

**ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

Переяслов Андрій Анатолійович

УДК:616.37-002-036.11-02:612.815]-07-08

**МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО
ПАНКРЕАТИТУ**

14.01.03 – хірургія

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

Львів – 2001

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському державному медичному університеті ім.Данила Галицького МОЗ України.

Науковий консультант доктор медичних наук, доцент **Чуклін Сергій Миколайович** – професор кафедри факультетської хірургії Львівського державного медичного університету ім.Данила Галицького МОЗ України

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Копчак Володимир Михайлович** – завідувач відділу хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток Інституту хірургії та трансплантології АМН України;
- доктор медичних наук, професор **Грубнік Володимир Володимирович** – завідувач кафедри хірургічних хвороб з післядипломною підготовкою Одеського державного медичного університету МОЗ України;
- доктор медичних наук, професор **Андрющенко Віктор Петрович** – завідувач кафедри загальної хірургії Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України.

Провідна установа

Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця МОЗ України, кафедра госпітальної хірургії

Захист відбудеться 25 травня 2001 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.01 у Львівському державному медичному університеті ім.Данила Галицького МОЗ України (79010, м.Львів, вул.Пекарська, 69)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського державного медичного університету ім.Данила Галицького МОЗ України (79010, м.Львів, вул.Січових Стрільців, 6)

Автореферат розісланий 25 квітня 2001 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Ломницький І.Я.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на прогрес, досягнений за останні роки в діагностиці, консервативному та хірургічному лікуванні гострого панкреатиту (ГП), це захворювання залишається однією з найважчих проблем для лікаря хірурга і потенційною загрозою для життя хворого. У центральній Європі кількість випадків ГП знаходиться в межах 10-40 на 100.000 населення. В Україні у 1999 році захворюваність на ГП становила 5,2 на 10.000 і впевнено посідала третє місце серед гострих запальних захворювань органів черевної порожнини, поступаючись лише гострому апендицитові та гострому холециститові. Летальність при ГП знаходиться у дуже широких межах: при набряковій формі ГП не перевищує 0-2%, натомість некротична форма спричинює летальність 15-30% (при стерильних панкреонекрозах), а при інфікованих панкреонекрозах вона сягає 80% і майже не змінюється за останні роки (Шалимов А.А. и соавт., 1990; Филин В.И., Костюченко А.Л., 1994; Атанов Ю.П., 1997; Schmid S.W. et al., 1999). Варіантність клінічного перебігу ГП зумовлює труднощі в діагностиці і відповідно в призначенні своєчасної адекватної терапії. Тому не дивно, що у 12-30% померлих діагноз ГП ставлять лише підчас автопсії (Leger L. et al., 1978; Lythen R. et al., 1998).

Як результат сумісних зусиль фахівців різних спеціальностей в останні десятиріччя, фундаментальні та клінічні дослідження збагатилися новими важливими відомостями, які значно покращили розуміння патогенезу ГП. Поглиблене вивчення патогенетичних аспектів захворювання дозволило вважати ключовими чинниками, які відповідають за прогресування патологічного процесу і розвиток ускладнень, різноманітні медіатори запальної відповіді, передусім цитокіни (Molloy R.G. et al., 1993; Norman J., 1998; Osman M.O., Jensen S.L., 1999). Проте, їх роль і значення при ГП є предметом численних дискусій (Hughes C.V. et al., 1995; de Beaux A.C. et al., 1996; Kusske A.M. et al., 1996; Berney T. et al., 1999). При цьому необхідно зважати на дві різні фази перебігу ГП: перша фаза, яка починається одночасно з виникненням захворювання, характеризується вивільненням численних медіаторів і токсичних субстанцій, що призводить до розвитку синдрому системної запальної відповіді, і друга - коли переважає інфікування некротів або парапанкреатичних скупчень рідини.

На сучасному етапі загальноновизнаним є те, що інтенсивна консервативна терапія є основною у хворих із набряковою формою ГП і важливою складовою комплексного лікування пацієнтів із некротичною (Шалимов А.А. и соавт., 1997; Russell R.C.G., 1999; Sigurdson G.H., 1999). Виділення хворих із важким перебігом ГП на ранніх стадіях захворювання може дати реальний шанс покращити результати їх лікування. Це потребує нових удосконалених прогностичних критеріїв, які побудовані на патофізіологічних механізмах запалення. Різноманітні системи, зокрема критерії Ranson, Glasgow, APACHE II, а також лабораторні показники (С-реактивний білок, метальбумін,

антипротеази тощо) (Ranson J.H.C. et al., 1974; Imrie C.W. et al., 1978; Bьchler M. et al., 1986; Wilson C. et al., 1990; Heath D.I., Imrie C.W., 1995; Paajanen H. et al., 1995; Мамчич В.И. и соавт., 1999; Schölmerich J., Messman H., 1999), які використовують для первинної оцінки стану хворого і прогнозування подальшого перебігу захворювання, не позбавлені певних недоліків.

Привертають увагу помилки у визначенні методу лікування хворих на ГП, недооцінювання важкості стану хворого, необґрунтоване розширення показань і обсягу оперативного втручання, що збільшує і без того значну кількість летальних вислідів.

Консервативна терапія здебільшого не є комплексною, патогенетично невиправданою, носить емпіричний, симптоматичний характер (Sigurdson G.H., 1999) і спрямована на корекцію окремих виявів захворювання.

У хворих із некротичною формою ГП частина хірургів дотримується концепції раннього хірургічного лікування, яке, на їх думку, може попередити розвиток системних ускладнень захворювання (Ranson J.H.C. et al., 1974; Nordback I.H., Auvinen O.A., 1985; Bosscha K. et al., 1998; Верхулецкий И.Е. с соавт., 1998), інші вважають показанням до хірургічного лікування тільки наявність гнійно-септичних ускладнень (Mayer A.D. et al., 1985; Mier J. et al., 1997; Rau B. et al., 1997; Schoenberg M.H. et al., 1999).

Відсутність чітких критеріїв у використанні різних видів лікування, існуючі розбіжності в показаннях до виконання, неоднозначні оцінки клінічної ефективності окремих методів, а також перегляд деякими авторами власних позицій, стоять на перешкоді опрацюванню оптимальної лікувальної тактики при ГП.

Вказані обставини вимагають удосконалення раннього прогнозування важкості перебігу ГП, зумовлюють пошук патогенетично виправданих методів консервативної терапії, визначення чітких термінів, показань і обсягу оперативного втручання, які спроможні ліквідувати важкі вияви захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є одним із розділів наукової теми кафедри факультетської хірургії Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького „Поліорганна недостатність в абдомінальній та ендокринній хірургії”, державна реєстрація № 0100U002266.

Мета і задачі дослідження.

Метою даного дослідження є покращання результатів лікування хворих на ГП шляхом визначення ролі медіаторів запальної відповіді у перебігу патологічного процесу й опрацювання на цій основі нових патогенетично обґрунтованих діагностичних, прогностичних і лікувально-тактичних підходів.

Основні завдання дослідження:

1. Вивчити роль, спектр і динаміку прозапальних цитокінів при ГП у залежності від термінів і форми захворювання.
2. Дослідити при різних формах ГП динаміку сироваткових рівнів медіаторів запалення: трипсиноген-активуючого пептиду, мієлопероксидази.
3. Встановити прогностичну цінність різних медіаторів запальної відповіді.
4. Опрацювати принципи антицитокінової терапії та визначити її місце у комплексному лікуванні ГП.
5. Визначити показання і терміни хірургічного втручання при ГП на підставі комплексної оцінки перебігу захворювання з урахуванням рівнів медіаторів запальної відповіді.

Об'єкт дослідження – хворі на гострий панкреатит.

Предмет дослідження – концентрація в сироватці крові прозапальних (інтерлейкіни (ІЛ) 1 β , 6, 8, фактор некрозу пухлин α (ФНП- α)), протизапальних (антагоніст рецепторів інтерлейкіну 1 (ІЛ-1Ра), інтерлейкін 10) цитокінів, трипсиноген-активуючого пептиду (ТАП), мієлопероксидази (МПО) у залежності від важкості перебігу ГП, розвитку системних виявів захворювання; співвідношення медіаторів запальної відповіді (цитокіни, трипсиноген-активуючий пептид, мієлопероксидаза) з клінічними симптомами панкреатиту, показниками загального і біохімічного аналізів крові; критерії раннього прогнозування важкості перебігу ГП і розвитку гнійно-септичних ускладнень; принципи патогенетичної консервативної терапії; показання і терміни оперативного лікування хворих на ГП.

Методи дослідження – загальноклінічні, визначення вмісту цитокінів методом твердофазового імуноферментного аналізу (ELISA), трипсиноген-активуючого пептиду, мієлопероксидази методом імуноферментного аналізу, рентгенологічні, ультрасонографія, комп'ютерна томографія, морфологічні, мікробіологічні.

Наукова новизна одержаних результатів. Робота є комплексним дослідженням, в якому вперше здійснено оцінку рівнів і динаміки медіаторів запальної відповіді (цитокіни, трипсиноген-активуючий пептид, мієлопероксидаза) при різних формах ГП. Доведено, що важкому перебігові захворювання притаманні найвищі концентрації прозапальних цитокінів, трипсиноген-активуючого пептиду і мієлопероксидази з недостатністю компенсаторної протизапальної відповіді, а рівні в сироватці крові ІЛ-1 β і ФНП- α корелюють із розвитком синдрому поліорганної недостатності. Вперше встановлено, що серед медіаторів запальної відповіді найбільшу цінність на ранніх стадіях захворювання для прогнозування перебігу ГП має ТАП, а рівні ІЛ-8 і МПО у сироватці крові - на пізніших стадіях захворювання для прогнозування гнійно-септичних ускладнень. Нові уявлення про роль медіаторів запальної відповіді у патогенезі ГП дозволили опрацювати принципи раціональної консервативної терапії. Вперше показано, що застосування комплексної патогенетично обґрунтованої терапії ГП з використанням препаратів із

вираженою антицитокіною дією знижує рівень циркулюючих запальних цитокінів, інгібує їх системні ефекти і, відповідно, зменшує важкість синдрому поліорганної недостатності. На підставі комплексної оцінки клінічних ознак, рівнів медіаторів запальної відповіді визначено показання, терміни і обсяг хірургічного втручання у хворих із некротичною формою панкреатиту.

Практичне значення одержаних результатів. Визначення концентрацій медіаторів запальної відповіді у сироватці крові дозволяє виділити на ранніх стадіях захворювання хворих із важким перебігом ГП. Ідентифіковано прогностичні критерії виникнення гнійно-септичних ускладнень, несприятливого висліду захворювання. Пріоритетні комплексні дослідження медіаторів запальної відповіді при ГП дозволили опрацювати патогенетичні принципи інтенсивної терапії, що значно покращало результати лікування. Адекватне консервативне лікування, виконання оперативних втручань за чітко усталеними показаннями дозволили уникнути необґрунтованих операцій, зменшити кількість ускладнень, загальну і післяопераційну летальність.

Результати роботи широко використовуються у навчальному процесі на кафедрах хірургії ЛДМУ ім. Данила Галицького, а також у діагностично-лікувальному процесі медичних закладів м. Львова, Києва, Хмельницької, Волинської, Івано-Франківської і Закарпатської областей, включені до „Реєстру галузевих нововведень” МОЗ України (реєстраційний №93/13/00).

Особистий внесок здобувача. Мета і завдання дослідження визначені автором. Всі наведені в роботі конкретні результати досліджень були отримані особисто здобувачем. Автор брав безпосередню участь в обстеженні та лікуванні більшості хворих. Частина досліджень із визначення медіаторів запальної відповіді проведено в дослідницькій лабораторії (завідувач Dr. Ch. Hanck) терапевтичної клініки (завідувач Prof. M.Singer) Гейдельберзького університету в Мангаймі (ФРН) при підтримці Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Здобувач опрацював і впровадив у клінічну практику прогностичну оцінку перебігу ГП, виникнення гнійно-септичних ускладнень. Автор визначив особливості комплексної інтенсивної консервативної терапії, принципи застосування антицитокінових середників у хворих на ГП, обґрунтував оптимальну хірургічну тактику. Весь статистичний аналіз і узагальнення отриманих результатів здобувач провів самостійно.

