

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

На правах рукопису

УДК: 616.037-002:616-085:616-089.165

ПЕТРУШЕНКО ВІКТОРІЯ ВІКТОРІВНА

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

спеціальність – 14.01.03 - хірургія

**Дисертація
на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

**Науковий консультант:
Лауреат Державної премії України
д.мед.н., проф. Ничитайло М.Ю**

Вінниця 2008

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ПАНКРЕОНЕКРОЗУ.....	14
1.1 Патогенетичні особливості панкреонекрозу.....	14
1.2 Сучасна діагностика інфікованого некротичного панкреатиту.....	25
1.3 Профілактика інфікування некрозу.....	27
1.4 Особливості інтенсивної терапії некротичного панкреатиту.....	34
1.5 Методи оперативного лікування панкреонекрозу.....	45
 ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	51
2.1. Характеристика об'єктів досліджень	51
2.2. Методи дослідження	65
2.2.1. Методи дослідження клінічних груп хворих	65
2.2.2. Методика експериментального дослідження	77
 РОЗДІЛ 3. МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ В РАННЮ ФАЗУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МОДЕЛЬ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ).....	83
3.1. Визначення протеолітичної та антипротеолітичної активності підшлункової залози	83
3.2. Електронно-мікроскопічне дослідження експериментального некротичного панкреатиту	86
3.3. Апоптотичні зміни панкреоцитів	94
3.4. Ефективність експериментальної імуноорієнтованої терапії	100

РОЗДІЛ 4. ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА КЛІНІЧНИХ ФОРМ

ПАНКРЕОНЕКРОЗУ	107
4.1. Результати променевих методів діагностики	107
4.2. Визначення прокальцитоніну як маркера інфікування.....	121
4.3. Значення інтерлейкінів у діагностиці різних форм некротичного панкреатиту	127

РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ

ПАНКРЕОНЕКРОЗУ.....	137
5.1. Інтенсивна терапія НП з імунокорекцією	137
5.2. Ефективність плазмаферезу у хворих на панкреонероз.....	148
5.3. Антибактеріальна терапія у хворих різними формами панкреатичної інфекції	172
5.4. Ефективність регіонарної внутрішньоартеріальної терапії	181

РОЗДІЛ 6. ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА У ЛІКУВАННІ

НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ	189
6.1. Покази до оперативного лікування у хворих на панкреонекроз ...	189
6.2. Особливості та тактика хірургічного лікування міліарного панкреатиту	197
6.3. Мініінвазивні оперативні втручання у хворих на інфікований некротичний панкреатит	203
6.3.1. Зміни імунного статусу у різних умовах комплексного лікування з використанням мініінвазивного втручання.....	208
6.4. Тактика оперативних втручань при локальному та розповсюдженому некротичному панкреатиті	210
6.5. Покази та способи хірургічних втручань у хворих з різними формами панкреатичної інфекції.....	218

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	227	4
ВИСНОВКИ.....	260	
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	263	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	265	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

CD	- диференційні антигени
CD3	- маркер зрілих Т-лімфоцитів
CD4	- маркер Т-лімфоцитів хелперів
CD8	- маркер цитотоксичних Т-лімфоцитів
CD19	- маркер В-лімфоцитів
CD45	- маркер лейкоцитів
CD4/ CD8	-імунорегуляторний індекс
CD95	- рецептор до Fas-ліганду/маркер готовності
CTSI	- томографічний індекс тяжкості
Fas-ліганд	- молекулярний компонент апоптозу
Fc-рецептор (CD16)	- цитоплазматичний рецептор для імуноглобулінов (G класу) на гранулоцитарних та мононуклеарних фагоцитах
HCT-тест	- нитросиній тетразолій
HLA-DR	- сублокус головного комплексу антигенів гістосумісності людини
IL-1R α	- інтерлейкін-1R α (розчинний рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1)
IL1 β	- інтерлейкін-1 β
IL2	- інтерлейкін-2
IL4	- інтерлейкін-4
IL8	- інтерлейкін-8
НК-клітини	- клітини ефекту цитотоксичності
TNF	- фактор некрозу пухлини
АЛТ	- аланінамінотрансфераза
АНП	- асептичний некротичний панкреатит
АСТ	- аспартаамінотрансфераза
ВАІТ	- внутрішньоартеріальна інтенсивна терапія
ВДПН	- «відкрите» дренивання панкреонекрозу
ВДС	- великий дуоденальний сосочок

ГЕП	- гострий експериментальний панкреатит
ГП	- гострий панкреатит
ДНП	- дрібновогнищевий некротичний панкреатит
ЕПСТ	- ендоскопічна папілосфінктеротомія
ЖКХ	- жовчнокам'яна хвороба
ЗДПН	- «закрите» дронування панкреонекрозу
ІП	- інфікований панкреонекроз
ІСА	- індекс супресорної активності
КЛ	- консервативне лікування
КНП	- крупновогнищевий некротичний панкреатит
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛСЧП	- лапароскопічна санація та дронування черевної порожнини
ЛТ	- лапаротомія
ЛХЕ	- лапароскопічна холецистектомія
МДА	- малоновий диальдегід
НП	- некротичний панкреатит
НСЕ	- некресеквестректомія
ПЗ	- підшлункова залоза
ПОН	- поліоганна недостатність
ПРССЕ	- програмована ревізія, санація, секвестректомія
РСТ	- прокальцитонін
СНП	- субтотальний некротичний панкреатит
ССЗВ	- синдром системної запальної відповіді
ТА	- транскутана аспірація
ТД	- транскутанне дронування
ФГ	- фістулографія
ФЧ	- фагоцитарне число
ЦК	- циркулюючі імунні комплекси

ВСТУП

Актуальність проблеми. Лікування панкреонекрозу (НП) - одна з актуальних проблем ургентної хірургії сьогодення [10, 31, 52, 55, 113, 137, 220]. Останні 10 років в структурі гострої абдомінальної патології гострий панкреатит стійко займає 3 місце [132, 150, 340, 366, 417]. Незважаючи на певні успіхи в удосконаленні діагностики панкреонекрозу, діагностичні помилки сягають 26%, за підозрою на інші гострі хірургічні захворювання оперують до 17,2% хворих на панкреонекроз [171]. У 20-30% хворих спостерігається тяжкий перебіг захворювання через ранню (токсичну) чи пізню (септичну) поліорганну недостатність, пов'язану з реалізацією цитокінів, інтегринів, бактерій і їхніх токсинів та інших пошкоджуючих факторів [24, 88, 340, 428, 492].

Загальна летальність при гострому панкреатиті протягом останніх 10 років знаходиться на одному рівні і коливається в межах 3-6%. Летальність при складних формах гострого панкреатиту зберігається в межах 20–45% [192, 302].

У той же час завдяки вдосконаленню патогенетично направлених методів інтенсивної терапії змінилася лише структура летальності при тяжкому панкреонекрозі. Так, якщо 30 років тому більша частина летальності припадала на ранню фазу захворювання то зараз від 50 до 80% хворих гинуть на пізніх стадіях перебігу захворювання внаслідок розвитку гнійно-септичних ускладнень [134].

Висока частота пізньої летальності доводить актуальність проблеми адекватної профілактики інфікування при тяжкому панкреонекрозі та своєчасній діагностиці гнійних ускладнень [120, 140, 192, 496].

Однією з найважливіших проблем є вибір лікувальної тактики. Залишаються нерозв'язаними та дискусійними питання, що стосуються методів консервативного та хірургічного лікування панкреонекрозу [49, 340,

366, 478]. Немає єдиної думки стосовно показів дооперативного лікування, його строків та способів.

Визначено зростання кількості розповсюджених форм НП, що супроводжуються високою частотою розвитку шоку, поліорганної недостатності (ПОН), гнійно-некротичних ускладнень [76, 152, 223]. Найчастіше НП спостерігається у осіб працездатного віку, що додає проблемі великої соціально-економічного значення і вимагає пошуку нових шляхів її вирішення [51, 88].

В останнє десятиріччя важливе значення в комплексному лікуванні НП належить консервативній терапії [113, 120]. Відомо, що деструктивний процес супроводжується імунологічними порушеннями та змінами в системі перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту, що істотно впливає на розвиток захворювання [96, 165].

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

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

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

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

1. Встановити механізм загибелі панкреоцитів при гострому експериментальному панкреатиті.
2. Встановити вплив імунокоригуючої терапії на субмікроскопічну архітектоніку панкреатитів при гострому експериментальному панкреатиті.
3. Визначити значення томографічного індексу тяжкості (CTSI) у прогнозуванні перебігу захворювання.
4. Визначити ефективність та клінічну значимість концентрацій прокальцитоніну (PCT) крові для моніторингу важкості перебігу та діагностики інфекційних ускладнень у хворих з важким гострим панкреатитом.
5. Визначити ефективність імунокоригуючої інтенсивної терапії у хворих на НП.
6. Визначити ефективність та покази до плазмаферезу у хворих на НП.
7. Визначити ефективність регіонарної антибактеріальної терапії у хворих на НП.
8. Визначити покази до мінінвазивних оперативних втручань при асептичному НП.
9. Визначити тактику лікування асептичного НП у хворих з калькульозним холециститом.
10. Визначити покази та тактику при лікуванні асептичного НП біліарного генезу.
11. Визначити покази та уточнити способи хірургічних втручань у хворих з локальним та розповсюдженим інфікованим некротичним панкреатитом.

Об'єкт дослідження: асептичний та інфікований панкреонекроз.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Verona, Italy, 2007), Congress of the World International Hepato-Pancreato-Biliary Assotiation (Mumbai, India, 2008).

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

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

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ

ПАНКРЕОНЕКРОЗУ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Гострий некротичний панкреатит є частою патологією в сучасній хірургічній практиці (30 - 40 випадків на 100 000 населення за рік) [22, 37, 55, 60]. Це захворювання становить пряму загрозу для життя пацієнта. Прогноз, однак, значно погіршується при інфікуванні панкреонекрозу.

