

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

ПЕТРУШЕНКО ВІКТОРІЯ ВІКТОРІВНА

УДК:616.037 – 002:616 – 085:616 – 089.165

**ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ТА ХІРУРГІЧНА КОРЕКЦІЯ
АСЕПТИЧНОГО ТА ІНФІКОВАНОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗУ
(клініко-експериментальне дослідження)**

14.01.03 – хірургія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеню
доктора медичних наук**

Вінниця – 2008

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Науковий консультант: Лауреат Державної премії України,
доктор медичних наук, професор
Ничитайло Михайло Юхимович, Національний інститут хірургії і
трансплантології
ім. О. О. Шалімова АМН України, заступник директора з наукової
роботи, керівник відділу лапароскопічної хірургії і холелітіазу.

Офіційні опоненти: - доктор медичних наук, професор
Желіба Микола Дмитрович, Вінницький національний медичний
університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри
загальної хірургії;
- академік АМН України, доктор медичних наук, професор
Павловський Михайло Петрович, Львівський національний
медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, завідувач
кафедри факультетської хірургії;
- Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор
Запорожченко Борис Сергійович, Одеський державний медичний
університет МОЗ України, завідувач кафедри хірургії №2.

Захист відбудеться “24” червня 2008 р. о 12-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д
05.600.01. у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України
(21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56)

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

Автореферат розісланий “23” травня 2008 р.

**Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради , д. мед.н., професор**

С. Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Лікування панкреонекрозу (НП) - одна з актуальних проблем ургентної хірургії сьогодення (Земсков В.С. та співавт., Саєнко В.Ф. та співавт., 2002; Бойко В.В. та співавт., 2003, Запорожченко Б.С. та співавт., 2006; Годлевський А.І. та співавт., 2007, Ничитайло М.Ю., співавт., 2007; Buchler M.W. et al., 2007). Останні 10 років в структурі гострої абдомінальної патології гострий панкреатит стійко займає 3 місце (Шалімов О.О. та співавт., 2000; Савельєв В.С. и соавт., 2003; Neoptolemos J., 2003.; Jonson С.Н., Imrie С.В., 2006; Lankisch P.G. et al., 2007). Незважаючи на певні успіхи в удосконаленні діагностики панкреонекрозу, діагностичні помилки сягають 26%, за підозрою на інші гострі хірургічні захворювання оперують до 17,2% хворих на панкреонекроз (Яицкий М.А., 2003). У 20-30% хворих спостерігається тяжкий перебіг захворювання через ранню (токсичну) чи пізню (септичну) поліорганну недостатність, пов'язану з реалізацією цитокінів, інтегринів, бактерій і їхніх токсинів та інших пошкоджуючих факторів (Гельфанд Б.Р. и соавт., 2004; Криворучко І.А., 2004; Maher O. Osman, Steen L.Jensen., 2004; Steinberg W., Tenner S., 2007).

Загальна летальність при гострому панкреатиті протягом останніх 10 років знаходиться на одному рівні і коливається в межах 3-6%. Летальність при складних формах гострого панкреатиту зберігається в межах 20 – 45% (Beger H.G. et al., 2005; Gullo L. et al., 2007).

У той же час завдяки вдосконаленню патогенетично направлених методів інтенсивної терапії змінилася лише структура летальності при тяжкому панкреонекрозі. Так, якщо 30 років тому більша частина летальності припадала на ранню фазу захворювання, то зараз від 50 до 80% хворих гинуть на пізніх стадіях перебігу захворювання внаслідок розвитку гнійно-септичних ускладнень (Савельєв В.С. и соавт., 2003).

Висока частота пізньої летальності доводить актуальність проблеми адекватної профілактики інфікування при тяжкому панкреонекрозі та своєчасній діагностиці гнійних ускладнень (Сопія Р.А., 2005; Павловський М.П., та співавт. 2006, Uhl W. et al., 2006, Isenmann R., Beger H.G., 2007).

Однією з найважливіших проблем є вибір лікувальної тактики. Залишаються нерозв'язаними та дискусійними питання, що стосуються методів консервативного та хірургічного лікування панкреонекрозу (Желіба М.Д., та співавт., 2005; Lankisch P.G. et al., 2007; Jonson С.Д., Imrie С.В., 2007; Slavin J. et al. 2007). Немає єдиної думки стосовно показів дооперативного лікування, його строків та способів.

Визначено зростання кількості розповсюджених форм НП, що супроводжуються високою частотою розвитку шоку, поліорганної недостатності (ПОН), гнійно-некротичних ускладнень

(Шалімов О.О. та співавт., 2002; Копчак В.М. і співавт., 2003; Butturini G. et al., 2005). Найчастіше НП спостерігається у осіб працездатного віку, що додає проблемі великої соціально-економічного значення і вимагає пошуку нових шляхів її вирішення (Криворучко І.А. та співавт., 2004; Запорожченко Б.С., та співавт., 2007).

В останнє десятиріччя важливе значення в комплексному лікуванні НП належить консервативній терапії (Ничитайло М.Ю., 2007; Павловський М.Ю., 2007). Відомо, що деструктивний процес супроводжується імунологічними порушеннями та змінами в системі перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту, що істотно впливає на розвиток захворювання (Лупальцов В.І., 2005; Шідловський В.А. і співавт., 2005).

Проте результати цих досліджень часто неоднозначні, викликають суперечки, що робить актуальним пошук нових підходів в розв'язанні цієї проблеми. Виникає необхідність їх подальшого вивчення з урахуванням особливостей перебігу панкреонекрозу для патогенетичної корекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом теми кафедри хірургії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова "Розробка та удосконалення сучасних методів діагностики, профілактики і лікування легеневих ускладнень при хірургічних захворюваннях органів грудної та черевної порожнини", номер державної реєстрації 0105U004080 (01.2004-12.2008). Тема дисертації затверджена рішенням проблемної комісії "Хірургія" Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова АМН України (протокол № 1 від 12.01.2006) та засіданням вченої ради Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 6 від 23.03.2006).

Мета роботи - покращити результати лікування хворих з асептичним та інфікованим панкреонекрозом шляхом визначення нових патогенетично обґрунтованих діагностичних та лікувально-тактичних підходів.

Для досягнення зазначеної мети визначені наступні **завдання дослідження**:

1. Встановити механізм загибелі панкреоцитів при гострому експериментальному панкреатиті.
2. Встановити вплив імунокоригуючої терапії на субмікроскопічну архітектоніку панкреатитів при гострому експериментальному панкреатиті.
3. Визначити значення томографічного індексу тяжкості (CTSI) у прогнозуванні перебігу захворювання.
4. Визначити ефективність та клінічну значимість концентрацій прокальцитоніну (PCT) крові для моніторингу важкості перебігу та діагностики інфекційних ускладнень у хворих

з важким гострим панкреатитом.

5. Визначити ефективність імунокоригуючої інтенсивної терапії у хворих на НП.
6. Визначити ефективність та покази до плазмаферезу у хворих на НП.
7. Визначити ефективність регіонарної антибактеріальної терапії у хворих на НП.
8. Визначити покази до мінінвазивних оперативних втручань при асептичному НП.
9. Визначити тактику лікування асептичного НП у хворих з калькульозним холециститом.
10. Визначити покази та тактику при лікуванні асептичного НП біліарного генезу.
11. Визначити покази та уточнити способи хірургічних втручань у хворих з локальним та розповсюдженим інфікованим некротичним панкреатитом.

Об'єкт дослідження: асептичний та інфікований панкреонекроз.

Предмет дослідження: диференційна діагностика, інтенсивна терапія та хірургічне лікування асептичного та інфікованого некротичного панкреатиту.

Методи дослідження: Для встановлення діагнозу та клініко-лабораторного моніторингу перебігу захворювання виконували загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, мікробіологічні, морфологічні, інструментальні (проточну лазерну цитофлюорометрію), експериментальні дослідження. Для визначення хірургічної тактики виконували спеціальні методи дослідження: езофагогастродуоденоскопію (ЕФГДС), ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерну томографію (КТ). Використовувалися рахункові системи оцінки тяжкості стану при панкреатиті - APACHE II, КТ – індекс (Baltazar – CTSI), лейкоцитарний індекс інтоксикації, статистичні методи дослідження з пакетом статистичного аналізу STATISTICA 6.0 фірми StatSoft, Inc (США).

Наукова новизна. Вперше в експерименті встановлено, що на початкових стадіях ГЕП панкреоцити гинуть шляхом апоптозу.

Вперше визначені оптимальні концентрації PCT (PCT[®] – запатентована комерційна назва) для діагностики інфікування ПН та проведена оцінка клінічної значимості визначення PCT крові у моніторингу важкості перебігу та діагностиці септичних ускладнень у хворих на НП.

Вперше доведено, що раннє (6-12 година) застосування комплексної імунопатогенетичної обґрунтованої терапії НП з використанням препаратів із вираженою антицитокіновою та імуностимулюючою дією знижує рівень циркулюючих запальних цитокінів, інгібуються їх системні ефекти і зменшується важкість перебігу НП.

Клінічно та експериментально обґрунтовано доцільність використання імуномодуляторів у лікуванні НП (Патент № 22938 від 25.04.2007 "Спосіб корекції імунної недостатності у хворих на некротичний панкреатит").

Визначені покази та методи оперативного лікування хворих з АНП та мініінвазивного лікування хворих з інфікованим НП.

Обґрунтовані покази до відкритих операцій у хворих на НП. Визначена тактика ведення хворих з некротичним біліарним панкреатитом та з деструкцією жовчного міхура.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження дозволяють виділити групи хворих на панкреонекроз з індивідуалізованим застосуванням запропонованих лікувально-діагностичних заходів. На основі одержаних даних розроблені діагностичні підходи і модернізована тактика ведення хворих з НП, що дозволило значно зменшити кількість пацієнтів, що потребують виконання традиційних відкритих оперативних втручань, особливо в ранні строки. Для покращання результатів лікування хворих на панкреонекроз рекомендовано проводити ранню диференційну діагностику асептичного та інфікованого панкреонекрозу за допомогою РСТ-тесту. Виявлена значна ефективність використаної в комплексному лікуванні імунорегуляторної інтенсивної терапії щодо зменшення проявів імунних і окислювально-відновних порушень, а в цілому, зниження числа місцевих і системних ускладнень. Основні положення дисертації використовуються в лекціях і під час практичних занять студентів V, VI курсів, інтернів-хірургів кафедри хірургії №1 та кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Практичні рекомендації впроваджені в клінічну практику Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, Вінницького міського центру панкреатології.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є завершеним самостійним науковим дослідженням. Внесок автора в її виконання полягає у проведенні інформаційно-патентного пошуку, аналізу джерел літератури, визначенні актуальних проблем за темою дисертації, направлення вибору та методів дослідження, формуванні мети і завдань. Сформована база показників, проведена статистична обробка результатів дослідження, узагальнені одержані дані наукової роботи. Оперативні втручання виконувались особисто здобувачем або за його безпосередньою участю.

Автором сформульовано самостійно основні теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи. Викладені наукові положення та висновки.

В наукових статтях, опублікованих у співавторстві, здобувачеві належить фактичний матеріал. Його участь є визначальною і полягала у бібліографічному пошуку, проведенні клінічних, інструментальних досліджень, хірургічних втручань, статистичній обробці матеріалу, аналізі отриманих результатів, формулюванні висновків. Співавторство інших науковців та практичних лікарів у роботах, опублікованих за матеріалами дисертації, полягає у співучасті в діагностичному та лікувальному процесах, консультативній допомозі та матеріальному

забезпеченні.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації викладені та обговорені на: XIX науково-практичній конференції вищих медичних закладів освіти Вінницького регіону (Київ-Вінниця, 2003); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання хірургії XXI століття" (Київ, 2005); Міжнародній конференції "Актуальні питання сучасної хірургії" (Київ, 2007); Міжнародній конференції "Актуальні питання панкреатобіліарної та судинної хірургії" (Київ, 2007); Всеукраїнській науково-практичній конференції "Актуальні питання діагностики та лікування гострих хірургічних захворювань черевної порожнини" (Донецьк, 2005); Всеукраїнській науково-практичній конференції "Актуальні питання гепатопанкреатобіліарної хірургії" (Ужгород, 2006); III Міжнародному конгресі "Міжнародні Пироговські читання" (Вінниця, 2006); XII та XIII конференціях молодих вчених ВНМУ ім. М.І. Пирогова (Вінниця, 2006, 2007); II Українській науково-практичній конференції хірургів "Актуальні питання діагностики та лікування гострих хірургічних захворювань черевної порожнини" (Донецьк, 2007); науково-практичній конференції присвяченій 90-річчю Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова "Актуальні питання медицини" (Вінниця, 2007); засіданнях Вінницької обласної асоціації хірургів (2004, 2005); Міжнародному конгресі хірургів-гепатологів країн СНД (Алмати, Казахстан, 2006), 7th Congress of the European Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Assotiation (Verona, Italy, 2007), Congress of the World International Hepato-Pancreato-Biliary Assotiation (Mumbai, India, 2008).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 34 наукових праці, в тому числі 22 у вигляді статей у фахових журналах, що входять до затвердженого ВАК України переліку наукових видань. 14 з них - одноосібні, 11 – у вигляді тез доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних з'їздів, конгресів, конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 322 сторінках машинописного тексту. Обсяг основної частини становить 264 сторінки, складається з вступу, 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, наукових та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Дисертація ілюстрована 42 таблицями, 49 рисунками. Список використаних джерел містить 519 посилань (з них кирилицею - 174, латиницею – 345).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Розділ власних досліджень представлено експериментальною і клінічною частинами.

