

УДК 616.37-002-02:616-002.1

КЕБКАЛО А.Б.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ВИКОРИСТАННЯМ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ І КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ КОРДОВОЇ ТКАНИНИ

Резюме. *Мета роботи:* оцінити ефективність комплексного лікування некротичного панкреатиту з використанням трансплантації стовбурових клітин кордової крові і кріоконсервованої кордової тканини. Відповідно до запропонованої нами робочої класифікації, яка базується на класифікації міжнародної робочої групи (2007–2009), виділені групи хворих, у яких діагностовано асептичне або інфіковане ураження підшлункової залози та парапанкреатичної клітковини. При стандартному лікуванні летальність хворих із некротичним панкреатитом у середньому становить 19,8 %, при застосуванні біотехнологій — 9,6 %, тобто знизилася в 2,06 ($p < 0,05$) раза. Середня кількість ліжко-днів перебування хворих контрольної групи була 30,2 доби, а хворих основної групи — 24,5 доби, що в 1,23 ($p < 0,05$) раза менше. Під час порівняльного аналізу визначено, що в основній групі частота післяопераційних ускладнень була в 1,95 ($p < 0,05$) раза менша, ніж у контрольній групі. Панкреатична нориця у хворих основної групи зустрічалася в 3,12 ($p < 0,01$) раза менше, шлунково-кишкова кровотеча — у 2,77 ($p < 0,05$) раза менше, ніж у хворих контрольної групи. Таке тяжке ускладнення, як арозивна кровотеча із сальникової сумки, спостерігалось в 4,71 ($p < 0,01$) раза менше у хворих основної групи, ніж у контрольній. Розвиток ДВЗ-синдрому у хворих основної групи виявлено в 3,48 ($p < 0,01$) раза менше, ніж у хворих контрольної групи. Після проведеного спостереження можна стверджувати, що тимчасова парапанкреатична трансплантація кордової тканини і трансплантація стовбурових клітин кордової крові у хворих на некротичний панкреатит призводить до пригнічення кістогенезу в підшлунковій залозі. Виникнення кіст підшлункової залози відбувається в 6,1 % випадків порівняно з даними ретроспективного аналізу (46,6 %) та з літературними даними, де відсоток утворення кіст становить від 30 до 50 %. Під час спостереження за хворими після тимчасової парапанкреатичної трансплантації кордової тканини і трансплантації стовбурових клітин кордової крові виявлено, що активність лужної фосфатази збільшується за перші 3 та 6 місяців в 1,43 ($p < 0,05$) і в 2,06 ($p < 0,01$) раза відповідно, а через 1 рік поступово зменшувалася, але залишалася збільшеною на 23,7 % ($p < 0,05$). Цей факт свідчить про активність стовбурових клітин кордової крові протягом року після трансплантації.

Ключові слова: некротичний панкреатит, трансплантація стовбурових клітин кордової крові, кріоконсервована кордова тканина.

Вступ

В Україні захворюваність на гострий панкреатит становить 102 на 100 000 населення, загальна летальність коливається від 5 до 15 %, а при некротичній формі вона становить 20–50 %. За останні роки світові фахівці переглянули ключові моменти розвитку гострого панкреатиту, основні принципи класифікування, медикаментозного та хірургічного лікування, що значно змінило підходи до надання медичної допомоги хворим цієї групи та відобразилось на результатах лікування. У теперішній час за ініціативою M.G. Saag (США) створена робоча група з третього перегляду класифікації гострого панкреатиту (Acute

Pancreatitis Classification Working Group). У цю групу входять представники більшості європейських держав, США, Канади, які представляють національні панкреатологічні спілки та асоціації [1, 5–7]. Вони запропонували нову класифікацію гострого панкреатиту.

Класифікація гострого панкреатиту, що запропонована міжнародною робочою групою (Acute Pancreatitis Classification Working Group, 2007 2009), включає:

© Кебкало А.Б., 2013

© «Український журнал хірургії», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

I. Інтерстиціальний (набряковий) панкреатит (interstitial edematous pancreatitis).

II. Некротичний (некротизуючий) панкреатит (necrotizing pancreatitis).

1. Панкреонекроз із перипанкреатичним некрозом (pancreatic necrosis with peripancreatic necrosis): стерильний, інфікований.

2. Ізольований панкреонекроз (некроз паренхіми підшлункової залози) (pancreatic necrosis alone): стерильний, інфікований.

3. Ізольований перипанкреатичний некроз (некроз перипанкреатичної клітковини) (peripancreatic necrosis alone): стерильний, інфікований.

