005014123

Жане Диана Аскеровна

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

14.01.17 – хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

15 МАР 2012

Краснодар – 2012

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Авакимян Владимир Андреевич.

Официальные оппоненты:
Чернов Виктор Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России), заведующий кафедрой общей хирургии;
Мануйлов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой хирургии № 2 ФПК и ППС.

Ведущая организация – Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Защита диссертации состоится 21 марта 2012 года в 14 час. на заседании диссертационного совета Д208.038.01 на базе ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России (350063, Краснодар, ул. Седина, 4. ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России.

Автореферат разослан «28» февраля 2012 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
профессор Шейх-Заде Юрий Решадович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Проблема диагностики и лечения острого панкреатита является актуальнейшей в современной панкреатологии. Ее значимость определяется частотой встречаемости, трудностями диагностики, тяжестью течения, опасностью осложнений, высокой летальностью. В структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости острый панкреатит занимает третье место, уступая лишь острому аппендициту и острому холециститу (S. Tenner, P. Banks, 1997; C.H. Jonson, C.W. Imrie, 1999; С.З. Бурневич и соавт., 2000; Б.А. Сотниченко и соавт., 2005). Летальность при остром деструктивном панкреатите на протяжении десятков лет остается стабильно высокой, колеблясь в пределах 10–50% (J.P. Neoptolemos, 1998; Н.И. Бояринский и соавт., 2000; Б.С. Брискин и соавт., 2000; А.Д. Толстой и соавт., 2003; K. Takeda et al., 2006).

У каждого пятого больного, по данным многих авторов (В.С. Савельев и соавт., 2000; P. Gotzinger et al., 2003; А.Н. Лищенко, Л.Л. Беспалов, 2005), развиваются токсемические (ранние) или гнойно-септические (поздние) осложнения. Они дают до 50% летальности при ранних осложнениях и около 20% летальности – при поздних осложнениях (P. Gotzinger et al., 2003; Н.А. Яицкий и соавт., 2003; А.Н. Лищенко и соавт., 1995, 2005; А.В. Пугаев, Е.Е. Ачкасов, 2007).

Уже с первых часов после начала острого некротизирующего панкреатита (ОНП) развивается токсемия. Одной из главных причин токсемии является аутолиз ткани поджелудочной железы и ферментативный некроз парапанкреатической клетчатки. Развивающаяся в ответ на это цитокиновая реакция (интерлейкин-1 тумор некротизирующий фактор и др.) избирательно поражает такие органы, как печень, почки, легкие, головной мозг, вызывая тяжелую полиорганную недостаточность, иногда уже в ближайшие сутки от начала заболевания. В дальнейшем, формирующийся некроз панкреатоцитов и клетчатки поддерживает активацию провоспалительных цитокинов (Г.В. Владимиров, В.И. Сергеенко, 1986; Д.И. Трухан, 2000; Б.А. Сотниченко и соавт., 2005).

Полиморфизм течения панкреонекроза и трудности прогнозирования его осложнений определили необходимость индивидуального подхода в лечении каждого больного (В.Д. Сахно и соавт. 2005).

В настоящее время предложено много схем медикаментозной терапии и способов хирургического лечения острого деструктивного панкреатита (W. Uhle, M.W. Buchler, 1996; А.С. Бронштейн, В.Л. Ривкин, 1995; Г.А. Баранов, 1996; И.И. Затевахин и соавт., 2000; A.D. McClusky et al., 2002; F. Fiocca et al., 2002; J. Bober, P. Harbulak, 2003; P. Gotzngcr et al., 2003; J.Werner et al., 2003; W.Z. Zhang, 2003; И.В. Голиков и соавт., 2011). Однако несмотря на такой широкий спектр способов лечения острого панкреатита, заметных результатов в уменьшении осложнений острого панкреатита, числа оперативных вмешательств, особенно повторных, снижения летальности не наблюдается (Ф.Г. Назыров и соавт., 2004; В.Н. Барыков и соавт., 2011; С.П. Гайбатов и соавт., 2011). Поэтому и по сей день не прекращается поиск путей улучшения как прогноза заболевания, так и методов лечения.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения пациентов с острым деструктивным панкреатитом.

Задачи исследования:

1. Выделить наиболее ценные диагностические критерии, позволяющие уточнить степень тяжести деструктивного процесса.
2. Определить степень тяжести нарушений в состоянии иммунной системы у больных деструктивным панкреатитом.
3. В комплекс лечения больных с острым деструктивным панкреатитом включить Ронколейкин, как иммуномодулятор. Разработать методику лечения больных с острым деструктивным панкреатитом.
4. Уточнить показания к операции при остром деструктивном панкреатите с использованием как малоинвазивных методов, так и широкой лапаротомии.