Експеримент виконано у віварії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова з дотриманням правил асептики та антисептики. Дослідження проведено на 33 безпородних статевозрілих собаках вагою від 3-х до 20 кг, середнього віку $3,5 \pm 2,2$ року (вік встановлювали за станом зубів). Тварин утримували в умовах віварію впродовж 14 днів до операції. Індукцію гострого експериментального панкреатиту (ГЕП) створювали за методикою Костюка Г.Я. (1988), шляхом введення в панкреатичну протоку аутожовчі із розрахунку 0,4-0,5 мл/кг під тиском 6,6-8,0 кПа.

В експерименті тварин розподілили на 2 групи. Першу групу склали 9 тварин, у яких вивчали механізм загибелі клітин підшлункової залози (ПЗ) у рані строки ГЕП (через 2; 5 та 24 години). Другу групу склали 24 тварини з ГЕП (по 8 у кожній серії дослідів). У них вивчали стан клітинної ланки імунної системи Т-лімфоцитів (CD3), Т-хелперів (CD4), CD16, В-лімфоцитів (CD19), цитотоксичних лімфоцитів (CD8), коефіцієнта CD4/CD8, CD45, рецептора для Fas-ліганда (CD95 - індукує апоптоз клітини), після використання синтетичного ІЛ-2 (препарат вводився по 250 тис. п/шк за 10 діб, за 2 доби та відразу після операції у поєднанні з дезінтоксикаційною, антибактеріальною, антисекреторною, антиоксидантною, антицитокіновою, антиангінальною терапією). Контрольна група була представлена 3 тваринами після лапаротомії та 2 інтактними тваринами.

В експерименті проводили біохімічні дослідження: амілази крові за методом Carawey W. T. (1959), активності панкреатичної ліпази за Tietz N. W. et al., (1959). Естеразну активність трипсину визначали за методом В.А.Шатерникова (1978), естеразну активність еластази за методом К.Н.Веремеєнко та співавт (1988). Біохімічні дослідження на моделі ГЕП виконані у 5 середовищах: в гомогенаті, у венозній крові та інтерстиціальній рідині ПЗ, в периферичній крові, у перитонеальному ексудаті. Дослідження ферментів проводили в динаміці експерименту: до моделювання, через 15 хвилин, через 5 годин та через 24 години після операції.

Для гістологічного дослідження забирали шматочки ПЗ, що фіксувались у 10% водному нейтральному розчині формаліну, потім проводили через батарею спиртів і заключали в парафін за загальноприйнятим методом. Парафінові зрізи фарбували гематоксиліном-еозином, метиленовим синім.

Для електронно-мікроскопічного дослідження тканину ПЗ фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду на 0,1М фосфатному буфері і дофіксували в 1% розчині чотирьохокису осмію на фосфатному буфері, 1% розчині танінової кислоти, зневоднювали в батареї спиртів зростаючої концентрації та ацетоні, проводили в сумішах ацетону та епону і заливали в капсулах чистим епоном. Напівтонкі та ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі УМПТ-4. Напівтонкі зрізи розташовували на предметному склі та фарбували 1% розчином метиленового синього.

Ультратонкі зрізи вкладали на мідні опорні сіточки та контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом.

Для з'ясування механізму загибелі панкреоцитів при ГЕП нами використані морфологічні дослідження з аналізом хроматину, зрізи обробляли за методом TUNEL. Це дозволяло диференціювати характер деструктивних процесів у клітині на ранніх етапах патологічного процесу.

Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол №6 від 26 березня 2008 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Після закінчення терміну спостереження, тварин виводили з дослідження шляхом передозування наркозу з дотриманням основних вимог до евтаназії, викладених у додатку 4 “Правил проведення работ с использованием экспериментальных животных” затверджених наказом №755 від 12.08 1977 року МОЗ СРСР “О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных”.

Клінічний розділ роботи включав результати аналізу комплексного обстеження та лікування 391 хворих на НП, які перебували на лікуванні в клініці хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова у період з 2001 по 2007 рік. З них ретроспективно проаналізовані результати обстеження лікування 108 хворих на НП. Більшу частину хворих склали чоловіки – 284 (72,63%), жінки – 107 (27,37%). Вік хворих варіював від 17 до 78 років. У середньому він складав $41,4 \pm 3,3$.

При використанні клініко-лабораторних та інструментальних технологій інтерстиціальна форма гострого панкреатиту (ГП) встановлена у 144 (36,8%) спостережень, асептичний панкреонекроз виявлений у 170 (43,47%), інфікований – у 59 (15,08%), панкреатогенний абсцес – у 18 (4,6%). Базуючись на критеріях цієї класифікації (Атланта, США, 1992) визначено, що тяжкий НП був у 247 (63,2%). Тяжкий перебіг встановлювали при органній недостатності, виявлених УЗД або КТ некротичних змін у підшлунковій залозі, скупчень рідини у парапанкреатичних ділянках чи у вільній черевній порожнині.

Серед хворих на тяжкий НП, дрібновогнищевий панкреонекроз виявлений у 159 (64,37%). Деструктивний процес захоплював від однієї до двох анатомічних ділянок ПЗ, а об'єм некрозу у них не перевищував 30% від її площі. Тільки у 23 (9,31%) випадках некроз мав розповсюджений характер (табл. 1).

Крупновогнищевий панкреонекроз мав місце у 56 (22,67%) хворих на НП. Об'єм ураження підшлункової залози у них складав від 30% до 50%. Процес деструкції у всіх хворих виходив за

межі ПЗ і розповсюджувався на 2 та більше ділянок заочеревинного простору у 36 (59,01%) пацієнтів.

Таблиця 1

Розподіл хворих за характером запалення та розповсюдженості процесу

Характеристика	Асептичний НП (n=170)	Інфікований НП (n=55)	Прогресуючий НП (n=12)
Дрібновогнищевий (n=159)	143 (84,11%)	16 (29,09%)	-
Крупновогнищевий (n=56)	27 (15,88%)	23 (41,18%)	6 (50%)
Субтотальний (n=22)	-	16 (29,09%)	6 (50%)
Обмежений	141 (82,94%)	31 (56,36%)	-
Розповсюджений	29 (17,05%)	24 (43,63%)	12 (100%)

Субтотальний та тотальний панкреонекроз виявлений у 22 (8,90%) з масштабом ураження більше ніж 50% тканини ПЗ. У більшості хворих цієї групи процес розвивався стрімко. У 6 хворих цієї групи була блискавична форма НП. Переважав геморагічний тип панкреонекрозу, що розповсюджувався за межі ПЗ на органи заочеревинного простору та черевної порожнини. Об'єм та характер враження органів заочеревинного простору визначав різну тактику хірургічного втручання, вибір дренуючих операцій, тактику повторних втручань.

Хворі на некротичний панкреатит, що знаходилися на лікуванні в клініці протягом 2001–2007 рр., у яких застосовувалася вдосконалена лікувальна тактика, склали основну групу. У дослідження включено 247 з НП хворих (чоловіків – 164, жінок – 83, середній вік хворих склав 44,6 років). У основній групі виділено 2 підгрупи. **I група** – 170 хворих на асептичний панкреонекроз (чоловіків - 119, жінок - 51, вік - від 21 до 78, середній вік 44,4); **II група** – 77 хворих на інфікований панкреонекроз (чоловіків - 45, жінок - 32, вік - від 17 до 65, середній вік - 41,8); **III група** (контроль) - 108 хворих на некротичний панкреатит, що лікувалися з 1999-2001 (ретроспективний аналіз). Чоловіків - 73, жінок - 35, вік від 25 до 65, середній вік - 42,2 роки. Таким чином, групи були репрезентативні за статевовіковим складом та клініко-морфологічною формою панкреатиту.

З метою дослідження діагностичних та лікувальних патогенетичних особливостей НП з хворих, які знаходилися в клініці протягом 2002–2007 рр., були сформовані окремі репрезентативні групи в залежності від мети та завдань дослідження.

Діагностична програма у хворих на ГП, крім загальноклінічних аналізів крові та сечі, включала біохімічні (білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, сечовина, залишковий азот, креатинін,

білок та білкові фракції, електроліти), коагулограму, імунологічні, та бактеріологічні дослідження. У динаміці обстеження хворих проводили оцінку важкості стану ГП по шкалі Ranson (1974) і APACHE II (1985). Рівень пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ) визначали скринінговим методом, запропонованим Н.І.Габріеляном та співавт. (1981). Дослідження проводились на спектрофотометрі СФ-24 при довжині хвилі 254 нм. Лейкоцитарний індекс інтоксикації вираховували за Я.Я.Кальф-Каліфом (1941).

Імунний статус вивчали по кількісному визначенню різних популяцій лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD16, CD20. Вивчали концентрацію в сироватці крові TNF α , IL-1b, IL-8, IL-1Ra, IL-1Ra/TNF α , концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦИК), IgA, Ig M, IgG методом проточної лазерної цитофлуориметрії (PARTEC). Стан функціональної активності гранулоцитів вивчали по спонтанному та стимульованому НСТ-тестам в реакції відновлення нітросинього тетразолію.

В окремих сформованих групах хворих визначали показники мікроелементного гомеостазу (малоновий діальдегід (МДА) плазми крові за модифікованим методом Стальної І.Д (1998), каталазу (КТЛ) еритроцитів за методом Королюка М.А. (1986), С-реактивний білок (якісний аналіз). Стан білкового обміну оцінювали за рівнем білкових фракцій сироватки крові.

Визначення концентрації прокальцитоніну (PCT) проводилося з використання реактивів LUMItest® PCT та PCT-Q-тесту (B·R·A·H·M·S Diagnostica GmbH, Berlin, Germany). Рівні люмінесценції вимірювали на напівавтоматичному хемілюмінесцентному аналізаторі Magic® Lite II фірми Ciba Corning (Великобританія).

Комплекс бактеріологічних досліджень включав мікробіологічне вивчення вмісту черевної порожнини, пунктату в динаміці та бактеріологічні аналізи на гемокультуру. Якісний склад мікроорганізмів визначали класичною методикою посіву на кров'яний агар з послідуною інкубацією у термостаті при температурі 37°С протягом 20 годин. При виявленні в добовій культурі мікробних асоціацій проводили ідентифікацію всіх колоній, що вирости з домінуючої флори.

Чутливість мікрофлори до антибіотиків визначали експрес-методом М.Ф.Камаєва і В.П.Вашука (1975). Відповідь отримували через 4 години. Достовірність експрес-методу контролювали стандартним способом (відповідь через 24-48 годин).

Для виконання лапароскопії використовували набір інструментів фірми "Карл Шторц" (Німеччина). Для гастродуоденоскопії, ретроградної холангіографії і ендоскопічної папілотомії – фіброволоконний відеоендоскоп Fujinon EVE W-88A. Ендоскопічне дослідження шлунку, дванадцятипалої кишки виконували за допомогою фіброгастро- та фібродуоденоскопів фірми Olympus GIF-P3 та GIFQ10. Для комп'ютерної томографії (КТ) використовувався апарат ELSCINT

select SP (CT 9401) з рентгенівською спіральною трубкою 360 за 1,8 с із товщиною зрізу 1 см, ікретент 7 мм. Для ультразвукового дослідження (УЗД) ми використовували УЗ апарат SHIHADZU SDV – 2000, що працює в режимі реального часу та оснащений конвексним, секторним та лінійним датчиками з робочою частотою сканування 3,5-7,5 МГц.

