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

ЧОРНОМИДЗ Андрій Васильович

УДК: 616.37-002-07/08

ДІАГНОСТИКА, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ВАЖКОГО ПАНКРЕАТИТУ

14.01.03 – хірургія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2014

Дисертацією є рукопис.
Робота виконана у державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Шідловський Віктор Олександрович,** державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», професор кафедри військово-польової та амбулаторної хірургії.

Офіційні опоненти:

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

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

Захист відбудеться "____ " _____2015 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України, за адресою: вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018.

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

Автореферат розісланий "____" _____ 2015 р.

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

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гострий панкреатит (ГП) був та залишається найбільш важкою та невирішеною проблемою абдомінальної хірургії (Копчак В.М., 2008; Дронов О.І., 2008; Десятерик В. И., 2000; Годлевський А. І., 2011; Велигоцкий Н.Н., 2010; Андрющенко В.П., 2011). Захворюваність на гострий панкреатит в Україні має неухильну тенденцію до зростання і за останнє десятиріччя ця патологія виходить на друге місце серед гострих захворювань органів черевної порожнини після гострого апендициту (Андрющенко В.П., 2011; Дзюбановський І.Я. та ін., 2007; Міщенко В.В., Грубник В.В., 2013; Максим'юк В.В., Полянський І.Ю., 2011). Загальна летальність при гострому панкреатиті коливається від 4,5 до 15%, при деструктивних формах вона становить 24-60%, а післяопераційна досягає 70% і не має тенденції до зниження не дивлячись на розробку та впровадження нових методів лікування (Banks P.A., 2006; Недашковский Э.В., 2009; Міщенко В.В., Грубник В.В., 2013).

Серед причин високої летальності одне з чільних місць займає пізня діагностика деструктивних форм гострого панкреатиту і неадекватна оцінка ступеня тяжкості хвороби (Гребенюк В.В., 2011; Wu B.U., 2008; Georgescu I., Nemes R., 2005; Велигоцкий Н. Н., 2010; Сипливый В. А., 2007; Русин В.І., 2012). Питання, що пов'язані з прогнозуванням ускладнень цього захворювання, висвітлені у літературі недостатньо (Anaya-Ayala J.E., 2008; Бондаренко М.М., 2009; Морозов С.В., 2010; Ковальчук О.Л., Беденюк А.Д., Олійник О.В., 2011; Винник Ю.С., 2012). Основну увагу приділяють визначенню ризику летальних наслідків при гострому панкреатиті (Wu B.U., 2008; Papachristou G.I., 2010; Hong S., 2011; Nadkarni N., 2012). Існуючі системи оцінки мають або недостатню прогностичну цінність, або громіздкі і вимагають спеціальних досліджень, які не можуть бути виконані в звичайних стаціонарах, а при виконанні цих досліджень оцінка тяжкості стану пацієнта розтягується на досить тривалий час (до 48 годин) (Eachempati S.R., 2002; Wojtuń S., 2007; Fan J.Y., 2009; Papachristou G.I., 2010). Тяжкість гострого панкреатиту і доля пацієнтів багато в чому визначається в першу добу від його початку, до повного формування первинного деструктивного вогнища (Tenner S., 2004; Шевченко Ю.Л., 2009; Толстой А.Д., 2006). Динамічність початкового періоду розвитку гострого панкреатиту припускає можливість не тільки прогресування, але й регресування панкреанекрозу (Толстой А.Д., 2006).

Основою ранньої терапії гострого панкреатиту є запобігання прогресування запалення в підшлунковій залозі та системної запальної відповіді шляхом переривання однієї із ключових ланок в їх патогенезі (Толстой А.Д., 2006; Фирсова В.Г., Паршиков В.В., 2012; Шлапак І.П., 2008; Шапринський В.О., 2009). При ранньому підключенні інтенсивного комплексу лікування досягається «обриваючий» лікувальний ефект, при якому відбувається купування або різке обмеження деструктивного процесу в підшлунковій залозі та ефективна профілактика гнійних ускладнень ГП (Толстой А.Д., 2006; Фирсова В.Г., Паршиков В.В., 2012). Проблемою є вибір адекватних медикаментозних засобів для "обриву" і редукції панкреонекрозу (Гольцов В.Р., 2006). Цей вибір обумовлений патогенетичними особливостями ранньої фази розвитку ГП (Багненко С.Ф., 2005).

Як відомо, гемодинамічні порушення з'являються на ранніх стадіях ГП, при цьому найглибші зміни відбуваються на рівні мікроциркуляторного русла (Chen H.M., 2001; Panek J., 2007; Конькова М.В. та ін., 2013). При втягненні до процесу значних судинних басейнів з'являються прямі передумови формування поліорганної недостатності, а порушення гемодинаміки та мікроциркуляції на початку захворювання можуть бути

надійними прогностичними критеріями тяжкого панкреатиту (Menger M.D., 2001; Троицкая Н.И., 2013). Враховуючи, що основним регулятором місцевого кровотоку є ендотелій судин, діагностика ендотеліальної дисфункції займає провідне місце у визначені та прогнозуванні розвитку гемодинамічних порушень (Николаев К.Ю., 2006; Лупинская З.А., 2008; Савельев В.С., 2011).

В теперішній час особливу увагу приділяють ендотеліальній дисфункції у патогенезі не лише серцево-судинної патології а й при інших патологічних станах, зокрема і гострих хірургічних захворюваннях (Münzel T., 2008; Савельев В.С., 2011). В останні роки є невелика кількість досліджень спрямованих на вивчення ролі ендотеліальної дисфункції у розвитку гострого панкреатиту (Inoue K., 2003; Cuthbertson C.M., 2006; Chen Z.-H., 2007). Усі вони переважно зводяться до визначення окремих маркерів функціональної нездатності ендотелію та не мають узагальнюючого характеру.

Системні розлади гемодинаміки і мікроциркуляції при гострому панкреатиті не вивчені, не визначене діагностичне і прогностичне значення окремих показників. Крім того, вплив на функціональний стан ендотелію та мікроциркуляторні порушення може стати важливою ланкою профілактики важкого перебігу гострого панкреатиту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри хірургії №1 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Розробка методів підвищення безпеки та ефективності оперативного лікування основних хірургічних захворювань органів черевної порожнини в умовах поліморбідності» (номер державної реєстрації 0113U001275). Тема дисертації затверджена Проблемною комісією "Хірургія" АМН та МОЗ України (протокол № 1 від 14.01.2011 року).

Мета дослідження: Покращити результати комплексного лікування хворих на гострий панкреатит шляхом вивчення ролі ендотеліальної дисфункції та мікроциркуляторних порушень у розвитку і прогнозуванні важкого перебігу захворювання, розробці активного корегуючого впливу в межах концепції обриву панкреанекрозу.

Завдання дослідження:

1. Дослідити стан системної мікроциркуляції у хворих на гострий панкреатит та оцінити її значення у розвитку важкого перебігу захворювання.
2. Оцінити функціональний стан ендотелію судин і визначити його роль у розвитку гострого панкреатиту.
3. Вивчити рівень маркерів вільно-радикального окислення та антиоксидантної системи в динаміці перебігу гострого панкреатиту та оцінити їх роль у прогресуванні захворювання.
4. Встановити основні фактори ризику розвитку важкого панкреатиту та розробити алгоритм ранньої діагностики і прогнозування важкості захворювання.
5. Відстежити ефективність застосування водорозчинної форми кверцетину у комплексі консервативного лікування гострого панкреатиту з метою профілактики важкого перебігу захворювання.

*Об'єкт дослідження***:** гострий панкреатит.

Предмет дослідження: динаміка змін маркерів мікроциркуляторних порушень, ендотеліальної дисфункції та вільно-радикального окислення в залежності від тяжкості перебігу захворювання; фактори ризику розвитку важкого перебігу захворювання; діагностична та прогностична цінність маркерів важкості клінічного перебігу гострого панкреатиту, ефективність використання водорозчинної форми кверцетину у профілактиці розвитку важкого перебігу захворювання.

Методи дослідження: загальноклінічні, рентгенологічні, ендоскопічні, ультразвукова діагностика органів черевної порожнини та комп'ютерна томографія; лазерна доплерівська флоуметрія, біохімічні методи дослідження для вивчення загальних показників крові, функціонального стану ендотелію судин (вміст в крові метаболітів оксиду азоту, ендотеліну-1), вільнорадикального окислення ліпідів (вміст ТБК-активних продуктів, утворення оксирадикалів), окисної модифікації білків, системи глутатіону, антиоксидантної системи (активність супероксиддисмутази та каталази), ушкодження ДНК лейкоцитів, визначення кількості у крові циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів; статистичні методи обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчено зміни функціонального стану ендотелію судин та мікроциркуляторного русла у хворих на гострий панкреатит та встановлені ранні порушення у системі мікроциркуляції при і ознаки реперфузійного синдрому на початку лікування хворих. Виявлений зв'язок між гемодинамічними порушенями, ендотеліальною дисфункцією та системою вільно-радикального окислення. Доказано, що ступінь і характер порушень функціонального стану ендотелію судин та змін у мікроциркуляторному руслі тісно корелюють із важкістю перебігу гострого панкреатиту. Встановлено, що при низькій активності антиоксидантного захисту та ендотелію судин є високою ймовірність розвитку важкого панкреатиту. Патогенетично обґрунтована схема ранньої консервативної терапії для профілактики розвитку важкого панкреатиту з використанням водорозчинної форми кверцетину.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано доцільність включення в комплекс діагностичних заходів визначення рівнів в крові маркерів ендотеліальної дисфункції (метаболітів оксиду азоту, ендотеліну та циркулюючих ендотеліоцитів), активності супероксиддисмутази та проведення лазерної допплерівської флоуметрії для ранньої діагностики важкого панкреатиту і оцінки ефективності лікування в динаміці захворювання. Визначено стадійність розвитку та запропоновано класифікацію ендотеліальної дисфункції на основі даних лазерної допплерівської флоуметрії (патент на корисну модель №83104).

