

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА**

МАКСИМ'ЮК ВІТАЛІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК: 616.37-002.1-092-07-085

**ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ
ТА НОВІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ
ПЕРЕБІГУ І ЛІКУВАННЯ
(експериментально-клінічне дослідження)**

14.01.03 – хірургія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Вінниця – 2015

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор **Полянський Ігор Юлійович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри хірургії.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Шапринський Володимир Олександрович**, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри хірургії № 1;

доктор медичних наук, професор **Ничитайло Михайло Юхимович**, Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, заступник директора, завідувач відділом лапароскопічної хірургії та холелітіазу, заслужений лікар України, лауреат Державної премії України;

доктор медичних наук, професор **Андрющенко Віктор Петрович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри загальної хірургії.

Захист дисертації відбудеться “_____” _____ 2015 року о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розіслано “_____” _____ 2015 р.

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

С.Д. Хімич

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на вагомі досягнення у вивченні різних аспектів гострого панкреатиту, питання його діагностики, прогнозування перебігу та лікування і сьогодні не втрачають медичного та соціального значення (А.І. Годлевський та співавт., 2014; М.Ю. Ничитайло та співавт., 2014; J. Bakker et al., 2014). Захворюваність на гострий панкреатит (ГП) продовжує зростати і коливається у межах від 10,8 до 13 випадків на 100 тис. населення у рік, що становить 12–20% від загальної кількості хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини (В.П. Андрющенко та співавт., 2013; В.В. Петрушенко та співавт., 2014; P.A. Banks et al., 2013). У 15–25% випадків перебіг ГП супроводжується розвитком панкреонекрозу, летальність при різних формах якого коливається від 24 % до 92% і не має тенденції до зниження (В.В. Міщенко та співавт., 2013; В.О. Шапринський, М.С. Комаровський, 2014; T.L. Vollen, 2012).

Однією з основних причин незадовільних результатів лікування гострого некротичного панкреатиту (ГНП) та його ускладнень є недостатнє вивчення особливостей механізмів їх розвитку (О.Є. Каніковський та співавт., 2013; І.Я. Дзюбановський, 2014; R. Sah et al., 2013). У наукових дослідженнях, присвячених цим питанням, розглядаються лише певні ланки патогенезу, що не дає можливості комплексно оцінити характер патологічних змін, а це зумовлює, у свою чергу, складність адекватного вибору патогенетично обґрунтованих методів консервативного та хірургічного лікування.

Характер розвитку ГП та його ускладнень безпосередньо залежить від спроможності механізмів антиферментного захисту, реалізація яких значною мірою визначається генетичними факторами (D. Whitcomb, 2013; P. Rai et al., 2014). Однак серед багатьох чинників, які сприяють розвитку та прогресуванню ГП, саме генетично детерміновані предиктори захворювання є найменше вивченими. За результатами сучасних генетичних досліджень визначено ряд мутацій, які розглядаються як основні фактори спадкової схильності до панкреатиту. З-поміж останніх особлива увага приділяється трансверсіям генів катіонічного трипсиногену (PRSS1) та панкреатичного інгібітору трипсину (SPINK1), які супроводжуються розладами генетично детермінованих механізмів внутрішньоацинарної інактивації трипсину (J. La Rusch et al., 2012; J. Rosehdahl et al., 2013; B. Harrison et al., 2014). Проте вплив таких спадкових чинників на характер розвитку клінічного перебігу ГП та його ускладнень залишається практично не вивченим.

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної хірургії є питання ранньої діагностики ГП, яка повинна передбачати оцінку характеру морфологічних змін панкреатичної паренхіми (С.Д. Хіміч, 2011; L. Vonfrate et al., 2014; M.C. van Baal et al., 2014). На жаль, більшість прийнятих діагностичних критеріїв стосуються здебільшого стратифікації тяжкості ГП і не дозволяють точно оцінювати характер та поширеність ураження підшлункової залози (ПЗ). Також дуже важливою є проблема достовірного прогнозування клінічного перебігу ГП (О.М. Литвиненко та співавт., 2013; В.І. Русин та співавт., 2013; E.L. Aitken et al., 2014; I.P. Gomatos et al., 2014). Запропоновані прогностичні шкали здебільшого спрямовані на визначення ризику летальних наслідків ГП і не дозволяють вірогідно передбачати характер розвитку захворювання та його ускладнень. Окрім того, теперішні прогностичні критерії та

системи не передбачають оцінки впливу на перебіг ГП кандидатних спадкових факторів, що суттєво обмежує ефективність прогнозування.

Незважаючи на активне впровадження новітніх схем консервативної терапії ГП та високотехнологічних методик хірургічних втручань, проблема адекватного вибору лікувальної тактики у разі різних форм ГП залишається предметом численних дискусій (В.М. Копчак та співавт., 2013; П.Д. Фомін, О.Б. Матвійчук, 2014). При цьому найбільш актуальними є питання визначення показів до проведення первинних та повторних хірургічних інвазій, термінів їх виконання, вибору способу, обсягу та методів оперативних втручань залежно від патоморфологічної форми ГНП, його поширеності та характеру ускладнень (В.В. Бойко та співавт., 2013; E. de-Madaria, 2014; M. Suzuki et al., 2014).

Результати хірургічного лікування хворих на ГНП значною мірою залежать від ефективності дренування гнійно-некротичних вогнищ та забезпечення умов для адекватного локального впливу на уражені тканини (М.Д. Желіба та співавт., 2010; П.Г. Кондратенко и соавт., 2013; І.А. Криворучко та співавт., 2014). Однак теперішні методи не дозволяють здійснювати ефективну пролонговану антиферментну і антибактеріальну дію на паренхіму ПЗ та парапанкреатичні тканини, що значно знижує ефективність їх клінічного застосування.

Усе це зумовлює актуальність досліджень, спрямованих на вивчення особливостей механізмів розвитку та прогресування ГП, визначення генетично детермінованих предикторів його несприятливого перебігу, що дозволить розробити нові ефективні способи діагностики та прогнозування, патогенетично обґрунтовані методи комплексного лікування і профілактики ускладнень згаданого захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі хірургії Буковинського державного медичного університету згідно з планом наукових досліджень і є фрагментом комплексної наукової роботи «Нові підходи до діагностики і лікування гострого панкреатиту та його ускладнень» (номер державної реєстрації 0111U006497). Автор є відповідальним виконавцем роботи й виконав фрагменти, які стосуються дослідження патогенезу ГП, вивчення генетично детермінованих предикторів його несприятливого перебігу, діагностики, прогнозування перебігу, лікування та профілактики ускладнень.

Тема дисертації затверджена Проблемною комісією МОЗ і НАМН України «Хірургія» (протокол № 9 від 6 грудня 2011 року).

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих на гострий панкреатит шляхом вивчення механізмів його розвитку в експерименті, визначення генетично детермінованих предикторів несприятливого перебігу, напрацювання нових інформативних способів діагностики, вірогідного прогнозування, розробки ефективних методів комплексного лікування та профілактики ускладнень.

Завдання дослідження:

1. Напрацювати в експерименті модель ГНП, яка б дозволяла адекватно відтворювати розвиток панкреонекрозу та його ускладнень, дослідити основні чинники виникнення і прогресування деструктивних змін у ПЗ та запального процесу навколишніх тканин.

2. Дослідити основні патогенетичні чинники ферментемії на різних стадіях розвитку ГП.
3. Визначити діагностичну й прогностичну значущість лабораторних та інструментальних методів дослідження в оцінці характеру ураження ПЗ та розвитку ускладнень ГП.
4. Вивчити можливість прогнозування розвитку ГП з оцінкою впливу генетично детермінованих предикторів його несприятливого перебігу.
5. Напрацювати алгоритми хірургічної тактики залежно від прогнозу важкості клінічного перебігу ГП, його морфологічної форми та характеру ускладнень.
6. Оптимізувати консервативну терапію ГП залежно від прогнозу характеру його клінічного перебігу та виникнення ускладнень.
7. Удосконалити теперішні та напрацювати нові методи хірургічного лікування ГП та його ускладнень.
8. Оцінити ефективність розробленого підходу до діагностики, прогнозування та лікування ГП і його ускладнень.

Об'єкт дослідження: різні форми гострого панкреатиту та його ускладнення.

Предмет дослідження: R122H-поліморфізм гена PRSS1, N34S-поліморфізм гена SPINK1, механізми розвитку гострого панкреатиту, методи його діагностики, прогнозування перебігу, лікування, профілактики ускладнень.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, біохімічні, гістологічні, бактеріологічні, імуноферментний, імуногістохімічний, генетичний, спектрофотометричний, фотолюмінесцентний, інструментальні (рентгенологічний, ультрасонографічний, комп'ютерна томографія, ендоскопічний, лапароскопічний), математичний, статистично-аналітичний.

Наукова новизна одержаних результатів. Робота є комплексним дослідженням патогенезу, діагностики, прогнозування перебігу та лікування ГП, у результаті проведення якого одержано нові наукові дані, як от:

- вперше вивчено дистрибуції R122H-поліморфізму гена PRSS1 та N34S-поліморфізму гена SPINK у жителів Чернівецької області, які страждають на ГП, досліджено асоціативні зв'язки носійства сприятливих та мутаційних генотипів з етіологією захворювання, важкістю його клінічного перебігу, морфологічною формою та характером ускладнень. Доведено, що наявність несприятливих R122H- (27,3% осіб) і H122H-поліморфізму (8,0% осіб) гена PRSS1 та S34S-поліморфізму (3,4% осіб) гена SPINK1 асоціюється з розвитком важкого клінічного перебігу ГП (76,1% осіб), поширеного панкреонекрозу (42,0% осіб) та швидким формуванням його гнійно-некротичних ускладнень (64,7% осіб);

- вперше доведено роль процесів окиснювальної модифікації білків у механізмах розвитку та прогресування ГНП, яка визначається зростанням їх активності у панкреатоцитах на 351,0%, гепатоцитах – на 164,8%, альвеолоцитах – на 144,7% та ендотеліоцитах – на 180,6%, що є одним з провідних механізмів їх ураження;

- вперше показано фазність змін активності фібринолітичної системи під час ГНП – зростання впродовж перших 24 год. його розвитку фібринолітичної активності панкреатичної паренхіми на 21,4%, що є одним з механізмів поширення патологічного ураження ПЗ, із подальшим істотним зниженням цього показника на

51,6%, що супроводжується розвитком локального тромбоутворення у тканинах і сприяє поглибленню їх некротичного ураження;

- вперше показано залежність змін оптичних властивостей плазми веннозної крові від характеру ураження панкреатичної паренхіми – під час гострого набрякового панкреатиту спостерігається зростання її оптичної густини на довжині хвилі $\lambda = 280$ нм понад 0,63 од., а у разі поширеного панкреонекрозу спостерігається зниження цього показника до 0,49 од. і менше та зсув максимальних показників потужності флуоресценції плазми на довжину хвилі $\lambda = 466$ нм;

- вперше запропоновано нові алгоритми моделювання експертних медичних систем прогнозу ГП та розвитку його ускладнень математичними методами кластерного аналізу та відокремлення опуклих оболонок в евклідовому просторі R^n гіперплощиною, паралельною одній з гіперграней опуклих оболонок, що дозволяє підвищити точність прогнозування важкості клінічного перебігу ГП до 94,3%, розвитку панкреонекрозу – до 96,6%, формування його гнійно-некротичних ускладнень – до 97,7%;

- уточнено наукові дані про те, що провідними шляхами системної генералізації панкреатичних ферментів під час ГНП є венозний (ворітна печінкова і нижня порожниста вени) та лімфатичний – з подальшим їх надходженням у систему верхньої порожнистої вени, що засвідчується істотним зростанням упродовж перших 72 год. розвитку експериментального панкреатиту концентрації трипсину в крові ворітної печінкової вени на 200,2%, нижньої порожнистої – на 47,7%, верхньої порожнистої – на 138,5%, ліпази – на 339,0%, 184,8% і 385,3% відповідно та α -амілази – на 208,3%, 119,2% і 207,1% відповідно;

- розширено наукові поняття про те, що розвиток та прогресування ГНП в експерименті характеризується ініціацією як місцевих антиферментних чинників, що підтверджується вірогідним зростанням у паренхімі ПЗ концентрації α_2 -МГ на 46,2% та α_1 -АТ – у паренхімі печінки й легень на 29,4% і 18,9% відповідно, так і системних механізмів антипротеазного захисту, про що свідчить зростання рівнів α_2 -МГ у крові ворітної печінкової вени на 56,5% та α_1 -АТ – у крові нижньої порожнистої вени на 61,8%;

- науково обґрунтовано лікувальну тактику при різних формах ГП, яка включає диференційований вибір комплексного лікування на підставі виділення осіб з генетично детермінованими розладами внутрішньоацинарної інактивації трипсину та високим ризиком розвитку важкого перебігу ГП і його ускладнень, уточнено покази до проведення хірургічного лікування, обґрунтовано критерії вибору способів хірургічної інвазії залежно від морфологічної форми захворювання та характеру його ускладнень.

Практичне значення одержаних результатів. Основні положення роботи науково обґрунтовують доцільність та ефективність напрацьованих алгоритмів вибору лікувальної тактики, методів діагностики, прогнозування перебігу, лікування та профілактики ускладнень ГП. У результаті наукових досліджень створено та запроваджено у практичну діяльність органів охорони здоров'я:

- методи спектрофотометричної діагностики різних форм ГП шляхом визначення оптичної густини плазми веннозної крові на довжині хвилі $\lambda = 280$ нм, чутливість і специфічність яких становлять 87,9% і 73,1% (патенти на корисну

модель № 62667 UA, бюл. № 17 від 12.09.11; № 62380 UA, бюл. № 16 від 25.08.11; № 66933 UA, бюл. № 2 від 25.01.12);

- спосіб фотолюмінесцентної діагностики панкреонекрозу, який полягає у виявленні зсуву максимальних показників потужності флуоресценції плазми венозної крові на довжину хвилі $\lambda = 466$ нм, чутливість і специфічність якого складають 90,1% і 83,3% відповідно (патент на корисну модель № 75924 UA, бюл. № 24 від 25.12.12);

- ультрасонографічну діагностичну шкалу, клінічне застосування якої дозволяє підвищити інформативність діагностики панкреатогенних відмежованих гнійників очеревинної порожнини до 91,7%;

- способи прогнозування перебігу ГП, які передбачають оцінку впливу на розвиток захворювання кандидатних спадкових чинників – мутаційних R122H-, H122H- та S34S-генотипу (патенти на корисну модель № 68121 UA, бюл. № 5 від 12.03.12; № 68811 UA, бюл. № 7 від 10.04.12);

- експертні медичні системи прогнозування важкості клінічного перебігу ГП та розвитку його ускладнень шляхом застосування математичних методів кластерного аналізу з відокремленням опуклих оболонок, діагностична чутливість та специфічність яких складають 87,5% і 94,3% та 78,0% і 97,7% відповідно;

- спосіб профілактики розвитку печінкової недостатності під час ГП, який полягає у здійсненні пролонгованої ендопортальної інфузії інгібіторів протеолітичних ферментів (патент на корисну модель № 62364 UA, бюл. № 16 від 25.08.11), що дозволяє ефективно запобігати генералізації панкреатичних ензимів венозним портальним шляхом та реалізації їх дистанційного патологічного впливу;

- спосіб комбінованої ендолімфатичної терапії ГП шляхом введення лікарських середників у катетери, які підводяться в парієтальні та вісцеральні лімфатичні колектори (патент на корисну модель № 95814 UA, бюл. № 1 від 12.01.15);

- спосіб локального підведення до ПЗ та парапанкреатичних тканин антиферментних, антибактеріальних і антиагрегантних препаратів, що дозволяє пригнічувати протеолітичну та фібринолітичну активність панкреатичної паренхіми на 28,4% та 17,9% відповідно (патент на корисну модель № 66673 UA, бюл. № 1 від 10.01.12);

- методики пролонгованого дренивання сальникової сумки шляхом застосування розроблених дренажних конструкцій (патенти на корисну модель № 24832 UA, бюл. № 13 від 27.08.07; № 62379 UA, бюл. № 16 від 25.08.11; № 66934 UA, бюл. № 2 від 25.01.12);

- методика пролонгованої санації очеревинної порожнини шляхом здійснення активної подачі антисептичних розчинів, підтримки їхньої експозиції та активної евакуації за допомогою розробленого ірриго-аспіраційного пристрою, що дозволяє підвищити кліренс аеробної та анаеробної мікрофлори з перитонеального ексудату до 88,0% та 67,4% відповідно (патент на корисну модель № 94494 UA, бюл. № 21 від 10.11.14);

- способи марсупіалізації сальникової сумки (патент на корисну модель № 28280 UA, бюл. № 20 від 10.12.07) та оментопанкреатобурсосорбції у разі ГНП (патент на корисну модель № 30930 UA, бюл. № 6 від 25.03.08), тотальної пролонгованої перитонеосорбції (патент на корисну модель № 66654 UA, бюл. № 1

від 10.01.12) та тимчасового закриття операційної рани під час поширеного інфікованого панкреатогенного перитоніту (патент на корисну модель № 69250 UA, бюл. № 8 від 25.04.12);

- алгоритми вибору лікувальної тактики залежно від патоморфологічної форми ГП, важкості його перебігу й характеру ускладнень, дистрибуцій R122H-поліморфізму гена PRSS1 та N34S-поліморфізму гена SPINK1.

