p ₁ >0,1; p _к <0,001	501,7±58,2; p>0,5; p ₁ >0,5; p _к <0,001	627,2±42,5; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к <0,001	800,1±89,6; p<0,001; p ₁ <0,001; p _к <0,001

ність ЛФ, навпаки, поступово збільшувалася: на початку спостереження перевищувала контроль у 1,5 разу, на 4-ту-7-му добу лікування (2-га-4-та доба після введення СККК) — у 1,7 разу, на 8-му-14-ту — у 2,1 разу, на 15-ту-21-шу — у 2,7 разу.

Таким чином, застосування трансплантації СККК в комплексному лікуванні хво-

рих на НП сприяє нормалізації вмісту в крові глюкози, відбувається помірне підвищення рівня у крові загального білка і відносної кількості альбумінів. Вміст у плазмі крові креатиніну і сечовини залишається сталим і не відрізняється від контрольних показників. На 8-му-14-ту добу зникають прояви цитолітичного синдрому, які характеризу-

валися підвищенням активності в крові АСТ, АЛТ і ГГТП. Активність ЛДГ також нормалізується, але пізніше — на 14-ту–21-шу добу спостереження. Звертає на себе увагу факт прогресивного підвищення активності в крові ЛФ, що є непрямом ознакою приживлення СККК в організмі хворих на НП.

Висновки

1. Упродовж усього періоду спостереження у хворих на панкреонекроз контрольної групи прогресує нормохромна анемія, що свідчить про значне пригнічення еритроїдного ростка кісткового мозку, котре зумовлено синдромом ендогенної інтоксикації і викликає суттєве зниження гематокриту. Значне збільшення індексу ядерного зсуву вліво свідчить про тяжкий стан хворих, що підтверджується високими показниками лейкоцитарного індексу інтоксикації та швидкістю осідання еритроцитів, котрі залишаються сталими протягом усього періоду лікування. На початку лікування порушується інкреторна функція підшлункової залози, що викликає помірну гіперглікемію. Зниження плазмової концентрації загального білка і особливо вмісту в крові альбумінів пов'язано з порушенням білоксинтезуючої функції печінки. Протягом першого тижня відбувається тимчасове

пригнічення екскреторної діяльності нирок на тлі зменшення сечовиноутворювальної здатності гепатоцитів. Значне і стало підвищення активності в крові мембранозв'язаних ферментів поєднується зі збільшенням активності внутрішньоклітинних і мітохондріальних ензимів, що вказує на високий ступінь цитолітичного синдрому.

2. Застосування трансплантації стовбуровими клітинами кордової крові у комплексному лікуванні хворих на некротичний панкреатит сприяє нормалізації вмісту в крові глюкози, відбувається помірне підвищення рівня у крові загального білка і відносної кількості альбумінів. Вміст у плазмі крові креатиніну і сечовини залишається сталим і не відрізняється від контрольних показників. На 8-му–14-ту добу після початку лікування зникають прояви цитолітичного синдрому, які характеризуються підвищенням активності в крові аспартатамінотрансферази, аланінаміно-трансферази і гамма-глутамілтранспептидази. Активність лактатдегідрогенази також нормалізується, але пізніше — на 14-ту–21-шу добу спостереження. Звертає на себе увагу факт прогресивного підвищення активності в крові лужної фосфатази, що є непрямом ознакою приживлення стовбурових клітин в організмі хворих на некротичний панкреатит.

Список літератури

1. Острый панкреатит. Патофизиология и лечение / [Бойко В. В., Криворучко И. Л., Шевченко Р. С. и др.] — Харьков : Торнадо, 2002. — 258 с.
2. Иванов Ю. В. Современные аспекты диагностики и лечения панкреонекроза / Ю. В. Иванов, А. В. Алехнович // *Анналы хирургии*. — 2004. — № 2. — С. 48–52.
3. Филин В. И. Неотложная панкреатология / В. И. Филин, А. Л. Костюченко. — СПб. : Деан, 2000. — 480 с.
4. Шалімов О. О. Лікування гострого панкреатиту / О. О. Шалімов, У. В. Кричевський, М. Ю. Ничитайло // *Клінічна хірургія*. — 2000. — № 4. — С. 5–9.
5. Абдулкадыров К. М. Заготовка плацентарной крови. Особенности ее клеточного состава и гемопотенциального потенциала / К. М. Абдулкадыров, Н. А. Романенко // *Трансфузиология*. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 15–33.
6. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. Тема выпуска: Пуповинная кровь. — 2006. — Т. 3, № 1. — 111 с.