Інфікований панкреонекроз (ІП) розвивається у 15-70% хворих з некротичним панкреатитом [6, 7, 84, 238, 280, 413, 418, 458, 475, 492]. Смертність при ІП в середньому зростає з 10-15% до 20-45%). За повідомленнями деяких дослідників її рівень може досягати 80% [87, 95, 114, 175, 384, 406, 411]. У таких пацієнтів збільшується час перебування в стаціонарі, ускладнюється лікування та зростає його вартість.

Зважаючи на це проблема профілактики інфікування некрозу при гострому некротичному панкреатиті набуває особливої актуальності. Розробка та вдосконалення методів профілактики ІП неможливі без встановлення патогенетичних механізмів розвитку та покращення діагностики захворювання. І, хоча патогенез ІП на сьогодні остаточно не з'ясовано, інтенсифікація досліджень в цьому напрямку, яка спостерігається в останні роки, дає надію на вирішення проблеми профілактики ІП в недалекому майбутньому.

1.1. Патогенетичні особливості інфікованого панкреатиту

Власне інфікований панкреатит (ІП) це наявність бактерій у некротичних масах підшлункової залози [113, 118, 145, 232, 237, 381]. Найчастіше він розвивається в пізній фазі захворювання на 14 - 20 добу від

початку перших ознак гострого панкреатиту. Вирізняють первинний і вторинний ІІ. Первинний ІІ розвивається під впливом ендогенних факторів і є предметом нашого огляду, в той час як вторинний ІІ розвивається після екзогенного інфікування некрозу в ході інтервенційних процедур та оперативних втручань [18, 245, 246]. На сьогодні чітко встановлено фактори, що сприяють розвитку ІІ. Зокрема, доведено, що частота первинного інфікування некрозу прямо пропорційно залежить від його об'єму. Ряд авторів вважають, що частота інфікування масивного панкреонекрозу може досягати 100% [33, 192, 193, 206, 288]. Іншим суттєвим фактором ризику розвитку локальних ускладнень гострого панкреатиту в тому числі ІІ є надмірна вага у пацієнта [381]. Нез'ясованими до кінця залишаються інтимні патофізіологічні механізми розвитку ендогенного ІІ. Результати досліджень останніх років, однак, демонструють суттєвий прогрес в цьому напрямку.

Більшість дослідників зараз схиляються до думки, що інфікування некротичних маса підшлункової залози (ПЗ) відбувається внаслідок транслокації бактерій з кишечника. Бактеріальній транслокації (БТ) передують порушення моторики шлунково-кишкового тракту і, як наслідок - надмірне розмноження мікроорганізмів кишечника [250, 474]. БТ з кишечника в некротичні маси ПЗ відбувається трьома основними шляхами: лімфогенним, гематогенним і трансмуральним. Крім того певне значення в БТ відіграють дуодено-біліарний панкреатичний рефлюкс та мікроперфорації поперечної ободової кишки. Існує поняття про транслокацію бактеріальних ендотоксинів при гострому некротизуючому панкреатиті [192, 264].

Вважається, що розвитку БТ може сприяти імунодепресія та порушення бар'єрних функцій слизової кишечника, які розвиваються під час ранньої фази захворювання (перші 2 тижні) [205, 357]. Важливу роль в патогенезі ІІ також відіграє апоптоз та його співвідношення з процесом некрозу. Молекулярно-біологічні механізми всіх цих процесів перебувають в складних причинно-наслідкових зв'язках один з одним та з іншими процесами в організмі. Розглянемо сучасні погляди на перебіг та взаємозв'язки цих процесів більш

детально.

Результати нещодавніх досліджень показали, що при гострому некротичному панкреатиті розвивається дисбаланс системи цитокінової регуляції.

За даними більшості сучасних досліджень прозапальні та регуляторні цитокіни відіграють ключову роль в патогенезі гострого панкреатиту. [21, 28, 38,61, 73, 76, 182, 209]. Крім цього існують дані про значну роль цитокінів у формуванні панкреонекрозу, а при поступленні у загальний кровоплин (при трансформації місцевої запальної реакції у системну) – у розвитку синдрому інтоксикації та полі органної недостатності [101, 164, 182,206]. Доведено, що саме дисбаланс прозапальних та регуляторних цитокінів у бік перших потенціює запальний процес у підшлунковій залозі [218].

Вважається, що ведучим механізмом прозапальної дії цитокінів є дисбаланс між IL-1 β та антагоністом рецептора IL-1 (IL-1Ra), який конкурує з IL-1 за його мембранні рецептори [22, 38, 75, 140, 170, 168, 198, 241, 260, 300, 354, 419, 479].

За даними Fang B.W. et al, за ступенем дисбалансу між IL-1 β та IL-1Ra можна прогнозувати тяжкість перебігу НП [272]. В дослідженнях Mayer J. et al., що визначали рівні IL-1 β та IL-1Ra у 51 пацієнта з ГДП протягом 7 днів, показано, що дисбаланс мав місце хворих з тяжким протіканням та несприятливим розрешенням панкреатиту [395].

IL-2, визнаний одним з основних імунорегуляторних медіаторів імунної системи, що утворюється виключно Т-хелперами першого типу [34]. Він відіграє роль ростового фактору, активатору Т- та В-лімфоцитів, натуральних кіллерів та підтримує розвиток лімфокін-активованих кіллерів. Зв'язуючись з рецептором IL-2R на поверхні Т-лімфоцитів, IL-2 викликає проліферацію клітин [240]. Дослідження продукції IL-2 та IL-2R при НП представлені в поодиноких роботах [168, 200, 225]. Так, в експериментальній моделі НП на щурах відмічено підвищення рівня IL-2 та IL-2R [225]. І, навпаки, за даними Wereszczynska-Siemiatkowska та співав., у хворих на НП не було підвищення

сироваткового рівня ІЛ-2 [243].

ІЛ-6 продукується моноцитами, фібробластами, ендотеліоцитами, макрофагами, лімфоцитами, еозинофілами після стимуляції. Окрім стимуляції синтезу білків гострої фази гепатоцитами, він діє як фактор росту для зрілих В-лімфоцитів та індукує їх перетворення в плазмоцити. Визначено, що ІЛ-6 відіграє основну роль в ініціації місцевого запального процесу у системну запальну реакцію з розвитком інтоксикації та синдромом поліорганної недостатності [63,73, 150, 164,193,206, 221, 225]. Відносно низький рівень ІЛ-6 у крові пацієнтів з НП асоціюється із сприятливим клінічним перебігом захворювання [223].

В дослідженнях Kimura et al., на моделі НДП відмічено збільшення плазмових концентрацій ІЛ-6 в 1-шу добу до $16,6 \pm 2,06$; $73,0 \pm 15,6$ та $235,5 \pm 26,31$ пг/мл відповідно до ступеню важкості. На другу добу автори відмітили прогресуюче збільшення рівнів ІЛ-6 до $18,92 \pm 3,28$; $100,17 \pm 11,56$ та $438,2 \pm 71,5$ пг/мл причому відповідні концентрації корелювали з підвищенням плазмових концентрацій С-реактивного протеїну, у той час як достовірних змін панкреатичної ліпази не було. На основі отриманих результатів автори зробили висновок, що ІЛ-6 є маркером тяжкого ступеню НП [355].

Підвищення плазмової концентрації ІЛ-6 в гостру фазу пошкодження ПЗ відмічалось як в експерименті на щурах, так і в клінічних спостереженнях при панкреонекрозі [225, 258, 509]. Отримані дані вказують, що чутливість визначення ІЛ-6 при панкреонекрозі складає 100%, специфічність -20%, прогностичне значення – 55%. За даними Pezzilli та співав., чутливість визначення ІЛ-6 у першу добу НП по відношенню до прогнозу захворювання складає 87,5%, специфічність – 83,3%, точність – 85,5% [437]. Таким чином, визначення сироваткового ІЛ-6 в перші 24 години після дебюту НП може мати велике значення для прогнозу захворювання [40].

Інтерлейкін-8 – фактор хемотаксису нейтрофілів та нейтрофіл-активуєчого протеїну, продукується активованими моноцитами та макрофагами. Підвищення ІЛ-8 спостерігається у хворих з панкреонекрозом,

при цьому він виступає не тільки як маркер тяжкості панкреатиту, але й як основний фактор активації системних запальних реакцій [259]. В цілому, при ранньому підвищенні концентрації ІЛ-8 у сироватці крові з високим ступенем достовірності можна прогнозувати поліорганну дисфункцію [5].

Osman M.O. et al., при веденні моноклональних антитіл до ІЛ-8 у експериментальному дослідженні спостерігали достовірне зниження експресії ІЛ-8 та TNF- α і зменшення частоти ураження легень при НП. У той же час, введення моноклональних антитіл до ІЛ-8 не змінювало частоту розвитку панкреонекрозу та не впливало на концентрацію амілази, ліпази, кальцію та глюкози крові. Авторами визначена ініціююча роль ІЛ-8 у прогресуванні НП та розвитку його системних ускладнень [428].

ІЛ-10 – протизапальний цитокін з імуносупресивною та протизапальною активністю. Продукується Т-хелперами 2-го типу, активованими моноцитами, тучними клітинами. Він інгібує синтез цитокінів, є кофактором диференціювання для цитотоксичних Т-клітин. ІЛ-10 підтримує ріст В-клітин та бере участь в їх диференціюванні [33, 102]. Ендогенний ІЛ-10 контролює продукцію TNF- α та відіграє проєктивну роль в місцевих та системних проявах НП [457].