Науково обґрунтована тактика лікування хворих на ГП дозволила знизити частоту виникнення панкреатичних нориць та арозивних кровотеч на 25,7% та 31,0% відповідно, зменшити кількість післяопераційних ускладнень з 31,6% до 12,5%, скоротити тривалість стаціонарного лікування хворих на вогнищевий панкреонекроз на 8 ліжко-днів, знизити летальність при поширеному панкреонекрозі з 30,0% до 14,3%.

Результати роботи впроваджено в практику наукових досліджень та навчальний процес кафедр хірургії, загальної хірургії, хірургії та урології, анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії, анестезіології та реаніматології, сімейної медицини, патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету МОЗ України; кафедри хірургії Івано-Франківського національного медичного університету; кафедр оптики і спектроскопії та системного аналізу і страхової та фінансової математики Чернівецького національного університету імені Ю. Федьковича, а також у клінічну практику лікувальних установ міст Чернівців, Івано-Франківська, Тернополя, Хмельницького, центральних районних лікарень Чернівецької, Івано-Франківської, Львівської та Кіровоградської областей, що засвідчують відповідні акти впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою науковою працею автора. Здобувачу належить ідея, визначення шляхів вирішення цієї науково-прикладної проблеми. Він особисто вивчив патогенез ГП, виробив методи його лікування та профілактики ускладнень, а також експериментально апробував їх. Більшість операційних втручань здійснено здобувачем, або з його участю. Дисертант особисто проаналізував клінічний матеріал, брав безпосередню участь у клінічній апробації запропонованих ним методів діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнень цього захворювання. Здобувач самостійно опрацював одержані результати, статистично їх обчислив, проаналізував та узагальнив, сформулював висновки та практичні рекомендації, написав усі розділи дисертації та автореферату, підготував статті до друку. Результати дослідження висвітлено в наукових працях, опублікованих особисто та в співавторстві.

Апробація роботи. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження викладено на наукових форумах різного рівня: II Всеукраїнській науково-практичній конференції «Використання фізичних факторів у хірургії» (Чернівці, 2006); Науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю з дня народження Б.О. Мількова (Чернівці, 2007); X-lea Congres al Asociatiei Chirurgilor «Nicolae Anestiadi» din Republica Moldova (Chisinau, 2007); XXII-ому з'їзді хірургів України (Вінниця, 2010); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 2011); IV Українській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми хірургічної гастроентерології» (Донецьк-Святогірськ, 2011); науково-практичній конференції з

міжнародною участю «Актуальні питання клінічної хірургії» (Дніпропетровськ, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гострий перитоніт у сучасній хірургії», присвяченій 80-річчю від дня народження професора Б.О. Мількова (Чернівці, 2012); науково-практичній конференції «Прикарпатський хірургічний форум» (Івано-Франківськ-Яремча, 2012); Congresul III International al SARRM (Chisinau, 2012); II Науково-практичній конференції «Актуальні питання медицини залізничного транспорту» (Вінниця, 2012); The XIX-th session of the Balkan medical days and the second congress of emergency medicine of the republic of Moldova (Chisinau, 2013); науково-практичній конференції «Актуальні питання хірургії», присвяченій 75-річчю від дня професора Ф.Г. Кулачека (Чернівці, 2013); міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (Київ, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання гострого перитоніту та поєднаної патології», присвяченій 60-річчю від дня народження професора І.Ю. Полянського (Чернівці, 2014); міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі» (Київ, 2014); науково-практичній конференції «II Прикарпатський хірургічний форум» (Яремча, 2014); підсумкових наукових конференціях співробітників БДМУ (Чернівці, 2008–2015 рр.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 70 робіт (одноосібно – 17), з яких 33 – у фахових виданнях України (одноосібно – 9) та 9 – у закордонних журналах (одноосібно – 1), одержано 18 патентів України.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 488 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, семи розділів, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 120 таблицями та 152 рисунками. Список використаних джерел включає 508 бібліографічних описів, з яких 233 – кирилицею та 275 – латиницею. Обсяг ілюстрацій, таблиць, списку використаних джерел становить 208 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Робота має експериментально-клінічний характер.

Об'єктом експериментальних досліджень стали 133 статевозрілі кролі породи Сірій велетень вагою від 8 до 10 кг та 50 білих нелінійних статевозрілих щурів масою від 180 до 200 г. Комісія з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (протокол № 4 від 18 грудня 2014 р.) встановила, що робота виконана з дотриманням основних морально-правових правил проведення клінічно-експериментальних медичних наукових досліджень.

Моделювання ГП проводили за розробленою методикою, суть якої полягає у повному перев'язуванні головної панкреатичної протоки з подальшим ін'єкційним введенням в усі відділи ПЗ розчину жовчі з трипсином (патент на корисну модель № 66667 UA, бюл. № 1 від 10.01.2012).

Клінічний матеріал склали 408 хворих на різні форми ГП віком від 18 до 84 років, з яких у 250 (61,3%) діагностовано гострий набряковий панкреатит, а в 158

(38,7%) – панкреонекроз, з них у 62 (39,2%) – вогнищевий неінфікований, у 30 (19,0%) – вогнищевий інфікований, у 29 (18,4%) – поширений неінфікований, у 37 (23,4%) – поширений інфікований. Чоловіків було 187 (43,9%), жінок – 239 (56,1%).

Хворих розділяли на дві групи: група порівняння та основна група. До групи порівняння увійшли 196 хворих, лікування яких здійснювалось згідно з діючими стандартами та клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим на ГП. Основну групу склало 212 хворих, у яких застосовували напрацьовані підходи до оптимізації діагностики, прогнозування та комплексного лікування різних форм ГП і його ускладнень.

Загальний аналіз крові досліджували на гематологічному аналізаторі «Celtrac – 11» фірми «Ваер» (Австрія). Біохімічні дослідження крові проводились на аналізаторі «Ultra» фірми «Копе» (Фінляндія) за допомогою стандартних реактивів.

Активність трипсину у венозній крові та гомогенатах тканин визначили за методом В.Ф. Erlander et al. (1961) у модифікації В.А. Шатерникова (1966), ліпази – колориметричним методом за Р. Fossati et. al. (1992), амілази – за методом W.T. Caraway (1959).

Рівень α_1 -антитрипсину (α_1 -АТ) й α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ) у сироватці венозної крові та тканинах визначили за методом К.Н. Веремеєнко и соавт. (1988).

Алелі поліморфних ділянок третього екзона гена PRSS1 вивчали шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферичної крові, стабілізованої ЕДТА як антикоагулянту («Merk®», Німеччина), із подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на програмованому ампліфікаторі «Amplify – 4L» (Росія) з індивідуальною температурною програмою для специфічних праймерів: sense (5'-GGTCCTGGGTCTCATACCTT-3'), antisense (5'-GGGTAGGAGGCTTCACACTT-3').

Для дискримінації мутаційного Н122-алелю гена PRSS1 використовували ендонуклеазу рестрикції *AflIII* згідно з інструкцією («Fermentas®», Німеччина). Продукти ПЛР аналізували за допомогою електрофорезу в 3% агарозному гелі з трисборатним буфером концентрованим з бромідом етидію. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача із застосуванням маркера молекулярних мас 100-1000 bp («СибЭнзим», Росія).

Вивчення N34S-поліморфізму третього екзона гена SPINK I проводили за наведеною методикою зі застосуванням рестрикційної ендонуклеази *PstI* та специфічних праймерів: sense 5'-CAATCACAGTTATCCCCAGAG-3', antisense 5'-GTTTGCTTTTCTCGGGGTGAG-3'.

Фібринолітичну та протеолітичну активність плазми крові і тканин визначали за методикою О.Л. Кухарчука (1996).

Рівень молекул середньої маси (МСМ) визначали за скринінг-методом Н.И. Габриэлян и соавт. (1985).

Ступінь окиснювальної модифікації білків (ОМБ) плазми крові оцінювали за методом І.Ф. Мецишена (1999).

Визначення ОМБ у тканинах ПЗ, печінки та легень проводили за оригінальною методикою І.С. Давиденка (2012).

Вміст малонового альдегіду в еритроцитах визначали методом И.Д. Стальной, Т.Г. Горишвили (1977); активність церулоплазміну [КФ1.16.3.1] у сироватці крові – методом М.І. Ревіна (1982).

Співвідношення активності факторів антиоксидантного захисту та процесів ліпопероксидації крові проводили шляхом визначення інтегрального показника (коефіцієнт К) за методом Е.В. Чуянової (2009).

Вміст фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкінів (ІЛ) 2, 6, 10 у плазмі крові досліджували на імуноферментному аналізаторі АИФР-01 «Униплан» (Росія) реактивами фірми «Biosource» (Бельгія).

Баланс співвідношення про- та протизапальних цитокінів оцінювали шляхом математичного визначення відсоткової долі одного з досліджуваних показників у загальній сумі всіх показників за методом В.В. Греченко (2011).

Оптичну густину плазми венозної крові (ОГПВК) вимірювали на спектрофотометрі СФ – 4А у діапазоні хвиль $\lambda = 255-320$ нм (С.Г. Гуминецкий, 1995).

Спектри люмінесценції плазми крові визначали шляхом опромінення монохроматичним лазерним променем, джерелом якого був аргонний лазер ЛГН-503, що випромінює довжиною хвилі $\lambda = 458$ нм із потужністю 200 мВт. Для розшифрування спектра люмінесценції як еталонне джерело випромінювання використовували температурну лампу ТРШ 2850 – 3000 (Ю.В. Посудин, 1985).

Мікробіологічні дослідження проводились бактеріологічним і мікологічним методами з виділенням та ідентифікацією чистих культур збудника до роду і виду, включаючи визначення кількісного та видового складу мікрофлори в перитонеальному ексудаті та уражених тканинах. Концентрацію мікроорганізмів виражали в логарифмах (lg) колонійутворюючих одиниць (КУО) у 1 мл (lg КУО/мл) або 1 г (lg КУО/г) забраного матеріалу (Р.Й. Сидорчук, 1997).

З метою вивчення антиферментних та антибактеріальних властивостей ентеросгелю, обробленого запропонованим способом, визначали показники сорбції перитонеального ексудату та елімінації панкреатичних ферментів і мікроорганізмів, які розраховували за формулою В.Д. Попова (1997).

Забарвлення гістологічних зрізів проводили гематоксилін-еозином, хромотропом водним голубим за Слінченко, бромфеноловим синім за Мікель-Кальво (И.В. Давыдовский, 1969).

Для оцінки ступеня тяжкості стану хворих на ГП застосовували шкали APACHE II (W.A. Knaus et al., 1985), SAPS (J.R. Le Gall et al., 1993), MODS (J.C. Marshall, 1995), SOFA (J.L. Vincent et al., 1996) а також визначення пульсолейкоцитно-температурного індексу інтоксикації (ПЛТІ) за С.Д. Хімічем (1992).

Оцінку характеру та поширеності патоморфологічних змін ПЗ і парапанкреатичних тканин проводили за даними КТ шляхом визначення індексу E.J. Balthazar et al. (1990).

Ультразвукове обстеження проводилось з використанням сонографічного апарату фірми «SIEMENS» з датчиками 3,5 і 5 мГц у двох режимах: 3D-режим і режим кольорового доплерівського картування.

Розрахунок діагностичної значущості методів дослідження проводили шляхом визначення їх діагностичної чутливості, специфічності, точності й ефективності (С. Гланц, 1990; Р. Глетчер и соавт., 1998).

Статистичне обчислення результатів досліджень проводили з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703) та програми для статистичного обчислення Statgraphics Plus 5.1 Enterprise edition (©Statistical Graphics corp., 2001). Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критеріїв Шапіро-Вілкі та Колмогорова-Смирнова (А.Т. Мармоза, 2004). Для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували критерії Стьюдента-Фішера, Уїлкоксона та Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Порівняння якісних параметрів проводили шляхом застосування точного критерію Фішера (С. Гланц, 1999). Статистичну залежність між величинами перевіряли за допомогою кореляційного та регресійного аналізів. Вплив факторів визначали за допомогою дисперсійного та дискримінантного аналізів (В.К. Сергиенко, И.Б. Боднарева, 2001).

Побудову алгоритмів моделювання експертних медичних прогностичних систем проводили із застосуванням математичних методів кластерного аналізу та відокремлення опуклих оболонок в евклідовому просторі R^n гіперплощиною, паралельною одній з гіперграней опуклих оболонок (М.А. Іванчук, 2013).

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що моделювання ГП шляхом перев'язки головної панкреатичної протоки з подальшим уведенням введенням у тканини ПЗ розчину медичної жовчі з трипсином забезпечує адекватне відтворення механізмів розвитку та прогресування поширеного панкреонекрозу, його місцевих і системних проявів.

Ініціація ГП характеризується зростанням активності в панкреатичній паренхімі не тільки трипсину (на 48,8%, $p < 0,001$), а й індукованих ним протеаз, доказом чого є підвищення її протеолітичної активності (за азоальбуміном на 81,1%, $p < 0,001$; за азоказеїном на 27,0%, $p < 0,05$; за азоколагеном на 61,8%, $p < 0,001$), що є одним із провідних механізмів некротичного ураження тканин ПЗ.

Розвиток автокаталітичного ушкодження панкреатичної паренхіми супроводжується розповсюдженням активованих ферментів ПЗ із первинного вогнища по організму. При цьому провідними шляхами поширення панкреатичних ензимів є система ворітної печінкової та нижньої порожнистої вен, а також лімфатична система, через яку ферменти надходять у кров плечеголовної вени та систему верхньої порожнистої вени. Це підтверджується зростанням упродовж перших 72 год. розвитку експериментального панкреатиту концентрації трипсину в крові ворітної печінкової вени на 200,2% ($p < 0,001$), нижньої порожнистої – на 47,7% ($p < 0,001$), верхньої порожнистої – на 138,5% ($p < 0,001$), ліпази – на 339,0% ($p < 0,001$), 184,8% ($p < 0,001$) та 385,3% ($p < 0,001$) відповідно та α -амілази – на 208,3% ($p < 0,001$), 119,2% ($p < 0,001$) і 207,1% ($p < 0,001$) відповідно.

