

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. Пирогова

ЗАЦЕРКОВНА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616.37-002-08:615.281

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ**

14.01.03 – хірургія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук

Вінниця – 2019

Дисертація є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Ищейкін Костянтин Євгенович,
Вищий державний навчальний заклад України „Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України, професор кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів з шкірними та венеричними хворобами.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Міщенко Василь Васильович,** Одеський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри хірургії № 1 з післядипломною підготовкою;

- доктор медичних наук, професор **Саволюк Сергій Іванович,** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії.

Захист відбудеться «09» жовтня 2019 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «_____» _____ 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01,
доктор медичних наук, професор

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Неухильне зростання захворюваності на гострий панкреатит, високий рівень летальності (70 - 75%) і велика кількість ускладнень (до 35% випадків), нерідко призводять до важких порушень функції органу аж до інвалідизації. В свою чергу існуючі складнощі діагностики і відсутність єдиного підходу до лікування цього захворювання змушують звернути особливу увагу на детальне вивчення даної патології (Годлевський А.І., Саволук С.І., 2013; Копчак В. М. та ін., 2014; Restrepo R., Hagerott H.E., Kulkarni S., Yasrebi M., Lee E.Y., 2016; Garg P.K., Singh V.P., 2019; Mohy-ud-din N., Morrissey S., 2019; Sánchez Rodríguez E., García García de Paredes A., Albillos A., 2019).

Не менше 50% хворих, що перебувають у хірургічній клініці, мають порушення імунної системи. Кількість хворих з імунодефіцитом зростає при генералізованих формах хірургічної інфекції (перитоніті, сепсисі тощо). У плановій хірургії є обґрунтованим профілактичне застосування імунокоректорів для зниження післяопераційної імуносупресії та зниження ризику розвитку післяопераційних гнійно-септичних ускладнень. На сьогоднішній день, у відповідності з сучасними вимогами і можливостями медицини, імунокоригуюча терапія в хірургічній клініці є обов'язковим компонентом на всіх стадіях лікування (Каніковський О.Є., 2009; Міщенко В.В., Грубник В.В., 2013; Peery A.F. et al., 2012).

На думку деяких дослідників, застосування антибіотиків в якості лікарського засобу є необхідністю в комплексній терапії гострого панкреатиту (ГП), більшість з яких мають виражену імуномодулюючу дію, в основному із супресивною активністю щодо імунної системи (Русин В.І., Філіп С.С., Чобей С.М., 2012; Запорожченко Б.С., 2014; Fura J.M., Sarkar S., Pidgeon S.E., Pires M.M., 2017). Разом з тим існує думка, що розвиток гострого панкреатиту супроводжується розвитком вторинних імунодефіцитних станів, що може серйозно змінити перебіг і результат основного захворювання (Русин В.І., Філіп С.С., 2012; Жулай Г.А., 2014; Авакимян С.В., Жане Д.А., Гедзяун Р.В., 2015).

Причинами імунодефіциту при гострому панкреатиті є: значна втрата білків з ексудатом, гноєм; недостатнє надходження повноцінних білків з ентєральним харчуванням (вимушене голодування хворих в перший тиждень захворювання); токсичне пригнічення всіх функцій печінки, в тому числі білково-синтезуючої; медикаментозна імунодепресія (Myer P.A. et al., 2013).

В даний час цефалоспорини, фторхінолони та карбапенеми є групами антибіотиків з найбільш динамічним розвитком. Ці препарати мають широкий спектр антибактеріальної активності, а також бактерицидну дію на мікроорганізми. Антимікробну дію фторхінолонів та карбапенемів виявлено щодо ентеробактерій, кишкової палички, сальмонел, шигел, ієрсиній, кампілобактерій, синьо-гнійної палички, золотистого стафілокока, гонококів і менінгококів. Препарати створюють високі концентрації в крові і тканинах, мають виражений постантибіотичний ефект (Stigliano S. et al., 2017; Cagle S.D., Chopra A., 2019). Важливою обставиною є імуностимуюча активність деяких представників, виявлена в експериментальних дослідженнях (Tauber S.C., Nau R., 2008; Pradhan S., Madke B., Kabra P., Singh A.L., 2016). Усі наведені вище факти зумовлюють необхідність подальшого вивчення

імуномодулюючих та інших ефектів представників різних груп антибіотиків з метою їх раціонального та ефективного використання в комплексній терапії ГП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Тема дисертації обговорена та затверджена на засіданні вченої ради Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (протокол №4 від 09.04.2015 року).

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова «Розробка та удосконалення нових технологій у лікуванні хірургічних хворих із шлунково-кишковими кровотечами» (№ державної реєстрації 0117U000437, термін виконання 2014-2018) та кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова «Органопротекторна ефективність та безпека метаболічних коректорів у терапії коморбідних патологічних станів» (№ державної реєстрації 0114U000195).

Мета дослідження: покращення результатів лікування гострого панкреатиту за рахунок обґрунтування ефективності застосування препаратів групи цефалоспоринів, фторхінолонів та карбапенемів в лікуванні гострого панкреатиту.

Завдання дослідження:

1. Уточнити в динаміці характер порушень імунної реактивності і функціональної активності нейтрофілів периферичної крові в умовах експериментального гострого асептичного панкреатиту;

2. Дослідити можливості використання антибіотиків для корекції порушень імунітету у експерименті;

3. Оцінити характер і ступінь порушень імунного та антиоксидантного статусів у хворих на гострий панкреатит;

4. Вивчити імуномодулюючі та антиоксидантні властивості антибіотиків у хворих на гострий панкреатит.

Об'єкт дослідження - гострий панкреатит.

Предмет дослідження - антибактеріальна терапія гострого панкреатиту.

Методи дослідження: експериментальний, клінічний, лабораторний, статистичний.

Наукова новизна. Проведено науковий аналіз результатів використання антибактеріальної терапії у хворих на ГП. Встановлено в експерименті можливість корекції антибіотиками порушень гуморальної імунної відповіді, проявів гіперчутливості уповільненої типу, фагоцитарної та киснезалежної активності нейтрофілів периферичної крові у тварин з експериментальним гострим панкреатитом. Уточнено характер і ступінь порушень імунного, цитокінового та антиоксидантного статусів у хворих гострий панкреатит. Встановлено імуномодулюючу та антиоксидантну активність фторхінолонів. Виявлено взаємозв'язок метаболічних та імунологічних ефектів, що викликаються фторхінолонами, зі змінами тяжкості стану хворих на гострий панкреатит.

Удосконалено модель експериментального панкреатиту, наукова новизна роботи підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель № 111147, А61К 35/39 «Спосіб моделювання гострого асептичного панкреатиту у щурів» / Петрушенко В.В., Зацерковна О.М., Таран І.В., Гребенюк Д.І., Паньків К.М., Білик

О.М. / ВНМУ заявл. 23.11.2015 опуб. 10.11.2016 бюл. № 21.

Практичне значення отриманих результатів. Експериментально обґрунтовано доцільність включення фторхінолонів в комплексну терапію гострого панкреатиту. Поглиблені існуючі уявлення про роль імунної системи і антиоксидантного статусу в патогенезі гострого панкреатиту. Клінічно підтверджені імуномодулюючі та антиоксидантні ефекти ципрофлоксацину при лікуванні гострого панкреатиту.