Мета роботи: оцінити ефективність комплексного лікування некротичного панкреатиту з використанням трансплантації стовбурових клітин кордової крові і кріоконсервованої кордової тканини.

Матеріал і методи

Відповідно до запропонованої нами робочої класифікації, яка базується на класифікації міжнародної робочої групи (2007–2009), виділені такі групи хворих, у яких діагностовано асептичне або інфіковане ураження підшлункової залози та парапанкреатичної клітковини:

Група А — хворі з панкреонекрозом та перипанкреатичним некрозом, які отримували клітинну та тканинну терапію. Кількість хворих групи А була 32 (43,8 %). Асептичне ураження виявлено у 5 (15,6 %) хворих, інфіковане — у 27 (84,4 %) пацієнтів.

Контрольна група 1 — хворі з панкреонекрозом та перипанкреатичним некрозом, які отримували стандартне лікування. Кількість хворих — 47 (44,3 %). Асептичне ураження виявлено у 9 (19,1 %) хворих, інфіковане — у 38 (80,9 %) пацієнтів.

Група В — хворі з ізольованим панкреонекрозом, які отримували клітинну та тканинну терапію. У групі В було 22 (30,1 %) пацієнти. Асептичне ураження виявлено у 8 (36,4 %) хворих, інфіковане — у 14 (63,6 %) пацієнтів.

Контрольна група 2 — хворі з ізольованим панкреонекрозом, які отримували стандартне лікування, кількість становила 32 (30,2 %) пацієнти. Асептичне ураження виявлено у 13 (40,6 %) хворих, інфіковане — у 19 (59,4 %) пацієнтів.

Група С — хворі з ізольованим перипанкреатичним некрозом, які отримували клітинну та тканинну терапію, їх кількість — 19 (26,1 %). Асептичне ураження виявлено у 2 (10,5 %) хворих, інфіковане — у 17 (89,5 %) хворих.

Контрольна група 3 — хворі з ізольованим перипанкреатичним некрозом, які отримували стандартне лікування, їх кількість — 27 (25,5 %). Асептичне ураження виявлено у 2 (7,4 %) хворих, інфіковане — у 25 (92,6 %) пацієнтів.

Клітинну та тканинну терапію у 73 хворих на некротичний панкреатит проводили в різні періоди захворювання. Кожна основна група (А, В, С) мала свою репрезентативну контрольну групу — відповідно 1, 2, 3, що складалася зі 106 пацієнтів.

Загальний аналіз крові проводили на гематологічному аналізаторі Eltras-11 фірми AER (Австрія). Біохімічні дослідження крові виконано з використанням калібраторів і наборів реактивів фірми Коне (Фінляндія) на аналізаторі Ultra фірми Коне (Фінляндія).

Стовбурові клітини кордової крові (СККК) вводили внутрішньовенно повільно один раз на добу впродовж 3–5 діб, починаючи з другої доби після міні-інвазивних втручань (МІВ) або операції. Загальна кількість уведеної кордової крові становила 50 ± 5 мл. Підбирали сумісні по групі крові та резус-фактору СККК, які були виділені зі зразків кордової крові. Розморожували 3–4 зразки кріоконсервованої кордової тканини (ККТ) та за допомогою ниток вивертали пуповинний канатик внутрішньою стороною назовні. Трансплантацію ККТ проводили на залишкову тканину підшлункової залози. За допомогою ниток, якими прошивали пуповинний канатик, через 2–3 дні видаляли трансплантат кордової тканини.

Результати та обговорення

Для аналізу ефективності застосування клітинних та тканинних технологій у лікуванні хворих на некротичний панкреатит стан пацієнтів оцінювали за стандартною шкалою APACHE II (табл. 1).

Як свідчать дані, наведені в таблиці 1, до початку лікування кількість балів за шкалою APACHE II була найбільшою у хворих з ізольованим некрозом перипанкреатичної клітковини та ураженням підшлункової залози і перипанкреатичної клітковини: сума балів у пацієнтів контрольних груп 3 та 1 була на 29,3 та 24,4 % більшою, ніж відповідно у хворих контрольної групи 2. У хворих основних груп С та А кількість балів перевищувала таку у пацієнтів основної групи В відповідно на 19,1 та 16,6 %. Отже, некроз перипанкреатичної клітковини або ізольований, або з ураженням підшлункової залози характеризується тяжчим перебігом, ніж ізольований некроз підшлункової залози. На 7-му — 10-ту добу після початку лікування сума балів у пацієнтів основної групи А була в 1,89 ($p_k < 0,001$) раза меншою, ніж у хворих контрольної групи 1, на 19-ту — 21-шу добу — нижчою в 1,88 ($p_k < 0,001$) раза. У відповідні строки спостереження у хворих основної групи В кількість балів була нижчою за таку в пацієнтів контрольної групи 2 в 1,63 ($p_k < 0,001$) і в 2,0 ($p_k < 0,001$) раза. У пацієнтів основної групи С сума балів через 7–10 діб після початку лікування була меншою, ніж у хворих контрольної групи 3, в 1,92 ($p_k < 0,001$) раза, через 19–21 добу — у 2,13 ($p_k < 0,001$) раза.

