

Харківський державний медичний університет

Бородаєв Ігор Євгенович

УДК616.37-002-089-616.381-072.1-07-08

**МІНІІНВАЗИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО
ПАНКРЕАТИТУ В УМОВАХ КОРЕКЦІЇ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ СИСТЕМИ
ІНТЕРФЕРОНОМ**

14.01.03- хірургія

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків- 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державному підприємстві “Український науково-дослідний інститут морської медицини”, м.Одеса

Науковій керівник:

Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор **Запорожченко Борис Сергійович**, завідувач кафедри факультетської хірургії Одеського державного медичного університету МОЗ України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Копчак Володимир Михайлович**, завідувач відділу хірургії підшлункової залози Інституту хірургії та трансплантології АМН України.

доктор медичних наук, професор **Криворучко Ігор Андрійович**, завідувач кафедри факультетської хірургії Харківського державного медичного університету МОЗ України

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка МОЗ України, кафедра хірургії

Захист відбудеться “_____” _____ 2004р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 у Харківському державному медичному університеті за адресою: 61022, м.Харків, пр.Леніна, 4,тел. 777-73-47.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського державного медичного університету (61022, м.Харків, пр.Леніна, 4,тел. 777-73-47).

Автореферат розісланий “_____” _____ 2004р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
к.мед.н.

Ягнюк А.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гострий панкреатит (ГП) серед невідкладних захворювань органів черевної порожнини складає від 4 до 16 % і посідає третє місце після гострого апендициту та гострого холециститу. У Європі число хворих на ГП складає 10—11 на 100 000 населення, в Україні захворюваність на ГП складає 9-11% від кількості всіх захворювань з характерним синдромом гострого живота і є неухильна тенденція до її зростання (Шалімов О.О. та співавт., 2000).

Останнім часом запропоновані сучасні патогенетично обґрунтовані методи лікування панкреонекрозу, досягнуті очевидні успіхи в результатах лікування цих хворих. Проте летальність при гострому деструктивному панкреатиті (ГДП) продовжує залишатися на високому рівні, досягаючи 38,7%, що надає проблемі лікування ГДП гостроту й актуальність (С.Ф. Багненко та співавт., 2004; В.В.Бойко та співавт., 2004; У.В. Жваво та співавт., 2003; Т.І. Howard та співавт., 2003). Методи лікування хворих, які застосовують у даний час, протилежні: від досить консервативних до радикальних. Прихильники активної хірургічної тактики вважають за доцільне виконання хірургічного втручання на ранніх стадіях захворювання вже при асептичному панкреонекрозі, визнаючи високу травматичність “відкритих” операцій у даній категорії хворих і високу летальність, яка досягає 33,5% (М.Г. Шевчук та співавт., 2002; Н.А. Шор та співавт., 1996; М.М. Мамакєєв та співавт., 2001; В.І. Десятерік та співавт., 2003; Р.Г. Назиров та співавт., 2003).

Останніми роками все більше прихильників знаходить тактика активного впливу на патологічний процес і попередження виникнення ускладнень шляхом застосування лапароскопічного втручання, яке дозволяє поставити діагноз і провести необхідні лікувальні заходи. При застосуванні цих методик, автори досягли зниження післяопераційної летальності до 9,7% (М.І. Прудков і співавт., 2003; О.В. Капшитарь, 2003; Крижевський У.В., 2003).

Однією з провідних в лікуванні ГДП є проблема гнійно-септичних ускладнень. Важливим є той факт, що “відкриті” оперативні втручання при ГДП помітно підвищують ризик розвитку гнійно-септичних ускладнень або прискорюють їхній розвиток. (Огоновський В.К., 2002; Б.М. Даценко та співавт., 2003; Bradiey E. L., 2003; Delcenserie R. et al., 2003; Farkos G. et al., 2003). В умовах розвитку гострого інфікованого панкреатиту найбільш часто виникають ускладнення у вигляді розвитку флегмони заочеревинної клітковини, сепсису й поліорганної недостатності, що є причиною смерті у 80% хворих (І.А. Криворучко, 2003; Flati G. et al., 2001; Gamamoto M., Saitoh J., 2002, Howard J. M., 2003; Lankisch P. G. et al., 2002; Uhl W. et al., 2003).

Важливо відзначити, що однією з головних умов, що забезпечують вірусно- бактерійну контамінацію в ході розвитку ГДП є пригнічення імунологічної реактивності, що має місце на висоті проявів ГДП (Rao R. et al., 2003, Widdison. L., 2000).

Вивчення стану інтерференової системи при гнійних захворюваннях м'яких тканин, дозволило довести, що у великому відсотку випадків при дефіциті інтерферону у хворих розвиваються фатальні ускладнення. (Robbins E. G. et al., 2002; Parenti D. H. et al., 1999). Тому важливим є вивчення ролі інтерференової системи при ГДП і його ускладненнях.

Викладене вище підтверджує актуальність вивчення ефективності застосування мініінвазивних методів лікування ГДП у поєднанні з визначенням активності інтерференової системи і її корекції.

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

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідницьких робіт Науково-дослідного інституту морської медицини і є фрагментом планової науково-дослідницької теми “Розробка технології збору та збереження медичних даних професійного добору моряків у вигляді електронного паспорту”, номер держреєстрації 0100v001596. Дисертант був співвиконавцем зазначеної теми.

Мета й задачі дослідження. Метою дослідження є підвищення ефективності хірургічного лікування деструктивних форм гострого панкреатиту шляхом застосування малоінвазивних технологій у сполученні з імуномодуючою терапією інтерфероном.

Для досягнення вказаної мети були поставлені такі задачі:

1. Вивчити динаміку клініко-лабораторних, біохімічних і імунологічних показників у хворих на ГДП при використуванні “відкритих” і мініінвазивних хірургічних втручань в умовах корекції імуної системи інтерфероном.
2. Оцінити ефективність і обґрунтувати необхідність виконання мініінвазивних оперативних втручань на різних етапах розвитку ГДП і визначити показання до їх застосування.
3. Дослідити функціональний стан інтерференової системи, вивчити динаміку окремих її показників на різних етапах розвитку ГДП в умовах різних методів хірургічного лікування, визначити їхню прогностичну цінність і вивчити ефективність застосування препаратів інтерферону в комплексному лікуванні захворювання.
4. Вивчити стан тіол- дисульфідної системи у хворих на деструктивні форми ГП в різних умовах лікування й визначити роль даної системи в розвитку та перебігу захворювання.