Розроблені рекомендації впроваджено в роботу Військово-медичного клінічного центру центрального регіону, Вінницької клінічної міської лікарні швидкої медичної допомоги та Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання дослідження. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з обраної проблеми, клініко-експериментальні дослідження. Спільно з науковим керівником виконано етапи планування дисертації, впровадження результатів у практику. Співавтори наукових праць, опублікованих за результатами дослідження, забезпечували переважно консультативно-технічну допомогу. Інтерпретація та аналіз отриманих результатів, основні наукові положення, обґрунтування, висновки та практичні рекомендації, що відображені в дисертації, сформульовані автором спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації та результати проведених досліджень доповідались на симпозіумах, науково-практичних конференціях і наукових конгресах з міжнародною участю: VIII Всеукраїнська конференція з міжнародною участю з клінічної фармакології «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії – На шляхах доказової Медицини» (Вінниця, 2015); XIII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2016» (Вінниця, 2016); Міжнародний конгрес асоціації гепатопанкреатобіліарних хірургів країн СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (г. Минск, 2016); I наукова конференція студентів і молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора, лауреата державної премії України І.І. Мітюка (м. Вінниця, 2017); Всеукраїнська науково-практична конференція «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я» (м. Запоріжжя, 2017); The 27th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (Lyon, France, 2017), 13th World Congress of International Hepato-Pancreato Biliary Association (Switzerland, Geneva, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 друкованих праць, із них 5 статей – у фахових журналах, які рекомендовані ДАК України, 8 – у вигляді тез в збірниках матеріалів з'їздів та науково-практичних конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель.

Обсяг та структура роботи. Дисертація представлена на 148 сторінках основного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 19 таблицями та 25

малюнками. Вказівник літератури містить 205 літературних джерела, з них кирилицею – 48, латиницею – 157.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У відповідності до мети та поставлених завдань наукова робота носить експериментально-клінічний характер.

При виконанні даного дослідження дотримано загальноприйнятих світових та вітчизняних нормативів відповідно до основних положень Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), ICHGCP (1996 р.), Конвенцій Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментальних та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013рр.), і наказ МОЗ України № 690 (від 23.09.2009р.) та № 944 (від 14.12.2009р.), методичні рекомендації Державного фармакологічного центру МОЗ України. Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (протокол №9 від 01.11.2018 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

На першому етапі проводили експериментальне дослідження запропонованої моделі гострого панкреатиту на 30 лабораторних щурах обох статей масою 150-200 грам, які були розподілені на три групи: дослідна (n=12), контрольна (n=12), щурі-донори підшлункової залози (n=6). З метою забезпечення спорожнення шлунку, перед дослідом тварини залишалися на 12 годин без доступу до їжі, але із вільним доступом до води. Всі досліді проводилися в умовно стерильних умовах під кетаміновим наркозом із розрахунку 0,22 мл на 100 грам маси тіла піддослідної тварини. Для отримання фільтрату гомогенату підшлункової залози виконували прижиттєвий забір тканини підшлункової залози у щура-донора, який гомогенізували із додаванням буферного розчину. Якісно (біуретова реакція) та кількісно (методика Ерлангера-Шатернікова) підтверджували наявність активного трипсину та амілази (реакція із крохмалем та реактивом Люголя) у фільтраті гомогенату. Отриманий фільтрат ін'єкційно вводили щурам дослідної групи інтраопераційно по ходу протока підшлункової залози в 3-5 точках у об'ємі, який розраховували індивідуально, виходячи із необхідної дози трипсину 25 мг/кг, що складало 0,075–0,1 мл. Щурі контрольної групи не піддавалися оперативному втручання. На 1, 3 та 7 добу експерименту оцінювали результати досліді макроскопічно, мікроскопічно та за результатами біохімічного дослідження (кількісне визначення амілази сечі, амілази, ліпази, глюкози, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази крові).

На другому етапі дослідження проводилась оцінка інтенсивності розвитку імунної відповіді і функціонально-метаболічної активності нейтрофілів периферичної крові.

У якості антигенів в досліді використовувалися еритроцити барана (ЕБ), які вводили внутрішньочеревно одноразово з розрахунку 2×10^9 клітин на 1 кг маси тіла. Виразність гуморального імунної відповіді оцінювали на п'яту добу після імунізації

шляхом визначення в селезінці числа антитілоутворюючих клітин (АУК) і розеткоутворюючих клітин (РУК). Гіперчутливість сповільненого типу (ГСТ) у щурів індукували внутрішньоочеревинним введенням 10^9 ЕБ в 0,5 мл 0,15 М розчину натрію хлориду (сенсibiliзуюча доза). Через 4 доби в подушечку стопи правої лапки вводили 10 ЕБ в 0,4 мл фізрозчину (роздільна доза). Через 24 год виділяли регіонарний (за місцем введення ЕБ) і контрлатеральний підколінно-м'язовий лімфовузли. Про виразність ГСТ судили за різницею мас регіонарного і контрлатерального лімфатичних вузлів (РМЛ) і за різницею кількості в них каріоцитів (РКМ).

Полінуклеари виділяли з крові в розчині трилону Б, розведенням культурального середовища за допомогою фіколл-верографіна ($d = 1,077$). Фагоцитарну активність нейтрофілів крові оцінювали по фагоцитарному індексу (ФІ, відсоток фагоцитуючих з 100 підрахованих нейтрофілів), фагоцитарному числу (ФЧ, середня кількість спожитих частинок латексу на один фагоцит) і індексу активності фагоцитозу (ІАФ).

Кисневу активність нейтрофілів визначали за реакцією відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест). Вміст імуноглобулінів класів М, G, А і секреторного імуноглобуліна А визначали методом радіальної імунодифузії.

В основу клінічного дослідження покладено аналіз лікування 86 хворих з ГП відділення абдомінальної хірургії ВОКЛ ім. М.І. Пирогова у віці від 35 до 55 років. Група контролю складала 48 здорових донорів-добровольців того ж віку. Клінічний діагноз встановлювали на підставі скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного і лабораторного обстеження, параклінічних даних (УЗД, ФГДС, оглядової рентгенографії органів черевної порожнини).

Всі хворі були розділені на 2 групи рандомізовані за статтю, віком і проведенням лікуванням.

I група - склали пацієнти, які отримували стандартизоване лікування згідно протоколу (спазмолітики, анальгетики, гістамінові блокатори, і інфузійна терапія);

II група - пацієнти, які в складі комплексного лікування додатково отримували фторхінолони. Та група контролю.

Також проводилась оцінка імунного статусу. В роботі досліджено імунний статус хворих і здорових осіб за допомогою наборів тестів I і II рівнів по Р.В. Петрову. Фенотип лімфоцитів визначався методом імуноферментного аналізу за допомогою моноклональних антитіл (ТОВ «Сорбент») до структур CD3 (загальні Т-лімфоцити), CD22 (В-лімфоцити), CD4 (Т хелпери), CD8 (цитотоксичні клітини), CD 16 (NK-клітини), CD25 (IL-2).

Вміст імуноглобулінів класів М, G, А і секреторного імуноглобуліна А визначали методом радіальної імунодифузії, використовуючи діагностичний набір ТОВ НВЦ «Медична імунологія».

Кількісна оцінка рівнів ФНПа, ІЛ-1а, ІЛ-6, ІЛ-4 в сироватці крові проводилась за допомогою набору реагентів PгоСоп (ТОВ «Протеїновий контур») методом твердофазного імуноферментного аналізу.

З використанням отриманих показників імунного статусу вираховували:

- індекс зсуву лейкоцитів
- лейкоінтоксикаційний індекс

Ступінь імунних розладів для імунологічних показників розраховували за формулою:

Показник конкретного хворого - $1 \times 100\%$. Показник, прийнятий за норму.

Порівняння якісних параметрів проводили із застосуванням точного критерію Фішера. Статистичну залежність між величинами перевіряли за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном для нормально розподілених вибірок та за Спірменом - для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального, у т.ч. відповідність розподілу генотипів рівновазі Харді-Вайнберга.