У відповідь на розвиток автокаталітичного ураження тканин ПЗ та генералізації панкреатогенних альтераційних чинників відбувається ініціація як місцевих антиферментних чинників, що підтверджується вірогідним зростанням у панкреатичній паренхімі концентрації α_2 -МГ (з $5,11 \pm 0,17$ до $7,47 \pm 0,38$ г/л, $p < 0,001$) та α_1 -АТ – у паренхімі печінки (з $133,93 \pm 0,55$ до $173,31 \pm 2,75$ мкмоль/л, $p < 0,001$) і легень (з $144,68 \pm 0,87$ до $172,04 \pm 2,41$ мкмоль/л, $p < 0,001$), так і системних механізмів антипротеазного захисту, про що свідчить зростання рівнів α_2 -МГ у крові ворітної печінкової вени (з $1,38 \pm 0,10$ до $2,16 \pm 0,39$ г/л, $p < 0,01$) та α_1 -АТ – у крові нижньої порожнистої вени (з $50,11 \pm 1,03$ до $81,06 \pm 3,14$ г/л, $p < 0,001$). Однак з третьої доби

розвитку ГНП активність цих ключових тканинних та сироваткових факторів антипротеазного захисту вірогідно знижується. Такі зміни призводять до дисбалансу в системі протеолізу, який характеризується зростаючим домінуванням протеолітичної агресії над компенсаторними можливостями місцевих та системних механізмів антипротеазного захисту, що супроводжується розвитком поширеного некротичного ураження ПЗ та генералізації панкреатогенних альтераційних чинників з подальшою реалізацією їх дистанційного ушкоджуючого впливу. Доказом цього є істотне зростання протеолітичної активності крові ворітної печінкової, верхньої й нижньої порожнистої вен за всіма колорогенними сполуками та вірогідне підвищення рівня МСМ у крові периферичного венозного русла.

Розвиток ГП упродовж перших 24 год. з часу моделювання характеризується вірогідним зростанням фібринолітичної активності панкреатичної паренхіми на 21,4% ($p < 0,05$), що перешкоджає відмежуванню вогнища її первинної альтерації та є одним із провідних механізмів поширення патологічного процесу. У подальшому виявляється істотне зниження активності тканинного фібринолізу на 51,6% ($p < 0,01$) з розвитком гіперкоагуляції, ішемії та локального тромбоутворення в ураженій паренхімі ПЗ, що сприяє поглибленню її некротичного ураження.

Упродовж перших п'яти діб з часу моделювання ГНП спостерігається виражена активація процесів пероксидації ліпідів та білків, що підтверджується підвищенням у крові концентрації малонового альдегіду на 252,3% ($p < 0,001$) та ОМБ – на 268,8% ($p < 0,001$). Паралельно спостерігається зниження рівня церулоплазміну на 169,2% ($p < 0,001$) та інтегрального показника антиоксидантного захисту – з $18,00 \pm 1,71$ до $7,02 \pm 1,22$ ($p < 0,001$), що свідчить про порушення редокс-рівноваги. Виникнення такого дисбалансу характеризується істотним зростанням активності ОМБ у панкреатоцитах, гепатоцитах й альвеолоцитах (коефіцієнт R/V зростає на 351,0%, 164,8% та 144,7% відповідно, $p < 0,001$), що є одним із провідних механізмів їх ураження. Окрім того, суттєве зростання ОМБ виявляється і в ендотеліоцитах судин ПЗ, печінки та легень (коефіцієнт R/V зростає на 180,6%, 168,6% та 151,5% відповідно, $p < 0,001$), що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, яка є провідним чинником вторинного ураження цих органів.

Розвиток експериментального некротичного панкреатиту супроводжується змінами цитокинової системи – зростанням упродовж перших 72 год. у плазмі крові вмісту як прозапальних (TNF- α – з $50,08 \pm 22,17$ до $555,32 \pm 139,57$ пкг/мл, $p < 0,001$; ІЛ-2 – з $30,57 \pm 2,64$ до $191,98 \pm 51,22$ пкг/мл, $p < 0,01$), так і протизапальних цитокинів (ІЛ-10 – з $52,74 \pm 9,21$ до $141,26 \pm 42,18$ пкг/мл, $p < 0,05$) з подальшим розвитком дисбалансу цитокинового статусу. Такі зміни вказують на те, що вже з третьої доби розвитку ГНП відбувається ініціація механізмів запальної реакції, запуск яких супроводжується поглибленням деструктивних процесів в уражених тканинах.

Комплексний аналіз та узагальнення результатів експериментальних досліджень свідчать, що у розвитку і прогресуванні ГНП можна виділити 3 патогенетичні фази пошкоджень. *Перша фаза* характеризується запуском внутрішньоацинарних механізмів, які сприяють трансформації трипсиногена в трипсин, що призводить до некрозу панкреатоциту та виходу активованих ферментів у строму ПЗ. Це супроводжується ініціацією місцевих та системних механізмів ушкодження, які визначають *другу фазу*. Основу *третьої фази* складає

активація механізмів запальної реакції в уражених тканинах із вторинним інфікуванням, що призводить до розвитку гнійно-некротичних процесів у ПЗ та парапанкреатичних тканинах.

Виявлені механізми розвитку та прогресування ГП склали основу для напрацювання нових патогенетично обґрунтованих методів його лікування, ефективність застосування яких апробовано експериментальним шляхом.

У першій серії експериментальних досліджень вивчено доцільність та ефективність використання розроблених методів місцевого та регіонарного підведення медичних середників. Об'єктом досліджень стали 50 статевозрілих кролів породи Сірій велетень, у яких відтворювали ГНП. Тварин розділяли на 5 груп. Групу контролю склали тварини, у яких запропоновані методи лікування не застосовувались. У 2-й групі тварин використовували розроблений спосіб місцевого підведення до ПЗ та парапанкреатичних тканин катетера, через який здійснювали пролонговану інфузію антиферментних препаратів (патент на корисну модель № 66673 UA, бюл. № 1 від 10.01.12); у 3-й групі – за виробленою методикою виконували пролонговану ендопортальну інфузію антиферментних препаратів через катетер, що вводили у крайову вену великого сальника (патент на корисну модель № 62346 UA, бюл. № 16 від 25.08.11); у 4-й групі – застосовували розроблений спосіб комбінованої ендолімфатичної терапії ГП шляхом пролонгованої інфузії антиферментних препаратів у парієтальні та вісцеральні лімфатичні колектори (патент на корисну модель № 95814 UA, бюл. № 1 від 12.01.15); у 5-й групі – проводилось комплексне застосування запропонованих способів.

Встановлено, що застосування розроблених методів місцевого та регіонарного впливу під час ГНП дає змогу: знижувати концентрацію трипсину та ліпази у крові ворітної печінкової вени на 35,7% ($p < 0,001$) та 59,3% ($p < 0,001$) відповідно, верхньої порожнистої вени – на 19,3% ($p < 0,01$) та 57,0% ($p < 0,001$) відповідно, периферичної вени – на 43,2% ($p < 0,001$) та 60,8% ($p < 0,001$) відповідно; зменшувати протеолітичну та фібринолітичну активність панкреатичної паренхіми на 28,4% ($p < 0,001$) та 17,9% ($p < 0,01$) відповідно; знижувати рівень малонового альдегіду в периферичній крові на 30,0% ($p < 0,001$), ОМБ – на 37,8% ($p < 0,001$), МСМ – на 10,6% ($p < 0,05$); пригнічувати активність ОМБ у панкреатоцитах на 13,9% ($p < 0,01$), гепатоцитах – на 10,5% ($p < 0,05$), альвеолоцитах – на 8,3% ($p < 0,05$), ендотеліоцитах – на 17,4% ($p < 0,01$). Такі результати експериментальних досліджень засвідчили, що комплексне використання розроблених способів дає можливість ефективно пригнічувати агресивність автокаталітичного ураження ПЗ, зменшити прояви системної генералізації альтераційних чинників венозним і лімфатичним шляхами, запобігати реалізації їх дистанційного ушкоджуючого впливу. Це склало основу для клінічної апробації напрацьованих методик у хворих на ГНП.

У другій серії експериментальних досліджень вивчено ефективність застосування розроблених методів локального сорбційного, антиферментного й антибактеріального впливу на уражені тканини. З цією метою запропоновано застосування ентеросгелю, якому надавали антиферментні та антибактеріальні властивості шляхом його експозиції в розчині декасану з контрикалом (патент на корисну модель № 28280 UA, бюл. № 20 від 10.12.07). Для визначення ефективності запропонованого способу обробки сорбенту, проведено 5 серій стендових

досліджень. Виготовляли пористі контейнери з сорбентом, який обробляли різними способами, після чого висушували в сухожаровій шафі. Як дослідну суспензію використовували вміст нагноєної псевдокисти ПЗ хворого на ГНП. У пробірці серії № 1 розміщували необроблений ентеросгель, № 2 – експонований у декасані, № 3 – оброблений контрикалом, № 4 – експонований у розчині декасану з контрикалом. Суспензія серії № 5 слугувала контролем. Результати стендових досліджень засвідчили, що ентеросгель, оброблений розчином декасану з контрикалом, володіє вираженими сорбційними, антиферментними й антибактеріальними властивостями, які, за умов його розміщення у гнійному панкреатогенному ексудаті, зберігаються впродовж 48 год. При цьому в серії № 4 порівняно з серією № 1 показник елімінації трипсину був вищим на 62,4% ($p < 0,001$), *E. coli* – на 27,9% ($p < 0,001$), а *K. pneumoniae* – на 16,2% ($p < 0,01$).

Такі результати стендових досліджень склали основу для напрацювання нових способів локальної й тотальної пролонгованої перитонеосорбції під час ГНП (патенти на корисну модель № 30930 UA, бюл. № 6 від 25.03.08; № 66654 UA, бюл. № 1 від 10.01.12). Суть запропонованих способів полягала в місцевому підведенні до уражених тканин пористих біоінертних контейнерів, які містили ентеросгель з наданими антибактеріальними та антиферментними властивостями. Експериментальну апробацію розроблених способів перитонеосорбції проведено на 20 статевозрілих кролях породи Сирій велетень, у яких за напрацьованою методикою моделювали ГНП з розповсюдженим панкреатогенним інфікованим перитонітом. Встановлено, що в разі поширеного інфікованого панкреонекрозу місцеве підведення до поверхні ПЗ ентеросгелю, обробленого запропонованим способом, призводить до зниження активності в панкреатичній паренхімі трипсину та амілази на 12,4% ($p < 0,05$) і 15,6% ($p < 0,05$) відповідно, зменшення її протеолітичної активності за азоальбуміном та азоколагеном на 28,8% ($p < 0,05$) і 26,2% ($p < 0,05$) відповідно, а сумарної фібринолітичної активності – на 15,9% ($p < 0,05$). Застосування розробленого способу тотальної перитонеосорбції під час поширеного інфікованого панкреатогенного перитоніту дає змогу: знизити активність трипсину й амілази в ексудаті на 65,1% ($p < 0,001$) і 45,7% ($p < 0,001$) відповідно; зменшити рівень бактеріальної забрудненості очеревинної порожнини на 55,9% ($p < 0,001$); знизити активність трипсину в тканинах легень та печінки на 13,1% ($p < 0,05$) і 12,7% ($p < 0,05$) відповідно; зменшити рівень трипсину, амілази та МСМ у крові на 23,7% ($p < 0,05$), 27,5% ($p < 0,05$) і 20,4% ($p < 0,05$) відповідно. Такі результати експериментальних досліджень засвідчують, що застосування розроблених способів локального впливу в разі ГНП дозволяють ефективно запобігати прогресуванню автокаталітичного ураження ПЗ, реалізації місцевої та дистанційної ушкоджуючої дії панкреатичних ферментів, мікроорганізмів і їх токсинів. Це склало основу для клінічної апробації напрацьованих методик локального впливу у хворих з гнійно-некротичними ускладненнями ГНП.

Незважаючи на вагомі досягнення у вивченні ультраструктурних механізмів ГП, найменш дослідженою фазою його патогенезу є перша - внутрішньоацинарна фаза пошкодження. Відомо, що трипсин володіє унікальною здатністю до самоактивації, яка відбувається внаслідок відщеплення від його молекули активуючого гексапептиду (R. Dawra et al., 2011; S. Gaiser et al., 2011). За

результатами сучасних генетичних досліджень виявлено, що у фізіологічних умовах цей процес контролюється двома основними генетично детермінованими механізмами. Перший механізм визначається блокуванням активного центру трипсину секреторним панкреатичним інгібітором – SPINK1, синтез якого кодується геном 5-ї хромосоми (A. Boulling et al., 2011; D. Whitcomb et al., 2012). Другий механізм полягає в лізисі поліпептидного ланцюга трипсину катіонічним трипсиногеном – PRSS1, кодуючий ген якого знаходиться на 7-й хромосомі (J. LaRusch, D. Whitcomb, 2011). При цьому встановлено, що на 5-й хромосомі може траплятися мутація N34S (W. Wang et al., 2013; D. Whitcomb, 2013), а на 7-й хромосомі – трансверсія R122H (T. Athwal et al., 2014; K. Tremblay et al., 2014). Наявність таких мутацій може призводити до запуску неконтрольованого каскаду внутрішньоацинарної активації трипсину та трипсиніндукованих протеаз і, як наслідок, суттєво впливати на характер перебігу ГП у осіб з мутаційними генотипами. Однак таких досліджень на сьогодні практично не має.

З цією метою вивчено дистрибуції R122H-поліморфізму гена PRSS1 та N34S-поліморфізму гена SPINK1 у жителів Чернівецької області, які страждають на ГП, та досліджено асоціативні зв'язки носійства різних генотипів з його етіологією, важкістю клінічного перебігу, морфологічною формою та характером ускладнень.

У дослідженні взяло участь 88 осіб з різними формами ГП, котрим проводили визначення дистрибуцій R122H-поліморфізму гена PRSS1 та N34S-поліморфізму гена SPINK1. З-поміж них: 53 (60,23%) чоловіків та 35 (39,77%) жінок.

Електрофореграму продуктів ампліфікації під час дискримінації алелей поліморфних ділянок третього екзона гена PRSS1 наведено на рис. 1.

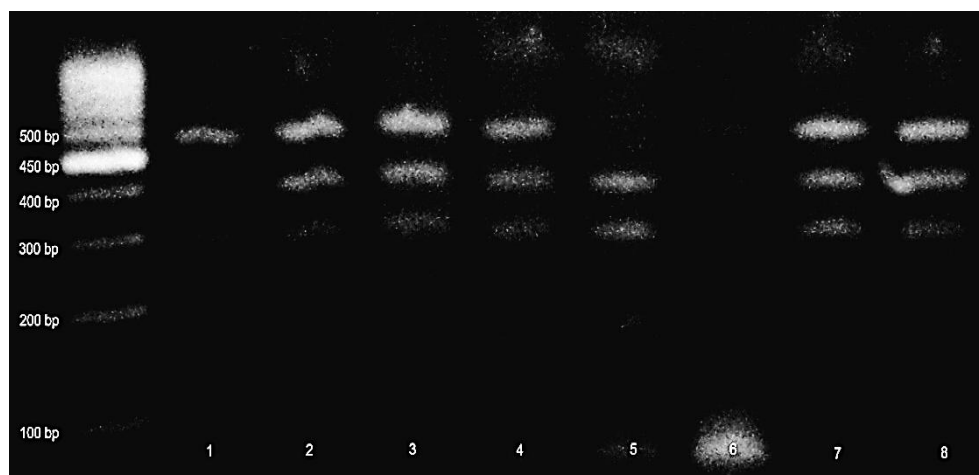


Рис. 1. Електрофореграма продуктів ампліфікації R122H-поліморфізму гена PRSS1: 1 – гомозигота за сприятливим типом (R122R-генотип); 2-4,7,8 – гетерозигота (R122H-генотип); 5 – гомозигота за мутаційним типом (H122H-генотип); 6 – негативний контроль.

Довжина амплікату R122H-поліморфізму гена PRSS1 становила 550 пар нуклеотидів (пн). За наявності в 122-кодоні третього екзона нуклеотидної послідовності гена PRSS1 аденіну, амплікат розщеплювався рестриктазою *Afl*III на фрагменти розмірами 440 і 365 пн. У випадку трансверсії G³⁶⁵→A сайт для рестрикції *Afl*III втрачався із появою фрагмента розміром 550 пн.

Під час дослідження дистрибуції генотипів R122H-поліморфізму гена PRSS1 встановлено, що у хворих на ГП частіше трапляється носійство сприятливого R-алеля (RR- і RH-генотипи 27,27% та 64,77%, відповідно), у разі меншої кількості патологічних HH-гомозигот (7,96% осіб). При цьому кількість гетерозиготних носіїв мутаційного RH-генотипу – 64,77% (57) осіб – вірогідно переважала кількість RR- та HH-гомозигот – 27,27% (24) та 7,96% (7) осіб відповідно ($p < 0,05$).

