

Острый панкреатит - одна из болезней цивилизации. Частота его в Российской Федерации колеблется от 11 до 23 случаев на 100 000 населения в год и неуклонно возрастает в течение двух последних десятилетий [6].

Летальность при разных формах панкреонекроза варьирует от 25 до 70%. Основными причинами неблагоприятных исходов заболевания являются полиорганная недостаточность и гнойно-септические осложнения [3, 6]. Острый панкреатит сопровождается изменениями иммунной реактивности организма. По мнению ряда авторов, при деструктивных формах ОП развивается иммуносупрессия, что приводит к неспособности организма противостоять микробной агрессии, и, как следствие, к развитию гнойных осложнений [8].

Панкреонекроз быстро приводит к генерализации воспалительного процесса во многом благодаря активации пула провоспалительных цитокинов. Последние в высоких концентрациях вызывают патологические реакции. IL-1 и TNF- α являются первичными систематическими индукторами других цитокинов и медиаторов воспаления. Экспрессия цитокинов не ограничивается только поджелудочной железой (ПЖ). Они продуцируются в селезенке, печени, легких, приводят к секреции белков острой фазы в печени, тем самым играют важную роль в силовой манифестации ОП и полиорганной недостаточности [2,9, Ю, 11,12].

Одним из перспективных направлений профилактики гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита является коррекция иммунных и метаболических нарушений в организме. Несмотря на большое количество иммуномодуляторов, нет четких показаний к их применению и эффективных схем сочетания препаратов для предотвращения развития эндо- и экзогенного инфицирования некротизированной ткани ПЖ. Нет единого мнения о том, в какие сроки следует начинать иммунокорректирующую и метаболическую терапию [1,4, 5].

Одно из перспективных направлений в панкреатологии - это создание методик лечения, способствующих обрыву деструктивного процесса в поджелудочной железе и управлению системным воспалительным и противовоспалительным ответом. Реализация этого принципа невозможна без внедрения в клиническую практику нового класса препаратов - антигипоксантов, и применения современных иммуномодуляторов.

Нами изучены результаты лечения больных панкрео-некротом с применением антигипоксанта цитофлавина и иммуномодулятора галавита. В исследование вошли 43 больных деструктивным панкреатитом, из них 26 мужчин (60,5%) и 17 женщин (39,5%). Возраст больных колебался от 24 до 76 лет. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, объективного обследования, клинико-лабораторных показателей, результатов ультразвукового исследования органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, диагностической лапароскопии, магнитно-резонансной томографии. При формулировке диагноза использовали классификацию, принятую на 9-м Всероссийском съезде хирургов. Для определения тяжести состояния больных и прогноза заболевания использовали шкалу Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе.

В зависимости от задач исследования больные были разделены на две группы, равнозначные по половому, возрастному показателям, этиологии, клинико-морфологическим формам заболевания и тяжести состояния пациентов. У большинства больных преобладала средняя степень тяжести заболевания (76,7%), тяжелая степень зафиксирована у 23,3%. Группу сравнения составили 22 больных деструктивным панкреатитом, получавших традиционное медикаментозное лечение, включающее коррекцию гемодинамических, водно-электролитных нарушений, спазмолитическую, антисекреторную, антибактериальную терапию.

В исследуемую группу был включен 21 больной панкреонекрозом, которым традиционное лечение было дополнено антигипоксантной и иммунокорректирующей терапией. Коррекция гипоксических нарушений осуществлялась с помощью сукцинатсодержащего антигипоксанта цитофлавина. Цитофлавин вводили в пупочную вену с помощью инфузomата, 10 миллилитров препарата разводили в 10 миллилитрах физиологического раствора и инфузomировали со скоростью 20 миллилитров в час, процедуру повторяли 2 раза в сутки.

