

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.37-002-036-085.37

ТАРАСЕНКО
Алексей Викторович

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕСТРУКТИВНОГО
ПАНКРЕАТИТА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Минск 2014

Научная работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Алексеев Сергей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Прохоров Александр Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, заведующий кафедрой онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Гришин Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель наук Республики Беларусь, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, профессор кафедры хирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 18 ноября 2014 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон ученого секретаря (017) 272-55-98, e-mail: rector@bsmu.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» октября 2014 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
доктор медицинских наук



А.С. Ластовка

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих десятилетий острый панкреатит (ОП) является одной из сложнейших проблем хирургии. Количество больных с ОП неуклонно растет и, по разным данным, составляет 200–800 человек на 1 млн населения в год [А.М. Федорук и др., 2006; С.И. Третьяк и др., 2010; I.W. Hadden, 2005]. В структуре ургентной хирургии ОП составляет 5–10% от общего числа пациентов хирургического профиля [В.С. Савельев и др., 2000; С.Н. Стяжкина и др., 2010; Н.В. Завада, 2010].

У 15–20% пациентов с ОП заболевание носит деструктивный характер [Н.И. Батвинков и др., 2004; А.Е. Щерба и др., 2004; А.А. Литвин, 2011; S.H. Nathens et al., 2004; G.H. Sakorafas et al., 2010]. Именно увеличение деструктивных форм заболевания, на фоне присоединения гнойно-септических осложнений и сепсиса, влечет за собой неуклонный ежегодный рост показателя летальности от ОП, которая сохраняется стабильно высокой – 28–80% [Б.О. Кабешев, 2001; А.А. Кузнецов и др., 2008; В.М. Майоров и др., 2010; S. Seewald, 2012].

Большую роль в развитии деструктивных форм ОП, а также развитии гнойно-септических осложнений играют нарушения со стороны иммунной системы с развитием вторичного индуцированного иммунодефицита (ВИД), который увеличивает летальность больных с данной патологией [Б.С. Брискин и др., 2001; Г.В. Булава, 2009]. Вместе с тем, имеющиеся методики оценки иммунного статуса при остром деструктивном панкреатите (ОДП) носят зачастую разноречивый характер, не связанный со стадией процесса, трудны в определении и трактовке [С.Ф. Багненко, 2012; В.С. Винник, С.С. Дунаевская, 2013]. Отсутствует экспресс-оценка состояния иммунной системы, которая позволила бы провести патогенетическую иммунокоррекцию, в связи с чем требуется разработка способов диагностики, прогнозирования и коррекции имеющихся нарушений со стороны иммунной системы.

В настоящее время используемые способы интраоперационной санации очагов панкреатогенной деструкции и послеоперационного лечения, основанные на традиционных методах, как правило, не обеспечивают пролонгированных антибактериальных и иммунокорректирующих эффектов, не создают направленного транспорта лекарственных препаратов и высокой бактерицидной концентрации в ткани поджелудочной железы и забрюшинной клетчатке (ЗБК) [С.А. Жидков, 2008; Г.Г. Кондратенко и др., 2009; З.А. Дундаров и др., 2010; А.Н. Лызиков и др., 2011; А.В. Воробей и др., 2013; S. Brunschot, 2012]. В связи с этим и появилась необходимость в разработке и совершенствовании методик лечения ОДП с учетом направленной коррекции ведущих клинико-иммунологических показателей.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами. Работа выполнена в соответствии с планами НИР кафедры военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета УО «Белорусский государственный медицинский университет» (УО «БГМУ»): «Совершенствование направлений диагностики, профилактики и комплексного лечения хирургических заболеваний и травм мирного времени» (№ 20063857, сроки выполнения – 2006–2010 гг.), «Разработать и внедрить новые инновационные методы диагностики и комплексного лечения пациентов с острой и хронической хирургической патологией» (№ 20110630, сроки выполнения – 2011–2015 гг.).

Цель исследования: совершенствование диагностики и лечения деструктивных форм панкреатита путём разработки рациональных диагностических критериев и методов направленной коррекции основных клинико-иммунологических нарушений.

Задачи исследования:

1. На основании ретроспективного и проспективного клинического и патологоанатомического анализа уточнить основные механизмы танатогенеза ОДП и роль иммунных нарушений, оценить эффективность используемых интра- и послеоперационных лечебных подходов в профилактике гнойно-септических осложнений; разработать рациональные методы диагностики, прогнозирования и лечения гнойно-септических осложнений.

2. Дать оценку эффективности методов диагностики и прогнозирования гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП с учетом разработанного суммарного индекса оценки тяжести фазных иммунологических нарушений, установленных рейтинговых формул вторичной иммунной недостаточности, экспресс-оценки предложенных «тройных» внутрикожных тестов, содержания биохимических показателей чрескожного пунктата кистозно-жидкостных образований очагов панкреатогенной деструкции.

3. Разработать и определить эффективность методик экстракорпорального лейкоиммуноцитозера и направленной эритроцитопосредованной антибактериальной терапии, а также сочетанного эндолимфатического введения препаратов с последующей ультразвуковой кавитацией в комплексном лечении пациентов с ОДП.

4. Разработать, обосновать и внедрить в клиническую практику методы диагностики и лечения деструктивных форм ОП с учетом установленных клинико-иммунологических нарушений.

Научная новизна. Впервые были использованы методики до-, интра- и послеоперационной профилактики и лечения ОДП. Впервые был применен метод экстракорпорального лейкоиммуноцитозера и направленной эритроци-

топосредованной антибактериальной терапии, а также метод сочетанного эндолимфатического введения препаратов с последующей ультразвуковой кавитацией. Проведен анализ лечения 47 пациентов с ОДП с наличием кистозно-жидкостных образований, в пунктате определено содержание лейкоцитов, белка, глюкозы и ЛДГ у 26 пациентов, подтвердивших его инфицированный характер во всех случаях. Выполнена экспресс-оценка с использованием «тройных» внутрикожных тестов для диагностики и прогнозирования развития гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП. Впервые определены высокоинформативные формулы нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунитета и фагоцитарной активности у пациентов с асептическим некрозом и в фазе присоединения гнойно-септических осложнений ОДП (в т. ч. и при неблагоприятном исходе) с учетом их рейтинговых значений, позволяющие дифференцировать подход к выбору антибактериальной и иммуностропной терапии. Рассчитан дифференцированный суммарный интегральный индекс тяжести и иммунокомпетентности иммунной системы.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Распространенная флегмона забрюшинной клетчатки, гнойный перитонит являются основными гнойно-септическими осложнениями у умерших от ОДП. По поводу их первоначально выполнялись «закрытые» и «полукоткрытые» вмешательства, которые потребовали затем повторных релапаротомий и секвестрэктомий. Указанные обстоятельства диктуют необходимость пересмотра интраоперационной тактики и ведения послеоперационного периода с целью совершенствования методов антибактериального воздействия, обеспечивающих длительный бактерицидный эффект в зоне вмешательства и очагах деструкции, а также проведения целенаправленной иммунокоррекции ВИДа, морфологические признаки которого установлены у 28,3% умерших.

2. Суммарный интегральный индекс тяжести и иммунокомпетентности с учетом установленных стадий компенсации, декомпенсации и иммунопаралича позволяет своевременно выявлять присоединение гнойно-септических осложнений при ОДП. Установленные формулы нарушений иммунной системы (ФНИС) с учетом стадий и коэффициента рейтинговых значений у пациентов при панкреонекрозе и в фазе присоединения гнойно-септических осложнений позволяют дифференцировать подход к выбору антибактериальной и иммуностропной терапии. Оценить течение и исход ОДП позволяют впервые разработанные «тройные» внутрикожные тесты экспресс-оценки Т-клеточного звена иммунитета, а также биохимические показатели панкреатогенных пунктатов высоко коррелирующие с присоединением гнойно-септических осложнений, позволяющие повысить чувствительность и специфичность исследования.

3. Использование разработанных методов экстракорпорального лейкоиммуноцитозера и направленной эритроцитопосредованной антибактериальной

терапии (ЭкРЛи и ЭАб) и эндолимфатического введения лекарственных препаратов с последующей ультразвуковой кавитацией (ЭнВПУЗК) в комплексном лечении пациентов с ОДП. Методы позволяют снизить показатели эндогенной интоксикации, тяжесть состояния, продолжительность лечения с одновременной коррекцией основных иммунологических показателей.

