

УДК 616.33/34-002.44/.446-036.11-037-084:616.37-002-036.11 -06

*И.Е. Верхулецкий, Н.А. Синенупов, Д.Н. Синенупов, А.Ф. Медведев,
Г.Г. Пилюгин, А.Г. Осипов*

ИММУНООРИЕНТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Проанализированы результаты лечения 40 больных острым некротическим панкреатитом. В комплексном лечении 20 больных использовали иммуноориентированную терапию препаратом Биолейкин с момента госпитализации на протяжении 14 суток. Выявлено уменьшение летальности и снижение частоты развития гнойных осложнений, ускорение резорбции перипанкреатического инфильтрата, в том числе и при тяжелом течении некротического панкреатита.

Ключевые слова: острый некротический панкреатит, иммуноориентированная терапия, Биолейкин.

Острый панкреатит принято относить к заболеваниям смешанного (реаниматолого-хирургического) профиля. Однако в последнее время накапливается все большее число аргументов для рассмотрения острого панкреатита (ОП) в кругу понятий иммунологии, где появляется возможность решения трудных клинических проблем, устойчивых к стандартным подходам. Несмотря на применение в лечении панкреонекроза (ПН) современных детоксикационных технологий, разработку новых методов хирургических вмешательств, совершенствование медикаментозной терапии, летальность, как в Украине, так и за рубежом остается неизменно высокой, достигая 20% при стерильном панкреонекрозе, а при инфицированных формах – 60-80% [1, 3, 5]. Панкреонекроз сопровождается высокой частотой развития шока на ранних стадиях заболевания, полиорганной недостаточностью и гнойно-некротическими осложнениями. Некроз ткани поджелудочной железы и вторичное инфицирование очагов деструкции вызывают синдром системной воспалительной реакции (SIRS), определяющей тяжесть и прогноз заболевания. Ведущую роль в развитии гнойно-септических осложнений и генерализации инфекции, по мнению ряда авторов, играет вторичный иммунодефицит, который характеризуется абсолютной лимфопенией (ниже 1200 клеток в 1 мл) за счет резкого снижения Т-лимфоидных субпопуляций: Т-хелперов 1 типа и цитотоксических лимфоцитов (CD3, CD4, CD8). Характер и выраженность иммунодефицита (ИД) при ОП нахо-

дится в прямой зависимости от тяжести панкреатита: при легкой (отечной) его форме ИД практически не наблюдается, тогда как при панкреонекрозе он развивается, как правило, у 100% пациентов. Учитывая факт определяющего влияния распространенности деструкции поджелудочной железы на тяжесть ОП, можно говорить о наличии связи между выраженностью ИД и объемом панкреонекроза. Дополнительным аргументом в пользу наличия такой связи служит одновременность двух процессов: как формирование панкреонекроза, так и проявления ИД регистрируются в первые 48 часов от начала ОП. Таким образом, целесообразно проведение исследований механизмов развития иммунной недостаточности у больных ОП, а также разработку методов лечения, позволяющих управлять патологическим процессом на ранних этапах развития заболевания.

Целью данного исследования было изучить эффективность применения препарата Биолейкин в комплексном лечении острого некротического панкреатита.

Материал и методы

Работа выполнена на кафедре хирургических болезней № 1 факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького, расположенной на базе городского панкреатического центра г. Донецка, и включала результаты исследований, проведенных у 40 больных некротическим панкреатитом, из которых 28 мужчин (70%) и 12

женщин (30%). Возраст больных колебался от 29 до 73 лет. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, объективного обследования, клинико-лабораторных показателей, результатов ультразвукового исследования органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, диагностической лапароскопии, спиральной компьютерной томографии. Окончательную верификацию диагноза производили интраоперационно, а в случаях летального исхода заболевания – на аутопсии. При формулировке диагноза использовали классификацию В.С. Савельева (2000 г.).