Протизапальні ефекти ІЛ-10, що спостерігаються на клітинному рівні, можуть керувати імунною та запальною реакцією, тому досить перспективною є розробка синтетичних аналогів ІЛ-10, оскільки отримані препарати можуть мати як імуномодельючу, так і протизапальну дію [240]. За експериментальними даними введення 10000 Од ІЛ-10 після індукції НП сприяло збільшенню тривалості життя до 45%, у той час як в групі без терапії ІЛ-10 летальність складала 100% [241]. Введення щурам ІЛ-10 при індукованому НП достовірно зменшує рівень амілаземії та плазмових концентрацій ІЛ-1 та ІЛ-6 [240, 290].

Дані про експериментальне використання ІЛ-10 у людини протилежні. Так, за результатами досліджень Dumont J.A. et al., введення 8 мкг/кг рекомбінантного ІЛ-10 перед ЕРХПГ неефективно як профілактика

реактивного панкреатиту [102]. У той же час існують дані про ефективність такої профілактики за 30 хвили до ЕРХПГ [95].

В дослідженнях Jin C. et al., було доведено, що клітини ПЗ є джерелом ІЛ-10, який викидається у відповідь на запалення чи некроз ПЗ [346]. Авторами визначено, що транскрипція матричної РНК ІЛ-10 позитивно корелювала з рівнем ІЛ-10 у плазмі крові та концентрацією ІЛ-10 у тканинах ПЗ [146]. За даними Brivet F.G. et al., у хворих з тяжким протікання панкреатиту відмічено достовірне збільшення плазмових концентрацій ІЛ-10 у всіх випадках із середнім значенням $92,0 \pm 15$ пг/мл, хоча достовірно по його рівню визначити ефективність лікування було неможливо [230].

За даними Simovic M.O. et al., вищі концентрації ІЛ-10 у крові, ніж рівні ІЛ-6 та ІЛ-8 і, відповідно, підвищення коефіцієнтів ІЛ-10/ ІЛ-8 та ІЛ-10/ ІЛ-6, супроводжується кращими клінічними результатами лікування та сприятливим прогнозом панкреатиту [223]. За експериментальними даними Van Laethem J.L. et al., системна експресія ІЛ-10 корелює із тяжкістю НП, а нейтралізація ендogenous ІЛ-10 суттєво підвищує тяжкість протікання НП [238].

Фактор некрозу пухлини альфа викликає пошкодження ендотелію із зниженням антикоагуляційної активності та збільшенням тромбогенного потенціалу, підсилює синтез білків гострої фази та пригнічує активність цитохрому Р-450, підсилює активність макрофагів та синтез ними ІЛ-1 та ІЛ-6 [260]. За даними Exley A.R. et al., існує достовірна різниця плазмових рівнів TNF- α у хворих на НП з різною етіологією.

На фоні стандартної терапії на 5-ту добу від початку захворювання автори відмічали зниження рівня TNF- α в групі хворих з алкогольним панкреатитом та підвищення – у хворих з біліарним панкреатитом. Це вказує на можливість диференційної діагностики різних етіологічних форм НП за допомогою дослідження плазмових концентрацій TNF- α [268].

Дослідження, що були направлені на вивчення патофізіології ГП, показали, що при НП відбувається гіперпродукція не ферментативних

секреторних білків ПЗ. Одним із них є –панкреатит-асоційований білок (ПАБ), який був отриманий у чистому вигляді з панкреатичного соку у 1988 році [2, 185]. При нормальних концентраціях ПАБ не розвивалися ускладнення та мали місце коротші строки госпіталізації. Концентрація ПАБ була достовірно вище у хворих на панкреонекроз [338]. В дослідженнях чутливість, специфічність, та точність діагностики панкреатиту шляхом визначення ПАБ становили 100%, 94% та 97% відповідно. Хоча за даними Barauskas et al., сироваткова концентрація ПАБ не дозволяє диференціювати середній та тяжкий ступені гострого панкреатиту краще, ніж СРБ [186].

Трипсиногени – панкреатичні протеази, які запускають ауто каталітичний каскад, що характеризує НП. Пептид активації трипсиногену (ПАТ) – амінопептид, що утворюється при переході трипсиногену у трипсин. При ГДП проходить активація трипсиногену в ПЗ, що призводить до секреції його в сечу, кров та черевну порожнину. Таким чином, ПАТ, на думку ряду дослідників, найкращий та самий ранній маркер НП [184]. Концентрація ПАТ корелює з тяжкістю хвороби. Чутливість, специфічність, позитивність та негативність у диференціації середнього та тяжкого ступеню важкості складають, відповідно: 58%, 73%, 39% та 86%. Ці ж критерії за даними дослідження АРАСНЕ II відповідають 56%, 64%, 30% та 85% [182].

Banks et al., прийшли до висновку, що сироваткова концентрація α 2-макроглобуліну зменшується при тяжкому ступені НП і має безпосередній зв'язок з панкреонекрозом. Але цей маркер може бути інформативним лише перші три доби захворювання [185].

При вивченні фактору росту гепатоцитів (ФРГ), Ueda et al., показали, що сироваткова концентрація ФРГ у 9 разів вище у пацієнтів з НП, ніж у здорових пацієнтів. ФРГ – сильний мітоген гепатоцитів щурів та трофічний фактор регенерації печінки. Механізм підвищення концентрації на сьогоднішній день залишається нез'ясований, але доведено його ефективність у прогнозуванні тяжкості НП [278].

Лактат дегідрогеназа (ЛДГ) – є одним з 11 критеріїв шкали Ranson. За

даними Chen та співавт., тільки ЛДГ-4 та ЛДГ-5 мають клінічне та прогностичне значення і збільшуються в процесі захворювання. ЛДГ-4 – єдина ізоформа, яка може диференціювати середню та тяжку ступінь важкості [337].

Тяжкість НП можна оцінити за допомогою неоптерину – маркеру активації макрофагу. Макрофаги – один з різновидів клітин, що активуються протягом захворювання на НП. В дослідженнях Uomo et al., концентрація неоптерину у сироватці була вище при тяжкому панкреатиті у першу добу, хоча не корелювала із значеннями IL-6 та TNF- α [499].

Mora et al., виявили кореляцію між нейтрофільною еластазою та неоптерином у перші 48 годин захворювання у пацієнтів з тяжким панкреатитом та панкреатитом середнього ступеню важкості. Необхідно відмітити, що неоптерин не мав переваг над нейтрофільною еластазою у прогнозуванні протікання захворювання: чутливість та специфічність нейтрофільної еластази – 77% та 92% відповідно. Для неоптерину ці показники склали 21% та 93% [385].

Доведено, що диференціація ступеню тяжкості панкреатиту вище при використанні неоптерину (чутливість 80% та специфічність 100%), ніж при використанні СРБ (70% та 87%)[387].

За даними самим раннім маркером ГДП є нейтрофільна еластаза. Її поява у сироватці передуює появі СРБ [195, 278, 338, 498, 512].

Функціональна недостатність імунної системи, яка характеризується зниженням концентрації IL-2 в плазмі крові та гіперпродукцією про-запальних цитокінів. Цей процес супроводжується також підвищенням концентрації NO та інтенсифікації апоптозу імунокомпетентних клітин (Т- і В-лімфоцитів), порушенням їх співвідношення та зменшенням абсолютної кількості в крові і, як наслідок, ще більшим зниженням антибактеріального захисту та розвитком БТ. Важливу роль в цих процесах може відігравати також системна активація перекисного окислення ліпідів у тканинах організму [43, 73].

Патофізіологічні механізми порушення бар'єрних функцій слизової оболонки кишечника вирізняються більшою складністю та заплутаністю. Так в ендотеліюцитах мікроциркуляторного русла слизової оболонки кишечника виявлено цитокінові рецептори, які також присутні в мікроциркуляторному руслі ПЗ. Вважається, що саме ці рецептори приймають участь в ушкодженні ентерального бар'єру при некротичному панкреатиті.

Крім того доведено, що при НП в ендотеліюцитах капілярів слизової оболонки кишки відбувається активація індукцибельної NO-синтази і посилення продукції NO цими клітинами. NO призводить до порушення місцевої мікроциркуляції слизової оболонки кишки і, як наслідок до ішемічного її ушкодження (так зване NO-залежне ушкодження кишки) [374, 444].

Активація індукцибельної NO-синтази при цьому відбувається під впливом некротизуючого фактора пухлин альфа (TNF- α), в посиленні синтезу якого основна роль належить так званому транскрипційному ядерному фактору κB (NF- κB). NF- κB контролює велику кількість генів, пов'язаних з імунною відповіддю та запальною реакцією. До того ж NF- κB приймає участь в молекулярних механізмах розвитку некрозу та апоптозу клітин ПЗ. Так, NF- κB може прискорювати апоптоз ацинарних клітин ПЗ шляхом запуску каспазного каскаду опосередковано через TNF- α [389].

Взаємодіючи з одними і тими ж клітинними рецепторами, TNF- α поряд з апоптозом може активувати також процес некрозу. В експериментах на тваринах було показано, що апоптоз порівняно з некрозом є більш прийнятним для організму механізмом клітинної смерті ацинарних клітин, а перевага апоптозу над одними і тими ж клітинними рецепторами зменшує важкість захворювання. Крім місцевих міжклітинних молекулярних механізмів процеси апоптозу та некрозу перебувають під контролем ендокринної системи.

Muller et al. показали, що порушення балансу апоптозу та некрозу ацинарних клітин ПЗ відбувається внаслідок розвитку відносної недостатності

ендокринної функції наднирників, яка виникає в дебюті гострого панкреатиту [412]. Таким чином сучасне ставлення до ролі апоптозу в патогенезі гострого панкреатиту взагалі та ІІ зокрема, а також до механізмів активації самого апоптозу неоднозначне та містить багато протиріч.

З одного боку апоптоз імунокомпетентних клітин сприяє імунодепресії, а NF-κB запускає каскад реакцій, які спричиняють пошкодження слизової оболонки кишки, що в сумі призводить до БТ і розвитку ІІ, з іншого боку NF-κB запускає каскад реакцій, які призводять до апоптозу ацинарних клітин при ГП, що значно полегшує перебіг захворювання, зменшує об'єм некрозу а отже і вірогідність розвитку ІІ.