Новизна результатов исследования:

1. Впервые выделены наиболее информативные критерии динамики течения острого панкреатита и на их основе составлена прогностическая таблица.
2. Предложена методика введения иммуномодулятора Ронколейкина для коррекции выраженной вторичной иммунной недостаточности при остром деструктивном панкреатите.
3. Изучена активность щелочной фосфатазы нейтрофилов при осложнениях острого панкреатита, которая позволяет своевременно диагностировать развивающиеся осложнения.

Теоретическая значимость исследования:

Полученные результаты исследования клеточного и гуморального иммунного статуса у больных острым панкреатитом расширяют наши представления об отдельных звеньях патогенеза этого тяжелого заболевания.

Практическая значимость исследования:

1. Обоснована доза, частота и периодичность курсового лечения иммуномодулятором Ронколейкином вторичной иммунной недостаточности, имеющей место при остром деструктивном панкреатите.
2. Обосновано применение Контрикала при остром панкреатите в первые дни заболевания как ингибитора протеаз.
3. Исследование в динамике выделенных нами прогностических критериев позволяет следить за течением патологического процесса и своевременно переходить от консервативного лечения к малоинвазивным вмешательствам и открытой лапаротомии.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 3-х глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Диссертация изложена на 134 страницах текста, иллюстрирована 16 таблицами, 7 рисунками. Список литературы включает 272 источника (183 отечественных, 89 иностранных авторов).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клиническое обследование пациентов (жалобы, анамнез, данные физикального исследования).
2. Лабораторные методы диагностики (общеклинические анализы крови и мочи, биохимические исследования крови).
3. Цитохимические (исследование активности щелочной фосфатазы нейтрофильных лейкоцитов).
4. Иммунологические (исследование клеточного и гуморального звеньев иммунного статуса).
5. Аппаратные методы исследования:
   - рентгенологические;
   - ультразвуковое сканирование;
   - компьютерная томография;

– эзофагогастродуоденоскопия;
– ЭКГ.

6. Статистические.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положен опыт лечения 1027 больных с острым панкреатитом, находившихся на лечении с 2003 по 2009 годы в госпитальной хирургической клинике на базе Краснодарской городской клинической больницы скорой медицинской помощи.

Все больные были разделены на две группы.

1-ю группу (контрольную) составили 607 больных, находившихся в клинике в течение 4-х лет (2003 по 2006 годы). Лечение этих пациентов проводилось в соответствии с хирургической тактикой, принятой в нашей клинике в указанный период времени. Из 607 человек этой группы 101 был оперирован.

2-ю группу (основную) составили 420 человек, находившихся на лечении в клинике с 2007 по 2009 годы. Медикаментозная терапия и хирургическое лечение в этой группе больных проводилось с учетом прогностических данных и с включением в комплекс терапии иммуномодулятора Ронколейкина.

По полу и возрасту все больные распределились следующим образом (таблица 1).

Таблица 1

Распределение больных острым панкреатитом по полу и возрасту

ПОЛ	ВОЗРАСТ В ГОДАХ						
	до 30 лет	31–40	41–50	51–60	61–70	Более 70	Всего
Женщины	42	99	101	108	99	92	541
Мужчины	57	72	109	106	78	64	486
Итого	99	171	210	214	177	156	1027

Из таблицы 1 видно, что имеется некоторое превалирование женщин над мужчинами (52,6% и 47,4% соответственно). Наибольшее число заболеваний как среди женщин, так и среди мужчин приходится на работоспособный возраст 41–60 лет (41,4%).

50,5% всех больных с острым панкреатитом поступают спустя 7–24 часа от начала заболевания, наименьшее число больных поступает позже трех суток.

Тяжесть состояния больных определяли по видоизмененной А.В. Шапошниковым (2003) шкале APACHE-2. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Модифицированный вариант шкалы APACHE-2 для оценки тяжести состояния больных с острым панкреатитом