Для иммунокоррекции использовали галавит, который с противовоспалительной целью вводили внутримышечно один раз в сутки дозе 200 мг в течение первых двух суток пребывания больных в стационаре. После операции однократно делали инъекцию 300 мг препарата. В дальнейшем галавит дозировали в зависимости от выраженности признаков синдрома системной воспалительной реакции и уровня провоспалительных цитокинов. Наличие признаков системного воспаления и высокий уровень провоспалительных цитокинов служили основанием для выбора противовоспалительной дозировки - 200 мг один раз в сутки. После нормализации концентрации провоспалительных цитокинов галавит вводили по 100 мг один раз в двое суток для иммуностимуляции.

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-е сутки (табл. 1). Показаниями к операции в ранние сроки заболевания были прогрессирование тяжести заболевания, появление симптомов перитонита, сочетание панкреатита и деструктивного холецистита, нарастающая механическая желтуха без возможности разрешения эндоскопическими способами декомпрессии желчевыводящих путей. В ранние сроки оперировали больных видеолaparоскопическим или мини-доступом. При операциях по поводу гнойных осложнений выбор доступа зависел от распространенности гнойно-деструктивного процесса в забрюшинной клетчатке, использовали минидоступные и открытые операции.

Для оценки эффективности проводимого лечения помимо общеклинических показателей исследовали активность

ключевых ферментов энергетического метаболизма - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГбФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ); состояние окислительно-восстановительного гомеостаза определяли по концентрации восстановленного глутатиона (TSH) и малонового диальдегида (МДА). Для диагностики нарушений в системе гуморальной регуляции иммунитета исследовали концентрацию ИЛ-2, ИЛ-6 и TNF-а и оксида азота, апоптоз иммунокомпетентных клеток изучали методом Tunel.

Исследование показателей энергетического обмена показало, что у больных острым деструктивным панкреатитом развивается энергетический дефицит на ранних стадиях заболевания, при этом включение защитных компенсаторных процессов оказывается неэффективным, что в дальнейшем ведет к прогрессированию гипоксии смешанного генеза и эндогенной токсемии. Гипоксия сопровождается активацией процессов липопероксидации.

У больных группы сравнения, несмотря на проводимую интенсивную терапию, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГбФДГ) - основного фермента пентозофосфатного цикла, катализирующего образование восстановленных эквивалентов, продолжала снижаться, достигая минимальных значений ($0,031 \pm 0,004$ мкЕ/мкг) на вторые сутки, а уровень активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) оставался повышенным до конца наблюдения (рис. 1). Это обстоятельство свидетельствует об угнетении аэробного окисления и преобладании анаэробного пути энергопродукции.

Применение антигипоксанта и иммунокорригирующей терапии способствовало повышению активности ГбФДГ и нормализации показателя, тогда как у больных, получавших традиционную терапию, восстановление активности ГбФДГ происходило лишь на 18-е сутки наблюдения. Снижение уровня ЛДГ происходило на вторые сутки наблюдения, на 14-е сутки показатель достигал нормальных величин (табл. 2).

Исследование параметров окислительно-восстановительного гомеостаза показало, что в группе сравнения в течение первых трех суток лечения интенсивность процессов перекисного окисления липидов увеличивалась. Снижение концентрации МДА происходило только на 5-е сутки наблюдения, в эти же сроки возрастала концентрация восстановленного глутатиона, но на 18-е сутки зафиксирована повторная активизация процессов липопероксидации и снижение концентрации ГЗН до критического уровня. Такие разнонаправленные изменения концентрации малонового диальдегида и восстановленного глутатиона указывают на истощение антиоксидантной системы и смещение редоксгомеостаза в сторону прооксидантных процессов.

В исследуемой группе снижение уровня МДА наблюдалось в ранние сроки после начала лечения, нормализация показателя зафиксирована на 10-е сутки наблюдения. У пациентов 2-й группы не происходило критического снижения концентрации восстановленного глутатиона, что свидетельствует об уменьшении функциональной напряженности системы антиоксидантной защиты и стабилизации процессов энергетического метаболизма (рис. 2).