Поряд із молекулярно-біологічними механізмами пошкодження кишкового бар'єру також є дані про біофізичні механізми такого пошкодження. Так пошкодженню слизової оболонки кишки при некротизуючому панкреатиті може сприяти розвиток абдомінального компартмент-синдрому (підвищення внутрішньочеревного тиску вище 25 мм рт. ст.). При цьому порушується мікроциркуляція у внутрішніх органах і в тому числі у слизовій оболонці кишківника, що призводить до її ішемічного ушкодження [426].

Особливості бактеріальної мікрофлори ІІ здійснюють суттєвий вплив на перебіг та прогноз захворювання. їх необхідно враховувати в ході діагностики та профілактики ІІ. До недавнього часу бактеріальний спектр ІІ складали переважно грам-негативні бактерії кишечника (E. coli - 45%, Klebsiella - 11%, Pseudomonas - 6%, Proteus - 5% та ін.). Однак в останні десять років дослідники відмічають поступову зміну складу інфікуючої мікрофлори в бік грам-позитивних мікроорганізмів (Enterococcus - 23%, Staphylococcus epidermidis - 20%), Staphylococcus aureus - 11% та ін.) [398, 428, 459, 463, 473].

Більшість дослідників основною причиною цієї зміни вважають широке неконтрольоване застосування антибіотикопрофілактики при гострому панкреатиті [374]. Відзначається також підвищення частоти виникнення

грибкової інфекції панкреонекрозу, зокрема грибами роду *Candida*. За останні 20 років частота розвитку кандидозного ПП зросла з 7% до 12-35% і в ряді досліджень до 74% пацієнтів з ПП [244, 245, 247, 316, 326, 331, 405]. Показано, що факторами ризику розвитку грибкової інфекції панкреонекрозу є часті, тривалі курси прийому антибіотиків та тривала постановка центрального венозного катетеру у таких пацієнтів.

Доведеною та загально визнаною є здатність грибкової інфекції підвищувати смертність у пацієнтів з ПП [233, 425]. Беззаперечною також вважається думка про погіршення прогнозу при інфікуванні панкреонекрозу *Staphylococcus epidermidis*, метицилін-резистентними і полірезистентними до антибіотиків бактеріями [2, 8, 30, 153, 169, 428, 441]. Результати ряду нещодавніх досліджень, однак, спонукають до зміни загальноприйнятої думки відносно прогнозу ПП.

Так, De Waele et al. показали, що присутність антибіотикорезистентних бактерій в панкреонекрозі не призводить до підвищення смертності [245]. Дослідження Connor et al., в якому було проаналізовано результати лікування 73 пацієнтів з панкреанекрозом за період з 1996 до 2003 років, також показало, що присутність в ПП антибіотикорезистентних бактерій порівняно з чутливими до антибіотиків не пов'язано з підвищенням смертності [233]. Більше того автори показали, що лише наявність грибкової, а не будь-якої бактеріальної інфекції панкреонекрозу, достовірно пов'язане з підвищення смертності у пацієнтів з ПП [330]. Необхідно однак зазначити, що ці дослідження є ретроспективними і їх результати потребують перевірки в більш контрольованих проспективних, багаточентрових дослідженнях на значних за розмірами групах пацієнтів.

Amico et al. акцентують увагу на інших мікроорганізмах, які здатні інфікувати панкреонекроз, а саме - анаеробах. Розвиток анаеробної інфекції панкреонекрозу пов'язаний з високою летальністю таких пацієнтів [177].

Анаеробна флора виділяється лише в 1-3% випадків ПП, однак її роль в розвитку ПП недооцінюється. Так, томографічні ознаки анаеробної інфекції

панкреонекрозу (екстралюмінальні пухирці газу) виявляються значно частіше (у 3,7-12,5%), а низький рівень виділення анаеробів може бути пов'язаний з недотриманням всіх правил одержання і культивування цих бактерій [177, 183, 222, 223, 230, 495].

Інфікування панкреонекрозу іноді можуть здійснювати мікроорганізми, котрим не властива патогенна активність. Цікавий факт повідомляє Z'Graggen, який описує випадок ІІ у імунокомпетентного пацієнта, викликаний бактеріями *Lactobacillus paracasei* [517]. Цей факт свідчить про необхідність більш обережного ставлення до застосування пробіотиків у пацієнтів з некротизуючим панкреатитом.

1.2. Сучасна діагностика інфікованого некротичного панкреатиту

Сучасна діагностика ІІІ. Розвиток ІІІ клінічно характеризується посиленням болів у животі, лихоманкою, лейкоцитозом із зсувом лейкоцитарної формули вліво та ознаками поліорганної недостатності. Специфічних ознак або симптомів, які б дозволили диференціювати стерильний панкреонекроз від інфікованого, немає. Саме тому провідна роль в діагностиці ІІІ належить інструментальним методам дослідження.

„Золотим стандартом“ специфічної діагностики ІІІ в світі на сьогодні є тонкогolgкова пункційна аспіраційна біопсія (ТПАБ) панкреонекрозу під КТ або УЗ контролем з подальшим бактеріологічним дослідженням аспірату [224, 284, 297, 298, 322, 346, 450]. Застосування цього методу рекомендується Міжнародною Асоціацією Панкреатології та національними асоціаціями панкреатологів провідних країн світу як єдиний надійний спосіб діагностики ІІІ. Протягом останніх десятиліть чутливість ТПАБ досягла 90%, специфічність -79% а точність -84%) [330].

Ряд дослідників, однак, показують що в діагностиці ІІІ цьому методу майже не поступається КТ та її модифікації: спіральна КТ, мультidetекторна КТ [183, 230, 233,495, 515]. Цінність КТ особливо яскраво проявляється при

діагностиці анаеробної інфекції панкреонекрозу. Загальноновизнано, що патогномонічним КТ-симптомом анаеробної інфекції є наявність пухирців екстралюмінального газу в некротизованій підшлунковій залозі або перипанкреатичній рідині. Крім того КТ може бути використана для одночасного дослідження інших органів та порівняння результатів цього дослідження з клінічними і лабораторними даними. Оцінки співвідношення цих показників за кількісними КТ індексами важкості панкреатиту дозволяє визначити прогноз пацієнта та вірогідність розвитку у нього ІІ [183, 222, 330, 462].

Попри високу специфічність та чутливість інструментальних методів діагностики ІІ вони, однак потребують дорогого обладнання та досвідченого персоналу, крім того при їх застосуванні завжди є ризик виникнення таких ускладнень як кровотеча та ятрогенне інфікування панкреонекрозу. Таким чином широке застосування ТПАБ та КТ у пацієнтів з клінікою ІІ недоцільне. Вирішення цієї проблеми на думку Dambrauskas полягає у впровадженні в практику порівняно дешевих та простих скринінгових лабораторних методів визначення специфічних біохімічних маркерів ІІ у таких пацієнтів. Подібний підхід дозволить виділити групу пацієнтів з високою вірогідністю розвитку ІІ для подальшого підтвердження діагнозу інструментальними методами. Обмеження кількості досліджуваних пацієнтів також знизить частоту ятрогенних ускладнень, суттєво скоротить затрати на діагностику ІІ і разом з тим збереже високу її точність [239].

Так, одним із ефективних маркерів попередньої діагностики ІІ є С-реактивний білок (СРБ) плазми крові. Рівень СРБ суттєво підвищується і досягає діагностичних концентрацій протягом перших 3-4 днів від початку захворювання. Оптимальна діагностична концентрація СРБ складає 300 мг/л чутливість якої досягає 83%, специфічність - 78% а точність - 84% [457]. Ще більш показовим раннім маркером ІІ є інтерлейкін-6 (IL-6). Концентрації IL-6 в плазмі крові підвищуються як у пацієнтів із стерильним некрозом, так і з ІІ,

однак у останніх вони достовірно вищі [369, 386].

Проте, за результатами нещодавніх досліджень найбільш цінним маркером ранньої діагностики ІП вважається прокальцитонін (РСТ). Доведено, що рівень РСТ в плазмі крові при ІП вже на першому тижні захворювання досягає вищих концентрацій ($8,5 \pm 4,8$ нг/мл) порівняно із стерильним некрозом ($<1,2$ нг/мл). Крім того, рівень ПКТ більш точно корелює з важкістю бактеріальної/грибкової інфекції некрозу порівняно з СРБ.

Оптимальна діагностична концентрація ПКТ складає 1,8 нг/мл (чутливість - 94%, специфічність - 91%, точність - 92%) [386, 447, 513]. Ще більш точним в ранній діагностиці ІП може бути одночасне визначення концентрацій ІЛ-6 та РСТ в плазмі крові [457].

З метою раннього прогнозування розвитку ІП поряд з визначенням біохімічних маркерів запропоновано і широко застосовується ряд систем кількісної оцінки важкості захворювання (APACHE II, Ranson, Imrie та ін.). Провідні дослідники, однак, стверджують, що ці системи не є достатньо точними для того щоб достовірно передбачати розвиток ІП [239, 280, 367, 467].

Таким чином, в діагностиці ІП на сьогодні пріоритетним є поступовий перехід від дорогих інвазивних до більш простих і безпечних неінвазивних лабораторних методів дослідження. Проте перевага вищезазначених інвазивних методів у діагностиці ІП зараз лишається беззаперечною.

1.3. Профілактика інфікування некрозу

Профілактика інфікування некрозу при гострому некротизуючому панкреатиті є однією з найважливіших проблем хірургії. В основі профілактичних методів, що використовуються сьогодні лежать сучасні уявлення про патогенез ІП. Дослідження профілактики ІП проходять в двох напрямках. Перший, прикладний, спрямований на вивчення ефективності вже існуючих методів профілактики та оптимізації їх застосування в клініці.

