

УДК 616.37-002.1-008.6.84-036

ФІЛІП С.С.

Ужгородський національний університет

ОЦІНКА ПАРАМЕТРІВ ЕНДОТОКСЕМІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

Резюме. Із метою оптимізації лікувальної тактики при гострому панкреатиті (ГП) у фазі панкреатогенної токсемії проведено аналіз характеристик основної ланки токсемії залежно від тяжкості перебігу захворювання. На підставі отриманих результатів досліджень у 16 хворих із легким панкреатитом і у 8 хворих із тяжким визначені характеристики основної ланки токсемії, на яку необхідно скерувати відомі селективні детоксикаційні можливості консервативних та/або радикальних методів детоксикації у хворих на ГП залежно від тяжкості перебігу захворювання.

Ключові слова: гострий панкреатит, панкреатогенна токсемія, детоксикаційні методи.

Головним критерієм ефективності лікування ускладнень панкреатогенної токсемії (ПТ) є їх ліквідація під час проведеної терапії і те, що хворий вижив. Але це критерій кінцевої оцінки результатів лікування, він неприйнятний для оцінки ефективності на етапах лікування, коли важливий контроль щодня (або більш частий) із метою своєчасного внесення корекції в тактику лікування. Саме тому в руках у клініциста повинен бути інструмент, що дозволяє швидко й об'єктивно оцінити ефект терапії у фазі ПТ. Оскільки ендогенна інтоксикація (ЕІ) є головною особливістю перебігу гострого панкреатиту (ГП) у фазі панкреатогенної токсемії, оцінка її показників та їх зміни під час лікування можуть стати критерієм оцінки ефективності комплексної інтенсивної консервативної терапії. Для перевірки цієї гіпотези було проведено дослідження динаміки основних показників інтоксикації під час комплексної консервативної терапії залежно від наслідку захворювання [1 – 3, 5].

Патологічні зміни в організмі при ЕІ залежать від балансу двох протилежних процесів — швидкості утворення й виходу у кров ендотоксинів, з одного боку, і їх детоксикації, що здійснюється захисними системами організму й лікувальними заходами — з іншого.

Мета дослідження. Із метою покращення результатів лікування гострого панкреатиту у фазу панкреатогенної токсемії визначити характеристики основної ланки токсемії, на яку необхідно скерувати селективні детоксикаційні можливості консервативних методів детоксикації залежно від тяжкості перебігу захворювання.

Матеріал та методи

Проведено аналіз результатів досліджень індексів інтоксикації у хворих із ГП, які надійшли до хірургічної клініки ЗОКЛ ім. А. Новака в перші 24 години з моменту захворювання.

Параметри токсикозу вивчали за допомогою лейкоцитарної формули та розрахункових індексів — ядерного (ЯІ), гематологічного (ГІ) та лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ).

1. Лейкоцитарний індекс інтоксикації, запропонований Я. Кальф-Каліфом, визначали за такою формулою (1962):

$$\text{ЛІІ} = (4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл.} + 1) : (\text{Л} + \text{Мо}) \times (\text{Е} + 1).$$

ЛІІ становить у нормі 1,5 од. Підвищення більше ніж на 1,5 од. вказує на наявність токсемії.

2. Гематологічний індекс інтоксикації визначали за формулою:

$$\text{ГІІ} = \text{ЛІІ} \times \text{К}_{\text{ШОЕ}} \times \text{Кл},$$

де ЛІІ — лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я. Кальф-Каліфом; $\text{К}_{\text{ШОЕ}}$ — поправний коефіцієнт, що визначається за показниками ШОЕ за таблицею; Кл — поправний коефіцієнт, що визначається за кількістю лейкоцитів в 1 мкл крові за таблицею.

© Філіп С.С., 2012

© «Український журнал хірургії», 2012

© Заславський О.Ю., 2012

Нормальний показник ГП становить менше 0,8 од. Підвищення показника більше ніж 0,8 од. вказує на наявність токсемії.

3. Нормальний показник ЯП становить менше 0,1 од. Підвищення більше 0,1 од. вказує на наявність токсемії з грубим порушенням клітинних структур.

