

Содержание бактерий нормофлоры

Средний титр бактерий облигатной нормофлоры	Количество, lg CFU/g
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10,83
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,16
<i>Enterococcus</i> spp.	4,60

Таблица 3

Выделение высоковирулентных бактерий других таксонов

Высоковирулентные бактерии других семейств	Частота выделения, %
<i>Staphylococcus aureus</i>	17,29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,87
<i>Mannheimia (Pasteurella) haemolytica</i>	3,27

дифференцировки по физиолого-биохимическим признакам данные бактерии чаще всего относятся исследователями к наиболее близким (и часто встречаемым) бактериям – *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae* соответственно.

Полученные данные позволяют рассматривать газовую хроматографию бактериальных липидов как современный высокотехнологичный метод идентификации клинических изолятов, позволяющий проводить их более точную таксономическую дифференцировку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пинчук Л. Н., Лазовская А. А. Липиды в таксономии и идентификации микобактерий // Вет. НИИ. Нечерноземная зона РСФСР, Горький. – 1989. – С. 6–8.

2. Anderson R. J. The chemistry of the lipids of the tubercle bacillus // Yale j. biol. and med. – 1943. – № 15. – P. 311–345.

3. Asselineau J., Lederer E. Chimie des lipides bacteriens // Fortschr. chem. org. naturstoffe. – 1953. – № 10. – P. 170–273.

4. Boldingh J. Fatty acid analysis by partition chromatography // Rec. trav. chim. – 1950. – № 69. – P. 247–261.

5. Law J. H. Lipids of *Escherichia coli* // Bacteriol. proc. – 1961. – P. 129.

6. Miller L. T. Single derivatization method for routine analysis of bacterial whole-cell fatty acid methyl esters, including hydroxy acids // J. clin. microbiol. – 1982. – № 16. – P. 584–586.

7. Sasser M. Identification of bacteria by gas chromatography of cellular fatty acids. MIDI Technical Note № 101. – 1990. – 318 p.

Поступила 31.05.2011

А. Я. КОРОВИН¹, С. А. ЗАЛЕСНЫЙ¹, В. А. КУЛИШ¹,
А. Н. ЛИЩЕНКО¹, Е. Н. БАЛАКЛЕЕЦ¹, С. В. АВАКИМЯН², В. В. НАРСИЯ¹

ИММУНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ПАНКРЕАТИТА, ОСЛОЖНЁННОГО ПЕРИТОНИТОМ

¹Кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии
ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России;

²кафедра госпитальной хирургии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4,
тел.: +7 861-2522352, +7 988-2446944. E-mail: kuman52@mail.ru

Проведено обследование и лечение 335 больных с распространенными формами панкреатогенного перитонита. Использование патогенетически оправданной хирургической тактики в сочетании с ИТ и заместительной иммунотерапией в раннем послеоперационном периоде позволило снизить число гнойных осложнений с 41,0% до 13,5% в группе больных с первично-гнойным перитонитом и послеоперационную летальность с 36,0% до 16,3%. Цитокиноterapia делает возможным элиминацию SIRS, снижение уровня инфекционных осложнений некротизирующего панкреатита и числа поздних оперативных вмешательств.

Ключевые слова: перитонит, некротизирующий панкреатит, интенсивная терапия, иммунокоррекция.

IMMUNOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF NECROTIZING PANCREATITIS WITH A PERITONITIS

¹Chair of faculty surgery of the Kuban state medical university,

²chair of hospital surgery of the Kuban state medical university,

Russia, 350063, Krasnodar city, Sedina str., 4, tel.: +7 861-2522352, +7 988-2446944. E-mail: kuman52@mail.ru

Within the framework of simple blind randomized controllable research inspection and treatment of 335 patients with various forms a pancreatitis complicated with a peritonitis is lead (carried out). In the basic group with application miniinvasive operative interventions and the developed circuit of intensive therapy it was possible to improve results of treatment considerably. It makes possible to do elimination of SIRS, to reduce level of infective complications of necrotizing pancreatitis and late operative interventions with cytokines therapy.

Key words: peritonitis, necrotizing pancreatitis, intensive therapy, immunocorrection.

Введение

Острый панкреатит рассматривается как асептическое воспаление демаркационного характера, в основе которого лежат процессы некробиоза панкреоцитов и ферментной аутоагрессии с последующим развитием некроза, дегенерации железы и присоединением вторичной инфекции» [1, 2, 3, 4, 5]. Среди основных форм острых хирургических заболеваний органов брюшной полости острый панкреатит по числу больных занимает второе-третье место после острого аппендицита. Панкреатогенный перитонит (ПП) осложняет течение острого деструктивного панкреатита (ОДП), встречающегося в среднем у 15% пациентов, с летальностью от 25% до 80% [2, 3, 4].