Інтенсивна терапія була стандартизована у відповідності із визначеним лікувально-діагностичним алгоритмом (раціональна антибіотикопрофілактика, корекція кислотно-основного та водно-електролітного обміну, дезінтоксикаційна терапія, інгібітори протеолітичних ферментів, антисекреторна, знеболююча, антиоксидантна, антицитокінова, імуномодуюча терапія, метаболічне забезпечення, екстракорпоральна детоксикація).

Імунокорекцію здійснювали шляхом використання рекомбінантного ІЛ-2 "Ронколейкін ®" 0,5 мг (при масі тіла <70 кг) чи 1,0 мг (при масі >70 кг) розчиняли у 200 мл фізіологічного розчину, в який попередньо додавали 10 мл 10% альбуміну. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно повільно (15 крапель на хв.) в 1 добу від початку захворювання з інтервалом 48 год. (від 3 до 9 введень). Доза та кратність введення визначаються типом імунної відповіді: синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) чи імунодепресією. Число інфузій від 3 до 9 через кожні 48 годин до вираженого клінічного ефекту та нормалізації абсолютного числа лімфоцитів та їх субпопуляцій (CD3, CD4, CD8).

Для корекції інтоксикаційного синдрому ізольовано і поєднано використовувалися засоби і методи інтра- і екстракорпоральної детоксикації. Як методи інтракорпоральної детоксикації застосовувалися: 1) інфузійна терапія (внутрішньовенна) дезінтоксикаційних засобів (сорбілакт, реосорбілакт, рефортан, стабізол), а також метод гемодилуції з наступним форсованим діурезом; 2) інтестинальний діаліз (фізіологічний розчин по 500 мл 2-3 рази на добу); 3) ентеросорбція (50 г ентеросгелю чи 30 г поліфепана на 300 мл фізіологічного розчину 2-3 рази на добу).

З метою екстракорпоральної детоксикації використовували обмінний плазмаферез (ПФ). Його здійснювали з використанням центрифуги РС-6 і полімерних контейнерів "Гемакон 500/300". В середньому цей метод починали проводити через $2,46 \pm 1,3$ доби після поступлення пацієнта в відділення інтенсивної терапії. Заміщення плазми здійснювали шляхом інфузії поліелектролітних розчинів, розчинів синтетичних амінокислот, реополіглю-кіну, 5-10% розчинів альбуміну. Перед початком сеансу ПФ здійснювали інфузію лікарських препаратів в черевний стовбур за допомогою інфузомату. До складу інфузату включали антиферментні препарати (50-100 тис. ОД за контрикалом) з метою утворення неактивних комплексів з протеазами та цитокинами для подальшого їх виведення під час ексфузії. Для відновлення органного кровообігу ("розкриття вогнища") використовували внутрішньо-артеріальну інфузію реологічно активних засобів (рефортан, реополіглюкін). Одноразово заміщали в середньому 550 ± 65 мл плазми. Сеанси

проводили через день, курс лікування - 3-6 сеансів у залежності від ступеня прояву інтоксикації і динаміки клініко-лабораторних показників.

Статистичне опрацювання показників проводили за допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica 6.0 for Windows).

Основні результати досліджень

Для з'ясування механізмів загибелі панкреатитів при ГЕП ми використали поєднання морфологічного дослідження з аналізом хроматину, що дозволяє диференціювати характер деструктивних процесів в клітині на ранніх етапах патологічного процесу.

Через 2-2,5 години від початку ініціації гострого панкреатиту у всіх піддослідних тварин був виражений міжклітинний набряк ПЗ, міжацинарний простір розширений. Серед ацинусів з нормальною будовою визначалися групи клітин з деструктивними змінами різного типу. Найхарактернішою була ознака втрати еозинофілії та базальної базофілії цитоплазми, ущільнення ядра, розширення перинуклеарного простору, полярність клітини порушення, ядро займало центральне положення. Межі клітини були нечіткі та розмиті. Кількість гранул як в набрякових так і в пікнотичних панкреоцитах була різко зменшена. Хроматин сконденсований у вигляді великих брилок біля оболонки ядра та зміщений до його полюсів у вигляді на півмісяця. Ці зміни є раннім проявом апоптозу, що передує процесу деградації. Ця стадія розвитку клітинної загибелі визначалася як преапоптоз.

Визначався розпад ядра на фрагменти – типові апоптозні тільця. Ознаки некрозу визначені лише у 11,11% випадків експериментального ГП: різке набухання ядра, хроматин подібний на пластівці, набряк та вакуолізація цитоплазми, розриви ядерної та плазматичної мембран.

При забарвленні за методом TUNEL на зрізах тканини виявлялися множинні ядра, що дають позитивну реакцію на фрагменти ДНК, при цьому найінтенсивніша реакція характерна для зони щільних ядер. Це один з основних проявів апоптозу на біохімічному рівні, який реалізується в ядрі клітини і складається з фрагментації ДНК. Вже на цій стадії реєструвалася конденсація хроматину та вип'ячування ядерної мембрани, що характерні для апоптозу. Саме цей початковий етап фрагментації хроматину був ключовим моментом апоптозу, після якого процес був незворотнім..

Через 5 години від початку ініціації ГП у більшості тварин визначалися групи слабко забарвлених без'ядерних клітин та їх фрагменти, між якими розкидані окремі кулькоподібні накопичення конденсованого хроматину. В двох тварин визначенні крововиливи та невеличкі фокуси некрозу ацинарних клітин. У всіх піддослідних тварин незалежно від ступеню пошкодження в зонах деструкції ацинусів спостерігалися нейтрофільні лейкоцити, велика

кількість ядер, які дають позитивну реакцію на фрагменти ДНК. Визначені нами зміни ядер: конденсація хроматину біля нуклеолеми та зміщення його до полюсів ядер з утворенням півмісяців, деформація та розпад ядра на кульоподібні фрагменти були ознаками апоптозу. Прямим підтвердженням загибелі панкреоцитів шляхом апоптозу у даному експерименті став позитивний тест на міжнуклеосомні розриви ДНК, які виявлені при забарвленні за методом TUNEL.

Проведені дослідження показали, що на початкових етапах розвитку гострого панкреатиту в наведеній експериментальній моделі загибель клітин підшлункової залози проходить переважно шляхом апоптозу.

Оскільки протягом перших двох годин проведеного експерименту лейкоцити в зонах деструкції ацинусів були відсутні, відповідно загибель клітин ацинусів запускається автономно агентами, що утворюються в самих панкреоцитах, в першу чергу – TNF α .

Проведені експериментальні морфологічні дослідження показали, що на ранніх етапах розвитку ГЕП істотно зростала активність макрофагів у всіх досліджуваних групах тварин. Але найбільш виражені ультраструктурні зміни макрофагів і найбільш виражена їх активація спостерігалася через 5 год. після індукції ГЕП. У цитоплазмі виявлялися у великій кількості рибосоми, гіпертрофованій пластинчастий комплекс Гольджи, набряклі мітохондрії і розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної мережі, у матриксі з'являються численні крісти.

Оцінка імунних показників, яку провели у групах тварин показала, що в першій групі відбувалося повне зниження показників клітинної ланки імунітету. У 100 % відбувалися однонаправлені порушення. При цьому найбільше страждала ланка в Т-клітинному ланцюзі. Була виявлена лімфопенія, достовірне зниження абсолютного та відносного вмісту Т-лімфоцитів в CD3 ($49,1 \pm 2,2\%$), пригнічення проліферативної відповіді Т - клітин при їх стимуляції. В цілому рівень активаційної проліферації Т-клітин був в 2 рази знижений у порівнянні з контрольною групою ($72 \pm 7\%$).

У поєднанні із анергією Т-клітин це було прямим підтвердженням домінування механізмів загальної імунодепресії у патогенезі ГП. Додатково зареєстровано підсилення апоптозу лімфоцитів та збільшення долі NK-клітин (CD16) $-16,1 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). Важливим механізмом формування загальної депресії була індукція. У той же час, у II серії дослідів тварин спостерігався коригуючий вплив на імунну систему, Підсилювалася проліферативна активність Т-клітин у відповідь на мітогени. Суттєво знижувався рівень апоптозу лімфоцитів. Причому у однієї тварини до нормальних значень.

Вірогідно, обмеження апоптозу лімфоцитів є однією із причин збільшення їх абсолютного та відносної кількості у крові, на фоні імуноорієнтованої терапії.

У III досліджуваній серії призначення препарату по заданій схемі призвело до підсилення загальної кількості Т-та В-лімфоцитів, а також фракції CD4 ($18,3 \pm 3,1$ до $31,1 \pm 2,1, \%$) ($p < 0,05$), CD8 ($20,6 \pm 3,5$ - $30,3 \pm 3,4 \%$) ($p < 0,05$). Збільшувалася також функціональна активність клітинних складових імунореактивності. Виявлене зменшення дисбалансу цитокинової регуляції ($0,8 \pm 0,1$ - $1,5 \pm 0,1, \%$) ($p < 0,05$). Імунокоригуючий ефект, що проявлявся збільшенням в системній циркуляції загальної кількості лімфоцитів, а також CD3, CD4 – лімфоїдних клітин, відновленням у мононуклеарів здатності до проліферації, зменшенням апоптозу лімфоцитів на фоні терапії спостерігався у 62% тварин. Необхідно відмітити, що біля третини ніяк не відповідали на цитокінотерапію. І якраз серед них летальність склала 100%.

Таким чином, у тварин які адекватно відповіли на проведену імунотерапію летальність склала 5%, серед тварин у яких не було ніякої динаміки летальність склала – 50%, і у серед тварин де подальше поглиблювалася імунодепресія летальність склала 100%.

Імуноорієнтована терапія у експерименті позитивно впливала на експресію лімфоцитарних диференційних антигенів CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, хоча зміни їх функціональної активності не носили однонаправленого характеру. При цьому чітко прослідковувалася тенденція лише до підсилення проліферативних процесів

При вивченні **клінічних результатів** визначено, що порівняльні результати променевих методів діагностики у первинній діагностиці та стратифікації НП виявили високу ефективність УЗД 80,4% ($p < 0,05$). у ранній діагностиці ГП та його ускладнень, таких як ферментативний перитоніт, ексудативний плеврит. У той же час, відзначалася низька ефективність цього методу у діагностиці тяжкого НП, яка склала всього 57,9% ($p < 0,05$). Разом з тим, при верифікації біліарного панкреатиту, ефективність УЗД склала 86,5% ($p < 0,05$). Зовсім неефективним УЗД було у діагностиці гнійних ускладнень НП – 17,1% ($p < 0,05$), проти 79,6% ($p < 0,05$) у діагностиці асептичного НП.

При аналізі результатів КТ виявлено, що КТ-діагностика з використанням контрастного підсилення виявилася ефективною у 96,94% ($p < 0,05$) спостережень. У той же час, при скануванні в стандартному режимі ефективність склала лише 81,82% ($p < 0,05$). При оцінці об'єму некрозу ПЗ у ранні терміни захворювання ефективність склала 93,32% ($p < 0,05$). Використання КТ із внутрішньовенним контрастним підсиленням ультравістом дозволило поліпшити візуалізацію паренхіми залози на фоні ексудату у перипанкреатичній зоні та оцінити її розміри, межі зон ексудації.

Аналіз діагностичної цінності КТ моніторингу НП показав його високу точність 93,28% ($p < 0,05$). та специфічність 92,43% ($p < 0,05$). в оцінці об'єму некрозу заочеревинної клітковини. І

лише 48,61% ($p < 0,05$). ефективності цього методу при верифікації інфікованого некротичного панкреатиту.

Для диференціації асептичного та інфікованого процесу ми досліджували зміни концентрації прокальцитоніну (PCT). При цьому були виявлені значні коливання концентрації PCT при інфікованому НП. Середній рівень PCT у тяжких хворих був значно вищим, ніж при асептичному панкреонекрозі.

За нашими даними максимальні рівні PCT при інфікованому панкреонекрозі спостерігалися до оперативного втручання $3,63 \pm 1,19$ нг/мл; ($p < 0,001$) та в перші 4-5 діб післяопераційного періоду $2,87 \pm 0,64$ нг/мл; ($p < 0,001$). Нормалізація показників проходила на 12-14 добу, за умови розршення інфекційного процесу. Середні значення рівня PCT склали $0,83 \pm 0,78$ у I групі та $2,88 \pm 0,33$ у групі з інфекційним НП. При цьому отримані значення статистично відрізнялися ($p < 0,001$).