Исследуемые показатели	Оценка в баллах								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Среднее АД	до 30	30–31,9	32–33,9	34–35,9	36–38,4	38,5–38,9		39–40,9	
ЧСС в 1 мин	до 40	40–54	55–69		70–109		110–129	130–159	
ЧДД в 1 мин	до 6		6–9	10–11	12–24	25–34		35–49	
Гематокрит в %	до 20		20–29,9		30–45,9	46–49,9	50–59,9		
Лейкоциты в 1 мм 100	до 1		1–2,9		3 - 14,9	15–19,9	20–30,9		
Натрий плазмы в м/моль	до 110	111–119	120–129		130–149	150–154	155–159	160–179	
Калий плазмы в м/моль	до 2,5		2,5–2,9	3–3,4	3,5–5,4	5,5–5,9		6–6,9	
Креатинин, мг/%			до 0,6		0,6–1,4		1,5–1,9	2,0–3,4	
Общий билирубин, мкмоль/л					8,5–20,5	20,6–41,0	41,1–82,2	82,3–164,6	164,7–329,4
Альбумины, г/%	до 2	2,2 – 2,0	2,8 – 2,3	3,4–2,9	3,5–5,5				
ЛИИ					1,0	1,1–2,0	2,1–3,0	3,1–4,0	4,1 и больше
Глюкоза крови в моль/л	до 1,5	2,0–1,6	2,9–2,1	3,8–3,0	3,9–5,5	56–10,0	10,1–14,5	14,6–19,0	19,1 и больше
Индекс ФАН					+1,0–+0,8	+0,7–0,0	0,0 до –1		

Все 1027 больных по степени тяжести при поступлении в стационар были разделены на три группы: легкую (1-я группа), среднетяжелую (2-я группа) и тяжелую (3-я группа).

Практически половина больных (50,4%) поступила с легкой степенью тяжести, еще 29,1% пациентов находились в состоянии средней тяжести и 20,5% были госпитализированы в тяжелом состоянии (таблица 3).

Таблица 3

Тяжесть состояния больных в зависимости от времени поступления в стационар

Степень тяжести	Число больных	Время поступления больных в стационар (в часах)					
		до 6	7–12	13–24	25–48	49–72	≥72
Легкая	521	144	89	83	51	56	98
Средняя	298	47	46	51	55	54	45
Тяжелая	208	12	22	35	40	57	42
ИТОГО	1027	203	157	169	146	167	185

Из приводимой таблицы 3 наглядно видно, что среди 521 больного 1-й группы, у которых медикаментозная терапия оказалась наиболее успешной, 316 человек поступили в первые сутки от начала заболевания, что составило 61,8%. Больные 2-й группы поступали сравнительно равномерно. Так, если до суток от начала заболевания поступило 144 пациента, то спустя сутки от начала заболевания поступило 154 человека. Среди больных третьей группы прослеживается четкая закономерность: чем больше проходит времени от начала заболевания, тем чаще встречаются больные с тяжелым течением панкреатита – это панкреатогенный шок, ферментная интоксикация и перитонит. Как следует из той же таблицы 3, в первые сутки от начала заболевания среди больных с тяжелым панкреатитом было госпитализировано 69 человек (33,1%). Спустя сутки от начала заболевания поступило 139 человек (66,9%), т.е. в два раза больше. Это можно объяснить в первую очередь тем, что диагностика на догоспитальном этапе должна быть намного лучше.

Больных с тяжелым течением панкреатита госпитализировали либо в палату интенсивной терапии, либо в реанимационное отделение.

Большой интерес представляют изменения ЩФ нейтрофилов, активность которых согласно данным М.Г. Шубича и Б.С. Нагоева (1980) резко увеличивается при некротических процессах и острых воспалительных заболеваниях бактериальной природы. Нами изучена фосфотазная активность нейтрофилов (ФАН) у 220 больных острым панкреатитом. Из них у 149 больных консервативное лечение оказалось успешным, у 51 оперированного больного послеоперационный период протекал гладко и у 20 больных после операции развились различные осложнения. Результаты изучения активности фермента представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4

Изменения ФАН у больных успешно леченных консервативно

Статистические показатели	ФАН при поступлении n=149	Изменение ФАН по дням пребывания в стационаре				
		1 n=149	3 n=149	5 n=141	7–9 n=96	10–15 n=75
M	157,3	131,4	117,5	87,4	49,1	31,4
± м	8,5	9,7	10,1	9,2	5,7	2,9
P		<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,001
P1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	>0,05

Примечание: n – число наблюдений, P – вероятность различия к предыдущему дню, P1 – вероятность различия по отношению к здоровым людям.

Как видно из таблицы 4, успешное консервативное лечение при остром панкреатите приводило к постепенному снижению ФАН и между 7 и 15 днем она достигала нормальных величин.

Совершенно иная картина наблюдается при изучении ФАН у лиц, которые были подвергнуты оперативному вмешательству (табл. 5).

Таблица 5

Изменения ФАН у больных с гладким течением послеоперационного периода

Статистические показатели	ФАН при поступлении n=51	ФАН перед операцией n=51	Изменение ФАН по дням после операции				
			1 n=51	2–4 n=51	5–8 n=35	9–12 n=30	13–15 n=27
M	195,7	287,6	160,4	125,7	98,5	48,7	34,3
± м	9,2	13,0	8,7	7,9	6,8	4,3	2,1
P		<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01
P1	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05

Примечание то же, что и к таблице 4. Различное число наблюдений после операции связано с тем, что после 5 дня у одних больных развились осложнения, не требующие повторных операций, а за другими, при гладком течении, было прекращено наблюдение в более ранние сроки.