Результати дослідження по групах фіксувалися у звітних електронних таблицях з послідуочим багаторівневим статистичним аналізом даних, який проводився у відповідності з вимогами до аналізу медичних даних. Усі дані, отримані в ході обстеження й лікування пацієнтів заносилися для створення матриці даних у програму Microsoft Office Excel 2016®. Статистична обробка результатів проводилася з використанням лінійного регресійного, кореляційного аналізів. Кількісні показники, які були отримані під час проведених досліджень, обчислювалися методами варіаційної статистики з визначенням середньої величини (M), середньої похибки (m), та показника вірогідності (p), при порівнянні невеликих груп (n<35) використовували непараметричний критерію Ст'юдента – U-критерій Манна-Уїтні. Обробка отриманих даних виконувалася із застосуванням пакету програм Statistica for Windows v.8 ® та Microsoft Office Excel 2016 ® на базі MS Windows 7 ®. Достовірність різниці величин вважалася при $p < 0,05$. Висновки базувалися лише на статистично достовірній різниці даних.

Результати досліджень та їх обговорення. При оцінці запропонованої моделі гострого панкреатиту були отримані наступні дані. В контрольній групі жодних морфологічних або біохімічних змін (амілаза сечі – $19,06 \pm 4,1$ г/л/год) не спостерігалось. В експериментальній групі з 1 доби відмічались зміни у поведінці тварин – в'ялість, гіподинамія, спрага. Макроскопічно на 3 добу відмічався набряк панкреатичної паренхіми, геморагічна її імбібіція, наявність незначної кількості серозно-геморагічного випоту в черевній порожнині. Мікроскопічно: підшлункова залоза набрякла, з масивними зонами крововиливів, відмічається порушення структури ацинусів, множинні судинні стази та тромбози. Наявність гострого панкреатиту також була підтверджена за результатами біохімічних досліджень – рівні досліджуваних показників достовірно змінювалися від 1 до 3 доби та досягали пікових значень на 7 добу.

В другій частині експериментального дослідження нами було вивчено стан ГІВ, ГСТ і ФАН у тварин з експериментальним гострим панкреатитом. При оцінці імунологічної реактивності на ЕБ у щурів в умовах експериментального гострого панкреатиту виявлено зниження АУК – $19,4 \pm 2,5$ ($p < 0,05$) і РУК – $90,1 \pm 8,0$ ($p < 0,05$) вже починаючи з 3-го дня після розвитку ГП, досягаючи мінімальних значень на 7-ту добу, АУК склали $7,0 \pm 2,0$ ($p < 0,05$), РУК – $43,2 \pm 4,7$ ($p < 0,05$). При цьому нормалізація показників розвитку ГІВ на ЕБ у тварин з ГП відбувалася тільки на 17-у добу, АУК – $25,3 \pm 4,1$ ($p > 0,05$), РУК – $108,2 \pm 9,0$ ($p < 0,05$), що вказує на пригнічення гуморального ланки імунної відповіді на Т-залежний антиген в умовах експериментального гострого панкреатиту. При цьому відсоток тих, що вижили на 17-ту добу склав 25,3%.

В умовах експериментального гострого панкреатиту відбувається пригнічення розвитку ГСТ на ЕБ, починаючи з 5-го дня від початку розвитку ГП, де показники РМЛ становлять $3,0 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), а РКЛ – $1,5 \pm 0,07$ ($p < 0,05$), досягаючи найменших значень на 7 добу: РМЛ – $2,2 \pm 0,07$ ($p > 0,05$) та РКЛ – $1,3 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) і 9 добу: РМЛ – $2,3 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) та РКЛ – $1,05 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

Відновлення РМЛ до контрольних значень – $3,6 \pm 0,3$ ($p > 0,05$), так само як і показників ГІВ, відбувається тільки на 17-й день від розвитку ГП, на відміну від РКЛ – $1,8 \pm 0,03$ ($p > 0,05$), не досягає контрольних значень.

Вивчення стану неспецифічної резистентності на системному рівні показало, що в умовах експериментального ГП спостерігається зниження всіх показників фагоцитарної активності нейтрофілів: ФІ, ФЧ і ІАФ. Зниження ФІ – $30,1 \pm 3,3$ ($p < 0,05$), ФЧ – $3,7 \pm 0,2$ ($p > 0,05$) і ІАФ – $1,1 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) починається з 3-го дня від початку розвитку ГП, при цьому мінімальні значення ФІ – $20,3 \pm 2,3$ ($p < 0,05$) спостерігаються на 5-й день, тоді як ФЧ на 9-й день. Відновлення показників фагоцитарної активності нейтрофілів відбувається на 17-ту добу (рис.1): ФІ – $37,4 \pm 4,0$ ($p < 0,05$), ФЧ – $4,2 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) і ІАФ – $1,6 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

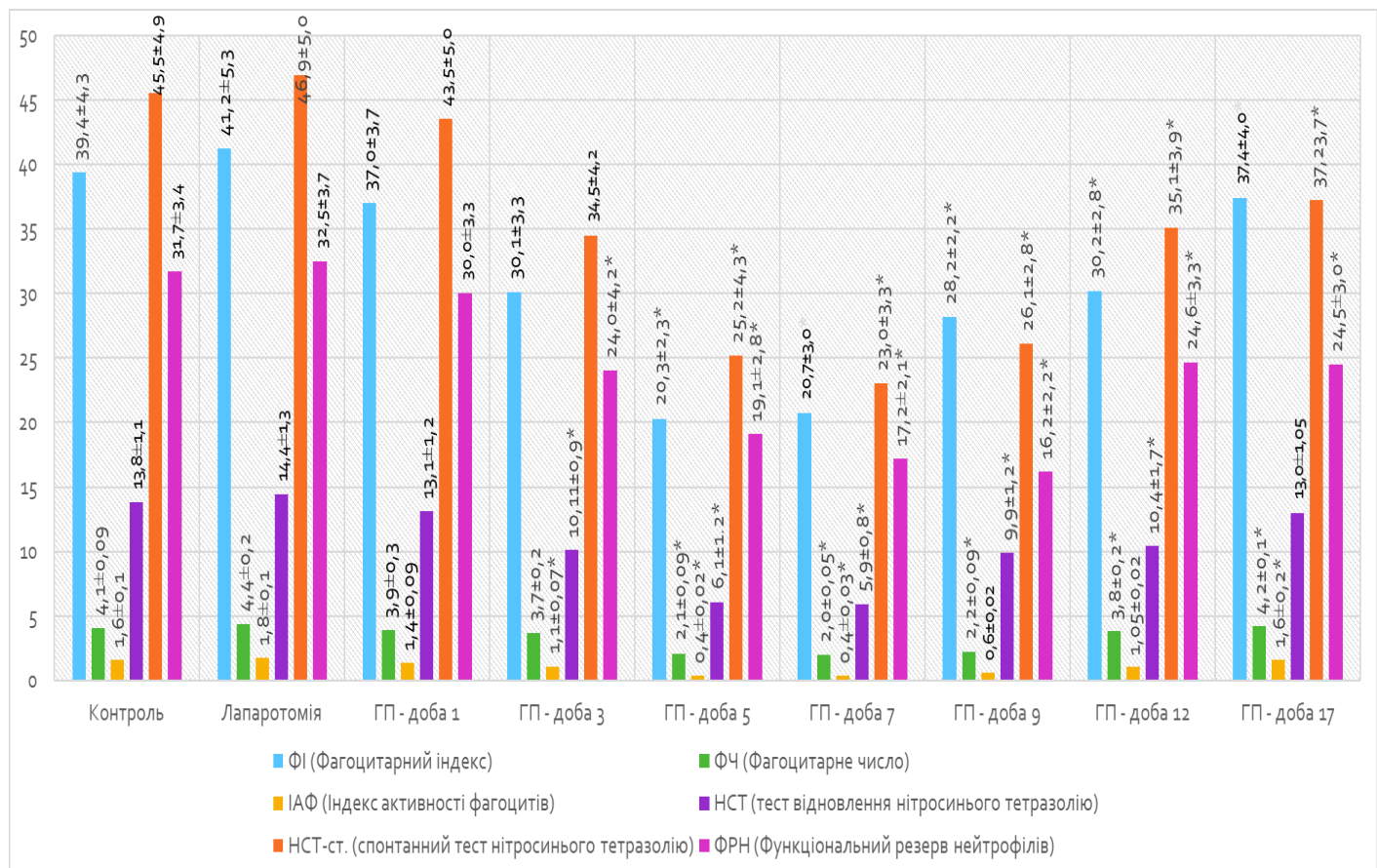


Рисунок 1 - Стан нейтрофільної ланки антиінфекційного захисту при експериментальному гострому панкреатиті (%).