А.Б. Кебало, Р.В. Салютин, Г.С. Лобинцева

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ

Исследования проведены у больных с некротическим панкреатитом, получавших стандартное лечение (контрольная группа — 56 пациентов) или терапию с применением биомедицинских технологий (основная группа — 39 больных) — внутривенное введение стволовых клеток кордовой крови. Полученные результаты показали безопасность и эффективность использования препаратов криоконсервированных клеток кордовой крови. Трансплантация клеток кордовой крови на протяжении 3 недель приводит к снижению степени анемизации больных некротическим панкреатитом, тем не менее соотношение клеточной и жидкостной фаз крови контрольного уровня не достигает. Внутривенное введение кордовой крови способствует уменьшению степени

интоксикации больных некротическим панкреатитом, однако в течение 3 недель наблюдения нормализации таких маркеров интоксикационного синдрома, как лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс ядерного сдвига и скорость оседания эритроцитов не наблюдается. Использование трансплантации стволовых клеток кордовой крови в комплексном лечении больных некротическим панкреатитом приводит к нормализации содержания в крови глюкозы, происходит умеренное повышение уровня общего белка и относительного содержания альбуминов. Содержание в плазме крови креатинина и мочевины остается постоянным и не отличается от контрольных показателей. На 8–14-е сутки после начала лечения проходят проявления цитолитического синдрома, которые характеризуются повышением активности в крови аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Активность лактатдегидрогеназы также нормализуется, но позднее — на 14–21-е сутки наблюдения. Обращает на себя внимание факт прогрессивного повышения активности в крови щелочной фосфатазы, что есть непрямым признаком приживления стволовых клеток в организме больных некротическим панкреатитом.

Ключевые слова: некротический панкреатит, кордовая кровь, стволовые клетки, биохимические показатели.

A.B. Kebkalo, R.V. Salyutin, G.S. Lobintseva

BIOCHEMICAL CHANGES IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH PANCREATITIS NECROTIZING TRANSPLANTATION OF STEM CELLS CORD BLOOD

The studies were conducted in patients with necrotizing pancreatitis treated with standard therapy (control group — 56 patients) or treatment with the use of biomedical technologies (core group — 39 patients) — intravenous introduction of stem cell cord blood. The results showed the safety and efficacy of drug use of cryopreserved cord blood cells. Transplantation of cord blood cells for 3 weeks leads to a decrease in the degree of necrotic pancreatitis patients anemia, however, the ratio of cellular and liquid phases of blood does not reach the control level. Intravenous administration of cord blood helps to reduce the degree of intoxication patients necrotizing pancreatitis, however, within 3 weeks of observation, the normalization of these markers of intoxication syndrome as leukocyte index of intoxication, the index of the nuclear shift and erythrocyte sedimentation rate was observed. The use of stem cell transplantation of cord blood in complex treatment of patients with necrotizing pancreatitis leads to normalization of blood glucose, there is a moderate increase in total protein and relative content of albumin. Plasma creatinine level and urea remains level and does not differ from the benchmarks. At 8–14th days after initiation of treatment are manifestations of cytolytic syndrome, characterized by increased activity in the blood aspartateaminotransferase, alanineaminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase. Lactatedehydrogenase as normal, but later — in the 14th–21st day follow-up. Attention is drawn to the fact of the progressive increase in activity in the blood alkaline phosphatase, which is an indirect sign of engraftment of stem cells in the body of patients necrotizing pancreatitis.

Key words: necrotizing pancreatitis, cord blood stem cells, biochemical indices.