Таким чином, ефективність лікування хворих на некротичний панкреатит із застосуванням клітинних технологій є в середньому вдвічі вищою, ніж стандартне лікування.

При проведенню аналізі 179 хворих виявлено, що частота ускладнень некротичного панкреатиту при госпіталізації в контрольній (106 пацієнтів) та основній групі (73 пацієнти) не відрізняється і становить 94,3 та 95,9 % відповідно. Найчастішими ускладненнями некротичного панкреатиту в контрольній та основній

групах були: ексудативний плеврит — 66,9 та 64,4 % відповідно, ферментативний перитоніт 46,2 та 79,4 % відповідно, гнійний оментобурсит 33 та 54,8 % відповідно. Частота супутніх захворювань у хворих на некротичний панкреатит у контрольній та основній групах була однаковою і становила 48,7 та 49,5 % відповідно.

Оперативні втручання з приводу некротичного панкреатиту в контрольній та основній групах хворих не відрізнялися і виконувалися за загальноприйнятими методиками. Найчастішими оперативними втручаннями були: некрсеквестректомія підшлункової залози з оментобурсостомією, люмботомією, холецистектомією із зовнішнім дрениванням холедоха та дрениванням сальникової сумки, розкриття, дренивання абсцесу сальникової сумки та абсцесу заочеревинного простору. Усім хворим під час госпіталізації в стаціонар призначали інтенсивну консервативну терапію в обсязі, що залежав від тяжкості перебігу захворювання.

При використанні внутрішньовенного введення стовбурових клітин кордової крові та тимчасової парапанкреатичної трансплантації кордової тканини у хворих не виявлено алергічних реакцій. Із 73 хворих у 51 (69,8 %) було підвищення температури тіла до 39 °С протягом 3–5 днів. Після закінчення клітинної та тканинної терапії температурна реакція нормалізувалася.

Серйозним ускладненням деструктивних форм панкреатиту є утворення гострих рідинних накопичень. Гострий панкреатит ускладнюється утворенням кісти в 1,18–19,4 %. Частіше псевдокісти виникають при некротичному панкреатиті — від 30 до 50 % випадків [2–4]. За даними нашого ретроспективного аналізу,

у 46,6 % випадків некротичний панкреатит ускладнився утворенням кісти підшлункової залози.

Під нашим наглядом протягом одного року перебували 49 хворих, які в післяопераційному періоді отримували тимчасову парапанкреатичну трансплантацію кордової тканини і трансплантацію стовбурових клітин кордової крові. Кожні 3, 6, 12 місяців їх обстежували. Через 3 місяці пацієнтів обстежували таким чином: виконували клінічний огляд, робили загальний аналіз крові, визначали рівень глюкози крові, лужної фосфатази (ЛФ) в крові, проводили ультразвукове дослідження. Через 6 місяців застереження виконували клінічний огляд пацієнта, загальний аналіз крові, глюкозу крові, визначали рівень ЛФ у крові, ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію органів черевної порожнини. Через 12 місяців виконували пацієнтам клінічний огляд, загальний аналіз крові, визначали рівень ЛФ у крові, ультразвукове дослідження.

Як ми бачимо з таблиці 2, такі показники, як рівні еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, глюкози та амілази крові, істотно не змінювалися і відповідали контрольним величинам. Активність ЛФ збільшувалася у перші 3 та 6 місяців у 1,43 ($p < 0,05$) і в 2,06 ($p < 0,01$) рази відповідно, а через 1 рік поступово зменшувалася, але залишалася збільшеною на 23,7 % ($p < 0,05$). Цей факт свідчить про деяку активність стовбурових клітин кордової крові.