Примітка. * – $p < 0,05$.

Що стосується кисневої активності нейтрофілів, то після розвитку у тварин ГП спостерігається зниження НСТ – $10,11 \pm 0,9$ ($p < 0,05$), НСТ-ст. – $34,5 \pm 4,2$ ($p < 0,05$) і ФРН – $24,0 \pm 4,2$ ($p < 0,05$) починаючи з 3-ї доби, досягаючи мінімальних значень на 7-му добу: НСТ – $5,9 \pm 0,8$ ($p < 0,05$), НСТ-ст. – $23,0 \pm 3,3$ ($p < 0,05$) і ФРН – $17,2 \pm 2,1$ ($p < 0,05$), а нормалізація показників НСТ-тесту в умовах експериментального гострого панкреатиту відбувається так само на 17-ту добу: НСТ – $13,0 \pm 1,0$ ($p < 0,05$), НСТ-ст. – $37,2 \pm 3,7$ ($p < 0,05$) і ФРН – $24,5 \pm 3,0$ ($p < 0,05$).

Результати проведених експериментів свідчать про те, що в умовах експериментальної моделі гострого панкреатиту відбувається пригнічення імунної реактивності і ФАН, що виявляється зниженням показників ГІВ, ГСТ, фагоцитарної та кисневої активності нейтрофілів периферичної крові, починаючи вже з 3-ї доби від початку розвитку ГП, досягаючи мінімальних значень на 7-9 день. При цьому нормалізація змінених показників відбувається тільки на 17-у добу. Дане явище диктує необхідність включення в лікування гострого панкреатиту імуномодулюючих препаратів.

Беручи до уваги вищевикладене, нами були вивчені закономірності імуномодулюючої дії деяких антибактеріальних препаратів в умовах експериментального гострого панкреатиту.

Спочатку нами вивчався вплив цефтріаксону, меропенему та ципрофлоксацину на розвиток гуморальної імунної відповіді у тварин, у яких експериментально був змодельований гострий панкреатит.

Встановлено, що цефтріаксон стимулює розвиток ГІВ на ЕБ тільки на 12-й день від розвитку ГП, відновлюючи кількість АУК – $27,8 \pm 2,7$ ($p < 0,05$) і РУК – $120,1 \pm 9,9$ ($p < 0,05$) до контрольних значень. На 5-у і 9-у добу у меропенему відсутні подібний ефект, при цьому до 12-ї доби виживало 43,0% експериментальних тварин. Тоді як меропенем, на відміну від цефтріаксону, підвищує кількість АУК – $8,2 \pm 1,5$ ($p < 0,05$) і РУК – $51,3 \pm 5,6$ ($p < 0,05$) вже на 5-ту добу, але не до рівня здорових тварин, не впливаючи на 9 і 12-й день від початку розвитку ГП на розвиток ГІВ, індукованого ЕБ, відсоток тих, хто вижив до 12-ї доби щурів склав 51,0%. Найбільший стимулюючий ефект на розвиток ГІВ у відповідь на введення ЕБ спостерігається у ципрофлоксацину.

У тварин з експериментальним гострим панкреатитом на тлі введення ципрофлоксацину відбувається підвищення, але не до рівня здорових тварин, кількості АУК – $8,2 \pm 1,5$ ($p < 0,05$) і РУК – $51,3 \pm 5,6$ ($p > 0,05$) на 5-ту добу, а вже на 9-й день кількість АУК – $14,3 \pm 1,7$ ($p < 0,05$) і РУК – $70,3 \pm 6,9$ ($p > 0,05$) досягає норми, при цьому відсоток щурів, що вижили з гострим експериментальним панкреатитом на 12-й день склав 74,0%.

Таким чином, встановлено наявність стимулюючого впливу певних представників групи антибактеріальних препаратів на розвиток ГІВ і ГСТ в умовах експериментального гострого панкреатиту на Т-залежний антиген. Максимальним ефектом в розвиток ГІВ володіє ципрофлоксацин, мінімальним - цефтріаксон, він же не впливав на розвиток ГСТ.

При вивченні показників фагоцитарної активності нейтрофілів встановлено, що при введенні тваринам з експериментальним гострим панкреатитом меропенему підвищується ФІ – $19,6 \pm 2,0$ ($p < 0,05$) на 5-добу, без змін на 9-ту і 12-ту добу і ФЧ –

3,8±0,1 і ІАФ - 1,1±0,1 ($p < 0,05$) на 9-й день від початку розвитку ГП, але не до рівня контролю.

Цефтріаксон підвищує ФЧ – 2,2±0,08 ($p > 0,05$) і ІАФ - 0,6±0,03 ($p > 0,05$) на 5-й і 9-й день, ФЧ - 3,6±0,7 ($p > 0,05$) і ІАФ - 0,6±0,02 ($p > 0,05$) від розвитку ГП практично до контрольних значень, не впливаючи на ФІ - 31,8±3,0 ($p < 0,05$). Тоді як ципрофлоксацин, підвищуючи ФІ - 27,4±2,2 ($p < 0,05$) вже з 5-го дня, нормалізує його на 12-й день 38,3%±3,2 ($p < 0,05$) від початку розвитку у тварин ГП, коригуючи ФЧ - 3,7±0,2 ($p < 0,05$) на 9-ту добу.

При вивченні кисневої активності нейтрофілів були отримані дещо відмінні результати. Меропенем підвищував показник НСТ- 10,3±1,2 ($p < 0,05$) на 5-й день від розвитку ГП, не впливаючи на НСТ-ст. - 27,5±2,9 ($p > 0,05$). Введення цефтріаксону ще більше підвищувало НСТ- 8,2±1,4 ($p < 0,05$), але не до рівня тварин контрольної групи, не змінюючи НСТ-ст.- 26,3±3,7 ($p > 0,05$). Використання ципрофлоксацину підвищувало НСТ- 10,1±1,2 ($p < 0,05$), починаючи з 5-го дня, нормалізуючи на 12-ту добу до 14,1±3,1 ($p < 0,05$), і коригуючи НСТ-ст. - 30,2±3,1 ($p < 0,05$) на 5-ту і 35,2±2,8 ($p < 0,05$) на 9-ту добу від початку розвитку ГП.

Ці дані свідчать про виражений стимулюючий вплив фторхінолонів на фактори неспецифічного захисту і функціональний резерв нейтрофілів, що може бути пов'язано з високою проникаючою здатністю всередину клітини, відсутністю небажаних побічних ефектів на фагоцитуючі клітини і посиленням фагоцитозу.

Виходячи з отриманих даних, було встановлено, що при використанні досліджуваних антибіотиків у тварин з ГП відбувається імуностимуляція ГІВ і ГСТ різного ступеня: нормалізація ГІВ і корекція ГСТ ципрофлоксацином на 9-ту добу, нормалізація ГІВ і корекція ГСТ меропенемом на 12-й день і відсутність впливу цефтріаксону на імунну реактивність.

Аналогічна картина спостерігається і щодо ФАН: нормалізація кисневої і фагоцитарної активності нейтрофілів ципрофлоксацином на 12-ту добу, корекція ФМ, ФЧ і НСТ-сп. меропенемом на 5-9 день і ФЧ і НСТ-сп. цефтріаксоном на 5-й день від початку розвитку ГП.

Отже, сумарно ефективність впливу на показники ГІВ, ГСТ і ФАН досліджуваних антибіотиків у напрямку зниження можна представити у вигляді наступної послідовності: ципрофлоксацин - меропенем- цефтріаксон.