Другий, експериментальний, має на меті розробку та впровадження в клінічну практику нових специфічних методів профілактики ІП, дія яких спрямовуватиметься на більш тонкі механізми патогенезу ІП [135, 190, 237, 243, 246].

Розглянемо кожний з цих напрямків дослідження окремо. Так в прикладному напрямку досліджень найбільш дискутабельним і неоднозначним на сьогодні в світі є питання про антибіотикопротекцію (АП). Вважається, що профілактичне використання антибіотиків широкого спектру дії у пацієнтів з некротизуючим панкреатитом запобігає надмірному розростанню бактеріальної мікрофлори в паретичному кишечнику і тим самим попереджає БТ.

Результати численних клінічних досліджень показують, що застосування АП у пацієнтів з тяжким некротичним панкреатитом запобігає переходу стерильного некрозу в інфікований, однак зниження при цьому рівня смертності у таких пацієнтів залишається недоведеним [86, 107, 118, 353, 394, 432].

Разом з тим, єдине на сьогодні клінічне дослідження, що відповідає всім вимогам доказової медицини, проведене Isenmann R. et al. показало, що застосування АП не призводить до достовірного спектру дії у пацієнтів з некротичним панкреатитом, запобігає надмірному розростанню бактеріальної мікрофлори в паретичному кишечнику, і тим самим зменшує частоту виникнення ІП [335].

В останньому найбільш повному мета-аналізі результатів основних контрольованих клінічних досліджень АП, проведеному Mazaki et al. також показано, що АП достовірно не зменшує частоту ІП та госпітальну смертність при цьому захворюванні [398, 399]. Таким чином, погляди сучасних дослідників щодо ефективності застосування АП, розділились. АП тим часом, продовжує широко застосовуватись в клініці, що підтримується директивами по лікуванню ГП Міжнародної Асоціації Панкреатології [201, 366, 496].

Розповсюджене застосування АП при важкому гострому панкреатиті призводить до суперселекції резистентних мікроорганізмів та грибків роду *Candida*, що суттєво впливає на прогноз захворювання. За оцінками ВООЗ подібні зміни мікрофлори не лише при ІІ, а й інших хірургічних захворюваннях завдяки застосуванню АП набувають ознак епідемії [192, 193, 195, 201, 202, 247, 316].

Для зниження частоти таких ускладнень АП пропонується відмовитися від системного введення антибактеріальних засобів і обмежитися селективною деконтамінацією кишечника (СДК) [203, 514]. В останніх клінічних дослідженнях СДК показано достовірне зменшення частоти ІІ та пов'язаної з ним летальності. До того ж не було відмічено розвитку антибіотикорезистентності у цих пацієнтів [192, 194].

Японськими дослідниками запропонована інша альтернатива системному введенню антибіотиків. Вони вважають, що найбільш ефективним і безпечним способом АП є тривала селективна черезкатетерна інфузія комбінації антибіотиків та інгібіторів протеаз в артеріальний басейн ПЗ (найчастіше *a.mesenterica sup.*). Зараз тривають рандомізовані контрольовані дослідження цього методу, результати яких дозволять остаточно визначити його ефективність в профілактиці ІІ [61, 113, 119, 244, 245, 404, 487, 488].

Окремим питанням є підбір оптимального антибактеріального препарату для АП. Такий препарат повинен мати відповідний спектр антимікробної активності та здатність накопичуватись в тканині ПЗ. В більшості розглянутих нами досліджень автори використовували препарати з груп карбапенемів, фторхінолонів та цефалоспоринів, найчастіше це були імipенем або комбінація ципрофлоксацину з метронідазолом [181, 188, 396, 418, 490, 491].

Предметом дискусії також є питання оптимальної тривалості АП [243, 252, 317, 396, 423, 467, 484]. З усього видно, що АП дійсно є контраверсійним методом в будь-якій із свої складових. Не виникає, однак, сумнівів у

необхідності проведення подальших контрольованих досліджень АП, результати яких дозволять остаточно визначити роль антибіотиків в профілактиці ПП.

Поряд з АП зараз активно вивчаються й інші способи профілактики ПП. Так, остаточно доведено здатність раннього тотального ентерального харчування (ТЕХ) захищати слизову оболонку кишечника від ушкодження і достовірно зменшувати частоту розвитку ПП та смертність від нього [262, 265, 407, 499].

Нутритивна підтримка – процес забезпечення повноцінного харчування за допомогою методів, що відрізняються від звичайного прийому їжі. Цей процес включає ентеральне зондове харчування, часткове чи повне парентеральне харчування. Відсутність повноцінного поступлення поживних речовин природним шляхом призводить до бактеріальної контамінації тонкої кишки з надлишковим бактеріальним ростом. Тривала відсутність чи обмеження ентерального харчування призводить до надлишкової атрофії слизової оболонки та значних імунних зрушень [116, 175, 256].

До нещодавна проблема штучного харчування хворих на ГДП вирішувалася виключно прентеральним шляхом. Рекомендували щоденні в/в інфузії амінокислотних розчинів ("Поліамін", "Аміностерил", "Аміноплазмаль") у об'ємі до 1,0 л на добу; концентровані розчини глюкози з інсліном та електролітами від 1,5 до 2,0 л; жирові емульсії ("Ліповеноз", "Інтраліпід") від 0,5 до 1,0 л на добу [125].

На думку Філіна В.І., Костюченка А.Л. (1994), призначення хворим на ГДП в/в жирових емульсій відіграє потрійну роль. По-перше, ліпіди є важливим джерелом енергії для організму в умовах вираженої толерантності до глюкози. По-друге, введені у кровоплин жирні кислоти є своєрідною "мішенню" для циркулюючої ліпази. По-третє, по механізму зворотнього зв'язку пригнічується зовнішньосекреторна функція самої ПЗ [84].

Доведено, що призначенням тільки парентерального харчування повністю компенсувати катаболічні витрати неможливо [53, 79, 115, 116, 435].

Це пов'язано з тим, що у хворих на ГДП при тривалому повному парентеральному харчуванні спостерігається бактеріальна транслокація через атрофовану стінку тонкої кишки, в результаті чого можуть розвинутися гнійні та септичні ускладнення [121, 125, 238, 327].

Мета-аналіз результатів контрольованих клінічних досліджень ефективності ТЕХ та тотального парентерального харчування (ТПХ) в профілактиці ІП проведений Marik et al. показав, що застосування ТПХ, на думку авторів, може посилювати імуносупресію, сприяти потенціюванню цитокінових каскадів і збільшувати вірогідність виникнення ІП [390].

Ентеральне зондове харчування більш фізіологічне, сприяє нормальному функціонуванню тонкої кишки, попереджує атрофію війок тонкокишкового епітелію, збільшує кровоплин в мезентеріальних судинах та створює функціональний спокій для ПЗ [261, 299].

Існує три основні фази екзокринної стимуляції ПЗ: церебральна, шлункова та кишкова. Перша фаза секреції ПЗ – складнорефлекторна. Вона починається з моменту сенсорного сприйняття харчового подразника. Шляхом стимуляції блукаючого нерва відбувається синтез ферментів та бікарбонатів. Друга – фаза панкреатичної секреції починається з моменту поступлення їжі в шлунок. Розтягнення фундального та пілоричного відділів шлунку призводить до стимуляції аферентних волокон блукаючого нерву, що викликає збільшення виділення ферментів ПЗ, бікарбонатів та води. Заключна фаза (кишкова) починається з поступлення хімусу у дванадцятипалу кишку та опосередковується місцевими гормонами слизової оболонки - секретином та холецистокініном. Секретин збільшує секрецію води, бікарбонатів, натрію, калію та хлоридів епітелієм протоків ПЗ. ЖК стимулює ацинарні клітини, що синтезують протеолітичні (трипсин, хімотрипсин, еластазу, карбоксипептидазу А та В), ліполітичні (фофсоліпзу А, карбоксил естеразу), амілолітичні ферменти [123, 299, 303, 344].

При ентеральному харчуванні через назоєюнальний зонд, який встановлений на 40 см дистальніше зв'язки Трейтца, всі три фази екзокринної

стимуляції виключаються [350].

Виключення дуоденального пасажу знижує ентеропанкреатичну стимуляцію, викид антрального гастрину, секрецію соляної кислоти і, відповідно, секретину, який підсилює гідрокінетичну функцію ПЗ та жовчоутворення [53]. За даними Namvas J. et al., повільне постійне надходження харчових сумішей в голодну кишку через назоінтестинальний зонд суттєво не підвищує об'єм панкреатичної секреції та секрецію бікарбонатів [310].

Вуглеводні мономерні компоненти такого харчування всмоктуються у щіткові кайми етероцитів без секреторного напруження ПЗ. Відсутність в складі харчової суміші цільного білка зменшує виділення трипсину, так як трипсин, що декретується у кишку, контактує з білком, тому рівень вільного трипсину у кишковому сокові знижується, що викликає підсилення його секреції ПЗ. Поєднане введення вільних амінокислот та найпростіших пептидів збільшує об'єм панкреатичного соку та виділення бікарбонатів, але менше стимулює секрецію ферментів. Максимальний секреторностимулюючий ефект харчових сумішей на ПЗ досягається, коли в складі харчової суміші є жири та продукти жирних кислот. Крім цього, суттєвий вплив на секрецію має осмолярність харчової суміші (800-1100 мосмоль/кг) [350, 421].

На думку Костюченка А. Л., ентеральне харчування можна призначати не раніше, ніж через 3 доби від початку захворювання [82, 84]. У той же час, інші вчені вказують, що навіть у хворих з важкою формою ГП раннє ентеральне харчування (до 3 доби) не має ніяких ускладнень і не погіршує клінічну картину [47, 79, 327].

Однак, існують протипокази до ентерального харчування: парез кишечника, повна тонко- чи товстокишкова непрохідність, блювота висока кишкова нориця, ішемія кишечника, неспроможність міжкишкових анастомозів [2, 63,7,77].