Исследование концентрации цитокинов показало, что у больных деструктивным панкреатитом в первые сутки уровень провоспалительных цитокинов - TNF-а и ИЛ-6 превышал нормальные значения более чем в 2,3 и в 4 раза соответственно, при этом уровень ИЛ-2 был снижен в 2 раза. Отмечено значительное повышение концентрации оксида азота.

На фоне традиционной терапии происходило дальнейшее повышение уровня ИЛ-6, TNF-а, NO, в то время как содержание ИЛ-2 после незначительного подъема на 5-е сутки наблюдения впоследствии вновь продолжало снижаться.

Исследование изменений концентрации цитокинов у больных исследуемой группы выявило принципиальные отличия в динамике показателей по сравнению с данными группы сравнения (табл. 3).

Умеренное повышение концентрации ИЛ-2 и ИЛ-6 на 7-е сутки свидетельствует о том, что предложенный способ лечения способствует развитию адекватного иммунного ответа в стадию формирования перипанкреатического инфильтрата и, в определенной степени, предупреждает инфицирование очагов деструкции, обеспечивает асептическое течение деструктивно-воспалительного процесса в поджелудочной железе. Сочетанное применение галавита и цитофлавина способствовало нормализации концентрации оксида азота (рис. 3).

Внутрипортальная антигипоксанта терапия и иммунокоррекция оказывали влияние на интенсивность апоптоза иммунокомпетентных клеток (рис. 4). На протяжении первых 5 суток у пациентов исследуемой группы наблюдался низкий процент апоптоза ИКК. В группе сравнения в указанный период отмечены высокие показатели апоптоза иммунокомпетентных клеток, что, вероятно, объясняется высоким уровнем медиаторов апоптоза - TNF-а и оксида азота.

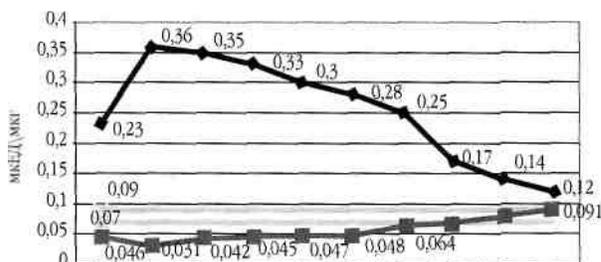
Анализ клинических результатов лечения показал, что воздействие на процессы энергопродукции в сочетании с иммунокоррекцией позволило уменьшить число ранних системных осложнений острого панкреатита и снизить частоту поздних гнойно-некротических осложнений. Летальность в исследуемой группе составила 14,3%, в группе сравнения - 31,8%.

Таким образом, предложенная схема лечения позволяет стабилизировать энергетический метаболизм, снизить активность процессов перекисного окисления липидов, способствует нормализации функции системы

антиоксидантной защиты организма, снижению концентрации провоспалительных цитокинов и активности апоптоза иммунокомпетентных клеток. Восстановление гомеостаза сопровождается улучшением клинических результатов лечения больных деструктивным панкреатитом.

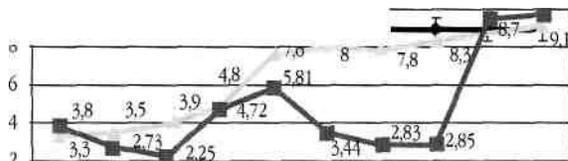
Характеристика клинических групп в зависимости от вида операции

Вид операции	Группа сравнения, n = 22	Исследуемая группа, n = 21
«Открытые» операции	9 (40,9%)	10 (47,6%)
Операции из мини-доступа	7 (31,8%)	5 (23,8%)
Видеолапароскопические операции	6 (27,3%)	6 (28,6%)



Исх - Исход; 2, 3, 5, 7, 10, 14, 18, 28, 38 - ДДГ; • - ГбФДГ; А - Норма ГбФДГ; -к - Норма ДДГ

Рисунок 1. Динамика изменений активности ДДГ и ГбФДГ у больных группы сравнения.