У 30 больных (75%) в момент поступления были выявлены признаки синдрома системной воспалительной реакции по шкале признаков R. BONE (1991). У 10 больных (25%) клинические проявления SIRS развились в хирургическом отделении. В зависимости от задач исследований больные были разделены на 2 группы, равнозначные по половому, возрастному показателям, давности начала заболевания, этиологии, клинико-морфологическим формам заболевания и тяжести состояния пациентов. Распределение больных по группам представлено в таблице 1.

У большинства больных преобладала средняя степень тяжести заболевания (75%), тяжелая степень зафиксирована у 25%. Группу сравнения составили 20 больных некротическим панкреатитом, получавших традиционную терапию, включающую коррекцию гемодинамических, водно-электролитных нарушений, спазмолитическую, антисекреторную, цитостатическую терапию, блокаторы H₂-рецепторов, антибиотикотерапию. В случае необходимости осуществляли инотропную стимуляцию и аппаратную поддержку дыхательной недостаточности. Объем и состав инфузионной терапии зависел от исходного состояния центральной и периферической гемодинамики, степени нарушения водно-

электролитного баланса и компенсаторных возможностей миокарда. В среднем, при средней степени тяжести объем инфузии составил 50 мл/кг, при тяжелом панкреатите достигал 70 мл/кг. Антибиотикотерапию осуществляли с помощью цефалоспоринов 3-4 поколений в сочетании с метронидазолом, фторхинолонов с метронидазолом либо монотерапией карбапенемами (тиенам или инванс). В случае инфицирования определяли характер микрофлоры и чувствительность к антибиотикам, дальнейшую антибиотикотерапию осуществляли с учетом антибиотикограммы. Все больные были подвергнуты хирургическому лечению. Сроки выполнения ранних операций колебались от 12 до 72 часов с момента поступления в стационар, поздние оперативные вмешательства производились на 10-14 сутки. Показаниями к операции в ранние сроки заболевания были неэффективность консервативной терапии в течение первых 3 суток с момента госпитализации, проявляющаяся в прогрессировании тяжести заболевания, появление симптомов перитонита, сочетание панкреатита и деструктивного холецистита, нарастающая механическая желтуха без возможности разрешения эндоскопическими способами декompрессии желчевыводящих путей. В случае успешной консервативной терапии удавалось добиться стабилизации состояния пациентов, локализовать очаг воспаления и выполнить оперативное лечение в отсроченном периоде по поводу гнойных осложнений.

Видеолапароскопические операции выполнены у 5 больных (12,5%), преимущественно в ранние сроки. Оперативные вмешательства из мини-доступов были выполнены у 11 пациентов в отсроченном порядке при ограниченных поражениях поджелудочной железы и брюшинной клетчатки, 20 больных (50%) подверглись операциям из верхнесрединного доступа.

Таблица 1.

Распределение больных по группам

Группа	Количество	Диагноз	Метод лечения
1	20	Некротический панкреатит	Традиционная медикаментозная терапия, оперативное лечение
2	20	Некротический панкреатит	Традиционная медикаментозная терапия, оперативное лечение, иммуноориентированная терапия Биolleyкином

В первой группе больных некротическим панкреатитом на фоне проведения традиционной интенсивной терапии и оперативного вмешательства исследовали изменения показателей иммунного статуса и активность процессов апоптоза иммунокомпетентных клеток.