Це диктує перспективність використання фторхінолонів, як імуностимулюючих препаратів в комплексному лікуванні ГП. Результати, отримані на моделі ГП, можуть бути екстрапольовані і на пацієнтів з ГП, що вимагає проведення додаткових досліджень.

У хворих з ГП виявлено збільшення загального вмісту в крові лейкоцитів за рахунок паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів, при цьому у таких пацієнтів знижений абсолютний і відносний вміст лімфоцитів і еозинофілів. Індeksi ЛІ і ІСЛ виявилися підвищеними порівняно зі здоровими донорами, що свідчить про наявність інтоксикації у даних хворих.

При вивченні імунофенотипованих лімфоцитів у пацієнтів з ГП, у порівнянні зі здоровими донорами, встановлено зниження відносного і абсолютного вмісту CD3, CD4, CD8-лімфоцитів, процентного вмісту НК-клітин (CD 16), але підвищення клітин маркерів ранньої активації (CD25) (рис.2).

При дослідженні показників В-системи імунітету у хворих з ГП виявлено значне підвищення абсолютного і відносного вмісту В-лімфоцитів (CD22), IgG, IgA і sIgA, тоді як концентрація IgM виявилася не змінена.

Вивчення функціональної активності нейтрофілів периферичної крові показало, що у хворих ГП спостерігаються різноспрямовані зміни: зниження показників фагоцитарної активності (ФМ, ФЧ і ІАФ) і підвищення показників кисневої активності нейтрофілів (НСТ-сп., НСТ-стим., ФРН).

При дослідженні цитокинового статусу і компонентів комплементу встановили, що у таких хворих відбувається підвищення концентрації всіх вивчених цитокінів (ІЛ-1в, ФНПа, ІЛ-6 та ІЛ-4) і зниження концентрації С3 і С4 компонентів системи комплементу.

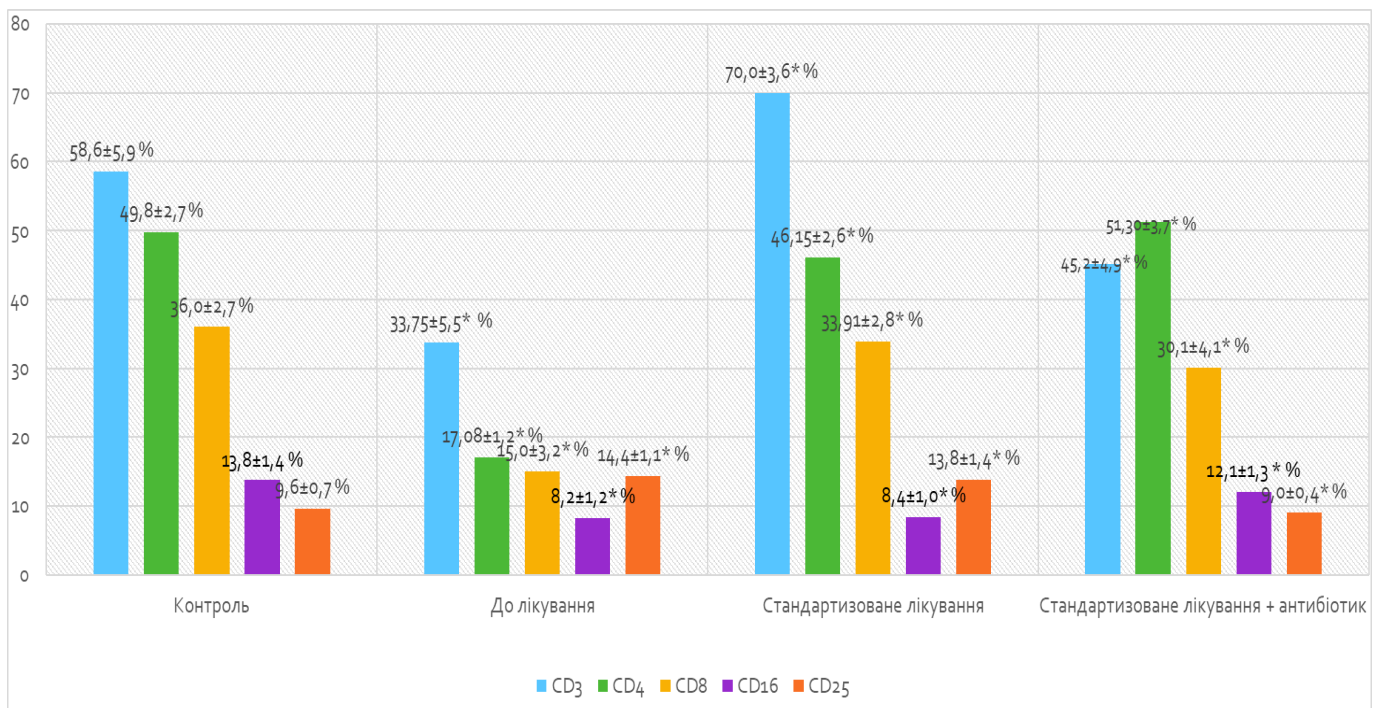


Рисунок 2 - Імунофенотиповані лімфоцити у хворих на гострий панкреатит (%).

Примітка. * – $p < 0,05$.

Після проведення лікування згідно протоколу нормалізувався зміст сегментоядерних нейтрофілів і лімфоцитів, знизилась (не до рівня здорових донорів) індекси ЛІ і ІСЛ, зріс загальний вміст Т-клітин (CD3-лімфоцитів), нормалізувався вміст CD4 і CD8-лімфоцитів, залишається без зміни кількість CD16 і CD25-клітин.

Крім цього, після проведеної стандартизованого лікування виявлено зниження всіх досліджуваних показників як фагоцитарної, так і кисневої активності нейтрофілів периферичної крові, зниження концентрації IgG, sIgA, ФНПа, ІЛ-6 та ІЛ-4 і підвищення С4 компонента комплементу, але не до рівня здорових донорів.

З огляду на важливу роль окислювального стресу в розвитку ГП, нами було досліджено стан процесів ПОЛ та антиоксидантного захисту за деякими показниками сироватки крові хворих на гострий панкреатит. Виявлено, що у таких пацієнтів відзначається підвищення вмісту в крові МДА, АГП при зниженні активності одного з найважливіших ферментів антиоксидантного захисту - каталази. При використанні лікування згідно протоколу відбувається нормалізація АГП без

зміни активності каталази і вмісту МДА.

Таким чином, у хворих на ГП виявлені зміни показників імунного статусу, які проявляються формуванням вторинного імунодефіциту, що так само було відзначено нами і на експериментальній моделі ГП. Дані зміни проявляються зниженням показників Т-системи імунітету (CD3, CD4, CD8, CD 16), фагоцитарної активності нейтрофілів, компонентів системи комплементу. При цьому відзначено активація В-системи (збільшення CD22, IgG, IgA, sIgA), підвищення ІЛ-4, що в сукупності можна розцінювати як приєднання аутоімунного компонента. Крім цього, відзначається підвищення кисневої активності нейтрофілів, концентрації прозапальних цитокінів та продуктів ПОЛ, що можна розцінювати як участь даних систем у розвитку запалення в тканинах підшлункової залози.

Необхідно зазначити, що в групі з стандартизованим лікуванням, ще в більшому ступені знижуються показники фагоцитарної активності нейтрофілов периферичної крові.

Все вище викладене свідчить про необхідність використання в комплексній терапії хворих на ГП додаткових фармакологічних імунокоригуючих засобів, в якості якого ми використовували ципрофлоксацин, що володіє, крім високої антибактеріальної, ще й певною імуномодулюючою активністю, виявленої нами на експериментальній моделі ГП.

Використання ципрофлоксацину нормалізувало в крові кількість лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів, індекси знижувалися ЛП і ІСЛ, при цьому зберігався помірний моноцитоз.