4. Внедрение в практику представленных методов диагностики и прогнозирования, основанных на клинико-иммунологических критериях, а также усовершенствованных методик интра- и послеоперационного лечения гнойно-септических осложнений ОДП способствуют снижению летальности и продолжительности лечения.

Личный вклад соискателя. Совместно с научным руководителем определена цель и задачи, объем исследований. Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в статьях. Разработан и применен метод ЭкРЛи и ЭАб совместно с начальником центра переливания крови ГУ «432 ГВКМЦ» Д.В. Толпыгой (личный вклад соискателя – 85%) [5, 10, 15, 19, 28, 31, 33]. При непосредственном участии автора, а также заведующего отделением гнойной хирургии УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко» Г.С. Кикоина и заведующего отделением физиотерапии З.Н. Райковой использован метод ЭнВПУЗК (личный вклад соискателя – 90%) [4, 17, 23, 26, 30, 34]. Совместно с сотрудниками хирургических отделений применены разработанные лично автором методики профилактики и лечения гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП, которые подтверждены 38 актами о внедрении. При участии заведующего отделением ультразвуковой и эндоскопической хирургии УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко» Е.В. Шаблинского выполнены пункции кистозно-жидкостных образований ПЖ и забрюшинной клетчатки с определением лабораторных маркеров (личный вклад соискателя – 70%) [12]. Научная консультация по разработке метода экспресс-оценки Т-клеточного звена иммунитета, а также прогнозирования гнойно-септических осложнений выполнена директором ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии», д.м.н., профессором Л.П. Титовым и доцентом кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии УО «БГМУ», к.м.н., доцентом Д.А. Черношеем (личный вклад соискателя – 80%) [1, 2, 8, 11, 14, 16, 18, 22, 25, 27, 29, 32]. Проведены гистологические исследования с участием сотрудников кафедры патологической анатомии ГУО «БелМАПО» (заведующий кафедрой к.м.н., доцент Ю.И. Рогов) и заведующего отделением онкоморфологии УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» В.Г. Лебецкого (личный вклад соискателя – 90%) [3, 6, 21, 24]. Иммунологические исследования были выполнены с участием врачей лабораторной диагностики УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко» Т.В. Кривецкой и А.М. Володиной. Статистическая обработка полученных данных и их анализ проведены совместно с доцентом кафедры инфекционных болезней и детских

инфекций ГУО «БелМАПО» к.м.н., доцентом Н.В. Голобородько (личный вклад соискателя – 85%). При непосредственном участии автора выполнено 35% оперативных вмешательств при ОДП на базах кафедры военно-полевой хирургии. Совместно с научным руководителем сформулированы выводы и практические рекомендации (личный вклад соискателя – 90%).

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертации доложены и обсуждены: на научных сессиях УО «БГМУ» (Минск, 2006; 2009; 2011; 2014 гг.); городской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 210-летию УЗ «2-я ГКБ» (Минск, 2009 г.); обществе хирургов города Минска и Минской области (Минск, 2009 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Минск, 2009 г.); всеармейской Международной научной конференции (Минск, 2009 г.), обществе хирургов города Минска и Минской области (Минск, 2010 г.); 14-м съезде хирургов Республики Беларусь (Витебск, 2010 г.).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано: 7 журнальных статей (объемом 4,4 авторских листа) соответствуют требованиям пункта 18 ВАК Республики Беларусь (без соавторов – 2), 19 тезисов докладов материалов конференций и съездов (без соавторов – 10), 5 инструкций, утвержденных Министерством обороны и Министерством здравоохранения Республики Беларусь, получено 3 патента Республики Беларусь.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, состоит из оглавления, перечня условных сокращений, введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав, посвященных результатам собственных исследований и их обсуждения, заключения, библиографического списка. Приложения оформлены отдельной книгой на 59 страницах. Работа содержит 35 таблиц, 43 рисунка, 10 формул. Библиографический список включает 277 использованных литературных источников, из которых 199 – на русском языке и 77 – на иностранных языках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ лечения 332 пациентов с ОП, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях и ОИТАР УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко», УЗ «3-я ГКБ им. Е.В. Клумова», УЗ «5-я ГКБ», УЗ «2-я ГКБ», УЗ «11-я ГКБ» и ГУ «432 ГВКМЦ» г. Минск в 2000–2011 гг. Пациенты были разделены на 2 группы. 1-я группа (основная) составила 273 человека, в которую вошли 112 (41%) человек со стерильным некротическим панкреатитом (панкреонекрозом) и 161 (59%) с инфицированным некротическим панкреатитом (панкреонекрозом). 2-я (группа сравнения) составила 59 человек с интерстициальным панкреатитом.

В лечении пациентов выделено 2 периода: первый (2000–2006 гг.), всего 179 пациентов, из которых с ОДП – 148 (82,3%), в этом периоде проведен ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения без применения разработанных принципов, и второй (2007–2011 гг.) – всего 153 пациентов, из них с ОДП – 125 (81,7%). У пациентов с ОДП второго периода в проспективном исследовании оценена эффективность разработанных схем диагностики и лечения, за исключением 12 пациентов с неблагоприятным исходом, которым оперативные вмешательства и предложенные методики не применялись в результате прогрессирования ПОН и развития панкреатогенного шока. Летальность в первом периоде составила 49 (33%) (25,2% – послеоперационная), во втором периоде – 35 (28%) (16,8% – послеоперационная) человек соответственно.

Диагностика и лечение пациентов в первом и втором периодах основывалась на протоколах диагностики и лечения, предусмотренных в Республике Беларусь (2000 и 2006 г.), а также интегральных шкал оценки тяжести состояния пациентов и прогноза течения APACHE-II (1984), SAPS-II (1985). Показатели общего анализа крови, коагулограммы, биохимические показатели определяли по стандартным методикам [В.С. Камышников, 1999]. УЗИ органов брюшной полости выполняли на аппарате Toshiba SSH-140A (Япония), Aloka-SSD-400 (Тайвань). Панкреатоангиосканирование выполняли на аппарате SoMoTom Hi Q-Siemens (Германия). Компьютерную томографию выполняли с внутривенным контрастным усилением омнипак [М. Прокоп, М. Галански, 2007].

Иммунологическое исследование проводили по стандартным методикам в реакциях розеткообразования с 0,05% суспензией эритроцитов барана [А.В. Караулов, 1999]. Степень иммунных расстройств рассчитывали по формуле А.М. Земскова (1995). При рассчитанной отрицательной величине у пациента определялась иммунная недостаточность, при положительном значении – гиперфункция иммунной системы. При нахождении полученной величины в интервале от 1 до 33% устанавливали первую степень иммунных нарушений, от 34 до 66% – вторую, более 66% – третью. Степень эндогенной интоксикации оценивали путем определения ЛИИ Кальф-Калифа, Островского, ИСЛК Ябучинского по стандартным формулам гемограммы [В.П. Сухоруков, 1999]. Формулы нарушений иммунной системы (ФНИС) определены с учетом коэффициента диагностической ценности, исходя из критериев, предложенных А.М. Земсковым и В.М. Земсковым (1995) [А.В. Караулов, 1999].

Выделение микроорганизмов и оценка чувствительности к антибактериальным препаратам выполнялась по стандартным методикам [Д.В. Мизгирев, 2010].