Результати досліджень автор опублікував у статтях, які написані індивідуально й у співавторстві, доповідав на багатьох національних і міжнародних форумах.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації були представлені на: 36-му з'їзді хірургів Австрії (Відень, 1995); Європейському конгресі з хірургії (Барселона, Іспанія, 1995); 30-му Всесвітньому конгресі Міжнародного коледжу хірургів (Кіото, Японія, 1996); 2-му Всесвітньому конгресі Міжнародної гепато-панкреато-біліарної асоціації (Болонья, Італія, 1996); 37-му з'їзді хірургів Австрії (Грац, 1996); 1-й об'єднаній зустрічі Європейського панкреатичного

клубу і Міжнародної асоціації панкреатологів (Мангайм, ФРН, 1996); 53-му конгресі асоціації хірургів Угорщини (Сегед, 1996); Фальк-симпозіумі №92 (Санкт-Петербург, 1996); 37-му Всесвітньому конгресі хірургів (Акапулько, Мексика, 1997); Ювілейній науково-практичній конференції, присвяченій 25-річчю створення Львівської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (Львів, 1997); 32-й зустрічі Європейського товариства з клінічних досліджень (Краків, Польща, 1997); 2-му конгресі товариства гастроентерологів Хорватії (Загреб, 1997); 10-му Міжнародному конгресі з імунології (Нью Делі, Індія, 1998); Щорічній зустрічі Європейської академії з алергології та клінічної імунології (Бірінгем, Великобританія, 1998); Європейському конгресі з хірургії (Будапешт, Угорщина, 1998); 2-му (18) конгресі хірургів України (Донецьк, 1998); Всесвітньому конгресі з гастроентерології (Відень, Австрія, 1998); 8-й зустрічі Міжнародної асоціації панкреатологів (Токіо, Японія, 1998); 8-му Всесвітньому конгресі Міжнародного клубу хірургів-гастроентерологів (Страсбург, Франція, 1998); 1-й зустрічі Європейського товариства хірургів травного каналу (Барселона, Іспанія, 1998); Міжнародній науково-практичній конференції хірургів, присвяченій 50-річчю кафедри госпітальної хірургії Ужгородського державного університету (Ужгород, 1999); Науковій конференції „Хирургия заболеваний печени, желчных путей и поджелудочной железы” (Одеса, 1999); Європейському конгресі Міжнародної гепато-панкреато-біліарної асоціації (Будапешт, Угорщина, 1999); 31-му Європейському конгресі Міжнародного коледжу хірургів (Прага, Чехія, 1999); 38-му Всесвітньому конгресі хірургів (Відень, Австрія, 1999); 34-му конгресі Європейського товариства з хірургічних досліджень (Берн, Швейцарія, 1999); 31-й зустрічі Європейського панкреатичного клубу (Люнебург, ФРН, 1999); Фальк- симпозіумі №113 (Регенсбург, ФРН, 1999); 34-й щорічній науковій зустрічі Європейського товариства з клінічних досліджень (Орхус, Данія, 2000); XIX з'їзді хірургів України (Харків, 2000); Міжнародній підсумковій конференції з терапії алергічних та імунологічних захворювань на початку третього тисячоліття (Таорміна, Італія, 2000); 32-й зустрічі Європейського панкреатичного клубу (Кіль, ФРН, 2000); 41-му з'їзді хірургів Австрії (Альпбах, 2000); Всесвітньому конгресі із захворювань легень і 10-му щорічному конгресі Європейського товариства з патології легень (Флоренція, Італія, 2000); II з'їзді гастроентерологів України (Дніпропетровськ, 2000); II конгресі гепатологів України (Київ, 2000); XVII Міжнародному конгресі з алергології та клінічної імунології (Сідней, Австралія, 2000); 10-му Всесвітньому конгресі міжнародного клубу хірургів-гастроентерологів (Рим, 2000); 6-й конференції Міжнародного товариства з вивчення ендотоксинів (Париж, 2000); Об'єднаній зустрічі Американської панкреатологічної асоціації і Міжнародної асоціації з панкреатології (Чикаго, США, 2000).

Публікації. Матеріали дисертації висвітлено у 96 публікаціях, зокрема в одній монографії, 25 статтях у журналах і збірниках наукових праць, 70 роботах у матеріалах і тезах конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 314 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, шести розділів, висновків, списку використаних літературних джерел і додатку. Праця ілюстрована 48 рисунками, 73 таблицями, включає список із 353 літературних джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Проаналізовано результати ретро- і проспективного обстеження та лікування 458 хворих на ГП, які перебували на лікуванні у Львівській обласній клінічній лікарні протягом 1990-1999 років. Діагноз ГП встановлювали на підставі анамнезу, результатів об'єктивного клінічного, лабораторного й ультрасонографічного (УСГ) обстежень, комп'ютерної томографії (КТ).

Згідно з Міжнародною класифікацією (Атланта, США, 1992 р.), усіх хворих ми розділили на 2 групи: перша – 270 (58,9%) пацієнтів з легким перебігом (набряковою формою) і друга – 188 (41,1%) з важким (некротичною формою) перебігом ГП. Важкий перебіг встановлювали при органічній недостатності, виявлених УСГ або КТ некротичних змін у підшлунковій залозі, скупчень рідини у парапанкреатичних ділянках чи у вільній черевній порожнині. УСГ виконували за допомогою ультразвукових апаратів Picker International LS 5000 і Acuson XP 128. Отримані при КТ дані визначали згідно з класифікацією Balthazar (1990).

У хворих на ГП визначали рівні медіаторів запальної відповіді (ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-1Ра, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП- α , ТАП, МПО) імуноферментним методом і активність ліпази в сироватці крові. Всі дослідження здійснювали в динаміці на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту добу, а в разі необхідності - й частіше. Для визначення цитокінів, ТАП, МПО і ліпази ми використовували стандартні комерційні набори фірм Immunotech (Франція), R&D System GmbH (ФРН), Boehringer Mannheim (ФРН), Biotrin International GmbH (ФРН). Для імуноферментного аналізу використовували аналізатор COBAS EIA фірми „Roche”, для дослідження ліпази – аналізатор Hitachi 705.

Активність у сироватці крові лактатдегідрогенази, АсАТ, АлАТ, γ -глутамілтранспептидази, холінестерази, лужної фосфатази, амілази визначали за допомогою відповідних стандартних наборів фірми Eagle Diagnostics (США) на аналізаторі Technicon RA-1000, показники кислотно-основного балансу - на аналізаторі ACID-BASE CART ABC1 фірми Radiometer (Данія).

Статистичне опрацювання показників проводили за допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica v5.5a for Windows) з проведенням кореляційного аналізу Pearson з визначенням коефіцієнта кореляції (r); методу мультиваріантної регресії з визначенням коефіцієнта детермінації (RI) і критерію F; варіаційної статистики Fisher-Student з визначенням середнього арифметичного (\bar{P}), стандартного відхилення середнього арифметичного (SD), коефіцієнта

достовірності (p); параметричної оцінки достовірності різниці відносних величин. Для визначення прогностичної цінності показників використовували наступні критерії: специфічність, чутливість, позитивна прогностична цінність (ППЦ), від'ємна прогностична цінність (ВПЦ), ефективність (загальна точність), рівень помилковості (РП).

Результати досліджень. Вже у перші 24 години з моменту захворювання у пацієнтів із ГП стверджено підвищений рівень усіх прозапальних цитокінів, порівняно з показниками практично здорових людей (контрольна група) (табл.1). Прозапальні цитокіни мають широкий діапазон дії на численні клітини- та органи-мішені, здатні спричинити розвиток запалення і відтворити практично всі місцеві і загальні вияви при ГП. При цьому отримані результати засвідчили, що найвищі їх концентрації спостерігаються у хворих із важким перебігом ГП й існує пряма кореляційна залежність між ними. На відміну від інших дослідників (Banks R.E. et al., 1991; Exley A.R. et al., 1992), ми зафіксували також зростання в сироватці крові ІЛ-1 β і ФНП- α .

Таблиця 1

Концентрація прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ГП ($\bar{x} \pm SD$)

Групи обстежених	Цитокіни				
	ІЛ-1 α (пг/мл)	ІЛ-1 β (пг/мл)	ІЛ-6 (пг/мл)	ІЛ-8 (пг/мл)	ФНП- α (пг/мл)
Контрольна група	29,31 \pm 7,18	1,14 \pm 0,58	33,67 \pm 8,12	14,11 \pm 2,05	2,42 \pm 1,76
Легкий перебіг	34,09 \pm 10,92	6,52 \pm 2,58*	149,02 \pm 76,55*	97,02 \pm 35,55*	7,45 \pm 2,52*
Важкий перебіг	45,93 \pm 26,81*	9,57 \pm 2,17**	603,51 \pm 434,62**	180,30 \pm 42,29**	18,52 \pm 6,66**

Примітки: 1. * - на відміну від показників контрольної групи ($p < 0,05$)

2. ** - на відміну від показників хворих із легким перебігом і контрольної групи ($p < 0,001$)

Прозапальні цитокіни відіграють провідну роль у патогенезі ГП і його системних ускладнень. Передусім, їх продукують клітини у вогнищі запалення, що засвідчили результати наших досліджень із визначення в перитонеальному ексудаті ІЛ-1 β , ІЛ-8 і ФНП- α . Їх вміст перевищував відповідні показники в сироватці крові.

У хворих із високим вмістом прозапальних цитокінів у сироватці крові частіше траплялися скупчення рідини в парапанкреатичних ділянках й у вільній черевній порожнині, явища поліорганної недостатності (ПОН), причому їх концентрації збільшувалися відповідно до важкості ПОН, яку визначали згідно з модифікованою шкалою Bernard (1995).

Вже на момент надходження у 51 (27,1%) хворого з важким перебігом ГП виявлено ознаки дихальної, у 45 (23,9%) – печінково-ниркової, а в 11 (5,9%) – серцево-судинної недостатності, у 37 з них діагностовано ПОН. Порушення свідомості при шпиталізації виявлено в 4 (2,1%) хворих.

Згідно з критеріями Bernard, у 42 пацієнтів легенева недостатність була легкого, у 5 – середнього й у 4 – важкого ступеня. Серцево-судинну недостатність легкого ступеня важкості визначено у 4 хворих, середнього ступеня – у 5 і важкого – у 2 пацієнтів. Печінково-ниркову недостатність легкого ступеня важкості діагностовано у 32 пацієнтів, у 10 – вона була середнього, а у 3 – були важкі вияви печінково-ниркової недостатності.

При значеннях ІЛ-1 β \geq 12,0 пг/мл і ФНП- α \geq 20,0 пг/мл ми спостерігали найважчий перебіг ГП – з гіперлейкоцитозом, гіпертермією, вираженими ознаками поліорганної недостатності та поширеними некрозами у підшлунковій залозі, парапанкреатичних ділянках. Показники температури тіла залежали від концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові, передусім від рівня ФНП- α ($r=0,57$, $p < 0,01$). Знайдено пряму кореляцію між концентрацією ІЛ-8, ІЛ-6, ІЛ-1 β і ФНП- α та кількістю нейтрофілів і лімфоцитів ($p < 0,05$).

Легенева недостатність є найчастішим ускладненням ранньої стадії некротичної форми ГП й одним з основних чинників летальності у цьому періоді захворювання.

Виникнення і розвиток легеневої недостатності у хворих на ГП пов'язане зі зростанням проникності капілярів паренхіми легень, артеріо-венозного шунтування і порушенням мікроциркуляції, що в значному ступені контролюється і стимулюється прозапальними цитокінами. При вивченні їх спектру привертала увагу високі концентрації ІЛ-8 (понад 140,0 пг/мл) і ФНП- α (понад 14,0 пг/мл) на фоні відносно невисокого зростання ІЛ-1 β та ІЛ-6. ІЛ-8 і ФНП- α мають виражені хемотактичні властивості, які зумовлюють приплив активованих нейтрофілів у паренхіму легень з вивільненням цитотоксичних середників, зокрема кисневих радикалів, еластази, β -глюкоронідази, катепресину В і мієлопероксидази. Крім того, ІЛ-1 β підвищує активність клітин у вогнищі запалення – синтез макрофагами простагландинів і цитокінів, збільшує кисневий метаболізм нейтрофілів, вивільнення із них ферментів. Ферменти гранул нейтрофілів здатні розщеплювати компоненти комплементу та ініціювати кініновий каскад. Таким чином, нейтрофіли потенційно забезпечують ще один шлях активування систем утворення медіаторів запальної відповіді.

Дослідження МПО в сироватці крові можна розглядати як маркер активності нейтрофілів. Вже у перший день розвитку захворювання визначено зростання МПО в сироватці крові хворих на ГП: $8,46 \pm 2,09$ нМ/мл – при набряковій формі захворювання і $15,04 \pm 4,43$ нМ/мл – при некротичній формі ГП ($p < 0,05$). Найбільшу кореляційну залежність виявлено між ІЛ-8 і ФНП- α та рівнем МПО, яка тривала протягом усього періоду спостереження. МПО є одним із ферментів, який міститься в азурофільних гранулах нейтрофілів, тому зафіксовано сильну кореляційну залежність між вмістом

МПО і кількістю нейтрофілів у периферичній крові ($r = 0,68$; $p < 0,01$) у хворих із важким перебігом ГП.