Перспективним є дослідження профілактичної ролі пробіотичних

препаратів, застосування яких, однак, повністю виключає можливість АП [465]. На завершальному етапі зараз перебуває перше велике проспективне подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване мультицентрове дослідження ефективності пробіотикопрофілактики ІІ –PROPATRIA. Метою дослідження є доведення ефективності комбінованого пробіотичного препарату Ecologic®641. За попередніми оцінками PROPATRIA застосування пробіотиків дозволить зменшити частоту ІІ з 50% до 30% [205].

Значний інтерес викликає експериментальний напрямок досліджень профілактики ІІ. Препарати, які перебувають на початкових фазах розробки, діють на молекулярному рівні, запобігаючи запуску біохімічних каскадів, що спричиняють подальший розвиток ІІ на макроскопічному рівні. Великі надії покладають на рекомбінантний активований протеїн С - дротереджид α . Експериментальні дослідження показують, що цей препарат здатний інгібувати активність NF- κ B та зменшувати продукування TNF- α , біохімічних факторів, які відіграють важливу роль в патогенез ІІ [447].

За результатами нещодавнього клінічного дослідження PROWESS проведеного у США дротереджид- α був визнаний ефективним імуномодельючим засобом і рекомендований Департаментом Харчових продуктів та Медичних препаратів США для лікування пацієнтів з важким сепсисом [200, 206].

Проблема ІІ залишається однією з найбільш дискусійних в сучасній хірургії. Разом з тим відзначається суттєвий прогрес у дослідженнях цієї патології. Зокрема на сьогодні вже встановлено основні ланки патогенезу ІІ і запропоновано вірогідні молекулярні механізми їх розвитку. Виявлено особливості бактеріальної флори, яка інфікує панкреонекроз, та визначено динаміку змін її характеру з часом. Краще розуміння етіології та патогенезу ІІ, а також вдосконалення методів його діагностики, дозволяє розробляти нові більш ефективні способи профілактики цього захворювання. Переглядається ефективність та безпечність вже відомих профілактичних методів, зокрема найбільші дискусії точаться щодо застосування АП [430,

441, 459, 463].

1.4. Особливості інтенсивної терапії гострого некротичного панкреатиту

Інтенсивна терапія хворих на НП визначається особливостями розвитку деструктивних та репаративних процесів у ПЗ, проявами едетоксикозу та ПОН [7, 12, 14, 184, 323, 348].

Основними задачами інфузійної терапії, яка використовується у хворих з клінічно вираженим НП, вважається дезінтоксикація, корекція волемії та гемо реології, електролітної рівноваги та кислотно-лужного балансу. Гемодилуція покращує мікроциркуляцію в ПЗ і, відповідно, попереджує розвиток панкреонекрозу. На першому етапі основний об'єм інфузійних середовищ первинні складати колоїдні кровозамінники. Деякі учені вважають оптимальним поєднання декстринів і желатиною 1:1 [9, 15, 220].

Препарати крохмалю (гелофузин, інфукол, оксиамал, волекам) мають ефективну гіповолемічну дію, покращують реологічні властивості крові, мікроциркуляцію у тканинах та функцію нирок, інертні до системи гемостазу. Враховуючи це, їм потрібно надавати перевагу над декстринами, яким властиве порушення функції тромбоцитів та нирок [19, 254, 443].

Після досягнення гемодилуції та відновлення нормального рівня гематокриту (0,43-0,45) можливе використання глюкозованих полііонних розчинів та збалансованих сольових розчинів у співвідношення 2:1. Починають із внутрішньовенного інфузування 7 мл/кг кровозамінників протягом 20-30 хвилин, потім переходять на крапельне введення у дозі 10-15 мл/кг, виходячи із загальної потреби в рідині близько 3,0 л на добу та більше. Кровозамінники вводять під контролем частоти серцевих скорочень та центрального венозного тиску (60-120 мм рт.ст.), діурезу (40-60 мл/год), артеріального тиску (систолічний тиск не нижче 90 мм рт.ст.), дослідження рівня молочної кислоти, вмісту бікарбонату та рН крові. Трансфузія

еритроцитарної маси та свіжозамороженої плазми показані тільки при зниженні гематокриту більше 20% [34, 254, 281].

Після компенсації об'єму циркулюючої крові необхідна кількість інфузії розраховується із кількості сечі, що виділилася, патологічних втрат, перспірації (800-1000 мл) із вирахуванням 500мл ендогенної рідини. Для компенсації лужних резервів вводять розчин бікарбонату натрію з одночасною корекцією гіпохлоремії та алкалозу [32, 34].

Існує думка, що при інфузійній терапії діуретики не показані більшості хворих, тому що олігурія припустима при зникненні гіперволемії та нормалізації функції нирок [98]. І, навпаки, доведено, що тріампур та діакарб зменшують набряк та , відповідно, больовий синдром [32].

Форсований діурез проводиться при відсутності виразних дистрофічних та некробіотичних змін у фільтраційному відділі нефрону та каналцевому апараті нирки, а також при збереженні адекватної реакції системи кровообігу на інфузійне навантаження, гіперволемію та гемодилуцію. В проведенні форсованого діурезу виділяють три етапи: етап гідратації та гемодилуції досягається почерговим введенням в центральну вену сольових кристалоїдних розчинів (Рінгера, Рінгера-Локка, лактасол, ацесоль) та глюкозурованих полііонних розчинів з одночасною стабілізацією об'єму плазми при виразній гіповолемії альбуміном чи протеїном (зрідка реополіглюкіном). Цей етап завершують буферуванням внутрішнього середовища натрію гідрокарбонатом. Етап безпосереднього форсування сечовиділення завершується введенням 15% розчину манніту чи сорбіту у дозі 1,0-1,5 г/кг маси тіла хворого. При відсутності ефекту додатково вводять салуретики у дозі 1-3 мг/кг маси. Детоксикаційний ефект достатньо високий якщо сечовиділення не менше 4-5 мл/кг маси тіла на годину. Третій етап – підтримання діурезу – інфузія полііонних розчинів , підтримка гомеостазу та облік діурезу. Затримка рідини в організмі за один сеанс форсованого діурезу не повинна перевищувати 2% маси тіла хворого [32, 36, 37].

Одночасно враховують необхідність заходів з покращання легеневого газообміну: евакуація плеврального випоту, розвантаження роздутого шлунка, інтенсивна оксигенотерапія [16]. Показами до інтубації та ШВЛ є прогресування дихальних розладів, рентгенологічні ознаки гострого респіраторного дистрес-синдрому, показники $pO_2 < 60$ мм рт.ст., $pCO_2 > 50$ мм рт. ст., зниження рН, $PaO_2/FiO_2 < 200$ на фоні оксигенації, а також ПОН. При тривалій вентиляції виникає необхідність трахеотомії [32, 36, 281, 492].

Пригнічення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози – кардинальне направлення ІТ хворих на ГДП, що дозволяє зменшити протоковий та тканинний тиск та редукцію, забезпечити відносний "функціональний спокій" у перші три доби захворювання

Існують данні, що внутрішньовенне та внутрішньоартеральне введення панкреатичної рибонуклеази у дозі 2-3 мг/кг маси тіла нормалізує біосинтетичні процеси в ациноцитах. Фермент руйнує РНК в панкреацитах, що пригнічує синтез білка і сприяє функціональному спокою ПЗ. Крім цього, препарат знижує ферментну токсемію, зменшує розвиток парапанкреатичних ускладнень [36]. У той же час використання препарату на фоні панкреонекрозу неефективне [57].

На сучасному етапі для зменшення тиску у протоковій системі ПЗ, а також для зменшення шлункової секреції за рахунок пригнічення секреції гастрину використовують синтетичний аналог соматостатину – октреотид [226, 231]. Вважають, що використання синтетичних аналогів соматостатину (сандостатину, октреотиду, соматуліну) може попереджувати деструктивні процеси та розвиток ускладнень панкреатиту [301].

Октреотид нормалізує спланхнічний кровоток, стабілізує мембрани ацинарних клітин, стимулює активність ретикулоендотеліальної системи та відіграє регуляторну роль у модулюванні імунної реакції через апокринні та нейроендокринні канали. Доведена властивість соматостатину блокувати вивільнення цитокінів периферичними мононуклеарними клітинами [226]. Соматулін є першим пролонгованим аналогом природного соматостатину,

якщо дія останнього обмежена кількома годинами, то дія соматоліну пролонговано до 2 тижнів.

Необхідно відмітити, що існують данні, що заперечують ефективність сандостатину у хворих з інфікованою формою панкреонекрозу [176, 179, 504]. Пов'язують це із змінами в судинній системі. Крім цього, при метааналізі ефективності соматостатину та октреотиду зниження показника смертності відмічено лише при лікуванні нативним соматостатином [301].

У перші години захворювання рекомендують використання полівалентного інгібітора протеаз апротиніну (гордокс, контрікал, трасилол), який інактивує циркулюючі панкреатичні ферменти [36, 55, 77, 445]. Велика кількість публікацій вказує на те, що апротонін ефективно знижує активність калікреїну з наступним зменшенням синтезу брадикініну [82, 84, 87, 102]. На думку Маєва І.В., цей механізм дозволяє рекомендувати цей препарат при гіперферментемічних панкреатитах, оскільки даний препарат попереджує "кінінів вибух" у перші години захворювання [96].

Хоча за даними інших дослідників ефективність інгібіторів протеаз сумнівна. Існують дані, що їх ефективність не відрізняється від ефекту плацебо [187, 339]. Більшість досліджень, що проводилися не підтвердили їх терапевтичного ефекту [82, 131]. Виявилось, що атиферментна терапія інгібіторами протеаз не можуть перервати некротичний процес у ПЗ, що почався, не запобігає переходу набрякової форми альтерації у панкреонекроз [51].