Уже исходные данные ФАН у этих больных достоверно превышают исходный уровень активности ЩФ у тех больных, у которых консервативное лечение оказалось успешным.

Из таблицы 5 видно, что активность фермента снижалась медленно и даже спустя 2 недели еще достоверно отличалась от нормальных величин.

При осложнениях, таких как нагноение раны, пневмония, абсцессы различной локализации, возникающих после операции, было отмечено, что каждое осложнение сопровождалось повторным ростом активности фермента, и только с купированием осложнения активность ЩФ приходила к норме.

Из 607 больных контрольной группы 101 человек был оперирован. Среди них 75 пациентов были оперированы неоднократно. Общее количество операций, выполненных 101 больному с острым деструктивным панкреатитом достигло 176, т.е. число повторных операций составило 74,5%. После операции умер 31 больной, или 30,7%.

Сопоставление показаний к операции с интраоперационными находками не выявило клинико-морфологических параллелей. Так ферментативный перитонит был показанием к операции

у 47 больных (46,5%). На операции диагноз был подтвержден только у 26 (25,7%). В то же время у каждого третьего неоперированного больного отмечались перитониальные явления и УЗ-признаки свободной жидкости в брюшной полости, однако консервативное лечение у них оказалось успешным, экссудат в брюшной полости перестал определяться, наступило выздоровление. Панкреонекроз служил показанием к операции у 35 человек (34,6%). На операции панкреонекроз был выявлен чуть более чем у половины больных (18 человек). Вместе с тем, ультрасонографические признаки панкреонекроза отмечены еще у 15% неоперированных больных, у всех наступило выздоровление. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита служили показанием к операции у 12 пациентов. Во время операции у всех 12 больных диагноз был подтвержден, и помимо панкреонекроза была обнаружена обширная забрюшинная флегмона. Неэффективность консервативной терапии послужила основанием к операции у 7 больных. Операция выполнялась спустя 4–6 дней от начала медикаментозной терапии. У всех больных на операции был выявлен геморрагический панкреонекроз и у 4 из них он сочетался с распространенной флегмоной забрюшинного пространства.

Для объективизации критериев эффективности консервативной терапии была проведена оценка прогностической значимости различных признаков острого панкреатита. Были выявлены достоверные различия по критерию хи квадрат по 16 показателям из 75 изученных. Таким образом, была определена их прогностическая ценность и дана им условная оценка в баллах (таблица 6).

Выявив тесную коррелятивную связь между УЧБ и патологическими изменениями в поджелудочной железе и окружающих тканях, обнаруженными во время операции, мы стали оценивать состояние больного и ставить показания к операции в зависимости от количества баллов, объективно характеризующих тяжесть патологического процесса в данный конкретный момент.

Так, мы считаем, что если условное число баллов не превышает 16, то деструктивный процесс в ПЖ маловероятен и больному показана консервативная терапия.

При УЧБ от 17 до 32 наличие панкреонекроза не вызывает сомнения, но процесс не выходит, как правило, за пределы ПЖ, то

есть нет поражения забрюшинной клетчатки. Таким больным показаны малоинвазивные оперативные вмешательства – лапароскопия, санация и дренирование как брюшной полости, так и желчевыводящих путей при соответствующих показаниях – это обычно гипертензия в желчных ходах, сюда же относим и папиллосфинктеротомию и назобилиарное дренирование.

Если УЧБ превышает 32, то речь идет о тяжелом поражении не только поджелудочной железы, но и забрюшинного пространства по ходу сосудов, мезоколон, параколон, паранефрия, и таким больным показана широкая лапаротомия.

Таблица 6

Прогнозирование течения острого панкреатита

№№ п/п	Прогностические признаки течения болезни		Степень тяжести (в бал.)		
			1 ст.	2 ст.	3 ст.
1	2		3	4	5
1.	Частота пульса в 1 минуту	до 90	1		
		до 110		2	
		свыше 110			3
2.	АД систолическое в мм рт. ст.	свыше 120	1		
		до 110		2	
		менее 110			3
3.	ЦВД в мм водного столба	до 40	1		
		до 80		2	
		более 80			3
4.	Лейкоциты в тысячах в 1 мкл	до 15	1		
		до 20		2	
		более 20			3
5.	Сдвиг влево в формуле крови в %%	до 10	1		
		до 20		2	
		свыше 20			3
6.	Число лимфоцитов в %%	до 20	1		
		до 10		2	
		менее 10			3