5. На основі порівняльного аналізу вивчити ефективність запропонованого підходу до лікування хворих на ГДП.

Об'єкт дослідження – деструктивні форми гострого панкреатиту.

Предмет дослідження – ГДП і його ускладнення, хірургічне лікування із застосуванням мініінвазивних технологій і вивченням зміни показників імунологічної реактивності, показників стану інтерферонової системи хворих на ГДП в умовах корекції імуномодулюючої системи.

Методи дослідження: загально-клінічні (збір анамнезу захворювання та скарг хворого), клініко- лабораторні, біохімічні (вивчення показника - амілази крові, діастази сечі, показники загального білка крові і його фракцій і т.д.), імунологічні (дослідження фагоцитарного числа й фагоцитарного індексу, показники кількості CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, IgA, IgG, IgM, показники інтерферону), інструментальні (УЗІ, КТ з контрастним підсилювачем, ЕГДС і РХПГ), бактеріологічні (дослідження перитонеального ексудату й матеріалу отриманого при пункційному втручанні), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів: Вперше встановлена концепція хірургічного лікування ГДП із застосуванням мініінвазивних методів хірургічного лікування в різні періоди перебігу захворювання за наявності постнекротичних ускладнень. Науково доведені принципи вибору мініінвазивних хірургічних втручань при різних формах ГДП. Доведено поліпшення показників клітинного й гуморального компонентів імунологічної реактивності під впливом імуномодулюючої терапії в загальному комплексі лікувальних заходів в післяопераційному періоді. Установлена ефективність корекції порушеного у зв'язку з розвитком ГДП балансу тіол- дисульфідної системи під впливом мініінвазивного хірургічного втручання й імуномодулюючої терапії (патент України № 45605 А від 15.04.2002). Доведено профілактичне значення мініінвазивної хірургічної тактики лікування хворих на деструктивний ГП відносно гнійних ускладнень у хворих в умовах корекції інтерферонової системи (патент України № 44476 А від 15.02.2002).

Практичне значення отриманих результатів. Розроблені положення є клінічним обґрунтуванням доцільності застосування мініінвазивних хірургічних втручань і використання препаратів інтерферону у хворих на деструктивний ГП.

Отримані результати можуть бути застосовані для оцінки стану пацієнтів, хворих на ГП, і визначення прогнозу захворювання. Комплексне лікування хворих на ГДП із застосуванням лапароскопічної методики та імуномодулюючої терапії супроводиться помітним зниженням післяопераційної летальності, значним зниженням кількості ускладнень, а також скороченням терміну перебування хворого в стаціонарі. Розроблені методи хірургічного лікування впроваджені в хірургічних стаціонарах ГКБ №11, ГКБ №12, ГКБ №2

м. Одеси, портової лікарні м. Іллічівськ. Матеріали дослідження включені в лекції кафедри факультетської хірургії Одеського державного медичного університету.

Особистий внесок дисертанта. Автором проведено інформаційно-патентного пошук, аналіз літературних джерел, сформована база показників, проведено статистична обробка результатів дослідження. Дисертант сформулював мету й задачі дослідження, здійснив комплексне лікування хворих на гострий деструктивний панкреатит, виконав самостійно більшість хірургічних втручань, провів аналіз отриманих даних і сформулював висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень доповідались та обговорювались на засіданнях Одеського обласного наукового товариства хірургів (2002, 2003), сумісних засіданнях кафедр морської медицини й нормальної фізіології ОГМУ (Одеса, 1998, 1999), науковій конференції, присвяченій 100- річчю 2 МКЛ (Харків, 2000), науковій конференції хірургів з міжнародною участю “Актуальні питання хірургії органів гепато-панкреато-біліарної зони” (Одеса, 2003), науковій конференції “Сучасні питання хірургічного сепсису” (Львів, 2001), науково-практичній конференції “Актуальні питання торакальної й абдомінальної хірургії” (Алушта, 2004).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 робіт, з них 6 у виданнях, затверджених ВАК України. Отримано 3 патенти України на винахід.

Обсяг і структура дисертації. Зміст роботи викладений на 159 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження; власних досліджень; висновків, списока літератури. Текст ілюстрований 12 малюнками й 20 таблицями. Список літератури складається з 263 джерел (120 надрукованих кирилицею і 143 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали й методи дослідження. У хірургічній клініці Українського науково-дослідного інституту морської медицини за період з 1997 по 2003 р.р. з приводу ГДП отримали лікування 179 хворих, віком від 20 до 75 років. Основну групу склали 92 хворих, яким застосовували мініінвазивні технології. В залежності від термінів с початку захворювання на ГДП хворі були розподілені на тих, яким проводилася імуномодулююча терапія- 52 хворих (40 – з асептичним, 12 – з інфікованим некрозом ПЗ), та без проведення імуномодулюючої терапії 40 хворих (34 – з асептичним, 6 – з інфікованим некрозом ПЗ). Другу групу склали 87 хворих, яким проводилося традиційне хірургічне лікування.

Хворі були співставлені за статтю, віком, тяжкістю клінічного перебігу захворювання, відповідно до критеріїв прогностичної системи бальної оцінки J. H.C.Ranson, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Діагностика ГДП здійснювалася на основі комплексного обстеження хворих із застосуванням методів ультразвукового, рентгенкомп'ютерного досліджень, лапароскопії, методу дистанційної радіаційної діагностичної теплотрії, ангіографії ПЗ, ендоскопічної ретроградної холангіографії, а також клініко- лабораторних даних.

При проведенні лапароскопічного дослідження застосовували спеціальні набори устаткування й інструментів виробництва "OLYMPUS" (Японія), "KARL STORZ" і "MARTIN" (Німеччина).