На основі змін показників лазерної допплерівської флоуметрії та активності супероксиддисмутази розроблений алгоритм раннього прогнозування важкості перебігу гострого панкреатиту (патент на корисну модель №90912).

Запропонований комплекс лікування хворих на гострий панкреатит, який, крім базової терапії включає, препарат водорозчинної форми кверцетину (патент на корисну модель №84098). Його застосування на початку захворювання дозволяє попередити розвиток важкого перебігу гострого панкреатиту у 44% хворих, знизити відсоток розвитку ускладнень та тривалість перебування хворих у стаціонарі.

Результати дослідження впроваджено в роботу хірургічних відділень Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги, Ужгородської центральної міської клінічної лікарні, Запорізької міської клінічної лікарні №3, Чернівецької обласної клінічної лікарні, Донецької міської клінічної лікарні №1, Шумської, Гусятинської та Кременецької центральних районних лікарень Тернопільської області. Головні положення і практичні рекомендації впроваджені в навчальний процес на профільних кафедрах Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведений інформаційно-патентний пошук та аналіз наукової літератури; спільно із науковим керівником обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульована мета, визначені завдання, а також обсяг та методи дослідження. Автор приймав безпосередню участь у всіх фрагментах роботи, володіє методами лазерної допплерівської флоуметрії та біохімічних лабораторних

обстежень. Близько 60% хворих куровані дисертантом особисто, решта – з його безпосередньою участю. Автор самостійно провів статистичну обробку отриманих результатів клінічних та лабораторних досліджень. Розробив та впровадив удосконалені схеми лікування гострого панкреатиту. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом із науковим керівником. Оформлення усіх розділів дисертації та автореферату виконано самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації викладені та обговорені на XI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2008), науково-практичній конференції молодих вчених «Медицина XXI століття» (Харків, 2011), X науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених „Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього” (Ужгород, 2012), XVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2012), підсумковій науково-практичній конференції “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” (Тернопіль, 2012), 7-ій міжнародній науково-практичній конференції «Дисфункція ендотелію». (Бєлорусь, Вітебск, 2012), IX міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених (Чернівці, 2012), III (65) Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2012), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» (Луганськ, 2012), Науково-практичній конференції „Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів” (Тернопіль, 2012), 6 Конгресі патофізіологів України (Місхор, Крим, 2012), Науково-практичній конференції молодих вчених "Медицина XXI століття" (Харків, 2012), XIV Міжнародній заочній науково-практичній конференції «Інновації в науці» (Росія, Новосибірськ, 2012), Міжнародній науково-практичній конференції «Перспективи розвитку наукових досліджень в 21 столітті» (Польща, Щецин, 2013), X Ювілейній міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених «Актуальні питання медицини і фармації» (Чернівці, 2013), Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених: «Актуальні питання клінічної медицини» (Суми, 2013), Всеросійській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю "Актуальні питання медичної науки" (Росія, Ярославль, 2013), Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров’я 2013 року (Київ, 2013), 82–ій науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів та молодих вчених» (Івано-Франківськ, 2013), Міжнародній науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (Київ, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хірургічний сепсис» (Тернопіль, 2013), IV міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини» (Вінниця, 2013), Міжнародній науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Київ, 2013), Підсумковій науково-практичній конференції молодих вчених "Медицина XXI століття" (Харків, 2013), Міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.» (Одеса, 2014), Міжнародній науково-практичній конференції «Роль та місце медицини у забезпеченні здоров’я людини у сучасному суспільстві» (Львів, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 36 наукових праць, з них 6 – у фахових виданнях України (2 одноосібно), 2 – у іноземних фахових виданнях (1

одноосібно), 25 тез і статей у матеріалах наукових з'їздів, конгресів та конференцій, 3 патенти на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 175 сторінках машинопису і складається зі вступу, огляду літератури, розділу клінічної характеристики хворих та матеріалів і методів дослідження, шести розділів власних спостережень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури. Робота ілюстрована 42 таблицями та 67 рисунками. Список літератури складає 33 сторінки та містить 322 джерела, з яких 157 – кирилицею і 165 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. У роботі представлені матеріали клінічного спостереження та лабораторно-інструментальних загальних і спеціальних досліджень хворих, які лікувались у хірургічному відділення Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги за період з 2011 по 2013 роки. Комісією з питань біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 20 від 04.12.2013р.) не виявлено порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень.

В основу дисертаційної роботи покладені результати спостережень за 128 хворими на гострий панкреатит віком від 18 до 89 років. Серед них чоловіків було 84 (65,6 %), жінок – 44 (34,4 %).

Клініко-лабораторне та інструментальне обстеження хворих проводили відповідно до критеріїв діагностики та оцінки тяжкості стану згідно наказу МОЗ України № 297 від 02.04.2010. «Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим з гострими запальними захворюваннями черевної порожнини».

Набір груп хворих проводився поетапно методом квот, відповідно до госпіталізації хворих. У групи обстежених відбирались лише ті пацієнти, тривалість захворювання у яких не перевищувала 24 години до поступлення в стаціонар. Обстеження проводили при поступленні хворих, на третій день лікування та при виписці.

Дослідження проводилось в три етапи. На першому етапі вивчали стан мікроциркуляторного русла, функціональної активності ендотелію та системи вільно-радикального окислення у хворих на гострий панкреатит. З цією метою обстежено 64 хворих: 32 хворих на легкий та 32 – на важкий перебіг гострого панкреатиту. На другому етапі дослідження вивчали можливість прогнозування розвитку важкого панкреатиту та його ускладнень. На третьому етапі визначали ефективність запропонованої схеми лікування для профілактики і лікування гострого панкреатиту. Для цього хворі були поділені на дві групи: контрольну і основну. Контрольну групу склали 64 хворих на гострий панкреатит, які отримували комплекс лікування відповідно до протоколів, затверджених МОЗ України. У склад основної групи увійшло 64 хворих на гострий панкреатит, які додатково отримували препарат ««Корвітин» (Борщагівський ХФЗ, Україна) (№ UA/8914/01/01 від 4.09.2008 до 4.09.2013). Для встановлення норми досліджуваних показників обстежено 32 осіб без наявності соматичної патології та запальних захворювань впродовж останніх 6 місяців.

Для оцінки тяжкості стану хворого та прогнозування перебігу гострого панкреатиту використовували обчислення прогностичного індексу тяжкості (ПІТ) по В.І. Філіну й А.Л. Костюченко (2000) та критерії шкали BISAP (2009). Тяжкість розладів центральної та периферичної гемодинаміки оцінювали відповідно до критеріїв затверджених МОЗ (2010).

Стан мікроциркуляторного русла та механізми його регуляції оцінювали за результатами лазерної допплерівської флоуметрії (ЛДФ) із оклюзійною пробою, яку проводили на одноканальному лазерному аналізаторі мікроциркуляції «ЛАКК-ІІ» (НПП "Лазма", Росія) при довжині лазерного променя 0,8 мкм. Амплітудно-частотний спектр коливань кровотоку розраховували за допомогою вайлет-аналізу. Тонус судин оцінювали за розрахунками показників міогенного (МТ) та нейрогенного (МТ) тонусу та показника шунтування (ПШ). Результатом оклюзійної проби був показник резерву капілярного кровотоку (РКК). Аналізували зміни амплітуди ендотеліального компоненту регуляції кровотоку за формулою $\Delta Ae = (Ae(ОП) - Ae(Б)) \times 100 / Ae(Б)$; де ΔAe – відсоток зміни амплітуди ендотеліальних коливань при проведені оклюзійної проби, Ае(Б) – амплітуда ендотеліальних коливань кровотоку до проведення оклюзійної проби, Ае(ОП) – амплітуда ендотеліальних коливань після проведення оклюзійної проби в момент реактивної гіперемії.

Ступінь ушкодження ендотелію оцінювали по кількості циркулюючих (десквамованих) ендотеліальних клітин, які визначали за методом J. Hladovec (1978), в модифікації Сівак В.В. (2007).

Дослідження рівнів у сироватці крові сумарної концентрації нітратів та нітритів проводили за методом Miranda K.M. et al. (2001) в модифікації Метальської В.А., Гуманової Н.Г. (2005). Рівень ендотеліну-1 у крові визначали імуно-ферментним методом з використанням тест-систем фірми “Amercham pharmacia biotech”, Велика Британія. Для визначення співвідношення між вазоконстрикторами та вазодилятаторами розраховували коефіцієнт вазомоторної дисфункції: КВМД = ЕТ /NOx, де КВМД – коефіцієнт вазомоторного дисбалансу; ЕТ – рівень ендотеліну-1; NOx – сумарний рівень нітратів і нітритів у сироватці крові.