У хворих з явищами серцево-судинної недостатності визначено вищі рівні ІЛ-1 β і ФНП- α , які мають виражену гіпотензивну дію, а крім того посилюють проникність капілярів, що призводить до гіповолемії і набряку у підшлунковій залозі й оточуючих її тканинах. У кожного четвертого хворого (27,0%) із важким перебігом ГП при надходженні ми визначали симптоми вираженої гіповолемії. Її розвиток пов'язаний із секвестрацією рідини у просвіт кишок, втратою при блюванні, зростанням проникності судин під впливом ІЛ-1 β і ФНП- α , а також із вазодилатацією. За результатами наших досліджень, виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентраціями всіх прозапальних цитокінів і значенням гематокритного числа – ІЛ-1 β ($r=0,92$; $p<0,001$), ІЛ-6 ($r=0,49$; $p<0,05$), ІЛ-8 ($r=0,62$; $p<0,001$) і ФНП- α ($r=0,62$; $p<0,01$). Розвиток гіповолемії поглиблює розлади мікроциркуляції, які є характерною ознакою ранніх стадій важкого ГП. Збільшення проникності судин спричинює надмірний вихід білків крові за межі судинного русла. Це, у подальшому, призводить до зниження онкотичного тиску плазми крові, блокування у позасудинному просторі тканинних ферментних систем, обмежує доступ кисню до тканин і утруднює виведення з тканин токсичних продуктів метаболізму. Гіпопротеїнемія є характерною ознакою важкого перебігу ГП. Отримані результати свідчать про те, що існує зворотна кореляційна залежність між рівнем загального білка і прозапальними цитокінами: ІЛ-1 β ($r = - 0,53$; $p<0,01$), ІЛ-6 ($r = - 0,47$; $p<0,05$) і ФНП- α ($r = - 0,63$; $p<0,001$). Гіпопротеїнемічний ефект ІЛ-1 β і ФНП- α , передусім, пов'язаний з їх здатністю викликати м'язовий протеоліз і знижувати транскрипцію РНК, яка кодує синтез альбумінів, а також активуванням гіпоталамо-гіпофізарно-надниркового зв'язку. Дія ІЛ-6 також пов'язана зі зниженням синтезу альбумінів.

Розвиток гіповолемії у хворих на ГП відзначається явними розладами водно-електролітного балансу. Вивчення впливу запальних цитокінів на вміст калію і натрію в сироватці крові показало, що існує зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-1 β і цими електролітами (K^+ - $r = - 0,47$; $p<0,05$ і Na^+ - $r = - 0,44$; $p<0,01$). Зменшення вмісту калію в сироватці крові поглиблює серцеву слабкість, може посилювати аритмію, що сприяє розвитку серцево-судинної недостатності. Крім того, гіпокаліємія посилює динамічну кишкову непрохідність. Зниження концентрації натрію (<137 мМ/л) призводить до розвитку гіпотонічної дегідратації у поєднанні з внутрішньоклітинною гіпергідратацією.

Наявність гіповолемії, формування мікротромбів спричинює погіршення органного кровоплину, що в поєднанні з тубулярними некрозами, викликаними дією ФНП- α , зумовлює розвиток ниркової недостатності, яку ми спостерігали у 18 (9,6%) хворих із важким перебігом ГП.

Особливостями метаболічних розладів при ГП є гіпокальціємія і гіперглікемія. У 33% хворих на ГП виявлено гіперглікемію. Вивчення вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові показало, що існує пряма кореляційна залежність між концентрацією глюкози та рівнями ФНП- α ($r = 0,46$; $p < 0,05$) і ІЛ-6 ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Гіперглікемічний ефект ФНП- α пояснюється його безпосереднім впливом на β -клітини підшлункової залози, а також стимулюванням синтезу кортикостероїдних гормонів. ІЛ-6 впливає на рівень глюкози в сироватці крові опосередковано через синтез адренкортикотропного гормону, а також через посилення цитотоксичного впливу Т-лімфоцитів на β -клітини підшлункової залози.

Збільшення рівня внутрішньоклітинного кальцію розглядається як один із важливих тригерних механізмів панкреатиту. Зниження сироваткового кальцію пов'язано з вивільненням кальцитоніну під впливом дії глюкагону, а також у результаті конкуруючої дії паратгормону, з одного боку, а з іншого - АКТГ і кортикостероїдних гормонів, синтез яких стимулюють прозапальні цитокіни. Це підтверджується наявністю чіткої зворотної залежності між рівнями кальцію і запальних цитокінів, передусім ФНП- α , у сироватці крові. Однією з причин зниження концентрації кальцію в сироватці крові є його накопичення у вогнищах некрозів і збільшення в середині клітини. Підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію вважається одним із пускових механізмів активування панкреатичних ферментів.

Наші дослідження показали наявність зворотної кореляції між концентрацією кальцію в сироватці крові і рівнем трипсиноген-активуєного пептиду (ТАП) ($r = - 0,67$; $p < 0,001$), який в процесі активування відщеплюється від трипсиногену і чітко віддзеркалює рівень його позакишкового активування. У хворих із легким перебігом ГП активування трипсиногену є незначним, про що свідчать відносно невисокі концентрації ТАП (у 92% хворих його рівень не перевищував 10 нМ/л), і це контролюють природні антагоністи, зокрема α_1 -антитрипсин і α_2 -макроглобулін.

При розвитку ГП рівень ТАП перевищував показники контрольної групи ($0,91 \pm 0,21$ нМ/л) у 9,25 рази при набрякових формах ($8,42 \pm 1,49$ нМ/л) панкреатиту й у 16,4 рази - при розвитку некротичного панкреатиту ($15,19 \pm 3,53$ нМ/л).

Прозапальні цитокіни мають опосередкований вплив на секрецію ТАП через стимулювання рецепторів холецистокініну в ацинарних клітинах підшлункової залози. У хворих із легким перебігом панкреатиту концентрація ТАП корелює тільки з концентраціями ІЛ-6 та ФНП- α ($r = 0,37$ і $r = 0,32$, відповідно; $p < 0,05$), а при важкому перебігу захворювання найсильнішу кореляцію відзначено для ФНП- α й ІЛ-8 ($r = 0,77$ і $r = 0,71$, відповідно; $p < 0,001$).

У пацієнтів з важким перебігом захворювання (некротичний панкреатит) вихідний рівень ТАП був високим, але починаючи з третьої доби і протягом першого тижня захворювання значно знижувалася його концентрація. Зокрема, якщо на третю добу від моменту захворювання середні

значення вмісту ТАП знизилися на 25,3% від вихідного рівня, то на сьому добу вони склали лише 57,9% від початкових значень. Це свідчить, що найбільше активування трипсину відбувається протягом перших двох діб з моменту виникнення симптомів захворювання з наступним їх поступовим зниженням, що зумовлює ефективність застосування інгібіторів протеаз саме у цей період ГП.

Пошкоджуючий потенціал самого трипсину є невисоким, але незв'язаний трипсин зумовлює розвиток каскадних реакцій з вивільненням великої кількості ферментів зі значним пошкоджуючим потенціалом: фосфоліпаза А₂ і ліпаза.

Ліпаза сама по собі не відіграє значної ролі в ініціюванні панкреатиту, але її надмірна секреція може завдавати додаткові пошкодження, які обтяжують перебіг ГП. Пошкоджуюча дія ліпази зв'язана з вивільненням великої кількості вільних жирних кислот і наступним активуванням процесів перекисного окислення ліпідів.

Зростання активності ліпази в сироватці виявлено в усіх хворих на ГП (легкий перебіг - 773,14±238,92 МО/л, $p < 0,05$; важкий - 952,45±312,52 МО/л, $p < 0,001$) порівняно з контрольною групою (187,24±26,32 МО/л).

При набряковій формі ГП виникає значне активування ліпази й амілази на тлі незначного зростання активності трипсину, без розвитку каскадних реакцій і формування вогнищ некрозу. Таке припущення підтверджується відсутністю кореляції між сироватковими рівнями ТАП і активністю ліпази й амілази у хворих на ГП із легким перебігом. При некротичній формі панкреатиту, окрім активування ліпази й амілази, відбувається активування гранул зимогену з вивільненням значної кількості трипсиногену, про що свідчить зростання рівнів ТАП у плазмі крові.

Вивчення динаміки вмісту прозапальних цитокінів, мієлопероксидази в сироватці крові пацієнтів із легким перебігом ГП свідчить, що в них відбувається поступове зниження рівнів цих медіаторів з наближенням до показників контрольної групи.

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

Аналіз кількісного вмісту медіаторів запальної відповіді у хворих, в яких у подальшому розвинулося інфікування вогнищ некрозу або парапанкреатичних скупчень рідини, вихідні рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , МПО були дещо вищими від середніх показників хворих зі стерильними

некрозами. Цю тенденцію спостерігали протягом першого тижня захворювання. Починаючи із сьомої доби, у хворих з інфікованими некрозами стверджено значне зростання концентрації ІЛ-8 і МПО ($p < 0,05$) з одночасним зниженням рівнів інших прозапальних цитокінів.

У пацієнтів із летальним вислідом ГП вже у перший день захворювання зафіксовано найвищі рівні всіх прозапальних цитокінів, МПО. Вміст МПО не змінювався протягом усього періоду спостереження. Дослідження показало, що при значеннях ФНП-а понад 28,0 пг/мл і ІЛ-6 понад 1000,0 пг/мл летальність серед хворих сягала майже 100%.

На ранніх стадіях ГП, майже одночасно з медіаторами запальної відповіді, починається синтез біологічно активних речовин із протизапальними властивостями. Збільшується продукція природних антагоністів прозапальних цитокінів – ІЛ-1Ра й ІЛ-10. Особливо помітним було зростання концентрації ІЛ-1Ра, яке перевищувало показники контрольної групи ($164,37 \pm 63,59$ пг/мл) в 48,8 рази у хворих із легким перебігом ГП ($8017,59 \pm 817,79$ пг/мл, $p < 0,001$) і 40,4 рази при важкому перебігу захворювання ($6645,32 \pm 1136,34$ пг/мл, $p < 0,05$). Вміст ІЛ-10 не зростав у хворих із некротичною формою ГП.

Аналіз отриманих результатів показав, що найвищі рівні протизапальних цитокінів притаманні хворим із легким, неускладненим перебігом ГП, що свідчить про адекватність протизапальної відповіді і встановлення рівноваги між про- і протизапальними цитокінами. Водночас, відносно низькі рівні цих цитокінів у першу добу захворювання у хворих із важким перебігом захворювання вказують на супресію компенсаторної протизапальної відповіді на початкових стадіях захворювання і переважання прозапальних медіаторів. У хворих із вираженими явищами ПОН (сума балів за шкалою Bernard ≥ 10) відзначено більш низькі концентрації протизапальних цитокінів, порівняно із хворими без явищ ПОН або з помірно вираженою недостатністю (рис.).

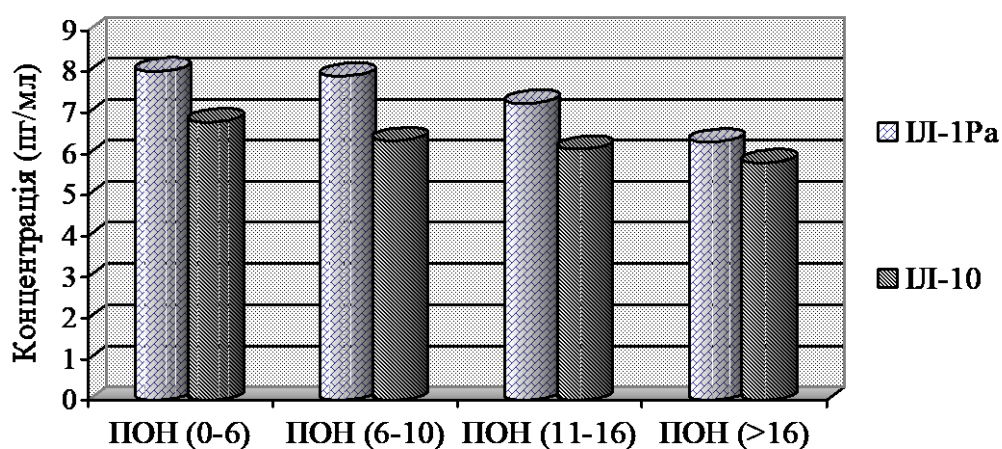


Рис. Рівні ІЛ-1Ра та ІЛ-10 у хворих на ГП у залежності від важкості ПОН

Початкові середні значення ІЛ-1Ра та ІЛ-10 у хворих, в яких у подальшому розвинулися гнійно-септичні ускладнення, були нижчими від відповідних показників хворих зі стерильними некрозами.

Аналіз співвідношення між цитокінами (ІЛ-1Ра/ІЛ-1β) виявив зниження ($p < 0,001$) цього показника у хворих із важким перебігом захворювання ($757,62 \pm 326,61$), порівняно з легкими формами ($1478,66 \pm 695,15$). Протягом усього періоду спостереження у пацієнтів зі сприятливим перебігом захворювання (набрякова форма ГП і хворі на некротичну форму ГП, які одужали) стверджено поступове зростання співвідношення ІЛ-1Ра/ІЛ-1β. Отримані результати свідчать про встановлення рівноваги між системною запальною і протизапальною відповіддю у пацієнтів зі сприятливим вислідом захворювання.

Важкий перебіг ГП, який закінчився летально, характеризувався початковими найнижчими рівнями ІЛ-1Ра та ІЛ-10. Аналіз співвідношення ІЛ-1Ра/ІЛ-1β показав, що при летальному висліді ГП цей показник залишався постійно дуже низьким (< 1000).

Таким чином, результати досліджень засвідчили, що цитокіни відіграють ключову роль у розвитку запальних реакцій. Вони продукуються та вивільняються на ранніх стадіях захворювання і є причетними до розвитку як місцевих, так і системних ускладнень ГП, визначаючи його перебіг. Сироваткові рівні запальних цитокінів змінюються відповідно до важкості захворювання, що дозволяє використовувати їх як прогностичні критерії перебігу ГП. Взаємозв'язок між концентраціями прозапальних цитокінів у сироватці крові і системними ускладненнями ранньої фази ГП підтверджує, що лікування важкого панкреатиту має бути спрямованим на лікування синдрому системної запальної відповіді, а не обмежуватися лікуванням місцевого ураження підшлункової залози.