Продолжение таблицы 6

1	2		3	4	5
7.	ЛИИ по Кальф-Калифу в усл. ед.	до 5	1		
		до 7		2	
		свыше 7			3
8.	Фосфатазная активность нейтрофилов	до 80	1		
		до 200		2	
		более 200			3
9.	Амилаза крови в усл. ед.	до 500	1		
		до 1000		2	
		более 1000			3
10.	Диурез в мл/час	40–60 и больше	1		
		20–40		2	
		20 и меньше			3
11.	Билирубин крови в мкмоль/л	20–40	1		
		40–100		2	
		более 100			3
12.	Кожный покров	нормальный	1		
		мраморность		2	
		акроцианоз			3
13.	Ожирение	норма или 1-я степень	1		
		2-я степень		2	
		3–4-я степень			3
14.	Алкоголь	не употребляет	1		
		употребляет иногда		2	
		употребляет часто			3
15.	УЗИ	неровность и размытость контуров	1		
		оментобурсит		2	
		оментобурсит+жидкость в брюшной полости			3
16.	Эффективность лечения	купирование приступа	1		
		улучшение		2	
		отсутствие успеха			3
17	ИТОГО (Условное число баллов – УЧБ)		**16**	**32**	**48**

С учетом УЧБ была составлена 2-я группа больных, состоящая из 420 человек, находившихся на лечении в клинике с 2007 по 2009 годы. В выборе хирургической тактики у этих больных был применен прогностический балльный критерий, разработанный на основе анализа результатов лечения больных в первой группе.

Во 2-й группе из 420 человек был оперирован 71 больной. После операции умерло 11 человек, что составило 15,5%.

Характер оперативных вмешательств и летальность у больных второй группы приведены в таблице 7.

Таблица 7

Характер операций у больных второй группы

Характер операций	Число больных	Число умерших
ВЛС санация и дренирование брюшной полости	7	1
ВЛС дренирование сальниковой сумки и ЗБП	6	1
Пункция под УЗИ-контролем ОЖС и наружное их дренирование	7	-
Холецистэктомия, дренирование сальниковой сумки и ЗБП	11	2
Мобилизация поджелудочной железы, холедохостомия, дренирование брюшной полости и ЗБП	7	1
Секвестрэктомия поджелудочной железы, вскрытие и дренирование абсцесса сальниковой сумки	6	1
Вскрытие абсцессов и флегмон ЗБП, дренирование сальниковой сумки и желчных путей	12	2
Вскрытие паранефрия слева	2	-
Вскрытие паранефрия справа	3	1
Вскрытие параколон слева	3	1
Вскрытие параколон справа	4	1
Мобилизация двенадцатиперстной кишки с дренированием корня брыжейки	2	-
Резекция хвоста и тела поджелудочной железы со спленэктомией	21	-
Всего	71	11

Среди 71 оперированного больного 19 человек были оперированы неоднократно. Общее количество операций, выполненных 71 больному с острым деструктивным панкреатитом, достигло 90, т.е. количество повторных операций во второй группе составило 27,1%, что на 48% меньше, чем в первой группе.

В комплекс лечения больных с острым панкреатитом были включены Контрикал и Ронколейкин. Среди 420 больных консервативная терапия оказалась успешной у 349 больных. 71 пациент был оперирован в различные сроки после поступления. После операции умерло 11 человек или 15,5%.

Панкреонекроз с явлениями перитонита был обнаружен у 24 пациентов (34,9%), парапанкреатит выявлен у 36 больных (50,2%) и у 11 человек (14,9%) во время операции был выявлен гнойно-некротический панкреатит с обширной забрюшинной флегмоной. Совпадение клинического и интраоперационного диагноза составило 96%.

Наш опыт лечения больных острым панкреатитом с учетом предложенной нами прогностической таблицы говорит о том, что нецелесообразно ждать развития гнойно-септических осложнений, которые развиваются, как правило, спустя 2–3 недели. Больные часто просто не доживают до этого момента и погибают от панкреатогенного шока, ферментативного прогрессирующего перитонита с присоединением инфекции, полиорганной недостаточности. Поэтому с нашей точки зрения больных нужно оперировать, как только установлен диагноз панкреонекроза с явлениями перитонита или парапанкреатита, прибегая к малоинвазивным оперативным пособиям или к широкой лапаротомии. В выборе метода лечения больных с острым панкреатитом в немалой степени способствует предлагаемая нами прогностическая таблица течения острого панкреатита. Прогностическая таблица помогает ориентироваться как в диагностике, так и в тактике лечения больных острым панкреатитом.