Методика экспресс-оценки иммунных нарушений и прогнозирование гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП

Методика экспресс-оценки иммунных нарушений применена у 40 пациентов с ОДП. Средний возраст пациентов – 44,2 (37,8–50,6) года. Исходная тя-

жесть состояния пациентов составила 16,8 (14,7–18,9) баллов по шкале SAPS-II. У 20 пациентов с отежной формой ОП, 19 пациентов с асептическим некрозом и 12 пациентам с гнойно-некротическим панкреатитом проведено прогнозирование гнойно-септических осложнений. Методика заключалась в постановке «тройных» внутрикожных тестов на передней поверхности правого предплечья: 1) первого – путём введения 0,1 мл (или 2 мкг) фитогемагглютина (ФГА), отступив на 6–7 см от поперечной складки передней локтевой области и 0,1 мл (или 5 ТЕ) туберкулина (РРД), отступив на 5 см медиальнее от места предыдущей инъекции и на 6–7 см от поперечной складки передней локтевой области; 2) второго – путём введения 0,05 мл ФГА + 0,05 мл 0,005% раствора имунофана (в конечном объёме 0,1 мл), отступив на 5 см дистальнее от первого места введения ФГА; и 0,05 мл (2,5 ТЕ) РРД + 0,05 мл 0,005% раствора имунофана (в конечном объёме 0,1 мл), отступив на 5 см дистальнее предыдущего теста с РРД; 3) третьего – путём введения 0,035 мл ФГА + 0,0035 мл 0,005% раствора имунофана + 0,035 мл 0,00006% раствора полиоксидония (в конечном объёме 0,1 мл) – дистальнее на 5 см предыдущего теста с ФГА + имунофан; и 0,0035 мл РРД + 0,0035 мл 0,005% раствора имунофана + 0,0035 мл 0,00006% раствора полиоксидония (в конечном объёме 0,1 мл), отступив на 5 см дистальнее предыдущего теста с РРД + имунофан (патент на изобретение № 15055, 30.08.2010 г.). Результаты тестов учитывались через 24 часа для проб с ФГА и через 72 часа для проб с РРД путём измерения максимального диаметра внутрикожной папулы (инфильтрата). Диаметр папулы до 2,5 мм свидетельствовал об анергии, инфильтрат в пределах 2,6–5 мм – о гипозергии, в пределах 5,1–15 мм – о нормергии, более 15 мм – о гиперергии.

Методика ЭкРЛи и ЭАб у пациентов с ОДП

1-ю группу (основную) составили 30 пациентов, из которых было оперировано 15 человек; 2-ю группу (сравнения) составили 26 пациентов, из которых оперировано 16 человек. Группы достоверно не различались по тяжести состояния по шкале SAPS-II ($p=0,653$), по характеру сопутствующей патологии и проводимого консервативного и оперативного лечения ($\chi^2=0,329$; $p=0,431$). Пациентам 1 группы был использован метод ЭкРЛи и ЭАб без дополнительного парентерального введения антибиотиков и иммуномодуляторов.

Способ предусматривал эксфузию крови объёмом 500 мл в строенный контейнер для заготовки крови «Гемакон» (500 мл/300 мл/300 мл) с одновременным возмещением плазмпотери пациентам раствором 6%-ного гидроксипропилкрахмала (рефортана) в объёме 500 мл. Для получения различных фракций кровь центрифугировали при 1500–2000 оборотах в минуту и температуре 5 °С на протяжении 15 минут с использованием рефрижераторной центрифуги СР 01. В последующем плазму и тромбоциты (верхний слой) путем экстракции отделяли в контейнер 300 мл, а лейкоциты с примесью эритроцитов (средний слой)

в другой контейнер 300 мл, после чего в контейнере 500 мл оставалась только взвесь эритроцитов (нижний слой). После добавления в лейкоосадок 0,9%-ного раствора натрия хлорида (в соотношении 1:1) выполнялось центрифугирование в течение 20 минут с последующим удалением верхних слоев с целью получения лейковзвеси (т. н. «отмывание» лейкоцитов). То же самое проводили с эритроцитарной взвесью (т. н. «отмывание» эритроцитов). В полученную эритроцитарную взвесь добавляли 0,9%-ный раствор натрия хлорида (в соотношении 1:1), цефтриаксон – 2 г, пентоксифиллин 2% – 5 мл и эмоксипин 3% – 5 мл. В лейкоцитарную взвесь добавляли 6 мг полиоксидония. Затем лейкоцитарную и эритроцитарную взвесь помещали в термостат при температуре 37,2 °С на 40–45 минут. После завершения инкубации выполнялось повторное двухкратное отмывание лейковзвеси. Реинфузия компонентов крови выполнялась в/в со скоростью 15–20 капель в минуту; всего на курс проводились 2–3 процедуры с интервалами в 24 часа (патент на изобретение № 14181, 30.10.10 г.).

Методика ЭнВПУЗК у пациентов с ОДП

Методика применена в комплексном лечении 17 пациентов с ОП (1-я группа), из которых 6 составили пациенты с интерстициальной формой и 11 пациентов с ОДП (стерильный панкреонекроз). В группу сравнения (2-я группа) вошли 19 неоперированных пациентов с ОП, из которых у 7 имел место интерстициальный отек, у 12 – ОДП (стерильный панкреонекроз). У пациентов 1 группы дополнительное введение антибиотиков не назначалось. Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ-II оценена для пациентов обеих групп в 17 (16–19%) баллов для отечной формы и 21 (19–23%) балл для деструктивной формы ($p < 0,05$).

Методика предусматривала выделение лимфатического сосуда в подкожно-жировой клетчатке передней поверхности бедра под местной анестезией. В лимфатический сосуд вводился микрокатетер для перидуральной анестезии диаметром 0,05 мм, периферический конец которого фиксировался на коже и затем соединялся с насосом-дозатором «ДШ-08» либо с инфузоматом.

В установленный микрокатетер в течение суток вводили 30–35 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия с добавлением 2 г цефтриаксона, 12 мг иммуномодулятора полиоксидония, 10 мл 5%-ного раствора мексибела с дозированной скоростью 0,1–0,2 мл в минуту. Через 20–24 часа после первого эндолимфатического введения выполнялся первый сеанс накожной ультразвуковой кавитации печени, селезенки, парапанкреатической клетчатки с интенсивностью ультразвукового потока 0,2–0,4 Вт/см² в течение 2,0–2,5 минут на каждую зону. Всего проводилось 3–4 повторных сеанса с интервалами 20–24 часа (патент на изобретение № 14030, 30.10.10 г.).

Методики до- и интраоперационной диагностики, профилактики и лечения гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП

Методики применены у 113 человек с ОДП 2-го периода (2007–2011 гг.). При оценке степени тяжести пациентов по шкале АРАСНЕ-II тяжесть состояния оценена на 21 (20–23%) баллов и не отличалась в исследуемых периодах. У пациентов 2-го периода в целях диагностики оценены: индексы эндогенной интоксикации (n=51); формулы нарушений иммунной системы (ФНИС) (n=39); показатели экспресс-оценки Т-клеточного звена иммунитета по результатам предложенных «тройных» внутрикожных тестов (n=31).

В основную группу вошел 41 пациент с ОДП, которым использовалась ЭкРЛи и ЭАб в 30 случаях и ЭнВПУЗК у 11 пациентов.

У 36 (43,3%) пациентов дооперационно в комплексное лечение включили 2 мл 12,5% раствора циклоферона, 1 мл 0,005% раствора имунофана и 6 мг полиоксидония на 200 мл 0,9% раствора NaCl вводили в/в капельно 4–5 суток.

У 26 пациентов использована методика исследования пунктата кистозно-жидкостных образований, полученного при пункции под контролем УЗИ. В пунктате определялись количество полиморфно-ядерных лейкоцитов, содержание общего белка, глюкозы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) по общепринятым методикам [В.С. Камышников, 2003].

У 14 (16,9%) пациентов интраоперационно в 5–6 точек под брюшину, покрывающую поджелудочную железу, отступая на 1–1,5 см от верхнего и нижнего края, в корень брыжейки поперечно-ободочной и тонкой кишок, в большой сальник вводилось 300–400 мл 0,9% раствора NaCl с добавлением 2,0 цефтриаксона и 12 мг полиоксидония и последующей канюляцией микроирригатором брыжейки тонкой кишки. В послеоперационном периоде вводились указанные препараты через каждые 24 часа в течение 3–4 суток.

У 12 (14,5%) пациентов после панкреатонекрэквестрэктомии в окружающую парапанкреатическую клетчатку, отступив на 1–1,5 см от верхнего и нижнего краев поджелудочной железы, вводили 150–200 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия с добавлением 2,0 г цефтриаксона. К месту удаленных тканей подвели препарат «Оксицеланим», представляющий стерильные салфетки трикотажного полотна 10,5×7,5 см из окисленной целлюлозы, соединенной химическими связями с гентамицином сульфатом и тимогеном.