Оксидні радикали у плазмі крові визначали за методом Viarengo A. (1999). Пероксидне окиснення ліпідів оцінювали за рівнем ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) (Лущак В. І., 2004). Вміст загального (GSH) і окисленого (GSSG) глутатіону у крові визначали ензиматичним методом за допомогою ДТНБ за методом Anderson M. E. (1985).

Активність супероксиддисмутази (СОД) вимірювали за зниженням швидкості відновлення нітротетразолію синього (Beauchamp C., Fridovich I., 1971). Активність каталази у плазмі крові та еритроцитах визначали за швидкістю розкладу пероксиду гідрогену (Aebi H., 1974). Оцінку ступеня ушкодження ДНК лейкоцитів проводили методом лужного гель-електрофорезу ізольованих клітин ("ДНК-комет") за методом Olive P. L. (2006).

Статистичну обробку даних здійснювали шляхом застосування методів дослідження випадкових величин та описової статистики. Первинну обробку отриманих даних проводили методами описової статистики з поданням результатів для кількісних ознак у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної помилки середньої величини (m). Вірогідність відхилення двох рядів значень обчислювали з використання t-тесту Стьюдента для незалежних величин, тесту Вілкоксона, дисперсійного аналізу. Критичне значення рівня значущості (p) приймалося ≤ 5 %. Для з’ясування впливу різних факторів на значення досліджуваних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та мультиваріантний аналіз MANOVA. Оцінку взаємозв’язку між окремими показниками обстежуваних здійснювали за допомогою кореляційного (коефіцієнт кореляції Пірсона r), рангової кореляції Спірмана, тесту Кендал-Тау та множинного регресійного аналізів (коефіцієнт детермінації R^2). Графічну оцінку взаємозв’язку між окремими показниками обстежуваних здійснювали за допомогою факторного (методу головних компонент) аналізу. Найбільш вагомі критерії розподілу

груп обстежуваних визначали за допомогою результатів однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA і побудови класифікаційного дерева за CART-алгоритмом, використовуючи комп'ютерні програми Statistica v 10.0 (StatSoft Inc.) та Microsoft® Excel 2007 в середовищі Windows XP Profesional SP3.

Результати досліджень. У групі хворих на легкий панкреатит в першу добу захворювання перший ступінь порушень гемодинаміки виявлено у 17 хворих, II ступінь – у 15 обстежених. Клінічно зміни гемодинаміки проявлялись тахікардією, гіпотензією або вираженою гіпертензією, блідістю або гіперемією шкірних покривів, дисфункцією паренхіматозних органів.

З 32 хворих на важкий панкреатит у 6 (20 %) клінічно відмічались виражені порушення центральної та периферичної гемодинаміки (панкреатогенний шок); у 19 (60 %) – порушення гемодинаміки мали середній ступінь важкості, у 6 – I ступінь гемодинамічних розладів.

Аналіз результатів ЛДФ показав, що при легкому перебігу панкреатиту на першу добу захворювання у порівнянні із здоровими особами достовірно знижується показник мікроциркуляції (М) (p□ 0,05) та одночасно зростає показник шунтування (ПШ) до (1,35±0,04) од. Достовірної відмінності показника мікроциркуляції (М) у групі хворих на важкий панкреатит порівняно із значеннями у здорових осіб не виявлено (p>0,05), зростає показник шунтування до (1,26±0,04) од. (p□ 0,05).

При легкому перебігу панкреатиту на першу добу захворювання виявлене достовірне зростання амплітуди ендотеліальних, нейрогенних та дихальних компонентів регуляції кровотоку (p□ 0,05) у порівнянні із показниками здорових осіб. При важкому перебігу панкреатиту відмічено низькі показники амплітуди ендотеліальних (0,24±0,01), нейрогенних (0,27±0,01) та міогенних компонентів (0,29±0,01) регуляції кровотоку. При цьому високою була активність пасивних регуляторних впливів (серцевого та дихального).

Аналіз ЛДФ-грам в стадії реактивної гіперемії показав, що у хворих на легкий перебіг панкреатиту в першу добу захворювання зростає показник перфузії М (p>0,05) та значно зростає ПШ до 1,86 од. (p□ 0,05) При важкому панкреатиті показник перфузії був достовірно нижчим за значення групи із легким перебігом захворювання (p□ 0,05). При цьому виявлено зниження показника шунтування після оклюзійної проби у порівнянні із групою здорових осіб (p□ 0,05)

В 1 добу захворювання у хворих на легкий панкреатит, у порівнянні із групою здорових осіб, виявлено достовірне підвищення РКК (p<0,05), а у випадках важкого панкреатиту достовірної різниці не виявлено (p>0,05).

При легкому перебігу панкреатиту визначення відсотка зміни амплітуди коливань кровотоку показало значне зростання ендотеліальних коливань на першу добу перебігу захворювання (264,17±11,46 %) (p□ 0,05). Амплітуда нейрогенного компоненту регуляції кровотоку після проби зростає в першу добу захворювання на (209,80±15,87 %). Достовірно знижувався відсоток зміни амплітуди дихальних коливань після тимчасової оклюзії до (35,35±10,22 %) (p□ 0,05).

У хворих на важкий панкреатит після проведення оклюзійної проби виявлено зниження ролі ендотеліального компоненту регуляції місцевого кровотоку у порівнянні із показниками здорових осіб та хворих на легкий перебіг панкреатиту (p□ 0,05). При цьому ΔАе становив (119,56±9,51 %) в першу добу перебігу важкого панкреатиту. Зміна амплітуди нейрогенних коливань нижча за значення хворих на легкий панкреатит (p□ 0,05) та рівна зміні амплітуди ендотеліальних коливань.

Нами проаналізовані відсоток зміни амплітуди ендотеліальних коливань та виділено 4 типи реагування ендотелію судин відповідно до його функціонального стану та ступеня

ушкодження (патент України №83104):

- Нормактивний тип – при значенні відсотку зміни амплітуди ендотеліальних коливань при проведенні оклюзійної проби 100 – 250 %.
- Гіперактивний тип (I стадія ендотеліальної дисфункції) – різке зростання відсотоку зміни амплітуди ендотеліальних коливань при проведені оклюзійної проби (вище 250 %). Зростання амплітуди ендотеліальних коливань у випадку гострих запальних захворювань є нормальною фізіологічною реакцією внаслідок подразнення ендотеліальних клітин токсичними продуктами метаболізму, медіаторами запалення.
- Ареактивний тип (II стадія ендотеліальної дисфункції) - відсоток зміни амплітуди ендотеліальних коливань при проведені оклюзійної проби становить 0 – 100 %. Зниження амплітуди ендотеліальних коливань в даному випадку є патологічною реакцією, що виникає внаслідок ушкодження ендотеліоцитів токсичними метаболітами та зниженням кількості функціонуючих клітин.
- Гіпоактивний тип (III стадія ендотеліальної дисфункції) – відсоток зміни амплітуди ендотеліальних коливань нижче 0 % (показник із від'ємним значенням). Цей тип реагування виникає при різкому зниженні кількості функціонуючих ендотеліоцитів або ж при блокуванні ферменту NO-синтази внаслідок глибоких метаболічних порушень, що посилюються тимчасовим припиненням кровотоку.

Встановлено, що при легкому перебігу панкреатиту переважають нормо та гіперактивний тип реагування. При важкому перебігу панкреатиту аналіз типів реагування ендотелію судин показав, що у 12 хворих виявлено ареактивний тип реагування вже в першу добу захворювання, а на 3 добу їх кількість зростала до 18 (56 %) і у одного хворого виявлено гіпоактивний тип реагування.

Рівень метаболітів оксиду азоту у хворих на легкий панкреатит в першу добу захворювання був в межах від 35,1 до 48,2 мкмоль/л, що значно перевищує показники здорових осіб ($p<0,05$). При тяжкому перебігу гострого панкреатиту рівень метаболітів оксиду азоту зростав до значень від 37,9 до 48,6 мкмоль/л, що майже на 70 % перевищує значення здорових осіб ($p<0,05$).

Рівень едотеліну-1 при легкому перебігу панкреатиту на початку захворювання був вищим (8,47±0,11) пг/мл за значення здорових осіб (p□ 0,05). При розрахунку коефіцієнта вазомоторного дисбалансу (ET/NO) встановлено, що на початку захворювання є зсув показника в сторону переважання вазоконстрикторного впливу (p□ 0,05). При важкому панкреатиті рівень ендотеліну-1 був високим у порівнянні із групою здорових осіб (p□ 0,05) Коефіцієнт вазомоторного дисбалансу при важкому панкреатиті на початку захворювання різко зміщується в сторону вазоконстрикторного впливу на судинну стінку (p□ 0,05).

При легкій формі гострого панкреатиту на початку захворювання відмічається зростання кількості ЦЕК більш як в 2 рази в порівнянні із показниками групи здорових осіб. При важкому панкреатиті кількість у крові ЦЕК достовірно не відрізнявся від показників у хворих на легкий перебіг захворювання ($p>0,05$).