Основной органной дисфункцией при ПП является синдром системного воспалительного ответа (SIRS), обусловленный массивным выбросом в системную гемокрикуляцию медиаторов воспаления [6, 7]. Многие авторы отмечают выраженную вторичную иммунную недостаточность при системной активации провоспалительных цитокинов (ПвЦК) вследствие запредельной стимуляции иммунокомпетентных клеток (ИКК). Мишенью действия ПвЦК (IL-2, IL-8, IFN- γ , TNF- α) становятся многие органы и ткани, не вовлеченные в инфекционный процесс [5, 8]. Эти механизмы в сочетании с дегидратацией, токсемией и тромбгеморрагическим синдромом составляют основу развития и прогрессирования респираторного дистресс-синдрома (РДС). Наиболее перспективным направлением иммунотерапии в комплексном лечении ОДП является заместительная цитокиноterapia [1, 2, 9, 10]. С этой целью используется препарат «ронколейкин» – рекомбинатная форма IL-2 человека, обладающая контролируемыми эффектами в отношении ИКК, ведущими из которых является активация клональной пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, а также апоптотическое действие [2]. Тяжесть течения ПП определяет необходимость опережающего характера комплексного воздействия на патологический процесс.

Материалы и методы

Проведены обследование и лечение 335 больных с распространенными формами ПП. Геморрагический панкреонекроз имел место у 233 пациентов (69,5%), жировой – у 102 больных (30,5%). Все больные были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести патологического процесса (табл. 1).

В первой группе проводилась комплексная интенсивная терапия (ИТ) с применением мини-инвазивных оперативных пособий (МОП), весь арсенал которых мы разделили на полостные, чрезорганные, эндоваскулярные и системно-корректирующие. Во второй группе применяли традиционные способы лечения с использованием открытых хирургических способов. Заместительную цитокиноterapia проводили отечественным иммуномодулятором (ИмМД) – ронколейкином. У 15 пациентов с первично-гнойным ПП препарат вводился внутривенно капельно в 400,0 мл 0,9%-ного раствора NaCl с добавлением 4–5 мл 10%-ного раствора альбумина двукратно по 25 000 МЕ с интервалом между инфузиями 48 часов.

Для определения динамики патологического процесса и эффективности проводимого лечения определяли показатели ферментограммы, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), эффективной концентрации альбумина, лейкоцитарного индекса интоксикации. На основании этих показателей определяли кратность и частоту применения МОП. Основные субпопуляции ИКК CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ определяли иммуноцитохимическим методом с использованием набора моноклональных антител «ДАКО» (Дания), оценивали фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) и уровень содержания сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG. Концентрацию IL-2, IL-4, IL-8, IFN- γ , TNF- α изучали с помощью набора реактивов «BIOSOURCE» (Франция) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Ранняя диагностика и прогноз течения ПП основывались на динамических интегральных системах объективной оценки тяжести состояния больных по клинико-лабораторным показателям APACHE II и модифицированным системам, а также на выявлении ранних прямых и косвенных признаков ПП (УЗИ, динамическая лапароскопия).

Результаты и обсуждение

Обсуждение основных принципов комплексной терапии в первой группе

Антибактериальная терапия (АБТ) проводилась с соблюдением следующих принципов: антибактериальные доступы (кавальный, селективный аортальный, эндолимфатический, интестинальный); многокомпонентность химиотерапии, при этом выбор доз и сочетание препаратов регламентировались в зависимости от наличия постантибиотического эффекта. Основной

Распределение больных в группах по формам ПП

Формы перитонита	Количество больных в группах					
	I		II		Всего	
	Группа с МОП		Группа без МОП			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ферментный	102	60,4	83	50,0	185	55,3
Энтерогенно-инфицированный	22	13,0	26	15,7	48	14,3
Первично-гнойный	45	26,6	57	34,3	102	30,4
Итого	169	100	166	100	335	100

функцией АБТ являлось сдерживание генерализации инфекции при ПП.

Инфузионная терапия проводилась для решения следующих задач: восстановление адекватной тканевой перфузии, коррекция гомеостатических расстройств, снижение концентрации токсических субстанций и медиаторов септического каскада. Качественный состав инфузионной программы зависел от степени гиповолемии, фазы ДВС-синдрома, уровня альбумина плазмы, тяжести РДС. При выраженном дефиците ОЦК, сочетающемся с артериальной гипотензией, использовали плазмозаменители (декстраны, гидроксипропилацетаты). Переливание альбумина имеет преимущества перед искусственными плазмозаменителями при снижении уровня альбумина менее 25–30 г/л.