Ядерний індекс інтоксикації визначали за формулою:

$$\text{ЯП} = (\text{Mo} + \text{Ю} + \text{П}) : \text{С.}$$

За допомогою методу комплексної токсикометрії проводили дослідження механізмів формування та розвитку токсикозу. Суть комплексного підходу у вивченні токсикозу полягала в дослідженні найбільш важливих ланок токсемії, що розвивається, та їх характеристик: пошкоджуючої активності токсинів у кров'яному руслі (токсичність), розподілу токсинів у кров'яному руслі на токсиннесучих фракціях плазми (альбумінах, глобулінах, клітинних мембранах, у вільній циркуляції), розмірів їх часток і молекул, участі токсинів у формуванні автоімунних реакцій [4].

Виділення токсиннесучих фракцій із плазми проводили методом висолювання сульфатом амонію 50 та 100% концентрації за загальноприйнятою методикою. Виділення фракцій, що містять токсини з молекулами розміром 10–200 нм та менше 10 нм, здійснювали методом фільтрації через напівпроникні мембрани діаметром пор 200 та 10 нм. Дослідження міцності зв'язку токсинів із токсиннесучими фракціями (альбуміновою, глобуліновою та цитомембранною) здійснювали методом 30% дилуції фізіологічним розчином із подальшою фільтрацією через фільтри з вищезазначеним розміром пор.

Для вивчення участі токсинів у формуванні автоімунних реакцій визначали вміст лімфоцитів, що утворюють розетки з аутологічними еритроцитами, після їх інкубування з цільною плазмою, токсиннесучими фракціями плазми й токсинами з різними розмірами часток. Для дослідження пошкоджуючої дії токсинів на біологічні мішені використовували метод цитолітичної активності лейкоцитів. Отриманий результат оцінювали після інкубування

автолейкоцитів хворого з цільною плазмою, токсиннесучими фракціями плазми й токсинами з різними розмірами часток. На підставі результатів досліджень робили висновок про пошкоджуючу активність (токсичність) токсинів та їх участь у формуванні автоімунних реакцій. Допустимий рівень лабораторної маніфестації токсемії відповідав цитолітичній активності менше від 20 %; легкий ступінь — 20–30 %; середній — 30–40 %; тяжкий — більше ніж 40 % [4].

Результати та обговорення

Результати досліджень індексів інтоксикації у хворих із ГП залежно від тяжкості перебігу захворювання подано в табл. 1.

Установлено, що на момент надходження до лікувального закладу хворих із ГП характерним для них є підвищення всіх розрахункових індексів інтоксикації — ЛП, ГП та ЯП, що вказує на інтоксикацію тяжкого ступеня. Як свідчать отримані результати, серед досліджуваних хворих найбільш виражені вірогідні відмінності в рівнях індексів інтоксикації спостерігалися в пацієнтів із проявами тяжкого панкреатиту. Найбільший рівень ЛП був установлений у хворих із тяжким ГП ($5,85 \pm 1,24$ од.), що вірогідно відрізняється від показників у хворих із легким панкреатитом — $2,10 \pm 0,54$ од. Високий рівень ЯП у хворих із легким ГП — $0,44 \pm 0,12$ од. ГП високий у хворих на ГП із тяжким перебігом ($6,68 \pm 1,30$ од.), вірогідно відрізняється від показника в групі хворих із легким перебігом.

Таким чином, проведені дослідження та отримані результати щодо рівнів розрахункових індексів інтоксикації при легкому та тяжкому перебігу ГП указують на наявність особливостей досліджуваних параметрів.

Результати дослідження показників токсичності та автоімунної активності цільної плазми крові у хворих із ГП подані в табл. 2.

Як свідчать отримані дані, у всіх досліджуваних хворих із ГП на початковому етапі лікування спостерігалось значне підвищення цитолітичної та автоімунної активності цільної плазми, рівень яких за лабораторною градацією відповідав тяжкому ступеню (> 40 %). Установлено, що найбільші рівні цито-

Таблиця 1. Параметри індексів інтоксикації у хворих із ГП на початковому етапі лікування ($n = 24$, $M \pm SD$)

Параметр	Ступінь тяжкості перебігу ГП	
	Легкий ($n = 16$)	Тяжкий ($n = 8$)
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	$4,33 \pm 1,25^*$	$5,85 \pm 1,24^*$
Ядерний індекс інтоксикації	$0,44 \pm 0,12^*$	$0,32 \pm 0,05^*$
Гематологічний індекс інтоксикації	$5,6 \pm 1,9^*$	$6,68 \pm 1,30^*$

Примітки: * — відмінності між зазначеним параметром та таким у 1-й групі вірогідні;

* — відмінності між зазначеним параметром та таким у 2-й групі вірогідні.