При вивченні впливу даної схеми лікування на утримання імунофенотипованих лімфоцитів встановлено, що її використання нормалізувало всі змінені показники Т-ланки імунітету (CD3- $45,2 \pm 4,9$ ($p < 0,05$), CD4- $51,30 \pm 3,7$ ($p < 0,05$), CD8- $30,1 \pm 4,1$ ($p < 0,05$), CD16- $12,1 \pm 1,3$ ($p < 0,05$), CD25- $9,0 \pm 0,4$ ($p < 0,05$)). Щодо гуморальної ланки імунітету спостерігаються наступні зміни: нормалізація вмісту CD22-лімфоцитів - $14,0 \pm 1,0$ ($p < 0,05$), концентрації sIgA- $106,1 \pm 41,2$ ($p < 0,05$), та часткова корекція вмісту IgG- $784,3 \pm 93,3$ ($p < 0,05$) і IgA- $682,5 \pm 198,5$ ($p < 0,05$).

Включення ципрофлоксацину в комплексне лікування нормалізує концентрацію цитокінів (ІЛ-1, ФНП, ІЛ-6 та ІЛ-4), але не впливає на вміст С3 і С4 компонентів комплементу, нормалізує показники фагоцитарної, так і киснезалежної активності нейтрофілів периферичної крові, крім ФЧ.

Крім цього, стандартизована терапія, що включає ципрофлоксацин, нормалізує концентрацію МДА і збільшує активність каталази в сироватці крові.

При інтегральній оцінці показників, що характеризують стан тяжкості хворих гострим панкреатитом до і після лікування виявлено що до лікування у 35% хворих стан було оцінено як важкий, у 30% – середнього ступеня тяжкості, після традиційного лікування хворих в тяжкому стані не було, у 25% пацієнтів стан оцінювався як середньої ступені важкості, після застосування ципрофлоксацину пацієнтів зі станом середньої ступеня тяжкості було 5%, стан решти пацієнтів було оцінено як задовільний.

За допомогою матриці множинних кореляцій нами був оцінений зв'язок між змінами показників оцінки тяжкості стану хворих і лабораторними показниками на тлі проведених схем лікування. Виявлена позитивна кореляційна залежність між

змінами кількості В-лімфоцитів, концентрації ІЛ-1в, ФНПа, ІЛ6, ІЛ-4, МДА, АГП і всіма клінічними критеріями (вираженість больового синдрому, блювоти, перитонеальних симптомів, іктеричність склер, частоти пульсу, ступені здуття живота і розмірів підшлункової залози), тоді як між вмістом CD 16-лімфоцитів, концентрацією С3 і С4 компонентів комплементу і критеріями оцінки ступеня тяжкості стану - негативний кореляційний взаємозв'язок. Позитивний взаємозв'язок між змінами концентрації ІgG та больовим синдромом, вираженістю перитонеальних симптомів, забарвленням шкірних покривів і частотою пульсу. З показників ФМА нейтрофілів периферичної крові виявлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між показниками НСТ-сп. і частотою пульсу.

Таким чином, використання ципрофлоксацину в комплексній фармакотерапії ГП дозволяє досить максимально ефективно нормалізувати стан імунної системи, цитокинового і антиоксидантного статусів.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання сучасної хірургії щодо вивчення ефективності застосування антибіотиків у лікування гострого панкреатиту.

1. Пригнічення формування імунної реактивності в умовах експериментального гострого панкреатиту представлено зниженням АУК – $19,4 \pm 2,5$ ($p < 0,05$) і РУК – $90,1 \pm 8,0$ ($p < 0,05$) вже починаючи з 3-го дня після розвитку ГП, досягаючи мінімальних значень на 7-ту добу, АУК склали $7,0 \pm 2,0$ ($p < 0,05$), РУК – $43,2 \pm 4,7$ ($p < 0,05$). При цьому нормалізація показників розвитку ГІВ на ЕБ у тварин з ГП відбувалася тільки на 17-у добу, АУК – $25,3 \pm 4,1$ ($p > 0,05$), РУК – $108,2 \pm 9,0$ ($p < 0,05$), що вказує на пригнічення гуморального ланки імунної відповіді на Т-залежний антиген в умовах експериментального гострого панкреатиту. При цьому відсоток тих, що вижили на 17-ту добу склав 25,3%.

2. Використання цефтріаксону стимулює розвиток ГІВ на ЕБ тільки на 12-й день від розвитку ГП, відновлюючи кількість АУК – $27,8 \pm 2,7$ ($p < 0,05$) і РУК – $120,1 \pm 9,9$ ($p < 0,05$) до контрольних значень. На 5-у і 9-у добу у меропенему відсутні подібний ефект, при цьому до 12-ї доби виживало 43,0% експериментальних тварин. Тоді як меропенем, на відміну від цефтріаксону, підвищує кількість АУК – $8,2 \pm 1,5$ ($p < 0,05$) і РУК – $51,3 \pm 5,6$ ($p < 0,05$) вже на 5-ту добу, але не до рівня здорових тварин, не впливаючи на 9 і 12-й день від початку розвитку ГП на розвиток ГІВ, індукованого ЕБ, відсоток тих, хто вижив до 12-ї доби щурів склав 51,0%. Найбільший стимулюючий ефект на розвиток ГІВ у відповідь на введення ЕБ спостерігається у ципрофлоксацину. На тлі введення ципрофлоксацину відбувається підвищення, але не до рівня здорових тварин, кількості АУК – $8,2 \pm 1,5$ ($p < 0,05$) і РУК – $51,3 \pm 5,6$ ($p > 0,05$) на 5-ту добу, а вже на 9-й день кількість АУК – $14,3 \pm 1,7$ ($p < 0,05$) і РУК – $70,3 \pm 6,9$ ($p > 0,05$) досягає норми.

3. Імуномодулююча активність досліджуваних антибактеріальних препаратів при експериментальному гострому панкреатиті можна представити у вигляді наступної послідовності починаючи від найсильнішого до найслабшого: ципрофлоксацин – меропенем – цефтріаксон.

4. У пацієнтів з гострим панкреатитом відзначається підвищення концентрації в

крові малонового діальдегіду - $10,45 \pm 3,06$ ($p < 0,05$) і ацилгідроперикису - $0,45 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), зниження активності каталази - $58,42 \pm 8,5$ ($p > 0,05$). Після стандартизованої терапії дані показники коригуються частково: малоновий діальдегід - $9,11 \pm 1,93$ ($p < 0,05$) і ацилгідроперикис - $0,20 \pm 0,07$ ($p < 0,05$), активність каталази - $40,07 \pm 3,8$ ($p < 0,05$).

5. Використання ципрофлоксацину дозволяє більш ефективно коригувати всі змінені показники Т-ланки імунітету ($CD3-45,2 \pm 4,9$ ($p < 0,05$), $CD4-51,30 \pm 3,7$ ($p < 0,05$), $CD8-30,1 \pm 4,1$ ($p < 0,05$), $CD16-12,1 \pm 1,3$ ($p < 0,05$), $CD25-9,0 \pm 0,4$ ($p < 0,05$)). Щодо гуморальної ланки імунітету спостерігаються наступні зміни: нормалізація вмісту $CD22$ -лімфоцитів - $14,0 \pm 1,0$ ($p < 0,05$), концентрації $sIgA-106,1 \pm 41,2$ ($p < 0,05$), та часткова корекція вмісту $IgG-784,3 \pm 93,3$ ($p < 0,05$) і $IgA-682,5 \pm 198,5$ ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Пацієнтам з ГП для визначення тактики лікування, поряд з загальноклінічними методами дослідження, необхідне визначення показників імунного, цитокінового та антиоксидантного статусів.