У пациентов второй группы в комплекс традиционной инфузионной терапии включали иммунотерапию препаратом Биолейкин. Биолейкин вводили всем больным второй группы в дозе 250-500 тыс. ЕД на 4 сутки пребывания в стационаре. Для исследования состояния у больных с острым панкреатитом определяли показатели, характеризующие иммунный статус пациентов. Забор крови для изучения показателей иммунограммы производился в первые, седьмые и четырнадцатые сутки наблюдения. Определяли абсолютное содержание в крови лейкоцитов, абсолютное и относительное содержание лимфоцитов, фагоцитарный индекс нейтрофилов (процентное содержание клеток, фагоцитировавших частицы латекса), концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, М и G методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, содержание циркулирующих иммунных

комплексов (ЦИК) методом осаждения 4% раствором полиэтиленгликоля (молекулярная масса 6 кД). Для исследования субпопуляций лимфоцитов использовали фракцию мононуклеаров, полученную центрифугированием 5 мл венозной крови с гепарином в градиенте плотности Фриколла-верографина, равном 1.077 г/л. Идентификацию популяций и субпопуляций лимфоцитов проводили в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием флюоресцирующих моноклональных антител серии «Клонспектр» к поверхностным антигенам лимфоцитов CD3, CD4, CD8 на люминесцентном микроскопе ЛЮАМ-Р8. Статистическая обработка данных проведена с использованием программ для персонального компьютера Microsoft Excel 7.0 и Statistica 6.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных I группы в первые сутки поступления не было выявлено серьезных нарушений иммунного статуса. Изменения клеточного звена иммунитета проявлялись незначительным снижением процентного содержания основных фракций Т-лимфоцитов –

Динамика изменений показателей иммунограммы у больных I группы

Таблица 2.

Показатели	Норма	Сроки наблюдения		
		1 сутки	7 сутки	14 сутки
Лимфоциты %	28-39%	28,1±2,0	25,9±2,2	15,3±2,1*
Лимфоциты, абс. (кл/мкл)	1600-2400	1744,4±6,5	1685,3±5,8	1014±8,2*
Т-лимфоциты, %	67-76%	61,2±3,2	57,6±3,2	49,8±4,3*
Т-хелперы, %	38-46%	36,8±1,6	34,6±1,2	22,4±2,6*
Т-супрессоры, %	28-40%	27,9±2,1	28,7±0,4	36,7±0,6*
ИРИ (Тх/Тс)	1,2-2,0	1,3±0,5	1,2±0,3	0,6±0,1*
Ig A, г/л	1,4-4,2	4,8±0,8	5,3±0,8	0,9±0,2*
Ig G, г/л	8,0-16,6	6,7±1,2	8,9±1,2	5,4±1,4*
Ig M, г/л	0,5-1,3	1,3±0,3	1,8±0,5	1,1±0,6*
ЦИК, у.е.	0-100	70,5±3,4	77,8±4,3	97,6±5,3*
Фагоцитарный индекс, %	40-80	27,9±2,1	28,7±0,4	36,7±0,6*

Примечание: * – $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с исходными данными

СД2+ (61,2±3.2%), СД4+ (36.8±1.6%). Процентное содержание СД8+ соответствовало нижней границе нормы и составляло 27,9±2.1%. Абсолютное количество лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры — также находился в пределах нормальных значений (табл. 2). Исследование гуморального звена иммунитета выявило следующие закономерности. В первые сутки было отмечено умеренное повышение уровня IgA (4.8±0.8 г/л). Уровень Ig M находился в пределах верхней границы нормы и составлял 1.3±0.3 г/л. Такие изменения в иммунологическом статусе характерны для острого воспалительного процесса. Обращают внимание исходно низкие показатели фагоцитарного индекса, составляющие 16.6±1.5%, что может свидетельствовать о нарушении, в первую очередь, неспецифической защиты организма, в то время, как специфические механизмы еще не успевают срабатывать. Отсутствие выраженных изменений в иммунограмме не означает, что иммунная система не реагирует на деструктивный процесс в поджелудочной железе. Результаты исследования иммунограммы в динамике показали, что на 7 сутки наблюдения у больных некротическим панкреатитом не происходит достоверных изменений иммунологического статуса, а на 14 сутки параметры иммунограммы соответствуют картине иммунодепрессии средней или тяжелой степени. Происходило выраженное снижение абсолютного количества лимфоцитов, фракций Т-лимфоцитов СД2+, СД4+ на фоне достоверного увеличения уровня СД8+ (36.7±0.6%) относительно исходных значений ($p < 0.5$), что может свидетельствовать о начале развития процесса аутосенсibilизации. Это же подтверждает достоверное снижение величины ИРИ (0.6±0.2) по сравнению с исходными и нормальными значениями. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в эти сроки также характеризовалась статистически значимым увеличением относительно исходных показателей и составляла 97.6±5.3 у.е.