Електрофореграму продуктів ампліфікації під час дискримінації алелей поліморфних ділянок третього екзона гена SPINK I наведено на рис. 2.

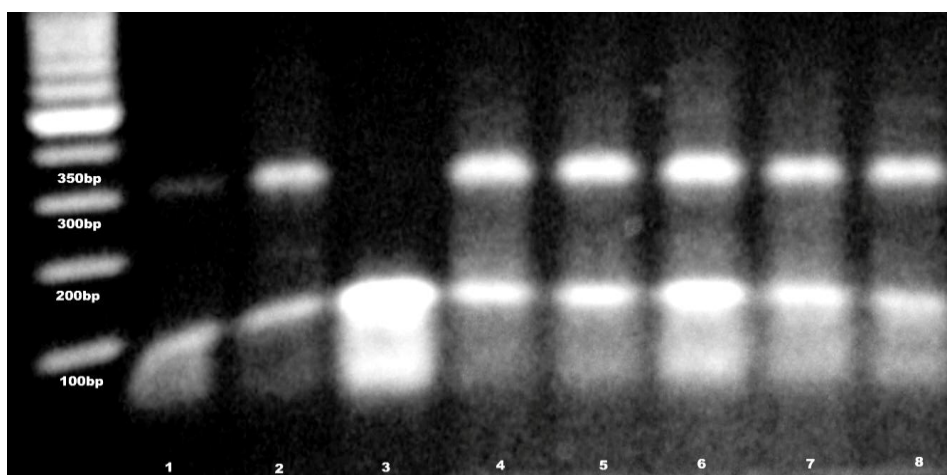


Рис. 2. Електрофореграма продуктів ампліфікації N34S-поліморфізму гена SPINK I: 1-2, 4-8 – гетерозиготні носії N34S-генотипу; 3 – гомозигота за мутаційним типом (S34S-генотип).

Довжина амплікату N34S-поліморфізму гена SPINK 1 становила 320 пн. За наявності в 34 кодоні третього екзона нуклеотидної послідовності цього гена аденіну амплікат розщеплювався рестриктазою *Pst*I на фрагменти розмірами 320 і 286 пн. У випадку трансверсії А→G сайт для рестрикції *Pst*I втрачався.

Під час дослідження дистрибуції генотипів N34S-поліморфізму гена SPINK1 у більшості хворих на ГП виявили наявність сприятливого «дикого» N-алеля («wild-type») (D. Whitcomb, 2013), Wt) – 69,32% (61) осіб, тоді як патологічний «мутантний» S-варіант ідентифікували у 30,68% (27) осіб. Гомозиготних носіїв «дикого» NN-генотипу (N34) було 42,05% (37) осіб, NS-гетерозигот (N34S) – 54,55% (48) осіб, а гомозиготних носіїв «мутантного» S-алеля (SS-генотип, 34S) – 3,40% (3) осіб.

Розподіл генотипів за поліморфними варіантами R122H гена PRSS1 та N34S гена SPINK1 серед обстежених хворих на ГП відповідав рівновазі Харді-Вайнберга.

Проведені генетичні дослідження склали основу для вивчення особливостей клінічного перебігу ГП у осіб з різними RH- та NS-генотипами. Встановлено, що у носіїв несприятливого H-алеля R122H-поліморфізму гена PRSS1 ймовірність важкого перебігу ГП з розвитком поширеного панкреонекрозу вірогідно вища, ніж у осіб зі сприятливим RR-генотипом (55,0% осіб проти 17,9% осіб, $\chi^2 = 9,274$, $p < 0,01$). В осіб з мутаційними RH- та HH-генотипом частіше виникають панкреатогенні абсцеси – (48,3% проти 21,4% осіб, $\chi^2 = 4,250$, $p < 0,05$) та поширений перитоніт (38,3% проти 7,15% осіб, $\chi^2 = 7,663$, $p < 0,01$). У носіїв S34S-поліморфізму гена SPINK1 ймовірність важкого перебігу ГП з розвитком поширеного панкреонекрозу

істотно вища, ніж в осіб зі сприятливими NN- та NS-генотипом (100% проти 21,7% осіб, $\chi^2 = 5,741$, $p < 0,05$), Результати досліджень дозволяють визначити мутаційні RH-, NH- та SS-генотипи як кандидатні спадкові фактори несприятливого перебігу ГП.

Надзвичайно актуальним у хворих з високим ризиком розвитку важкого перебігу ГП є питання його ранньої діагностики, невід'ємним завданням якої є оцінка морфологічних змін ПЗ, що складає основу для вибору лікувальної тактики.

З цією метою вивчено особливості змін спектрофотометричних та фотолюмінесцентних властивостей плазми венозної крові у хворих на різні форми ГП. Встановлено, що зростання ОГПВК понад 0,63 од. свідчить про гострий набряковий панкреатит, а зменшення цього показника нижче 0,48 од. вказує на поширений панкреонекроз. Такі результати склали основу для розробки трьох нових інформаційних способів спектрофотометричної діагностики різних форм ГП (патенти на корисну модель № 62667 UA, бюл. № 17 від 12.09.11; № 62380 UA, бюл. № 16 від 25.08.11; № 66933 UA, бюл. № 2 від 25.01.12). Також виявлено, що у разі поширеного панкреонекрозу спостерігається зміщення характерного піку інтенсивності флуоресценції на довжину хвилі $\lambda = 466$ нм, що дозволило напрацювати новий спосіб фотолюмінесцентної діагностики ГНП (патент на корисну модель № 75924, бюл. № 24 від 25.12.12), діагностична чутливість якого складає 90,1%, специфічність – 83,3%, точність – 88,2%, ефективність – 86,7%.

На основі комплексного аналізу результатів інструментального обстеження хворих на ГНП розроблено ультрасонографічні шкали, що дозволило підвищити інформативність доінтервенційної діагностики парапанкреатичних рідинних скупчень – до 84,0%, псевдокист ПЗ – до 85,7%, відмежованих гнійників - до 91,7%.

Однією з невирішених проблем сучасної хірургії є прогнозування важкості перебігу ГП та розвитку його ускладнень (В.А. Шуляренко та співавт., 2013; L. Vonfrate et al., 2014). При цьому теперішні прогностичні шкали не передбачають ймовірного впливу на характер розвитку ГП кандидатних спадкових факторів.

Для вирішення вказаної проблеми проведено статистичний аналіз 19 найбільш інформативних критеріїв ГП в осіб з різними дистрибуціями R122H- та N34S-генотипу. Виявлені відмінності склали основу для проведення кластерного аналізу, який здійснювали методом k-середніх з обчисленням евклідової метрики та методом середнього зв'язку з використанням метрики Вороніна (рис. 3).

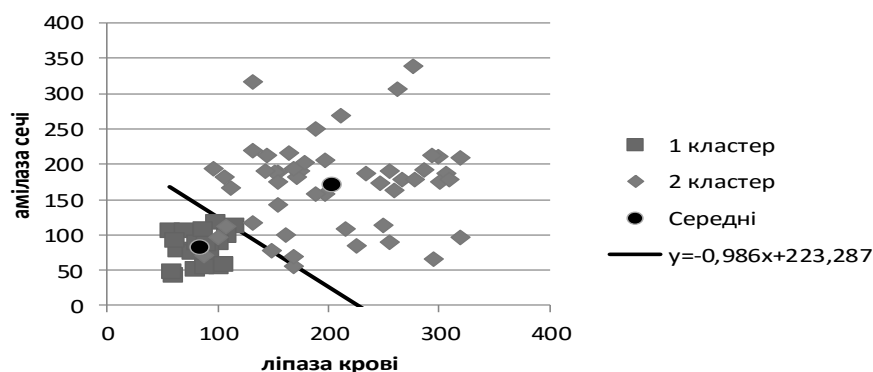


Рис. 3. Кластерний розподіл хворих зі сприятливими та мутаційними генотипами за ліпазою крові й амілазою сечі з відокремлюючою прямою.

Інформативність прогностичних критеріїв ГП оцінювали за допомогою функціоналу Кульбака. Це склало основу для розробки прогностичної шкали, що дозволяє за сумою балів вірогідно визначати осіб з високим ризиком важкого перебігу ГП.

З метою відокремлення груп хворих з різними прогностичними ступенями тяжкості ГП та точного прогнозування розвитку його ускладнень запропоновано алгоритм моделювання експертних медичних прогностичних систем шляхом відокремлення опуклих оболонок в евклідовому просторі R^n гіперплощиною, паралельною одній з гіперграней опуклих оболонок (рис. 4). Чутливість і специфічність напрацьованої експертної системи прогнозування важкості клінічного перебігу ГП та розвитку його ускладнень складають 87,5% і 94,3% та 78,0% і 97,7% відповідно. Це обґрунтовує доцільність клінічного застосування запропонованих підходів з метою високовірогідного прогнозування перебігу ГП й оптимізації тактики його лікування.

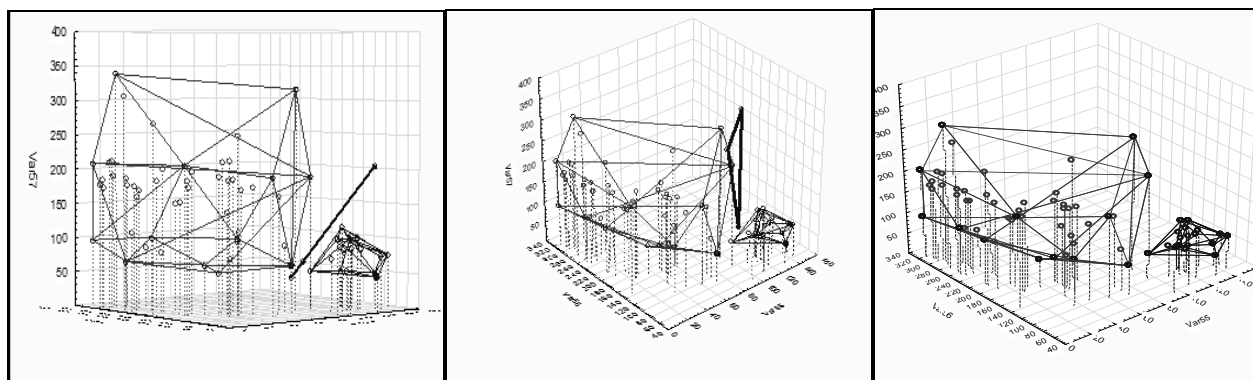


Рис. 4. Розподіл хворих зі сприятливими й мутаційними генотипами методом розділення опуклих оболонок гіперплощиною та їх відокремлення за найбільш інформативними прогностичними критеріями.

Виявлені особливості розвитку ГП на тлі генетично детермінованих розладів внутрішньоацинарної інактивації трипсину та запропоновані підходи до його діагностики і прогнозування склали основу для напрацювання нового алгоритму диференційованого вибору лікувальної тактики на підставі раннього виділення осіб з високим ризиком несприятливого перебігу захворювання та розвитку його ускладнень. Відповідно до запропонованого алгоритму таким хворим проводиться оптимізоване інтенсивне лікування, однією із засад якого є застосування деескалаційного підходу, що полягає у первинному призначенні максимальних доз блокаторів секреції ПЗ і шлунка, інгібіторів протеолітичних ферментів й антибіотиків групи карбопенемів чи фторхінолонів четвертого покоління.

Окремим аспектом оптимізації комплексного лікування є проведення комбінованої пролонгованої антиферментної терапії. Остання передбачає довенне (периферична вена + підключична вена + портальна вена) та ендолімфатичне (крайовий синус пахового та регіонарного панкреатичного лімфатичних вузлів) введення інгібіторів протеолізу за розробленими методиками (патенти на корисну модель № 62364 UA, бюл. № 16 від 25.08.11; № 95814 UA, бюл. № 1 від 12.01.15).

Застосування такого підходу дозволило створювати високі концентрації медичних середників у провідних шляхах транслокації панкреатогенних альтераційних чинників й ефективно запобігати їх дистанційному ушкоджуючому впливу.

Враховуючи швидке виснаження факторів антиферментного захисту в осіб з генетично детермінованими розладами внутрішньоацинарної інактивації трипсину обґрунтовано доцільність застосування специфічної замісної аугментаційної терапії. Для цього проводяться багаторазові трансфузії свіжозамороженої плазми, яка містить антипротеазні чинники, насамперед α_1 -АТ та α_2 -МГ. Також вважаємо за необхідне до лікувального комплексу включати препарати ацетилцистеїну, які крім протизапальної, антиоксидантної та муколітичної дій, характеризуються здатністю запобігати інактивації α_1 -АТ.

З метою нейтралізації та запобігання дистанційному ушкоджуючому впливу активованих ферментів ПЗ ефективним є застосування принципу «пастки». Для цього проводяться довенні інфузії препаратів амінокислот, жирових емульсій та комбінованих лікарських засобів для парентерального харчування, які служать специфічним субстратом для панкреатичних протеаз та ліпази.

Зважаючи на здатність продуктів пероксидації потенціювати внутрішньоацинарну активацію панкреатичних ферментів, у комплексному лікуванні всіх хворих з несприятливим прогнозом розвитку ГП вважаємо за доцільне застосовувати препарати, що володіють антиоксидантною дією.

Враховуючи високий ризик розвитку поширеного некротичного ураження панкреатичної паренхіми в осіб з мутаційними RH-, NH- та SS-генотипом для корекції розладів мікроциркуляції та зниження проявів локальної гіпоксії в уражених тканинах до базового комплексу доцільно включати антиагрегантну терапію.

У хворих з високим ризиком розвитку важкої форми ГП та його ускладнень патогенетично обґрунтованим є застосування протинабрякової, антицитокінової, імуномодельючої та інтенсивної дезінтоксикаційної терапії.

У результаті порівняльної оцінки результатів лікування хворих контрольної та основної груп встановлено, що застосування запропонованих підходів до оптимізації консервативного лікування у першій фазі розвитку ГП дозволяє: ефективно знижувати активність амілази крові на 32,3 % ($p < 0,05$), ліпази крові – на 40,8% ($p < 0,05$), трипсину крові – на 29,0% ($p < 0,05$), амілази сечі – на 32,6% ($p < 0,05$); зменшувати протеолітичну активність плазми крові за азоальбуміном на 32,9% ($p < 0,05$), за азоказеїном – на 34,1% ($p < 0,05$), за азоколагеном – на 27,3% ($p < 0,05$); знижувати ферментаційну та сумарну фібринолітичну активність плазми крові на 23,5% ($p < 0,05$) та 23,0% ($p < 0,05$) відповідно; зменшувати рівень МСМ у крові на 20,8% ($p < 0,05$) та величину ПЛТГ – на 23,8% ($p < 0,05$); знизити ризик розвитку поширеного панкреонекрозу та його інфікування на 8,7% ($p < 0,05$) та 28,1% ($p < 0,05$) відповідно.

Для вибору лікувальної тактики запропоновано алгоритм, який передбачає застосування диференційованих підходів залежно від ризику несприятливого перебігу захворювання і включає обґрунтоване визначення показів до проведення хірургічного лікування та критерії вибору способів хірургічної інвазії залежно від морфологічної форми ГП і характеру його ускладнень.

У разі відсутності клінічного ефекту з негативною динамікою характерних прогностичних критеріїв на фоні проведення оптимізованої інтенсивної терапії впродовж перших 72 год. з часу госпіталізації виконували ехоконтрольоване мініінвазивне дренивання сальникової сумки чи заочеревинного простору з підведенням дренажів до найбільш уражених ділянок ПЗ та оточуючих її тканин, локалізація яких об'єктивізується методами візуальної діагностики – УЗД та КТ. При цьому, введенні мікроіригатори використовуються як для дренивання та пролонгованого локального підведення антиферментних й антибактеріальних засобів, так і для контролю характеру ексудату.

Подальший вибір лікувальної тактики та способів хірургічної інвазії як у ранній, так і в пізній фазі розвитку ГНП здійснювали залежно від характеру його ускладнень.