У 3 із 49 хворих протягом року було виявлено кісту підшлункової залози, що становить 6,1 %. В інших хворих були, за даними ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії, ознаки хронічного пан-

Таблиця 1. Оцінка стану хворих на некротичний панкреатит за шкалою APACHE II ($\bar{x} \pm S_x$)

Групи хворих	Кількість балів		
	До лікування	7-ма — 10-та доба після початку лікування	19-та — 21-ша доба після початку лікування
Контрольна група 1, n = 47	15,30 ± 0,33	10,40 ± 0,80	8,50 ± 0,32
Основна група А, n = 32	15,60 ± 0,49 $p_k > 0,1$	5,50 ± 0,48 $p_k < 0,001$	4,50 ± 0,27 $p_k < 0,001$
Контрольна група 2, n = 32	12,30 ± 0,35 $p_1 < 0,001$	8,50 ± 0,54 $p_1 > 0,4$	7,60 ± 0,82 $p_1 > 0,7$
Основна група В, n = 22	13,10 ± 0,46 $p_k > 0,1$ $p_A < 0,01$	5,20 ± 0,40 $p_k < 0,001$ $p_A > 0,1$	3,80 ± 0,32 $p_k < 0,001$ $p_A > 0,1$
Контрольна група 3, n = 27	15,60 ± 0,47 $p_1 > 0,4$ $p_2 < 0,001$	10,00 ± 0,50 $p_1 > 0,8$ $p_2 > 0,07$	8,74 ± 0,39 $p_1 > 0,7$ $p_2 > 0,1$
Основна група С, n = 19	15,90 ± 0,62 $p_k > 0,7$ $p_A > 0,5$ $p_B < 0,01$	5,30 ± 0,33 $p_k < 0,001$ $p_A > 0,1$ $p_B > 0,9$	4,10 ± 0,58 $p_k < 0,001$ $p_A > 0,5$ $p_B > 0,6$

Примітки: p_k — ступінь вірогідності різниць показників порівняно з контролем для відповідних груп; p_1 — ступінь вірогідності різниць показників порівняно з даними хворих контрольної групи 1; p_2 — ступінь вірогідності різниць показників порівняно з даними хворих контрольної групи 2; p_3 — ступінь вірогідності різниць показників порівняно з даними хворих контрольної групи 3; p_A — ступінь вірогідності різниць показників порівняно з даними хворих основної групи А; p_B — ступінь вірогідності різниць показників порівняно з даними хворих основної групи В; p_C — ступінь вірогідності різниць показників порівняно з даними хворих основної групи С; n — кількість хворих у групі.

креатиту без ознак кальцинозу. Таким чином, можна стверджувати, що тимчасова парапанкреатична трансплантація ККТ і трансплантація СККК у хворих на некротичний панкреатит призводить до пригнічення кістогенезу в підшлунковій залозі порівняно з даними ретроспективного аналізу (46,6 %) та літературними даними, де відсоток утворення кіст становить від 30 до 50 %.

У 33 (45,2 %) хворих із некротичним панкреатитом міні-інвазивні втручання та трансплантація СККК були найбільш ефективними, що сприяло одужанню. У 40 пацієнтів із 73 (54,8 %) після МІВ та введення кордової крові виконували оперативне втручання з метою видалення некротичних тканин у підшлунковій залозі та перипанкреатичній клітковині. Під час відкритого оперативного втручання використовували кордову тканину. У цих хворих дренажування під контролем ультразвуку було першим етапом хірургічного лікування, спрямованого на стабілізацію, дезінтоксикацію та підготовку хворого до відкритого оперативного втручання.

У контрольній групі хворих із некротичним панкреатитом зі 106 пацієнтів у 29 (27,4 %) МІВ було найефективнішим та закінчилось одужанням. Контроль за станом хворих у процесі лікування після пункційного дренажування рідинних утворень дав можливість визначити необхідність операції, зважаючи на неефективність лікувальних заходів у 77 пацієнтів із 106 (72,6 %).

Частота післяопераційних ускладнень у контрольній групі (106 хворих) становила 51 (48,1 %) випадок. Водночас у хворих із некротичним парапанкреатитом ускладнення діагностували у 35 (68,6 %) пацієнтів, а у хворих із некротичним панкреатитом — у 16 (31,4 %). У пацієнтів, які мали поширення некротичного процесу на заочеревинний простір, ускладнення розвивалися у 2,18 ($p < 0,05$) раза частіше. Найчастішими ускладненнями були: виникнення панкреатичної нориці — у 18 (16,9 %) хворих, шлунково-кишкова кровотеча — у 8 (7,5 %), арозивна кровотеча із сальникової сумки — у 7 (6,6 %) хворих.