Заметные изменения происходили и в гуморальном звене иммунитета. Уровень основных фракций иммуноглобулинов (Ig A, Ig G, IgM) достоверно снижался по сравнению с нормой и исходными показателями ($p < 0.5$).

Таким образом, на 14 сутки наблюдения у

пациентов с некротическим панкреатитом по данным иммунограммы выявляются изменения иммунологического статуса, свидетельствующие о развитии недостаточности иммунной системы. Нарастающая гипоксия и энергодефицит иммунокомпетентных клеток приводит к так называемому феномену «иммунологического паралича» как раз тогда, когда формируется перипанкреатический инфильтрат. Именно в эти сроки происходит присоединение вторичной инфекции и развитие гнойно-некротических осложнений. Из числа ранних осложнений у больных I группы наиболее часто развивался панкреатический шок (25%) и острая дыхательная недостаточность (20%). Реже встречались острая печеночно-почечная недостаточность (10%), аррозивное кровотечение (5%).

Развитие поздних осложнений панкреатита регистрировалось на 2-3 недели наблюдения, что соответствовало срокам развития тотальной недостаточности защитных систем организма. Забрюшинная флегмона диагностирована у 4 пациентов (20%), абсцесс сальниковой сумки у 3 больных (15%), гнойный перитонит – у 2 больных (10%), панкреатогенный сепсис у 2 больных (10%). У 1 больного послеоперационный период осложнился образованием тонкокишечного свища (5%). Летальность в группе сравнения составила 30% – 6 человек. У 3 больных (15%) причиной смерти явились острая дыхательная недостаточность и панкреатогенный шок, у 3 пациентов (15%) – развившиеся гнойно-некротические осложнения — панкреатогенный сепсис, осложненный полиорганной недостаточностью.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в патогенезе некротического панкреатита и его осложнений большое значение играют нарушения, возникающие в иммунной системе.

Эффективность применения препарата Биолейкин изучена у 20 больных острым некротическим панкреатитом, которые составили II группу. У всех пациентов исследуемой группы в момент поступления присутствовали признаки системной воспалительной реакции, у 75% пациентов состояние соответствовало средней степени тяжести, у 25% – тяжелой.

Изучение иммунного статуса больных, которым проводилась иммуноориентированная

терапия, показало, что, как и в группе сравнения, у пациентов II группы в первые сутки не было существенных нарушений основных показателей иммунограммы. На 7 сутки наблюдения происходило достоверное повышение процентного содержания фракции CD2+ ($64.5 \pm 3.7\%$) по сравнению с исходными показателями. На протяжении всего периода исследования фагоцитарный индекс возрастал, достигая на 14 сутки нормальных значений, тогда как у пациентов I группы указанный показатель в эти сроки оставался пониженным (табл. 3).

На 14 сутки лечения у больных II группы восстановились значения процентного и абсолютного содержания общего количества крови, фракций CD2+, CD4+. Концентрация иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM соответствовала норме и достоверно отличалась от исходных показателей. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (26.4 ± 1.7 у.е.) существенно снижались относительно исходных цифр, в то время, как в I группе больных происходило достоверное увеличение ЦИК.

Анализ частоты развития осложнений у пациентов II группы выявил достоверное сни-

жение общего количества как ранних, так и поздних осложнений по сравнению с больными, получавшими традиционную терапию (табл. 4).