Для восполнения ОЦК во время эксфузии крови у 10 (12%) пациентов (см. методику ЭкРЛи и ЭАб) использовали 500 мл 6% раствора рефортана и 400 мл 0,9% раствора NaCl с 12 мг полиоксидония, которые перед введением были предварительно размещены в индукторе аппарата «УниСПОК» (ИАМВ 9), предназначенного для омагничивания физиологических и коллоидных растворов для инфузионной терапии. Время экспозиции растворов составляло 20 минут, величина магнитной индукции – от 13,4 мТл (80%) до 19,9 мТл (120 %).

У 10 (13,9%) пациентов (см. методику ЭКРЛи и ЭАб) проводили эксфузию крови, центрифугирование с разделением компонентов крови на фракции. Отмывание эритроцитарной и лейкоцитарной взвеси не проводилось. В лейкоцитарную взвесь добавляли сандоглобулин из расчета 0,5 г/кг массы тела пациента, в эритроцитарную добавляли 200 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия. Лейкоцитарную и эритроцитарную взвесь вводили в/в пациенту, пропуская последовательно через индуктор аппарата «УниСПОК» (ИАМВ 4) при величине магнитной индукции 136 мТл (100%). Всего 2–3 процедуры с интервалом 24 часа.

Ретроспективный патологоанатомический анализ

Произведен ретроспективный анализ 84 протоколов умерших от ОДП, а также анализ результатов микроскопического исследования 269 гистологических препаратов внутренних органов окрашенных гематоксилин-эозином. Изучение препаратов проводилось на микроскопе «Olympus CX-41», под увеличением $\times 100$; $\times 250$. Микрофотографии выполнялись цифровой камерой «Leica Qwin ДС 200».

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением программы «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc.). Использована описательная статистика (средние значения и разброс для количественных признаков, расчет долей), сравнение признаков в группах (критерии Стьюдента, Манна–Уитни и Вилкоксона, метод ANOVA для множественных сравнений, Хи-квадрат для сравнения долей) и анализ связи признаков (ранговая корреляция Спирмена, факторный и кластерный анализ). Результаты считали значимыми при $p < 0,05$. Расчет экономической эффективности осуществляли в соответствии с инструкцией, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь [К.А. Мовчан, 2003].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведенный ретроспективный патологоанатомический анализ показал, что в деструктивно-некротический процесс у умерших чаще всего были вовлечены все отделы поджелудочной железы (41,6%). Среди распространенных гнойно-септических осложнений наиболее часто встречались инфицированная флегмона парапанкреатической клетчатки и ЗБК (48,8%) и гнойный перитонит (46,4%).

Основными «органами-мишенями» у умерших явились печень, легкие, почки, сердце, селезенка, морфологические и клинические признаки, которые выявляются в 36 (42,9%); 34 (40,5%); 33 (39,3%); 27 (32,1%) и 53 (63,1%) случаях соответственно. При анализе морфоструктурных изменений в селезенке установлено, что в 43,4% наблюдений отмечалась атрофия лимфоидного аппарата селезенки; в 7,5% – малокровие органа, в 28,3% – гиалиноз пульпы селезенки (т. е. морфологическая картина соответствовала иммунодепрессивному состоянию). Первоначально выполненные у умерших «закрытые» (14,3%) и «полуоткрытые» вмешательства (39,3%), в 45,4–55,6% потребовали выполне-

ние повторных вмешательств по поводу развития и прогрессирования гнойно-септических осложнений.

Оценка показателей эндогенной интоксикации и прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ОДП

Наступление неблагоприятного исхода у пациентов с ОДП (n=21) вероятно в случаях увеличения основных лейкогеммоинтоксикационных индексов (Я,Я, Кальф-Калифа, А.Г. Островского, Н.И. Ябучинского) в 17,8, 13,9 и 6 раза соответственно (p<0,01). Для раннего выявления панкреатогенной деструкции и присоединения гнойно-септических осложнений впервые определен дифференцированный суммарный интегральный индекс тяжести и иммунокомпетентности (ИИТ и Ик) по формуле 1:

$$\text{ИИТ и Ик} = \frac{\text{ЛИИ Кальф-Калифа} + \text{ЛИИ А.Г.Островского} + \text{ИСЛК Н.И. Ябучинского}}{3} \quad (1)$$

Установлено, что в норме ИИТ и Ик был равен $1 \pm 0,06$ усл. ед. (n=15), при развитии интерстициального отека (n=31) – $2,76 \pm 0,09$ усл. ед. (p=0,002), при развитии ОДП (асептический некроз) (n=30) – $5,23 \pm 0,6$ усл. ед. (p<0,052); при присоединении гнойно-септических осложнений (n=21) – $8,19 \pm 0,73$ усл. ед. (p<0,41); в случае присоединения гнойно-септических осложнений с неблагоприятным исходом (n=21) – $10,3 \pm 0,13$ усл. ед. (p<0,032).

Для компенсированного нарушения со стороны иммунной системы ИИТ и Ик равен 2–7 усл. ед., декомпенсированного – 7,1–10 усл. ед. и несостоятельных нарушений (иммунопаралича) >10,1 усл. ед.

У 15 пациентов с асептическим некрозом, у 12 пациентов с гнойно-септическими осложнениями, а также у 7 с гнойно-септическими осложнениями при неблагоприятном исходе были сформированы ФНИС (формулы 2, 3, 4):

I. Асептический некроз (вторая степень иммунных нарушений):

1. Т-клеточное звено иммунитета: T_x абс.²⁻; общие Т лимф. абс.²⁻; Т супр. абс.²⁻.

2. В-клеточное звено иммунитета: $Ig A^{2-}$; $Ig M^{2-}$; В лимф. абс.²⁻. (2)

3. Фагоцитарная активность нейтрофилов: $ФР^{2-}$; $ФА^{2-}$; $ФЦ^{2-}$.

II. Гнойно-септические осложнения (третья степень иммунных нарушений):

1. Т-клеточное звено иммунитета T_x абс.³⁻; общие Т лимф. абс.³⁻; Т супр. абс.³⁻.

2. В-клеточное звено иммунитета: $Ig A^{3-}$; $Ig M^{3-}$; В лимф. абс.³⁻. (3)

3. Фагоцитарная активность нейтрофилов: $ФР^{3-}$; $ФА^{3-}$; $ФЦ^{3-}$.

III. Гнойно-септические осложнения при неблагоприятном исходе (третья степень иммунных нарушений):

1. Т-клеточное звено иммунитета T_x абс.³⁻; Т лимф. абс.³⁻; Т супр.³⁻.

2. В-клеточное звено иммунитета $Ig A^{3-}$; $Ig M^{3-}$; В лимф. абс.³⁻. (4)

3. Фагоцитарная активность нейтрофилов $ФР^{3-}$; $ФА^{3-}$; $ФЦ^{3-}$.

Экспресс-оценка иммунных нарушений и прогнозирование гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП

По данным тестам с ФГА и РРД установлена анергия у 71,4 и 57,1% пациентов с ОДП. Дополнительное введение в тесты имунофана сопровождалось ростом числа нормэргических реакций на 14,5 и 29,2% соответственно ($p=0,03$). Включение дополнительно полиоксидония повысило эффективность тестов используемых проб за счет снижения на 42,8% анергических результатов и увеличения нормэргической реактивности на 52,7% ($p<0,05$).

При сравнении диаметра внутрикожных проб с ФГА у пациентов с различными формами ОП установлен диаметр пробы для отечной формы 2,7 (2,2–3,5) мм, асептического некроза – 1,3 (0,2–2,5) мм, гнойно-септических осложнениях – 0,5(0–0,9) мм (коэффициент Kruskal–Wallis ANOVA $H = 27,3$ при $p<0,0001$). При сравнении диаметра внутрикожной папулы в группах проб с РРД диаметр папулы при отечной форме находился в пределах 2,3 (1,7–2,9) мм, асептическом некрозе – 1,9 (1,0–2,8) мм, гнойно-септических осложнениях – 1,4 (0,4–2,4) мм (коэффициент Kruskal–Wallis ANOVA $H = 7,6$ при $p<0,0225$). При диаметре внутрикожной папулы пробы с ФГА менее 2,5 мм и диаметре пробы с РРД менее 2,0 мм была диагностирована деструктивная форма острого панкреатита, а при диаметре внутрикожной папулы первой пробы более 2,6 мм и диаметре второй пробы более 2,1 мм – отечная форма ОП ($p<0,01$).