Ципрофлоксацин в комплексній фармакотерапії ГП дозволяє досить максимально ефективно нормалізувати стан імунної системи, цитокінового і антиоксидантного статусів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ

1. Зацерковна О.М. Розробка патогенетичних моделей асептичного та інфікованого гострого панкреатиту / О.М. Зацерковна, О.О. Яковлева, В.В. Петрушенко, І.В.Таран, Д.І. Гребенюк, К.М. Паньків, О.М. Білик // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – № 1, Ч. 2. (Т. 20). – С. 162–165. – ISSN 1817-7883. *(Журнал включено до міжнародних наукометричних баз даних. Здобувачем проведено експериментальне дослідження, узагальнення результатів дослідження, приймала участь у підготовці статті до друку).*

2. Zatserkovna O.M. Activity of TNF- α in patients with acute and chronic pancreatitis / К.Іе. Ishcheikin, D.I. Grebeniuk, N.A.Liakhovchenko, O.M. Zatserkovna, O.M. Bilyuk// Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – № 3 (Т. 22). – С. 529–531. – ISSN 1817-7883 *(Журнал включено до міжнародних наукометричних баз даних. Здобувачем проведено узагальнення результатів дослідження, приймала участь у підготовці роботи до друку).*

3. Zatserkovna O.M. Levels of TNF- α and IL-8 in patients with acute and chronic pancreatitis / К. Іе. Ishcheikin, D.I. Grebeniuk, O.M. Zatserkovna, N.A. Liakhovchenko// Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – № 4 (Т. 22). – С. 666-668. – ISSN 1817-7883 *(Журнал включено до міжнародних наукометричних баз даних. Здобувачем проведено узагальнення результатів дослідження, приймала участь у підготовці статті до друку).*

4. Динаміка змін показників імунної системи та антиоксидантного захисту при лікуванні гострого панкреатиту / Іщейкін К. Є.1, Петрушенко В. В.2, Гребенюк Д. І., Зацерковна О. М., Малик Л. М. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – №1 (Т. 23). – С. 110-113. - ISSN 1817-7883 *(Журнал включено до міжнародних наукометричних баз даних. Здобувачем проведено узагальнення*

результатів дослідження, приймала участь у підготовці статті до друку).

5. Зацерковна О.М. Оцінка ефективності застосування плазмаферезу в комплексній терапії гострого некротичного панкреатиту / Іщейкін К. Є., Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Зацерковна О. М., Таран І.В., Паньків К.М. // Клінічна хірургія.- 2019.- №3 (Т.86). – С. 7-10. – ISSN 0023 -2130. *(Журнал включено до міжнародних наукометричних баз даних. Здобувачем проведено узагальнення результатів дослідження, приймала участь у підготовці статті до друку).*

6. Зацерковна О.М. Розробка експериментальної моделі гострого асептичного панкреатиту / Зацерковна О.М., Яковлева О.О., Петрушенко В.В., Таран І.В., Гребенюк Д.І. // Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії – На шляхах доказової медицини – Матеріали VIII Всеукраїнської конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології Вінниця. - 2015. – С. 132–134. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, узагальнення результатів дослідження, приймала участь у підготовці до друку).*

7. Зацерковна Е.Н. Экспериментальная модель острого инфицированного панкреатита / В.В. Петрушенко, Е.Н. Зацерковная, Д.И. Гребенюк, И.В. Таран, А.Н. Билык // Материалы XXIII Международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ “Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии”, 14–16 сентября 2016 года. – г. Минск, Республика Беларусь. – Минск, Республика Беларусь, 2016. – С. 100–101. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, узагальнення результатів дослідження, приймала участь у підготовці до друку).*

8. Зацерковна О.М. Ефективність карбапенемів у лікуванні панкреонекрозу / О.М. Білик, О.М. Зацерковна // Матеріали I наукової конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора, лауреата державної премії України І.І. Мітюка, 20 березня 2017 року, м. Вінниця, Україна. – м. Вінниця, 2017. – С. 5–7. *(Здобувачем проведено узагальнення результатів дослідження, приймала участь у підготовці до друку).*

9. Зацерковна О.М. Кореляційний зв'язок між рівнем прозапальних цитокінів та важкістю гострого некротичного панкреатиту / О.М. Зацерковна, В.В. Петрушенко, Д.І. Гребенюк, О.М. Білик, Н.А. Ляховченко, А.С. Леванчук, К.М. Паньків // Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції “Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я”, 26-27 жовтня 2017 року, м. Запоріжжя, Україна. – м. Запоріжжя, 2017. – С. 43–44. *(Здобувачем проведено узагальнення результатів дослідження, приймала участь у підготовці до друку).*

10. Зацерковна О.М. Роль мутації в гені PRSS1 у розвитку гострого некротичного панкреатиту / О.М. Зацерковна, В.В. Петрушенко, Д.І. Гребенюк, О.М. Білик, Н.А. Ляховченко, А.С. Леванчук, К.М. Паньків // Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції “Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я”, 26-27 жовтня 2017 року, м. Запоріжжя, Україна. – м. Запоріжжя, 2017. – С. 44. *(Здобувачем проведено узагальнення результатів дослідження, приймала участь у підготовці до друку).*

11. Zatserkovna O.M. Correlations Between the Hematocrit, Leucocytosis and Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Acute Necrotic Pancreatitis / V.V.

Petrushenko, D.I. Grebeniuk, K.M. Pankiv, A.S. Levanchuk, O.M. Bilyk, O.M. Zatserkovna // Book of abstracts of The 27th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO 2017), November 15-17, 2017 in Lyon, France. – France, Lyon, 2017. – P. 139. *(Здобувачем проведено узагальнення результатів дослідження, приймала участь у підготовці до друку).*

12. Зацерковна О.М. Динаміка маркерів оксидативного стресу та антиоксидантного захисту у хворих на набряковий та некротичний панкреатит / О.М. Зацерковна, В.В. Петрушенко, О.В. Столярчук, Д.І. Гребенюк, О.М. Білик, Н.А. Ляховченко, А.С. Леванчук, К.М. Паньків // Хірургія України. – 2017. – №4 (64). – С. 327–332. *(Здобувачем проведено узагальнення результатів дослідження, приймала участь у підготовці до друку).*

13. Zatserkovna O.M. Correlation between the level of proinflammatory cytokines and the severity of necrotising pancreatitis / V. Petrushenko, D. Grebeniuk, N. Liakhovchenko, O. Zatserkovna, O. Levadnyi, V. Sobko // HPB. – 2018. – Volume 20, Supplement 2. – P. 517. *(Здобувачем проведено узагальнення результатів дослідження, приймала участь у підготовці до друку).*

14. Патент на корисну модель № 111147 Україна МПК (2016.01) А61В 17/00 А61К 35/39 (2015.01). Спосіб моделювання гострого асептичного панкреатиту у щурів / Петрушенко В.В., Зацерковна О.М., Таран І.В., Гребенюк Д.І., Паньків К.М., Білик О.М.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № и 2015 11512; заявл. 23.11.2015; опубл. 10.11.2016. *(Здобувач приймав участь розробці моделі, приймав участь у оформленні патенту).*

АНОТАЦІЯ

Зацерковна О.М. Патогенетичне обґрунтування ефективності антибактеріальної терапії гострого панкреатиту – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України. – Вінниця, 2019.

Дисертаційна робота присвячена проблемі лікування пацієнтів з гострим панкреатитом та підвищенню ефективності лікування пацієнтів з гострим панкреатитом за рахунок дослідження імунного, цитокінового та антиоксидантного статусів. Представлена нова методика експериментальної моделі гострого асептичного панкреатиту на 30 лабораторних щурах. Вивчено формування гуморальної імунної відповіді на еритроцити барана в умовах експериментального гострого панкреатиту. Проведена оцінка інтенсивності розвитку імунної відповіді і функціонально-метаболічної активності нейтрофілів периферичної крові. Проведено корекцію імунних порушень антибіотиками в умовах експериментального гострого панкреатиту. Представлено основні переваги використання антибактеріальних препаратів, як імуннокоригуючих засобів, що досить максимально ефективно нормалізують стан імунної системи, цитокінового і антиоксидантного статусів при гострому панкреатиті. Дослідження базується на аналізі результатів обстеження та лікування 134 пацієнтів. У пацієнтів з гострим панкреатитом відзначалося підвищення концентрації в крові малонового діальдегіду та ацилгідроперикису,

зниження активності каталази, які частково коригуються стандартизованою терапією. Використання ципрофлоксацину дозволило ефективно коригувати всі змінені показники Т-ланки імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16, CD25). Щодо гуморальної ланки імунітету, нами спостерігалася нормалізація вмісту CD22-лімфоцитів, концентрації sIgA та часткова корекція вмісту IgG та IgA.