Проводили мікробіологічне дослідження крові, перитонеального та плеврального ексудату, ранового виділення, з ідентифікацією мікрофлори та вивченням чутливості до антибіотиків.

У хворих на ГДП вивчалися показники загального інтерферону сироватки крові за допомогою лазерного спектрометра (Parenti D.H., Pederzoli P., 2001).

Для оцінки функціонального стану Т-системи лімфоцитів вивчали специфічну клітинну реактивність *in vitro*. Зокрема з цією метою вивчали реакцію гальмування прилипання клітин (РГПК), реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ), реакцію гальмування міграції лейкоцитів крові (РГМЛ) (Губергріц Н.Б. та співавт., 1999; 2001). Імуноглобуліни класів А, М і G визначалися хроматографічним методом (Петров Р.В., 1999). Для ідентифікації поверхневих структур Т- і В-лімфоцитів (CD3 і CD19), субпопуляцій Т-клітинної ланки (Т-хелпері (CD4), Т-супресорі (CD8), природних кілерів (CD16) використовували метод прямої імунофлюоресценції за допомогою відповідних моноклональних антитіл фірм "Ortho Diagnostic System" (Меншиков У. В. та співавт., 2003).

У хворих досліджували активність бета- глюкозидаз у вилучених ушкоджених тканинах ПЗ при деструктивному ГП (Абрамов Ю.В. та співавт., 2001).

Стан тіол-дисульфідної системи вивчався за показниками змісту загальних, білкових, небілкових сульфгідрильних (SH) і дисульфідних (SS) груп, а також коефіцієнта SH/SS. Дослідження проводилися методом амперометричного титрування на 10-у добу з моменту оперативного втручання (Соколовський У.В., 2000).

Статистична обробка результатів досліджень проводилася за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу (Сепетлієв Д., 1998; Гублер Е. В., Генкін А.А., 1999; Буреш Я. і ін., 1991) на комп'ютері IBM PC/AT за допомогою програм статистичного аналізу.

Результати досліджень. Хворі на ГДП основної групи спостереження - 92 пацієнта.

Для оцінки тяжкості захворювання прибігали до застосованих у клінічній практиці прогностичних шкал Glasgow и АРАСНЕ II (Knaus W. et al., 1985), приведеними в монографії Бойко В.В. та співавт. (2002).

Оцінка тяжкості стану пацієнтів, які підлягали малоінвазивним методам лікування, показала, що до операції у 31 хворого (33,7%) була діагностована важка форма ГДП, що свідчило про високу ймовірність формування ускладнень у післяопераційному періоді. Прогностична система оцінки тяжкості хворих, яким виконували традиційне хірургічне втручання, показала, що у 41 хворого (63,1%) була діагностована тяжка форма ГДП (табл. 1).

У відповідності з цими показниками як в першій, так і в другій групах хворих перебільшували хворі з асептичним некрозом ПЗ (81,5% та 71,3%). По тяжкості перебігу ГП, та формам захворювання групи хворих були співставлені ($\chi^2=3,11$, $p=0,508$).

У залежності від виявлених змін (наявність перфоративно- запальних змін з боку жовчного міхура, гнійних запливів та ін.) вибирали термінову чи відсрочено-очікувальну тактику.

Таблиця 1

Розподіл хворих в залежності від клінічних показників та форми ГП

Клінічні показники	Клінічна група		Усього	%
	Перша	друга		
Шкала Glasgow: показник через 48 год	5,3±0,78 (4-9)	5,2±0,88 (4-9)	-	-
	3,9±0,97 (3-6)	4,4±0,65 (3-8)	-	-
Шкала АРАСНЕ II: показник через 48 год	15,4±3,2 (9-26)	15,2±3,9 (9-25)	-	-
	11,2±2,3 (7-18)	13,8±3,1 (10-19)	-	-
Форми захворювання:				
Асептичний некроз ПЗ	75 (81,5%)	62 (71,3%)	137	76,5
Инфікований некроз ПЗ	10 (10,9%)	14 (16,1%)	24	13,4
Абсцес ПЗ	7 (7,6%)	11 (12,6%)	18	10,1
Усього	92 (100%)	87 (100%)	179	100

$\chi^2=3,11$, $p=0,508$

Відсрочено-очікувальної тактики дотримувалися при відсутності у хворих на момент надходження до клініки перитоніту. Лапароскопічне втручання в цих

хворих виконували при негативній динаміці захворювання та наростанні явищ перитоніту.

При лапароскопічному втручанні в умовах розлитого перитоніту проводилось дронування черевної порожнини, порожнини чепцевої сумки, встановлювались проточно-промивні системи, проводилася методика перитонеального діалізу.

У 9 хворих на 6-9 добу після операції, під час УЗД в черевній порожнині була діагностована рідина. Під контролем УЗД проводилася пункція рідини (серозна або геморагічна рідина, гній), дронування катетером. У 17 хворих була здійснена повторна лапароскопія з санацією та дронуванням черевної порожнини.

У 25 (27,1%) хворих здійснена лапароскопічна санація, дронування черевної порожнини та чепцевої сумки, в цій групі помер 2 хворий (2,1%); 15 (16,3%) хворим здійснена лапароскопічна холецистектомія, дронування черевної порожнини та чепцевої сумки, померло 3 хворих (3,2%).

Таблиця 2

Характер оперативних лапароскопічних втручань у хворих основної групи
(n = 92)

Вид оперативних втручань	Кількість хворих абс. знач.	Кількість померлих абс. знач.	ВПІ
Лапароскопічна санація (ЛС), дронування черевної порожнини, чепцевої сумки	25	2	-
ЛС, холецистектомія та дронування черевної порожнини	17	2	-
ЛС, холецистектомія, дронування черевної порожнини та чепцевої сумки	15	3	1
ЛС, панкреатонекректомія, дронування черевної порожнини та ретропанкреатичного простору	25	7	3
РХПГ та ендоскопічна папілосфінктеротомія	10	1	-
УСЬОГО	92	15 (16,3%)	4 (26,8%)

У 25 (27,1%) хворих здійснена операція некректомія “закритим” або “напіввідкритим” методом за методикою М.І.Прудкова. У післяопераційному

періоді померло 7 (7,6 %) хворих (табл.2).