Токсиннесучі фракції плазми крові		Легкий ГП (n = 16)	Тяжкий ГП (n = 8)
Цитолітична активність цільної плазми	57,45 ± 1,71	73,07 ± 1,35	
Глобулінові білки	54,72 ± 2,37	57,93 ± 5,20	
Альбумінові білки	62,37 ± 1,30	71,4 ± 6,0	
Вільноциркулюючі токсини	53,61 ± 4,20	54,03 ± 5,40	

Таблиця 3. Пошкоджуючий потенціал фракцій плазми крові у хворих із ГП на початковому етапі лікування

* — відмінності між зазначеним параметром та таким у 1-й групі випадків; # — відмінності між зазначеним параметром та таким у 2-й групі випадків.

Параметр	Легкий ГП (n = 16)	Тяжкий ГП (n = 8)
Цитолітична активність цільної плазми (%)	57,45 ± 1,71#	73,07 ± 1,35*
Автоімунна активність цільної плазми (%)	34,25 ± 2,47#	58,00 ± 5,82*

Таблиця 2. Параметри токсичності та автоімунної активності цільної плазми крові у хворих із ГП на початковому етапі лікування (n = 24, M ± m)

Як свідчать отримані результати, у хворих із ГП при дослідженні автоімунної активності цільної плазми крові демонстрували високі рівні цитолітичної активності, що відповідало показникам фракцій плазми крові. При цьому рівні цитолітичної активності тяжкого ступеня, при цьому рівні цитолітичної активності деяких токсиннесучих фракцій відзначилися між собою у хворих із різним клінічним перебігом захворювання. Установлено, що у хворих на ГП різного ступеня тяжкості на копіювання токсинів на токсиннесучих фракціях плазми крові відбувалося по-різному, що позначалося на розбіжностях у показниках цитолітичної активності токсиннесучих фракцій у кожній групі. Для уточнення ролі токсиннесучих фракцій у формуванні показника цитолітичної активності цільної плазми (інтегральний показник токсемії), проведено дослідження кореляційної залежності між токсичністю токсиннесучих фракцій та токсичністю плазми крові. Установлено, що у хворих із легким перебігом ГП показник цитолітичної активності плазми крові з таким на альбумінових білках ($r = +0,4$), але кореляційна невіртована ($p = 0,18$). У хворих на ГП із тяжким перебігом було виявлено кореляційний зв'язок цитолітичної активності плазми та токсиннесучих фракцій плазми в межах $r = +0,3-0,5$, але він був невіртовним, що, можливо, пов'язано з великою кількістю спостережень. Отримані результати дозволяють зробити такі попередні етапні висновки: — при легкій та тяжкій формах ГП у кров'яному руслі хворих відбувається накопичення токсинів

літичної активності спостерігалася у хворих із тяжким панкратитом ($73,07 \pm 1,35\%$, $p < 0,05$). При дослідженні автоімунної активності цільної плазми були встановлені розбіжності між групами хворих із різним клінічним перебігом гострого панкратиту. Отримані результати дозволяють зробити такі попередні етапні висновки: — початковий період перебігу ГП супроводжується розвитком токсемії (накопичення у кров'яному руслі токсинів), рівень якої відповідає тяжкому панкратиту; — токсини, що накопичуються у кров'яному руслі хворих із легким та тяжким ГП на початковому етапі перебігу захворювання, мають високі рівні токсичності (тяжкий ступінь за лабораторною градацією) біологічної мішені; — у хворих із тяжким панкратитом у розвитку токсемії провідну роль відіграють токсини плазми крові, що викликають пошкодження біологічної мішені (цитолітична активність), а при легкому ГП провідну роль відіграють токсини плазми крові, що викликають пошкодження біологічної мішені та беруть участь у розвитку автоімунних реакцій. При цьому чим більший рівень цитолітичної активності, тим більший рівень їх автоімунної активності. Дослідження цитолітичної активності токсиннесучих фракцій плазми крові у хворих на ГП. Результати токсиметричних досліджень цитолітичної активності токсиннесучих фракцій плазми крові у хворих із ГП подані в табл. 3.

на токсиннесучих фракціях плазми, що обумовлює формування цитолітичної активності токсиннесучих фракцій на рівні важкого ступеня;

— у процесі формування токсемії у хворих із ГП відбувається накопичення у кров'яному руслі токсинів на різних токсиннесучих фракціях, існують певні відмінності в їх накопиченні залежно від легкого або важкого перебігу захворювання.

