

УДК 616.381-002.1-085.37/ 281

© І. М. ДЕЙКАЛО, І. В. ЧЕПІЛЬ, Р. Д. ЛЕВЧУК, Н. І. ГРИНЬКІВ, О. І. КОСТИВ, Г. В. ЧЕПІЛЬ

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Імунокорекція та екстракорпоральні методи детоксикації в патогенетичному лікуванні гострого деструктивного панкреатиту

I. M. DEYKALO, I. V. CHEPIL, R. D. LEVCHUK, N. I. HRYNKIV, O. I. KOSTIV, H. V. CHEPIL

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

IMMUNOCORRECTION AND EXTRACORPORAL METHODS OF DETOXICATION IN PATHOGENETIC TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

За період із 2005 до 2010 року обстежено 115 хворих на гострий деструктивний панкреатит віком від 26 до 86 років. В обстежених хворих на гострий деструктивний панкреатит встановлено істотні зміни показників клітинного і гуморального імунітету порівняно із здоровими: достовірно зменшувалася у крові відносна кількість основних класів клітин клітинної ланки імунітету. З метою імунокорекції у комплексному лікуванні хворих на гострий деструктивний панкреатит основної групи використано препарат "Кріокорд-С" та еферентні методи терапії (плазмаферез та гемосорбція).

During the period from 2005 to 2010 there were examined 115 patients with acute destructive pancreatitis aged 26 to 86 years. In all patients with acute destructive pancreatitis was found significant changes of cellular and humoral immunity indices compared with the healthy: significantly decreased relative quantitative in the blood of the major classes of cells cellular link of immunity. For the purpose of immunocorrection in the combined treatment of patients with acute destructive pancreatitis of the main group was used the drug "Kriokord-C" and efferent methods of therapy (plasmapheresis and hemosorption).

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Гострий панкреатит найчастіше виникає в осіб працездатного віку від 30 до 60 років, при цьому переважає гострий некротичний панкреатит, який вимагає хірургічного лікування (П. Д. Фомін і співавт., 2000, І. Я. Дзюбановський і співавт., 2006). Після хірургічного лікування у 73,7 % хворих на гострий деструктивний панкреатит спостерігається стійка втрата працездатності. Летальність при даній патології перебуває у межах від 33,3 до 86 % (М. П. Павловський і співавт., 2002). У зв'язку з цим сучасна діагностика, лікування і профілактика ускладнень даної патології є не лише медичною, але й соціальною проблемою (В. П. Андрющенко, 2007). В етіології і патогенезі гострого деструктивного панкреатиту провідне значення мають зміни в імунній системі. Сучасна концепція сепсису пояснює причини незадовільних результатів лікування хворих на цю патологію тим, що після виділення прозапальних цитокінів в організмі ініціюється накопичення протизапальних речовин, а це індукує розвиток глибокої імунодепресії, яка призводить до зниження резис-

тентності організму проти бактеріальної інфекції, спричиняє зміни патогенної флори з розвитком мікст- або нозокоміальної інфекції, що є надзвичайно серйозним чинником патогенезу гострого деструктивного панкреатиту. Імунокорегуюча терапія деструктивних форм панкреатиту в основному має декларативний характер та потребує подальшого вивчення (О. І. Дронов і співавт., 2007). Перспективними, проте недостатньо вивченими методами в лікуванні гострого деструктивного панкреатиту є сучасна екстракорпоральна детоксикація організму (О. І. Дронов і співавт., 2005).

Матеріали і методи. За період з 2005 до 2010 року обстежено 115 хворих на гострий деструктивний панкреатит. Серед обстежених пацієнтів було 65 чоловіків та 50 жінок. Вік пацієнтів становив від 28 до 86 років, в середньому (48,0±1,3) року. Основну групу обстежених склали 66 хворих, групу контролю – 49 хворих. Серед обстежених пацієнтів неінфікований панкреонекроз мав місце у 31,7 % хворих, інфікований панкреонекроз – у 41,5 %, кіста з нагноєнням – у 12,2 % пацієнтів і абсцеси підшлун-