Частота післяопераційних ускладнень в основній групі (73 хворих) становила 18 (24,7 %) випадків. Водночас у хворих із некротичним парапанкреатитом ускладнення діагностували в 11 (61,1 %) пацієнтів, а у хворих з некротичним панкреатитом — у 7 (38,9 %). У пацієнтів, які мали поширення некротичного процесу на заочеревинний простір, ускладнення розвивалися в 1,57 раза частіше. Найчастішими ускладненнями були: виникнення панкреатичної нориці — у 4 (5,4 %) хворих, спайкова кишкова непрохідність — у 3 (4,1 %), товстокишкова нориця — у 2 (2,7 %) хворих.

При порівняльному аналізі визначено, що в основній групі частота післяопераційних ускладнень в 1,95 ($p < 0,05$) раза менша, ніж у контрольній групі. Панкреатична нориця у хворих основної групи зустрічалася у 3,12 ($p < 0,001$) раза рідше, ніж у хворих контрольної групи. Шлунково-кишкова кровотеча у хворих основної групи зустрічалася у 2,77 ($p < 0,01$) раза менше, ніж у хворих контрольної групи. Таких тяжких ускладнень, як арозивна кровотеча із сальникової сумки, спостерігалось у 4,71 ($p < 0,001$) раза менше у хворих основної групи, ніж у контрольній. Розвиток ДВЗ-синдрому у хворих основної групи виявлено в 3,48 ($p < 0,001$) раза менше, ніж у хворих контрольної групи.

Із 47 пацієнтів контрольної групи 1, які отримували стандартне лікування, померло 10 хворих, отже, летальність досягала 21,2 %. Із 32 хворих, яким використовували біомедичні технології (основна група А), померли 3, летальність становила 9,4 %. У контрольній групі 2, яка отримувала стандартне лікування, із 32 пацієнтів померло 4, летальність становила 12,5 %. В основній групі В (хворі, яким використовували біомедичні технології) із 22 пацієнтів помер 1, летальність дорівнювала 4,5 %. У контрольній групі 3 (хворі, які отримували стандартне лікування) із 27 пацієнтів загинуло 7, летальність становила 25,9 %. В основній групі С (хворі, яким використовували біомедичні технології) із 19 пацієнтів померло 3, летальність становила 15,7 %.

Таблиця 2. Показники крові хворих протягом року після клітинної та тканинної терапії

Показники	Контроль, n = 25	Час спостереження		
		3 місяці	6 місяців	12 місяців
Еритроцити, Т/л	4,16 ± 0,27	4,13 ± 0,06 $p_k > 0,9$	4,26 ± 0,16 $p_k < 0,7$	4,24 ± 0,13 $p_k < 0,7$
Гемоглобін, г/л	128,92 ± 3,45	136,50 ± 2,31 $p_k < 0,05$	117,90 ± 5,31 $p_k > 0,06$	126,6 ± 4,75 $p_k < 0,5$
Лейкоцити, Г/л	6,84 ± 0,97	8,52 ± 0,61 $p_k > 0,1$	9,21 ± 1,79 $p_k > 0,2$	6,89 ± 1,28 $p_k > 0,9$
Концентрація глюкози в плазмі крові, ммоль/л	6,19 ± 0,45	6,25 ± 0,83 $p_k > 0,9$	6,54 ± 0,62 $p_k > 0,5$	6,31 ± 0,28 $p_k > 0,7$
Активність амілази крові, од.	71,22 ± 7,34	102,70 ± 15,54 $p_k > 0,06$	73,10 ± 17,19 $p_k > 0,2$	64,40 ± 9,61 $p_k > 0,4$
Активність лужної фосфатази, од.	297,69 ± 25,92	426,0 ± 33,4 $p_k < 0,01$	613,4 ± 21,6 $p_k < 0,01$	368,2 ± 25,7 $p_k < 0,01$

Примітки: p_k — ступінь вірогідності різниць показників щодо контрольного рівня.

Летальність серед усіх пацієнтів контрольних груп 1, 2, 3 (106 хворих) становила 19,8 % (померло 21). Серед хворих з ускладненнями у вигляді парапанкреатиту померло 17 хворих, летальність відповідно становить 22,9 %. Летальність серед усіх пацієнтів основних груп А, В, С (73 хворих) становила 9,6 % (померло 7). Серед хворих з ускладненнями у вигляді парапанкреатиту померло 6 хворих, летальність відповідно становить 11,8 %. Летальність в основній групі знизилася в 2,06 ($p < 0,05$) раза.

Середній ліжко-день перебування хворих контрольної групи — $30,2 \pm 2,9$ доби, а хворих основної групи — $24,5 \pm 3,5$ доби, що в 1,23 ($p < 0,05$) раза менше, ніж у контролі.