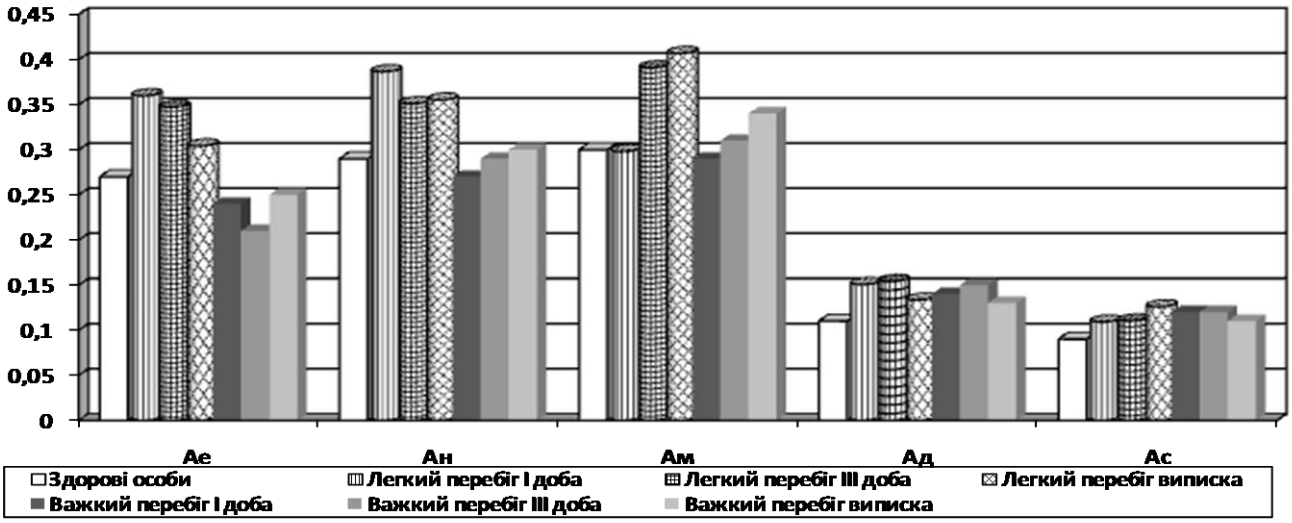
Дослідження показали, що у хворих на легкий панкреатит в першу добу захворювання достовірно зростає рівень у крові ТБК-активних продуктів (p□ 0,05). Зростає і рівень окисних модифікацій білків в межах від 0,98 до 1,59 нмоль/мг білка (p□0,05). У хворих на важкий панкреатит зростає рівень у крові ТБК-активних продуктів більш як в 3 рази у порівнянні із показниками здорових осіб (p□ 0,05). Рівень окисних модифікацій білків зростав в межах від 1,48 до 2,65 нмоль/мг білка, що майже в 2 рази перевищувало значення здорових осіб (p□ 0,05).

У хворих із легким перебігом панкреатиту відмічається зростання активності

ферментів антиоксидантного захисту (СОД, каталази еритроцитів і плазми) та системи глутатіону у порівнянні із показниками здорових осіб (p□ 0,05). При цьому, рівень загального глутатіону зростав більш як у 7 разів у порівнянні із показниками групи здорових осіб (p□ 0,05). При важкому перебігу панкреатиту в першу добу захворювання активність СОД була в межах від 0,68 до 2,53 у.о./мг білка і достовірно нижчою за значення здорових осіб та хворих на легкий панкреатит (p<0,05). Активність каталази плазми зростала до (133,70±0,96) мкмоль/(хв·мг білка) у порівнянні із групою здорових осіб, але була нижчою за значення групи хворих із легким панкреатитом (p□0,05). Активність еритроцитарної каталази залишалась на рівні здорових осіб (p>0,05).

В усіх хворих на гострий панкреатит встановлено зростання рівня ушкодження ДНК на першу добу захворювання більш як у 2 рази порівняно із показниками здорових осіб (p<0,05). Достовірної різниці рівня цього показника в залежності від важкості панкреатиту в першу добу захворювання не виявлено (p>0,05).

На третю добу, в порівнянні із першим днем захворювання, при легкому перебігу захворювання виявлено зростання показника мікроциркуляції та рівня модуляції кровотоку (K_v) за рахунок міогенного та нейрогенного тонусів (p□ 0,05). При цьому показник шунтування достовірно не відрізнявся від значень на 1 добу захворювання. В динаміці захворювання відмічається рівномірне зростання амплітуди нейрогенного та міогенного компонентів та відносно стабільно високі амплітуди дихального та серцевого компонентів регуляції перфузії мікроциркуляторного русла. При важкому перебігу панкреатиту на тлі тенденції до зниження (p>0,05) перфузії мікроциркуляторного русла різко зростав показник шунтування до (1,50±0,03) од. (p□ 0,05). Найнижчі значення показника М виявлені на 3 добу захворювання (3,03±0,20). В динаміці захворювання відмічається зниження амплітуди ендотеліального, нейрогенного та дихального компонентів та



зростання амплітуди міогенного та серцевого компонентів регуляції кровоточу (рис. 1).

Рисунок 1 - Зміни максимальної амплітуди основних факторів регуляції кровотоку в динаміці перебігу гострого панкреатиту.

На 3 добу захворювання при легкому панкреатиті значення резерву капілярного кровотоку достовірно не відрізнялось від показників групи здорових осіб (p>0,05). Розрахунок РКК у групі хворих на важкий панкреатит показав достовірне зниження цього показника (p<0,05) (рис. 2).

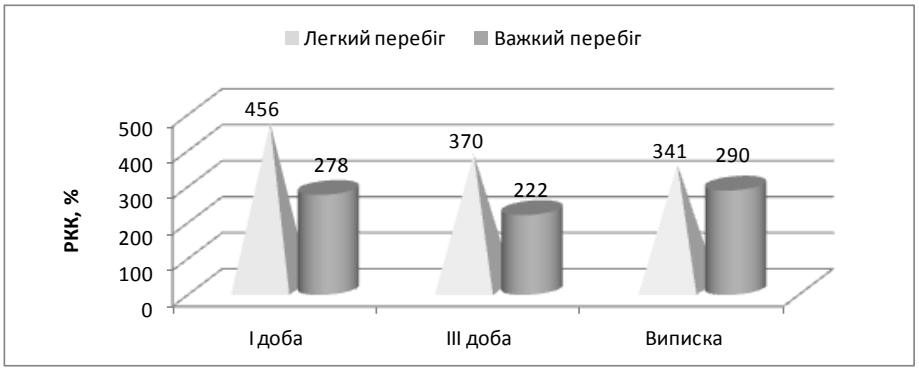


Рисунок 2 - Показник РКК в динаміці перебігу гострого панкреатиту

При легкому перебігу панкреатиту визначення відсотка зміни амплітуди коливань кровотоку після оклюзійної проби показало зниження ендотеліальних коливань (229,05±6,66 %) на третю добу захворювання у порівнянні із показниками при поступленні в стаціонар (p=0,04), більшою мірою зростає амплітуда міогенних коливань у порівнянні із нейрогенним компонентом. У хворих на важкий панкреатит після проведення оклюзійної проби виявлено зниження ролі ендотеліального компоненту регуляції місцевого кровотоку на 3 добу захворювання у порівнянні із показниками хворих на легкий перебіг панкреатиту (p□ 0,05). Одночасно із зменшенням відсотка зміни амплітуди ендотеліальних коливань на 3 добу захворювання різко зростає амплітуда нейрогенних коливань до (138,18±8,94 %).

Аналіз типів реагування ендотелію судин показав, що у випадку легкого панкреатиту на 3 добу захворювання зростає кількість хворих із нормативним типом реагування на 28 %, а кількість хворих із гіперактивним типом знизилась на 36 %. У хворих на важкий панкреатит на 3 добу захворювання навпаки встановлено зниження кількості випадків нормативного типу реагування ендотелію на 35 %, зростання кількості хворих із ареактивним типом реагування на 50 % і поява гіпоактивної реакції ендотеліальних клітин.

На 3 добу лікування при легкому панкреатиті рівень NOx дещо знижується у порівнянні із показниками на 1 добу (p>0,05) (рис. 3).