кової залози та парапанкреатичної клітковини – у 14,6 % хворих. Діагностика гострого деструктивного панкреатиту, його ускладнень базувалась на основі суб'єктивних та об'єктивних ознак. Суб'єктивними служили скарги хворих. При об'єктивному обстеженні контролювали пульс, тиск, наявність шкірних симптомів, пальпацію підшлункової залози (пульсацію черевного відділу аорти, наявність інфільтрату), перитонеальні ознаки (напруження м'язів передньої черевної стінки, симптоми подразнення очеревини). Об'єктивно діагноз також підтверджувався даними загального аналізу крові (кількість лейкоцитів, лейкоцитарна формула), біохімічного аналізу крові (вміст білірубину і його фракцій, глюкози, креатиніну, сечовини, загального білка, амілази, іонів калію, натрію, кальцію), які визначали загальновідомими методиками. УЗД-контроль здійснювався апаратами *Locia™ 200 General Electronic* і *Toshiba Sonolayer – L SAL 32 B*. Езофагодуоденоскопію виконували апаратом *Олімпус*. У всіх пацієнтів проводили вивчення стану клітинної ланки імунітету методом моноклональних антитіл. Основні класи імуноглобулінів у крові пацієнтів визначали методом радіальної імунодифузії G. Mancini, I. Tahey, E. McKelvey, 1965. Крім цього, у крові встановлювали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦК) (Л. А. Зильбер, 1986), молекул середньої маси (МСМ) та еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ) (В. В. Николайчик, В. М. Моин, В. В. Кирковский, 1991).

Результати досліджень та їх обговорення.

Лікування хворих на гострий деструктивний панкреатит було комплексним відповідно до загальноприйнятих стандартів та протоколів. У 84 пацієнтів (73,2 %) позитивні результати досягнуті за допомогою консервативної терапії, яка передбачала етіопатогенетичне лікування, зменшення ферментемії та інтоксикації організму продуктами тканинного розпаду, корекцію і відновлення функцій життєво важливих органів. Проводилась постійна аспірація шлункового вмісту через назогастральний зонд.

Для пригнічення секреції використовували фармакологічні препарати, штучну гіпотермію панкреатодуоденальної зони. Використовували блокатори H_2 -рецепторів (квamatел, нексіум). У всіх хворих застосовували синтетичний нейропептид окрестатин у дозі 100 мкг 3 рази на добу протягом 5–7 днів підшкірно. У перші 4–5 днів перебігу гострого деструктивного панкреатиту антибіотики призначали за програмою антибактеріальної профілактики інфікування панкреонекрозу із використанням цефалоспоринів і фторхінолонів IV покоління. Із 6–7 дня у більшості випадків призначали меронем або

тіенам у дозах, які відповідали тяжкості перебігу захворювання та характеру гнійно-септичних ускладнень. Хірургічне лікування проведено у 31 (26, 8 %) хворого, двоє з них оперовані повторно.

В обстежених хворих на гострий деструктивний панкреатит встановлено істотні зміни показників клітинного і гуморального імунітету порівняно зі здоровими: достовірно зменшувалася у крові відносна кількість основних класів клітин клітинної ланки імунітету. Так, відносна кількість Т-лімфоцитів (Тл) знижувалася на 39,3 % ($P < 0,001$), натуральних кілерів (NK) – на 29,4 % ($P < 0,01$), Т-хелперів (Тх) – на 26,8 % ($P < 0,001$), Т-супресорів (Тс) – на 48,4 % ($P < 0,001$). У крові хворих виявлено зростання відносної кількості В-лімфоцитів (Вл) і збільшення вмісту основних класів імуноглобулінів. Кореляційний аналіз досліджуваних показників імунітету у хворих на гострий деструктивний панкреатит дозволив виділити три типи імунограм: I – реактивний, II – ареактивний і III – імунопаралітичний. У подальшому аналіз ефективності застосування імунокорекції проводився, виходячи із типу імунограми.