Отже, отримані результати свідчать про високу ефективність внутрішньовенного введення СККК та парапанкреатичної трансплантації ККТ щодо стимуляції сполучнотканинних процесів проліферативної репарації при некротичному панкреатиті. З огляду на викладене показанням для трансплантації стовбурових клітин кордової крові та кордової тканини у хворих із тяжким перебігом панкреатиту є пригнічення процесів проліферативної репарації в ділянці підшлункової залози та зниження імунітету при некротичному панкреатиті. Частоту трансплантації визначали індивідуально за характером хвороби, її стадією, наявністю супутніх хвороб, а також ступенем компенсації лабораторно-клінічних показників, що характеризують рівень патологічного процесу. Показанням до трансплантації кордової тканини є наявність некротичних змін на стадії секвестрації в ділянці підшлункової залози та наявність панкреатичної нориці.

Протипоказанням до клітинної трансплантації є наявність супутніх декомпенсованих захворювань, діагностованого синдрому набутого імунodefіциту людини, виявлення у пацієнта супутньої онкопатології за клінічними та/або лабораторними показниками, вагітність і лактація.

Механізм дії стовбурових клітин кордової крові слід вважати результатом гуморальної стимуляції репаративних процесів, що викликано унікальною властивістю неонатальних клітин, цитокінів та факторів росту, які знаходяться в препараті. Проте найбільш важливим для проблеми гострого некротичного панкреатиту є те, що стовбурові клітини, адаптуючись до умов мікрооточення та відповідаючи на місцеві органо- і тканиноспецифічні регуляторні сигнали, можуть виступати в ролі продуцента автокринних стовбурових регуляторних медіаторів. Водночас стовбурові попередники можуть реалізовувати потенціал «пластичного будівельного» матеріалу, здатного до відновлення структур пошкоджених ділянок органів і тканин. При трансплантації кордової тканини ефект досягається через місцеву дію в результаті можливої міграції стовбурових ендотеліальних та мезенхімальних клітин, які у великій кількості розташовані на внутрішній поверхні пуповини, а також за рахунок гемостатичної дії в результаті виділення факторів фібриногенезу. Висока вірогідність

того, що стовбурові клітини стимулюють облітерацію панкреатичних протоків, запобігають утворенню постнекротичних підшлункових нориць та кіст.

Висновки

1. При стандартному лікуванні летальність хворих із некротичним панкреатитом у середньому становить 19,8 %, при застосуванні біотехнологій — 9,6 %, тобто знизилася в 2,06 ($p < 0,05$) раза. Середній ліжко-день перебування хворих контрольної групи був 30,2 доби, а хворих основної групи — 24,5 доби, що в 1,23 ($p < 0,05$) раза менше.

2. Під час порівняльного аналізу визначено, що в основній групі частота післяопераційних ускладнень була в 1,95 ($p < 0,05$) раза менша, ніж у контрольній групі. Панкреатична нориця у хворих основної групи зустрічалася в 3,12 ($p < 0,01$) раза менше, шлунково-кишкова кровотеча — у 2,77 ($p < 0,05$) раза менше, ніж у хворих контрольної групи. Таке тяжке ускладнення, як арозивна кровотеча із сальникової сумки, спостерігалася в 4,71 ($p < 0,01$) раза менше у хворих основної групи, ніж у контрольній. Розвиток ДВЗ-синдрому у хворих основної групи виявлено в 3,48 ($p < 0,01$) раза менше, ніж у хворих контрольної групи.

3. Після проведеного спостереження можна стверджувати, що тимчасова парапанкреатична трансплантація кордової тканини і трансплантація стовбурових клітин кордової крові у хворих на некротичний панкреатит приводить до пригнічення кістогенезу в підшлунковій залозі. Виникнення кіст підшлункової залози відбувається в 6,1 % випадків порівняно з даними ретроспективного аналізу (46,6 %) та з літературними даними, де відсоток утворення кіст становить від 30 до 50 %.

4. Під час спостереження за хворими після тимчасової парапанкреатичної трансплантації кордової тканини і трансплантації стовбурових клітин кордової крові виявлено, що активність лужної фосфатази збільшувався за перші 3 та 6 місяців у 1,43 ($p < 0,05$) і в 2,06 ($p < 0,01$) раза відповідно, а через 1 рік поступово зменшувалася, але залишалася збільшеною на 23,7 % ($p < 0,05$). Цей факт говорить про активність стовбурових клітин кордової крові протягом року після трансплантації.