Выявленный гиперэргический/анергический тип внутрикожных тестов коррелировал с присоединением гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП в 86,7 и 97,6% случаев ($r=0,853$, $p<0,05$).

У 26 пациентов бактериальное инфицирование устанавливалось при абсолютном числе нейтрофилов ≥ 250 клеток/1 мм³, содержании общего белка >10 г/л; глюкозы <500 мг/л, ЛДГ >225 мЕ/мл ($z=2,1$, $p=0,004$). При наличии 3 из 4 признаков прогностическая вероятность инфицирования соответствовала более 97,6%. Метод позволил повысить его чувствительность и специфичность с 88,8% до 94,2% и 80% до 95,4% соответственно.

Совершенствование направленной патогенетической коррекции клинико-иммунологических нарушений у пациентов с ОДП:

1. Применение предложенного метода ЭРЛи и ЭАб в комплексном лечении пациентов с ОДП позволило к 14-м суткам послеоперационного периода снизить показатели эндогенной интоксикации – ЛИИ Кальф-Калифа с $6,62\pm 0,9$ до $1,7\pm 0,3$ усл. ед. и ИСЛК Ябучинского с $6,9\pm 1,1$ до $1,5\pm 0,22$ усл. ед. ($z=2,17$; $p=0,005$).

К 14-м суткам послеоперационного периода у пациентов 1 группы отмечено повышение содержания относительного и абсолютного числа общих Т-лимфоцитов в 1,5 и 1,3 раза соответственно ($p<0,05$). Иммунная недостаточность по данным показателям сохранилась в пределах « $-9,1\%$ » и « $-32,2\%$ », что харак-

терно для 1-й степени ВИД. У пациентов 2 группы иммунная недостаточность по уровню общих Т-лимфоцитов сохранялась в пределах «-33,7%» и «-48,7%» соответственно, было характерно для 2-й степени ВИД. Отмечен рост абсолютного числа Т-хелперов у пациентов основной группы в 1,5 раза к исходному уровню ($p < 0,05$). Иммунная недостаточность абсолютного числа Т-хелперов составила «-20,8%» (1-я степень ВИД). Выявлен рост фагоцитарной активности иммуноцитов у пациентов 1 группы в 1,53 раза по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$), во 2 группе достоверного роста не отмечено ($p > 0,05$).

2. Предложенный метод ЭнВПУЗК у пациентов с ОДП позволил к 14-м суткам лечения снизить показатель тяжести состояния по шкалам SAPS-II и APACHE-II в 3,39 и 1,9 раза ($p < 0,01$, $p < 0,05$). На 14-е сутки лечения у пациентов 1 группы отмечен рост уровня абсолютного числа общих Т-лимфоцитов (Е-РОК) в 1,41 раза ($p < 0,05$), в то время как у пациентов во 2 группе рост произошел на 4,5% ($z = 3,06$; $p = 0,0022$). У пациентов 1 группы рост абсолютного содержания Т-хелперов отмечен в 1,5 раза ($p < 0,05$), во 2 группе – только на 12,8%.

Вследствие проведенного лечения отмечено возрастание уровня ИРИ в 1,31 раза ($p < 0,05$), в то время как во 2 группе произошло дальнейшее снижение уровня ИРИ в 1,14 раза. Изменения гуморального звена иммунитета характеризовались увеличением уровня IgG и IgM у пациентов 1 группы в 1,7 раза и 1,6 раза соответственно ($p < 0,05$). Произошло снижение общей летальности в 4,45 раза ($p = 0,004$) и продолжительности лечения в 1,73 раза ($p = 0,00363$).

3. Внедрение во 2-м изучаемом периоде представленных методик сопровождалось уменьшением числа абсцессов сальниковой сумки, парапанкреатической и забрюшинной клетчатки – в 1,5 раза ($\chi^2 = 4,4$; $p = 0,045$), развитие перитонита – в 3,6 раза ($\chi^2 = 12,72$; $p = 0,00051$), снижением числа флегмон забрюшинной клетчатки в 4,3 раза ($\chi^2 = 7,82$; $p = 0,01$).

Хотя общее количество оперативных вмешательств достоверно не отличалось в обоих периодах ($\chi^2 = 0,23$; $p = 0,72$), число транскутанных пункционно-дренирующих операций у пациентов 2 периода отличалось в сторону увеличения в 1,3 раза ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,041$). Также у пациентов 2 периода число видеолапароскопических санаций и дренирований брюшной полости составило 25,7% (или 44% от всех выполненных вмешательств), что оказалось в 1,7 раза выше, чем у пациентов 1 периода ($\chi^2 = 5,85$; $p = 0,0157$). Послеоперационная летальность составила 16,8% ($\chi^2 = 3,91$; $p = 0,048$). Произошло снижение общей и послеоперационной летальности – в 1,6 и 1,5 раза соответственно. Продолжительность лечения составила 22,7 (20,7–24,7%) суток ($z = 3,94$; $p < 0,0001$); произошло снижение продолжительности лечения в 1,65 раза и материальных затрат на сумму 1824700 белорусских рублей из расчета на одного пациента (по расценкам 2011 года).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. По результатам проведенного ретроспективного анализа танатогенеза ОДП определены его наиболее частые гнойно-септические осложнения – флегмона ЗБК и гнойный перитонит (48,8 и 46,4% умерших соответственно). Основными морфоструктурными изменениями у умерших от ОДП являются: центроглобулярный некроз гепатоцитов (52,8%), интерстициальный отек легких (55,9%), дистрофия почечных канальцев (81,8%), проявления ВИД (28,3%) наблюдений соответственно. Первоначально выполненные у умерших от ОДП «закрытые» и «полуоткрытые» вмешательства в 45,4–55,6% случаев потребовали дальнейших релапаротомий по поводу развившихся различных гнойно-септических осложнений. Установленные закономерности требуют совершенствования диагностических и лечебных мероприятий, направленных на профилактику развития гнойно-септических осложнений, устранение интоксикации, гипоксии и ВИД [3, 6, 21, 24].

2. Анализ эндогенной интоксикации у пациентов с ОДП подтвердил наступление неблагоприятного исхода при росте показателей ЛИИ Кальфа-Калифа, Островского и Ябучинского более чем в 17,8; 13,9 и 6 раза соответственно. Для раннего выявления панкреатогенной деструкции и присоединения гнойно-септических осложнений определен высокоинформативный дифференцированный суммарный интегральный индекс тяжести и иммунокомпетентности иммунной системы с учетом компенсированной (индекс 2–7 усл. ед.), декомпенсированной (7,1–10 усл. ед.) и несостоятельных (иммунопаралич > 10,1 усл. ед.) стадий. Впервые определены высокоинформативные формулы нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунитета и фагоцитарной активности у пациентов с асептическим некрозом и в фазе присоединения гнойно-септических осложнений ОДП (в т. ч. и при неблагоприятном исходе) с учетом их рейтинговых значений, позволяющие дифференцировать подход к выбору антибактериальной и иммуностропной терапии. Для оценки течения и исхода ОДП впервые разработаны комбинированные «тройные» внутрикожные тесты экспресс-оценки Т-клеточного звена иммунитета со специфическим ФГА и неспецифическим РРД митогенами высоко коррелирующие с присоединением гнойно-септических осложнений в 86,7–97,6% наблюдений соответственно. При диаметре внутрикожной папулы пробы с ФГА менее 2,5 мм и диаметре пробы с РРД менее 2,0 мм диагностировать деструктивную форму ОП, а при диаметре внутрикожной папулы первой пробы более 2,6 мм и диаметре второй пробы более 2,1 мм диагностировать отечную форму ОП ($p < 0,01$) [1, 2, 8, 11, 14, 16, 18, 22, 25, 27, 29, 32].