Таким чином, в основній групі померло 4 хворих у яких розгорнулася вторинна панкреатична інфекція (ВПІ) (26,8%).

У групу порівняння ввійшли хворі, яких оперували традиційним "відкритим" методом (87 хворих). Показанням до їх виконання було: прогресування перитоніту; вколочений камінь у великий дуоденальний сосок, який неможливо вилучити за допомогою ендоскопічних методів; перехід неінфікованого панкреонекрозу в інфікований.

У стадії некротичних ускладнень обсяг операції полягав у широкій лапаротомії, холецистектомії з дренажувальним холедохою (при жовчній гіпертензії), абдомінізації ПЗ, розкритті абсцесів, первинній некрсеквестректомії, дренажуванні чепцевої сумки та позачеревного простору, формуванні оментобурсостоми для наступних програмованих релапаротомій.

Дистальну резекцію ПЗ виконували у 8 (9,1%) хворих; холецистектомію, холедохостомію, дренажування чепцевої сумки та позачеревного простору, програмовану лапаротомію 35 хворим (40,2%) хворих; холецистектомію, холедохостомію, дренажування чепцевої сумки- у 19 (21,8%); холецистектомію, холедохостомію, мобілізацію ПЗ, дренажування чепцевої сумки – у 25 хворих (28,7%) (табл. 3).

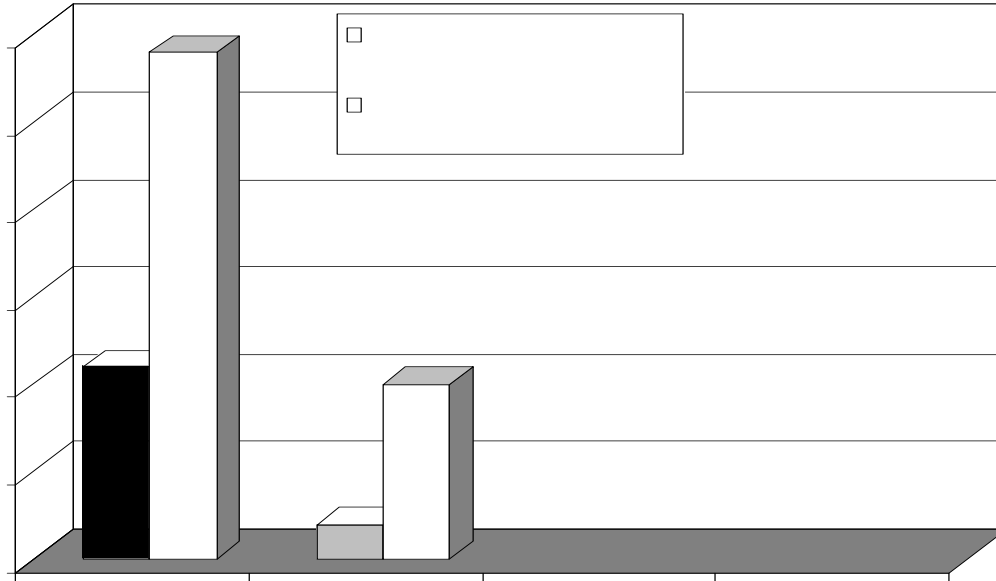
Таблиця 3

Характер оперативних втручань у хворих групи порівняння (n=87)

	Вид оперативних втручань	Кількість хворих абс. знач.	Кількість померлих абс. знач.	ВПІ
1	Холецистектомія (ХЕ), холедохостомія (ХС), дренажування чепцевої сумки	19	4	1
2	ХЕ, мобілізація ПЗ, дренажування черевної порожнини	25	5	1
3	ХЕ, некректомія ПЗ, програмована релапаротомія	35	13	7
4	ХЕ, дистальна резекція ПЗ, програмована релапаротомія	8	3	3
	УСЬОГО	87	25 (28,7%)	12 (48%)

У групі порівняння летальність склала 28,7% і причиною летальних наслідків

у 8 хворих послужив СПН, у 3- тромбоемболія легеневої артерії, у 6 –арозивна кровотеча, у 8 – серцева недостатність та дістрес- синдром.
При цьому найбільш висока летальність мала місце в групі з некректоміями- як одномоментними так і повторними.



Мал. 1. Розподіл хворих основної групи по рівню інтерферону сироватки крові (1 – хворі з асептичним некрозом ПЗ; 2 – хворі з інфікованим некрозом ПЗ)

Вивчалися показники загального інтерферону сироватки крові хворих на ГДП. Проведений аналіз (мал. 1) показав, що тільки у 13 (25%) з 52 обстежених хворих основної групи рівень загального інтерферону був в межах референтних показників. У 39 (75%) хворих з асептичним та інфікованим некрозом ПЗ він був нижче від норми.

У групі пацієнтів із застосуванням малоінвазивної хірургічної методики лікування, а також в умовах введення інтерферону виявляється значне зниження частоти ускладнень. У пацієнтів із застосуванням малоінвазивної тактики лікування в умовах проведення імуноткорекції відзначалося скорочення періоду перебування на ліжку- на 39,2% у порівнянні з показником у групі пацієнтів, у яких застосовували лапаротомію ($p<0,001$). Крім того, скорочувався термін появи перистальтики кишечника й самостійного випорожнення- відповідно на 49,0% і 30,1% ($p<0,001$).

Характеристика імунологічної реактивності у хворих деструктивними формами ГП в різних умовах комплексного лікування. В умовах застосування малоінвазивних методів лікування до кінця першого післяопераційного тижня рівень лімфоцитів перевищував показник до початку лікування- на 25,9% ($p<0,05$). При цьому, більш високим був у порівнянні з доопераційним рівнем вміст Т-лімфоцитів (на 18,4%)- даний показник більше показника в групі з традиційним лікуванням (на 8,9%) ($p<0,05$). Вміст Т-хелперів (CD4) був більше, ніж до початку лікування на 25,8% ($p<0,05$), а рівень імуноглобулінів М G- на 47,2 та на 16,0% ($p<0,05$). Фагоцитарне число (ФЧ) було більше, ніж до початку лікування - на 43,5% ($p<0,05$). В умовах застосування малоінвазивних методів лікування такі показники, як рівень IgA і IgM були вище відповідних показників у групі хворих порівняння (традиційне лікування), відповідно на 29,9% і 33,2% ($p<0,05$). При цьому показник ФЧ також був вище, ніж у групі порівняння на 29,4% ($p<0,05$).