Чутливість та специфічність PCT із діагностичним порогом більше 10 нг/мл для діагностики інфікування ПН склали 88% та 94% відповідно. У випадку, коли за діагностичний поріг встановили ≥ 2 нг/мл, чутливість, специфічність прогностичне значення PCT були 100% та 88% відповідно. З діагностичним порогом $\geq 0,5$ нг/мл чутливість, специфічність були 100% та 35% відповідно.

При дослідженні показника клітинного апоптозу визначено, що він був низький в обох групах, але в I групі показник CD95 достовірно зростав ($p < 0,05$), тоді як в II групі він достовірно знижувався ($p < 0,05$).

За даними нашого дослідження апоптоз, що індукувався через систему Fas-рецептор – FasL попереджувався додаванням екзогенного ІЛ-2. В його розвитку мав місце дисбаланс активаційних сигналів, що було пов'язано із дефіцитом ІЛ-2. Наш клінічний досвід показав, що при використанні в комплексній терапії хворих на НП синтетичного ІЛ-2 відбувалось зниження процесу програмованої загибелі імункомпетентних клітин. Враховуючи системну дію ІЛ-2 ми передбачаємо, що процес апоптотичного захисту повинен розповсюджуватися і на тканини ПЗ.

У хворих із важким перебігом НП при відсутності інфікування некротичних вогнищ констатовано поступове протягом першого тижня захворювання зниження вмісту прозапальних цитокінів, насамперед ІЛ- 1β і TNF- α , з наближенням їх до показників контрольної групи. Зниження їх вмісту супроводжувалося поступовим покращанням стану хворого: зменшувалася частота серцевих скорочень і дихання, знижувалася температура тіла, нормалізувалися показники загального аналізу крові (зменшувався лейкоцитоз, зростала кількість лімфоцитів і моноцитів, з'являлися еозинофіли).

По тяжкості вихідного стану хворі були розподілені на три групи: I група (32 пацієнти) – 8-12 балів, II група (30 пацієнтів) -12-16 балів, III група (29 пацієнтів) -16 балів і вище. Тяжкість стану хворих за шкалою APACHE-II відповідала 8 балам і вище.

Аналіз кількісного вмісту медіаторів запальної відповіді у хворих, в яких у подальшому розвинулось інфікування вогнищ некрозу або парапанкреатичних скупчень рідини, вихідні рівні IL-1 β , IL-1R α , IL-8, TNF- α були дещо вищими від середніх показників хворих із асептичними некрозами. Цю тенденцію спостерігали протягом першого тижня захворювання. Починаючи із 7 доби, у хворих з інфікованим некрозам відмічено значне зростання концентрації IL-8 ($p < 0,05$) з одночасним зниженням рівнів інших прозапальних цитокінів.

У пацієнтів з НП із летальним кінцем вже у перший день захворювання зафіксовано найвищі рівні всіх прозапальних цитокінів. Дослідження показало, що при значеннях TNF- α понад 21,0 пг/мл летальність серед хворих сягала майже 100%.

На ранніх стадіях НП, майже одночасно з медіаторами запальної відповіді, починався синтез біологічно активних речовин із протизапальними властивостями. Збільшувався продукція природних антагоністів прозапальних цитокінів – IL-1Ra. Особливо помітним було зростання концентрації IL-1Ra, яке перевищувало показники контрольної групи ($220,37 \pm 57,59$ пг/мл) в 5,1 разів у хворих із легким перебігом НП ($1118,6 \pm 254,2$ пг/мл, $p < 0,001$) і 12,3 рази при важкому перебігу захворювання ($2782,8 \pm 270,34$ пг/мл, $p < 0,05$), не зростав у хворих із інфікованою формою НП (табл. 2).

Таблиця 2

Зміни вмісту цитокінів в досліджуваних групах

Показник	Контроль (n=10)	Значення показників за групами хворих		
		I (n=32)	II (n=30)	III (n=29)
TNF α , пг/л	39 \pm 8	90,9 \pm 15,0*	129,7 \pm 25,4**	131,2 \pm 96,2**
IL-1 β , пг/л	32 \pm 7	261,1 \pm 46,1*	495,6 \pm 56,1**	486 \pm 83,2**
IL-8, пг/л	23,6 \pm 6	316,5 \pm 112,1*	399,2 \pm 69,5**	552,4 \pm 87,1***
IL-1Ra, пг/л	220 \pm 57	1118,6 \pm 254,2*	2103,7 \pm 256,1**	2782,8 \pm 270,3**
IL-1Ra/TNF α , ед.	6,0 \pm 1,8	12,30 \pm 3,60*	16,22 \pm 1,21**	21,21 \pm 2,14**

Примітки:

- * $p < 0,01-0,05$ у порівнянні з контролем;
- ** $p < 0,01-0,05$ у порівнянні з першою групою;
- *** $p < 0,01-0,05$ у порівнянні з II групою.

Аналіз отриманих результатів показав, що найвищі рівні протизапальних цитокінів притаманні хворим із легким, неускладненим перебігом НП, що свідчило про адекватність протизапальної відповіді і відносну рівновагу між про- і протизапальними цитокінами. Водночас, відносно низькі рівні цих цитокінів у першу добу захворювання у хворих із важким перебігом захворювання вказували на супресію компенсаторної протизапальної відповіді на початкових стадіях захворювання і перевагу прозапальних медіаторів. У хворих із вираженими явищами поліорганної недостатності (ПОН) відзначено більш низькі концентрації протизапальних цитокінів, порівняно із хворими без явищ або з її помірною вираженістю. Початкові середні значення IL-1Ra у хворих із інфікованим НП були нижчими від відповідних показників хворих із асептичними некрозами.

Аналіз співвідношення між цитокінами (IL-1Ra/IL-1 β) виявив зниження ($p < 0,001$) цього показника у хворих III групи, порівняно із показниками хворих I групи. Протягом усього періоду спостереження у пацієнтів зі сприятливим перебігом захворювання відмічено поступове зростання співвідношення IL-1Ra/IL-1 β .

Необхідно зазначити, що рівень експресії всіх цитокінів, що аналізувалися достовірно перевищив контрольні значення ($p < 0,05$). Експресія прозапальних цитокінів IL-1b, IL-8, TNF α перевищила контрольні показники у 10,3, 10,2; 8,2 рази відповідно, у той час як експресія антизапальних цитокінів IL-1Ra "запізнювалася" (7,5 разів). Найбільша експресія IL-1b, IL-8 патенціювала подальший ланцюг прозапальних реакцій.

Виявлений прямий кореляційний зв'язок між виразністю больового абдомінального синдрому та експресією прозапальних цитокінів: IL-1b ($r = 0,56$, $p < 0,05$), IL-8 ($r = 0,64$, $p < 0,05$), TNF α ($r = 0,52$, $p < 0,05$). Разом із тим пряма залежність між стадією протікання синдрому системної запальної відповіді та тяжкістю стану відмічена тільки у за рівнем IL-1Ra ($r = 0,95$) (табл. 2).

Стан балансу прозапальних та антизапальних цитокінів, який визначався по співвідношенню IL-1Ra/TNF α характеризувався зміною їх продукції у бік прозапальних цитокінів. Найзначніші зміни балансу спостерігалися у хворих II та III досліджуваних груп, де індекс співвідношення IL-1Ra/TNF α складав 3 та більше одиниці.

Достовірне підвищення сироваткової концентрації IL-1Ra ($p < 0,05$) відмічено у всіх досліджуваних групах в 4,95; 9,43; 12,5 разів відповідно. Рівень експресії IL-1b у хворих I та II груп був значно вищим, ніж рівень експресії IL-1Ra. Тільки в III групі спостерігалася значне перевищення контрольних значень IL-1b та IL-1Ra в 15,06 та 12,51 разів відповідно. Ми інтерпретуємо отримані дані наступним чином: в I та II групах прозапальна реакція IL-1b більш виразна, спостерігається дефіцит специфічного антагоніста IL-1Ra (табл. 3).

На 14 добу від початку лікування середні значення ІЛ-1 β у всіх групах достовірно знижувалися у порівнянні із вихідними даними. Хоча необхідно відмітити, що навіть на третьому тижні від початку лікування експресія ІЛ-1 β значно перевищувала рівень контрольного показника в 2,06; 3,15; 8,34 рази відповідно. Експресія ІЛ-1 α на фоні лікування зазнавала тенденції до зниження, хоча й продовжувала достовірно перевищувати контрольні величини 1,85; 3,30; 5,3 разів.

Експресія ІЛ-8 була максимальною у першій групі та зменшувалася у II та III групах. Вона була аналогічна змінам TNF α . Відмічено достовірне підвищення рівня сироваткового ІЛ-8 у всіх групах відповідно до контрольної групи – в 13,75; 17,2; 23,95 разів на 14 день – у 2,87; 5,36; 9,78 рази відповідно. Аналогічні зміни були з експресією TNF α .

Таблиця 3

Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові до та після лікування

Показник	Групи хворих	Значення показників на етапах дослідження			
		1 доба	2 доба	6 доба	14 доба
TNF α , пг/л	I	88,9 \pm 15,6	102,7 \pm 5,6**	75,1 \pm 9,4***	57,4 \pm 6,1***
	II	128,8 \pm 23,9	131,4 \pm 9,6	98,3 \pm 11,2***	72,1 \pm 9,7***
	III	130,0 \pm 94,2	130,8 \pm 12,1	111,4 \pm 9,4*	81,6 \pm 10,0***
ІЛ-1 β , пг/л	I	273,3 \pm 44,1	303,2 \pm 22,1	214,1 \pm 51,3**	66,1 \pm 10,1**, *
	II	486,6 \pm 54,1	131,4 \pm 9,6	98,3 \pm 11,2***	101,1 \pm 11,2**, *
	III	482,4 \pm 73,2	423,1 \pm 88,2	343,3 \pm 37,4*	267,1 \pm 33,1***
ІЛ-8, пг/л	I	316,5 \pm 112,1	202,1 \pm 46,1&	105,1 \pm 41,2**	66,2 \pm 21,3***
	II	397,9 \pm 71,1	234,1 \pm 64,2*	173,1 \pm 45,2***	123,5 \pm 23,2***
	III	551,4 \pm 86,3	487,1 \pm 77,2	304,9 \pm 55,1**	225,1 \pm 21,7***
ІЛ-1 α , пг/л	I	1090,8 \pm 282,1	1206,57 \pm 189,3	570,7 \pm 61,3**	407,5 \pm 51,9**, *
	II	2075,0 \pm 291,7	1854,1 \pm 171,5	1287,7 \pm 87,1*	728,9 \pm 77,3**
	III	2754,7 \pm 298,1	2516,6 \pm 99,1	2010,0 \pm 98,78	1166,9 \pm 71,3**
ІЛ-1 α /TNF α , ед.	I	12,27 \pm 3,57	11,1 \pm 2,12	7,60 \pm 1,11***	7,101 \pm ,20**
	II	16,11 \pm 1,11	14,11 \pm 2,3	13,10 \pm 1,32*	10,11 \pm 1,51***
	III	21,19 \pm 2,16	19,24 \pm 3,7	17,11 \pm 2,10	1166,9 \pm 71,3**

Перебіг НП, який закінчився летально, характеризувався початковими найнижчими рівнями ІЛ-1 α . Аналіз співвідношення ІЛ-1 α /ІЛ-1 β показав, що при летальності НП цей показник залишався постійно дуже низьким (<1000).

При некротичному ГП спостерігалися суттєві зрушення у "цитокіновій мережі", дисбаланс її прозапальної та антизапальної ланок та вивчалась перевага експресії прозапальних цитокінів, що мало принципове значення для діагностики та оцінки тяжкості стану хворих. У нашому дослідженні експресія TNF α , IL-1b, IL-8, IL-1Ra на фоні комплексної інтенсивної терапії НП достовірно знизилася з тенденцією до мінімалізації вихідного дисбалансу між про- та антизапальними цитокінами.

При вивченні впливу екстракорпоральної детоксикації у комплексі з імуноорієнтованою інтенсивною терапією визначено, що пряму залежність між стадією протікання синдрому системною запальною відповіддю (ССЗВ) та тяжкістю стану за рівнем IL-1Ra ($r=0,95$). Стан балансу прозапальних та антизапальних цитокінів, який визначався по співвідношенню IL-1Ra/TNF α характеризувався зміною їх продукції у бік прозапальних цитокінів.

Найзначніші зміни балансу спостерігалися у хворих II та III досліджуваних груп, де індекс співвідношення IL-1Ra/TNF α складав 3 та більше одиниці. Співставлення отриманих результатів з даними імунологічного дослідження показало на залежність зміщення цитокінового балансу у бік збільшення вмісту протизапальних медіаторів із розвитком вторинної імуноної недостатності.