З метою імунокорекції у комплексному лікуванні хворих на гострий деструктивний панкреатит основної групи використано препарат “Кріокорд-С” – препарат кордової крові, виготовлений у Харківському НДІ проблем кріобіології та кріомедицини. Він містить біологічно активні речовини, цитокіни, ростові фактори, адаптогени, гормони, вітаміни. Всі вони здатні забезпечувати стимуляцію пошкоджених тканин реципієнта, а також чинять позитивний вплив на клітинну і гуморальну ланки імунітету. Перед застосуванням препарат деконсервували при кімнатній температурі. Вміст ампули після відтавання вводили по 1,0 мл внутрішньом'язово з додаванням 1,0 мл 1 % розчину новокаїну 1 раз на добу (5 ін'єкцій на курс через день або кожного дня). У 25 хворих основної групи проводили поєднання імунокорекції з екстракорпоральними методами детоксикації. Гемосорбцію виконано у 5 пацієнтів апаратом “Гемофенікс™”, фільтр СКН-1К-200. Плазмаферез проведено у 20 хворих за допомогою апарата “Гемофенікс™”, фільтр ПМФ-01-ТТ “Роса”.

У контрольній групі позитивні зміни наставали значно пізніше, захворювання перебігало тяжче з вираженою інтоксикацією, ознаками тяжкого сепсису та розвитком поліорганної недостатності. При I типі в обох дослідних групах спостерігали виражену позитивну динаміку порівняно з II і III типами, хоча у хворих, в яких був застосований “Кріокорд-С”, зміни були вираженіші. Якщо при II типі в основній групі на 14-ту добу лікування спостерігали відновлення

функцій всіх систем і органів, то в контрольній групі відмічено пролонгацію процесу, яка супроводжувалась наростанням септичних ознак та ознак інтоксикації: гектична температура, тахікардія $100-106 \text{ уд} \cdot \text{хв}^{-1}$, лейкоцитоз – $20,1 \cdot 10^9 \cdot \text{л}^{-1}$, підвищення сечовини до $24,6 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$. У 20,0 % хворих контрольної групи з II типом імунограми відмічено розвиток гнійних вогнищ у парапанкреатичній клітковині, клітковині заочеревинного простору та черевної порожнини. Перебіг захворювання при III типі імунограми був найтяжчим в обох групах спостереження, що зумовлено розвитком гнійних ускладнень та поліорганної недостатності в контрольній групі. Рівень діастази сечі у хворих основної групи на 3–4-й день лікування знижувався до показників $200-400 \text{ од} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{год}^{-1}$. Загальний ліжко-день у хворих основної групи становив 20,8 дня, що на 9,3 дня менше, ніж у контрольній групі. У контрольній групі померли 10 хворих, що становить 20,4 %, в основній групі летальність становила 6 %.

Таким чином, характер і вираження імунологічних порушень значно впливають на клінічний перебіг гострого деструктивного панкреатиту. Чим вони глибші, тим він тяжчий. При I типі спостерігається найсприятливіший перебіг із оборотним розвитком, при II – ареактивному, а особливо при III типі, доцільним є застосування в комплексному лікуванні з імуностимулювальною метою препарату “Кріокорд-С”.

Аналізуючи вплив препарату “Кріокорд-С” на показники клітинного і гуморального імунітету, було встановлено, що у хворих на гострий деструктивний панкреатит з I типом імунограми через 7 днів після завершення лікування препаратом “Кріокорд-С” виявлено істотне зниження концентрації IgA в основній групі порівняно з контрольною – на 20,3 % ($P < 0,05$). Через 14 днів після застосування досліджуваного препарату у групі пацієнтів із I типом імунограми теж не спостерігалось достовірних відмінностей між показниками, проте виявлено істотне зниження концентрації IgA в сироватці крові в основній групі порівняно з контрольною ($P < 0,01$). Отже, I тип імунограми є найбільш сприятливим у прогностичному плані.

У хворих із II типом імунограми, в комплексному лікуванні яких застосовували “Кріокорд-С”, відмічена позитивна динаміка на 7-му добу, а на 14-ту добу досліджені показники перебували на нижній межі норми, тоді як в контрольній групі патологічні зміни в системі імунного захисту залишались на попередньому рівні або продовжували прогресувати.