Показами до хірургічного лікування у ранній фазі ГНП вважаємо прогресуючий розвиток ферментативного перитоніту, біліарний панкреатит, арозивну кровотечу, формування гострих парапанкреатичних рідинних скупчень у сальниковій сумці та заочеревинній клітковині.

У випадку формування гострих рідинних скупчень перевагу надавали ехоконтрольованим пункційним і малоінвазивним методам їх дренивання зі створенням умов для адекватної евакуації ексудату та тривалого локального підведення антиферментних й антибактеріальних препаратів.

За умов прогресуючого розвитку поширеного неінфікованого (ферментативного) панкреатогенного перитоніту проводили відеолапароскопічну санацію та дренивання очеревинної порожнини. При цьому для здійснення тривалого антиферментного й антибактеріального впливів на уражені тканини, запобігання поширенню патологічного перитонеального ексудату та прогресування панкреатогенного перитоніту ефективним є застосування напрацьованих способів дренивання сальникової сумки (патенти на корисну модель № 24832 UA, бюл. № 13 від 27.08.07; № 62379 UA, бюл. № 16 від 25.08.11; № 66934 UA, бюл. № 2 від 25.01.12), які схематично зображені на рис. 5.

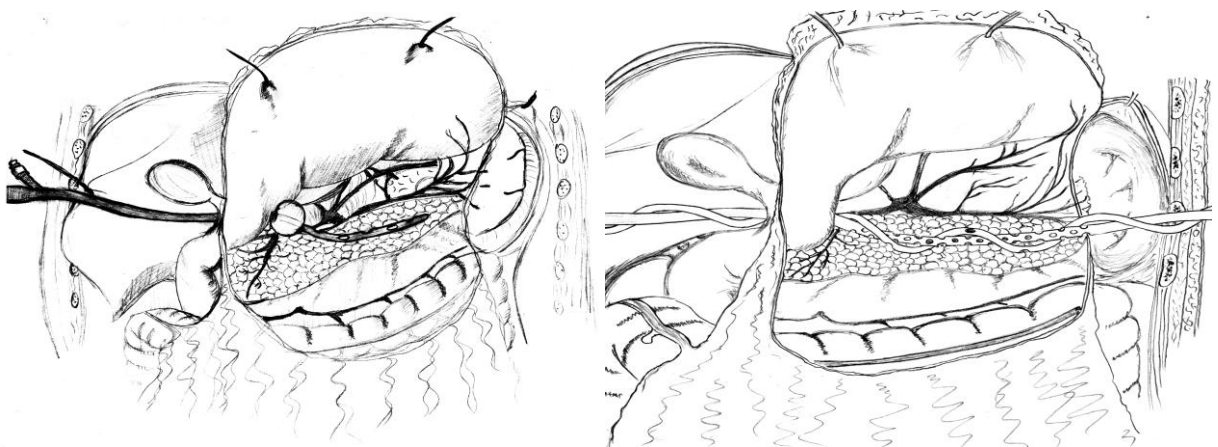


Рис. 5. Схематичне зображення запропонованих способів дренивання сальникової сумки у випадку гострого некротичного панкреатиту.

У разі гострого панкреатиту біліарної етіології вважали за необхідне здійснювати холедохолітоекстракцію та декомпресію позапечінкових жовчних проток, надаючи перевагу ендоскопічній ретроградній папілосфінктеротомії.

Хірургічне лікування ГНП у пізній фазі здійснювали на підставі вірогідних клінічних і лабораторно-інструментальних проявів його гнійно-некротичних ускладнень – відмежованих панкреатогенних гнійників, нагноєної псевдокисти, заочеревинної флегмони, перитоніту, а також вторинних ускладнень – арозивних кровотеч, панкреатичних та дигестивних норичь.

У випадку гнійно-некротичного ураження ПЗ та парапанкреатичних тканин розкриття гнійників виконували із застосуванням мінітравматичних проєкційних розрізів, топографію яких об'єктивізували методами візуальної діагностики – УЗД та КТ. Операційне втручання залежно від локалізації гнійно-некротичного вогнища завершували формуванням оментопанкреатобурсо- чи люмбостомії. При цьому, ефективними є розроблені способи марсупіалізації сальникової сумки та локальної сорбції (патенти на корисну модель № 28280 UA, бюл. № 20 від 10.12.07; № 30930 UA, бюл. № 6 від 25.03.08), суть яких полягає в місцевому підведенні контейнерів, що містять сорбент з наданими антиферментними та антибактеріальними властивостями (рис. 6). Це дає змогу ефективно запобігати ушкоджуючому впливу ферментів та мікроорганізмів на уражені тканини, запобігати розвитку ускладнень з боку операційної рани.

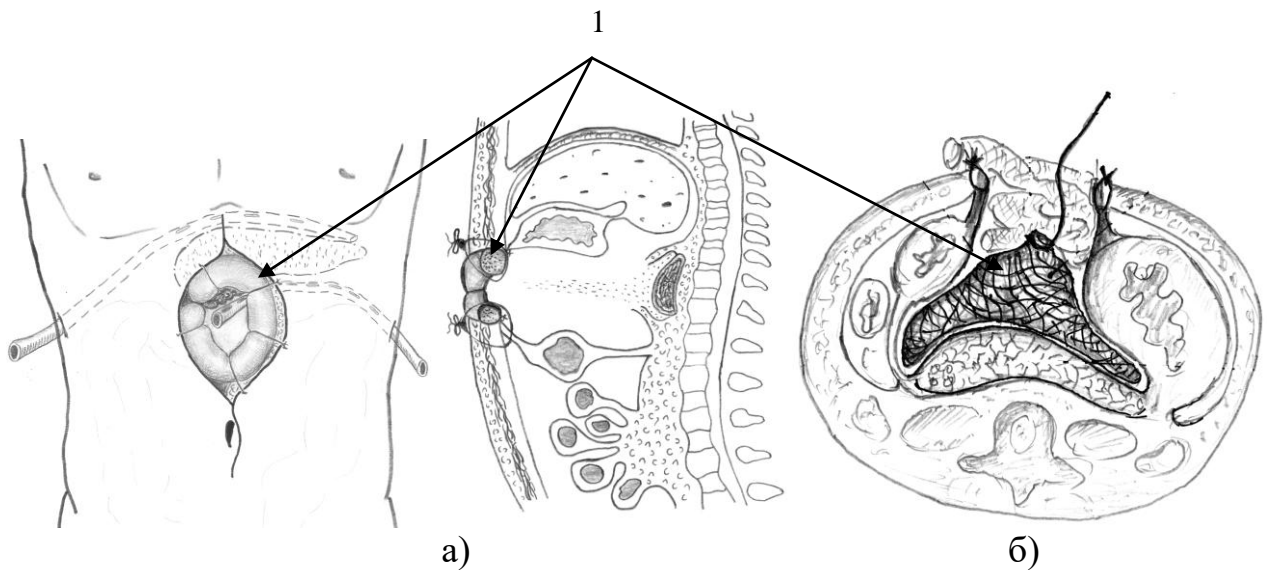


Рис. 6. Схематичне зображення запропонованих способів оментопанкреатобурсостомії (а) та локальної сорбції (б): 1 – контейнер, що містить сорбент з наданими антиферментними й антибактеріальними властивостями.

Повторні ревізії уражених вогнищ, некроектомію, санацію, заміну та додаткове підведення дренажів здійснювали під контролем гнучкого ендоскопа, що дозволяло адекватно виконувати вказані маніпуляції, навіть у важкодоступних ділянках без надмірної травматизації оточуючих тканин.

У випадку дифузного інфікованого панкреатогенного перитоніту вважаємо за необхідне виконувати відкрите операційне втручання, яке повинно передбачати забезпечення умов для адекватного впливу на уражені тканини в післяопераційному періоді. Для цього ефективним є застосування розробленого способу підведення медичних середників до зони найбільшого патологічного ураження (патент на корисну модель № 66673 UA, бюл. № 1 від 10.01.12). Суть останнього полягає у підведенні у брижу поперечної ободової кишки мікроіригатора, через який здійснюється пролонговане введення препаратів, що мають антиферментну, антиагрегантну та антибактеріальну властивості (рис. 7а). Також доцільно використовувати запропонований спосіб пролонгованої санації очеревинної порожнини шляхом здійснення активної подачі антисептичних розчинів, підтримки їхньої експозиції й активної евакуації за допомогою ірриго-аспіраційного пристрою (патент на корисну модель № 94494 UA, бюл. № 21 від 10.11.14). Це дозволяє суттєво збільшити кліренс аеробної та анаеробної мікрофлори з перитонеального ексудату, прискорити ліквідацію проявів перитоніту, зменшити частоту розвитку ускладнень.

У хворих на поширений гнійний панкреатогенний перитоніт вважаємо обґрунтованим застосування програмованих санацій очеревинної порожнини. При цьому для ефективної нейтралізації пошкоджуючого впливу перитонеального ексудату, запобігання прогресуванню деструктивних змін у парієтальній та вісцеральній очеревині, а також розвитку системної генералізації альтераційних чинників використовували розроблений спосіб тотальної пролонгованої перитонеосорбції (патент на корисну модель № 66954 UA, бюл. № 1 від 10.01.12). Ефективним є застосування напрацьованого способу тимчасового закриття операційної рани під час розповсюдженого гнійного панкреатогенного перитоніту (патент на корисну модель № 69250 UA, бюл. № 8 від 25.04.12), який полягає у розміщенні між її краями контейнера з сорбентом (рис. 7б). Це підсилює елімінацію ушкоджуючих чинників з операційної рани, знижує рівень її мікробної забрудненості та ризик розвитку нагноєння, евентерацій і гриж.

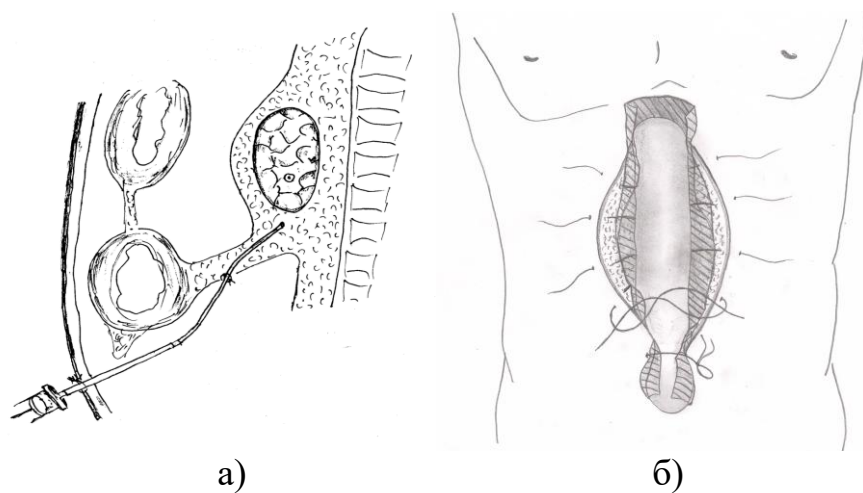


Рис. 7. Схематичне зображення запропонованих способів місцевого підведення лікарських середників до зони патологічного ураження (а) та тимчасового закриття операційної рани в разі поширеного гнійного панкреатогенного перитоніту (б).

Таким чином, з метою підвищення ефективності лікування хворих на ГП запропоновано науково обґрунтовану діагностично-лікувальну тактику, яка полягає в комплексному застосуванні напрацьованих підходів, що передбачають:

- ранню діагностику ГП з оцінкою характеру морфологічних змін ПЗ;
- визначення генетично детермінованих предикторів несприятливого перебігу ГП;
- високовірогідне прогнозування перебігу ГП з оцінкою впливу кандидатних спадкових чинників;
- алгоритм лікувальної тактики, який включає диференційований вибір комплексного лікування на підставі виділення осіб з генетично детермінованими розладами внутрішньоацинарної інактивації трипсину та високим ризиком розвитку важкого перебігу ГП і його ускладнень;
- включення до базового лікування хворих з високим ризиком розвитку важкої форми ГП та його ускладнень специфічної замісної аугментаційної, комбінованої пролонгованої антиферментної, антиоксидантної, протинабрякової, антиагрегантної, імуномодулюючої та інтенсивної інфузійної терапії;
- запобігання розвитку системної генералізації панкреатичних ензимів;
- нейтралізацію дистанційного впливу панкреатогенних альтераційних чинників;
- алгоритм хірургічної тактики, який включає обґрунтоване визначення показів до проведення оперативного втручання та критерії диференційованого вибору способів хірургічної інвазії залежно від форми ГП й характеру його ускладнень;
- застосування методів місцевого й регіонального підведення медичних середників та локального впливу на уражені тканини.

Застосування запропонованого діагностично-лікувального комплексу та лікувальної тактики дозволило суттєво покращити результати лікування хворих на ГП: знизити частоту виникнення панкреатичних нориць й арозивних кровотеч на 25,7% та 31,0% відповідно; зменшити кількість повторних хірургічних інвазій на 34,0 %; знизити частоту розвитку післяопераційних ускладнень з 31,6% до 12,5%; скоротити тривалість стаціонарного лікування у разі вогнищового панкреонекрозу на 8 ліжко-днів; знизити летальність при поширеному панкреонекрозі з 30,0% до 14,3%.

Усе це свідчить про ефективність запропонованої лікувальної тактики та доцільність її широкого клінічного впровадження.

ВИСНОВКИ

У дисертації узагальнено результати експериментальних досліджень механізмів розвитку гострого панкреатиту та клінічних особливостей його перебігу в осіб з генетично детермінованими розладами внутрішньоацинарної інактивації трипсину, доведено ефективність напрацьованих алгоритмів діагностики, прогнозування і лікування, що сприяє вирішенню актуальної науково-практичної проблеми – підвищення ефективності лікування хворих на гострий панкреатит і в сукупності визначає новий напрям сучасної медицини – вивчення особливостей розвитку, діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнень хірургічних захворювань в осіб з генетично детермінованими предикторами їх несприятливого перебігу.

1. У структурі гострої абдомінальної патології гострий панкреатит останні 10 років стійко посідає третє місце. У 15 – 25% таких хворих відмічається розвиток панкреонекрозу, перебіг якого у 70% випадків супроводжується виникненням гнійно-септичних ускладнень, що зумовлює високу летальність, яка сягає від 24% до 92% і не має тенденції до зниження. Однією з основних причин незадовільних результатів лікування є недостатнє вивчення особливостей механізмів розвитку гострого панкреатиту та генетично детермінованих предикторів його несприятливого перебігу, низька точність теперішніх способів діагностики і прогнозування, недостатня ефективність методів лікування, що обґрунтовує медико-соціальну значущість досліджень, спрямованих на вирішення цих проблем.

2. Моделювання гострого панкреатиту шляхом перев'язки головної панкреатичної протоки з наступним введенням у тканини підшлункової залози розчину медичної жовчі з трипсином забезпечує адекватне відтворення механізмів розвитку та прогресування поширеного панкреонекрозу, його місцевих і системних проявів. При цьому відбувається не тільки зростання у панкреатичній паренхімі активності трипсину на 48,8% ($p < 0,001$), а й індукованих ним протеаз, доказом чого є підвищення протеолітичної активності тканин підшлункової залози за азоальбуміном на 81,1% ($p < 0,001$), за азоказеїном – на 27,0% ($p < 0,05$), за азоколагеном на – 61,8% ($p < 0,001$), що є одним з провідних механізмів їх некротичного ураження.

3. Провідними шляхами транслокації панкреатичних ферментів є венозний (ворітна печінкова і нижня порожниста вени) та лімфатичний – з подальшим їх надходженням у систему верхньої порожнистої вени. Це підтверджується зростанням упродовж перших 72 год. розвитку експериментального панкреатиту концентрації трипсину в крові порталльної вени на 200,2% ($p < 0,001$), нижньої порожнистої – на 47,7% ($p < 0,001$), верхньої порожнистої – на 138,5% ($p < 0,001$); ліпази – на 339,0% ($p < 0,001$), 184,8% ($p < 0,001$) і 385,3% ($p < 0,001$) відповідно; та α -амілази – на 208,3% ($p < 0,001$), 119,2% ($p < 0,001$) і 207,1% ($p < 0,001$) відповідно.