У хворих I групи спостерігалася напруженість неспецифічних реакцій організму із одночасним виявом обмежень резервних можливостей внутрішньоклітинних систем фагоцитів та формуючій дисфункції імуноної системи по клітинному типу. Це проявлялося значним збільшенням кількості лейкоцитів у крові до $16,4 \pm 4,0$ ($p < 0,05$), збільшенням показників спонтанного НСТ-тесту до $137,6 \pm 4,1$ у.о. ($p < 0,05$), при відсутності змін з боку стимульованого НСТ-тесту, зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів на 8,7% за рахунок клітин хелперів/індукторів (табл. 4).

В II групі хворих спостерігали відносну лейкопенію, зниження значень як спонтанного так і стимульованого НСТ-тесту відповідно до $92,6 \pm 4,2$ у.о. та $129,6 \pm 8,1$ у.о. ($p < 0,05$). Крім цього відбувалося виснаження пулу Т-лімфоцитів хелперів при відносному зростанні супресорних клітин на 7,3%, відносно низький вміст В-лімфоцитів, дисімуноглобулінемія класів А, М, G, зростання концентрації ЦІК до $137,3 \pm 9,8$ у.о. ($p < 0,05$). Це вказувало на пригнічення реакції неспецифічного захисту організму, формування вторинної клітинної недостатності з порушенням процесів антиген-специфічної реакції імуноної відповіді.

У пацієнтів III групи (прогресуючий перебіг) зареєстроване зниження фагоцитарних реакцій, дефіцит всіх пулів Т-лімфоцитів, пригнічення процесів продукції антитіл. Така реорганізація системних реакцій носила компенсаторний характер і була направлена на пригнічення системного запалення.

Доведено, що зміна цитокинового балансу із зрушенням індексу співвідношення IL-1Ra/TNF α в 3 та більше разів асоціювалась із глибокою дисфункцією імунної системи, розвитком вторинної імунної недостатності. При міжгруповому порівнянні змін сироваткових концентрацій цитокінів визначено, що ПФ суттєво впливав на показники медіаторів ССЗВ.

На другу добу після проведення ПФ в I та II групах дослідження спостерігали нижчі концентрації IL-8, а на 7 добу – всіх цитокінів, що вивчалися відносно результатів, що отримані у контрольній групі ($p < 0,05$). При цьому, при збереженні зміщення цитокинового балансу у бік прозапальних медіаторів, констатували більш виразне зниження співвідношення IL-1Ra/TNF α ($p < 0,05$).

Динаміка показників імунного статусу вказувала на позитивний вплив ПФ на лікувальний процес (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка змін показників імунного статусу після проведення екстракорпоральної детоксикації

Показник	Групи хворих	Значення показників на етапах дослідження	
		до лікування	7 доба
Лейкоц, 10^9 /л	I	16,5 \pm 4,09	9,1 \pm 3,1*
	II	9,5 \pm 2,06	7,1 \pm 1,1
	III	6,2 \pm 1,7	7,1 \pm 0,9
CD3+, %	I	63,2 \pm 1,6	67,2 \pm 1,1*
	II	56,4 \pm 3,0	62,1 \pm 0,9*
	III	49,2 \pm 2,3	54,6 \pm 1,3*
CD4+, %	I	31,2 \pm 2,0	38,0 \pm 1,2**
	II	26,4 \pm 3,2	34,2 \pm 1,3**
	III	20,2 \pm 3,0	26,1 \pm 0,9**
CD8+, %	I	20,2 \pm 3,1	22,0 \pm 1,4
	II	30,1 \pm 3,4	26,8 \pm 2,0
	III	13,5 \pm 3,3	23,6 \pm 1,1**
CD4+/CD8+, %	I	1,5 \pm 0,1	1,7 \pm 0,1**
	II	0,9 \pm 0,1	1,3 \pm 0,1**
	III	0,8 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1**
CD16+, %	I	16,0 \pm 1,0	18,1 \pm 1,0*
	II	10,3 \pm 2,5	15,2 \pm 1,1*

	III	6,6±1,0	11,1±0,9**
CD20+, %	I	16,3±3,2	21,1±1,1**
	II	8,3±3,1	13,1±1,4*
	III	4,5±2,1	8,3±1,4*
IgA, г/л	I	1,90±0,39	2,42±0,32
	II	2,31±0,32	1,89±0,46
	III	1,98±0,32	2,43±0,23*
Ig M, г/л	I	1,27±0,33	0,95±0,34
	II	0,86±0,33	0,91±0,33
	III	0,76±0,26	0,89±0,34
Ig G, г/л	I	13,10±3,50	10,11±3,40
	II	10,60±4,90	9,51±3,23
	III	7,31±1,72	9,07±3,41
ЦИК, у.е.	I	90,1±6,0	98,1±4,1
	II	137,4±9,8	102,1±5,9**
	III	77,1±7,8	125,4±9,6**
НСТ-тест сп., у. е.	I	137,5±4,0	124,6±8,4
	II	92,5±4,1	113,4±5,1**
	III	78,0±4,4	99,1±6,7**
НСТ-тест ст., у. е.	I	157,5±11,6	199,6±8,1**
	II	129,8±7,1	178,3±9,8**
	III	93,8±10,3	112,4±11,2

Примітки:

1. * $p < 0,01-0,05$ у порівнянні з початковим значенням;
2. ** $p < 0,01-0,05$ у порівнянні з контролем.

Після проведення ПФ спостерігалось підвищення фагоцитарних реакцій, які проявлялись підсиленням метаболічної активності нейтрофілів у хворих I та II групах та збільшенням показників спонтанної активності нейтрофілів у хворих II та III основних груп.

Після завершення програмованого ПФ спостерігалось зростання клітин – натуральних кілерів, що характеризувало підвищення загальної кілерної активності організму. Такий показник не був зареєстрований у контрольній групі.

Необхідно відзначити, що тільки в групах хворих із використанням в комплексі інтенсивного лікування ПФ та імуноорієнтованої терапії реєстрували зростання концентрації клітин хелперів/індукторів у поєднанні з динамікою відновлення стабільності імуно-регуляторного індексу, а також збільшення В-лімфоцитів.

Таким чином, дослідженням виявлено, що використання ПФ має чіткий лабораторний та клінічний ефект (за умови призначення його за показами). Він був зумовлений елімінацією циркулюючих в крові токсинів незалежно від їх молекулярної маси; виникненням градієнту концентрації, який дозволяв мігрувати тканинним токсинам в кров; елімінацією прозапальних цитокінів відповідальних за феномен "медіаторної" відповіді та ендотоксिनного шоку.

Одержані позитивні показники імунологічних досліджень вказували на високі імуномодулюючі властивості запропонованого методу. Однак, ефективність дії імунної системи, насамперед, залежала від роботи функцій життєвоважливих органів і систем, а саме серцево-судинної та мікроциркуляторної.

З метою аналізу ефективності використання внутрішньоартеріальної інтенсивної терапії (ВАІТ) у комплексному лікуванні пацієнтів з інфікованим некротичним панкреатитом дослідили та порівняли результати лікування у двох групах хворих. У 30 (34,1%) у фазу токсемії у складі консервативної терапії використовували методику ВАІТ, у 58 (65,9%) хворих в склад консервативної програми ВАІТ не входила (табл. 5).

В перші 48 годин від початку захворювання ВАІТ запровадили у 16 хворих (53,33%), а у 14 (46,67%) - після другої доби від початку захворювання. Середній час початку ВАІТ з моменту поступлення хворих в клініку склав $14,5 \pm 5,5$ годин. Інфузійна терапія проводилася у безперервному режимі протягом 7-10 діб. Середня тривалість курсу серед хворих склала $7,5 \pm 1,5$ діб. З метою профілактики тромбозу внутрішньоартеріального катетеру у склад ВАІТ включали безперервне введення гепарину із розрахунку 2000 ОД на 500 мл інфузійного розчину.

Виявлено, 2 тактичних варіанти проведення ВАІТ, які залежали від присутності чи відсутності "перфузійного блоку". При збереженні перфузії ПЗ проводилася стандартна запрограмована внутрішньоартеріальна терапія у комплексі з інфузійною програмою (в середньому 70-80 мл/год) з внутрішньоартеріальним форсованим діурезом не нижче 50 мл сечі на добу. Хворим проводилося безперервне введення октреотиду у дозі 900-1200 мг на добу, болісне введення квамателу у добовій дозі 40-80 мг 2 рази на добу, внутрішньоартеріальне введення антибіотиків у болісному режимі.

За наявності "перфузійного блоку" внутрішньоартеріальну терапію починали із спеціалізованого лікування, яке було направлене на відновлення гемоциркуляції у басейні ПЗ. Протягом першої доби в склад стандартної трансфузійної програми включали безперервне

внутрішньоартеріальне введення інгібіторів протеаз (контрикал – не менше 200 тис. Од на добу чи гордокс не менше 2 млн. на добу). Дозу постійного внутрішньоартеріального введення гепарину збільшували до 1-2 тис. од на годину (24-48 тис.од. на добу), з додаванням активатору фібринолізу – компламіну до 1200 мг на добу. Таким чином, створювали керовану гіпокоагуляцію із часом зо ЛІ-Уайтом 18-23 хвилини. Для зняття спазму та ліквідації мікротромбозу в склад реологічно активної терапії вводили дезагреганти (пентоксифілін до 500 мг) та спазмолітики (верапаміл 5-10 мг). Через 1-2 доби після покращання кровопостачання в басейні ПЗ проводили ВАІТ.

Таблиця 5

Залежність перебігу НП від методу консервативного лікування

Форма панкреатиту	Консервативна терапія				Консервативна терапія +ВАІТ			
	ДНП	КНП	СНП	Всього	ДНП	КНП	СНП	Всього
АНП	19 65,5%	4 20%	–	23* 39,7%	16 100%	4 50%	-	20 66,7%
ІНП	10 34,5%	7 35%	1 11,1%	18* 31%	-	3 37,5%	4 66,7%	7* 23,3%
ПрНП	–	9 45%	8 88,9%	17* 29,3%	-	1 12,5%	2 33,3%	3* 10%

При порівнянні результатів клінічного протікання НП та летальності в залежності від масштабу панкреонекрозу виявлено, що в групі хворих з ВАІТ процент інфікування в 1,9 разів нижче (33,3%), ніж в групі без ВАІТ (60,3%). Крім того, в групі з ВАІТ спостерігалася менша кількість хворих з прогресуючим перебігом захворювання: 10% проти 29,3% в групі без ВАІТ.

При порівнянні частоти інфікування в залежності від часу початку ВАІТ від моменту захворювання виявлено, що при ранньому використанні ВАІТ (не пізніше 48 годин), частота інфікування НП в 1,9 разів нижче.

Отриманий диференційний вплив досліджуваних методів лікування пояснюється тим, що в основі одного з головних механізмів дії імуноорієнтованого способу лікування лежить здатність запобігати окисній модифікації білків шляхом стабілізації активних груп і покращення стану мембранних рецепторів, а також активності мембранозв'язаних ферментів.

Призначення антибіотиків при НП, як і всі дослідники, ми розглядали, як обов'язковий

компонент інтенсивної терапії важкого ГП (після верифікації ПН). Основним методом АБТ визнавався "деескалаційний підхід", який гарантував пацієнту найкращі результати лікування при найбільш низькому практичному ризику селекції бактеріальної резистентності.

В якості "стартового" антибіотика карбопеніми призначалися у 16,88% випадках. По результатам бактеріологічного дослідження необхідність в їх застосуванні виникла тільки в двох випадках з заміною на цефтазидим в комбінації з метронідзолом.

Якщо лікування хворих починали антибактеріальну терапію з цефтазидима (19,48%), то перехід на іншу схему після верифікації мікрофлори з визначенням чутливості знадобився 5 пацієнтам: в 3 випадках призначали іміпенем/циластатін та в 2 випадках - кліндаміцин з амікацином. Найбільш часто застосовували цефтріаксон (24,67%), при цьому заміна препарату була виконана у 7 пацієнтів. У 4 випадках препарат змінили на цефтазидим, в 2 випадках на іміпенем/циластатін та в одного пацієнта на офлоксацин.