Відповідно до попередньо отриманих даних щодо ролі різних токсиннесучих фракцій у формуванні токсичності цільної плазми й параметрів токсемії у хворих із ГП нами були проведені дослідження характеристик токсинів, що накопичувалися на токсиннесучих фракціях. Результати токсикометричних досліджень цитолітичної активності токсинів на токсиннесучих фракціях у хворих на легкий та важкий ГП подано в табл. 4.

Установлено, що у хворих із легким перебігом ГП токсичність альбумінової токсиннесучої фракції була обумовлена переважним накопиченням токсинів із розмірами часток 10–200 нм та менше 10 нм ($48,2 \pm 3,6$ % та $31,56 \pm 3,5$ % відповідно), а токсичність глобулінової обумовлена переважним накопиченням токсинів із розмірами часток 10–200 нм та більше 200 нм ($27,9 \pm 4,4$ % та $31,4 \pm 1,9$ відповідно).

Установлено, що у хворих із тяжким ГП токсичність альбумінової токсиннесучої фракції була обумовлена переважним накопиченням токсинів із розмірами часток 10–200 нм та менше 10 нм ($62,1 \pm 7,4$ % та $43,16 \pm 3,10$ % відповідно), а токсичність глобулінової обумовлена переважним накопиченням токсинів з розмірами часток 10–200 нм та більше 200 нм ($42,68 \pm 5,50$ % та $32,0 \pm 4,1$ % відповідно).

Отримані результати щодо закономірностей та особливостей формування та прояву токсемії дозволяють зробити такі попередні етапні висновки:

— у процесі формування токсемії у хворих із легким панкреатитом на токсиннесучих фракціях плазми крові відбувається переважне накопичення токсинів із розмірами часток 10–200 нм та > 200 нм, цитолітична активність яких відповідає важкому ступеню;

— у процесі формування токсемії у хворих із тяжким панкреатитом на токсиннесучих фракціях плазми крові відбувається накопичення токсинів із розмірами часток 10–200 нм, цитолітична активність яких відповідає важкому ступеню.

Результати дослідження міцності зв'язку токсинів із токсиннесучими фракціями плазми крові у хворих із легким та тяжким ГП наведено в табл. 5.

Таблиця 4. Розміри часток та пошкоджуюча активність токсинів, що накопичилися на фракціях плазми крові у хворих на ГП

Розміри часток (молекул) токсинів, нм	Токсиннесучі фракції плазми крові	Пошкоджуючий потенціал токсинів (%)	
		Легкий ГП (n = 16)	Тяжкий ГП (n = 8)
10–200	Токсини на альбумінових білках	$48,2 \pm 3,6$	$62,1 \pm 7,4$
< 10		$31,6 \pm 3,5$	$43,2 \pm 3,1$
> 200		$29,3 \pm 1,7$	$37,6 \pm 3,7$
10–200	Токсини на глобулінових білках	$27,9 \pm 4,4$	$42,7 \pm 5,5$
< 10		$22,5 \pm 7,3$	$27,5 \pm 5,1$
> 200		$31,4 \pm 1,9$	$32,0 \pm 4,1$
10–200	Токсини вільноциркулюючі	$53,6 \pm 4,9$	$54,0 \pm 5,0$
< 10		$31,3 \pm 2,7$	$40,8 \pm 2,7$
> 200		$29,7 \pm 2,0$	$38,4 \pm 3,1$

Таблиця 5. Міцність зв'язку токсинів із токсиннесучими фракціями плазми крові у хворих на ГП

Тяжкість перебігу захворювання	Провідна токсиннесуча фракція	Розміри молекул (часток) основних токсинів, нм	Характеристика зв'язку токсинів із фракцією
Легкий ГП (n = 16)	Альбумінова	10–200	Неміцний
	Глобулінова	200	Міцний
Тяжкий ГП (n = 8)	Альбумінова	10–200	Неміцний
	Глобулінова	10–200	Неміцний

Summary. In order to optimize treatment strategy for acute pancreatitis in the pancreatic phase of toxemia, the analysis of characteristics of basic link of toxemia depending on the severity of the disease course has been carried out. On the basis of findings in 16 patients with mild pancreatitis and in 8 patients with severe pancreatitis, there had been revealed characteristics of the basic link of toxemia, on which the known selective detoxification capabilities of conservative and/or radical methods of detoxification in patients with acute pancreatitis depending on the severity of the disease course must be aimed at.