Необхідно враховувати побічні ефекти цих препаратів. До них відносять підсилення дихальних розладів за рахунок міорелаксуючого ефекту антипротеаз [131]. Крім цього, пригнічуючи активність трипсину, калікреїну, антипротеази не впливають на активність інших компонентів панкреатичної гіперферментемії, особливо ліпази [176, 182, 184, 187]. Як відомо, саме під впливом ліпази відбувається руйнування фосфоліпідів мембран ацинозних та жирових клітин підшлункової залози, що сприяє некрозу не тільки самої залози, але й парапанкреатичної клітковини [153,

155, 164]. Високоактивна фосфоліпаза A2 у ході альтерації залози гідролізує α -ефірні зв'язки фосфоліпідів, утворює лізофракції, які мають виражені токсичні ефекти. Одночасно відбувається деструкція мембран клітин поза підшлунковою залозою за рахунок циркулюючої ліпази. На думку деяких дослідників, призначення антиферментної терапії при ГДП не тільки економічно недоцільно, але й патогенетично не обґрунтовано [8].

Зменшення панкреатичної секреції можливо при використанні цитостатиків-антиметаболітів – 5-фторурацилу та фторафуру, Ці сполуки вибірково накопичуються в ПЗ, пригнічуючи синтез білків. Вважають, що рання одноразова інфузія 5-фторурацилу у дозі 10 мг/кг маси тіла хворого у поєднанні із іншими компонентами комплексної терапії призводить до регресу клінічних симптомів захворювання та зниження панкреатичної гіперферментемії (амілази, трипсину, амінотрансферази, ЛДГ, γ -ГТП [36, 148].

Для медикаментозного пригнічення альтерації, що направлена на зупинку деструктивних процесів, рекомендують використовувати блокатори Ca^{2+} - каналів та прямі інгібітори ПОЛ. Вони забезпечують гальмування активності ксантиноксидази. Показами для їх призначення є висока активність γ -НП, навіть присутності амілаземії та ліпаземії високий рівень малонового діальдегіду, стабільна синусова тахікардія, при виключенні інших причин зміни ритму серцевих скорочень. У комплексну терапію прогресуючого затяжного НП рекомендують включати верапаміл 10 мг на 20 мл ізотонічного розчину як болюс, потім 25 мг препарату у розведенні крапельно протягом 3-х годин під контролем ЕКГ-монітору. Через 16-18 годин цю дозу можна повторити. Через 2-3 доби від початку терапії призначають ще 15 мг верапамілу [84, 118, 122]. Така терапія, за даними Гринева Н.В., у поєднанні із унітіолом (5 мл тричі на добу) виявилася ефективною при затяжному інфікованому панкреонекрозі. Показниками ефективності такої терапії є нормалізація частоти серцевих скорочень, відновлення кишкової моторики, зменшення лабораторних ознак активації ПОЛ [32].

Для покращення мікроциркуляції призначають трентал (100мг на 250-500 мл інфузійного розчину в/в), агапурин (100мг в/в струйно), курантил (100мг три рази на добу). Препарати знижують в'язкість крові, зменшують агрегацію тромбоцитів, покращують деформабельність еритроцитів, зменшують їх склеювання, знижують рівень фібриногену і тим самим покращують мікроциркуляцію [35, 56, 122, 281, 304]. Внутрішньовенне введення допаміну із швидкістю 4-5 мкг/хв. Викликає позитивний ізотропний ефект, вибіркоче розширення ниркових та брижжових артерій. Дія препарату припиняється через 5-10 хвилин після припинення інфузії [55].

ДВЗ –синдром виникає в результаті масивного потрапляння у кров панкреатичних протеаз, тяжких порушень мікроциркуляції, гіпоксії та ацидозу, ендогенної інтоксикації та імунної агресії. Для попередження виникнення ДВЗ-синдрому використовують реологічно активні кровозамінники, антиагреганти, молекулярні гепарини (клексан, фраксипарин) [50]. Позитивний ефект має додаткова екстра-, та інтракорпоральна фотомодифікація крові апаратами "Изольда МД-73М" , "Фотон-1", "ЕУФОК". За сеанс переливають 1-4 мл/кг маси тіла фотомодифікованої крові [36].

У фазі гіперкоагуляції гострого ДВЗ-синдрому проводиться в/в терапія гепарином у разовій дозі 5-10 тис.Одта , добовій – 30-50 тис.од. [64, 65, 87]. Для відновлення анти тромбіну III та факторів звертання крові внутрішнього та ключового каскадів в/в струйно вводиться свіжозаморожена плазма у кількості 10-15 л/кг маси тіла [62, 87, 115]. У фазі гіпокоагуляції вводиться свіжозаморожена плазма у дозі до 2,0 л. Для інактивації активних факторів обох коагуляційних каскадів перед струйним введенням плазми рекомендують вводити 2,5-5 тис.од гепарину в/в [313].. Корекцію гіпокоагуляції при тромбоцитопенії менше 100000 в 1 мкл проводять концентратом тромбоцитів, виготовленого з крові одного донора [65, 316].

При ознаках метаболічного імунодефіциту та стійкої лімфопенії на першому етапі лікування панкреатиту може бути кореговане призначенням

малих доз антилімфоцитарного імуноглобуліну (одноразово крапельно в/в у дозі 0,8 мг/кг маси тіла у 400 мл розчину Рінгера) [11, 177, 304]. У випадку зниження не тільки "активних" Т-лімфоцитів у комбінації з відносним надлишком Т-хелперів, але й активності системи гуморального імунітету призначають левамізол (150 мг через 24 години) та натрію нуклеїнат (0,9-1,2 г в/м) [81]. Левамізол підвищує активність Т-супресорів, стимулює фагоцитоз, підвищує продукцію ендogenous інтерферону. Ізольоване та суттєве зниження фагоцитарної активності корегується призначенням продігіозану (курс 25-50-100 мкг з інтервалом 48 годин) [84].

Лікування імунодефіциту у стадії інфікованого панкреонекрозу необхідно починати з пасивної імунотерапії імуноглобулінами (3-5 мл щоденно) та гіперімунною плазмою (250-500 мл 3-5 трансфузій) з урахуванням збудників гнійно-септичних ускладнень [1]. Низький вміст Ig G є показом до введення нормального людського імуноглобуліну по 25-50 мл щоденно із швидкістю 1 мл/хв [2]. При тотальному пригніченні клітинного та гуморального імунітету рекомендується введення діуцифону (4 мл 5% розчину в/м протягом через 24 години тричі) [448]. Екстракорпоральна імунофармакотерапія показана при відсутності значної лімфоцитопенії. Апаратний лімфоцитозез поєднується з екстракорпоральною імунофармакотерапією: відібрані лімфоцити з дуіцифоном інкубуються протягом 3-х годин при температурі 37°C, тричі відмиваються від препарату і вводяться хворому [48, 116].

Важливою патогенетичною ланкою є розвиток оксидативного стресу з наступним пошкодженням тканин, який практично не залежить від етіології ГДП [28, 207]. Рекомендують призначати токоферол (400-600 мг/добу), унітіол (5 мл 2-3 рази на добу), алопурінол (300-600 мг/добу), аскорбінову кислоту (3 мг/кг маси тіла на добу) у якості антиоксидантів. Вважають, раннє використання антиоксидантів суттєво знижує тяжкість морфологічних змін ПЗ, впливає на виразність системної запальної реакції [124]. У період голоду потреба в антиоксидантах може покриватися шляхом ентєрального зондового

харчування [299, 303].

За даними Нечитайла М.Ю., мексидол має виражені антиоксидантні властивості. Він впливає на плазматичну мембрану клітин, змінює оточення мембранних ліпідозалежних рецепторів, що розміщені на клітинній поверхні. Цей ефект змінює конформацію та здатність мембранних рецепторів зв'язувати біологічно активні речовини. В результаті дифузного розподілу мексидолу на клітині відбувається його вплив на клітинні структури, що призводить до інгібування процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та заповільнює вихід його продуктів з мембрани. З отриманих даних випливає, що препарат має інгібуючий ефект на ферментативне та не ферментативне ПОЛ та здатен нормалізувати функцію антиоксидантних систем організму [113].

На сучасному рівні проводяться розробки щодо використання препаратів антагоністів фактору активації тромбоцитів. Принцип дії цих препаратів полягає у зменшенні викиду тромбоцитами медіаторів запалення та покращенні мікроциркуляції [21]. Представником цієї групи вважається лексипафант. За даними ряду дослідників, лексипафант ефективніший за сандостатин при порівнянні кількості ускладнень, зниження летальності, зменшення больового синдрому [261, 416, 441, 254, 261]. У той же час наводяться дані про неефективність препарату та економічну невиправданість затрат на розробку [481].

Вивчається вплив на медіатори запалення у наступних напрямках: пригнічення активності макрофагів, блокада цитокінових рецепторів, антитіл до цитокінів та їх рецепторів, прозапальних цитокінів [8]. Існують поодинокі експериментальні дані, які демонструють ефективність моноклональних антитіл до фактору некрозу пухлини (інфліксімаб) [335]. Відомо, що пентоксифілін також має властивість гальмування цитокінового каскаду в ПЗ [358].

За експериментальними даними, інтрадуоденальне зондове введення панкреатичних ферментів при НП ефективно пригнічує панкреатичну

секрецію [92, 98, 134]. Використання ферментів реалізує механізм зворотнього зв'язку, що призводить до обмеження зони некрозу [4].

В останні роки особливо широке застосування в інтенсивній терапії ГДП знайшли екстракорпоральні методи детоксикації (ЕМД) – гемо-та лімфосорбція, обмінний плазмафорез [41, 42, 43, 61,60]. Найпростішим методом вважають гемосорбцію на вуглевих сорбентах та карбонітах.