Ще донедавна важко було передбачити подальший перебіг ГП при надходженні хворого в клініку. Різноманітні клінічні і лабораторні показники ми оцінювали за інформативністю для прогнозування важкості перебігу ГП. Методом кореляційного аналізу Pearson попередньо визначали показники, які найбільше корелюють із важкістю ГП. Серед усіх показників найбільшу кореляцію з перебігом захворювання мають наступні критерії: клінічні - вік хворого, частота пульсу, показник систолічного артеріального тиску, температура тіла, наявність інфільтрату; лабораторні – кількість лейкоцитів у периферичній крові, абсолютна кількість лімфоцитів у крові, рівень загального білка, глюкози, кальцію, амілази, АсАТ і АлАТ; спеціальні – рівень цитокінів, ТАП і МПО в крові; багатофакторні (критерії Ranson і Glasgow).

Аналіз прогностичної цінності систем Ranson і Glasgow виявив, що вони мають більшу чутливість щодо прогнозування важких форм захворювання порівняно з клінічними ознаками (чутливість – 46,9% і 42,7%, ефективність – 67,9% і 66,7%, відповідно), але все ж таки їх прогностичне значення недостатнє.

Наші дослідження показали, що найвищі рівні медіаторів запальної відповіді, зокрема цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α), ТАП і МПО, властиві важкому перебігу захворювання. Тому було вирішено визначити їх цінність у прогнозуванні важкості перебігу ГП (табл.2).

Таблиця 2

Порівняльна цінність медіаторів запальної відповіді у прогнозуванні важкості перебігу ГП

Медіатори запальної відповіді	Чутливість (%)	ППЦ (%)	Специфічність (%)	ВПЦ (%)	Ефективність (%)	РП (%)
ІЛ-1 β (>7,0 пг/мл)	86,8	67,3	64,6	86,1	76,7	23,3
ІЛ-6 (>200,0 пг/мл)	73,7	71,8	77,1	78,7	75,6	24,4
ІЛ-8 (>160,0 пг/мл)	78,9	90,9	93,8	84,9	87,2	12,8
ФНП- α (>10,0 пг/мл)	86,8	82,5	85,4	89,1	86,1	13,9
МПО (>12,0 нМ/мл)	73,7	87,5	91,7	81,5	83,7	16,3
ТАП (>10 нМ/л)	92,1	89,7	91,7	93,6	91,9	8,1

Отримані результати засвідчили, що за рівнями цих медіаторів запалення можна з більшою вірогідністю передбачати розвиток важких форм ГП, на відміну від клінічних, багатофакторних і традиційних лабораторних показників.

При застосуванні методу множинної регресії виявилось, що найбільшу інформативність у прогнозуванні важкого перебігу ГП також мають прозапальні цитокіни, МПО і ТАП.

Отож, результати наших досліджень дозволили встановити, що найкращу прогностичну цінність для передбачення важкості перебігу ГП на ранніх стадіях розвитку захворювання мають ТАП, ФНП- α , ІЛ-8 і МПО: вже у перші години ці показники дозволяють з високим ступенем вірогідності виокремити пацієнтів з можливим важким небезпечним перебігом ГП.

Окрім раннього прогнозування важкості перебігу ГП, істотним є раннє виявлення гнійно-септичних ускладнень захворювання, які вимагають оперативного втручання.

З метою визначення достовірних критеріїв інфікування некротичних вогнищ ретроспективно оцінено результати клінічних та лабораторних досліджень. Було встановлено, що в першу добу захворювання найбільшу прогностичну цінність щодо можливих гнійно-септичних ускладнень мають кількість лейкоцитів у периферичній крові, гематокритне число, рівень глюкози в сироватці крові і рівні медіаторів, зокрема ІЛ-1 α , ІЛ-8, ФНП- α , МПО.

Мультиваріантний регресивний аналіз також підтвердив попередні результати про те, що сироваткові рівні МПО ($F = 21,36$, $p < 0,01$; $RI = 0,62$) та ІЛ-8 ($F = 14,69$, $p < 0,05$; $RI = 0,55$) мають найвищу прогностичну цінність щодо розвитку гнійних ускладнень у хворих на ГП із важким перебігом.

Якщо для прогнозування важкості перебігу ГП і розвитку його гнійних ускладнень медіатори запальної відповіді мають достатньо високу прогностичну цінність, то спроби на підставі цих же показників передбачити летальний вислід захворювання виявилися невдалими. Тільки вміст ФНП- α і МПО у сироватці крові в першу добу захворювання при множинному регресивному аналізі виявляє деяку кореляцію з летальністю ($F = 10,68$, $p < 0,01$; $RI = 0,48$ і $F = 10,99$, $p < 0,01$; $RI = 0,48$, відповідно). Це можна пов'язати з тим, що хоча медіатори і визначають важкість перебігу захворювання, проте летальний вислід обумовлений багатьма іншими чинниками, зокрема віком пацієнта, наявністю супровідних захворювань, ступенем порушення функцій окремих органів, поширенням некротичних змін у черевній порожнині й у заочеревинному просторі тощо.

Нові уявлення про патогенез захворювання, передусім, про роль медіаторів запальної відповіді в розвитку системних виявів ГП, спонукали переглянути підходи до консервативного лікування хворих із важким перебігом ГП.

З метою пригнічення дії прозапальних цитокінів у лікуванні хворих на ГП ми використовували три групи середників, які здатні інгібувати транскрипцію їх генів: 1) антиметаболіти – 5-фторурацил; 2) глюкокортикоїди – преднізолон; 3) диметилксантини – пентоксифілін.

Результати наших досліджень показали, що у хворих на ГП із важким перебігом, при відсутності середників з антицитокіновим ефектом (контрольна група), у сироватці крові зростають концентрації прозапальних цитокінів протягом перших трьох діб з моменту виникнення захворювання, що зумовлює прогресування синдрому системної запальної відповіді. Призначення антицитокінового лікування в пізніші терміни захворювання не мало суттєвого позитивного впливу на перебіг ГП: прозапальні цитокіни, передусім ІЛ- 1β і ФНП- α , вже встигли активувати різні каскадні системи організму і виявити свої цитотоксичні властивості.

При застосуванні 5-фторурацилу, рівень прозапальних цитокінів зменшився протягом перших трьох діб від початку лікування у порівнянні із показниками контрольної групи. Проте, у відношенні до вихідних показників у хворих на ГП із важким перебігом зменшення концентрації у сироватці крові стверджено тільки для ІЛ-8 у кінці першого тижня захворювання ($p < 0,05$). Окрім синтезу прозапальних цитокінів, антиметаболіти також пригнічують синтез цитокінів із протизапальними властивостями.

З метою визначення антицитокінового ефекту глюкокортикоїдів у двох групах хворих ми використовували введення преднізолону в дозі 60 або 90 мг/добу. Зміни у рівнях прозапальних цитокінів при застосуванні преднізолону в дозі 60 мг/добу співпадає з отриманими результатами при використанні антиметаболітів. Збільшення дози глюкокортикоїдів (до 90 мг/добу) призводило до відчутного зниження рівнів прозапальних цитокінів. На 7-му добу стверджено зниження ($p < 0,05$) концентрації у сироватці крові усіх цитокінів, за винятком ІЛ-6. Зменшення середніх

значень концентрацій прозапальних цитокінів було майже однаковим – ІЛ-1 β – 27,3 \pm 4,4%, ІЛ-8 – 30,0 \pm 8,5% і ФНП- α – 27,3 \pm 5,7%.

Таким чином, результати дослідження показали, що глюкокортикоїди мають виражені антицитокінові властивості, які прямо залежать від дози гормонів.

Основну групу склали пацієнти, які в комплексі інтенсивної терапії отримували внутрішньовенно пентоксифілін у дозі 400мг/добу, яку розділено на два введення. При введенні пентоксифіліну в жодного хворого не виникли побічні ефекти. Протягом перших трьох діб у хворих на ГП із важким перебігом застосування пентоксифіліну привело до зниження рівнів усіх прозапальних цитокінів, за винятком ІЛ-6 (табл.3). Введення пентоксифіліну приводило також до зменшення вмісту МПО в сироватці крові.

Таблиця 3

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ГП при використанні пентоксифіліну в дозі 400мг/добу ($\bar{x}\pm SD$)

Термін спостереження	Цитокіни			
	ІЛ-1 β (пг/мл)	ІЛ-6 (пг/мл)	ІЛ-8 (пг/мл)	ФНП- α (пг/мл)
1-ша доба	10,71 \pm 1,9	606,42 \pm 345,8	188,25 \pm 22,0	19,45 \pm 5,2
3-тя доба	7,90 \pm 1,7*	351,73 \pm 220,6	142,50 \pm 28,4*	14,35 \pm 5,2*
7-ма доба	6,92 \pm 2,6*	242,25 \pm 152,6*	110,60 \pm 54,8*	11,93 \pm 6,8*
14-та доба	6,19 \pm 3,5*	201,67 \pm 145,7*	110,56 \pm 79,6*	11,46 \pm 9,4*
21-ша доба	5,80 \pm 3,5*	112,08 \pm 82,4*	84,75 \pm 71,0*	6,95 \pm 9,1*

Примітка. * - у відношенні до першої доби ($p<0,05$)

Зниження відносної концентрації (у %) прозапальних цитокінів при застосуванні пентоксифіліну практично не відрізнялося від результатів, отриманих при використанні преднізолону в дозі 90 мг/добу: ІЛ-1 β – 25,7 \pm 3,6%, ІЛ-6 – 37,7 \pm 8,0%, ІЛ-8 – 24,3 \pm 4,2%, ФНП- α – 27,1 \pm 3,6%. Проте вже на 3-тю добу зниження вмісту в сироватці крові основних прозапальних цитокінів, насамперед ІЛ-1 β і ФНП- α , було статистично достовірним ($p<0,05$), на відміну від попередніх груп хворих.

Введення пентоксифіліну хворим на ГП мало позитивний вплив на рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові і, відповідно, на перебіг захворювання лише, коли лікування починалося у перші 48 години від моменту виникнення симптомів. Призначення пентоксифіліну в пізніші терміни не попереджувало розвитку ознак поліорганної недостатності і не мало суттєвого впливу на подальший перебіг ГП.

Таким чином, застосування в комплексній терапії ГП середників з вираженими антицитокіновими властивостями є доцільним і патогенетично обґрунтованим. Перевагу надаємо

пентоксифіліну, який не має виражених побічних ефектів і не пригнічує синтез протизапальних цитокінів, зокрема ІЛ-10. Крім того, пентоксифілін інгібує ліпополісахарид-індуковане зростання концентрацій продуктів перекисного окислення ліпідів, МПО та активності фосфоліпази А₂ (Arias-Diaz J. et al., 1997).

Важливим моментом у комплексній терапії ГП є ліквідація больового синдрому. Великі дози наркотичних анальгетиків пригнічують моторику кишок, підтримують динамічну кишкову непрохідність, що призводить до транслокації бактерій і вторинного інфікування вогнищ некрозів. Ефективнішою і доцільнішою є перидуральна анестезія. Вона зменшує необхідність введення наркотичних анальгетиків, покращує кровообіг у стінці кишок і стимулює відновлення моторної активності. Використання різних видів новокаїнової блокади не має переваг над внутрішньом'язовим введенням анальгетиків. Ефект від блокади короткотривалий, а повторні маніпуляції збільшують ризик вторинного інфікування. Останнім часом для знеболення у хворих на ГП застосовуємо кеторолак, який належить до групи нестероїдних протизапальних препаратів і ймовірно може мати антицитокінові властивості.

Інфузійна терапія є важливою в лікуванні хворих на ГП. Вже при надходженні в клініку 25% хворих мають ознаки вираженої дегідратації і вимагають адекватного доповнення об'єму циркуляційної крові для зменшення тканинної гіперперфузії. Проте, наявна ішемія тканин може спричинювати постперфузійне пошкодження і зростання проникності капілярів, виникнення тканинних набряків. Набряк знижує перфузійний тиск, призводить до венозного стазу і перешкоджає відновленню нормальної мікроциркуляції. Отже, для трансфузій при ГП ми не використовували рідину, яка вільно проходить через пошкоджений ендотелій і зумовлює викид гістаміну, а застосовували такі суміші, які достатньо довго циркулюють у судинному руслі, попереджуючи відновлення гіповолемії: перевагу ми віддавали колоїдним розчинам (Рефортан[®], Стабізол[®]) над ізотонічними розчинами кристалоїдів. Колоїдні розчини сприяють покращанню гемодинаміки і транспорту кисню, натомість кристалоїди можуть посилювати набряк тканин. Гідроксиетилкрохмаль (Рефортан[®], Стабізол[®]) з метою заміщення плазми ефективніший, ніж ізотонічні розчини й желатин. Середньомолекулярний крохмаль дає температурні ускладнення, ефект його короткотривалий (4-6 годин), але він зменшує проникність мікроциркуляційного русла і постперфузійні пошкодження, які розвиваються після короткотривалої ішемії. Альбумін застосовували тільки у хворих із низьким рівнем загального білка (<60 г/л) або альбуміну (<32 г/л) у сироватці крові.