EVALUATION OF ENDOTOXEMIA PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

Філіп С.С.
Uzhgorod National University

Отримано 20.10.12 □

1. Иммунологическая оценка тяжести и прогноза острого панкреатита / А.С. Ермолов, Н.В. Боровкова, П.А. Иванов [и др.] // *Вест. хирургии им. Гр. Конара*, 2005. — № 6. — С. 22-28.
2. Кондратенко П.Г. Острый панкреатит / П.Г. Кондратенко, А.А. Васильев, М.В. Конькова. — *Доклад*, 2008. — 352с.
3. Прогностичні імунологічні критерії перебігу гострого деструктивного панкреатиту та гнійно-септичної інфекції / І.М. Дайкало, І.В. Ченіть, А.В. Махніцький, Д.С. Трунок // *Шпитальна хірургія*. — 2008. — № 4. — С. 66-71.
4. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до нечіткої недостатності / В.І. Русин, В.В. Авдеев, К.Є. Румянцева [та ін.] — *Ужгород: Карпати*, 2011. — 360 с.
5. Фрейдман И.С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / И.С. Фрейдман, П.Г. Назаров // *Вест. РАМН*. — 1999. — № 5. — С. 28-32.

Список літератури

Для екстракорпоральної детоксикаційної терапії у хворих із легким панкреатитом доцільно застосувати методів гемосорбції, гемофільтрації, плазмаферезу, а у хворих із тяжким ПП, крім перерахованих методів, доцільно застосовувати фармакологічну стимуляцію ниркової системи елімінації токсинів; інтестинальний діаліз; метод ентерального та парентерального водного навантаження з форсованим діурезом.

Резюме. С целью оптимизации лечебной тактики при остром панкреатите в фазе панкреатогенной токсемии проведен анализ характеристик основного звена токсемии в зависимости от тяжести течения заболевания. На основании полученных результатов исследования у 16 больных с легким панкреатитом и у 8 больных с тяжелой характеристики основного звена токсемии, на которое необходимо направить известные селективные детоксикационные возможности консервативных и/или радикальных методов детоксикации у больных острым панкреатитом в зависимости от тяжести течения заболевания.

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЭНДОТОКСЕМИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Филип С.С.
Ужгородский национальный университет

Відповідно до характеристик токсинів, що перешкоджають накопичуванню в кров'яному руслі у хворих із легким панкреатитом, для консервативної детоксикаційної терапії доцільно застосовувати методів фармакологічної стимуляції процесів біотрансформації речовин у печінці та підшлунковій залозі, фармакологічної стимуляції процесів евакуації кишечника вмісту, методів інтубації процесів інтестинально-гепатичної рециркуляції, фармакологічної стимуляції фагоцитозу, мембраностабілізуючої

ВИСНОВКИ

Відповідно до характеристик токсинів, що перешкоджають накопичуванню в кров'яному руслі у хворих із легким панкреатитом, для консервативної детоксикаційної терапії доцільно застосовувати методів фармакологічної стимуляції процесів біотрансформації речовин у печінці та підшлунковій залозі, фармакологічної стимуляції процесів евакуації кишечника вмісту, методів інтубації процесів інтестинально-гепатичної рециркуляції, фармакологічної стимуляції фагоцитозу, мембраностабілізуючої у хворих на ПП:

Як свідчать отримані дані, у всіх хворих із ПП на білкових токсиннесучих фракціях (альбуміні, глобуліні) відбувалося переважне накопичення токсинів із розміром часток 10–200 нм, які мали неміцний зв'язок із білковими носіями, токсини з розмірами часток більше 200 нм мали міцний зв'язок із білковими токсиннесучими фракціями.

Таким чином, на підставі отриманих результатів досліджень можна визначити характеристики основної ланки токсемії, на яку необхідно скерувати відомі селективні детоксикаційні можливості консервативних та/або радикальних методів детоксикації у хворих на ПП:

— місця переважного накопичення токсинів у кров'яному руслі хворих на ПП — вільноциркулююча, глобулінова та альбумінова токсиннесучі фракції; — розміри часток токсичних протомів (токсинів) при легкому ПП — 10–200 нм та більше 200 нм; — при тяжкому ПП розмір токсинів 10–200 нм; — міцність зв'язку токсинів із токсиннесучими фракціями плазми крові: білок-асоційовані токсини з розміром часток 10–200 нм — зв'язки неміцні; білок-асоційовані токсини з розміром часток більше 200 нм — зв'язки міцні.