В группе сравнения отмечено относительно равное количество ранних и поздних осложнений, но при этом, преобладали цифры ранней летальности. Трех пациентам (15%) спустя 10-14 суток выполнялись повторные операции по поводу продолжающегося панкреонекроза и развития гнойных осложнений. Кроме того, в этой группе зафиксировано наибольшее количество повторных санаций – 7.

Во II группе больных применяемый метод лечения позволял стабилизировать состояние больных на раннем этапе лечения, уменьшить проявления SIRS, что обуславливало достоверное снижение как ранних, так и поздних осложнений в сравнении с I группой. У больных II группы в три раза реже развивался панкреатогенный шок, на 40% реже – дыхательная и печеночно-почечная недостаточность.

На фоне лечения у больных II группы только в 2 случаях некротический панкреатит осложнился развитием флегмоны забрюшинного пространства, в одном – гнойным пери-

Таблица 3.

Динамика изменений показателей иммунограммы у больных II группы

Показатели	Норма	Сроки наблюдения		
		1 сутки	7 сутки	14 сутки
Лимфоциты %	28-39%	26,5±1,4	25,2±2,1	36,6±2,1*
Лимфоциты, абс. (кл/мкл)	1600-2400	1648,2±12,5	1623,4±8,3	2321±13,8*
Т-лимфоциты, %	67-76%	52,7±2,8	64,5±3,7	71,8±3,5*
Т-хелперы, %	38-46%	34,8±3,1	38,2±2,7	46,7±3,8*
Т-супрессоры, %	28-40%	28,1±2,5	27,8±2,4	32,2±3,5*
ИРИ (Тх/Тс)	1,2-2,0	1,24±0,8	1,37±0,9	1,45±0,2*
Ig A, г/л	1,4-4,2	3,2±0,4	3,6±0,9	3,6±0,4*
Ig G, г/л	8,0-16,6	6,8±1,3	10,6±1,5	11,8±1,3*
Ig M, г/л	0,5-1,3	1,2±0,6	1,8±0,4	1,3±0,2*
ЦИК, у.е.	0-100	91,5±5,2	74,7±4,3	26,4±1,7*
Фагоцитарный индекс, %	40-80	28,5±2,4	40,2±2,4	72,8±6,2*

Примечание: * – $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с исходными данными

Таблиця 4.

Осложнения некротического панкреатита в сравниваемых группах больных

Осложнения	I группа	II группа
1. Ранние осложнения, абс. (%)		
Панкреатогенный шок	5 (25%)	2 (10%)
Острая дыхательная недостаточность	4 (20%)	3 (15%)
Печеночно-почечная недостаточность	2 (10%)	1 (5%)
Аррозивное кровотечение	1 (5%)	1 (5%)
Всего	12 (60%)	7 (35%)
2. Поздние осложнения, абс. (%)		
Флегмона забрюшинного пространства	4 (20%)	2 (10%)
Абсцесс сальниковой сумки	3 (15%)	2 (10%)
Гнойный перитонит	2 (10%)	1 (5%)
Панкреатогенный сепсис	2 (10%)	1 (5%)
Всего	11 (55%)	6 (30%)
Ранняя летальность до 10 суток, абс. (%)	4 (20%)	2 (10%)
Поздняя летальность после 10 суток, абс. (%)	2 (10%)	1 (5%)
Общая летальность, абс. (%)	6 (30%)	3 (15%)

тонитом, у 2 пациентов в позднем послеоперационном периоде сформировался абсцесс сальниковой сумки. Летальность в исследуемой группе составила 15%, что в 2 раза ниже, чем в группе сравнения. Снижение частоты развития осложнений в раннем и позднем периоде заболевания позволили сократить длительность пребывания больных II группы в стационаре, в среднем, на 8 суток.

Таким образом, наиболее низкие показатели осложнений, летальности, количества повторных санаций и продолжительность пребывания больных в стационаре зафиксированы в группе больных, получавших терапию с применением Биолейкина. Это позволяет сделать вывод о целесообразности включения в комплекс лечебных мероприятий больных некротическим панкреатитом иммунокорригирующей терапии направленного действия.