У хворих на гострий деструктивний панкреатит із III типом імунограми застосування препарату “Кріокорд-С” через 7 днів зумовлювало тенденцію до більших величин показників клітинного імунітету і

менших – гуморального. У хворих основної групи, в комплексне лікування яких було включено еферентні методи лікування, достовірно меншою була концентрація в крові ЦК – на 15,7 % ($P < 0,05$). Крім цього, істотно нижчими в даній групі порівняно з хворими, яким не проводились екстракорпоральні методи детоксикації, виявилися концентрації МСМ280 і МСМ254 (відповідно, на 12,7 і 16,3 %, $P < 0,05$), а також величина ЕП – на 23,4 % ($P < 0,05$). Через 14 днів після застосування у хворих на гострий деструктивний панкреатит з III типом імунограми препарату “Кріокорд-С” в основній групі виявлено тенденцію до збільшення показників клітинного імунітету. Достовірно в цій групі збільшувалося співвідношення Тх/Тс (на 9,6 %, $P < 0,05$). Показники клітинного імунітету теж мали тенденцію до зниження. Істотно меншими в основній групі були концентрації в крові МСМ280 і МСМ254 (на 20,2 і 24,3 %, $P < 0,05$), а також величина ЕП (на 30,5 %, $P < 0,05$) при порівнянні аналогічних показників у хворих, яким не були застосовані екстракорпоральні методи детоксикації.

Висновки. 1. У хворих на гострий деструктивний панкреатит встановлено пригнічення імунологічної реактивності, в основному за рахунок клітинної ланки, яке проявляється зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів при збільшенні відносної кількості Т-супресорів, зменшенням імунорегуляторного індексу Тх/Тс, зростанням кількості В-лімфоцитів, імуноглобулінів класу G, A, M та циркулюючих імунних комплексів і підвищенням рівня ендогенної інтоксикації, який визначається збільшеною концентрацією молекул середньої маси та еритроцитарного індексу інтоксикації.

2. Тяжкість перебігу захворювання та наявність супутньої патології істотно впливають на зміни імунологічної реактивності у хворих на гострий деструктивний панкреатит та гнійно-септичну інфекцію і зумовлюють наявність трьох типів імунограм: I тип – реактивний, II тип – ареактивний, III – імунопаралітичний, які, відповідно, зустрічаються у $(28,0 \pm 5,6)$, $(59,1 \pm 7,9)$ і $(12,9 \pm 4,5)$ % пацієнтів.

3. Застосування розробленого методу корекції порушень імунологічної реактивності із використанням препарату сироватки кордової крові – “Кріокорд-С” у поєднанні з екстракорпоральними методами детоксикації (гемосорбції, плазмаферезу) сприяє нормалізації імунологічних реакцій та зниженню ендогенної інтоксикації.

4. Запропонований метод медикаментозної корекції імунологічних порушень сприяє скороченню термінів лікування в середньому на $(9,3 \pm 2,4)$ дня, зумовлює зменшення розвитку післяопераційних ускладнень та зниження летальності на 13,6 %.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Хірургічне лікування важких форм панкреонекрозів / [П. Д. Фомін, Є. М. Шепетько, В. М. Сидоренко та ін.] // 36. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2000. – Вип. 9, кн. 4. – С. 606–608.
2. Дзюбановський І. Я. Рентгенотерапія в комплексному лікуванні некротичного панкреатиту / І. Я. Дзюбановський, Р. В. Свистун // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – № 4. – С. 19–22.
3. Павловський М. П. Сучасна стратегія діагностики і лікування хворих на гострий панкреатит / М. П. Павловський // Актуальні питання діагностики гострого панкреатиту: матеріали конференції. – Львів, 2002. – С. 9–15.
4. Андрущенко В. П. Сучасні підходи до оцінки результатів бактеріологічних досліджень при гострому панкреатиті та його гнійно-некротичних ускладненнях / В. П. Андрущенко, Д. Магльований, Д. В. Андрущенко // Клін. хірургія. – 2007. – № 9. – С. 15–17.
5. Дронов О. І. Імунотерапія при гострому некротичному панкреатиті / О. І. Дронов, І. О. Ковальська, К. С. Бурміч // Клін. хірургія. – 2007. – № 2–3. – С. 92.
6. Дронов А. И. Оценка эффективности методов экстракорпоральной детоксикации в лечении острого панкреатита / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, В. Ю. Уваров // Хірургія України. – 2005. – № 3. – С. 32–34.

Отримано 11.03.11