Респираторная поддержка – один из основных моментов лечения ПП, чрезвычайно важны ее адекватность и своевременность. При лапароскопических манипуляциях помимо основной цели – эвакуации панкреатогенного экссудата и устранения всасывания миокардиодепрессивных веществ через диафрагмальную брюшину проводилась блокада рецепторного аппарата брюшины местными анестетиками. Наряду с новокаиновой блокадой афферентных ветвей чревного сплетения эта процедура является препятствием на пути распространения патологических рецепторных влияний на лёгочно-плевральные структуры. С другой стороны, применение в комплексе лечения токсемии и полиорганной недостаточности (ПОН) системно-корригирующих мини-инвазивных оперативных вмешательств (МОП), раннее использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с положительным давлением клапана выдоха с целью поддержания необходимого уровня PaO_2 , уменьшения легочного шунтирования и устранения артериальной гипоксемии позволяли, как правило, не допустить более поздних фаз развития РДС и других системных нарушений. Решение о переводе больного на ИВЛ являлось трудным, но основополагающей являлась рентгенологическая картина, которая опережает клинические проявления острой дыхательной недостаточности, а функциональная неполноценность любого органа оказывает дополнительную нагрузку на лёгкие, нарушая в том числе и их газообменную функцию.

По нашим данным, ИВЛ показана при сочетании РДС любой степени с ПОН (особенно с энцефалопатией, шоком), снижением $PaO_2/FiO_2 < 200$, при гемодинамическом, газовом (PaO_2 , $PaCO_2$) и биохимическом мониторинге.

Восстановление адекватной тканевой и органной перфузии осуществляли с помощью низкомолекулярных декстранов, гепарина (10–20 тыс. Ед/сут. в/в), трентала (10–20 мл/сут.), допамина (0,5–3,0 мкг/кг/мин), добутрекса (2,5–5,0 мкг/кг/мин), что патогенетически было ориентировано на повышение периферической экстракции O_2 , регресс интерстициального отека и увеличение числа функционирующих капилляров.

Нутритивная поддержка. Развитие синдрома ПОН при ПП, как правило, сопровождается проявлениями гиперметаболизма. В этой ситуации покрытие энергетических потребностей происходит за счет разрушения собственных клеточных структур, что усугубляет органную дисфункцию и эндотоксикоз. Оптимальная величина суточного калоража – 50–60 ккал/кг. На энтеральный путь должно приходиться до 80% вводимых калорий. Включением энтерального питания (через назоинтестинальный зонд) в комплекс ИТ предупреждали транслокацию микрофлоры из кишечника, что повышало функциональную активность энтероцитов и защитные свойства слизистой оболочки, снижало уровень эндотоксикоза и инфекционных осложнений.

Коррекция иммунных нарушений. В комплекс лечебных мероприятий в первой группе была введена иммунотерапия – ИмМД (табл. 2). Иммунологический статус изучен у 44 пациентов с первично-гнойным перитонитом. Основной принцип иммунотерапии при ПП – восполнение недостающего звена иммунной защиты и поддержка CAPS. В острый период патологического процесса показана заместительная иммунотерапия. В дебюте заболевания в первой и второй группах изменения клеточного звена иммунитета проявлялись снижением процентного содержания основных фракций Т-лимфоцитов CD3+ (61,2±3,2%), CD4+ (36,8±1,6%). Содержание CD8+ в периферической крови соответствовало нижней границе нормы и составляло 27,9±2,1%. В первые сутки после операции показатели клеточно-опосредованного иммунитета характеризовались продолжением снижения процентного содержания Т-лимфоцитов (CD3+ клеток), а также их субпопуляций Т-хелперов/индукторов (CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Отмечалось снижение уровня ФАН и фагоцитарного числа. Количество В-лимфоцитов было снижено или увеличено у всех обследованных пациентов, что в полной мере подчёркивает понятие дисбаланса иммунной системы. Констатировано изменение гуморального звена иммунитета. Отмечено умеренное повышение уровня IgA (4,8±0,8 г/л), а значение IgM находилось в

пределах верхней границы нормы и составляло $1,3 \pm 0,3$ г/л. Достоверной фоновой разницы в цитокиновом профиле между первой ($n=15$) и второй ($n=14$) группами при поступлении не выявлено. Приведенные данные свидетельствуют о присутствии феномена «цитокиновой бури» в периферической крови при ДП и первично-гноном ПП, что является одним из основных звеньев патогенетической перспективы развития гнойных осложнений (ГО) при ОДП. На фоне лечения ИмМД у больных первой группы ($n=15$) имели место существенные изменения показателей цитокинового статуса.