Ключові слова: гострий панкреатит, гуморальна імунна система, експериментальний гострий панкреатит.

АННОТАЦІЯ

Зацерковная Е.Н. Патогенетическое обоснование эффективности антибактериальной терапии острой панкреатита - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 - хирургия. - Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова МЗ Украины. - Винница, 2019.

Диссертация посвящена проблеме лечения пациентов с острым панкреатитом и повышению эффективности лечения пациентов с острым панкреатитом за счет исследования иммунного, цитокинового и антиоксидантного статусов. Представлена новая методика экспериментальной модели острого асептического панкреатита на 30 лабораторных крысах. При оценке предложенной модели острого панкреатита были получены следующие данные. В контрольной группе никаких морфологических или биохимических изменений (амилаза мочи - $19,06 \pm 4,1$ г / л / ч) не наблюдалось. В экспериментальной группе с 1 суток отмечались изменения в поведении животных - вялость, гиподинамия, жажда. Наличие острого панкреатита также была подтверждена биохимически - уровень амилазы мочи максимально повышался от первой ($73,47 \pm 5,1$ г / л / ч) до 3 суток ($176,48 \pm 7,5$ г / л / ч) и достигал пиковых значений на 7 сутки ($79,64 \pm 3,1$ г / л / ч), постепенно снижаясь с 7 до 14 суток ($70,01 \pm 3,5$ г / л / ч), не достигая при этом нормальных значений. Изучено формирование гуморального иммунного ответа на эритроциты барана в условиях экспериментального острого панкреатита. Результаты проведенных экспериментов свидетельствовали о том, что в условиях экспериментальной модели острого панкреатита происходит угнетение иммунной реактивности и ФАН, что проявляется снижением показателей ГИО, ГЗТ, фагоцитарной и кислородной активности нейтрофилов периферической крови, начиная уже с 3-го дня от начала развития ГП, достигая минимальных значений на 7-9 день. При этом нормализация измененных показателей происходит только на 17-ые сутки. Изучалось влияние цефтриаксона, меропенема и ципрофлоксацина на развитие гуморального иммунного ответа у животных, в которых экспериментально был смоделирован острый панкреатит. Установлено наличие стимулирующего влияния определенных представителей группы антибактериальных препаратов на развитие ГИО и ГЗТ в условиях экспериментального острого панкреатита на Т-зависимый антиген. Максимальным эффектом в развитие ГИО обладает ципрофлоксацин, минимальным – цефтриаксон, он же не влиял на развитие ГЗТ. Использование ципрофлоксацина нормализовало в крови количество лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов, индексы снижались ЛИ и ИСЛ, при этом сохранялся умеренный моноцитоз. При изучении влияния данной схемы

лечения на содержание иммунофенотипованных лимфоцитов установлено, что ее использование нормализовало все измененные показатели Т-звена иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD16, CD25). В гуморальном звене иммунитета наблюдаются следующие изменения: нормализация содержания CD22-лимфоцитов и концентрации sIgA и частичная коррекция содержания IgG и IgA. Включение ципрофлоксацина в комплексное лечение нормализует концентрацию цитокинов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-4), но не влияет на содержание C3 и C4 компонентов комплемента, нормализует показатели фагоцитарной, так и кислородозависимой активности нейтрофилов периферической крови, кроме ФЧ. Кроме этого, стандартизированная терапия, включающая ципрофлоксацин, нормализует концентрацию МДА и увеличивает активность каталазы в сыворотке крови. Использование ципрофлоксацина в комплексной фармакотерапии ГП позволяет достаточно максимально эффективно нормализовать состояние иммунной системы, цитокинового и антиоксидантного статусов.

Ключевые слова: острый панкреатит, гуморальная иммунная система, экспериментальный острый панкреатит.

SUMMARY

Zatserkovna O.M. Pathogenetic substantiation of the effectiveness of antibiotic therapy of acute pancreatitis – Manuscript.

Dissertation for a candidate degree in medical sciences, specialty 14.01.03 - Surgery. - Vinnytsia National Medical University named by M.I. Pyrogov, Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnitsa, 2016.

The dissertation is devoted to the problem of treatment of patients with acute pancreatitis and to increase the efficiency of treatment of patients with acute pancreatitis by studying immune, cytokine and antioxidant statuses. The new method of experimental model of acute aseptic pancreatitis on 30 laboratory rats of both sexes is presented. The formation of humoral immune response to rabbit erythrocytes under conditions of experimental acute pancreatitis. The estimation of the intensity of the development of the immune response and of the functional and metabolic activity of the peripheral blood neutrophils was carried out. Correction of immune disorders with antibiotics under conditions of experimental acute pancreatitis has been performed. The main advantages of using antibacterial drugs, as immuno-regulatory agents, are presented, they maximally effectively normalize the state of the immune system, cytokine and antioxidant status in acute pancreatitis. The study is based on an analysis of the results of the examination and treatment of 134 patients. In patients with acute pancreatitis, there was an increase in the concentration of malondialdehyde and acylhydroperoxides in the blood, a decrease in catalase activity, partially corrected by standardized therapy. The use of ciprofloxacin allowed to effectively correct all altered indicators of the T-link of immunity (CD3, CD4, CD8, CD16, CD25). According to the humoral component of immunity, we observed normalization of the content of CD22 lymphocytes, sIgA concentration and partial correction of the content of IgG and IgA.

Key words: acute pancreatitis, humoral immune system, experimental acute pancreatitis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГП	– Ацилгідроперекис
АУК	– антитілоутворюючі клітини
ГІВ	– гуморальна імунна відповідь
ГП	– гострий панкреатит
ГСТ	– гіперчутливість сповільненого типу
ЕБ	– еритроцити барана
ІАФ	– індекс активності фагоцитів
ІЗЛ	– індекс зсуву лейкоцитів за М.І. Ябучинським
ІСН	– індекс стимуляції нейтрофілів
ІЛ-1 α	– інтерлейкін 1 альфа
ІЛ-1 β	– інтерлейкін 1 бета
ІЛ-4	– інтерлейкін 4
ІЛ-6	– інтерлейкін 6
ЛП	– лейкоінтоксикаційний індекс
А	– малоновий диальдегід
МПК	– мінімальна пригнічуюча концентрація
НСТ	– тест відновлення нітросинього тетразолію
НСТ-сп.	– спонтанний тест відновлення нітросинього тетразолію
НСТ-ст.	– стимульований тест відновлення нітросинього тест тетразолію
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
РКЛ	– різниця кількості каріоцитів в регіонарних і контрлатеральних лімфатичних вузлах
РМЛ	– різниця маси регіонарного і контрлатерального лімфатичного вузлів
РУК	– розеткоутворюючі клітини
ФАН	– функціональна активність нейтрофілів
ФІ	– фагоцитарний індекс
ФНП- α	– фактор некрозу пухлин альфа
ФРІС	– формула розладів імунної системи
ФРН	– функціональний резерв нейтрофілів
ФЧ	– фагоцитарне число
С3	– компонент комплементу С3
С4	– компонент комплементу С4
SIg	– секреторний імуноглобулін

Підписано до друку 02.05.2019 р. Замовл. № 150.
Формат 60x90 1/16 ум. друк. арк. 2,0 друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