Застосування інгібіторів протеаз, зокрема Контрикалу[®], Тразилолу[®], Антагозану[®] тощо, є необхідною складовою комплексної терапії хворих на ГП. Діючою речовиною цих антиферментних препаратів є апротинін, який виявляє найбільшу активність у відношенні до

трипсину, хімотрипсину, плазміну і кініногеназ, а на інші ферменти, які виділяє підшлункова залоза, зокрема еластазу, ліпазу, фосфоліпазу А₂ тощо, він практично не має впливу.

Результати наших досліджень показали, що пік активності трипсину припадає на першу добу з моменту виникнення захворювання зі зниженням його активності протягом перших трьох діб. Тому, застосування Контрикалу® і йому подібних препаратів у максимальних дозах є найдоцільнішим у перші 48 годин захворювання. З метою пригнічення активності фосфоліпази А₂ застосовували внутрішньовенну інфузію 0,25% розчину новокаїну в дозі 40 мг/добу. Попередні спостереження свідчать, що інфузія новокаїну викликає зниження рівня сироваткової фосфоліпази А₂ у хворих на ГП із важким перебігом (5176.23±978.14 нг/мл – вихідний рівень і 4419.47±252.39 нг/мл – після інфузії; $p < 0.001$). Крім того, внутрішньовенне введення новокаїну має антипірогенний і знеболювальний ефект, який можна пов'язати з його властивостями пригнічувати синтез метаболітів арахідонової кислоти.

У дослідженнях ми довели відсутність впливу блокаторів Н₂-рецепторів на вміст панкреатичних ферментів у сироватці крові. Це вказує на недоцільність широкого рутинного використання цих середників у лікуванні хворих на ГП. Тільки у пацієнтів із небезпекою виразкування і/або ерозіями травного каналу застосовували блокатори Н₂-рецепторів та інгібітори „протонової помпи” (омепрозол).

Гнійно-септичні ускладнення є основною причиною летальних вислідів ГП у пізні терміни (після першого тижня) захворювання. Зокрема, гнійно-септичні ускладнення виникли в 61 (32,4%) і були причиною смерті 27 (14,4%) хворих із важким перебігом захворювання. Тому, раціональна антибіотикопрофілактика й антибіотикотерапія є необхідними складовими комплексного лікування хворих на ГП. Останнім часом застосовуємо пролонговану регіонарну внутрішньоартеріальну інфузію антибіотиків, інгіторів протеаз.

Контамінація некротичних вогнищ є найважливішим чинником ризику у хворих на ГП із важким перебігом. Результати наших обстежень понад 450 хворих протягом останніх десяти років свідчать, що в 32% пацієнтів із важким перебігом ГП, частіше на другому-третьому тижні, відбувається інфікування вогнищ некрозу або парапанкреатичних скупчень рідини. Коліформи, ентерококи та анаеробні бактерії найчастіше знаходили у вогнищах некрозу. Застосування антибіотиків, які потрапляють у некротично змінені тканини в достатніх концентраціях, - цефалоспорины третього покоління, фторхінолони, іміпінем і метронідазол, - попередило розвиток інфікування у 83-87% хворих. Окрім вираженого антибактеріального ефекту, фторхінолони, зокрема, ципрофлоксацин, здатні зменшувати місцеве накопичення прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6 та ІЛ-8 (Galley H.F. et al., 1997). Подібні ефекти мають і цефалоспоринові антибіотики, які здатні пригнічувати експресію матричної РНК ІЛ-1 і зменшувати вміст МПО в легенях (Mercer-Jones M.A. et al., 1998).

Пацієнтам з обмеженими гнійними ускладненнями ГП (абсцеси різної локалізації) достатнім було введення антибіотика однієї групи (цефалоспорины або фторхінолони), а хворим із поширеними гнійними ускладненнями (флегмона заочеревинного простору і/або дифузне ураження жирової клітковини черевної порожнини, некроз стінок порожнистих органів) - комбінації антибактеріальних препаратів.

Необхідною складовою комплексної консервативної терапії вважаємо аспірацію ексудату з черевної порожнини, який містить активні протеолітичні ферменти, цитокіни тощо. Виконання лапаротомії для його видалення не має переваг над лапароскопічним дренажуванням чи під контролем ультрасонографії. Своєчасне видалення цих біологічно активних речовин попереджує їх всмоктування і, відповідно, зменшує їх системні цитотоксичні ефекти.

Опрацьовані принципи патогенетично обґрунтованої інтенсивної терапії при важкому перебігу ГП значно розширили можливості лікування хворих і дозволили поліпшити її результати, у тому числі при поліорганній недостатності, що дозволило знизити летальність протягом першого тижня від 23,8% до 11,8%. Проте зволікання з нею при наявності ознак інфікування призводить до прогресування і подальшого поширення гнійного процесу.

Хірургічне лікування некротичного панкреатиту проводиться, коли вичерпані можливості повноцінної консервативної терапії. Оперовано 107 (23,4%) хворих, з них 16 (5,9%) - із легким перебігом і 91 (48,4%) - із некротичною формою ГП.

У першій частині дослідження (1990-1995 рр.) оперовано 72 хворих, із них 14 - з набряковим, а 58 - з деструктивним ГП. У цей період показанням до операції були симптоми перитоніту, невпевненість у встановленому діагнозі, неефективність консервативної терапії протягом 72 годин, наявність встановленого діагнозу панкреонекрозу, незалежно від того стерильний він чи інфікований, і розвиток ускладнень: кровотеча, нагноєння. У ранні терміни (до 72 годин з моменту виникнення симптомів захворювання) виконано 19 (26,4%) оперативних втручань. Всього протягом першого тижня захворювання оперовано 26 (36,1%) пацієнтів, із них 14 - з легким і 12 - з важким перебігом ГП.

У період від 1996 р. до 1999 р. оперовано 35 пацієнтів (2 - з легким і 33 - з важким перебігом захворювання). У перші три доби від моменту захворювання оперовано 3 (8,6%) хворих, а протягом першого тижня - 6 (17,1%), із них двоє пацієнтів з набряковим, а четверо - з некротичним ГП.

Під час оперативного втручання у ранні терміни (до 7 діб) захворювання візуально неможливо оцінити поширення некротичних змін у підшлунковій залозі і в оточуючих її тканинах. Окрім того, навіть при наявній чіткій межі некрозу ще не відбулася його демаркація, а спроба видалити некротично змінені тканини може призвести до профузної кровотечі. Тому, у 12 (37,5%) пацієнтів оперативне втручання обмежувалося дренажуванням черевної порожнини і/або чепцевої

сумки, у 5 (15,6%) - виконано оментобурсостомію, у 2 (6,3%) – оментопанкреатопексію і ще в одного (3,1%) хворого – абдомінізацію підшлункової залози. У 10 (31,3%) пацієнтів дренуючі операції доповнено втручаннями на жовчному міхурі або жовчовивідних шляхах, а у двох (6,2%) хворих виконано резекцію підшлункової залози.

Дренуючі операції, які складають за нашими даними 84,4% всіх операцій, яких виконують протягом першого тижня захворювання, неспроможні зупинити прогресування запального процесу в підшлунковій залозі та оточуючих її тканинах. Це саме стосується і резекції підшлункової залози. Окрім того, виконання резекції підшлункової залози на ранніх стадіях захворювання часто пов'язане з технічними труднощами, зумовленими наявністю в зоні підшлункової залози кам'янистої щільності запального інфільтрату (39,9% у наших спостереженнях), в який втягнуто шлунок, малий чепець, поперечну ободову кишку.

Численні ускладнення, які супроводжують ранні операції, значно обтяжують післяопераційний перебіг захворювання і зумовлюють високу післяопераційну летальність. Після дренуючих операцій (27 хворих) у 6 (22,2%) пацієнтів сформувалися абсцеси, які вимагали релапаротомії, ще у 6 (22,2%) – виникла кровотеча, й у 4 (14,8%) – зовнішні панкреатичні та кишкові нориці. Загалом у 21 (65,6%) хворого після ранніх операцій розвинулися різноманітні ускладнення, а летальність склала 37,5%.

Ретроспективний аналіз результатів раннього хірургічного лікування хворих на ГП дозволив виявити деякі характерні помилки, які зумовлювали летальний вислід захворювання або важкий післяопераційний перебіг із численими ускладненнями. Ці помилки можна поділити на наступні:

1. Діагностичні – діагноз ГП не встановлено перед операцією (5 хворих).
2. Тактичні – неправильно обрано тактику лікування (16 хворих).

Відсутність точного діагнозу ГП при наявності симптомів подразнення очеревини спонукає до проведення лапаротомії за ургентними показаннями, досить часто без адекватної медикаментозної корекції гіповолемії (3 хворих) або з її недостатньою корекцією (2 хворих).

Результати наших досліджень показали, що на ранніх стадіях розвитку ГП відбуваються значні зрушення гомеостазу (гіповолемія, дихальна недостатність тощо), зумовлені дією прозапальних цитокінів, активних протеолітичних ферментів.

Виконання оперативного втручання на такому тлі, без корекції водно-електролітичних і метаболічних розладів може призвести до небажаних наслідків. Зокрема, у двох пацієнтів під час лапаротомії стверджено набряк підшлункової залози, у ранньому післяопераційному періоді розвинулася ПОН, яка зумовила летальний вислід.

Незадоволення результатами змусило обмежити показання до виконання ранніх операцій. Зокрема, якщо в першій частині досліджень 26 (36,1%) пацієнтів оперовано протягом першого тижня від початку захворювання, то в другій частині - лише 6 (17,1%).

Починаючи з другого тижня захворювання, оперовано тільки хворих із важким перебігом захворювання.

Дренуючі операції (дренування чепцевої сумки або оментобурсостомія) залишилися одними з найчастіших і на 2-3-й тиждень захворювання - їх виконано в 14 (25,9%) хворих, у двох із них їх супроводжували втручаннями на біліарній системі, а ще в одного проведено правобічну геміколектомію з приводу некрозу висхідної ободової кишки. Розкриття та дренивання абсцесів виконано у 20 (37,0%) хворих, у 10 (18,5%) ці втручання супроводжувалися некрсеквестректомією, а ще у двох пацієнтів – резекцією ободової кишки. Некрсеквестректомію виконано у 8 (14,8%) пацієнтів, в одного хворого її доповнено холецистектомією. Підшлункову залозу резековано в одного (1,9%) хворого і ще в одного (1,9%) – проведено оментопанкреатопексію. Післяопераційна летальність склала 27,8% (15 хворих). У 4 (7,3%) пацієнтів у післяопераційному періоді виникла арозивна кровотеча, яка вимагала невідкладної операції. У жодного хворого після релапаротомії ми не змогли чітко встановити джерело кровотечі.

Релапаротомію з приводу утворення абсцесів виконано в 6 (10,9%) пацієнтів, ще у двох (3,6%) хворих - планові релапаротомії для санації черевної порожнини і заочеревинного простору після некрсеквестректомії. У двох хворих після оментобурсостомії виникла зовнішня панкреатична нориця, яка закрилася після консервативного лікування.

У 1990-1995 рр. вже наявність некрозу вважалося показанням до оперативного втручання, незалежно від того стерильний чи інфікований некроз. На 2-3-й тиждень від моменту захворювання оперовано 33 пацієнти із важким перебігом захворювання, з них 26 (78,8%) - з приводу нагноєння і 7 (21,2%) – зі стерильними некрозами, після третього тижня – 13 пацієнтів (6 – з інфікованими і 7 – зі стерильними некрозами). У цей період оперовано 20 (31,3%) хворих зі стерильними некрозами, а 44 (68,7%) – лікували консервативно.

Післяопераційна летальність серед хворих, оперованих на другому тижні, склала – 38,5% (5 пацієнтів), на третьому тижні – 25,0% (5 хворих) і після третього тижня – 15,4% (2 хворих). Серед пацієнтів із важким перебігом ГП, без ознак інфікування некротичних вогнищ, яких лікували консервативно, померло 5 (11,4%). Водночас, післяопераційна летальність серед хворих без ознак інфікування склала 20,0% (4 хворих). Отримані результати засвідчили, що необґрунтоване оперативне лікування у хворих із важким перебігом ГП без ознак інфікування не має переваг над інтенсивною терапією. Післяопераційна летальність серед пацієнтів з інфікуванням вогнищ некротичних була найвищою – 44,7% (17 пацієнтів).

Невдоволення результатами оперативного лікування хворих зі стерильними некрозами змусило обмежити показання до операції. У цих випадках показанням до хірургічного втручання були ознаки компресії суміжних органів (жовчовивідних проток, кишок), поширені ретроперитонеальні некрози жирової клітковини (брижі тонкої і товстої кишок, клітковина навколо нирок і ободової кишки) з розвитком сепсисподібного синдрому, неможливість адекватного дренивання парапанкреатичних скупчень рідини. У другій частині дослідження оперовано 15 (23,8%) хворих без ознак інфікування. Післяопераційна летальність склала 20,0% (3 хворих). Летальність серед хворих зі стерильними панкреонекрозами, яких лікували консервативно, становила 4,2% (2 хворих).

Застосування патогенетично обґрунтованого консервативного лікування в поєднанні з раціональною антибіотикотерапією дозволило покращити результати хірургічного лікування і серед хворих із гнійними ускладненнями ГП. У період 1996-1999 рр. оперовано 18 хворих з інфікованими некрозами і панкреатичними абсцесами, у 4 виконано черезшкірне дренивання. Летальність склала 18,2% (4 пацієнтів). Необхідно зазначити, що прогноз у хворих з інфікованими некрозами в значній мірі визначається поширенням некротичного процесу і терміном появи інфікування.