Исследование иммунного статуса произведено у 15 здоровых людей и у 50 больных с острым деструктивным панкреатитом.

Ронколейкин – рекомбинантная форма интерлейкина-2 (ИЛ-2) человека, обладающий иммунокорректирующим действием, направлен на усиление противобактериального иммунного ответа.

Ронколейкин вводили внутривенно капельно в течение 4–6 часов в однократной дозе 500 тыс. – 1 млн МЕ в зависимо-

сти от тяжести состояния больного. Содержимое ампулы растворяли в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида. Для предотвращения потери биологической активности препарата Ронколейкин к раствору добавляли 6 мл 10% раствора альбумина. Курс лечения: 1–3 инъекции с интервалом 48 часов между введениями.

Основная функция ИЛ-2 состоит в обеспечении клеточного иммунитета. ИЛ-2 вызываст активацию Т-лимфоцитов и NK-клеток. Основные клеточные мишени ИЛ-2: активированные Т- и В-лимфоциты, NK-клетки. ИЛ-2 способствует проявлению функциональной активности субпопуляции Т-хелперных клеток.

Изменения иммуного статуса у больных с острым панкреатитом при поступлении и после проведенного лечения (после первой, второй и третьей инъекции Ронколейкина, т.е. на вторые, четвертые и шестые сутки пребывания больного в стационаре) представлены в таблицах 8, 9, 10.

Таблица 8

Показатели иммунограммы после первой инъекции Ронколейкина

Изучаемый показатель	Здоровые	Больные панкреатитом	
	в тысячах M±m	при поступлении	1-е исследование
		в тысячах M±m	в тысячах M±m
1	2	3	4
Лейкоциты	5,8 ±0,34	15,4±2,1	11,6±0,
Лимфоциты	2,1±0,2	1,39±0,6	2,9±0,6
Т-лимф. (CD3+)	1,25±0,8	0,6+0,05	1,2+0,7
Т-хелп/инд. (CD4+)	1,00±0,7	0,3+0,04	0,7+0,1
Т-эффектор (CD8+)	0,52±0,4	0,27±0,15	0,21±0,2
Индекс CD4+/CD8+	1,92±0,1	1,1±0,3	1,2±0,2
В-лимф. (CD19+)	0,41±0,05	0,17±0,07	0,27±0,1
NK-клетки (CD16+)	0,33±0,02	0,25±0,01	0,3±0,01
Нейтрофилы	3,7±0,41	13,9±1,3	8,2±1,1
Эозинофилы	0,25±0,05	0,1±0,02	0,19±0,03
Базофилы	0,05±0,01	0,01±0,001	0,003±0,001
Моноциты	0,42±0,06	0,22±0,04	0,34±0,06

Продолжение таблицы 8

Иммуноглобулины в г/л			
Ig G	9,89±0,49	8,9±0,3	8,9±0,4
Ig A	2,79±0,04	1,96±0,02	2,03±0,03
Ig M	0,92±0,03	1,5±0,05	1,4±0,04
Фагоцитарная активность нейтрофилов с латексом			
Фагоцитоз в %%	53±1,2	30,9±1,1	35,3±1,2

Таблица 9

Показатели иммунограммы после второй инъекции

Изучаемый показатель	Здоровые	Больные панкреатитом	
	в тысячах M±m	при поступлении	2-е исследование
		в тысячах M±m	в тысячах M±m
1	2	3	4
Лейкоциты	5,8±0,34	15,4±2,1	10,2 ±0,9
Лимфоциты	2,1±0,2	1,15±0,6	1,27±0,14
Т-лимф. (CD3+)	1,25±0,8	0,6+0,05	0,7±0,05
Т-хелп/инд.(CD4+)	1,00±0,7	0,3+0,04	0,9±0,1
Т-эффектор (CD8+)	0,52±0,4	0,17±0,15	0,41±0,15
Индекс CD4+/CD8+	1,92±0,1	1,1±0,3	1,5±0,2
В-лимф. (CD19+)	0,41±0,05	0,17±0,07	0,21±0,07
NK-клетки (CD16+)	0,33±3,1	0,25±0,01	0,12±0,02
Нейтрофилы	3,7±0,41	13,9±1,3	6,8±1,4
Эозинофилы	0,25±0,05	0,1±0,02	0,21±0,03
Базофилы	0,05±0,01	0,01±0,001	0,05±0,007
Моноциты	0,42±0,06	0,22±0,04	0,37±0,09
Иммуноглобулины в г/л			
Ig G	9,89±0,49	8,9±0,3	9,9±0,4
Ig A	2,79±0,04	1,96±0,02	2,2±0,05
Ig M	0,92±0,03	1,5±0,05	1,1±0,03
Фагоцитарная активность нейтрофилов с латексом			
Фагоцитоз в %%	53±1,2	30,9 ±1,1	35,4±1,1