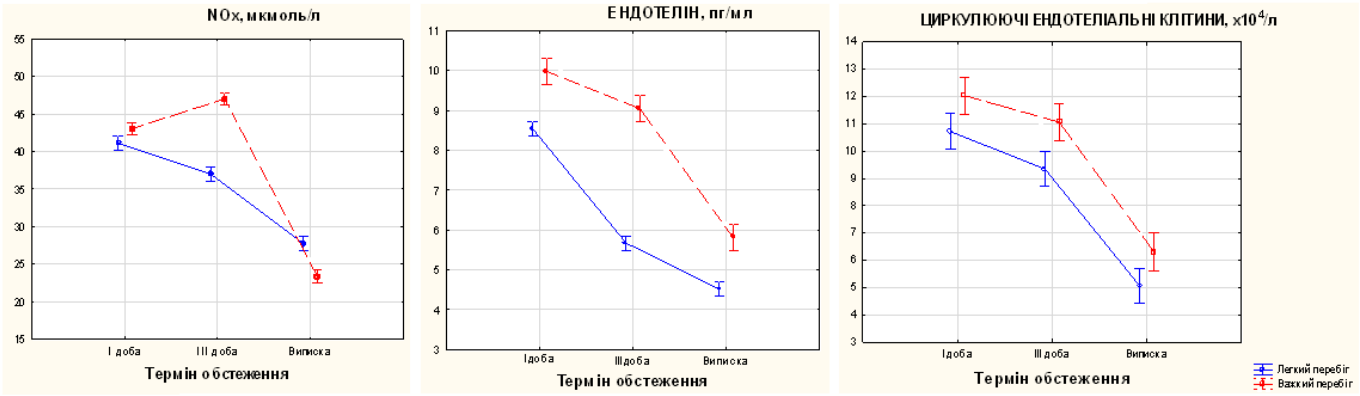


Рисунок 3 - Рівень маркерів ендотеліальної дисфункції в динаміці перебігу гострого панкреатиту

При важкому панкреатиті сумарний рівень нітратів та нітритів у крові продовжував зростати і перевищував показники здорових осіб більш ніж у 2 рази. Рівень ендотеліну-1 при легкому перебігу панкреатиту достовірно знижувався на 3 добу захворювання, тоді як при важкому панкреатиті залишався на рівні значень при поступленні в стаціонар. Рівень у

крові циркулюючих ендотеліоцитів у випадках легкого панкреатиту на 3 добу незначно знижується в динаміці (p>0,05), а у хворих на важкий перебіг захворювання – зростає більш як на 34 % (p□ 0,05).

На 3 добу захворювання у випадку легкого панкреатиту рівень у крові ТБК-активних продуктів, оксирадикалів та окисних модифікацій білків продовжував зростати порівнянні із показниками на 1 добу захворювання (p□ 0,05). При цьому активність ферментів антиоксидантного захисту продовжувала зростати (каталази плазми та окисленої форми глутатіону) у порівнянні із даними в 1 добу перебігу панкреатиту та знижується активність СОД до (1,49±0,02) у.о./мг білка, каталази еритроцитів до (321,81±3,17) мкмоль/(хв·мг білка) (p□ 0,05).Одночасно рівень загального глутатіону майже не змінюється (p>0,05).

У випадках важкого панкреатиту показники вільно-радикального окислення на 3 добу захворювання зростали в порівнянні із першим днем хвороби (ТБК-АП на 81 %, ОР на 121 %, ОМБ на 182 %), що достовірно перевищує значення здорових осіб та хворих на легкий панкреатит (p□ 0,05). На 3 добу захворювання відмічається зниження активності СОД, еритроцитарної каталази, рівня загального та відновленого глутатіону (p<0,05) у порівнянні із першим днем. Одночасно зростали активність каталази плазми та рівень окисленої форми глутатіону (p<0,05).

На третю добу рівень ушкодження ДНК зростав у хворих із важким перебігом панкреатиту в межах від 36,5 до 49,2 % (p□ 0,05) та не змінювався при легкій формі захворювання (p>0,05). На третю добу достовірним є зв'язок ушкодження геному із усіма прооксидантними показниками (ТБК-АП, ОР та ОМБ).

При виписці із стаціонару показник перфузії (М) та шунтування достовірно не відрізнялись від значень групи здорових осіб в обстежених хворих обох груп (p>0,05). У хворих на гострий панкреатит при виписці із стаціонару виявлено лише достовірне зростання показників нейрогенного та міогенного тонусів (p□ 0,05).

У порівнянні із значеннями РКК у хворих на легкий панкреатит, при важкому перебігу захворювання виявлено достовірно нижчі значення цього показника при виписці із стаціонару (p□ 0,05).

Рівень метаболітів оксиду азоту у хворих на легкий панкреатит залишається збільшеним до виписки хворих із стаціонару (p□ 0,05), а у хворих на важкий перебіг захворювання був на 22 % нижчими у порівнянні із значеннями у здорових осіб (p□0,05).

Рівень едотеліну-1 при легкому перебігу панкреатиту поступово знижувався до моменту виписки хворого із стаціонару, але залишався вище показників здорових осіб. (p□ 0,05) При виписці із стаціонару показник ET/NO достовірно не відрізнявся від групи здорових осіб (p>0,05). Аналогічні зміни виявлені у випадках важкого перебігу захворювання, при цьому рівень ендотеліну-1 залишається вище норми майже в 2 рази. Коефіцієнт вазомоторного дисбалансу при важкому панкреатиті різко зміщується в сторону вазоконстрикторного впливу на судинну стінку (p□ 0,05).

Кількість ЦЕК при легкій формі гострого панкреатиту при виписці із стаціонару знижувалась до 6,47±0,17x10^4/мл і була вище норми (p□ 0,05). При важкому панкреатиті кількість у крові ЦЕК перевищує нормальні показники більш як в 2,5 рази.

При виписці із стаціонару у випадках легкого панкреатиту відмічається зниження рівня ТБК-активних продуктів і ці показники є вищими рівня у групі здорових осіб (p□ 0,05). Рівні оксирадикалів та ОМБ достовірно не відрізняються від значень здорових осіб (p>0,05). При цьому, у хворих на легкий панкреатит відмічається зниження активності антиоксидантної системи, зокрема СОД, каталази еритроцитів та рівня відновленого глутатіону і ці значення не перевищують показники здорових осіб (p>0,05). У випадках важкого перебігу захворювання в день виписки залишаються високими усі показники

оксидантного стресу у порівнянні із даними здорових осіб (p□ 0,05), а активність СОД підвищується, але залишається низькою у порівнянні із нормою (p<0,05). Кількість у крові глутатіону, а особливо відновленої його форми знижується нижче рівня здорових осіб (p□ 0,05), на відміну від показників при легкому перебігу панкреатиту (p□ 0,05).

При виписці із стаціонару рівень ушкодження ДНК залишається вище показників здорових осіб при легкій формі панкреатиту на 45 %, а при важкому перебігу панкреатиту – на 90 % (p□ 0,05).

З метою ранньої діагностики та прогнозування важкого панкреатиту нами проаналізовані результати клінічних, загально-лабораторних та спеціальних лабораторних і інструментальних методів. Встановлено, що серед зазначених методів обстеження лише гіпокальціємія, гіперглікемія та гіпопротеїнемія в перші 3 дні захворювання мають найвище значення у діагностиці та прогнозуванні важкого панкреатиту. Однак про високу діагностичну цінність цих показників також не варто говорити, так як вони виявлені не більше ніж у 50 % хворих на важкий панкреатит, але як додаткові показники у прогностичній шкалі вони заслуговують уваги.

Внаслідок проведеного багатокомпонентного статистичного аналізу встановлені основні прогностичні показники з високою чутливістю і специфічністю, що дозволяють передбачити перебіг гострого панкреатиту як в перший день захворювання, так і через 48 годин від початку лікування.

Проведений аналіз показав, що для прогнозування важкості перебігу гострого панкреатиту в першу добу захворювання найбільш спецефічними і чутливими з 3 показники (активність супероксиддисмутази менше 1,61 од., амплітуда ендотеліальних коливань нижче 0,31 та зміна амплітуди ендотеліальних коливань після оклюзійної проби менше 158,5 %). Встановлено, що наявність лише одного із зазначених на 1 змін мало місце лише у 1 хворого із важким перебігом панкреатиту, тоді як при легкому перебігу захворювання таких хворих 9. Таким чином, наявність лише одного показника вказує на малоймовірний розвиток важкого панкреатиту. При наявності 2 і більше ознак чутливість запропонованого методу прогнозування практично 100 %, при повній відсутності зазначеної кількості ознак у групі із легким перебігом захворювання. Відповідність клінічного і прогнозованого перебігу для запропонованого нами алгоритму складає 98 %, що перевищує прогностичну цінність таких прогностичних шкал, як Філіна-Костюченка, BISOP та Glasgow.

На третю добу перебігу гострого панкреатиту про важкий панкреатит свідчить зростання рівня ендотеліну > 8,45пг/мл, метаболітів оксиду азоту >45,5 мкмоль/л, циркулюючих ендотеліоцитів >12,5 х 10^4/л, малонового диальдегіду >5,69 мкмоль/л та при значеннях амплітуди ендотеліальних коливань □ 0,29, ΔАе - □ 153,3 % і резерву капілярного кровотоку □ 279%.

При визначенні ефективності ранньої профілактики важкого панкреатиту встановлено, що при використанні запропонованої схеми лікування достовірно (p□ 0,05) знижувалась тривалість перебування хворих у стаціонарі при легкому (з (8,78±0,38) до (7,0±0,17) ліжко-днів) та важкому перебігу панкреатиту (з (16,22±1,02) до (11,53±0,51) ліжко-днів) (p□0,05).

В основній групі хворих, у порівнянні із контрольною групою, виявлено зниження відсотка розвитку усіх ускладнень гострого панкреатиту. У хворих на легкий панкреатит виявлено зниження кількості хворих із посиленою ексудацією рідини в плевральну (на 66,7 %) та черевну порожнину (на 50 %) у порівнянні із показниками контрольної групи. Звертає особливу увагу значне зниження кількості хворих на важкий панкреатит із наявністю вільної рідини в черевній (на 31 %) та плевральній порожнинах (на 45,8 %) і

утворення гострих псевдокіст підшлункової залози на 36,4 %. Помітним є і зниження розвитку ниркової недостатності, особливо у групі хворих із важким перебігом захворювання на 33,3 % .