Впервые разработан метод прогнозирования гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП путем определения в пунктате кистозно-жидкостных

образований абсолютного числа нейтрофилов ≥ 250 клеток/1 мм³, уровня общего белка >10 г/л; глюкозы <500 мг/л, ЛДГ >225 мЕ/мл. При наличии 3 из 4 признаков прогностическая вероятность инфицирования соответствует более 97,6%. Метод позволил повысить чувствительность и специфичность диагностики до 94,2 и 95,4% соответственно [12].

3. Применение разработанного метода ЭкРЛи и ЭАб в комплексном лечении пациентов с ОДП способствовало снижению основных показателей эндогенной интоксикации при одновременной динамике к росту общих Т-лимфоцитов и их субпопуляций, а также фагоцитарной активности иммуноцитов, позволивших скорректировать ВИД на уровне 1-й степени [5, 10, 15, 19, 28, 31, 33].

Использование метода ЭнВПУЗК позволило к 14-м суткам комплексного лечения у пациентов с ОДП добиться снижения тяжести их состояния по шкалам SAPS-II и APACHE-II, повысить абсолютное содержание общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, уровень ИРИ и иммуноглобулинов G и M, что привело к снижению общей летальности в группе в 4,45 раза ($p=0,004$) и продолжительности лечения в 1,73 ($p=0,00363$) [4, 17, 23, 26, 30, 34].

4. Объективизация методов диагностики и прогнозирования, основанных на предложенных клинико-иммунологических критериях, применение предложенных методик интра- и послеоперационного лечения гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП способствовали снижению общей и послеоперационной летальности в 1,6 и 1,5 раза, а также общей продолжительности лечения в 1,65 раза [7, 9, 13, 20].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для экспресс-оценки клеточного звена иммунитета и прогнозирования гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП целесообразно использовать «тройные» внутрикожные тесты в конечном объеме 0,1 мл в область внутренней поверхности правого предплечья: первый – 0,1 мл (2 мкг) ФГА, отступив 6–7 см от поперечной складки передней локтевой области, и 0,1 мл РРД (5 туберкулиновых единиц РРД), отступив на 5 см медиальнее от предыдущей инъекции; второй – путем одновременного введения 0,05 мл ФГА и 0,05 мл 0,005%-ного раствора имунофана, отступив на 5 см дистальнее первой пробы с ФГА и 0,05 мл РРД и 0,05 мл 0,005%-ного раствора имунофана, отступив дистальнее первой пробы с РРД; третий – путем введения 0,035 мл ФГА, 0,035 мл 0,005%-ного раствора имунофана и 0,035 мл 0,00006%-ного раствора полиоксидония (в конечном объеме 0,1 мл), отступив дистальнее на 5 см от предыдущей пробы ФГА + имунофан; 0,035 мл РРД, 0,035 мл 0,005%-ного раствора имунофана и 0,035 мл 0,00006%-ного раствора полиоксидония (в конечном объеме 0,1 мл), отступив на 5 см дистальнее пробы с РРД + имунофан.

Результаты тестов необходимо учитывать через 24 часа для проб с ФГА и через 72 часа для проб с РРД путем измерения максимального диаметра внут-

рикожной папулы: диаметр папулы до 2,5 мм свидетельствовал об анергии, инфильтрат в пределах 2,6–5 мм – о гипоэргии, в пределах 5,1–15 мм – о нормергии, более 15 мм – о гиперергии. При диаметре внутрикожной папулы пробы с ФГА менее 2,5 мм и диаметре пробы с РРД менее 2,0 мм диагностировать деструктивную форму ОП, а при диаметре внутрикожной папулы первой пробы более 2,6 мм и диаметре второй пробы более 2,1 мм диагностировать отечную форму ОП ($p < 0,01$).

2. Для прогнозирования гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП после выполнения чрезкожного дренирования кистозно-жидкостных образований под УЗИ-контролем в полученном пунктате целесообразно определение количества полиморфно-ядерных лейкоцитов, общего белка, глюкозы и лактатдегидрогеназы. При абсолютном числе нейтрофилов ≥ 250 клеток/ 1 мм^3 , уровня общего белка > 10 г/л, глюкозы < 500 мг/л, ЛДГ > 225 МЕ/мл прогностическая вероятность инфицирования составляет более 97,6%.

3. Комплексное лечение пациентов с ОДП необходимо дополнять проведением ЭкРЛи и ЭАб путем эксфузии 600 мл крови во строенный контейнер с размещением 6%-ными растворами гидроксиэтилкрахмала (рефортана) и последующим центрифугированием при 1500–2000 об/мин и температуре 5 °С в течение 15 минут, сопровождающимся получением фракций крови и затем добавлением в полученную лейковзвесь 200 мл 0,9%-ного раствора NaCl (в соотношении 1:1) с последующим кратным повторением процедуры отмывания лейкоцитов и последующим введением 6 мг полиоксидония, разведенного 3 мл 0,9%-ного раствора NaCl; в эритроцитарную взвесь – 2 г цефтриаксона, 5 мл 2%-ного раствора пентоксифиллина и 5 мл 3%-ного раствора эмоксипина и проведением дальнейшей инкубации в термостате при температуре 37,2 °С в течение 40–45 минут и дальнейшей реинфузией препаратов со скоростью 15–20 кап./мин и интервалом 24 часа (всего необходимо 2–3 процедуры на 1 курс лечения).

4. Для повышения эффективности лечения пациентов с ОДП базисную терапию необходимо дополнить проведением ЭнВПУЗК путем выделения лимфатического сосуда по биссектрисе условного угла между паховой складкой и перпендикулярной линией через точку пульсации а. femoralis и введения в него нагретого растянутого перидурального микрокатетера диаметром 0,05 мм, фиксируемого на коже и присоединенного к насосу-дозатору «ДШ-08» (РБ), через который в течение суток вводится 30–35 мл 0,9%-ного раствора NaCl с добавлением 2,0 г цефтриаксона, 12 мг полиоксидония, 10 мл 5%-ного раствора мексибела со скоростью 0,1–0,2 мл/мин и последующим проведением через 20–24 часа сеанса накожной ультразвуковой кавитации проекции основных зон (парапанкреатической и паракольной ЗБК), печени, селезенки с интенсивностью потока 0,2–0,4 Вт/ см^2 в течение 2,0–2,5 мин на каждую зону, но не более 9–10 мин (всего 3–4 сеанса на 1 курс).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Тарасенко, А.В. Экспресс-диагностика клеточного звена иммунитета при некротической форме острого панкреатита / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев, Л.П. Титов, Д.А. Черношей // Военная медицина. – 2009. – № 2. – С. 43–47.

2. Тарасенко, А.В. Экспресс-диагностика состояния Т-клеточного звена иммунитета и динамическая иммунокорректирующая терапия при остром деструктивном панкреатите / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев // Новости хирургии. – 2010. – № 3. – С. 47–57.

3. Тарасенко, А.В. Анализ результатов диагностики и лечения деструктивного панкреатита / А.В. Тарасенко // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 42–45.

4. Тарасенко, А.В. Метод сочетанного эндолимфатического введения лекарственных препаратов с последующей ультразвуковой кавитацией (ЭнВЛ-ПУЗК) у пациентов с деструктивным панкреатитом / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев, Г.С. Кикоин, З.А. Райкова // Военная медицина. – 2014. – № 1. – С. 94–100.

5. Тарасенко, А.В. Экстракорпоральный лейкоиммуноцитоз и направленная эритроцитопосредованная антибактериальная терапия (ЭкРЛи ЭАб) в комплексном лечении пациентов с деструктивным панкреатитом / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев, В.Н. Бордаков, Г.М. Жук // Военная медицина. – 2014. – № 1. – С. 101–105.

6. Тарасенко, А.В. Ретроспективный патологоанатомический анализ танатогенеза деструктивного панкреатита / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев, Ю.И. Рогов, В.Г. Лебецкий // Военная медицина. – 2014. – № 1. – С. 68–71.

7. Тарасенко, А.В. Методы профилактики и лечение гнойно-септических осложнений и бактериальной кишечной транслокации у пациентов с деструктивным панкреатитом / А.В. Тарасенко // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 115–119.