Таблица 10

Показатели иммунограммы после третьей инъекции

Изучаемый показатель	Здоровые	Больные панкреатитом	
	в тысячах M±m	при поступлении	3-е исследование
		в тысячах M±m	в тысячах M±m
1	2	3	4
Лейкоциты	5,8±0,34	15,4±2,1	8,8±1,4
Лимфоциты	2,1±0,2	1,39±0,6	1,8±0,3
Т-лимф. (CD3+)	1,25±0,8	0,6±0,05	0,8±0,1
Т-хелп/инд.(CD4+)	1,00±0,7	0,3±0,04	0,7±0,1
Т-эффектор (CD8+)	0,52±0,4	0,17±0,15	0,5±0,015
Индекс CD4+/CD8+	1,92±0,1	0,5±0,3	1,4±0,2
В-лимф. (CD19+)	0,41±0,05	0,17±0,07	0,3±0,06
NK-клетки (CD16+)	0,33±3,1	0,15±0,01	0,35±0,04
Нейтрофилы	3,7±0,41	13,9±1,3	5,1±1,6
Эозинофилы	0,25±0,05	0,1±0,2	0,35±0,04
Базофилы	0,05±0,01	0,01±0,001	0,03±0,001
Моноциты	0,42±0,06	0,22± 0,04	0,36±0,06
Иммуноглобулины в г/л			
Ig G	10,09±0,49	8,9±0,3	9,22±0,5
Ig A	2,79±0,04	1,96±0,02	2,61±0,04
Ig M	0,92±0,03	1,5±0,05	0,8±0,03
Фагоцитарная активность нейтрофилов с латексом			
Фагоцитоз в %%	53±1,2	30,9±1,1	46,1±1,1

Оценка иммунного статуса включала определение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, CD3+ лимфоцитов, CD4+ лимфоцитов, CD8+ лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (ИРИ), CD19+ лимфоцитов, CD16+ лимфоцитов, IgG, IgA, IgM, % фагоцитоза, NBT-теста (спонтанного), NBT-теста (стимулированного).

Первое исследование иммунного статуса у больных с острым панкреатитом производили перед введением Ронколейкина, затем еще 3 раза – на следующий день после введения Ронколейкина, т.е. на 2, 4, 6 день.

При поступлении у 75% больных концентрация лимфоцитов была снижена, причем у 27% из них наблюдался глубокий относительный и абсолютный дефицит клеток (5% и <0,6 клеток в 1 мкл соответственно).

В целом по группе средняя концентрация лейкоцитов после первой инъекции Ронколейкина составила $12,1\times10^9$/л. После второго введения препарата концентрация лейкоцитов снижалась до M=10,2±0,9 г/л, после третьей – до M=8,8±1,4 г/л.

Лимфопения является одним из прямых показаний к назначению Ронколейкина. После первой инъекции Ронколейкина у 40% больных с нормальной исходной концентрацией лимфоцитов содержание их оказалось сниженным, у 60% пациентов возрастало до 24–30% (2,5–4,3 кл. в 1 мкл). После второй и третьей инъекции прослеживалась тенденция к нормализации концентрации лимфоцитов (16–19%; 1,28–1,78 кл. в 1 мкл).

CD3+ лимфоциты. Исходно у 80% больных имел место глубокий относительный и абсолютный дефицит CD3+ лимфоцитов (снижение на 57% от физиологических величин). Только после третьего введения Ронколейкина относительные и абсолютные показатели лимфоцитов приближались к нижней границе нормы (66% и 0,8 в 1 мкл). Поэтому трехкратное введение Ронколейкина нужно считать вполне обоснованным для достижения иммуномодулирующего эффекта.

CD4+ лимфоциты. У 83% пациентов относительная концентрация CD4+ лимфоцитов была снижена на 25%, а абсолютная до 50 клеток в 1 мкм. После второй инъекции относительная концентрация CD4+ у всех больных повышалась.

У 90% больных относительная концентрация CD8+ клеток была снижена. После первой инъекции Ронколейкина у 55–60% больных отмечалась тенденция к повышению содержания CD8+ клеток. В основном это наблюдалось у пациентов с выраженным исходным дефицитом клеток. После второй и третьей инъекции относительные значения CD8+ лимфоцитов повышались у всех пациентов в 1,1–1,5 раза.

Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) является наиболее показательным для оценки клеточного иммунитета. Уже после первой инъекции прослеживается тенденция к повышению ИРИ. После

второй инъекции ИРИ=1,5±0,2, что соответствует нормальным значениям и свидетельствует о восстановлении нормального баланса регуляторных субпопуляций CD+4/CD+8 лимфоцитов.