На 7-у добу з моменту здійснення оперативного втручання відзначалося помітне зростання рівня лімфоцитів у групі із застосуванням малоінвазивного хірургічного методу лікування та введенням інтерферону- даний показник перевищував показники в групі порівняння на 29,7% ($p<0,05$). У групі із застосуванням інтерферону досліджуваній показник був вище показника в групі порівняння до кінця спостереження. У групі хворих, яким здійснювали малоінвазивне лікування, рівень лімфоцитів досягав більш високого вмісту в

співвідношенні з показниками в групі порівняння на 11-у добу (на 15,5%) ($p < 0,05$). Подібні відмінності зберігалися до кінця спостереження.

Протягом з 11-ї доби й до кінця спостереження рівень Т-лімфоцитів у пацієнтів з застосуванням інтерферону досягав рівня, що спостерігається в практично здорових, причому з 11 по 14-у добу досліджуваний показник був вищим, ніж у групі пацієнтів з традиційною методикою лікування ($p < 0,05$).

Під впливом застосування інтерферону вже на 5-у добу з моменту здійснення малоінвазивної операції відзначалося значне збільшення рівня IgA, вміст якого перевищував показник у групі пацієнтів з традиційною методикою лікування на 14,4%, і на 7-у добу не відрізнялося від показника в групі з мініінвазивним втручанням. При цьому в групі порівняння протягом усього спостереження вміст IgA залишався меншим на 18,2%. Протягом першого післяопераційного тижня реєструвалося збільшення рівня IgM у групах пацієнтів з малоінвазивною технікою лікування та малоінвазивною технікою лікування із застосуванням інтерферону та його вміст на 11 добу не відрізнявся від норми ($p > 0,05$). При цьому даний показник був вище на 10,9%, чим у групі хворих із традиційною методикою лікування ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з мініінвазивним лікуванням та введенням інтерферону вже на 7-у добу післяопераційного періоду рівень IgG не відрізнявся від показника в групі з мініінвазивними втручаннями ($p > 0,05$) й одночасно перевищував відповідний показник у групі хворих, яких лікували за традиційною методикою на 9,0% ($p < 0,05$). У групі хворих, яким застосовували малоінвазивне лікування та введення інтерферону ФІ вже на 7-у добу був вищим, ніж у групі з одним малоінвазивним лікуванням на 8,9% ($p < 0,05$) і не відрізнявся від показника у практично здорових ($p > 0,05$).

На 5-у добу з початку застосування інтерферону ФЧ було вищим у групі де застосовували традиційну методику лікування (на 11,2%) ($p < 0,05$) і на 11-у добу показник ФЧ у хворих із застосуванням інтерферону не мав відмінностей у порівнянні з нормою ($p > 0,05$). У групі порівняння ФЧ залишалося меншим, ніж в групі контролю протягом всього періоду спостереження.

У пацієнтів з панкреонекрозом рівень інтерферону сироватки крові був меншим у порівнянні з нормою на 45,9%. При цьому мало місце зниження рівня гексозамінів у порівнянні з нормою на 29,5% ($p < 0,05$). У вилучених ушкоджених тканинах ПЗ рівень активності α -галактозидази збільшився - на 60,7% у порівнянні з контролем $18,8 \pm 2,1$ умовних одениць активності ($p < 0,05$).

Аналіз співвідношень рівня активності α -галактозидази й активність β -глюкуронідази в групі з добрими результатами лікування не було менше 11,5 у.о., у той час як у хворих з несприятливим результатом лікування аналогічний коефіцієнт у жодному із спостережень був нижче 11,2 у.о.. Рівень інтерферону сироватки крові при з добрими результатами лікування не був нижче 2,06 у.о.. Уже наприкінці першого тижня застосування інтерферону вміст гексозамінів зростав на 28,4% ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у групі з традиційним лікуванням. Активність α -галактозидази під впливом інтерферону знижувалася в цей період на 31,8% ($p < 0,05$). Активність β -глюкуронідази зменшувалася в процесі застосування інтерферону до кінця другого тижня на 30,2% ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками в групі пацієнтів з одним малоінвазивним лікуванням.

Вивчалась динаміка стану тіол-дисульфідної системи у хворих на деструктивний ГП в умовах комплексного лікування. У крові хворих групи з традиційною методикою лікування на 5-у добу після операції рівень SH- і SS-груп зменшився на 54,5% у порівнянні з групою з мініінвазивними втручаннями та імуноткорекцією ($P < 0,05$). Причому, на цьому фоні знижувався вміст SH-груп у небілковій фракції цільної крові - на 51,1%, у той час як у білковій фракції мало місце збільшення даного показника на 6,3% ($p < 0,05$). Вміст SS-груп зростав - небілкових у 5,38 рази, білкових - на 58,9%, загальних - у 2,03 рази.

У хворих на ГДП, яким здійснювали малоінвазивне лікування, у цей період реєструвалося як збільшення на 34,1% вмісту небілкових SH- і SS- груп на фоні зниження на 32,8% вмісту білкових SH- груп, так і одночасного підвищення в 3,74 разів вмісту білкових SS-груп ($p<0,05$). У білковій фракції цільної крові відзначалося зниження вмісту SH- груп (на 15,5%) і збільшення вмісту SS- груп (на 30,0%) у порівнянні з групою де здійснювали традиційне лікування ($p<0,05$). Поряд з цим, мало місце зниження на 18,1% вмісту загальних SH- груп, збільшення на 58,2% вмісту SS- груп ($p<0,05$).