Інфікування вогнищ некрозу, яке розвинулося протягом першого тижня захворювання, зумовило летальний вислід у 5 (62,5%) з 8 хворих, на другому тижні – у 7 (38,9%) з 18, на третьому – у 8 (32,0%) з 25 і після третього тижня – у 2 (20,0%) із 10 пацієнтів. Отримані результати вказують, що найвища летальність супроводжує ранній розвиток інфікування.

Найчастіше при хірургічному лікуванні пацієнтів із панкреатичною інфекцією використовували некрсеквестректомію, доповнену закритим тривалим післяопераційним лаважем, і оментобурсостомію. Оментобурсостомію виконано у 17 хворих (у 5 – з легким і 12 – з важким перебігом ГП). Позитивним моментом цієї операції є ізолювання вогнищ запалення від вільної черевної порожнини. Але після такої операції у чотирьох (23,5%) хворих розвинулися ускладнення (у двох – кровотеча й у двох – зовнішня панкреатична нориця), вісім (47,1%) пацієнтів померло – троє від профузної арозивної кровотечі і п'ятеро - від прогресуючих гнійно-септичних ускладнень. При сприятливому висліді захворювання часто утворюється значний дефект передньої черевної стінки. Крім того, наявність широкої бурсостоми не гарантує адекватної санації гнійної порожнини і може бути вхідними воротами для додаткового інфікування.

Стандартом хірургічного лікування некротичного панкреатиту вважаємо некрсеквестректомію з дрениванням і наступним закритим лаважем інфікованих вогнищ, яку виконано у 15 хворих, із післяопераційною летальністю 20,0% (3 хворих). Оптимальною є некрсеквестректомія, доповнена закритим пролонгованим місцевим лаважем чепцевої сумки і

некротичних порожнин, включаючи заочеревинний простір. Під час операції видаляли тільки вільно розташовані секвестри і розкривали всі запливи. Інтраопераційно промивали залишкові порожнини і зони некрозів розчинами антисептиків. Дренування проводили за допомогою одно- або двопросвітних силіконових трубок (Chartiere 28-36), яких вводили в малу чепцеву сумку і виводили через контрапертури в правій і лівій задньо-бокових стінках живота. Заочеревинний простір додатково дренували такими ж трубками, які вводили позаду висхідної та низхідної ободової кишки і виводили через контрапертури латеральніше правої та лівої клубових ділянок. Лаваж проводили протягом двох-трьох тижнів із використанням 3-6 літрів на добу спеціального розчину фірми Fresenius для зрошування ран. Такий метод малотравматичний і дозволяє видаляти девіталізовані інфіковані некротичні тканини і біологічно активні субстанції з ділянок триваючого некротичного процесу після некрсеквестрэктомії. Використання закритого тривалого лаважу у післяопераційному періоді зменшувало рівень медіаторів запальної відповіді у сироватці крові (табл.4).

Таблиця 4

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові після хірургічного втручання (M±SD)

Цитокіни	Види оперативних втручань	
	Некрсеквестрэктомія + лаваж	Некрсеквестрэктомія
ІЛ-1β (пг/мл)		
Вихідний рівень	8,54±3,23	8,12±3,96
1-ша доба	10,82±4,76	11,06±5,21
3-тя доба	<u>6,43±2,17</u>	10,86±4,39*
7-ма доба	<u>5,55±1,74</u>	8,23±3,72*
ІЛ-6 (пг/мл)		
Вихідний рівень	643,27±254,16	656,34±275,29
1-ша доба	828,72±314,27	831,42±423,76
3-тя доба	619,33±211,85	792,08±336,74
7-ма доба	<u>307,68±119,38</u>	634,07±288,37*
ІЛ-8 (пг/мл)		
Вихідний рівень	167,23±26,45	172,52±29,39
1-ша доба	212,34±47,32	213,47±51,01
3-тя доба	<u>115,57±21,08</u>	169,68±37,96*
7-ма доба	<u>85,49±19,94</u>	124,53±27,68*
ФНП-α (пг/мл)		
Вихідний рівень	14,32±5,26	13,98±5,77
1-ша доба	16,67±5,37	16,48±6,12

3-тя доба	<u>10,08±2,69</u>	13,49±3,81
7-ма доба	<u>6,33±1,84</u>	11,24±4,18*

Примітки. * - у відношенні до першої групи хворих ($p < 0,05$)

- підкреслені значення відрізняються від вихідного рівня показників ($p < 0,05$)

Впровадження тривалого промивання некротичних вогнищ у післяопераційному періоді зменшило кількість хворих, які потребували релапаротомій. Серед 15 пацієнтів лише у 4 (26,7%) виникла необхідність у повторних оперативних втручаннях.

Окремим є питання тактики лікування парапанкреатичних скупчень рідини і гострих псевдокіст підшлункової залози, яких виявили у 59 (31,4%) хворих із важким і у 21 (7,8%) пацієнта з легким перебігом захворювання. При інтенсивній консервативній терапії вони зникли у 27 (33,75%) хворих: у 19 (90,5%) - із легким і у 8 (13,6%) пацієнтів із важким перебігом ГП, без необхідності подальшого хірургічного втручання.

У лікуванні 53 хворих поруч із консервативною терапією використовували черезшкірні пункції або дренивання під контролем УСГ. Скупчення рідини з незначними частками детриту або невеликими секвестрами особливо придатні для черезшкірної пункції або дренивання; дренивали за допомогою катетера „pigtail”. Використання двопросвітнього катетера дозволяло промивати місця скупчення рідини. Таке черезшкірне дренивання виконано 10 пацієнтам. У жодного хворого не виявили ускладнень під час або після пункції або дренивання.

Адекватне поєднання консервативної терапії, мініінвазивних і хірургічних втручань значно розширило можливості лікування хворих із важким перебігом ГП. Черезшкірне дренивання і виконання операцій за чітко обґрунтованими показаннями зменшило летальність серед хворих із гнійними ускладненнями панкреатиту до 18,2%, а загальну летальність серед пацієнтів із некротичною формою ГП – до 10,6%.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яке полягає у визначенні ролі медіаторів запальної відповіді, зокрема цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , ІЛ-10, ІЛ-1Ra), трипсиноген-активууючого пептиду, мієлопероксидази у патогенезі гострого панкреатиту, перебігу патологічного процесу, виникненні місцевих і системних ускладнень. На цій підставі обґрунтовано нові діагностичні, прогностичні і лікувальні принципи при гострому панкреатиті.

1. Розвиток і важкість перебігу гострого панкреатиту, його ускладнень, зокрема, поліорганної недостатності, зумовлений дією прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α),

мієлопероксидази, і чітко корелює з їх місцевим і системним вмістом, пік якого припадає на перші 24 години від моменту захворювання.

2. Синдром системної запальної відповіді характеризує початкову фазу гострого панкреатиту. Недостатність компенсаторної протизапальної відповіді, яку доведено визначеним дисбалансом про- (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) і протизапальних (ІЛ-10, ІЛ-1Ра) цитокінів, зумовлює важкий перебіг захворювання.
3. Прогнозування важкого перебігу гострого панкреатиту ґрунтується на визначенні трипсиноген-активуючого пептиду, ІЛ-1 β і ФНП- α з наступними результатами чутливості і специфічності: 92,1% і 91,7%, 86,8% і 64,6%, 86,8% і 85,4%, відповідно, що значно перевищує показники клінічних, рутинних лабораторних критеріїв і багатофакторних систем.
4. Повторне зростання у сироватці крові концентрацій ІЛ-8 >160,0 пг/мл і мієлопероксидази >12,0 нМ/мл після першого тижня захворювання, при відсутності легеневих ускладнень, вказує на інфікування вогнищ некрозів або парапанкреатичних скупчень рідини з чутливістю 90% і 100% і специфічністю 76,9% і 77,8%, відповідно.
5. Основою лікування гострого панкреатиту є комплексна інтенсивна консервативна терапія, тривалість і обсяг якої залежать від особливостей патогенезу захворювання. Її слід починати у перші години після надходження хворого в клініку, що дозволяє знизити летальність протягом першого тижня (від 23,8% до 11,8% у наших спостереженнях).
6. Необхідною складовою частиною лікування хворих на гострий панкреатит є застосування антицитокінової терапії, яка блокує синтез ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНП- α і мієлопероксидази, чим зменшує їх системні негативні ефекти і покращує перебіг захворювання.
7. Раціональна антибіотикотерапія хворих на гострий панкреатит із важким перебігом зменшує відсоток інфікування вогнищ некрозу і парапанкреатичних скупчень рідини від 37,9% до 25,9%. Оптимальним є застосування карбопенемів, цефалоспоринів III-ї генерації чи фторхінолонів з метронідазолом.
8. Важливою ланкою у лікуванні гострого панкреатиту є видалення парапанкреатичних скупчень рідини чи перитонеального ексудату пункційним способом, черезшкірним дренажуванням чи лапароскопічно, що дозволяє усунути джерело біологічно активних субстанцій і попередити їх всмоктування у системний кровообіг. Парапанкреатичні скупчення рідини зникають під впливом інтенсивної консервативної терапії у 90,5% хворих із легким і у 13,6% пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту.
9. Ранні хірургічні втручання супроводжують висока летальність (37,5%) і найбільша кількість ускладнень (65,6%), тому їх потрібно виконувати лише за абсолютними показаннями: кровотеча, некроз стінки порожнистого органа, інфікування вогнищ некрозу, неефективність адекватної консервативної терапії.

10. Хірургічне лікування хворих на гострий панкреатит повинно бути, по можливості, відтермінованим (через 2-3 тижні від початку захворювання). Показаннями до хірургічного втручання у хворих зі стерильними некрозами є: компресія суміжних органів, поширені ретроперитонеальні некрози жирової клітковини з розвитком сепсисподібного синдрому, неможливість адекватного черешшкірного дренивання парапанкреатичних скупчень рідини. Оптимальним обсягом втручання є некрсеквестрэктомія із закритим пролонгованим лаважем у післяопераційному періоді.
11. Оптимізована лікувальна тактика у хворих на гострий панкреатит із важким перебігом дозволила зменшити загальну летальність від 25,2% до 10,6%, післяопераційну летальність при некротичній формі від 36,2% до 21,2%, а летальність серед хворих із гнійно-септичними ускладненнями - від 44,7% до 18,2%.

Список робіт опублікованих за темою дисертації

1. Павловський М.П., Чуکلін С.М., Переяслов А.А. Псевдокісти підшлункової залози // Львів, 1997.-150 с.
2. Павловский М.П., Переяслов А.А., Чуکلін С.Н., Казмирчук Т.Г. Современные принципы лечения острого панкреатита // Международный медицинский журнал.-1997.-Том 3, №4.-С.21-24.
3. Павловський М.П., Чуکلін С.М., Переяслов А.А. Патогенез гострого панкреатиту та поліорганна недостатність: сучасні погляди // Журнал Академії медичних наук України.-1997.-Том 3, №4.-С.582-598.
4. Переяслов А.А., Федорів В.І. Діагностика та лікування гострого біліарного панкреатиту // Галицький лікарський вісник.-1997.-Том 4, число 3.-С.92-93.
5. Pavlovsky M., Perejaslov A., Chooklin S., Dovgan Yu. Current management of pancreatic pseudocysts // Hepato-Gastroenterology. - 1998. - Vol.45. - P.846-848.
6. Переяслов А.А. Нарушения функций печени у больных острым панкреатитом // Международный медицинский журнал.-1998.-Т.4, №2.-С.36-38.
7. Чуکلін С.Н., Казмирчук Т.Г., Переяслов А.А. Система антипротеаз и ее роль при остром панкреатите// Международный медицинский журнал.-1998.-Т.4, №4.-С.33-35.
8. Переяслов А.А., Жемела В.Г., Павловський М.П. Роль мініінвазивних втручань при гострому панкреатиті // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина.-1999.-Вип.8.-С.107-108.
9. Переяслов А.А. Фактор некрозу пухлин у хворих на гострий панкреатит // Шпитальна хірургія.-1999.-№1.-С.37-40.