Цефалоспорин IV покоління цефепім, як стартовий, був призначений 8 пацієнтам (10,38%), при цьому після отримання результатів бакпосіву пунктату із ПЗ або виділень із дренажів сальникової сумки і заочеревного простору знадобилась заміна тільки в 2 випадках на тієнам та меронем. Офлоксацин призначали 9 хворим (11,68%), але у 4 пацієнтів замінили на левофлоксацин. У 15,58% випадків лікування починали з ципрофлоксацину, який замінили на левофлоксацин у 6 хворих та на цефтазидим у 3 випадках. Таким чином, ротація антибактеріальних препаратів проводилася у 29 пацієнтів.

Аналіз результатів комплексного лікування в групі хворих із некротичним панкреатитом (НП) показав, що панкреатична інфекція виникла у 38 (35,18% $p < 0,05$) хворих ретроспективної групи, при цьому у 27 випадках (25,00% $p > 0,05$) було зафіксоване інфікування некротично змінених тканин ПЗ та жирової клітковини, а у 11 хворих (10,18%, $p < 0,05$) подальший розвиток захворювання привів до формування абсцесу чепцевої сумки. Інфекція дихальної системи у пацієнтів цієї групи виявлена у 47 пацієнтів, що склало 43,51%. Інфікування органів сечовидільної системи спостерігалось у 43 хворого (39,81% $p < 0,05$). Бактеріємія була у 12 пацієнтів (11,11%, $p > 0,05$).

Випадки панкреатичної інфекції в основній групі виявлені у 77 хворих (31,17%) ($p < 0,05$), при цьому інфікований некроз спостерігався у 59 випадках (17,00%) ($p < 0,05$), а формування панкреатичного абсцесу відбулося у 18 пацієнтів, що склало 4,85% ($p < 0,05$).

Найпомітніше зниження інфекційних ускладнень в основній групі у порівнянні з ретроспективною спостерігалось в органах системи дихання та сечовидільних шляхах. Інфікування дихальної системи розвинулося у 51 хворого (20,64%), що було на 22,87% менше, ніж в контрольній групі ($p < 0,05$). Інфекція сечовидільних шляхів в основній групі спостереження була

зафіксована у 45 хворих (18,21%), що було на 21,60% менше у порівнянні з контрольною групою, хоча, як і в попередньому випадку, не було статистично достовірної різниці ($p < 0,05$). Бактеріємія спостерігалась у приблизно однаковому відсотку випадків: у 12 хворих (11,11%) контрольної групи та у 27 хворих (10,93%) основної групи ($p > 0,05$).

В проспективній групі, де застосовували протокол призначення антибактеріальних препаратів, розвиток інфекційних ускладнень був зафіксований у меншого відсотка хворих майже по всіх локалізаціях інфекційного процесу, окрім бактеріємії, різниця досягла рівня статистичної достовірності.

Летальність, яка обумовлена місцевими та системними інфекційними ускладненнями важкого ГП, склала 28,2%. Аналіз пізньої летальності, зумовленої інфікуванням ПН і виникненням вторинних вогнищ, показав, що відзначалася залежність летальних випадків від вибору антибактеріальних препаратів.

Так, у групі, де “стартовим” антибіотиком був імipенем/циластатин, летальність склала 7,70%; у групі цефтазидима з метронідазолом летальність - 13,33%; у групі цефтріаксона в комбінації з метранідазолом летальність - 15,79%. В групі, де стартовим антибіотиком був цефепім в комбінації з метронідазолом летальність - 37,5%. Первинна монотерапія карбапенемами у 13 хворих показала їхню високу ефективність у групі тяжких пацієнтів. Ми застосовували карбапенеми тільки після повноцінної хірургічної санації первинного вогнища, чий індекс тяжкості APACHE –II не перевищував 24 балів. У групі з 13 пацієнтів, пролікованих тіенамом 2г/добу із середнім балом APACHE –II $14,1 \pm 0,5$ помер 1 хворий (7,7%), у той час як прогнозована летальність складала 31,2%.

АБТ продовжувалася в середньому 11-14 діб, при необхідності – до 20-ї доби і більше. Ефективність АБТ оцінювалася за ступенем регресу ССЗВ (зниження температури тіла, частоти пульсу, нормалізації показників клінічного аналізу крові, поліпшення загального самопочуття).

Аналіз тривалості захворювання до моменту госпіталізації показав, що хворі на асептичний та інфікований панкреонекроз зверталися в середньому на 2-у добу захворювання. Оперативні втручання хворим виконані: при асептичному панкреонекрозі на першому тижні ($6,8 \pm 0,7$), інфікованому – на другому ($9,7 \pm 1,2$), при панкреатичному абсцесі – після 3-х тижнів ($28,4 \pm 5,8$ діб) від початку захворювання.

У структурі всіх спостережень 77 хворих прооперовані з приводу різних форм панкреатогенної інфекції із них у 59 - був верифікований інфікований панкреонекроз, а у 18 – інфікований панкреонекроз з панкреатогенним абсцесом.

Тактика хірургічного лікування залежала від варіанту перебігу НП. При асептичній формі НП тяжкого перебігу консервативна терапія використовувалася у 15 пацієнтів (27,77%),

консервативна терапія у поєднанні з ендоскопічним втручанням у – 8 (14,81%), консервативна терапія із лапароскопічним дренажуванням – у 31 пацієнта (57,40%) із них у 13 (41,93%) лікування було доповнене лапаротомією та закритим дренажуванням панкреонекрозу. У 23 хворих (42,59%) використовувалося транскутанне дренажування та аспірація, з них у 13 (56,52%) – доводилося провести традиційну дренажувальну операцію.

При асептичному панкреонекрозі (АсП) – 54 хворих – оперативне втручання виконувалося при розповсюдженому некротичному ГП, де було враження позаочеревинного простору з прогресуючими явищами ПОН та вираженими ССЗР (табл. 6).

Таблиця 6

Розподіл хворих з асептичним панкреонекрозом за методами лікування

Фаза токсемії	Фаза деструкції	Кількість хворих (n=54)
КЛ	КЛ	15 (27,77%)
КЛ+ЕПТ	КЛ	4 (7,40%)
КЛ+ТД	КЛ+ЕПТ	2 (3,70%)
КЛ+ЛСЧП	КЛ	10 (18,51%)
КЛ+ЛСЧП+ЕПТ	КЛ	2 (3,70%)
КЛ+ТД контроль УЗ	КЛ+ТА контроль УЗ	2 (3,70%)
КЛ+ЛСЧП	КЛ+ТД контроль УЗ	6 (11,11%)
КЛ+ЛСЧП	КЛ+ТД контроль УЗ→ЛТ+ЗДПН	13 (24,07%)

Для верифікації НП біліарної етіології проводили УЗД, ЕГДС, КТ. Ознаки біліарної гіпертензії були виявлені у 14 випадках. Таким хворим виконували РПХГ та ЕПСТ протягом 48 годин після поступлення в стаціонар. Наступним етапом було виконання холецистектомії з дренажуванням холедоуху через куску міхурової протоки та чепцевої сумки через Вінслоєвий отвір. Причому у 12 з них лапароскопічно. У 46 пацієнтів з НП біліарної етіології виконали лапароскопічну холецистектомію з холангіографією та дренажуванням холедоуху через культю міхурової протоки. У всіх випадках при біліарному НП з блоком гепатікохоледоуху на першому етапі виконували ЕПСТ з літоекстракцією.

При оцінці категорії тяжкості стану хворих з НП за шкалами Ranson та APACHE II відзначалося, що інфікований НП характеризується розвитком екстраабдомінальних системних порушень, вираженість яких не відрізнялась від таких при асептичному НП.

У нашому дослідженні 42 хворим з ІНП виконали різні за об'ємом малоінвазивні оперативні втручання. З лікувальною метою виконували транскутанні аспірації та дренивання. Дренивання виконували одноразовим пункційним нефростомічним дренажем наборами по двухмоментній методиці Сельдінгера з постановкою дренажу типу "pig tail". При панкреатогенному абсцесі (ПА) операційний доступ виконували за допомогою телескопічного дилатаційного набору бужів від № 9 Fr до № 34 Fr.

Спектр хірургічних втручань у фазу деструктивних ускладнень при ІНП включав у себе транскутанну аспірацію (ТА) під контролем УЗД апарату із наступним черезшкірним дрениванням у 15 хворих (21,73%). Ще у 27 пацієнтів (35,06%) провели транскутанну аспірацію під контролем УЗД, але зважаючи у подальшому на важкість стану, доповнили лапаро- чи люмботомією з некрсеквестректомією та "закритим" дрениванням панкреонекрозу. Один випадок у цій серії був летальний. У 27 пацієнтів (35,06%) провели лапаротомію із відкритим дрениванням вогнищ деструкції та програмованими ревізіями, санацією та некрсеквестректомією. Післяопераційна летальність у хворих з СНП становила 16,88% . Крім цього, у 2-х хворих (8,68%) виконали лапаротомію із "закритим" дрениванням з позитивним результатом (табл. 7).

Всього виконано 42 мініінвазивних втручання з лікувальною метою. Серії пункційних втручань виконували при псевдокістах ПЗ розміром не більше 5 см та об'ємом 40 мл. Необхідність санаційного пункційного втручання зумовлена відсутністю можливості безпечного доступу у порожнину кісти для проведення дренажів.

У всіх інших випадках ми провели різні варіанти транскутанних дренивань локальних змін септичного НП. Всього виконано 15 дренивань. Дренивання № 8-12 Fr у 7 хворих з інфікованими псевдокістами; у 4 – використовувалося постановка 2 дренажів у верхньому та нижньому полюсах кісти з активною аспірацією вмісту. Телескопічне герметичне бужування первинного пункційного каналу до калібру дренажної трубки (8-11 мм) у хворих на ПА виконане у 7 хворих.

Таблиця 7

Хірургічна тактика лікування гнійних ускладнень у хворих з інфікованим НП

Хірургічна тактика	Кількість хворих (n=77)	Летальні випадки
ТА під УЗ контролем→ТД під УЗ контролем	15 (21,73%)	-
ТА під УЗ контролем→ФГ→ЛТ+НСЕ+ЗДПН	27 (34,38%)	3 (3,89%)
ЛТ+ВДПН→ПРССЕ	27 (34,38%)	10 (12,98%%)
ЛТ+ЗДПН	8 (8,69%)	-

У групі з псевдокістами ефективними були мініінвазивні втручання з дрениванням (45,4%). Лікувальний ефект при ПА склав 93,2%. При оментобурситі ефективність цієї методики лікування склала 35,9%.

Ефективність серії пункцій поєднання ТА та ТД, ТД під УЗД-контролем склала 18,7%, 26,5%, 35,9% відповідно.

Таким чином, лікування вогнищевих гнійних ускладнень НП, що не містять секвестри (гнійний оментобурсит, панкреатогенний абсцес), транскутанним дрениванням під УЗД-контролем не поступається ефективності традиційним дренируючим операціям. Цей спосіб лікування не супроводжується високою летальністю, а у 81% випадках дозволяє відстрочити відкритий метод санації гнійника.

У свою чергу при лікуванні "ранніх" необмежених осередків гнійної деструкції, транскутанне дренивання було неефективне і мало лише допоміжне значення в етапному абсцесі, тому що дозволяло відстрочити проведення традиційного оперативного втручання до більш сприятливих термінів (до повної секвестрації в осередку деструкції).

Таким чином, комбіноване використання транскутанних дрениуючих та традиційних "закритих" санаційних втручань дає кращі результати хірургічного лікування "ранніх" необмежених вогнищ деструкції.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання комплексного патогенетичного лікування хворих асептичним та інфікованим панкреонекрозом, яке полягає в розробці і оптимізації лікувально-діагностичного алгоритму, застосуванні індивідуальної комплексної схеми підходу до вибору способу операції, розробці і впровадженні методів лікування.

1. На підставі експериментального дослідження встановлено, що в ранню фазу ГП клітини ПЗ гинуть переважно шляхом апоптозу. Про це свідчить деформація та розпад ядер панкреоцитів, позитивний тест на міжнуклеосомні розриви ДНК. Одночасно з цим встановлено, що ішемічний некроз не є ведучим механізмом в ранню фазу експериментального панкреонекрозу, а пусковим механізмом загибелі ацинарних клітин є генерація вільних радикалів кисню, джерелом яких є мітохондріальний ланцюг панкреоцитів.

2. Імуноорієнтована терапія при гострому експериментальному панкреатиті впливає на субмікроскопічну архітектоніку клітин ПЗ, що виражається активацією репаративних внутрішньоклітинних процесів.

3. Проведення КТ з наступним визначенням томографічного індексу ступеня тяжкості (CTSI) дозволяє достовірно прогнозувати протікання захворювання.