Список літератури

1. Литвин А.А. *Современные тенденции в пересмотре классификации острого панкреатита (Атланта, 1992) / А.А. Литвин, В.М. Хоха // Вестник Клуба панкреатологов. — 2009. — № 4. — С. 6-11.*
2. *Лікування гострих рідинних накопичень при деструктивному панкреатиті / В.І. Бондарев, А.В. Пененин, Н.П. Аблицов [та ін.] // Харківська хірургічна школа. — 2007. — Т. 27, № 4. — С. 15-17.*
3. *Ничитайло М.Ю. Псевдокісти підшлункової залози, ускладнені кровотечею: епідеміологія, патогенез, діагностика, лікування / М.Ю. Ничитайло, Ю.В. Снопко, Ю.О. Хілько // Клінічна хірургія. — 2009. — № 1. — С. 57-59.*

4. Шевчук І.М. Сучасні методичні підходи до комплексного лікування гострого панкреатиту / І.М. Шевчук // Шпитальна хірургія. — 2002. — № 2. — С. 47-51.
5. Prevention, detection and management of infected necrosis in severe acute pancreatitis / O.J. Bakker, H.C. van Santvoort, M.G. Besselink [et al.] // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2009. — Vol. 11, № 2. — P. 104-110.
6. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis Classification Working Group, April 9, 2008 [Електрон. ресурс]. Режим доступу: <http://pancreasclub.com/resources/AtlantaClassification.pdf>.
7. Towards an update of the Atlanta classification on acute pancreatitis review of new and abandoned terms / T.L. Bollen, M.G. Besselink, H.C. van Santvoort [et al.] // *Pancreas.* — 2007. — Vol. 35. — P. 107-113.

Отримано 10.05.13 □

Кебкало А.Б.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ И КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ КОРДОВОЙ ТКАНИ

Резюме. Цель работы: оценить эффективность комплексного лечения некротического панкреатита с использованием трансплантации стволовых клеток кордовой крови и криоконсервированной кордовой ткани. Согласно предложенной нами рабочей классификации, основанной на классификации международной рабочей группы (2007–2009), выделены группы больных, у которых диагностирован асептический или инфицированный некроз поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки. При стандартном лечении летальность больных с некротическим панкреатитом в среднем составляла 19,8 %, при применении биотехнологий — 9,6 %, то есть снизилась в 2,06 ($p < 0,05$) раза. Среднее количество койко-дней пребывания больных контрольной группы было 30,2 суток, а больных основной группы — 24,5 суток, что в 1,23 ($p < 0,05$) раза меньше. При сравнительном анализе определено, что в основной группе частота послеоперационных осложнений была в 1,95 ($p < 0,05$) раза меньше, чем в контрольной группе. Панкреатический свищ у больных основной группы встречался в 3,12 ($p < 0,01$) раза меньше, желудочно-кишечное кровотечение — в 2,77 ($p < 0,05$) раза меньше, чем у больных контрольной группы. Такое тяжелое осложнение, как арозивное кровотечение из сальниковой сумки, наблюдалось в 4,71 ($p < 0,01$) раза меньше у

больных основной группы, чем в контрольной. Развитие ДВС-синдрома у больных основной группы выявлено в 3,48 ($p < 0,01$) раза меньше, чем у больных контрольной группы. После проведенного наблюдения можно утверждать, что временная парапанкреатическая трансплантация кордовой ткани и трансплантация стволовых клеток кордовой крови у больных некротическим панкреатитом приводит к угнетению кистогенеза в поджелудочной железе. Возникновение кист поджелудочной железы происходит в 6,1 % случаев по сравнению с данными ретроспективного анализа (46,6 %) и с литературными данными, где процент образования кист составляет от 30 до 50 %. Во время наблюдения за больными после временной парапанкреатической трансплантации кордовой ткани и трансплантации стволовых клеток кордовой крови обнаружено, что активность щелочной фосфатазы увеличивалась за первые 3 и 6 месяцев в 1,43 ($p < 0,05$) и в 2,06 ($p < 0,01$) раза соответственно, а через 1 год постепенно уменьшалась, но оставалась увеличенной на 23,7 % ($p < 0,05$). Этот факт свидетельствует об активности стволовых клеток кордовой крови в течение года после трансплантации.

Ключевые слова: некротический панкреатит, трансплантация стволовых клеток кордовой крови, криоконсервированная кордовая ткань.