10. Переяслов А., Чуклин С.Н. Трипсиноген активирующий пептид как маркер тяжести острого панкреатита // Международный медицинский журнал.-1999.-№2.-С.115-116.
11. Переяслов А.А. Мієлопероксидаза як маркер активності нейтрофілів при гострому панкреатиті // Вісник морської медицини.-1999.-№2.-С.86-88.
12. Павловський М.П., Чуклін С.М., Переяслов А.А. Гострий панкреатит: особливості діагностики та лікування // Шпитальна хірургія.-1999.-№2.-С.9-16.
13. Переяслов А.А. Медіатори запальної відповіді при гострому панкреатиті // Шпитальна хірургія.-1999.-№3.-С.33-37.
14. Переяслов А.А. Прогностична роль трипсиноген активуючого пептиду при гострому панкреатиті // Клінічна хірургія.-1999.-№10.-С.9-10.
15. Переяслов А.А., Чуклін С.М., Децик Я.Б. Застосування антицитокінів у лікуванні гострого панкреатиту // Клінічна хірургія.-1999.-№11.-С.6-8.
16. Переяслов А.А., Чуклін С.М., Вацеба Р.Є. Біологічні властивості і клінічне значення інтерлейкіну-8 // Лікарська справа.-1999.-№7-8.-С.33-38.
17. Павловський М.П., Переяслов А.А., Чуклін С.М. До питання класифікації кістозних уражень підшлункової залози // Лікарська справа.-1999.-№7-8.-С.163-168.
18. Переяслов А.А., Чуклин С.Н., Децик Я.Б. Роль провоспалительных цитокинов при остром панкреатите // Международный медицинский журнал.-1999.-Т.5, №4.-С.34-37.
19. Переяслов А.А. Показання і терміни хірургічного втручання при гострому панкреатиті // Acta Medica Leopoliensia.-1999.-Т.5, №4.-С.74-76.
20. Павловський М.П., Чуклін С.М., Переяслов А.А., Децик Я.Б. Патогенез гострого панкреатиту – нові погляди на стару проблему // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник.-Дніпропетровськ.-2000.-Вип.31.-С.67-72.
21. Павловський М.П., Чуклін С.М., Переяслов А.А., Вишневський В.І. Патогенетичні принципи консервативного лікування гострого панкреатиту // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика. – 2000. – Вип.9, кн.4. – С.566-570.
22. Переяслов А.А., Чуклін С.М., Федорів В.І. Прозапальні цитокіни та їх значення в патогенезі поліорганної недостатності при гострому панкреатиті // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина.-2000.-Вип.12.-С.94-97.
23. Павловський М.П., Чуклін С.М., Переяслов А.А. Вибір тактики хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит // Одеський медичний журнал.-2001.-№1.-С.13-16.
24. Переяслов А.А., Чуклін С.М., Децик Я.Б. Прогнозування клінічного перебігу гострого панкреатиту // Шпитальна хірургія.-2001.-№1.-С.20-23.

25. Павловський М.П., Чуклін С.М., Переяслов А.А., Децик Я.Б. Гнійно-септичні ускладнення гострого панкреатиту: діагностика і лікувальна тактика // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина.-2001.-Вип.14.-С.97-98.
26. Переяслов А.А., Чуклін С.М., Вацеба Р.Є. Антибактеріальна терапія при гострому панкреатиті // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина.-2001.-Вип.14.-С.100-103.
27. Pavlovsky M., Perejaslov A., Pavlovsky I., Dovgan Yu. Pancreatic pseudocysts. Operative and nonoperative management // 56-th Congress of Polish association of surgeons. The congress proceedings I, Lublin, Poland.- 1993.- P.698-700.
28. Павловський М.П., Чуклін С.М., Переяслов А.А. Гострий панкреатит. Імуногормональні зміни та лікувальна тактика // Матеріали засідань Західного регіонального медичного відділення АН ВШ України. Бюлетень №1.-Львів, 1994.-С.24-25.
29. Павловський М.П., Переяслов А.А., Чуклін С.М. Сучасні принципи лікування гострого панкреатиту // Сучасні аспекти невідкладної медичної допомоги. Матеріали ювілейної науково-практичної конференції, присвяченої 25-річчю створення Львівської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. Книга І.-Львів, 1997.-С.152-153.
30. Павловський М.П., Чуклін С.М., Переяслов А.А. Роль цитокінів у розвитку поліорганної недостатності при гострому панкреатиті // Матеріали ХІХ з'їзду хірургів України (21-24 травня 2000 р.). Збірник наукових статей. Харків.-2000.-С.48-50.
31. Tschuklin S.N., Pavlovsky M.P., Perejaslov A.A., Pavlovsky I.M. Die Behandlungstaktik der Patienten mit eitrigen Komplikationen der nekrotisierenden Pankreatitis //Acta Chirurgica Austriaca.- 1995, Suppl.Nr.114.-S.141-142.
32. Pavlovsky M.P., Wojko N.I., Perejaslov A.A., Nakonechny B.A. Die Störung des Kohlenhydratstoffwechsels bei nekrotischer Pankreatitis // Acta Chirurgica Austriaca.- 1995, Suppl.Nr.114.-S.142.
33. Perejaslov A.A., Pavlovsky M.P., Tschuklin S.N. Nekrotische Pankreatitis - Diagnose und Behandlungstaktik // Acta Chirurgica Austriaca.- 1995, Suppl.Nr.114.-S.144.
34. Perejaslov A., Chooklin S. Management tactics of the noncomplicated pancreatic pseudocysts// HPB Surgery.- 1995.-Vol.9., Suppl.1.- P.150.
35. Perejaslov A., Chooklin S., Pavlovsky M. Management tactics of acute necrotizing pancreatitis // British Journal of Surgery.-1995, Vol.82.-Suppl.1.-P.124.
36. Pavlovsky M., Perejaslov A., Chooklin S. Systemic complications of acute pancreatitis// Acta Chirurgica Austriaca.-1996.-Jahr.28, Suppl. N121.-S.140.
37. Chooklin S., Pavlovsky M., Perejaslov A. Indices and timing for surgery in patients with acute pancreatitis // Digestion.-1996.-Vol.57, N4.-P.222.

38. Perejaslov A., Pavlovsky M., Chooklin S. Is peritonitis in acute pancreatitis an indicator for an emergency operation? // *Digestion*.-1996.-Vol.57, N4.-P.254.
39. Perejaslov A. Complications of pancreatic pseudocysts // First Combined Meeting of the European Pancreatic Club and the International Association of Pancreatology.- Abstracts.-Mannheim.-1996.-N273.
40. Perejaslov A., Chooklin S., Pavlovsky M. Management tactics of severe necrotizing pancreatitis // *HPB Surgery*.-1996.-Vol.-9, Suppl.2.-P.141.
41. Perejaslov A., Chooklin S. Management of necrotizing pancreatitis // *Magyar Sebészet*.-1996.- XLIX. Évf.-Suppl.-P.236.
42. Переяслов А.А., Павловский М.П., Чуклин С.Н. Патогенез и лечение холестаза при остром деструктивном панкреатите // Новые направления в гепатологии.-Тезисы Фальк симпозиума.-Санкт-Петербург.-1996.-С.296.
43. Pavlovsky M., Perejaslov A., Chooklin S., Dovgan Ju. Management of the extrapancreatic fluid collections and pancreatic pseudocysts // *Hepato-Gastroenterology. Abstracts of the 7th World Congress IGSC Joint Meeting of Surgeons and Gastroenterologists. - Budapest, 1996. - A47.*
44. Pavlovsky M., Perejaslov A., Dovgan Ju., Zhemela V., Chooklin S. Pancreatic pseudocysts. Diagnosis and treatment // *Europ. J. Ultrasound. - 1996. - Vol.4, Suppl.No.1. - S.45.*
45. Perejaslov A., Pavlovsky M., Chooklin S. Management of immature pancreatic pseudocysts // *Abstracts XXX World Congress of the International College of Surgeons.-Kyoto, 1996.-P.101.*
46. Perejaslov A., Chooklin S. Non-infected pancreatic necrosis - the scalpel or the conservative therapy // *37th World Congress of Surgery. International Surgical Week ISW 97. Abstract Book. Acapulco, Mexico, 1997. - P.130.*
47. Perejaslov A., Chooklin S. The prevention of sepsis in severe acute pancreatitis // *Abstracts 2nd Congress of the Croatian Society of Gastroenterology. Zagreb, Croatia, 1997. - P.206.*
48. Perejaslov A., Chooklin S. Multiple organ failure (MOF) on severe acute pancreatitis // *Shock*.-1997.-Vol.8.-Suppl.-P.58.
49. Perejaslov A., Chooklin S., Kazmirchouk T. Indications for surgical treatment of acute pancreatitis // *Abstracts 8th World Congress of the International Gastro-Surgical Club, Strasbourg, France, 1998. - P.238.*
50. Perejaslov A., Chooklin S., Kazmirchouk T. The role of cytokines in disorders of circulation on severe pancreatitis // *Hepato-Gastroenterol*.-1998.-Suppl.II, Vol.45.-CDIII-CDIV.
51. Perejaslov A., Chooklin S. The role of cytokines in the hemocoagulative disturbances on severe acute pancreatitis // *Allergy*.-1998.-Vol.53, N43.-Suppl.-P.118.
52. Kazmirchuk T., Perejaslov A., Chooklin S. Respiratory failure on severe pancreatitis // *Europ. J. Clin. Investig*.-1998.-Vol.28, Suppl.1.-P.A24.

53. Chooklin S., Perejaslov A. Prognostic assesement of antiprotease and interleukins in acute pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.*-1998.-Vol.23, N3.-P.216.
54. Perejaslov A. Anticytokines management on acute pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.*-1998.-Vol.23, N3.-P.264.
55. Perejaslov A., Chooklin S. The role of pro- and antiinflammatory cytokines in pathogenesis of acute pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.*-1998.-Vol.23, N3.-P.264.
56. Perejaslov A., Chooklin S. Management of immature postnecrotic pancreatic pseudocysts // *Acta Chirurgica Austriaca.* - 1998. - Jahr.30, Suppl.141. - S.123.
57. Chooklin S., Perejaslov A., Pavlovsky M. The princeples of treatment of external pancreatic fistula // *Digestive Surgery.*-1998.-Vol.15, N5.-P.632-633.
58. Perejaslov A., Chooklin S., Pavlovsky M., Kazmirchuk T. Intraabdominal and pancreatic abscess in acute pancreatitis // *Digestive Surgery.*-1998.-Vol.15, N5.-P.644.
59. Chooklin S., Perejaslov A., Detsyk J. The prevention of sepsis on patients with necrotizing pancreatitis // *Digestion.*-1998.-Vol.59, Suppl.3.-P.492.
60. Perejaslov A., Chooklin S., Detsyk J. Immunohormonal changes on patients with purulent-septic complications of severe acute pancreatitis // *Digestion.*-1998.-Vol.59, Suppl.3.-P.493.
61. Perejaslov A.A., Chooklin S.N., Kazmirchuk T.G. Prophylactic of the purulent-septic complications on severe acute pancreatitis//*Br. J. Surg.*-1998.-Vol.85, Suppl.2.-P.142.
62. Павловський М.П., Чуклін С.М., Переяслов А.А., Казмірчук Т.Г. Раціональна антибактеріальна терапія і профілактика гнійно-септичних ускладнень при тяжкому гострому панкреатиті // II Конгрес хірургів України. Збірник наукових робіт. Київ-Донецьк: „Клінічна хірургія”. – 1998.-С.129.
63. Perejaslov A., Chooklin S., Kazmirchuk T. Acute pancreatitis as the manifestation of systemic inflammatory response syndrome // *Immunologist.*-1998.-Suppl.1.-P.511.
64. Perejaslov A., Chooklin S. Trypsinogen activation peptides assay in the prediction of severity of acute pancreatitis // *Europ. Surg. Res.*-1999.-Vol.31, Suppl.1.-P.202.
65. Perejaslov A., Chooklin S., Vatseba R., Detsyk Y. Pathogenesis and prevention of purulent-septic complications in acute pancreatitis // XXIst European Congress of the International College of Surgeons and 4th Congress of the Czech Medical Association J.E.Purkyně. Prague: Galen, 1999. - P.155-156.
66. Chooklin S., Perejaslov A., Detsyk Y. Metabolic disorders in syndrome of endogenic intoxication on severe pancreatitis // *Dig. Surg.*-1999.-Vol.16, Suppl.1.-P.102.
67. Perejaslov A., Chooklin S., Detsyk Y. The role of cytokines in disorders of circulation on acute pancreatitis // *Dig. Surg.*-1999.-Vol.16, Suppl.1.-P.103.

68. Detsyk Y., Perejaslov A., Chooklin S., Fedoriv V. Proinflammatory cytokine inhibition in the complex management of acute pancreatitis // *Digestion*.-1999.-Vol.60, N4.-P.372.
69. Perejaslov A., Chooklin S., Detsyk Y. Comparison of the various indices for the prediction of acute pancreatitis // *Acta Chir. Austriaca*. - 1999. - Vol.31, Suppl.153.- P.109.
70. Perejaslov A., Chooklin S. Comparison of trypsinogen activating peptide and C-reactive protein as the markers of severity of acute pancreatitis // 38th World Congress of Surgery. Abstract Book.-Vienna, 1999.-P.107.
71. Chooklin S., Perejaslov A., Detsyk Y. Premise for the anticytokine treatment on acute pancreatitis // 38th World Congress of Surgery. Abstract Book.-Vienna, 1999.-P.198.
72. Pavlovsky M., Chooklin S., Perejaslov A. Tumor necrosis factor alpha in acute pancreatitis complicated by the multi-organ failure // Falk Symposium No113 „Cytokines and cell homeostasis in the gastrointestinal tract”. Abstract Book.-Regensburg, 1999.-A4.
73. Perejaslov A., Chooklin S. Interleukin 1 in acute pancreatitis // Falk Symposium No113 „Cytokines and cell homeostasis in the gastrointestinal tract”. Abstract Book.-Regensburg, 1999.-A5.
74. Detsyk Y., Perejaslov A., Chooklin S. Interleukin 6 and hepatic acute phase response in acute pancreatitis // Falk Symposium No113 „Cytokines and cell homeostasis in the gastrointestinal tract”. Abstract Book.-Regensburg, 1999.-A6.
75. Chooklin S., Perejaslov A., Vatscha R. Interleukin 8 and myeloperoxidase as mediators of pancreatitis and associated lung injury // Falk Symposium No113 „Cytokines and cell homeostasis in the gastrointestinal tract”. Abstract Book.-Regensburg, 1999.-A7.
76. Perejaslov A., Chooklin S. Tumor necrosis factor on acute pancreatitis // *Clin. Immunology*. - 1999. - Vol.90, N3. - P.451.
77. Perejaslov A., Chooklin S., Detsyk Y. Cytokines and microthrombosis in acute pancreatitis // *Haematologica*.-1999.-Vol.84.-P.49.
78. Chooklin S., Perejaslov A., Vatscha R., Detsyk Y. Immunocytokines status in lung damage // *Allergy*.-1999.-Vol.54, Suppl.52.-P.158.
79. Perejaslov A., Chooklin S., Detsyk Y. Inflammatory mediators on acute pancreatitis // *Allergy*.-1999.-Vol.54, Suppl.52.-P.218.
80. Perejaslov A., Chooklin S. Interleukin-8 and myeloperoxidase as the markers of severity in acute pancreatitis // *Gut*.-1999.-Vol.45, Suppl.V.-A315.
81. Perejaslov A., Chooklin S., Piven O., Vatscha R. Neutrophil-dependent lung injury on acute pancreatitis // *Europ. Respirat. J.*-1999.-Vol.14, Suppl.30.-S392.
82. R.Vatscha, A.Perejaslov, S.Chooklin. Pattern of proinflammatory cytokines in patients with purulent-septic complications of severe pancreatitis // *Shock*.-1999.-Vol.11, Suppl.11.-A90.