4. Контроль рівня PCT дозволяє з високою ймовірністю діагностувати інфікування тканин ПЗ. Він виступає достовірним предиктором септичних ускладнень, критерієм адекватності лікування, визначенням показів до релапаротомії, екстракорпоральних методів детоксикації. Чутливість та специфічність PCT із діагностичним порогом більше 10 нг/мл для діагностики інфікування НП склали 88% та 94% відповідно, а з діагностичним порогом ≥ 2 нг/мл чутливість, специфічність PCT були 100%, 88%.

5. Найміцніші кореляційні зв'язки визначені між вмістом CD3, CD4, CD45, концентрацією TNF α , IL1 β , IL8, IL4, стимульованим НСТ-тестом та ступенем больового синдрому, величиною інфільтрату у черевній порожнині, симптомами ферментативного перитоніту. Рання імунотерапія ронколейкіном дозволила знизити кількість гнійних ускладнень НП на 12,1%.

6. Плазмаферез в комплексі з імунорегуючою терапією IL2 сприяв елімінації прогностично несприятливих для ПОН цитокінів TNF α , IL6. В протилежність цьому IL2, що асоціюється з Т-клітинною ланкою імунітету і корелює з показниками виживання у хворих з НП, при плазмаферезі не зменшувався.

7. Адекватна внутрішньоартеріальна терапія та системна антибіотико-терапія, що проводилася за "деескалаційним" принципом у поєднанні з іншими методами лікування асептичного та інфікованого НП, і починалася не пізніше ніж через 48 годин від маніфестації захворювання, дозволила знизити частоту розвитку гнійних ускладнень розповсюдженого НП з 60,3% до 33,3%, загальну летальність з 27,6% до 13,3% ($p < 0,05$).

8. У комплексному хірургічному лікуванні обмеженого та розповсюдженого асептичного НП методом вибору є лапароскопічна санація та дренування черевної порожнини при панкреатогенному ферментативному перитоніті, транскутанне дренування рідинних утворень під контролем УЗД, що дозволило в більшості випадків досягти обмеження та регресії НП, зменшити частоту інфекційних ускладнень на 14,6%.

9. Хворим з асептичним НП та супутнім холедохолітіазом, що ускладнений ферментативним перитонітом у невідкладному порядку виконується ЛХЕ із інтраопераційною холангіографією. За наявності конкрементів в загальній жовчній протоці необхідно виконання ЕПСТ з літоекстракцією та з наступним дренуванням гепатикохоледоху, санацією та дренуванням ЧП.

10. У хворих з асептичним НП біліарного генезу операцією вибору є ЛХЕ з дренуванням холедоху через куксу міхурової протоки на 6-7 добу після зняття гострих явищ. Пацієнтів, з

деструктивним холециститом, необхідно оперувати у терміновому порядку. У всіх випадках при біліарному НП з блоком холедоуху на I етапі необхідно виконувати ЕПСТ з літоекстракцією.

11. При розповсюдженому інфікованому НП, коли некротичний компонент домінує над рідинним, методом вибору є: абдомінізація підшлункової залози, декомпресія та некрсеквестректомія у всіх відділах враженої заочеревинної клітковини з наступним формуванням ретроперітонеостоми та проведення етапних програмованих санацій. При локальних гнійних ускладненнях НП, що не містять секвестри (гнійний оментобурсит, панкреатогенний абсцес) виконували транскутанне дренивання під контролем УЗД. Це дозволило у 81% відкласти відкритий метод санації.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обов'язкове проведення КТ-обстеження із визначення томографічного індексу тяжкості (CTSI) дозволить достовірно встановити діагноз та прогнозувати перебіг захворювання.

2. На діагностичному етапі слід проводити РСТ-тест з метою ранньої диференціації асептичного та септичного перебігу, визначення масштабу ураження ПЗ, визначення показів до екстракорпоральної детоксикації. Прокальцитоніновий тест не тільки не поступається у точності методу діагностичних пункцій, але й характеризується швидкістю, малою інвазивністю, безпекою, простотою у виконанні, не потребує участі спеціального персоналу та складного устаткування.

3. У лікувальному алгоритмі доцільно призначати імунокоригуючу патогенетичну терапію (ронколейкін 500 000 Од на 1 мл фіз. розчину п/шк через 24 години тричі)

4. Антибіотикотерапію за принципом "деескалаційного підходу". При тяжкому НП – починати тільки з карбопенемів, які мають найбільшу тропність до тканин ПЗ.

5. В якості екстракорпоральної детоксикації слід використовувати плазмаферез з попередньою імунокорекцією, так як при цьому методі детоксикації не виводяться цитокіни, що асоціюються з Т-клітинною ланкою імунітету і корелюють з показниками виживання у хворих з НП.

6. Показами до лапароскопічної санації ЧП при асептичному панкреонекрозі є ферментативний перитоніт і кількість вільної рідини в черевній порожнині перевищує 500 мл. Відкрите оперативне втручання є оптимальним тільки при інфікованому некротичному панкреатиті.

7. У пацієнтів з біліарним некротичним панкреатитом першим етапом лікування повинні бути ЕПСТ з літоекстракцією. При поєднанні із ферментативним перитонітом в невідкладному порядку необхідно виконувати лапароскопічну санацію, ЛХЕ, інтраопераційну холангіографію та

одномоментну ЕПСТ з літоекстракцією. Завершувати операцію слід дренажуванням загальної жовчної протоки через куксу d.cysticus та дренажуванням черевної порожнини.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Застосування регіонарної медикаметозної терапії при ускладнених формах гепатохолецистопанкреатиту / І.І. Мітюк, М.І. Покидько, В.М. Шостак, О.А. Камінський, В.В. Петрушенко // Шпитальна хірургія.- 2004.- №4.- С.47-49. (здобувач зробила аналіз літературних джерел, здійснила набір і аналіз клінічного матеріалу, аналіз фактичного лабораторного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження).
2. Петрушенко В.В. Ранній гострий післяопераційний холецистит після оперативних втручань на шлунку та дванадцятипалій кишці // Хірургія України.- 2005. - № 3.- С.65-68.
3. Петрушенко В.В. Покази до оперативного лікування асептичного та септичного панкреонекрозу // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2006.- Т.10(2). – С. 121-125.
4. Смирнова О.В., Петрушенко В.В. Хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита и его органопротективное анестезиологическое обеспечение // Biomedical and anthropology science.- 2006.- №7.- С. 63-66. (здобувач виконала аналіз літературних джерел, здійснила набір і аналіз клінічного матеріалу, аналіз фактичного лабораторного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження, здобувач є співавтором ідеї, здійснені оперативні втручання при панкреатиті).
5. Дренажування при гострому панкреатиті / О.Є. Каніковський, Т.А. Кадошук, О.І. Бондарчук, В.В. Петрушенко // Науковий вісник Ужгородського університету: Серія "Медицина". – 2006. - №29. – С.36-37. (здобувачем виконано аналіз літературних джерел, здійснила набір і аналіз клінічного матеріалу, аналіз фактичного лабораторного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження).
6. Петрушенко В.В. Місце комп'ютерної томографії та ультразвукового дослідження у діагностиці та лікуванні хворих на гострий панкреатит // Клінічна хірургія.- 2006. - №4-5.- С. 49.
7. Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих з асептичним панкреонекрозом / М.Ю. Ничитайло, О.П. Кондратюк, В.Є. Крижевський, В.В. Петрушенко // Клінічна хірургія.- 2007.- №9.- С. 94-97. (здобувачем зроблено аналіз літературних джерел, здійснила набір і аналіз клінічного матеріалу, аналіз фактичного лабораторного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження, здобувач є співавтором ідеї, здійснені оперативні втручання і опрацьований лапароскопічний спосіб дренажування парапанкреатичної клітковини при гострих рідинних утвореннях при панкреонекрозі).

8. Ничитайло М.Ю., Петрушенко В.В., Снопок Ю.В. Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та медикаментозну профілактику інфікованого панкреонекрозу // Вісник морфології. - 2007.- №11(1/2). - С.446-452. (здобувачем особисто проведено обробку та аналіз результатів дослідження, здобувач є співавтором ідеї).
9. Петрушенко В.В., Шапринський В.О., Тактика лікування хворих на тяжку форму гострого деструктивного панкреатиту // Університетська клініка.-2007.- Т.3, № 1.- С. 93-97. (здобувач зробила аналіз літературних джерел, здійснила набір і аналіз клінічного матеріалу, аналіз фактичного лабораторного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження, здобувач є співавтором ідеї, здійснені оперативні втручання при панкреатиті).
10. Петрушенко В.В. Внутрішньоартеріальна терапія як метод лікування некротичного панкреатиту // Університетська клініка.- 2007.- Т.3, № 2.- С. 88-90.
11. Шапринський В.О., Петрушенко В.В., Камінський О.А. Хірургічне лікування псевдокіст підшлункової залози // Клінічна хірургія.- 2007.- № 2-3. – С.105 – 106. (здобувач провела аналіз фактичного лабораторного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження, здобувач є співавтором ідеї, здійснені оперативні втручання і опрацьований транскутанний спосіб дренивання кіст при панкреонекрозі).
12. Шапринський В.О., Петрушенко В.В., Міронішен Ю.А. Діагностика та лікування хворих із синдромом обтураційної жовтяниці // Харківська хірургічна школа.- 2007.- № 4.- С. 166-168. (здобувач провела аналіз літературних джерел, здійснила набір і аналіз клінічного матеріалу, аналіз фактичного лабораторного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження, здобувач є співавтором ідеї, здійснені оперативні втручання при панкреатиті).
13. Петрушенко В.В. Апоптоз після імунomodуляції синтетичним ІЛ-2 у хворих на гострий деструктивний панкреатит // Biomedical and anthropology science. - 2008.-№10.- С. 87-88.
14. Петрушенко В.В. Клінічне значення нових маркерів септичного панкреонекрозу // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2008.- Т.12, №1.- С. 104-106.
15. Петрушенко В.В. Екстракорпоральна детоксикація в лікуванні некротичного панкреатиту // Клінічна та експериментальна патологія. - 2008.- Т.7, №2. – С.87-91.
16. Петрушенко В.В. Зміни панкреоцитів при експериментальному гострому панкреатиті // Вісник морфології.- 2008.- №1.- С. 40-42.
17. Петрушенко В.В. Профілактика інфікування некрозу у хворих на асептичний некротичний панкреатит // Вісник проблем біології і медицини .-2008.- №3.- С. 41-44.
18. Петрушенко В.В. Антибактеріальна терапія інфікованого панкреонекрозу // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т.3, № 1. – С.41-44.

19. Петрушенко В.В. Активність панкреатичних ферментів в умовах раннього експериментального панкреатиту // Вісник наукових досліджень. – 2008. - №2. – С. 50-52.
20. Петрушенко В.В. Мініінвазивні оперативні втручання у лікуванні інфікованого некротичного панкреатиту // Український журнал екстремальної медицини ім. Т.О. Можаяєва. – 2008. – Т.9, №1. – С. 24-27.
21. Петрушенко В.В. Експресія цитокінів у хворих на гострий некротичний панкреатит // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – Т.17, №1. – С. 11-14.
22. Петрушенко В.В. Цитокіноterapia гострого некротичного панкреатиту // Шпитальна хірургія. – 2008.- №.2 –С. 15-17.
23. Патент № 22938, Україна, МКЛ 7А 61 В 31/00 Спосіб корекції імунної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит / Петрушенко В.В. - №200701199; Заявл.05.02.2007; Опубл.25.04.2007, Бюл. №5.
24. Імунна дисфункція та її корекція при гострому деструктивному панкреатиті / В.В. Петрушенко, В.О. Шапринський, В.Ф. Білощицький, Л.М. Малик, В.В. Шапринський // Актуальні питання медицини: Зб. наук. робіт до 90-річчя Вінницької обллікарні ім. М.І. Пирогова.- Вінниця, 2007.- С. 208-210. (здобувач є автором ідеї, зробила аналіз літературних джерел, здійснила набір і аналіз клінічного матеріалу та аналіз результатів дослідження).
25. Ничитайло М.Е., Медведкий Е.Б. Петрушенко В.В. Принципи антибіотикопрофілактики и антибактериальной терапии при панкреонекрозе // Острые неотложные состояния.- 2007.- №1. – С. 68-72. (здобувач зробила аналіз літературних джерел, здійснила набір і аналіз клінічного матеріалу, аналіз фактичного лабораторного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження).
26. Петрушенко В.В. Алгоритм діагностики та лікування некротичних форм гострого панкреатиту // Мат. доп. ХІХ наук.–практ. конф. вищих мед. закладів освіти Вінницького регіону.- Київ-Вінниця, 2003.- С. 55-58.
27. Кадошук Т.А., Каниковський О.Е., Андросов С.И, Петрушенко В.В. Хирургическая тактика при атипичных формах холедохолитиаза // Анналы хирургической гепатологии.- Москва, 2006.- Т. 11, №3.- С. 88. (здобувач зробила аналіз літературних джерел, здійснила набір і аналіз клінічного матеріалу, аналіз фактичного лабораторного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження).
28. Кадошук Т.А., Каниковский О.Е., Бондарчук О.И., Петрушенко В.В. Лечение полиорганной недостаточности при остром деструктивном панкреатите // Анналы хирургической гепатологии.- Москва, 2006.- №3.- С. 205(здобувач зробила аналіз літературних джерел, здійснила

набір і аналіз клінічного матеріалу, аналіз фактичного лабораторного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження).