При використанні кверцетину зростає кількість хворих із I ступенем порушень гемодинаміки. У хворих із важким панкреатитом при використанні запропонованої нами схеми лікування відмічали зниження відсотка випадків важких гемодинамічних розладів та зростання порушень гемодинаміки I ступеня (p□ 0,05).

Аналіз впливу кверцетину на мікроциркуляцію показав, що при легкому перебігу панкреатиту він сприяв підвищенню значення показника М та зниження Kv, МТ та ПШ на 3 добу захворювання у порівнянні із результатами обстежень контрольної групи хворих (p□ 0,05), а у хворих із важким перебігом панкреатиту – достовірно зростає показник М, σ та знижуються значення МТ, ПШ (p□ 0,05)

При проведені валет-аналізу амплітудно-частотного спектру коливань кровотоку встановлено, що застосування кверцетину у хворих на легкий панкреатит спричиняє достовірне зниження амплітуди ендотеліальних, нейрогенних та дихальних коливань (p<0,05). Нами встановлено, що кверцетин має модулюючу дію на активність ендотелію судин, тобто на амплітуду ендотеліальних коливань. Так, у випадку підвищення активності ендотелію, що має місце у хворих на легкий панкреатит, під його впливом вона знижувалась; у разі зниження функції ендотелію (у хворих на важкий панкреатит) він сприяв досягненню підвищення активності ендотеліоцитів (p<0,05).

Аналіз типів реагування ендотелію судин у хворих основної групи на легкий панкреатит показав переважання нормо та гіперактивного типів реагування. При цьому кількість хворих із нормативним типом реагування така ж як і у контрольній групі (p>0,05). При важкому перебігу гострого панкреатиту виявлено зниження кількості хворих із ареактивним (на 11 %) та гіпоактивним (на 100 %) типами реагування, при зростанні на 19 % нормоактивної реакції ендотелію судин у порівнянні з контрольною групою.

Після проведення оклюзійної проби, як свідчить аналіз отриманих результатів, кверцетин сприяє зниженню ПШ, ΔАе, ΔАн та зростання ΔАм, ΔАд у порівнянні з контрольною групою (p<0,05).

Застосування кверцетину дозволяє знижувати рівні метаболітів оксидлу азоту та ендотеліну і збалансувати їх співвідношення близько до фізіологічних значень.

У випадках застосування кверцетину рівень ЦЕК був значно нижчим ніж у хворих контрольної групи (p<0,05).

Застосування запропонованої нами схеми лікування дозволяє зменшити рівень утворення ОР та ОМБ у порівнянні із хворими контрольної групи (p<0,05). Нами встановлено, що під впливом кверцетину достовірно зростає активність СОД (p<0,05). Підвищується також активність інших ланок захисту від вільних радикалів (каталази еритроцитів та системи глутатіону) (p<0,05).

Крім того, кверцетин має виражені мембрано протекторні властивості. Про це свідчить встановлене нами зниження ушкодження ДНК лейкоцитів у порівняні із контрольною групою хворих (p<0,05).

Для з’ясування сили і достовірності впливу кверцетину на показники ендотеліальної дисфункції та вільно-радикального окислення використано однофакторний дисперсійний аналіз. Встановлено, що при легкому перебігу панкреатиту препарат «Корвітин» дозволяє підвищити показники антиоксидантної системи та знизити рівень ендотеліну-1. У хворих на важкий панкреатит на 3 добу захворювання він дозволяє підвищити активність СОД та Е-Кат, рівень відновленої фракції глутатіону і знизити активність П-Кат, рівень утворення

оксирадикалів, ТБК-АП та кількість у крові циркулюючих ендотеліальних клітин. В день виписки у хворих на важкий панкреатит кверцетин впливає переважно на показники ендотеліальної дисфункції, зокрема знижує активність ендотеліну-1 та підвищує рівень метаболітів оксиду азоту і відновленого глутатіону.

Для визначення ефективності профілактики розвитку важкого панкреатиту нами проаналізовані результати клінічного перебігу та лабораторних обстежень хворих основної групи на легкий та важкий перебіг захворювання. Встановлено, що переходу прогнозовано легкого панкреатиту у важку його форму не було. З 32 випадків прогнозованого важкого перебігу гострого панкреатиту в результаті використання рекомендованої схеми лікування важкий панкреатит розвивався у 18 хворих (56 %), у решти хворих (14 (44 %)) захворювання перебігало у легкій його формі.

Таким чином використання препарату водорозчинної форми кверцетину з перших днів захворювання дало можливість попередити розвиток важкого перебігу гострого панкреатиту у 44 % хворих та знизити розвиток важких ускладнень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення і запропоноване нове рішення наукового завдання – покращення результатів комплексного лікування хворих на гострий панкреатит шляхом прогнозування та попередження розвитку важкого перебігу захворювання на основі аналізу клінічної симптоматики, вивчення функціонального стану ендотелію судин, процесів мікроциркуляції та вільно-радикального окислення. У результаті вирішення наукового завдання зроблено такі висновки:

1. Функціональний стан системної мікроциркуляції при гострому панкреатиті зазнає змін в залежності від важкості захворювання. При легкому перебігу захворювання в першу добу знижується кровопостачання на 25 % і різко зростають амплітуди ендотеліальних (на 33 %) та нейрогенних (на 34 %) коливань, що свідчить про спазм периферичних судин. Кровонаповнення тканин у цій групі хворих в динаміці відновлюється за рахунок зростання міогенних коливань (вазолятації). При важкому панкреатиті з першого дня амплітуда ендотеліальних коливань знижуються (на 10 %) при зростанні серцевих (на 33 %) і дихальних (на 27 %) компонентів регуляції кровотоку. Це вказує на стаз крові у капілярному руслі та зростання шунтування крові через відкриті артеріо-венозні шунти.
2. Виявлено порушення функціонального стану ендотелію судин у хворих із легким та важким перебігом панкреатиту. В перший день захворювання зростають у крові рівні метаболітів оксиду азоту (у випадку легкого перебігу захворювання на 60 % та при важкому панкреатиті на 71 %) та ендотеліну-1(у випадку легкого перебігу захворювання на 95 % та при важкому панкреатиті на 134 %), розвиваються ознаки системної вазоконстрикції та порушення процесів мікроциркуляції, зростає кількість циркулюючих ендотеліальних клітин. Максимальне зростання маркерів ендотеліальної дисфункції виявлено на 3 добу у випадку важкого панкреатиту та на 1 добу при легкому перебігу захворювання.
3. При гострому панкреатиті активуються процеси вільно-радикального окислення. В першу добу захворювання зростає рівень ТБК-активних продуктів, окисних модифікацій білків та утворення оксирадикалів, максимальний рівень їх відмічається на третю добу. Найбільш виражені зміни мали місце у хворих на важкий панкреатит. При виписці із стаціонару у обох груп хворих залишається високим рівень показників вільно-радикального окислення ($p<0,05$).
4. Активність системи антиоксидантного захисту у хворих на гострий панкреатит зазнає змін в залежності від важкості перебігу захворювання. В першу добу захворювання в обох

групах зростає активність системи глутатіону та каталази. Активність супероксиддисмутази при легкому перебігу захворювання зростає на 15 %, а при важкому – активність цього ферменту нижче показників групи здорових осіб на 35 %. На третю добу перебігу захворювання активність ферментів антиоксидантного захисту продовжує зростати (каталази плазми та окисленої форми глутатіону), а активність супероксиддисмутази знижується. При виписці із стаціонару стан антиоксидантної системи відновлюється до значень здорових осіб, лише при важкому панкреатиті активність супероксиддисмутази залишається низькою ($p<0,05$).

5. Факторами ризику розвитку важкого панкреатиту є низька активність антиоксидантного захисту та зниження функціональної активності ендотелію судин. Прогнозувати важкий перебіг гострого панкреатиту першу добу захворювання можливо при наявності низької активності супероксиддисмутази (менше 1,61 од.), амплітуді ендотеліальних коливань кровотоку нижче 0,31 та знижені функціональної активності ендотелію судин у відповідь на тимчасову ішемію (зміна амплітуди ендотеліальних коливань менше 158,5 %).

6. Використання з перших днів захворювання консервативної терапії із включенням водорозчинної форми кверцетину дозволяє попередити важкий перебіг гострого панкреатиту у 44 % хворих, знизити відсоток розвитку ускладнень та тривалість перебування хворих у стаціонарі (на 20 % у випадку легкого перебігу захворювання та на 29 % при важкому панкреатиті).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки ступеня мікроциркуляторних порушень у хворих на гострий панкреатит додатково до лабораторно-діагностичного комплексу слід проводити лазерну допплерівську флоуметрію, що дає можливість оцінити ступінь гемодинамічних порушень, спрогнозувати розвиток ускладнень гострого панкреатиту та контролювати ефективність лікування хворих в динаміці захворювання.