Варто підкреслити, що загальний вміст небілкових SH- SS- груп у хворих, яким здійснювали мініінвазивні втручання був менше на 13,2%, у той час як рівень небілкових SH- груп був вище на 37,6%, а SS- груп- нижче на 30,5% ($p<0,05$) в порівнянні з групою хворих, яким здійснювали лапаротомії. Вміст SH- груп білкової фракції також був менше, ніж у групі порівняння - на 20,5%, а SS- менше на 19,2% ($p<0,05$). Меншим був показник загального рівня SS- груп (на 22,0%) у хворих групи порівняння ($p<0,05$).

В групі пацієнтів, яким поряд з малоінвазивним лікуванням застосовували інтерферон вміст загальних небілкових SH- SS- груп був на 10,3% вище ніж, в групі з мініінвазивними втручаннями ($p>0,05$), у той час даний показник був нижче, ніж у групі порівняння, і в групі з одним малоінвазивним лікуванням- відповідно на 38,6% і 16,7% ($p<0,05$). При цьому рівень SH- груп був нижче на 17,6% ($p<0,05$) і перевищував показники в групах порівняння і малоінвазивним лікуванням на 68,8% і 22,6% ($p<0,05$). Рівень SS- груп також був вище в групі з мініінвазивними технологіями та імунокорекцією в 2,1 рази ($p<0,05$) і одночасно був нижче, ніж в інших групах- у 2,58 і в 1,79 рази ($p<0,05$).

Загальний вміст SS- і SH- груп білкової фракції в групі з малоінвазивним лікуванням із застосуванням інтерферону перевищував відповідний показник у групі з традиційним лікуванням на 20,1% ($p<0,05$). У даних умовах лікування вміст SS- груп був менше, ніж в групах порівняння на 30,4% ($p<0,05$).

Загальний вміст SH- груп у хворих на ГДП, яким здійснювали малоінвазивне лікування і застосовували інтерферон, не відрізнялося від показника в групі контролю. Цей показник був вище в порівнянні з групою, де виконувалося традиційне лікування- на 20,4% ($p<0,05$). Загальний рівень SS- груп був нижчим за показники у групі порівняння - на 39,8% ($p<0,05$).

Порівняльна оцінка результатів лікування хворих на ГДП. В роботі здійснене обстеження 92 хворих, що одержали комплексне лікування з приводу деструктивного ГП, яким проводилася імуномодуюча терапія- 52 хворих (35 чоловіків і 17 жінок), та без проведення імуномодуючої терапії 40 хворих (30 чоловіків і 10 жінок). Результати вважали відмінними при відсутності скарг, наявності збільшення у вазі, а також при наявному стійкому й повному відновленні працездатності. Добрим результатом був задовільний стан хворого, були періодичні скарги на нечасті болючі приступи, пов'язані з порушенням дієти, при повному відновленні працездатності. Задовільний результат розглядали в тому випадку, якщо мали місце скарги на частий больовий синдром, зниження ваги тіла, зниження або втрату працездатності. Незадовільним результатом був розвиток ускладнень, що потребують хірургічного втручання, часті госпіталізації цих хворих, втрата працездатності.

Отримані результати свідчать про те, що в умовах застосування лапаротомії, перевищували задовільні результати при значній присутності незадовільних (третина усіх хворих). У той же час відмінні й гарні результати лікування спостерігалися менш, ніж у чверті всіх прооперованих пацієнтів.

У пацієнтів, яким здійснювали малоінвазивні хірургічні втручання поряд з застосуванням імуномодуючої терапії відмінні результати реєструвалися в п'ять разів частіше, ніж у групі хворих із традиційним хірургічним лікуванням і майже в два рази частіше, ніж у групі пацієнтів з одним малоінвазивним хірургічним лікуванням. При цьому добрі результати мали місце в половині всіх пацієнтів (табл. 4).

Таблиця 4

Віддалені результати різних методів хірургічного лікування хворих ГП

	Лапаротомія (n=65)	Лапароскопічні втручання та імунокорекція (n=52)	Лапароскопічні втручання (n=40)
Відмінний	5 (7,6%)	17 (32,6%)	10 (25,0%)
Добрий	15 (23,0%)	25 (48,1%)	10 (25,0%)
Задовільний	25 (38,4%)	9 (17,3%)	9 (22,5%)

Незадовільний	20 (30,7%)	1 (1,9%)	1 (2,5%)
---------------	------------	----------	----------

У групі хворих із задовільним результатом традиційного лікування клінічна симптоматика була представлена больовим синдромом, що мав частоту більше одного разу на місяць, що реєструвалося в 44,0% усіх хворих. Частота нападів, що виникали трохи менше, ніж 1 раз на місяць, але не рідше, ніж раз у три місяці (48,0%). У той же час відносно нечасті больові приступи реєструвалися в 8,0%.

Під впливом лікування із застосуванням малоінвазивної хірургічної техніки введення інтерферону структура частоти больових нападів мала інший характер, що відрізняється тим, що низька частота (1-2 рази в півроку) больових нападів реєструвалася в більшій частини пацієнтів (78,1%), у той час як найбільш висока частота - більш одного разу на місяць відзначалася в 6,3% хворих .

Оцінка імунологічної реактивності показала, що в групі з застосуванням традиційного лікування відзначалися позитивні тенденції змін показників імунологічної реактивності, що, однак, не досягали ступеня достовірних розходжень, у тому числі й тенденція до підвищення показника Т- лімфоцитів. У даній групі пацієнтів відзначалося значне зростання відхилень по даному показнику в післяопераційному періоді (до 66,7%), поява значного числа знову зареєстрованих випадків зменшення рівня загальної популяції Т-лімфоцитів. При використанні малоінвазивного лікування із застосуванням інтерферону реєструвалося істотне зростання числа нормалізації вмісту Т-лімфоцитів у післяопераційному періоді, що відзначене в 64,7% усіх хворих. Причому, в післяопераційному періоді були відсутні спостереження знову зареєстрованого зниження досліджуваного показника.

Подібний сприятливий характер відзначався у відношенні динаміки показників з боку В- лімфоцитів: застосування препаратів інтерферону супроводжувалося нормалізацією даного показника в більшого числа хворих (75,0%). При цьому знову зареєстровані випадки зниження рівня В-лімфоцитів мали місце в 22,2% при традиційному лікуванні й у жодному випадку при застосуванні малоінвазивного лікування й інтерферону ($p < 0,05$).