83. Perejaslov A., Chooklin S., Vatseba R., Fedoriv V. T-lymphocytes and cytokines in intestinal mucosa damage in severe acute pancreatitis // *Europ. J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol.30, Suppl.1. – P.28.
84. Perejaslov A., Chooklin S. Pathogenesis of the necrotic changes of intestine in acute pancreatitis // *Pancreas.* – 2000. – Vo.21, No.4. – P.469.
85. Chooklin S., Perejaslov A. Is the acute pancreatitis predictable disease? // *Pancreas.* – 2000. – Vo.21, No.4. – P.437.
86. Perejaslov A., Chooklin S., Fedoriv V. Pancreatic ascites as the source of proinflammatory cytokines in severe acute pancreatitis // *Digestion.* – 2000. – Vol.61, №4. – P.309-310.
87. Vatseba R., Perejaslov A., Chooklin S. Pattern of cytokines in acute pancreatitis // *Digestion.* – 2000. – Vol.61, №4. – P.310.
88. Chooklin S., Perejaslov A. Basis for the immunotherapy applying in acute pancreatitis // *Allergologia e Immunologia Clinica.* – 2000. – Vol.10, Suppl. N.1. – P.179.
89. Переяслов А.А., Павловский М.П., Довгань Ю.П., Жемела В.Г. Тактика лечения больных с псевдокистами поджелудочной железы // *Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков.-М.-2000.-С.108-109.*
90. Perejaslov A., Chooklin S., Detsyk Y. Systemic inflammatory response syndrome in acute pancreatitis // *Acta Chirurgica Austriaca.-2000.-Vol.32, Suppl. 162.-P.24.*
91. Perejaslov A., Chooklin S. Cytokines and myeloperoxidase as the markers of purulent-septic complications on acute pancreatitis // *Joint Meeting of the SIS-E and ESS. Final Programme and Abstracts.* – Nijmegen, The Netherlands, 2000. – P.70.
92. Perejaslov A.A., Chooklin S.N. Cytokines and T cells interaction in mucosa damage in acute pancreatitis // *Abstracts XVII International Congress of Allergology and Clinical Immunology.-2000.-P.216*
93. Chooklin S.N., Perejaslov A.A. Cytokines and systemic inflammatory response syndrome in severe acute pancreatitis // *Abstracts XVII International Congress of Allergology and Clinical Immunology.-2000.-P.219.*
94. Perejaslov A., Chooklin S. Phospholipase A2 and TNF- α in acute pancreatitis // *Hepato-Gastroenterology.* – 2000. – Vol.47, Suppl.II. – P.CCXCVII.
95. Vatseba R., Perejaslov A., Chooklin S. Role of cytokines and neutrophils in the lung injury // *European Respiratory Journal.* – 2000. – Vol.16, Suppl.31. – P.77.
96. Perejaslov A., Chooklin S. Role of pro-inflammatory cytokines on the endogenic intoxication in acute pancreatitis // *J. Endotoxin Research.* – 2000. – Vol.6, №2. – P.117-118.

АНОТАЦІЯ

Переяслов А.А. Медиатори запальної відповіді у діагностиці та лікуванні гострого панкреатиту. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, 2001.

У науковій роботі представлено результати клінічного дослідження вмісту цитокінів (інтерлейкінів 1 β , 6, 8, 10, фактору некрозу пухлин α , антагоніста рецепторів інтерлейкіну 1), трипсиноген-активуючого пептиду і мієлопероксидази у крові хворих на гострий панкреатит різного ступеня важкості.

Доведено, що найвищі концентрації прозапальних цитокінів, трипсиноген-активуючого пептиду і мієлопероксидази притаманні важкому перебігові захворювання з недостатністю компенсаторної протизапальної відповіді, а рівні в сироватці крові ІЛ-1 β і ФНП- α корелюють із розвитком синдрому поліорганної недостатності. Вперше встановлено, що серед медіаторів запальної відповіді найбільшу цінність на ранніх стадіях захворювання для прогнозування перебігу ГП має ТАП, а рівні ІЛ-8 і МПО у сироватці крові - на пізніших стадіях захворювання для прогнозування гнійно-септичних ускладнень.

Нові уявлення про патогенез ГП дозволили опрацювати принципи раціональної консервативної терапії. Вперше показано, що застосування комплексної патогенетично обґрунтованої терапії ГП з використанням препаратів із вираженою антицитокіновою дією знижує рівень циркулюючих запальних цитокінів, інгібує їх системні ефекти і, відповідно, зменшує важкість синдрому поліорганної недостатності. На підставі комплексної оцінки клінічних ознак, рівнів медіаторів запальної відповіді визначено показання, терміни і обсяг хірургічного втручання у хворих із некротичною формою панкреатиту.

Ключові слова: гострий панкреатит, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин, трипсиноген-активуючий пептид, мієлопероксидаза, консервативна терапія, хірургічне лікування.

SUMMARY

Perejaslov A.A. Mediators of inflammatory response in the diagnostic and treatment of acute pancreatitis. – Manuscript.

Thesis for a doctor's degree by speciality 14.01.03 – surgery.- Lviv State Medical University by Danylo Halytsky, Lviv, 2001.

The results of the clinical investigation of cytokines (interleukins 1 β , 6, 8, 10, tumor necrosis factor α , interleukin 1 receptor antagonist), trypsinogen activating peptide, and myeloperoxidase blood concentration in patients with acute pancreatitis of the different degree of severity are represented.

It was noted that the highest levels of the proinflammatory cytokines, trypsinogen activating peptide, and myeloperoxidase characterized the severe course of acute pancreatitis. Their elevation accompanied by the insufficiency of the compensatory antiinflammatory response. The serum levels of IL-1 β and TNF- α clear correlated with the development of the multiple organ failure. For the first time was established that among mediators of inflammatory response, the trypsinogen activating peptide has a highest value for an early prognosis of severity of acute pancreatitis. On the latest phase of disease, IL-8 and myeloperoxidase have an important value for the prediction of purulent-septic complications.

Novel concept of pathogenesis of acute pancreatitis permitted to develop the principles of the rationale conventional therapy. For the first time was established that applying in the complex management of acute pancreatitis remedies with the anticytokines properties decreased the levels of circulating cytokines, inhibited their systemic effects and decreased the severity of multiple organ failure. On the basis of the complex evaluation of clinical signs, levels of mediators of inflammatory response the indices and terms of the surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, interleukins, tumor necrosis factor, trypsinogen activating peptide, myeloperoxidase, conventional therapy, surgical treatment.

АННОТАЦИЯ

Переяслов А.А. Медиаторы воспалительного ответа в диагностике и лечении острого панкреатита. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. Львовский государственный медицинский университет им. Даниила Галицкого, Львов, 2001.

В научной работе представлены результаты клинического исследования содержания цитокинов (интерлейкинов 1 β , 6, 8, 10, фактора некроза опухолей α и антагониста рецепторов интерлейкина 1), трипсиноген-активирующего пептида и миелопероксидазы у больных с острым панкреатитом разной степени тяжести.

Уже в первые часы заболевания у больных с острым панкреатитом, особенно с тяжелым течением, отмечено достоверное повышение уровней цитокинов с выраженными провоспалительными свойствами (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α), трипсиноген-активирующего пептида и миелопероксидазы. Относительно невысокая концентрация противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-1Ра) в сыворотке крови больных с некротической формой острого панкреатита свидетельствует о недостаточности компенсаторного противовоспалительного ответа. У больных с благоприятным исходом заболевания постепенно устанавливается баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, тогда как у пациентов с летальным исходом заболевания

преобладают провоспалительные цитокины. Развитие системных осложнений острого панкреатита (сердечно-сосудистая, дыхательная, печеночно-почечная недостаточность и др.) связано с синергичным действием провоспалительных цитокинов. При значениях ИЛ-1 β \geq 12,0 пг/мл и ФНО- α \geq 20,0 пг/мл отмечено наиболее тяжелое течение заболевания – с гиперлейкоцитозом, гипертермией, выраженными симптомами полиорганной недостаточности и распространенными некрозами.

При отечной форме острого панкреатита активирование трипсиногена минимальное и этот процесс контролируется ингибиторами протеаз. При тяжелом течении заболевания локальная ингибция трипсиногена становится недостаточной; происходит неконтролируемое возрастание его содержания в крови, о чем свидетельствует высокий уровень трипсиноген-активирующего пептида, и каскадное активирование других ферментов.

У больных с острым панкреатитом возрастает активность нейтрофильных лейкоцитов, о чем свидетельствует высокий уровень миелопероксидазы в сыворотке крови. У больных с легким течением заболевания и стерильными панкреонекрозами отмечено постепенное снижение активности этого фермента, тогда как у пациентов с гнойно-септическими осложнениями динамика его активности в крови имеет двухфазный характер.

При сравнительном анализе клинических данных, рутинных лабораторных исследований, многофакторных критериев и медиаторов воспалительного ответа, последние имеют неоспоримое преимущество для раннего прогнозирования тяжести течения острого панкреатита. Наибольшую прогностическую ценность при этом имеет трипсиноген-активирующий пептид. Его содержание в плазме крови свыше 10 нМ/л у 92% больных свидетельствовало о тяжелом течении заболевания. Кроме этого, определение медиаторов воспалительного ответа, в первую очередь ИЛ-8 и миелопероксидазы, позволило прогнозировать развитие гнойно-септических осложнений.

Новые взгляды на патогенез острого панкреатита позволили разработать принципы рациональной, патогенетически обоснованной консервативной терапии. Показано, что использование в комплексном лечении препаратов с антицитокиновыми свойствами снижает уровень циркулирующих воспалительных цитокинов, ингибирует их системные эффекты и, соответственно, уменьшает тяжесть синдрома полиорганной недостаточности. Преимущество отдаем пентоксифиллину, который не имеет выраженных побочных эффектов и не угнетает синтез провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10. Наиболее эффективным является использование пентоксифиллина в первые 48 часов с момента возникновения заболевания.

Контаминация очагов некроза является одним из факторов риска у больных острым панкреатитом. Результаты наших исследований свидетельствуют, что у 32% больных с тяжелым течением заболевания происходит инфицирование, чаще на второй-третьей неделе, панкреонекрозов или парапанкреатических скоплений жидкости. Использование антибиотиков,

которые проникают в некротически измененные ткани в достаточных концентрациях, - цефалоспорины третьего поколения, фторхинолоны, имипинем и метранидазол, предупредили развитие инфицирования у 83-87% больных.

Оперировали 107 (23,4%) больных, из них 16 (5,9%) с легким течением и 91 (48,4%) - с некротической формой острого панкреатита.

Ранние (в первые 7 дней заболевания) оперативные вмешательства сопровождаются высокой (37,5%) летальностью, большим (65,6%) числом осложнений и в подавляющем большинстве случаев (84%) носят дренирующий характер. Показанием к раннему хирургическому лечению считаем наличие осложнений, таких как кровотечение, некроз стенки полого органа, доказанное инфицирование очагов некроза и неэффективность адекватной консервативной терапии.

Компрессия соседних органов, распространенные ретроперитонеальные некрозы с развитием сепсисоподобного синдрома, невозможность адекватного черескожного дренирования парапанкреатических скоплений жидкости считаем показанием к оперативному лечению у больных со стерильными панкреонекрозами.

Операцией выбора в лечении больных с некротическим панкреатитом является некрсеквестрэктомия, дополненная закрытым длительным послеоперационным лаважем.

Оптимизированная лечебная тактика у больных с тяжелым течением острого панкреатита позволила уменьшить общую летальность до 10,6%, а летальность среди больных с гнойно-септическими осложнениями - до 18,2%.

Ключевые слова: острый панкреатит, интерлейкины, фактор некроза опухолей, трипсиноген-активирующий пептид, миелопероксидаза, консервативная терапия, хирургическое лечение.