4. Розвиток та прогресування експериментального некротичного панкреатиту характеризується ініціацією як місцевих антиферментних чинників, що підтверджується вірогідним зростанням у паренхімі підшлункової залози концентрації α_2 -МГ (з $5,11 \pm 0,17$ до $7,47 \pm 0,38$ г/л, $p < 0,001$) та α_1 -АТ – у паренхімі печінки (з $133,93 \pm 0,55$ до $173,31 \pm 2,75$ мкмоль/л, $p < 0,001$) й легень (з $144,68 \pm 0,87$ до $172,04 \pm 2,41$ мкмоль/л, $p < 0,001$), так і системних механізмів антипротеазного захисту, про що свідчить зростання рівнів α_2 -МГ у крові ворітної печінкової вени (з $1,38 \pm 0,10$ до $2,16 \pm 0,39$ г/л, $p < 0,05$) та α_1 -АТ – у крові нижньої порожнистої вени (з $50,11 \pm 1,03$ до $81,06 \pm 3,14$ г/л, $p < 0,001$).

5. Під час експериментального некротичного панкреатиту впродовж перших 24 год. спостерігається зростання фібринолітичної активності панкреатичної паренхіми на 21,4% ($p < 0,05$), що перешкоджає відмежуванню вогнища її первинної альтерації та є одним із провідних механізмів поширення патологічного процесу. У подальшому виявляється істотне зниження активності тканинного фібринолізу на 51,6% ($p < 0,01$) з розвитком гіперкоагуляції, ішемії та локального тромбоутворення у тканинах, що сприяє поглибленню їх некротичного ураження.

6. Упродовж перших п'яти діб розвитку гострого некротичного панкреатиту в експерименті спостерігається підвищення активності процесів пероксидації ліпідів та білків, яке проявляється зростанням концентрації малонового альдегіду у плазмі крові на 252,3% ($p < 0,001$) та окиснювальної модифікації білків у панкреатоцитах на 351,0% ($p < 0,001$), гепатоцитах – на 164,8% ($p < 0,001$), альвеолоцитах – на 144,7% ($p < 0,001$) та ендотеліоцитах – на 180,6% ($p < 0,001$), що є одним з провідних механізмів їх ураження.

7. Розвиток експериментального некротичного панкреатиту супроводжується змінами цитокинової системи – зростанням впродовж перших 72 год. у плазмі крові вмісту як прозапальних (TNF- α – з $50,08 \pm 22,17$ до $555,32 \pm 139,57$ пкг/мл, $p < 0,001$; IL-2 – з $30,57 \pm 2,64$ до $191,98 \pm 51,22$ пкг/мл, $p < 0,01$), так і протизапальних цитокинів (IL-10 – з $52,74 \pm 9,21$ до $141,26 \pm 42,18$ пкг/мл, $p < 0,05$) з подальшим розвитком дисбалансу цитокинового статусу.

8. В обстежених хворих на гострий панкреатит частіше трапляється носійство сприятливого R-алеля R122H-поліморфізму гена катіонічного трипсиногену – PRSS1 (RR- і RH-генотип – 27,27% та 64,77% осіб відповідно) при меншій кількості патологічних HH-гомозигот (7,96% осіб). У разі наявності в пацієнтів несприятливого H-алеля R122H-поліморфізму гена PRSS1 імовірність важкого клінічного перебігу ГП з розвитком поширеного панкреонекрозу вірогідно вища, ніж у хворих зі сприятливим R122R-генотипом (55,0% осіб проти 17,9% осіб, $\chi^2 = 9,274$, $p < 0,01$). У таких хворих значно частіше виникають панкреатогенні абсцеси черевної порожнини – (48,3% проти 21,4% осіб, $\chi^2 = 4,250$, $p < 0,05$) та поширений перитоніт (38,3% проти 7,15% осіб, $\chi^2 = 7,663$, $p < 0,01$), що дає підстави визначити мутаційні R122H- та H122H-генотип як кандидатні спадкові фактори важкого перебігу гострого панкреатиту та розвитку його ускладнень.

9. У хворих на гострий панкреатит частіше трапляється носійство сприятливого N-алеля N34S-поліморфізму гена секреторного панкреатичного інгібітору трипсину – SPINK1 (NN-генотип – 42,05% та NS-генотип – 54,55%), при меншій кількості патологічних SS-гомозигот (3,40%). У випадку наявності в пацієнтів S34S-поліморфізму гена SPINK1 ймовірність важкого клінічного перебігу ГП з розвитком поширеного панкреонекрозу вірогідно вища, ніж у хворих зі сприятливими N34N- та N34S-генотипом (100% проти 21,7% осіб, $\chi^2 = 5,741$, $p < 0,05$), що дозволяє визначити мутаційний S34S-генотип як генетичний предиктор несприятливого перебігу гострого панкреатиту.

10. Для оцінки характеру ураження підшлункової залози інформативними є зміни оптичної густини плазми венозної крові (чутливість – 87,9%, специфічність – 73,1%) та спектрів її люмінесценції (чутливість – 90,1%, специфічність – 83,3%), а також розроблена ультрасонографічна шкала (чутливість – 91,7%, специфічність – 80,8%).

11. Напрацьована експертна медична прогностична система, яка базується на кластерному аналізі з відокремленням опуклих оболонок, дає можливість здійснювати інтегрований аналіз клінічних і лабораторно-інструментальних ознак гострого панкреатиту з оцінкою ймовірного впливу на характер його розвитку дистрибуцій R122H-поліморфізму гена PRSS1 та N34S-поліморфізму гена SPINK1, що дозволяє підвищити точність прогнозування важкості клінічного перебігу гострого панкреатиту до 94,3%, розвитку панкреонекрозу – до 96,6%, формування його гнійно-некротичних ускладнень – до 97,7%.

12. Пролонговане комбіноване (довенне, ендопортальне й ендолімфатичне) введення інгібіторів протеаз і антиензимопротекторних середників, місцеве підведення антиферментних препаратів до підшлункової залози й навколишніх тканин за розробленими методиками та включення до комплексного лікування специфічної замісної аугментаційної терапії є патогенетично обґрунтованим і дозволяє ефективно знижувати активність панкреатичних ферментів (амілази крові – на 32,3 %, $p < 0,05$; ліпази крові – на 40,8%, $p < 0,05$; трипсину крові – на 29,0%, $p < 0,05$; амілази сечі – на 32,6%, $p < 0,05$) та протеолітичну активність плазми крові (за азоальбуміном – на 32,9%, $p < 0,05$; за азоказеїном – на 34,1%, $p < 0,05$; за азоколагеном – на 27,3%, $p < 0,05$).

13. У хворих на відмежовані панкреатогенні гнійники сальникової сумки ефективними є марсупіалізація сальникової сумки та оментопанкреатобурсосорбція за розробленими методиками. Використання у хворих на поширений панкреатогенний інфікований перитоніт запрограмованої лапараскопії з тотальною перитонео- та вульнеосорбцією дає змогу нейтралізувати місцевий вплив ушкоджуючих чинників, знизити ризик їхнього всмоктування та поширення, зменшити частоту розвитку панкреатичних норниць на 25,7% та ускладнень з боку операційної рани на 41,3%.

14. Запропонована лікувальна тактика, яка включає диференційований вибір комплексного лікування на підставі виділення осіб з генетично детермінованими розладами внутрішньоацинарної інактивації трипсину та високим ризиком розвитку важкого перебігу гострого панкреатиту і його ускладнень, дозволила зменшити кількість післяопераційних ускладнень з 31,6% до 12,5%, скоротити тривалість стаціонарного лікування у разі вогнищового панкреонекрозу на 8 ліжко-днів, знизити летальність при поширеному панкреонекрозі з 30,0% до 14,3%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення інформативності діагностики різних форм гострого панкреатиту доцільно застосовувати розроблений спектрофотометричний метод, при цьому зростання оптичної густини плазми венозної крові на довжині хвилі $\lambda = 280$ нм понад 0,63 од. свідчить на користь гострого набрякового панкреатиту, а зниження цього показника до 0,49 од. і менше вказує на поширений панкреонекроз.

2. З метою більш вірогідної оцінки характеру ураження підшлункової залози інформативним є використання запропонованого фотолюмінесцентного методу: зсув максимальних показників потужності флуоресценції плазми венозної крові на довжину хвилі $\lambda = 466$ нм свідчить про поширений панкреонекроз.

3. У разі виявлення у хворого на гострий панкреатит R122H- або H122H-поліморфізму гена PRSS1 чи S34S-поліморфізму гена SPINK1 треба прогнозувати несприятливий перебіг захворювання з перевагою деструктивних процесів у підшлунковій залозі та ймовірний розвиток гнійно-некротичних ускладнень, що потребує застосування у таких осіб більш інтенсивної превентивної антиферментної, антисекреторної й антибактеріальної терапії, а також активнішої хірургічної тактики.

4. Для вірогідного прогнозування важкості перебігу гострого панкреатиту, розвитку панкреонекрозу та його ускладнень доцільно використовувати напрацьовану експертну медичну прогностичну систему, яка, окрім лабораторно-інструментальних параметрів, враховує вплив несприятливого R122H- або H122H-поліморфізму гена PRSS1 чи S34S-поліморфізму гена SPINK1.
5. Лікувальна тактика у випадку гострого панкреатиту повинна ґрунтуватись на розроблених діагностично-лікувальних алгоритмах, які визначають вибір лікувального комплексу та його послідовність залежно від характеру ураження підшлункової залози та навколишніх тканин, наявності несприятливих R122H- і H122H-поліморфізму гена PRSS1 чи S34S-поліморфізму гена SPINK1 та динаміки перебігу захворювання.
6. У разі прогнозування несприятливого перебігу гострого панкреатиту комплексна консервативна терапія, окрім антисекреторної, антиферментної та антибактеріальної терапії, повинна включати препарати, які корегують надмірну активацію процесів ліпопероксидації та окиснення білків, цитокінового дисбалансу, реологічні властивості крові, імунологічну реактивність.
7. Для підвищення ефективності антиферментної терапії доцільним є пролонговане комбіноване (довенне, ендопортальне та ендолімфатичне) введення інгібіторів протеаз та антиензімопротекторних середників і місцеве підведення антиферментних препаратів до підшлункової залози й навколишніх тканин за розробленими методиками.
8. У випадку гнійно-некротичного ураження підшлункової залози та навколишніх тканин сальникової сумки ефективними є марсупіалізація сальникової сумки із застосуванням розробленої методики захисту країв отвору та оментопанкреатобурсосорбція шляхом місцевого підведення контейнера з сорбентом, який має антиферментні та антибактеріальні властивості.
9. У разі розповсюдженого неінфікованого панкреатогенного перитоніту перевагу треба надавати відеолапароскопічній санації очеревинної порожнини з використанням розроблених методів дронування сальникової сумки та локальної перитонеосорбції.
10. У хворих на поширений панкреатогенний інфікований перитоніт ефективним є застосування запрограмованої лапарперції з тотальною перитонео- та вульнеосорбцією, що дає змогу нейтралізувати місцевий вплив ушкоджуючих чинників, знизити ризик їхнього всмоктування та поширення, зменшити частоту ускладнень з боку операційної рани.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Нові підходи до лікування деструктивного панкреатиту / І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк, О.Г. Харабара, В.В. Андрієць, Л.М. Харук // Буковинський медичний вісник. – Т. 11, № 1. – 2007. – С.70–72 (автором здійснено впровадження розроблених методів лікування та оцінка результатів).
2. Гринчук Ф.В. Індекс фотолюмінесценції – точний критерій визначення життєздатності кишкової стінки / Ф.В. Гринчук, І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк

// Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 95–97 (автором виконано експериментальні дослідження).

3. Перспективи оптимізації діагностики та післяопераційного моніторингу у невідкладній абдомінальній хірургії / Ф.В. Гринчук, І.Ю. Полянський, С.Г. Гумінецький, В.В. Максим'юк // Acta Medica Leopoldensia. – Vol. 14, № 3. – 2008. – С.58–60 (автором проведено впровадження розроблених методик та оцінка їх ефективності).

4. Полянський І.Ю. Методи хірургічного лікування хворих на панкреатогенний перитоніт / І.Ю. Полянський, О.Г. Харабара, В.В. Максим'юк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – Т. 7, № 1. – 2008. – С.77–79 (автором здійснено впровадження розроблених методів лікування та обстеження хворих).

5. Максим'юк В.В. Зміни оптичної густини плазми венозної крові у хворих на гострий панкреатит / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський, Ф.В. Гринчук // Хірургічна перспектива. Всеукраїнський збірник наукових праць. – 2010. – № 4. – С.90–92 (автором проведено впровадження розроблених методик та оцінка результатів).

6. Максим'юк В.В. Окремі аспекти діагностики та лікування панкреатогенних абсцесів чепцевої сумки / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський, В.В. Тарабанчук // Харківська хірургічна школа. – 2010. – Т. 41, № 3. – С. 23–25 (автором проведено обстеження хворих та оцінка результатів).

7. Нові підходи до лікування гострого перитоніту / І.Ю. Полянський, В.В. Андрієць, В.В. Максим'юк, М.М. Гресько, С.П. Бродовський, В.А. Мороз, О.Г. Харабара, І.П. Давидюк, В.В. Тарабанчук, В.Б. Ключевський, Я.В. Гирла // Харківська хірургічна школа. – 2010. – Т. 41, № 3. – С. 61–63 (автором здійснено обстеження хворих та забір матеріалу).

8. Окремі аспекти оптимізації проведення оперативних втручань при інфікованому панкреатогенному перитоніті / В.В. Максим'юк, В.М. Рошка, М.І. Шеремет, В.В. Тарабанчук // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. IX, № 4. – С. 61–64 (автором проведено обстеження та лікування хворих).

9. Оптимізація показань до остаточного закривання операційної рани при запрограмованих санаціях черевної порожнини / Ф.В. Гринчук, І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк, В.В. Андрієць, В.В. Преутесей, С.Г. Гумінецький, В.В. Тарабанчук // Хірургічна перспектива. Всеукраїнський збірник наукових праць. – 2010. – № 4. – С. 38–39 (автором проведено обстеження та лікування хворих).

10. Патогенетичні та клініко–тактичні особливості поєднаної патології у невідкладній абдомінальній хірургії / Ф.В. Гринчук, І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк, В.В. Андрієць // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 42–45 (автором проведено лікування та обстеження хворих).

11. Удосконалення медичної допомоги хворим на панкреатогенний перитоніт / В.В. Максим'юк, В.М. Рошка, В.В. Тарабанчук, М.І. Шеремет // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 21–23 (автором здійснено обстеження хворих та оцінка результатів).

12. Максим'юк В.В. Діагностична інформативність визначення густини плазми венозної крові у хворих на гострий набряковий панкреатит / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський // Харківська хірургічна школа. – 2011. – № 3. – С. 21–23 (автором проведено обстеження хворих, забір матеріалу та оцінка результатів).