29. Кадошук Т.А., Каниковский О.Є., Бондарчук О.И., Петрушенко В.В. Профилактика инфицирования асептического панкреонекроза // *Анналы хирургической гепатологии.*- Москва, 2006.- №3.- С. 205-206. (здобувач зробила аналіз літературних джерел, здійснила набір і аналіз клінічного матеріалу, аналіз фактичного лабораторного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження, здобувач є співавтором ідеї, здійснені оперативні втручання при панкреатиті).

30. Кадошук Т.А., Каниковский О.Е. Петрушенко В.В. Хирургическое лечение некротического панкреатита, осложнённого гнойным параколитом // *Анналы хирургической гепатологии.*- Москва, 2006.- №3.- С. 206. (здобувач зробила аналіз літературних джерел, здійснила набір і аналіз клінічного матеріалу, аналіз фактичного лабораторного матеріалу, обробку та аналіз результатів дослідження, здобувач є співавтором ідеї, здійснені оперативні втручання при панкреатиті).

31. Петрушенко В.В. Сучасні технології у лікуванні некротичного панкреатиту// *Мат. конф. молодих учених ВНМУ.*- Вінниця, 2006.- С. 28-29.

32. Петрушенко В.В. Профілактика інфікування асептичного панкреонекрозу// *Мат. конф. молодих учених ВНМУ.*- Вінниця, 2007- С. 56-57.

33. Petrusenko V.V. Inflammation in patients with acute and chronic pancreatitis: the role of tumor-necrosis factor, interleukins 4 and 10// *The Official Journal of the Hepato Pancreato Biliary Association.*- Oxford, England, 2007.- Vol. 9, Suppl. 2.- P. 64.

34. Petrusenko V.V. Treatment of septic suppurative complications of necrotizing pancreatitis // *Official Journal of the Hepato Pancreato Biliary Association.*- Oxford, England, 2008.- Vol. 10, Suppl. 1.- P. 148.

АНОТАЦІЯ

Петрушенко В.В. Інтенсивна терапія та хірургічна корекція асептичного та інфікованого панкреонекрозу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю - 14.01.03 - хірургія. Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2008.

Дисертацію присвячено вдосконаленню методів лікування хворих з асептичним та інфікованим панкреонекрозом шляхом визначення нових патогенетично обґрунтованих діагностичних та лікувально-тактичних підходів. В роботі, яка базується на аналізі лікування 391

хворого на ГП визначені дві групи пацієнтів, серед яких хворі з асептичним локальним, великовогнищевим, розповсюдженим панкреонекрозом та інфікованим НП.

Для визначення оптимальної лікувальної тактики та для діагностики інфікування НП розроблені рекомендації по клінічному застосуванню прокальцитоніну (РСТ), який визначалися за допомогою РСТ[®]-Q тесту. У науковій роботі представлено результати клінічного дослідження вмісту цитокінів (інтерлейкінів 1 β , 6, 8, 1, фактору некрозу пухлин α , антагоніста рецепторів інтерлейкіну 1).

Вивчення особливостей та ефективності методів лікування дозволило побудувати лікувально-діагностичний алгоритм з індивідуалізацією тактики в залежності від розповсюженості деструктивного процесу, асептичного чи інфікованого панкреонекрозу, патології біліарної системи, оцінки тяжкості стану пацієнтів. На основі цього обґрунтовано комплексне застосування імунокоригуючої інтенсивної терапії та хірургічного втручання. Оперативне лікування включало малоінвазивні, ендоскопічні та вдосконалені лапароскопічні методи. Послідовне виконання лікувально-діагностичного алгоритму дозволило зменшити кількість хворих із прогресуючим перебігом захворювання: з 29,3% до 10,3% ($p < 0,05$) та летальність з 27,6% до 13,3% ($p < 0,05$).

Ключові слова: асептичний панкреонекроз, інфікований панкреонекроз, інтенсивна терапія, хірургічне лікування.

АННОТАЦІЯ

Петрушенко В.В. Интенсивная терапия и хирургическая коррекция асептического и инфицированного панкреонекроза (клинико-экспериментальное исследование) - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, 2008.

Диссертация посвящена усовершенствованию методов лечения асептического и инфицированного панкреонекроза. В работе, базирующейся на анализе лечения 391 пациента, выделили 2 группы больных среди которых больные с асептическим локальным, крупноочаговым, распространенным панкреонекрозом и инфицированным панкреонекрозом (локальным, крупноочаговым, распространённым).

В эксперименте на 32 животных изучен механизм гибели панкреоцитов в условиях острого экспериментального панкреатита. У 100 % животных наблюдались однонаправленные нарушения иммунной системы, что выражалось угнетением Т-клеточного звена. Изучены механизмы

иммунокорректирующей терапии рекомбинантным человеческим ИЛ-2. Клинический опыт подтвердил результаты этих исследований. По данным нашего исследования при некротическом панкреатите возникает, или усиливается клеточный апоптоз вследствие нарушения процессов его регуляции, приема и передачи стимулирующих и ингибирующих сигналов.

Установлено, что при включении в комплексную терапию больных острым некротическим панкреатитом синтетического ИЛ-2 происходит снижение интенсивности процесса запрограммированной гибели клетки. Это, в свою очередь, приводит к возрастанию срока жизни иммунокомпетентных клеток и позитивно влияет на прогноз исхода заболевания.

Концентрация РСТ была выше у пациентов с инфицированным панкрео-некрозом, чем у пациентов со стерильным панкреонекрозом ($2,63 \pm 0,31$ и $0,42 \pm 0,04$ нг/мл соответственно). Наш опыт позволяет считать РСТ высокочувствительным и специфичным маркером инфицированного панкреонекроза.

С целью изучения цитокиноопосредованных механизмов развития острого некротического панкреатита проведена оценка уровня TNF α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , и ИЛ-8 ИЛ-1 α / TNF α у 92 пациентов с панкреонекрозом. Исследования проводили на 1, 2, 6 и 14 сутки от начала заболевания. Определяли концентрацию TNF α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , и ИЛ-8 ИЛ-1 α / TNF α в сыворотке крови. Отмечено, что интенсивный выброс ИЛ-8, ИЛ-1 β коррелировали с тяжестью процесса. У пациентов с некротическим панкреатитом отмечался дисбаланс изученных цитокинов. Критериями обострения и тяжести рецидивирующего панкреатита следует считать TNF α , ИЛ-1 β , которые целесообразно определять в динамике.

Проанализированы результаты использования плазмафереза и иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении пациентов с панкреонекрозом. Отмечено, что только в группах больных, где использовался в комплексе интенсивной терапии плазмаферез с иммуноориентированной терапией наблюдалось увеличение концентрации клеток хелперов/индукторов в сочетании с динамикой восстановления стабильности иммунорегуляторного индекса.

В лечебном процессе использовалась многокомпонентная поливекторная инфузионная терапия с антимикробной защитой некротического очага. Обоснована эффективность использования карбопенемов, фторхинолонов в антибактериальной терапии некротического панкреатита. Отмечено, что использование этих антибиотиков у пациентов с некротическим панкреатитом способствует уменьшению летальности (до 7,7 % в группе карбопенемов и 16,6% – фторхинолонов).

Оперативное лечение локального панкреонекроза осуществлялось малоинвазивными, эндоскопическими вмешательствами, а при показаниях выполнением лапароскопического дренирования брюшной полости, сальниковой сумки, лапароскопической холецистэктомии. Наши

данные показали, что транскутанное дренирование позволило в 81% отсрочить открытое оперативное вмешательство. В показаниях к операции учитывали распространённость некротического процесса, его инфицированность, сроки заболевания и степень тяжести.

Хирургический этап лечения распространённого инфицированного панкреонекроза обеспечивался проведением "открытого" дренирования через ометобурсостому или люмбостому с последующей этапной секвестрэктомией и при необходимости программированной ревизией, санацией. Использование в таком случае транскутанных дренирующих операций для отсрочки оперативного вмешательства мы считали неоправданным. В 100% случаев они способствуют генерализации инфекции и развития полиорганной недостаточности.

Последовательное выполнение лечебно-диагностического алгоритма позволило уменьшить количество больных с прогрессирующим панкреонекрозом больных: с 29,3% до 10,3% ($p < 0,05$) и летальность с 27,6% до 13,3% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: асептический панкреонекроз, инфицированный панкреонекроз, интенсивная терапия, хирургическое лечение.

SUMMARY

Petrushenko V.V. Intensive Care and Surgical Correction in Steril and Infected Pancreonecrosis (clinic-experimental examination).- Manuscript.

The thesis for the Degree of Doctor of medical Sciences on speciality 14.01.03 – Surgery. Vinnytsia National Pirogov Medical University, Vinnitsya, 2008.

The Thesis is devoted the improvement and elaboration the treatment of aseptic and infected pancreonecrosis. The clinical part of one was described the results of treatment 391 patients. Two groups of patients have been singled out, to which different therapeutical-diagnostical measures should be applied, those are patients with aseptic local, spread pancreanecrosis and its infected local, spread pancreonecrosis. The optimal semiquantitative concentrations of procalcitonin (PCT ®-Q test) for diagnosis of infected pancreatic necrosis and sepsis were defined. The results of the clinical investigation IL-1 β , IL-1Ra, IL8, TNF α , IL-1Ra/TNF α , CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD45 blood concentration in patients with pancreonecrosis of the different types are represented. The study of peculiarities of the disease course and of the therapeutical methods efficiency has made it possible to create a therapeutical-diagnostical algorithm with individualized strategy depending on the spreading of necrotic process, on aseptic or infected pancreanecrosis, on the biliary system pathology, on the seriousness of the patient's state.. On the basis of this, complex applying of intensive immunocorrective therapy and of surgical intervention has been grounded. Operative treatment includes miniinvasive, endoscopic and improved laparoscopic methods, applying the system of mini-accesses, stomas with subsequent drainage by means

of the proposed drainage devices and programmed sanitations. Successive fulfillment of therapeutic-diagnosical algorithm has substantially reduced the number of progressive spreading type (from 29,3% до 10,3% ($p<0,05$) and lethality from 27,6% to 13,3% ($p<0,05$).

Key words: aseptic pancreonecrosis, infected pancreonecrosis, intensive care, surgical treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

CTSI	- томографічний індекс тяжкості
НСТ-тест	- нитросиній тетразолій
IL-1R α	- інтерлейкін-1R α
IL1 β	- інтерлейкін-1 β
IL4	- інтерлейкін-4
IL8	- інтерлейкін-8
АЛТ	- аланінамінотрансфераза
АНП	- асептичний некротичний панкреатит
АСТ	- аспартаамінотрансфераза
ВДПН	- «відкрите» дронування панкреонекрозу
ГЕП	- гострий експериментальний панкреатит
ГП	- гострий панкреатит
ДНП	- дрібновогнищевий некротичний панкреатит
ЕПТ	- ендоскопічна папілосфінктеротомія
ЗДПН	- «закрите» дронування панкреонекрозу
КЛ	- консервативне лікування
КНП	- крупно вогнищевий некротичний панкреатит
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛСЧП	- лапароскопічна санація та дронування черевної порожнини,
ЛТ	- лапаротомія
МДА	- малоновий диальдегід
НП	- некротичний панкреатит
НСЕ	- некресеквестретомиа
ПЗ	- підшлункова залоза
ПОН	- поліоганна недостатність
ПРССЕ	- програмована ревізія, санація, секвестретомиа
РСТ	- прокальцитанін

СНП	- субтотальний некротичний панкреатит
ССЗВ	- синдром системної запальної відповіді
ТА	- транскутана аспірація
ТД	- транскутанне дренування
ФГ	- фістулографія
ЦІК	- циркулюючі імунні комплекси