Статьи в сборниках научных трудов, материалах конференций, съездах

8. Алексеев, С.А. Экспресс-оценка иммунного статуса у больных деструктивным панкреатитом / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, А.В. Тарасенко, Ю.А. Соколов // Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь «Проблемы хирургии в современных условиях» / редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель: ГГМУ, 2006. – Т. 1. – С. 19.

9. Алексеев, С.А. Возможности патогенетической коррекции метаболических нарушений у больных распространенным перитонитом / С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, Ю.А. Соколов, А.В. Тарасенко // Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь «Проблемы хирургии в современных условиях» / под ред. А.Н. Лызикова. – Гомель: ГГМУ, 2006. – Т. 1. – С. 18–19.

10. Тарасенко, А.В. Особенности окислительной модификации белков плазмы крови и антиоксидантной защиты у больных острым деструктивным панкреатитом / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин, В.Г. Богдан // XIII съезд специалистов клинической лабораторной диагностики Республики Беларусь / под ред. В.И. Жарко. – Минск, 2007. – С. 309–310.

11. Тарасенко, А.В. Особенности иммунных нарушений у больных деструктивным панкреатитом / А.В. Тарасенко // XIII съезд специалистов клинической лабораторной диагностики Республики Беларусь / под ред. В.И. Жарко. – Минск, 2007. – С. 307–308.

12. Алексеев, С.А. Методика пункционной экспресс-диагностики гнойно-септических осложнений у больных деструктивным панкреатитом / С.А. Алексеев, А.В. Тарасенко, Е.В. Шаблинский // 90-летие здравоохранения Республики Беларусь / редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2009. – С. 231–232.

13. Алексеев, С.А. Метод комплексной интраоперационной профилактики и лечения гнойно-септических осложнений у больных острым деструктивным панкреатитом / С.А. Алексеев, А.В. Тарасенко // 90-летие здравоохранения Республики Беларусь / редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2009. – С. 233–234.

14. Тарасенко, А.В. Коррекция иммунитета у больных с острым деструктивным панкреатитом с учетом динамической экспресс-диагностики по внутрикожным пробам / А.В. Тарасенко // 90-летие здравоохранения Республики Беларусь / редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2009. – С. 566–568.

15. Тарасенко, А.В. Применение экстракорпорального лейкоиммуноцитоза и направленной эритроцитопосредованной антибиотикотерапии в комплексном лечении больных с острым деструктивным панкреатитом / А.В. Тарасенко // 90-летие здравоохранения Республики Беларусь / редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2009. – С. 568–570.

16. Тарасенко, А.В. Способ экспресс-прогнозирования гнойно-септических осложнений у больных острым деструктивным панкреатитом / А.В. Тарасенко // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов / редкол.: В.П. Исачкин [и др.]. – Минск: УЗ «2-я ГКБ», 2009. – С. 275–277.

17. Тарасенко, А.В. Применение прямого эндолимфатического введения полиоксидония, мексидола и цефтриаксона в составе комплексного лечения больных с острым деструктивным панкреатитом / А.В. Тарасенко // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов / редкол.: В.П. Исачкин [и др.]. – Минск: УЗ «2-я ГКБ», 2009. – С. 272–274.

18. Тарасенко, А.В. Иммунокорригирующая терапия у больных с острым деструктивным панкреатитом с учетом динамической экспресс-диагностики по внутрикожным пробам / А.В. Тарасенко // Актуальные вопросы хирургии, анестезиологии и травматологии: клиника, диагностика и лечение / редкол.: П.И. Беспальчук, В.Н. Бордаков. – Минск: БГМУ, 2009. – С. 242–243.

19. Тарасенко, А.В. Экстракорпоральный лейкоиммуноцитоз и направленная эритроцитопосредованная антибиотикотерапия в составе комплексного лечения больных острым деструктивным панкреатитом / А.В. Тарасенко // Актуальные вопросы хирургии, анестезиологии и травматологии: клиника, диагностика и лечение / редкол.: П.И. Беспальчук, В.Н. Бордаков. – Минск: БГМУ, 2009. – С. 244–246.

20. Тарасенко, А.В. Способ иммунокорректирующей терапии при остром деструктивном панкреатите / А.В. Тарасенко // Актуальные вопросы хирургии, анестезиологии и травматологии: клиника, диагностика и лечение / редкол.: П.И. Беспальчук, В.Н. Бордаков. – Минск: БГМУ, 2009. – С. 246–248.

21. Тарасенко, А.В. Анализ вероятности летальных исходов при остром деструктивном панкреатите в зависимости от характера поражения поджелудочной железы / А.В. Тарасенко // Актуальные вопросы экстренной хирургии / редкол.: С.И. Третьяк, Н.В. Завада. – Минск: БГМУ, 2009. – С. 20–22.

22. Тарасенко, А.В. Использование двухэтапного подхода иммунокорректирующей терапии при остром деструктивном панкреатите / А.В. Тарасенко // Актуальные вопросы экстренной хирургии / редкол.: С.И. Третьяк, Н.В. Завада. – Минск: БГМУ, 2009. – С. 23–25.

23. Тарасенко, А.В. Использование прямого эндолимфатического введения полиоксидония, мексибела и цефтриаксона у больных с острым деструктивным панкреатитом / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев // Актуальные вопросы экстренной хирургии / редкол.: С.И. Третьяк, Н.В. Завада. – Минск: БГМУ, 2009. – С. 26–27.

24. Тарасенко, А.В. Ретроспективный анализ протоколов умерших при остром деструктивном панкреатите / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев // Сборник науч. ст. Республ. науч.-практ. конф. и 19-й итоговой научной сессии «Актуальные проблемы медицины» / под ред. А.Н. Лызикова. – Гомель: ГГМУ, 2010. – Т. 4. – С. 115–116.

25. Тарасенко, А.В. Способ экспресс-прогнозирования гнойно-септических осложнений у больных острым деструктивным панкреатитом / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев // Сборник науч. ст. Республ. науч.-практ. конф. и 19-й итоговой научной сессии «Актуальные проблемы медицины» / под ред. А.Н. Лызикова. – Гомель: ГГМУ, 2010. – Т.4. – С. 117–119.

26. Тарасенко, А.В. Современные тенденции в лечении острого деструктивного панкреатита / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев // Материалы VII Всерос. конф. общих хирургов с международным участием совместно с Пленумом проблемных комиссий «Неотложная хирургия» и «Инфекция в хирургии» Межведомственного научного совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ / редкол.: В.К. Гостищев, В.А. Кубышкин. – Красноярск: Версо, 2012. – С. 6–8.

Инструкции по клиническому применению

27. Способ экспресс-прогнозирования гнойно-септических осложнений у больных острым панкреатитом: инструкция по применению № 1: утв. 08.01.2008 МО Республики Беларусь / БГМУ; сост. А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев. – Брест: Альтернатива, 2008. – 7 с.

28. Способ экстракорпорального лейкоиммуноцитозера и направленной эритроцитопосредованной антибиотикотерапии в комплексном лечении больных с острым панкреатитом: инструкция по применению № 1: утв. 08.01.2008 МО Республики Беларусь / БГМУ; сост. А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев. – Брест: Альтернатива, 2008. – 9 с.

29. Программа комплексной оценки иммуногенеза и пути его патогенетической коррекции у больных с деструктивными формами острого панкреатита: инструкция по применению № 1: утв. 08.01.2008 МО Республики Беларусь / БГМУ; сост. А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев. – Брест: Альтернатива, 2008. – 14 с.

30. Способ лечения больных с острым деструктивным панкреатитом: инструкция по применению № 029-0309: утв. 10.04.2009 МЗ Республики Беларусь / БГМУ; сост. А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев. – Минск, 2009. – 7 с.

31. Способ экстракорпорального лейкоиммуноцитозера и направленной эритроцитопосредованной антибиотикотерапии в комплексном лечении больных с острым панкреатитом: инструкция по применению № 030-0309: утв. 10.04.2009 МЗ Республики Беларусь / БГМУ; сост. А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев. – Минск, 2009. – 8 с.