13. Максим'юк В.В. Інформативність ультразвукової діагностики відмежованих панкреатогенних гнійників черевної порожнини / В.В. Максим'юк // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 40–43.
14. Максим'юк В.В. Оптимізація діагностики та вибору лікувальної тактики у хворих на місцеві ускладнення гострого деструктивного панкреатиту / В.В. Максим'юк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2011. – Т.10, № 2. – С.33–36.
15. Нові підходи до оптимізації діагностики гострого панкреатиту / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський, Ф.В. Гринчук, В.В. Андрієць // Український журнал хірургії. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 225–227 (автором здійснено впровадження розроблених методик та оцінка їх ефективності).
16. Максим'юк В.В. Патогенетичні механізми генералізації панкреатичної α -амілази при гострому панкреатиті в експерименті / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 4. – С. 69–73 (автором виконано експериментальні дослідження та оцінку результатів).
17. Максим'юк В.В. Перебіг гострого деструктивного панкреатиту у хворих з поліморфізмом N34S гена секреторного панкреатичного інгібітору трипсину (SPINK1) / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 3–4. – С. 214–217 (автором здійснено обстеження хворих, забір матеріалу та оцінку результатів).
18. Полянський І.Ю. Поліморфізм N34S гена секреторного панкреатичного інгібітору трипсину (SPINK1) у хворих на різні форми гострого панкреатиту / І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк, Л.П. Сидорчук // Галицький лікарський вісник. – 2011. – № 3. – С. 65–68 (автором проведено обстеження хворих, забір матеріалу та оцінку результатів).
19. Активність трипсину та α_1 -антитрипсину при гострому панкреатиті / І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк, В.В. Тарабанчук, А.Г. Бічер, Є.С. Піжовський // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 1. – С. 116–118 (автором проведено експериментальні дослідження та оцінку результатів).
20. Зміни протеолітичної активності плазми крові та тканин за умов експериментального панкреатиту / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський, В.В. Тарабанчук, П.В. Мороз // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 55–59 (автором виконано експериментальні дослідження та оцінку результатів).
21. Зміни люмінесценції плазми венозної крові в умовах гострого панкреатиту / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський, Ф.В. Гринчук, Р.М. Бесага, В.В. Тарабанчук, О.М.В. Попелюк, А.В. Тюєв // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII (ч.1), – № 1. – С. 88–90 (автором проведено обстеження хворих та оцінку результатів).
22. Класифікація гострого панкреатиту та його ускладнень / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський, В.В. Тарабанчук, Л.М. Харук // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 82–83 (автором проведено аналіз історій хвороб та узагальнення результатів).
23. Класифікація гострого перитоніту / І.Ю. Полянський, Ф.В. Гринчук, В.В. Андрієць, В.В. Максим'юк, В.В. Бродовський, Я.Ю. Войтів // Клінічна анатомія

та оперативна хірургія. – 2012.– Т. 11, № 2.– С. 68–70 *(автором проведено обстеження та лікування хворих)*.

24. Комплексна профілактика ранніх післяопераційних запально–деструктивних ускладнень гострого перитоніту / Ф.В. Гринчук, І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк, В.В. Андрієць, Я.Ю. Войтів, В.В. Преутесей, В.І. Москалюк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 92–94 *(автором проведено впровадження розроблених методик та оцінка їх ефективності)*.

25. Максим'юк В.В. Динаміка показників фібринолітичної активності плазми та тканин за умов експериментального панкреатиту / В.В. Максим'юк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. XI, № 1.– С. 104–109.

26. Максим'юк В.В. Лікування гострого панкреатиту у хворих з генетично детермінованими розладами інтраацинарної інактивації трипсину / В.В. Максим'юк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 74–77.

27. Максим'юк В.В. Окремі патогенетичні аспекти антипротеазного захисту при гострому панкреатиті / В.В. Максим'юк // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 1. – С. 90–92.

28. Максим'юк В.В. Особливості клінічного перебігу гострого деструктивного панкреатиту в осіб із поліморфізмом R122H гена катіонного трипсиногену (PRSS1) / В.В. Максим'юк // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 45–48 *(автором здійснено обстеження хворих та математичний аналіз)*.

29. Максим'юк В.В. Патогенетичні аспекти генералізації панкреатичної ліпази при експериментальному гострому панкреатиті / В.В. Максим'юк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 6–9.

30. Максим'юк В.В. Патогенетичні аспекти системної генералізації трипсину при гострому панкреатиті / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський, Л.М. Харук // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 39–42 *(автором проведено експериментальні дослідження та оцінку результатів)*.

31. Наш досвід профілактики інтраабдомінальних септичних ускладнень при гострому перитоніті / Ф.В. Гринчук, В.В. Преутесей, В.В. Максим'юк, В.В. Тарабанчук, А.Д. Раца, А.Ф. Гринчук // Сучасна хірургія та колопроктологія. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 79–80 *(автором виконано обстеження та лікування хворих)*.

32. Нові підходи до вибору методів дренивання панкреатогенних гнійників черевної порожнини / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський, Ф.В. Гринчук, В.В. Тарабанчук, Ф.І. Баранецький // Сучасна хірургія та колопроктологія. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 77–78 *(автором здійснено впровадження розроблених методик та оцінка результатів)*.

33. Полянський І.Ю. Мутація R122H гена катіонічного трипсиногена (PRSS1) у хворих на гострий панкреатит / І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 1.– С. 31–34 *(автором проведено забір матеріалу та оцінку результатів)*.

34. Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих на відмежовані форми перитоніту / В.В. Максим'юк, В.В. Тарабанчук, Ф.І. Баранецький, І.П. Давидюк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т.11, № 2. – С. 61–64 *(автором впроваджено розроблені методики та оцінено їх ефективність)*.

35. Luminescence changes of venous blood plasma in patients with acute pancreatitis / V. Maksymyuk, I. Polyansky, F. Grenchuk, V. Tarabanchuk, R. Besaga, O.-M. Popelyuk, A. Tuev // Archives of the Balkan Medical Union. – 2012. – Vol. 47, N3. – P. 72–73 (автором здійснено відбір, дослідження пацієнтів та забір матеріалу).
36. Maksymyuk V.V. Assessment of changes in plasma optical density of venous blood in acute edematous pancreatitis / V.V. Maksymyuk, I.Yu. Polyansky, V.V. Tarabanchuk // Archives of the Balkan Medical Union. Materialele congresul III International al SARRM din Republica Moldova. – Chisinau, 2012. – P. 101–103 (автором виконано забір матеріалу та проведено узагальнення результатів).
37. Максим'юк В.В. Спосіб моделювання гострого панкреатиту / В.В. Максим'юк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 98–102.
38. Polymorphism N34S of the SPINK1 gene in Ukrainian patients with different forms of acute pancreatitis / V. Maksymyuk, I. Polyansky, F. Hrynychuk, V. Tarabanchuk // Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. – 2013. – Vol. 39, N3. – P. 96–100 (автором виконано обстеження хворих, забір матеріалу та оцінка результатів).
39. Prolonged discrete abdominal cavity sanation in acute suppurative peritonitis / F. Hrynychuk, V. Preutesei, V. Maksymyuk, V. Tarabanchuk // Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. – 2013. – Vol. 39, N 3. – P. 93–95 (автором виконано операційні втручання та обстеження хворих).
40. Гострий перитоніт на сучасному етапі – проблеми, здобутки і перспективи / І.Ю. Полянський, Ф.В. Гринчук, В.В. Білокий, В.В. Андрієць, В.В. Максим'юк, М.М. Гресько, С.П. Бродовський, Я.Ю. Войтів, В.І. Москалюк, П.В. Мороз // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2014. – Т. 13, № 1. – С.83–87 (автором здійснено впровадження розроблених методик та оцінка їх ефективності).
41. Максим'юк В.В. Сучасні підходи до діагностики, прогнозування перебігу та лікування гострого некротичного панкреатиту / В.В. Максим'юк // Медицина нетложных состояний. – 2014. – Т. 62, № 7. – С. 171–174.
42. Ivanchuk M.A. Mathematical Modeling of the Expert System Predicting the Severity of Acute Pancreatitis [Electronic resource] / M.A. Ivanchuk, V.V. Maksymyuk, I.V. Malyk // Journal of Computational Medicine. – Vol. 2014 (2014), Article ID 532453. – Mode of access: //dx.doi.org/10.1155/2014/532453 (09.06.14). – Title screen (автором здійснено відбір та обстеження пацієнтів).
43. Specific changes of cytokine status throughout the processing of acute necrotic pancreatitis in experiment / V. Maksymyuk, I. Polyansky, V. Tarabanchuk, F. Hrynychuk, I. Davidenko // Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. –2014. – Vol. 44, N 3. – P. 22–25 (автором виконано експериментальні дослідження та оцінку результатів).
44. Пат. 25832 Україна, МПК (2006) А61М 27/00. Пристрій для дренивання очеревинної порожнини / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Гринчук Ф.В.; Заявник Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Гринчук Ф.В.; заяв. № u200703623 від 02.04.07, опубл. 27.08.07, бюл. № 13 (автором розроблено ідею, здійснено експериментальні та клінічні дослідження).
45. Пат. 28280 Україна, МПК (2006) А61В 17/32, А61М 27/00. Спосіб марсупіалізації чепцевої сумки при деструктивних формах гострого панкреатиту / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Харабара О.Г., Гринчук Ф.В.; Заявник Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Харабара О.Г., Гринчук Ф.В.; заяв. №

а200506858 від 11.07.05, опубл. 10.12.07, бюл. № 20 (автором здійснено експериментальні дослідження, клінічне впровадження та оцінку результатів).

46. Пат. 30930 Україна, МПК (2006) А61В 17/00. Спосіб лікування деструктивних форм гострого панкреатиту / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Харабара О.Г., Андрієць В.В., Гирла Я.В.; Заявник Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Харабара О.Г., Андрієць В.В., Гирла Я.В.; заяв. № а200506859 від 11.07.2005, опубл. 25.03.08, бюл. № 6 (автором проведено експериментальну та клінічну апробацію методу).

47. Пат. 62364 Україна, МПК (2011.01) А61В 19/00. Спосіб профілактики розвитку ускладнень при гострому панкреатиті / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Гринчук Ф.В., Андрієць В.В.; Заявник Буковинський державний медичний університет; заяв. № u201101291 від 07.02.11, опубл. 25.08.11, бюл. № 16 (автором проведено експериментальні дослідження та клінічну апробацію методу).

48. Пат. 62379 Україна, МПК (2006) А61Р 1/18 (2006.01). Спосіб дренування чепцевої сумки при гострому панкреатиті / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Андрієць В.В.; Заявник Буковинський державний медичний університет; заяв. № u201101457 від 09.02.11, опубл. 25.08.11, бюл. № 16 (автором проведено клінічну апробацію методу та обстеження хворих).

49. Пат. 62380 Україна, МПК А61Р 1/18 (2006.1). Спосіб діагностики панкреонекрозу / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Гринчук Ф.В., Гумінецький С.Г., Преутесей В.В., Мотрич А.В.; Заявник Буковинський державний медичний університет; заяв. № u201101458 від 02.09.11, опубл. 25.08.11, бюл. № 16 (автором здійснено клінічне впровадження методу та оцінку результатів).

50. Пат. 62667 Україна, МПК (2011.01) А61В 17/00. Спосіб діагностики гострого панкреатиту / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Гринчук Ф.В., Гумінецький С.Г., Преутесей В.В.; Заявник Буковинський державний медичний університет; заяв. № u201101328 від 07.02.11, опубл. 12.09.11, бюл. № 17 (автором проведено клінічну апробацію методу та обстеження хворих).

51. Пат. 66654 Україна, МПК (2011.01) А61М 37/00. Спосіб тотальної пролонгованої перитонеосорбції при розповсюдженому інфікованому панкреатогенному перитоніті / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Гринчук Ф.В., Преутесей В.В.; Заявник Буковинський державний медичний університет; заяв. № u201108023 від 25.06.11, опубл. 10.01.12, бюл. № 1 (автором розроблено ідею, здійснено експериментальні дослідження).

52. Пат. 66667 Україна, МПК (2011.01) А61В 17/00. Спосіб моделювання гострого панкреатиту / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Войтів Я.Ю.; Заявник Буковинський державний медичний університет; заяв. № u201108099 від 29.06.11, опубл. 10.01.12, бюл. № 1 (автором розроблено ідею, проведено експериментальні дослідження).

53. Пат. 66673 Україна, МПК (2011.01) А61В 17/00. Спосіб лікування деструктивного панкреатиту / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Харабара О.Г., Андрієць В.В.; Заявник Буковинський державний медичний університет; заяв. № u201108144 від 29.06.11, опубл. 10.01.12, бюл. № 1 (автором проведено експериментальні дослідження та клінічне впровадження способу).

54. Пат. 66933 Україна, МПК G01N 33/48 (2006/01). Спосіб диференційної діагностики набрякової форми гострого панкреатиту та панкреонекрозу /

Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Гринчук Ф.В., Преутесей В.В.; Заявник Буковинський державний медичний університет; заяв. № u201108028 від 26.06.11, опубл. 25.01.12, бюл. № 2 (автором проведено клінічну апробацію способу та обстеження хворих).

55. Пат. 66934 Україна, МПК (2011.01) А61М 27/00, А61М 1/20 (2006.01), А61Р 1/18 (2006.01), А61Р 5/48 (2006.01), С12N 9/94 (2006.01). Спосіб пролонгованого дренивання чепцевої сумки при гострому деструктивному панкреатиті / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В.; Заявник Буковинський державний медичний університет; заяв. № u201108033 від 25.06.11, опубл. 25.01.12, бюл. № 2 (автором розроблено ідею, проведено клінічну апробацію методу).

56. Пат. 68121 Україна, МПК (2011.01) А61В 17/00. Спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту та розвитку його ускладнень / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В.; Заявник Полянський І.Ю., Максим'юк В.В.; заяв. № u201111832 від 07.10.11, опубл. 12.03.12, бюл. № 5 (автором розроблено ідею, проведено клінічне впровадження способу та оцінку результатів).

57. Пат. 68811 Україна, МПК (2012.01) А61В 5/00. Спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Костенко В.В.; Заявник Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Костенко В.В.; заяв. № u201111827 від 07.10.11, опубл. 10.04.12, бюл. № 7 (автором розроблено ідею, проведено клінічне впровадження способу та оцінку результатів).

58. Пат. 69250 Україна, МПК (2012.01) А61В 17/00. Спосіб тимчасового закриття операційної рани при розповсюдженому інфікованому панкреатогенному перитоніті / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Тарабанчук В.В., Гудима Ф.В.; Заявник Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Тарабанчук В.В., Гудима Ф.В.; заяв. № u201111641 від 03.10.11, опубл. 25.04.12, бюл. № 8 (автором проведено експериментальні дослідження та клінічну апробацію способу).

59. Пат. 75924 Україна, МПК (2012.01) А61В 5/00. Спосіб фотолюмінісцентної діагностики гострого деструктивного панкреатиту / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Гринчук Ф.В., Бесага Р.М., Тарабанчук В.В., Попелюк О-М.В., Тюєв А.В.; Заявник Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Тарабанчук В.В., Гудима Ф.В.; заяв. № u201202845 від 12.03.12, опубл. 25.12.12, бюл. № 24 (автором розроблено ідею та проведено клінічну апробацію методу).

60. Пат. 94494 Україна, МПК (2014.01) А61В 17/00. Спосіб пролонгованої санації очеревинної порожнини у комплексному лікуванні розповсюджених форм гострого перитоніту / Полянський І.Ю., Мороз П.В., Максим'юк В.В., Москалюк В.І.; Заявник Полянський І.Ю., Мороз П.В., Максим'юк В.В., Москалюк В.І.; заяв. № u201406863 від 18.06.14, опубл. 10.11.14, бюл. № 21 (автором проведено клінічне впровадження способу та оцінка результатів).

61. Пат. 95814, Україна, МПК (2014.01) А61В 17/00, А61М 25/01 (2006.01). Спосіб комбінованої ендолімфатичної терапії гострого панкреатиту / Максим'юк В.В., Полянський І.Ю., Гринчук Ф.В., Тарабанчук В.В., Москалюк В.І., Андрієць В.В., Мороз П.В.; Заявник Максим'юк В.В., Полянський І.Ю., Гринчук Ф.В., Тарабанчук В.В., Москалюк В.І., Андрієць В.В., Мороз П.В.; заяв. № u201407448 від 02.07.2014, опубл. 12.01.15, бюл. № 1 (автором запропоновано ідею, здійснено експериментальні дослідження та клінічне впровадження способу).