Выводы

Острый некротический панкреатит с первых суток заболевания сопровождается достоверным снижением абсолютного числа лим-

фоидных популяций СД3, СД4, СД8, что клинически выражается в значительной частоте гнойных осложнений и сепсиса, обуславливающих высокую летальность.

Введение препарата Биолейкин на стадии перипанкреатического инфильтрата приводит к достоверному уменьшению показателя частоты гнойных осложнений и частоты сепсиса – основных «поставщиков» летальности при некротическом панкреатите.

Применение Биолейкина при уже развившихся гнойных осложнениях сопровождается лучшей переносимостью оперативных вмешательств и снижением летальности, особенно в «группе риска».

Биолейкин служит одним из важных компонентов лечебного комплекса при панкреатогенном сепсисе, который наряду с другими иммуноактивными и энерготропными средствами, обеспечивает снижение летальности.

ІМУНООРІЄНТОВАНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

*I.Є. Верхулецький, М.А. Синепупов, Д.М. Синепупов,
А.Ф. Медведенко, Г.Г. Пілюгін, О.Г. Осипов*

Проаналізовані результати лікування 40 хворих гострим некротичним панкреатитом. У комплексному лікуванні 20 хворих використовували імуноорієнтовану терапію препаратом Біолейкин з моменту госпіталізації протягом 14 діб. Виявлено зменшення летальності і зниження частоти розвитку гнійних ускладнень, прискорення резорбції періпанкреатичного інфільтрату, у тому числі і при важкому перебігу некротичного панкреатиту.

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, імуноорієнтована терапія, Біолейкин.

THE IMMUNITY-ORIENTED THERAPY IN A COMPLEX TREATMENT OF ACUTE NECROTIC PANCREATITIS

*I.Y. Verkhuletskiy, N.A. Sinepupov, D.N. Sinepupov,
G.G. Pilougin, A.F. Medvedenko, A.G. Osipov*

The article presents the results and analysis of the treatment of 40 patients with acute necrotic pancreatitis. In the course of a complex treatment of 20 patients the immunity-oriented therapy was used. The patients were treated with "Bioleykin" drug for the course of 14 days since the day of hospitalization. The following positive tendencies were observed: lethality de-

creased and suppurative complications developed less frequently; peripancreatic infiltrate had faster rates of resorbption, including the cases of complicated clinical course of necrotic pancreatitis.

Key words: acute necrotic pancreatitis, the immunity-oriented therapy, "Bioleykin".

ЛИТЕРАТУРА

1. Деструктивный панкреатит в свете современных представлений о сепсисе В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский и соавт. // *Анналы Хирургии.* – 1999. – № 5. – С.26-29.
2. Савельев В.С. Панкреонекроз и панкреатогенный сепсис. Состояние проблемы. / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич // *Анналы Хирургии.* – 2003. – № 1. – С. 12-19.
3. Сыновец О.А. Модуляция цитокинового каскада как один из патогенетических механизмов формирования острого экспериментального панкреатита / О.А. Сыновец // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2000. – № 6. – С. 37-41.
4. Результаты лечения больных распространенными формами деструктивного панкреатита с комплексным применением малоинвазивных и эндоскопических технологий / М.И. Прудков, Ф.В. Галимзянов, Е.В. Нишневич и соавт. // *Эндоскопическая хирургия.* – 1998. – № 1. – С. 41.
5. Bone R.C. Sepsis, SIRS and CARS / R.C. Bone // *Crit.care Med.* – 1996. – Vol. 24. – P. 1125-1129.
6. Watanabe S. Acute pancreatitis: overview of medical aspects / S. Watanabe // *Pancreas.* – 1998. – Vol. 16, № 3. – P. 307-311.

Стаття надійшла 07.03.2011