Висновки

В дисертації висловлено теоретичне узагальнення й нове рішення наукової задачі лікування хворих на гострий деструктивний панкреатит, що досягнуто шляхом розробки лікувально-діагностичної програми даної патології з впровадженням мініінвазивних технологій і використанням методу імунокорекції, направлених на зменшення кількості ускладнень захворювання й післяопераційної летальності.

1. Перебіг гострого деструктивного панкреатиту супроводиться в більшості хворих прогресуючою негативною динамікою клініко-лабораторних показників, пригніченням усіх ланок імунітету, поліорганною дисфункцією і поліорганною недостатністю, високою частотою розвитку ускладнень захворювання і післяопераційною летальністю. Застосування малоінвазивних хірургічних методів лікування в комплексній терапії з імуномодуляцією прискорює стабілізацію та нормалізацію клініко-лабораторних показників, позитивною динамікою стану хворих. Відзначається достовірне зниження післяопераційної летальності у хворих з тяжким панкреатитом на 10,5% (з 26,8% до 16,3%), зниженням післяопераційної летальності при розвитку вторинної панкреатичної інфекції на 19,3% (з 48% до 28,7%).

2. Застосування мініінвазивних хірургічних методів у комплексному лікуванні ГДП з застосуванням імуномодулюючої терапії дозволяє достовірно знизити частоту гнійно-септичних ускладнень на 10,2%, зменшити тривалість й інтенсивність больового синдрому та скоротити час перебування хворого в стаціонарі на 39,2%, порівняно з контрольною групою .

3. Мініінвазивні хірургічні втручання із застосуванням імунокорегуючої терапії показана хворим на ранніх етапах розвитку панкреонекрозу. При крупносередковій деструкції підшлункової залози, організації великих секвестрів і гнійному панкреатиті показано застосування «відкритих» хірургічних методів лікування – програмованої релапаротомії та панкреатонекрэктомії в комбінації з імуномодулюючою терапією.

4. Дослідження рівня інтерферону сироватки крові й активності галактозидази в тканині ПЗ у хворих ГДП показало: у жодному випадку з успішним результатом лікування ГДП співвідношення рівень інтерферону не був нижче ніж 2,06 у.о. і співвідношення з активністю -галактозидази не було менше 11,5 у.о. у той час, як у групі з несприятливим результатом лікування аналогічний коефіцієнт у жодному з спостережень був нижче 11,2 у.о., що доводить важливе прогностичне значення даного показника.

5. Найбільшого ступеня корекції стану імунологічної реактивності у післяопераційному періоді захворювання досягається в умовах імуномодулюючої терапії, при дефіциті інтерферону (75 % хворих), при застосуванні малоінвазивної хірургічної техніки - досягається нормалізація показників з боку компонентів клітинного

імунітету.

6. В умовах застосування мініінвазивних хірургічних технологій лікування хворих на деструктивний ГП попереджується розвиток віддалених ускладнень у пацієнтів. У хворих, яким поряд з малоінвазивним хірургічним втручанням застосовували імуномодулюючу терапію клінічно добрі віддалені результати мали місце в половині всіх пацієнтів, задовільні результати реєструвалися в п'ять разів частіше, ніж в групі з одним мініінвазивним втручанням. Число незадовільних результатів при мініінвазивному хірургічному втручання з імунокорекцією інтерфероном знижувалося в десять разів у порівнянні з традиційною "відкритою" хірургією.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Запорожченко Б.С., Бородаєв І.Е., Карабелеш А.Е. Эффективность интерферона в комплексном лечении больных острым панкреатитом //Вісник морської медицини.-2000.-№2- С.51-52 .
2. Запорожченко Б.С., Бородаєв І.Е. Состояние тиол- дисульфидной системы у больных острым панкреатитом в условиях применения малоинвазивных методик с использованием интерферона //Вісник морської медицини.-Одеса.-2000.-№3- С.48-49 .
3. Запорожченко Б.С., Бородаєв І.Е.. Состояние соединительной ткани поджелудочной железы у больных деструктивной формой острого панкреатита //Вісник морської медицини.-Одеса.-2000.-№4-С.50-51.
4. Запорожченко Б.С., Шишлов В.І., Міщенко В.В., Бородаєв І.Є., Урядов В.В. Патогенетичне лікування гострого панкреатиту //Львівський медичний часопис.-Львів.-2001.-Т.7,№4-С.39-41.
5. Запорожченко Б.С., Бородаєв І.Є. Применение малоинвазивных хирургических методик в комплексном лечении деструктивных форм острого панкреатита //Вісник морської медицини.- Одеса.-2003.-№2-С.160-163.
6. Запорожченко Б.С., Міщенко В.В., Бородаєв І.Є. Роль і місце мініінвазивних методів хірургічного лікування гострого деструктивного панкреатиту//Шпитальна хірургія.-Тернопіль.-2004.-№4-С.31-33.
7. Запорожченко Б.С., Шишлов В.И, Бородаєв І.Е., Повзун П.А. Динамика свободных аминокислот в плазме крови больных острым панкреатитом //Актуальные вопросы гастроэнтерологии и эндокринологии. Сборник научных работ, посвященный 100-летию 2 ГКБ и 75-летию кафедры хирургии и проктологии ХМАПО.Тез.докл. Харьков-2000.-С.43.
8. Лобенко А.А., Запорожченко Б.С., Шишлов В.И., Бородаєв І.Е. Применение сочетанных хирургических методик в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита // Хірургія України.-2002.-№3.-С.31-32.

9. Патент 45605А Україна. Спосіб діагностики ускладнень гострого панкреатиту / Лобенко А.О., Запорожченко Б.С., Шишлов В.І., Бородаєв І.Є.-№2001042393; Заявлено 10.04.2001; Опубл. 15.04.2002//Бюл.№4.
10. Патент 44476А Україна. Спосіб оцінки ефективності лікування гострого панкреатиту / Лобенко А.О., Запорожченко Б.С., Шишлов В.І., Бородаєв І.Є., Урядов В.В.- №2001042374; Заявлено 10.04.2001; Опубл. 15.02.2002//Бюл.№2.
11. Патент 3550А Україна. Пристрій для внутрішньошлункової гіпотермії / Лобенко А.О., Запорожченко Б.С., Шишлов В.І., Бородаєв І.Є., Урядов В.В.- №200025122663; Заявлено 10.09.2000; Опубл. 12.12.2000//Бюл.№12.