Патенты на изобретение

32. Способ диагностики деструктивной или отечной формы острого панкреатита: пат. 15055. Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61 В 10/00 / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев, Ю.М. Гаин; заявитель УО «Белорусский государственный медицинский университет». – № а 20081679; заявл. 23.12.2008; опубл. 30.08.2010 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – № 5(82). – С. 69.

33. Способ лечения острого панкреатита: пат. 14181. Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61М 1/38; А 61 Р 1/00 / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев, И.Н. Хомутянский; заявитель УО «Белорусский государственный медицинский университет». – № а 20090135; заявл. 03.02.2009; опубл. 30.10.2010 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – № 2 (79). – С. 61–62.

34. Способ лечения острого панкреатита: пат. 14030. Респ. Беларусь, МПК (2009) А 61К 31/44; 31/545; 31/495; А 61 N 7/00; А 61 Р 31/00, 39/00 / А.В. Тарасенко, С.А. Алексеев, Г.С. Кикоин; заявитель УО «Белорусский государственный медицинский университет». – № а 20090232; заявл. 19.02.2009; опубл. 30.10.2010 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – №1(78). – С. 77.

РЭЗІЮМЭ

Тарасенка Аляксей Віктаравіч Клініка-імуналагічныя асаблівасці дыягностыкі і лячэння дэструктыўнага панкреатыту

Ключавыя словы: востры дэструктыўны панкреатыт (ВДП), гнойна-сэптычныя ўскладненні, аператыўныя ўмяшанні, Т-лімфацыты, В-лімфацыты.

Мэта працы: удасканаленне дыягностыкі і лячэння дэструктыўных формаў панкреатыту шляхам распрацоўкі рацыянальных дыягнастычных крытэрыяў і метадаў накіраванай карэкцыі асноўных клініка-імуналагічных парушэнняў.

Аб’ект даследавання: 273 пацыенты з ВДП.

Метады даследавання: клінічны, гісталагічны, лабараторны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню вызначаны высокаінфарматыўныя формулы парушэнняў імуннай сістэмы. Для ранняга выяўлення панкреатагеннай дэструкцыі і далучэння гнойна-сэптычных ускладненняў вызначаны дыферэнцыраваны сумарны інтэгральны індэкс. Для ацэнкі цяжэння і зыходу ВДП распрацаваны камбінаваныя «трайныя» ўнутрыкурныя тэсты экспрэс-ацэнкі Т-клетачнага зв’язна імунітэту. Упершыню распрацаваны метады прагназавання гнойна-сэптычных ускладненняў у пацыентаў з ВДП шляхам вызначэння ў пункце, атрыманым пры празкуранай пункцыі кістознавадкасных утварэнняў, 4 спецыфічных біяхімічных маркёраў з адчувальнасцю і спецыфічнасцю дыягностыкі 94,2 і 95,4% адпаведна. Аб’ектывізацыя метадаў дыягностыкі і прагназавання, а таксама прымяненне прапанаваных метады інтра- і пасляоперацыйнага лячэння гнойна-сэптычных ускладненняў у пацыентаў з ВДП спрыялі зніжэнню агульнай працягласці лячэння ў 1,65 раза, агульнай і пасляоперацыйнай лятальнасці ў 1,6 і 1,5 раза адпаведна.

Распрацаваны: «Спосаб лячэння вострага панкреатыту» (патэнт Рэспублікі Беларусь № 14181 ад 03.02.2009 г.); «Спосаб лячэння вострага панкреатыту» (патэнт Рэспублікі Беларусь № 14030 ад 19.02.2009 г.); «Спосаб дыягностыкі дэструктыўнай або ацёчнай формы вострага панкреатыту» (патэнт Рэспублікі Беларусь № 15055 ад 23.12.2008 г.).

Рэкамендацыі па выкарыстанні: спосабы павышаюць эфектыўнасць дыягностыкі і комплекснага лячэння ВДП і могуць быць выкарыстаны ў рабоце хірургічных аддзяленняў і аддзяленняў інтэнсіўнай тэрапіі лячэбных устаноў.

Галіна прымянення: эксперыментальная медыцына, практычная хірургія.

РЕЗЮМЕ

Тарасенко Алексей Викторович

Клинико-иммунологические особенности диагностики и лечения деструктивного панкреатита

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит (ОДП), гнойно-септические осложнения, оперативные вмешательства, Т-лимфоциты, В-лимфоциты.

Цель работы: совершенствование диагностики и лечения деструктивных форм панкреатита путём разработки рациональных диагностических критериев и методов направленной коррекции основных клинико-иммунологических нарушений.

Объект исследования: 273 пациента с ОДП.

Методы исследования: клинический, гистологический, лабораторный, статистический.

Полученные результаты и их новизна: впервые установлены высокоинформативные формулы нарушений иммунной системы. Для раннего выявления панкреатогенной деструкции и присоединения гнойно-септических осложнений определен дифференцированный суммарный интегральный индекс. Для оценки течения и исхода ОДП разработаны комбинированные «тройные» внутрикожные тесты экспресс-оценки Т-клеточного звена иммунитета. Впервые разработан метод прогнозирования гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП путем определения в пунктате, полученном при чрескожной пункции кистозно-жидкостных образований, 4 специфических биохимических маркеров с чувствительностью и специфичностью метода до 94,2 и 95,4% соответственно. Объективизация методов диагностики и прогнозирования, а также применение предложенных методик интра- и послеоперационного лечения гнойно-септических осложнений у пациентов с ОДП способствовали снижению общей продолжительности лечения в 1,65 раз, общей и послеоперационной летальности в 1,6 и 1,5 раза соответственно.

Разработаны: «Способ лечения острого панкреатита» (патент Республики Беларусь № 14181 от 03.02.2009 г.); «Способ лечения острого панкреатита» (патент РБ № 14030 от 19.02.2009 г.); «Способ диагностики деструктивной или отечной формы острого панкреатита» (патент Республики Беларусь № 15055 от 23.12.2008 г.).

Рекомендации по использованию: способы повышают эффективность диагностики и комплексного лечения ОДП и могут быть использованы в работе хирургических отделений и отделений интенсивной терапии лечебных учреждений.

Область применения: научно-образовательная медицина, практическая хирургия.

SUMMARY

Alexey Tarasenko

Clinical and immunological features of the diagnosis and treatment of destructive pancreatitis

Keywords: acute destructive pancreatitis, purulent-septic complications, surgery, T-lymphocytes, B-lymphocytes.

Aim of research: to improve the diagnostic and treatment of destructive forms of pancreatitis through the development of rational diagnostic criteria and methods of directed correction of the main clinico-immunological disorders .

Subject of study: patients with acute destructive pancreatitis (n=273).

Methods: clinical, histological, laboratory and statistical.

Results and novelty: for the first time were identified high informative formula of immune system disorders. For early detection of destruction and joining septic complications was defined differentiated total integral index. To evaluate the course and outcome of acute destructive pancreatitis for the first time developed a combined triple intracutaneous tests for express assessment of T-cell immunity. For the first time developed a method for prediction of septic complications in patients with acute destructive pancreatitis by defining a punctate, obtained by percutaneous puncture of cystic pancreatic fluid formation, 4-specific biochemical markers with sensitivity and specificity of diagnostic to 94,2 and 95,4 % respectively. Objectification of methods for diagnosis and prognosis, the application of the proposed methods of intraoperative and postoperative treatment of septic complications in patients with acute destructive pancreatitis and helped to reducing the total duration of treatment in 1,65 times, total and postoperative mortality in 1,6 and 1,5 times, respectively.

«Method of treatment of acute pancreatitis» (patent of the Republic of Belarus № 14181 of 03.02.2009), «Method of treatment of acute pancreatitis» (patent of the Republic of Belarus № 14030 of 19.02.2009), «Method for the diagnosis destructive or edematous forms of acute pancreatitis» (patent of the Republic of Belarus № 15055 of 23.12.2008) were developed.

Recommendations for use: methods increase the efficiency of diagnosis and treatment of acute destructive pancreatitis, which can be used in the surgical wards and intensive care unit of hospitals.

Area of use: experimental medicine, clinical surgery.

Подписано в печать 03.10.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,54. Тираж 60 экз. Заказ 556.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.