5 7 10 14 18 28 38 сутки

Исх 2 3

○ - Норма; -В- Группа сравнения; □ - Исследуемая группа

Рисунок 2. Динамика изменений концентрации rSH.

Динамика изменений активности ГбФДГ и ДДГ у больных исследуемой группы

Сроки регистрации	ГбФДГ	ДДГ

Исходные	0,043 ± 0,006	0,24 ± 0,03
2-е сутки	0,054 ± 0,004 ^{1,2}	0,22 ± 0,02 ^{1,2}
3-е сутки	0,057 ± 0,003 ¹	0,19 ± 0,03 ^{1,2}
5-е сутки	0,059 ± 0,002 ¹	0,21 ± 0,02 ¹
7-е сутки	0,063 ± 0,003 ^{1,2}	0,17 ± 0,03 ^{1,2}
10-е сутки	0,072 ± 0,002 ²	0,12 ± 0,02 ^{1,2}
14-е сутки	0,084 ± 0,004 ²	0,09 ± 0,02 ²
18-е сутки	0,084 ± 0,003	0,09 ± 0,01 ²
28-е сутки	0,079 ± 0,004	0,08 ± 0,02
38-е сутки	0,081 ± 0,003	0,09 ± 0,02

Примечания. ¹ — достоверность различий в сравнении с нормальными величинами ($P < 0,05$); ² — достоверность различий с показателями больных группы сравнения ($P < 0,05$).

Таблица 3 **Динамика уровня провоспалительных цитокинов у больных исследуемой группы**

Интерлей- кины, пкг/мл	Сроки наблюдения									
	Норма	Исх.	3-й сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки	14-е сутки	28-е сутки	38-е сутки	
ИЛ-2	130,5±21,1	72,2±5,3 ²	148,3±5,4 ^{1,3}	157,7±4,2 ^B	<i>m, 1±2, & m</i>	158,8±6,4 [^]	146,2±4,3 ¹³	124,8±2,4 ¹³	129,7±4,8 ^{1,3}	
ИЛ-6	303,1±10,4	665,4±9,4 ²	352,6±5,9 ^{1,3}	<i>гвб^+в.г</i> ^{1,3}	397,4±4,5 ^{1,2,3}	315,4±4,6 ^{1,3}	307,9±5,1 ^{1,3}	298,1±6,4 ^{1,3}	271,2±7,6 ^{1,3}	
TNF-α	4,27±1,23	15,8±1,2 ²	11,2±1,5 ^{2,3}	9,3±2,2 ²	14,7±1,6 ^{1,2}	13,8±2,3 ²	13,4±2,4 ²	11,8±2,6 ^{2,3}	10,4±3,2 ^{2,3}	

Примечания. ¹ — достоверность различий в сравнении с исходными величинами при $P < 0,05$; ² — достоверность различий в сравнении с нормальными значениями при $P < 0,05$; ³ — достоверность различий в сравнении с показателями больных группы сравнения при $P < 0,05$.

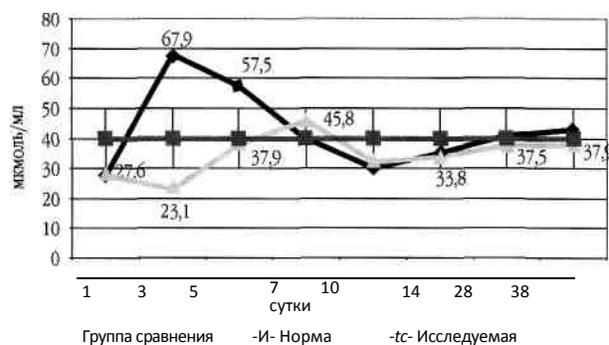


Рисунок 3. Сравнительная динамика уровня оксида азота