2. Для прогнозування розвитку важкого панкреатиту в першу добу захворювання слід використовувати визначення 3 достовірних показників. Це активність супероксиддисмутази (менше 1,61 од.) та показники лазерної допплерівської флоуметрії: амплітуда ендотеліальних коливань (нижче 0,31) та зміна амплітуди ендотеліальних коливань після оклюзійної проби (менше 158,5 %). Таким чином, наявність лише 1 показника вказує на малоймовірний розвиток важкого панкреатиту. При наявності 2 і більше ознак чутливість запропонованого методу прогнозування рівна 100 %

3. На третю добу захворювання варто доповнити діагностичну програму визначенням у крові маркерів ендотеліальної дисфункції (метаболіти оксиду азоту, ендотелін-1 та кількість циркулюючих ендотеліоцитів) та показників системи вільно-радикального окислення (рівень ТБК-активних продуктів та активність супероксиддисмутази), які є достовірними маркерами важкості гострого панкреатиту.

4. Рекомендовано до комплексу консервативної терапії хворих на гострий панкреатит включити використання препарату ««Корвітин» у вигляді внутрішньовенних інфузій в дозі 0,5 г препарату, розчиненого в 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. В перші 3 доби препарат вводити двічі на добу з інтервалом 12 годин, а з 4 по 7 добу - один раз в день. Це дозволяє попередити розвиток важкого перебігу гострого панкреатиту, знизити відсоток розвитку ускладнень та покращити результати лікування при виписці хворих із стаціонару.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шідловський В.О. Ендотеліальна дисфункція при гострому панкреатиті / В.О. Шідловський, А.В. Чорномидз // Сучасні медичні технології. – 2012. – №4. – С. 48-52 (*Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми, проведено клінічні обстеження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено статтю до друку*).
2. Шідловський В.О. Тонус судин мікроциркуляторного русла у хворих на гострий панкреатит / В.О. Шідловський, А.В. Чорномидз // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Том XI, №4 (42). – С. 147-150 (*Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми, проведено клінічні обстеження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено статтю до друку*).
3. Герасимчук П.О. Порівняльна оцінка особливостей мікроциркуляції кінцівок методом лазерної допплерівської флоуурометрії / П.О. Герасимчук, А.В. Чорномидз, П.В. Кісіль // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – №1. – С.40-43 (*Дисертантом проведено клінічні обстеження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено статтю до друку*).
4. Чорномидз А.В. Оцінка діагностичної цінності лабораторних тестів при гострому панкреатиті / А.В. Чорномидз, А.О. Боднарук, В.В. Буката // Вісник наукових досліджень. – 2013. – №1. – С.59-62 (*Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми, проведено клінічні обстеження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено статтю до друку*).
5. Чорномидз А.В. Роль вільних радикалів у прогресуванні перебігу гострого панкреатиту / А.В. Чорномидз // Український журнал хірургії. – 2013. – №1(20). – С. 38-43
6. Чорномидз А.В. Функціональний стан ендотелію судин мікроциркуляторного русла у хворих на гострий панкреатит / А.В. Чорномидз // Шпитальна хірургія. – 2013. – №1. – С.73-77
7. Шидловский В.А. Особенности диагностики реперфузионного синдрома у больных острым панкреатитом / В.А. Шидловский, А.В. Чорномидз, Н.И. Грынькив // Хирургия. Восточная Европа. – 2014. – №1(09). – С.38-45 (*Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми, проведено клінічні обстеження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено статтю до друку*)
8. Чорномидз А.В. Коррекция гемодинамических нарушений как ключевой этап лечения острого панкреатита / А.В. Чорномидз // Хирург. – 2014. – №3. – С.68-74
9. Патент 84098 Україна, МПК A61P 1/18. Спосіб лікування гострого панкреатиту / В.О. Шідловський, А.В. Чорномидз, Н.І. Гриньків (Україна). – № u201304421, заявл. 8.04.13, опубл. 10.10.13, Бюл. № 19 (*Здобувачем здійснено набір хворих, проведено клінічні обстеження та аналіз отриманих даних*)
10. Патент 83104 Україна, МПК A61B 18/20. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції при гострих запальних захворюваннях / В.О. Шідловський, А.В. Чорномидз, І.Б. Чорномидз (Україна). – № u201303014, заявл. 11.03.13, опубл. 27.08.13, Бюл. № 16 (*Здобувачем здійснено набір хворих, проведено клінічні обстеження та аналіз отриманих даних*)
11. Патент 90912 Україна, МПК A61B 5/145. Спосіб раннього прогнозування тяжкості гострого панкреатиту / В.О. Шідловський, А.В. Чорномидз (Україна). – №u201400905, заявл. 31.01.14, опубл. 10.06.14, Бюл. № 11 (*Здобувачем здійснено набір хворих, проведено клінічні обстеження та аналіз отриманих даних*)
12. Шідловський В.О. Особливості постоклюзійної гіперемії у хворих на гострий панкреатит / В.О. Шідловський, А.В. Чорномидз // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Том 15, №3, частина 2 (59). – С. 396 (*Дисертантом проаналізовано стан*

вивчення проблеми, проведено клінічні обстеження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено тезу до друку).

13. Чорномидз А.В. Лазерна доплерівська флоуметрія у діагностиці гострого панкреатиту / А.В. Чорномидз // «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. – 2012. – вип. 14. – С. 183

14. Чорномидз А.В. Роль ендотелію у регуляції кровотоку мікроциркуляторного русла у хворих на гострий панкреатит / А.В. Чорномидз //Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – спец. вип. №3. – С. 24

15. Шідловський В.О. Ступінь ушкодження ДНК лейкоцитів, як новий маркер ендогенної інтоксикації при гострому панкреатиті / В.О. Шідловський, А.В. Чорномидз // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5 (додаток). – С. 365 (*Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми, проведено клінічні обстеження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено тезу до друку*).

16. Чорномидз А.В. Прогнозування перебігу гострого панкреатиту на ранніх стадіях розвитку захворювання / А.В. Чорномидз // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – спец. вип. №2. – С. 12-13

17. Чорномидз А.В. Вплив водорозчинної форми кверцетину на оксидантний стрес при гострому панкреатиті / А.В. Чорномидз // Практикуючий лікар. – 2013. – № 3, додаток. – С.55

18. Чорномидз А.В. Ендотеліальна дисфункція як ключовий фактор патогенезу гострого панкреатиту / А.В. Чорномидз // «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. – 2013. – вип. 15. – С. 372

19. Шідловський В.О. Рання діагностика тяжкості клінічного перебігу гострого панкреатиту / В.О. Шідловський, А.В. Чорномидз, В.В. Буката // Шпитальна хірургія. – 2014. – №1(65). – С. 95-96 (*Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми й визначено її актуальність, статистично опрацьовано результати, підготовлено тезу до друку*)

20. Чорномидз І.Б. Роль реактивних форм кисню у розвитку ендотеліальної дисфункції / І.Б. Чорномидз, А.В. Чорномидз // Матеріали XI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С.119 (*Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми й визначено її актуальність, підготовлено тезу до друку*).

21. Чорномидз А.В. Рівень маркерів ендотеліальної дисфункції у крові хворих на гострий панкреатит / А.В. Чорномидз, В.О. Шідловський // Медицина XXI століття: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених присвяченої 150-річчю заснування Харківського медичного товариства 30 листопада 2011р. – Харків, 2013. – С. 108-109 (*Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми й визначено її актуальність, статистично опрацьовано результати, підготовлено тезу до друку*).

22. Чорномидз А.В. Роль апоптозу та вільнорадикального окислення у десквамації ендотеліальних клітин / А.В. Чорномидз // Матеріали XVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2012. – С. 59

23. Чорномидз А.В. Діагностична та прогностична цінність визначення рівня циркулюючих ендотеліоцитів у крові хворих на гострий панкреатит / А.В. Чорномидз // Збірник робіт науково-практичної конференції "Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів". – Тернопіль: Укрмедкнига, 2012. – С. 93-95

24. Чорномидз А.В. Стабільні метаболіти оксиду азоту у хворих на гострий панкреатит / А.В. Чорномидз // Матеріали X науково-практичної конференції з

міжнародною участю студентів та молодих вчених „Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього”. – Ужгород: Видавництво УжНУ «Говерла», 2012. – С.52-53

25. Шідловський В.О. Особливості амплітудно-частотного спектру коливань кровотоку у хворих на гострий панкреатит / В.О. Шідловський, А.В. Чорномидз // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: Збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції 17 квітня 2012 року. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2012. – С. 101 (*Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми й визначено її актуальність, проведено клінічні обстеження, статистично опрацьовано результати, підготовлено тезу до друку*).