Кебкало А.Б.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Kyiv, Ukraine

EVALUATION OF CLINICAL EFFICACY OF COMPLEX TREATMENT FOR NECROTIC PANCREATITIS USING CORD BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION AND CRYOPRESERVED CORD TISSUE

Summary. The objective of the paper is to evaluate the efficiency of complex treatment of necrotic pancreatitis using cord blood stem cell transplantation and cryopreserved cord tissue. According to our proposed working classification based on the classification of the International Working Group (2007–2009) the groups of patients were divided to those who have been diagnosed with aseptic or infected necroses of the pancreas and parapancreatic fiber. The patients hadn't any allergic reactions during application of intravenous stem cells of cord blood and temporary parapancreatic transplantation of cord tissue. The body temperature of 51 patients of 73 (69.8 %) increased to 39 °C during 3–5 days. The tempera-

ture reaction normalized after cell and tissue therapy ending. The minimally invasive interventions and cord blood stem cell transplantation were the most effective in 33 (45.2 %) patients with necrotic pancreatitis that promoted the recovery. In 40 of 73 (54.8 %) patients after the minimally invasive interventions and cord blood introduction the surgery was performed to remove necrotic tissues in the pancreas and parapancreatic fiber. The cord tissue was used during open operation. For the patients the drainage under ultrasound control was the first step of the surgical treatment aimed at stabilization, detoxification and preparation of the patient for open surgical intervention. In the control group of patients with necrotic

pancreatitis of 106 patients for 29 (27.4 %) minimally invasive interventions were the most effective and ended with recovery. The control of patients' state during the treatment after puncture drainage of fluid formations made it possible to determine the necessity of the surgery taking into account the failure of therapeutic measures in 77 of 106 patients (72.6 %). The incidence of postoperative complications in the control group (106 patients) stated 51 (48.1 %) cases. At the same time the complications were diagnosed in 35 (68.6 %) patients with necrotic parapancreatitis but in patients with necrotic pancreatitis — in 16 (31.4 %). The complications were developed 2.18 ($p < 0.05$) times more often in patients with the spread of necrotic process to the retroperitoneal space. The most common complications were: the occurrence of pancreatic fistula in 18 (16.9 %) patients, the gastrointestinal bleeding in 8 (7.5 %) patients, the arrosive bleeding from omental bursa in 7 (6.6 %) patients. The occurrence of postoperative complications in the main group (73 patients) was 18 (24.7 %) cases. At the same time the complications were diagnosed in 11 (61.1 %) patients with necrotic parapancreatitis but in patients with necrotic pancreatitis — in 7 (38.9 %). In patients with the spread of necrotic process to the retroperitoneal space the complications were developed 1.57 times more often. The most common complications were: the occurrence of pancreatic fistula in 4 (5.4 %) patients, the adhesive intestinal obstruction in 3 (4.1 %) patients and intestinal fistula in 2 (2.7 %) patients. By the standard treatment the mortality of patients with necrotic pancreatitis was the average 19.8 %, with the use of biotechnology 9.6 %, which is reduced to 2.06 ($p < 0.05$) times. The average bed-day stay

of patients of the control group was 30.2 days and 24.5 days in the main group, which is in 1.23 ($p < 0.05$) times less. By comparative analysis it was determined that in the main group the incidence of postoperative complications was 1.95 ($p < 0.05$) times less than in the control group. Pancreatic fistula of the main group patients was 3.12 ($p < 0.01$) times less and the gastrointestinal bleeding was 2.77 ($p < 0.05$) times less than in the control group. Such severe complication as arrosive hemorrhage of omental bursa was observed 4.71 ($p < 0.01$) times less in the main group than in the control group. The development of disseminated intravascular coagulation in the main group patients identified 3.48 ($p < 0.01$) times less than in the control group patients. After conducted observation one can state that the temporal parapancreatic transplantation of cord tissue and cord blood stem cell transplantation in patients with necrotic pancreatitis leads to the inhibition of cystogenesis in the pancreas. Pancreas cyst were detected in 6.1 % of cases compared with retrospective analysis data (46.6 %) and with published data where the percentage of cyst formation is from 30 to 50 %. During the observation of the patients after temporal parapancreatic transplantation of cord tissue and t cord blood stem cell transplantation, it was revealed that the activity of alkaline phosphatase increased in the first 3 and 6 months and by 1.43 ($p < 0.05$) and 2.06 ($p < 0.01$) times and in 1 year decreased gradually, but remained increased to 23.7 % ($p < 0.05$). This fact shows the activity of stem cells of cord blood during a year after transplantation.

Key words: necrotic pancreatitis, cord blood stem cell transplantation, cryopreserved cord tissue.