Констатировано достоверное снижение уровня ПвЦК в периферической крови. В показателях иммунограммы на фоне лечения ИмМД отмечалось достоверное увеличение показателей $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ по

У больных с некротизирующим панкреатитом и панкреатогенным перитонитом развивается выраженная иммунная недостаточность и увеличивается число гнойных осложнений. Использование патогенетически обоснованной хирургической тактики в сочетании с применением МОП и интенсивной терапией позволило снизить число местных и системных инфекционных осложнений более чем в 3 раза, а послеоперационную летальность – более чем в 2 раза. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении некротизирующего панкреатита способствует сбалансированию компонентов иммунных реакций, позволяет в более ранние сроки нормализовать лабораторные показатели и купировать синдром эндогенной интоксикации при первично-гноном панкреатогенном перитоните.

Таблица 2

Цитокиновый профиль больных с первично-гноном перитонитом

Цитокины (пг/мл)	Группы больных		
	Первая без ИмМД ($n=15$)	Вторая без ИмМД ($n=14$)	Первая с ИмМД ($n=15$)
IL-8	$220,3 \pm 17,3$	$197,63 \pm 6,4$	$15,99 \pm 6,21^*$
IL-4	$65,97 \pm 4,84$	$60,01 \pm 2,04$	$11,44 \pm 4,8^*$
IL-2	$23,01 \pm 7,6$	$21,12 \pm 4,2$	$57,31 \pm 5,7^*$
IFN- γ	$37,65 \pm 7,16$	$35,43 \pm 6,21$	$8,17 \pm 2,52^*$
TNF- α	$39,02 \pm 8,3$	$44,85 \pm 8,3$	$7,05 \pm 3,9^*$

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с первой группой до применения ИмМД.

сравнению с исходными данными. Более того, в первой группе была отмечена стабилизация уровня $CD20^+$ (В-лимфоциты). При исследовании сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG достоверных изменений по сравнению с исходными данными получено не было, что связано с коротким периодом наблюдения, ограниченного ранним послеоперационным периодом. Со стороны фагоцитарного звена иммунитета по сравнению с второй группой выявлена явная тенденция к росту ФАН и фагоцитарного числа. Уровень показателей НК-клеток ($CD16^+$) оставался в пределах нормальных колебаний, что подчеркивает избирательность действия ИмМД только в случае их депрессии.

Концентрация ЦИК увеличивалась относительно исходных показателей и составляла $97,8$ у. е. Происходило дальнейшее снижение абсолютного количества лимфоцитов, фракций $CD3^+$ и $CD4^+$ на фоне достоверного увеличения $CD8^+$ ($36,7 \pm 0,6$). Подобные изменения иммунного статуса соответствуют развитию стадии функциональной недостаточности иммунной системы и редко бывают обратимыми. При применении ИмМД отмечена более быстрая нормализация биохимических маркеров ОДП (амилаза сыворотки крови, мочи); синдром эндогенной интоксикации был менее выраженным и купировался в более короткие сроки; сократилось число осложнений ОДП, в том числе ГО и связанных с ними поздних оперативных вмешательств. Число ГО сократилось с 41% до 13,5%, летальность во второй группе составила 36%, в первой, где больные получали ИмМД, летальность снизилась до 16,3%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коровин А. Я., Залесный С. А., Кулиш В. А. и др. Комплексная патогенетическая терапия панкреатогенного перитонита // Кубанский научный медицинский вестник. – 2005. – № 5–6. – С. 68–70.
2. Нестеренко Ю. А., Лищенко А. Н., Михайлузов С. В. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита. – М.: ВУНМЦ РФ, 1998. – 170 с.
3. Пугаев А. В., Ачкасов Е. Е. Острый панкреатит. – М.: ПРО-ФИЛЬ, 2007. – 336 с.
4. Тарасенко В. С., Смолягин А. Н., Кубышкин В. А. Особенности иммунного статуса при остром панкреатите // Хирургия. – 2000. – № 8. – С. 51–54.
5. Толстой А. Д., Панов П. В., Вашетко Р. В., Скородумов А. В. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. – СПб: Ясный свет, 2004. – 256 с.
6. Филин В. И., Костюченко А. П. Неотложная панкреатология. – СПб: Питер, 2000. – 198 с.
7. Curley P. Cytokines and acute pancreatitis // Gastroenterology. – 1996. – № 110. – С. 639–642.
8. Foitzik T. et al. Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis // Ann. surg. – 1995. – № 222 (2). – Р. 179–185.
9. Jacobsen H. L., Henriksen F. W. Necrotising pancreatitis // Ugeskr. laeger. – 1995. – № 157 (40). – С. 5534–5537.
10. Kusske A. Decreased interleukin-2 production in murine acute pancreatitis: potential for immunomodulation // Gastroenterology. – 1996. – № 83. – Р. 23–41.

Поступила 21.04.2011