26. Чорномидз А.В. Стан системи глутатіону у хворих на гострий панкреатит / А.В. Чорномидз // Медицина XXI століття: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю 29 листопада 2012р. – Харків, 2012. – С. 103

27. Чорномидз А.В. Повреждение эндотелия как фактор, предопределяющий тяжесть острого панкреатита / А.В. Чорномидз // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Материалы VII международной научно-практической конференции 24-25 мая 2012 года. – Витебск: УО «ВГУ им. П.М. Машерова», 2012. – С.54-56

28. Шидловский В.А. Клинико-патогенетическое обоснование приминения водорастворимых форм кверцетина в комплексном лечении больных отечной формой острого панкреатита / В.А. Шидловский, А.В. Чорномидз // Инновации в науке (часть II): Материалы XIV международной заочной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2012. – С. 158-167 (*Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми й визначено її актуальність, проведено клінічні обстеження, статистично опрацьовано результати, підготовлено роботу до друку)*

29. Чорномидз А.В. Классификация эндотелиальной дисфункции при острых воспалительных заболеваниях на примере острого панкреатита / А.В. Чорномидз // Сборник научных работ Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки». - Ярославль: «Индиго», 2013. – С. 164 (*Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми й визначено її актуальність, проведено клінічні обстеження, статистично опрацьовано результати, підготовлено тезу до друку*)

30. Чорномидз А.В. Ушкодження ДНК клітин при гострому панкреатиті: причини, наслідки та корекція / А.В. Чорномидз // Zbiór raportów naukowych. „Perspektywy rozwoju badań naukowych w 21 wieku” . (27.02.2013 - 28.02.2013) - Szczecin:Wydawca: Sp. z o.o. «Diamond trading tour», 2013. – S. 53-57 (*Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми й визначено її актуальність, проведено клінічні обстеження, статистично опрацьовано результати, підготовлено роботу до друку*)

31. Чорномидз А.В. Прогностична цінність визначення дисбалансу ендотеліальних медіаторів у хворих на гострий панкреатит / А.В. Чорномидз // Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини: збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 10−12 квітня 2013 року. – Суми : Сумський державний університет, 2013 – С. 257

32. Чорномидз А.В. Реперфузійний синдром – «скритий ворог» лікування гострого деструктивного панкреатиту / А.В. Чорномидз // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених 17-18 травня 2013 року. – Вінниця, 2013. – С.125

33. Чорномидз А.В. Вплив ранніх оперативних втручань на клінічний перебіг гострого панкреатиту та стан редокс-системи / А.В. Чорномидз // Медицина XXI століття:

Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених присвяченої 90-річчю ХМАПО 27 листопада 2013р. – Харків, 2013. – С. 97-98

34. Чорномидз А.В. Можливість використання кверцетину для корекції дисбалансу ендотеліальних медіаторів при важкому перебігу гострого панкреатиту / А.В. Чорномидз // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» 29-30 березня 2013 року. – Київ, 2013. – С. 89-94

35. Чорномидз А.В. Показники мікроциркуляторних порушень у прогнозуванні розвитку ускладнень гострого панкреатиту / А.В. Чорномидз // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.» 24-25 січня 2014 року. – Одеса, 2014. – С. 103-106

36. Чорномидз А.В. Поняття про «дисперфузійний синдром» при гострому панкреатиті / А.В. Чорномидз // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві» 31 березня – 01 лютого 2014 року. – Львів, 2014. – С. 70-74

АНОТАЦІЯ

Чорномидз А.В. Діагностика, прогнозування та профілактика розвитку важкого панкреатиту. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України, Тернопіль, 2014.

Дисертацію присвячено актуальній проблемі хірургії, зокрема покращенню результатів комплексного лікування хворих на гострий панкреатит шляхом розробки диференційованих підходів до прогнозування та попередження розвитку важкого перебігу захворювання на основі аналізу клінічної симптоматики, вивчення функціонального стану ендотелію судин, процесів мікроциркуляції та вільно-радикального окислення.

Представлено результати дослідження стану мікроциркуляторного русла, функціональної активності ендотелію судин та процесів вільно-радикального окислення у хворих на гострий панкреатит в залежності від важкості перебігу захворювання та в динаміці перебігу патологічного процесу. Проаналізовано взаємозв'язки між маркерами ендотеліальної дисфункції, показниками мікроциркуляції та вільно-радикального окислення. Визначено основні фактори прогнозування розвитку важкого панкреатиту в першу добу захворювання.

Досліджено вплив базової терапії гострого панкреатиту і терапії із включенням кверцетину на динаміку клінічних показників, маркерів ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляторних порушень та вільно-радикального окислення. Встановлено достовірне підвищення ефективності лікування гострого панкреатиту внаслідок проведеного запропонованого нами лікування, знижено відсоток розвитку важкого панкреатиту та ускладнень захворювання

Ключові слова: гострий панкреатит, мікроциркуляція, ендотеліальна дисфункція, кверцетин.

АННОТАЦИЯ

Чорномидз А.В. Диагностика, прогнозирование и профилактика развития тяжелого панкреатита. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 - хирургия. - Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского »МЗ Украины, Тернополь, 2014.

Диссертация посвящена актуальной проблеме хирургии, в частности улучшению результатов комплексного лечения больных острым панкреатитом путем разработки дифференцированных подходов к прогнозированию и предупреждению развития тяжелого течения заболевания на основе анализа клинической симптоматики, изучение функционального состояния эндотелия сосудов, процессов микроциркуляции и свободно-радикального окисления.

В основу диссертационной работы положены результаты наблюдений за 128 больными острым панкреатитом в возрасте от 18 до 89 лет. Среди них мужчин было 84 (65,6%), женщин - 44 (34,4%).

Представлены результаты исследования состояния микроциркуляторного русла, функциональной активности эндотелия сосудов и процессов свободно-радикального окисления у больных острым панкреатитом в зависимости от тяжести течения заболевания и в динамике течения патологического процесса.

При остром панкреатите отмечаются изменения в кровонаполвнени микроциркуляторного русла и нарушения механизмов регуляции системного кровотока. Так при легком течении заболевания в первые сутки снижается кровоснабжение на 25 % и резко возрастают амплитуды эндотелиальных (на 33 %) и нейрогенных (на 34 %) колебаний, что свидетельствует о спазм периферических сосудов. В дальнейшем в этой группе больных восстанавливается кровенаполнения тканей за счет роста миогенных колебаний (вазолятации). При тяжелом панкреатите с первого дня снижаются амплитуда эндотелиальных (на 10 %) при росте сердечных (на 33 %) и дыхательных (на 27 %) компонентов регуляции кровотока. При этом кровоснабжение тканей снижается лишь на третьи сутки с углублением указанных изменений и ростом показателя шунтирования на 47 %. Это указывает на стаз крови в капиллярном русле и рост шунтирования крови через открытые артерио-венозные шунты.

С первых дней заболевания у больных острым панкреатитом отмечается рост в крови метаболитов оксида азота и эндотелина-1, нарушается соотношение между вазоконстрикторами и вазодилататорами, что приводит к развитию системной вазоконстрикции и нарушения процессов микроциркуляции. Отмечаются признаки повреждения эндотелия сосудов, о чем свидетельствует рост количества в крови циркулирующих эндотелиальных клеток. Более выражены и длительные проявления эндотелиальной дисфункции выявлены у больных с тяжелым течением острого панкреатита на 3 сутки заболевания.

При остром панкреатите активируются процессы свободно-радикального окисления и снижается активность процессов антиоксидантной защиты. Максимальный уровень в крови продуктов свободно-радикального окисления отмечается на третьи сутки заболевания, особенно в группе больных тяжелый панкреатит. Выраженные нарушения в системе свободно-радикального окисления, развитие эндотелиальной дисфункции и микроциркуляторных нарушений выявлены на 3 сутки заболевания на фоне интенсивной терапии, указывает на развитие реперфузионного синдрома, особенно у больных тяжелый панкреатит.

В первые сутки заболевания возможно прогнозировать тяжелое течение острого панкреатита при низкой активности супероксиддисмутазы (менее 1,61 ед.) И амплитуды эндотелиальных колебаний кровотока (ниже 0,31), и функциональной активности

эндотелия сосудов в ответ на временную ишемию (изменение амплитуды эндотелиальных колебаний меньше 158,5 %). Предложенный алгоритм прогнозирования позволяет с высокой точностью заподозрить тяжелое течение острого панкреатита и развитие осложнений.

Использование в первые 3 дня заболевания активной консервативной терапии с включением водорастворимой формы кверцетина позволяет предупредить тяжелое течение острого панкреатита у 44 % больных, снизить процент развития осложнений и длительность пребывания больных в стационаре

Ключевые слова: острый панкреатит, микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, кверцетин.

ANNOTATION

Chornomydz A.V. Diagnosis, prognosis and prevention of severe pancreatitis. - Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.03 - surgery. - State Higher Educational Institution "Ternopil State Medical University named after I. Gorbachevskogo "Health of Ukraine, Ternopil, 2014.

The thesis is devoted to the issue of surgery, including improvement of complex treatment of patients with acute pancreatitis by developing a differentiated approach to the prediction and prevention of severe disease based on the analysis of clinical symptoms, the study of the functional state of the vascular endothelium, microcirculation processes and free radical oxidation.

The results of a study of the microcirculation, functional activity of vascular endothelial and processes of free radical oxidation in patients with acute pancreatitis, depending on the severity of the disease and the dynamics of the pathological process. Analyzed the relationship between markers of endothelial dysfunction and indicators of microcirculation of free radical oxidation. The main factors predicting the development of severe pancreatitis in the first days of the disease.

The influence of basic therapy of acute pancreatitis and treatment with the inclusion of quercetin on the dynamics of clinical signs, markers of endothelial dysfunction, microcirculatory disturbances and free radical oxidation. The authentic improve treatment of acute pancreatitis due to conducted our proposed treatment reduced the percentage of severe pancreatitis and complications of the disease

Key words: acute pancreatitis, microcirculation, endothelial dysfunction, quercetin