Фагоцитоз. Изначально у всех больных имел место дефицит активных фагоцитов (норма от 47% до 79% при М=63%) до 29,7% (колебания от 22% до 43%), что на 53% ниже нормы ($p<0,05$).

После первой инъекции отмечалось повышение концентрации активных клеток. Колебание числа активных клеток находилось в пределах от 20% до 47% при М=35,3%.

После второй и третьей инъекции концентрация активных клеток возросла соответственно: М=35,5% и 40,1% (колебания от 35% до 45%), что свидетельствует об активизации антимикробной защиты организма.

Таким образом наши результаты свидетельствуют, что Ронколейкин является мощным иммуномодулятором, способным скорригировать возникшую при остром деструктивном панкреатите иммунную недостаточность. Деструктивные формы острого панкреатита сопровождаются значительными сдвигами иммунологической реактивности организма, что необходимо учитывать при составлении плана лечения.

ВЫВОДЫ

1. Комплексную терапию острого панкреатита нужно начинать как только установлен диагноз и проводить ее в отделении интенсивной терапии или реанимации и это является решающим обстоятельством в профилактике гнойно-септических осложнений.
2. При остром деструктивном панкреатите с большим постоянством обнаруживается выраженная вторичная иммунная недостаточность, которая бывает тем выраженнее, чем тяжелее деструктивный процесс в поджелудочной железе и окружающих тканях.
3. Для коррекции вторичной иммунной недостаточности в комплексную терапию острого деструктивного панкреатита необходимо включать иммуномодуляторы (Ронколейкин). Ронколейкин вводили в дозе 0,5–1 млн МЕ в сутки. Курс лечения равен трем внутривенным введениям Ронколейкина с интервалом в 48 часов.

4. Применение Контрикала патогенетически обусловлено для лечения острого интерстициального панкреатита как ингибитора протеаз. Контрикал необходимо вводить непрерывно на протяжении 24 часов из расчета 2000 ЕД на 1 кг массы тела больного.
5. Оценка тяжести патологического процесса и его прогноз в баллах является ценным критерием в выборе метода лечения острого панкреатита, который позволяет своевременно переходить от консервативной терапии (при УЧБ=16) к малоинвазивным вмешательствам (при УЧБ от 17 до 32) и «открытой» широкой лапаротомии (при УЧБ более 32).
6. Оперативное вмешательство при остром деструктивном панкреатите при соответствующих показаниях целесообразно выполнять еще до развития гнойно-септических осложнений, которые возникают, как правило, спустя две недели от начала заболевания. Нередко больные погибают от панкреатогенного шока, ферментативного перитонита или развившейся полиорганной недостаточности в более ранние сроки.
7. Выбор метода лечения острого деструктивного панкреатита на основании предложенной нами прогностической таблицы и комплекса медикаментозной терапии позволил снизить число повторных лапаротомий на 48%, а послеоперационную летальность в два раза.

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Авакимян С.В., Жане Д.А., Авакимян В.А. Хирургическая тактика при остром панкреатите // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 4–5 (97–98). – С. 24–27.
2. Глушков Н.И., Жане Д.А., Скородумов А.В., Субботин А.А., Армянова Е.В. Современные методы ультразвуковой диагностики панкреатита у пациентов пожилого и старческого возраста // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 4–5 (97–98). – С. 59–63.

3*. Авакимян В.А., Жане Д.А., Авакимян С.В., Зарубин В.А. Лечение острого панкреатита // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 1–2 (100–101). – С. 14–16.

4. Жане Д.А., Авакимян С.В., Авакимян В.А. Иммунные нарушения и их коррекция при остром деструктивном панкреатите // Материалы Российской научно-практической конференции 21–22 мая, Анапа, 2009. – С. 182–183.

5*. Авакимян С.В., Жане Д.А., Дидигов М.Т. Ронколейкин в коррекции иммунной недостаточности у больных с острым деструктивным панкреатитом // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 9 (123). – С. 11–13.

6*. Авакимян С.В., Жане Д.А., Дидигов М.Т., Залесный С.А., Яновская Т.Г. Способ лечения панкреатита контрикалом // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 9 (123). – С. 13–15.

Примечание: * – обозначена работа, опубликованная в журнале, включенном в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий.

Жане Диана Аскеровна

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ
ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА
14.01.17 – хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 16.02.2012 г.
Объем 1,0 п.л. Тираж 100, заказ № 0134.
г. Майкоп, ООО «Вист», ул. Кубанская, 328,
тел: 8 (8772) 52-06-34, 52-06-53.
ИНН 0105059210/ КПП 010501001.