62. Полянський І.Ю. Нові підходи до тимчасового закриття операційної рани при гострому деструктивному панкреатиті / І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк // Клінічна хірургія. – 2004. – № 11–12. – С. 86–87 (автором здійснено лікування хворих та оцінка результатів).
63. Полянський І.Ю. Профілактика гнійно–некротичних ускладнень загоєння операційної рани при марсупіалізації сальникової сумки / І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк // Клінічна хірургія. – 2004. – № 11–12. – С. 86 (автором здійснено лікування хворих та оцінка результатів).
64. Максим'юк В.В. Перитонеосорбція в комплексному лікуванні розповсюдженого перитоніту / В.В. Максим'юк, Д.В. Петльований // Хист. – 2006. – Вип. 8. – С. 43 (автором проведено обстеження хворих, обробку та узагальнення результатів).
65. Оментоперитонеосорбція у лікуванні деструктивного панкреатиту / І.Ю. Полянський, О.Г. Харабара, В.В. Максим'юк, Я.В. Гирла // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – № 1. – С.103–104 (автором проведено обстеження хворих та оцінка результатів).
66. Волошинович М.С. Нові підходи до дренивання абсцесів чепцевої сумки при деструктивному панкреатиті / М.С. Волошинович, В.В. Максим'юк // Хист. – 2008. – Вип. 10. – С. 46 (автором проведено впровадження методик та оцінка результатів).
67. Максим'юк В.В. Профілактика гнійно–деструктивних ускладнень з боку операційної рани при панкреатогенному перитоніті / В.В. Максим'юк // Хист. – 2008. – Вип. 10. – С. 107.
68. Максим'юк В.В. Профілактика гнійно–некротичних ускладнень загоєння операційної рани при застосуванні оментопанкреатобурсо–сорбції у хворих з деструктивними формами гострого панкреатиту / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський // Клінічна хірургія. – 2011. – № 11. – С. 32 (автором здійснено лікування хворих та оцінка результатів).
69. Особливості мікробних чинників перитоніту у хворих на поєднану патологію / І.Ю. Полянський, Ф.В. Гринчук, В.В. Максим'юк, В.В. Андрієць, М.М. Гресько, В.В. Тарабанчук, Я.Ю. Войтів, В.В. Преутесей // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 4. – С. 184 (автором виконано обстеження хворих, забір матеріалу).
70. Полянський І.Ю. Спосіб тимчасового закриття операційної рани при поширеному інфікованому панкреатогенному перитоніті / І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк // Клінічна хірургія. – 2011. – № 11. – С. 40 (автором проведено експериментальні дослідження та клінічну апробацію способу).
71. Шляхи підвищення ефективності використання програмованої лапарооперції при панкреатогенному перитоніті / І.Ю. Полянський, В.В. Максим'юк, В.В. Тарабанчук, О.Г. Харабара // Клінічна хірургія. – 2011. – № 11. – С. 40–41 (автором здійснено клінічне впровадження методик та обстеження хворих).
72. Максим'юк В.В. Нові методи діагностики різних форм гострого панкреатиту / В.В. Максим'юк // Хист. – 2012. – Вип. 14. – С. 306.
73. Максим'юк В.В. Особливості змін α_1 -антитрипсину при гострому експериментальному панкреатиті / В.В. Максим'юк, Є.С. Піжовський, П.В. Мороз //

Хист. – 2012. – Вип. 14. – С. 305 (автором проведено експериментальні дослідження та оцінка результатів).

74. Максим'юк В.В. Патогенетичні аспекти генералізації панкреатогенної ферментемії при гострому панкреатиті / В.В. Максим'юк // Матеріали 93-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. – Чернівці, 2012. – С. 149–150.

75. Maksymyuk V.V. Clinical course and treatment habits of acute destructive pancreatitis of persons with genetically determined disorders of trypsin intraacinar cells inactivation / V.V. Maksymyuk, I.Yu. Polyansky, V.V. Tarabanchuk // Archives of the Balkan Medical Union. Materialele congresul III International al SARRM din Republica Moldova. – Chisinau, 2012. – P. 113 (автором здійснено відбір та обстеження хворих, забір матеріалу та оцінка результатів).

76. Комплексна хірургічна профілактика ранніх післяопераційних запально-деструктивних ускладнень у невідкладній абдомінальній хірургії / Ф.В. Гринчук, І.Ю. Полянський, В.В. Преутесей, В.В. Максим'юк, В.В. Андрієць, В.В. Тарабанчук, В.І. Москалюк, А.Ф. Гринчук // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання хірургії». – Чернівці: Медуніверситет, 2013. – С. 73–75 (автором виконано лікування хворих на оцінка результатів).

77. Максим'юк В.В. Нові підходи до оптимізації діагностики гострого панкреатиту / В.В. Максим'юк // «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика»: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Київ, 22-23 листопада, 2013). – Київ: «Київський медичний науковий центр», 2013. – С. 61–65.

78. Максим'юк В.В. Особливості клінічного перебігу гострого панкреатиту у осіб з генетично детермінованими розладами інактивації трипсину / В.В. Максим'юк // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання хірургії». – Чернівці: Медуніверситет, 2013. – С. 70–71.

79. Максим'юк В.В. Особливості лікувальної тактики при гострому панкреатиті у осіб з генетично-детермінованими розладами втутрішньоацинарної інактивації трипсину / В.В. Максим'юк // Матеріали 94-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. – Чернівці, 2013. – С. 113–114.

80. Нові підходи до експериментального відтворення гострого деструктивного панкреатиту / В.В. Максим'юк, І.Ю. Полянський, Ф.В. Гринчук, В.В. Тарабанчук, А.Г. Бічер // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання хірургії». – Чернівці: Медуніверситет, 2013. – С. 65–66 (автором розроблено ідею, проведено експериментальні дослідження).

81. Оптимізація діагностики та післяопераційного моніторингу в абдомінальній хірургії / Ф.В. Гринчук, В.В. Максим'юк, С.Г. Гумінецький, В.В. Преутесей, А.Ф. Гринчук, Т.І. Якуб'як // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання хірургії». – Чернівці: Медуніверситет, 2013. – С. 69–70 (автором здійснено впровадження методик та обстеження хворих).

82. Maksymyuk V.V. A clinical course features of acute necrotizing pancreatitis in patients with polymorphism of R122N gene of cationic trypsinogen (PRSS1) / V.V. Maksymyuk // Archives of the Balkan Medical Union. The XIX-th session of the

Balkan medical days and the second congress of emergency medicine of the republic of Moldova. – Chisinau, 2013. – P. 24.

83. New patterns of development and course of acute peritonitis and its treatment / I. Polianskyi, V. Moscalyuk, V. Maksymyuk, P. Moroz, Y. Voitiv // Archives of the Balkan Medical Union. The XIX-th session of the Balkan medical days and the second congress of emergency medicine of the republic of Moldova. – Chisinau, 2013. – P. 29 (*автором проведено обстеження хворих та впровадження розроблених методик*).

84. Максим'юк В.В. Нові підходи до діагностики, прогнозування перебігу та лікування гострого деструктивного панкреатиту / В.В. Максим'юк // Матеріали 95-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. – Чернівці, 2014. – С. 119–120.

85. Максим'юк В.В. Особливості змін активності пероксидного окиснення та антиоксидантної системи в процесі розвитку гострого деструктивного панкреатиту в експерименті / В.В. Максим'юк, В.В. Тарабанчук // «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі»: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково–практичної конференції (м. Київ, 9-10 травня, 2014). – Київ: «Київський медичний науковий центр», 2014. – С. 57–60 (*автором проведено експериментальні дослідження та оцінка результатів*).

86. Максим'юк В.В. Сучасні аспекти оптимізації операційного лікування гострого некротичного панкреатиту / В.В. Максим'юк, В.В. Тарабанчук // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2014. – № 7. – С. 66–67 (*автором виконано обстеження та лікування хворих, впровадження розроблених методик*).

87. Тарабанчук В.В. Нові підходи до діагностики гострого панкреатиту / В.В. Тарабанчук, В.В. Максим'юк // Матеріали 95-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету. – Чернівці, 2014. – С. 132–133 (*автором здійснено впровадження розроблених методик та оцінка результатів*).

88. Максим'юк В.В. Особливості хірургічної тактики та комплексного лікування гострого панкреатиту у осіб з генетично детермінованими розладами внутрішньоацинарної інактивації трипсину / В.В. Максим'юк // Матеріали 96-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ. – Чернівці: Медуніверситет, 2015. – С. 129–130.

АНОТАЦІЯ

Максим'юк В.В. Гострий панкреатит: патогенетичні механізми розвитку та нові підходи до діагностики, прогнозування перебігу і лікування (експериментально-клінічне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2015.

Дисертаційна робота присвячена проблемі покращання результатів лікування хворих на гострий панкреатит. Шляхом проведення комплексних порівняльних експериментальних та клінічних досліджень визначено провідні шляхи генералізації

панкреатичних ферментів, розкрито нові механізми їх ушкоджуючого впливу, досліджено чинники антипротеазного захисту, доведено роль порушень у системах протеолізу, фібринолізу, цитокінів, процесів пероксидації ліпідів і білків у розвитку та прогресуванні гострого панкреатиту. Досліджено дистрибуції R122H-поліморфізму гена PRSS1 і N34S-поліморфізму гена SPINK у хворих на гострий панкреатит, вивчено особливості його клінічного перебігу в носіїв різних генотипів. Результати досліджень дозволили визначити мутаційні R122H-, H122H- і S34S-генотипи як генетичні предиктори важкого перебігу гострого панкреатиту та розвитку його ускладнень. Запропоновано лікувальну тактику, яка передбачає особливості її вибору в осіб з генетично детермінованими розладами внутрішньоацинарної інактивації трипсину й застосування нових методів діагностики, прогнозування та лікування гострого панкреатиту, що дозволило зменшити кількість післяопераційних ускладнень з 31,6% до 12,5%, знизити летальність при поширеному панкреонекрозі з 30,0% до 14,3%.

Ключові слова: гострий панкреатит, гени, патогенез, діагностика, прогнозування, лікування.

АННОТАЦІЯ

Максимюк В.В. Острый панкреатит: патогенетические механизмы развития и новые подходы к диагностике, прогнозированию течения и лечению (экспериментально-клиническое исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03. – хирургия. – Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова МОЗ Украины, Винница, 2015.

Диссертация посвящена проблеме улучшения результатов лечения острого панкреатита. Путем комплексных сравнительных экспериментальных и клинических исследований определены ведущие пути генерализации панкреатических ферментов, раскрыты новые механизмы их повреждающего воздействия, выделены новые факторы антипротеазной защиты, доказана роль нарушений в системах протеолиза, фибринолиза, цитокинов, процессов пероксидации липидов и белков в развитии и прогрессировании острого панкреатита. Исследованы R122H-поліморфізм гена PRSS1 и N34S-поліморфізм гена SPINK у больных острым панкреатитом, изучены особенности его клинического течения у носителей разных генотипов. Результаты исследований позволили определить мутационные R122H-, H122H- и S34S-генотип в качестве генетических предикторов тяжелого течения заболевания и развития его осложнений. Разработана лечебная тактика, которая предусматривает особенности ее выбора у лиц с генетически детерминированными расстройствами внутриацинарной инактиваации трипсина и применение новых методов диагностики, прогнозирования и лечения острого панкреатита, что позволило уменьшить количество послеоперационных осложнений с 31,6% до 12,5%, снизить летальность при распространенном панкреонекрозе с 30,0% до 14,3%.

Ключевые слова: острый панкреатит, гены, патогенез, диагностика, прогнозирование, лечение.

SUMMARY

Maksymyuk V.V. Acute pancreatitis: pathogenetic mechanisms of development and new approaches to diagnosis, prognosis and treatment (Experimental-Clinical Investigation). – Manuscript.

Thesis in order to receive doctorate degree on the specialty 14.01.03 – surgery. Vinnitsa National Medical University named after M.I. Pirogov, Ministry of Health of Ukraine, Vinnitsa, 2015.

In dissertation, results of experiment of mechanisms of development of acute pancreatitis and clinical peculiarity of its course in individuals with genetically determined disorders of intra-acinar trypsin inactivations have been summed up. Effectiveness of worked out diagnostic algorithms, prognosis and treatment has been proved, and this help to solve actual scientific and practical problems –improves results of treatment of patients with acute pancreatitis. It, as a whole, gives a new direction to contemporary medicine-study peculiarity of development, diagnosis, prognosis and surgical management of acute pancreatitis in individual with genetically determined predictors and its unfavorable course of disease.

With help of sets of comparative experimental and clinical research main path of systemic spread of pancreatic enzymes has been found, a new mechanism of their local and distant damaging effect has been discovered, a new marker of tissue and serum anti-protease system has been defined, role of disturbance in system of proteolysis, fibrinolysis, cytokinogenesis, process of peroxide oxidation of lipids and proteins during development and progression of acute pancreatitis and occurrence of complications have been found with help of set of experiment and clinical investigation.

Distribution of R122H-polymorphism of gene PRSS1 and N34S-polymorphism of gene SPINK in population with acute pancreatitis has been studied for first time in Chernivtsi region. Link between carriers of favorable RR-, NN-, NS-genotypes, mutating RH-, HH-,SS-genotypes with etiology of disease, severity of its clinical course, morphological forms and nature of complication have been studied. Research result allowed us to define mutating R122H- and H122H-polymorphism in gene PRSS1 and S34S-polymorphism in gene SPINK1 as genetically determined predictors of unfavorable course of acute pancreatitis.

Spectrometric and luminescence diagnostic methods for different forms of acute pancreatitis have been developed and their sensibility and type specificity are 87.9% and 73.1%, 90.1% and 83.3% respectively. Ultrasonographic scale has been worked out and its use can increase informativeness on diagnosis of pancreatogenic abscess of abdominal cavity up to 91.7%.

Newly proposed approach for prognosis of acute pancreatitis which let assess effect on development of disease because of heredity factors. Experimental medical prognostic system has been developed to forecast severity of clinical course of acute pancreatitis and occurrence of complication. The system has sensibility and type specificity of 87.5% and 94.3%, 78.0% and 97.7% respectively.

Worked out treatment strategy which allow well tailored option of treatment on basis of early sorting of individuals with genetically determined insufficiency of intra-acinar trypsin inactivation and higher risk of occurrence of severe course of acute

pancreatitis. It is scientifically proved that conservative management of these patients should include specific replacement therapy with augmented combined prolonged anti-enzyme, anti-oxidant, anti-edema, antiplatelet, and immune-modulators.

Methods of endoportals and endolymphatic infusion and topical use of medicaments, which let increase their concentration in path of spreading damaging factors, have been well worked out during our research.

Algorithm of surgical strategy that determines specificity of its choice in patient with genetically determined predictors of unfavorable course of the disease, and includes clear definition of indication for surgical management and criteria for methods of surgical invasion depending upon morphological forms of acute pancreatitis and nature of its complications, has been proposed.

Draining methods of omental bursae which provides adequate condition for exudates evacuation, carrying out prolonged anti-enzyme and antibacterial effect on the lesion has been developed.

For patients with necrotic suppurative injury to pancreas and peripancreatic tissues, methods of marsupialization of omental bursae and omento-pancreato-burso-sorbition have been proposed. It, effectively, let avoid progression of necrotic parenchymal lesion of pancreas and occurrence of postoperative wound complications.

To control local and systemic injuring property of pancreatogenic alteration factors during generalized infectious pancreatogenic peritonitis, we have developed methods of vulneo- and peritoneosorption and proposed prolonged sanitization of abdominal cavity what allows clearance of aerobic and anaerobic microflorae from peritoneal exudate up to 88.0% and 67.4% respectively.

Implementation of proposed treatment strategy let us improve substantially result of treatment of patients with acute pancreatitis: decrease rate of occurrence of pancreatic fistulas and erosive bleeding by 25.7% and 31.0% respectively, number of repeated surgical invasion by 34.0%, frequency of postoperative complications from 31.6% to 12.5%, hospital stay in fulminant pancreatonecrosis by 8 days, mortality in patients with generalized pancreatonecrosis from 30.0% to 14.3%.

Key words: acute pancreatitis, gene, pathogenesis, diagnosis, prognosis, management.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГНП	– гострий некротичний панкреатит;
ГП	– гострий панкреатит;
МСМ	– молекули середньої маси;
ОГПВК	– оптична густина плазми венозної крові;
ОМБ	– окиснювальна модифікація білка;
ПЗ	– підшлункова залоза;
ПЛТІІ	– пульсо-лейкоцитно-температурний індекс інтоксикації;
α_1 -АТ	– α_1 -антитрипсин;
α_2 -МГ	– α_2 -макроглобулін;
PRSS1	– cationic trypsinogen;
SPINK1	– serine protease inhibitor Kazal type 1.