АНОТАЦІЯ

Бородаєв І.Є. Мініінвазивні методи лікування гострого деструктивного панкреатиту в умовах корекції імунomodуючої системи інтерфероном. –Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03- хірургія. Харківський державний медичний університет, Харків, 2004.

Малоінвазивне хірургічне лікування пацієнтів, які хворіють на гострий деструктивний панкреатит у поєднанні з використанням препарату інтерферону- викликала зниження летальності пацієнтів з тяжким панкреатитом на 10,5% (з 26,8% до 16,3%), зниженням післяопераційної летальності при розвитку вторинної панкреатичної інфекції на 19,3% (з 48% до 28,7%). Суттєво зменшилося число післяопераційних ускладнень, скорочувався період перебування на ліжку на 39,2%. Під впливом розробленого комплексного лікування оптимізувався процес відновлення функції імункомпетентної системи, системи сполучної тканини, а також тиол-дисульфідної антиоксидантної системи крові. У віддаленому періоді відмічалось суттєве зниження числа негативних , при п'ятикратному зростанні числа відмінних результатів лікування.

Ключові слова: гострий деструктивний панкреатит, лапароскопічна хірургія, інтерферон, імунологічна реактивність, перекисне окислення ліпідів, сполучна тканина.

АННОТАЦИЯ

Бородаев И.Е. Миниинвазивные методы лечения острого деструктивного панкреатита в условиях коррекции иммуномодулирующей системы интерфероном. –Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03-хирургия. Харьковский государственный медицинский университет, Харьков, 2004.

В хирургическом отделении Черноморской центральной бассейновой клинической больницы на водном транспорте за период с 1997г. по поводу острого деструктивного панкреатита (ОДП) получили лечение с помощью малоинвазивного лечения 92 больных, из них с применением иммуномодулирующей терапии введением препарата интерферона 52 пациентам. Результаты лечения сравнивали с традиционной методикой хирургического лечения как методом лечения данной формы ОДП (87 больных).

В группе с малоинвазивным лечением и введением препаратов интерферона отмечалось снижение летальности у больных с тяжелым панкреатитом на 10,5% (с 26,8% до 16,3%), послеоперационную летальность при развитии вторичной панкреатической инфекции на 19,3% (с 48% до 28,7%). У пациентов с применением малоинвазивной техники лечения отмечалось сокращение периода пребывания на койке- на 39,2% в сравнении с показателем в группе пациентов, у которых применяли традиционное лечение ($p < 0,05$). Кроме того, сокращалось время появления перистальтики кишечника и самостоятельного стула- соответственно на 49,0% и 30,1% ($p < 0,05$), а также уменьшение длительности болевого синдрома (на 44,8%) ($p < 0,05$).

Клеточные и гуморальные показатели иммунологической реактивности (РБТЛ, содержание отдельных типов лимфоцитов, уровень иммуноглобулинов, активность комплемента) у больных деструктивным ОП имели наиболее оптимальный характер восстановления в условиях применения малоинвазивной методики лечения в сочетании с введением препарата интерферона. Под влиянием препарата интерферона также значительно повышалось содержание гекозаминов к концу второй недели повышался на 28,4% ($p < 0,05$), а активность галактозидазы снижалась на 31,8% ($p < 0,05$). Активность - глюкуронидазы уменьшалась в процессе применения препаратов интерферона к концу второй недели на 30,2% ($p < 0,05$) в сравнении с показателями в группе пациентов с одним малоинвазивным лечением. Благоприятная динамика имела место со стороны тиол-

дисульфидной антиоксидантной системы: общее содержание SS- и SH- групп белковой фракции в группе с малоинвазивным лечением и применением препаратов интерферона превышало соответствующий показатель в группе с одним малоинвазивным лечением на 20,1% ($p < 0,05$).

В отдаленном периоде отмечалась благоприятная динамика показателей иммунологической реактивности, снижение выраженности клинических проявлений. Комплексная оценка функционального состояния пациентов показала значительное возрастание числа отличных результатов (в пять раз), определяемых по отсутствию болевого синдрома или его незначительной выраженности, восстановлению работоспособности и пищеварительной функции, при снижении числа отрицательных результатов, определяемых по показателю необходимости повторного оперативного вмешательства, в сравнении с традиционными методами лечения больных деструктивными формами ОП.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, лапароскопическая хирургия, интерферон, иммунологическая реактивность, перекисное окисление липидов, соединительная ткань

SUMMARY

Borodayev I.E. The Miniinvasive methods of medical treatment of sharp destructive pancreatita in the conditions of correction of the immunomodulatory system by interferon. Thesis for doctor's degree by speciality 14.01.03-surgery. Kharkiv State Medical University, Kharkiv, 2004.

Laparoscopic surgical treatment of patients suffered from acute necrotic pancreatitis which was made in combination with interferon substance administration was followed by the decreasing of lethality of patients up by 10,9%. At the same time such an index in the group treated only with laparoscopic surgery was 19,3% while in laparotomy patients. The number of postoperative complications was substantially reduced which was resulted in the reduction of staying patients at hospital by 39,2%. The proposed complex treatment optimized the process of restoration of immunological system, system of connective tissue as well as the state of antioxidative thiol- disulfide blood system. In the postponed period of treatment the substantial reduction of the number of negative (by 10 times fold) along with 5-times fold increasing of the number of excellent results was registered.

Key words: acute necrotic pancreatitis, laparoscopic surgery, interferon, immunological reactivity, lipid peroxidation, connective tissue.

Підписано до друку 15.12.04
Умов.друк.арк.0,9. Формат 60x84 1/16.
Папір офсетний. Друк різнографічний.
Тираж 100 прим. Зам.№5.

Друкарня фірми “Ветаком”,
М.Одеса, вул.Пантелеймонівська, 15-а,
Тел/факес; (0482) 496-100, 496-101