Показами до використання ЕМД є синдром ендогенної інтоксикації та можливість ефективної елімінації токсичних речовин з крові та інших біологічних рідин організму. Важливою особливістю гемосорбції при ГДП є швидкий детоксикаційний ефект і, як наслідок, ліквідація панкреатогенного шоку інтоксикаційного синдрому, нормалізація гемодинамічних та біохімічних показників [91, 96].

За даними Єрмолової А.С., через 24 години після гемосорбції спостерігається зниження в плазмі активності α -амілази, ліпази, сумарної естеразної активності. Якщо до гемосорбції лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) складав $5,4 \pm 1,3$, то після неї $18 \pm 0,2$ [48]. В деяких спостереженнях цей показник знижувався в 15 та більше разів, що характеризувало значне послаблення ступеню ЕІ.

В результаті виразної ензимної токсемії виникають порушення гемодинаміки та кисневого режиму в гепатопанкреатодуоденальній зоні. Розроблена методика регіонарної гемоперфузії цієї зони у поєднанні з оксигенацією сорбованої крові та її охолодженням шляхом паралельно працюючого приладу для гіпотермії [1, 30].

Разом з тим, серед переваг цього методу є дані щодо побічних реакцій, які є наслідком перфузії крові через вуглеводні сорбенти [82]. У виборі неадекватної підготовки чи виборі вугілля, тривалості та якості проведення самої операції гемосорбції можуть виникати ускладнення: пірогенні реакції, травма формених елементів крові, гемодинамічні порушення та кровотечі [84]. В зв'язку з цими ускладненнями тривалий час стримували широке застосування методу детоксикаційної гемосорбції. Можливість зменшення

побічних ефектів з'явилася лише з появою серії вугілля, що покриті синтетичними матеріалами. Характерною негативною особливістю гемосорбції є зниження тиску кисню у зразках крові, яку брали до та після контакту із сорбентом [35]. PO_2 венозної крові складає в середньому $40,6 \pm 2,6$ мм рт. ст., а після перфузії $22,6 \pm 1,9$ мм рт. ст. Одним з механізмів розвитку панкреонекрозу є розвиток циркуляторної гіпоксії, тому запропонований метод оксигенації крові, що перфузується через сорбент: змішування відтікаючої крові через з оксигенованим розчином реополіглюкіну, де тиск CO_2 складав 900-1500 мм рт. ст. Таким чином досягли повної компенсації гіпоксемії крові, PO_2 "на вході" в організм хворого складав $60,8 \pm 5,2$ мм рт. ст. [37, 42].

Крім цього, після сеансу гемосорбції спостерігається порушення в системі гомеостазу, що проявляється зниженням показників протромбіну, фібриногену, тромбоцитів і є загрозою геморагічних ускладнень при панкреонекрозі. Необхідно враховувати, що обов'язковим етапом гемосорбції є гепаринізація організму хворого та сорбенту. Тому при тяжкому НП гемосорбція протипоказана [84].

Кроком уперед стало використання біоспецифічного антипротеазного сорбенту "Овосорб". Проведення 1-2 сеансів ГС на "Овосорбі" призводило до відновлення порушення рівноваги в системі протеїнази-інгібітори, видаленням з кровотоку серинових протеїназ та медіаторів запалення, які мають протеїназну структуру. Лікувальний ефект такої ГС супроводжувався швидкою інволюцією запального процесу, регресією больового та диспепсичного синдромів [81, 82, 83, 84].

Метод високооб'ємного плазмаферезу (більше 0,7 ПО) як апаратний, так і дискретний, із заміщенням більшої частини ексфузованого об'єму на розморожену плазму має більш широкий детоксикаційний ефект [84]. Плазмаферез (ПФ) вдавалося ефективно проводити у найтяжчої категорії хворих, використовуючи вено-аортальний контур для реінфузії. Дослідниками не виключається значення антипротеаз, зокрема α_2 -

макроглобуліну, що поступає разом із реінфузатом. Використання ПФ у поєднанні із ентеральним харчуванням дозволяє розширити можливості детоксикаційні можливості даного методу[115]. Детоксикаційний ефект ПФ може бути розширений за рахунок наступного проведення сеансу форсованого діурезу [129].

Як показали результати, протягом перших діб після проведення плазмаферезу у хворих на ГП покращувалося загальне самопочуття, знижувалася температура тіла, тахікардія, значно знижувався рівень сечовини і креатиніну сироватки крові. Достовірно знижувався ступінь токсичності плазми: до плазмаферезу час життя парамецій сягав $6,55 \pm 0,12$ хв., через 24 годин після плазмаферезу він підвищувався до $11,60 \pm 0,11$ хв. ($P < 0,05$). Знижувався ЛШ, підвищувався діурез: кількість виділеної сечі досягала 180-200 мл/год., що свідчило про покращення ниркового кровотоку. Покращувалася мікроциркуляція та реологічні властивості крові.

Заслуговує на увагу метод зовнішнього дренажу грудної лімфатичної протоки (ГЛП) при лікуванні ендогенної інтоксикації, що зумовлена патологією гепатопанкреатодуоденальної зони [184, 449]. За даними Roseno M. et al. дренажу ГЛП неефективно, якщо не вдається досягти лімфорей більше 1,5л на добу при збереженні звичайного діурезу. Деякі дослідники рекомендують в такій ситуації використовувати лімфостимуляцію [462]. Для цього у катетеризовану лімфатичну судину чи пахвинний узел вводять інфузором фізіологічний розчин у дозі 1-1,5 мл/кг МТ на добу. Це дозволяє отримати до 6 л лімфи протягом 24 годин, яка підлягає сорбції на гемосорбенті реінфузією у центральну вену. Завдяки цьому підтримується рідинний та білковий баланси і досягається детоксикаційний ефект [506].

На думку Yosaf M. et al., зовнішній дренаж ГЛП без лімфо сорбції та реінфузії очищеної лімфи повинен бути виключений із практики лікування хворих на ГДП, тому що гіпопротеїнемію та лімфопенію, які розвиваються після процедури неможливо скоригувати заміною інфузією. На третю добу

ізолюваного зовнішнього відведення лімфи концентрація сироваткового білку падає на 25-30 г/л від початкової, а концентрація лімфоцитів у крові зменшується у три рази [515]. При недостатньо швидкій детоксикації та збереженні ецефалопатії у першу добу лімфосорбцію рекомендується поєднати із гемосорбцією на вугільних сорбентах [84].

1.5. Методи оперативного лікування гострого некротичного панкреатиту

У хірургічних методах лікування панкреонекрозу необхідно базуватися на адекватному виборі оптимальних термінів та режимів оперативного втручання, доступів, видів операцій на ПЗ, жовчовивідній системі, методів дренуючих операцій за очеревинного простору та черевної порожнини. Історія хірургічної панкреатології включає періоди не тільки хірургічного лікування, але й повної відмови від нього. Характер оперативного втручання залежить від змін у підшлунковій залозі, особливостей розповсюдження патологічного процесу, обмеження вогнища деструкції та ступеню розповсюдження запального процесу на оточуючі тканини [3, 5, 8, 17, 19, 31, 234].

При ГП виконують лапароскопічний лаваж черевної порожнини, лапаротомію без втручання на ПЗ, абдомінізацію ПЗ, оментопанкреатопексію, панкреатонекректомію, панкреатосеквестректомію, дренування гнійного вогнища [4, 6, 8, 10, 20, 31, 53, 54, 58, 76, 109, 110, 118, 162, 165].

За даними Савельєва В.С. та співавт., методи дренуючих операцій чепцевої сумки та заочеревинної клітковини при панкреонекрозі поділяють на "відкриті", "напіввідкриті", "закриті" [131, 133, 134].

"Закриті" методи дренування передбачають активне дренування черевної порожнини чи заочеревинної клітковини в умовах анатомічної цілісності чепцевої сумки та черевної порожнини [134, 148, 150].

"Напіввідкриті" методи дренування пр панкреонекрозі полягають у

виведенні "активних" трубчатих дренажів у поєднанні із дренажами Пенроза. При цьому лапаротомна рана зашивається пошарово, а дренажі виводять через широку контрапертуру у поперереково-бічній ділянці живота. Для підсилення дренажних властивостей дренажів Пенроза використовують антисептики та сорбента [109, 151, 152, 157].

"Відкриті" методи дренажних операцій при панкреонекрозі передбачають виконання програмних ревізій та санацій за очеревинного простору. Він включає наступні комбінації: панкреатооментобурсостомію та люмботомію, панкреатооментобурсостомію та лапаростомію. "Відкритий" метод дренажу використовується при розповсюджених формах панкреонекрозу у поєднанні із великовогнищевими формами інфікованого панкреонекрозу, а також після неефективного "закритого" чи "напіввідкритого" методів дренажу. Всі ці методи не є конкуруючими, а мають свої показання [63, 109, 110, 118, 149, 150, 168, 273].

Відсутність чіткої візуалізації ПЗ та навколишніх органів при УЗД відповідають дифузному просякненню панкреатичним секретом та реактивним ексудатом заочеревинної клітковини. У такому випадку черевну порожнину санують, виконують ревізію та дренажу чепцевої сумки та черевної порожнини. Катетеризація круглої зв'язки печінки під контролем лапароскопу дозволяє виконувати інфузійну терапію та новокаїнову блокаду ГПДЗ. Для цього через катетр вводять до 100 мл 0,5% розчину новокаїну за умови стабільної гемодинаміки [171].

При панкреонекрозі без реакції очеревини покращується візуалізація ПЗ та заочеревинного простору. Залоза стає анехогенна, фрагментована з дефектами контурів. У чепцевій сумці можуть з'являтися рідинні накопичення. Вони повинні дрениватися під контролем УЗД чи КТ, якщо викликають портальний блок, механічну жовтяницю та інші ускладнення. Місце пункційних санацій у комплексі лікування хворих ще не визначено і потребує накопичення матеріалу. Існує думка, що пункційну санацію можливо використовувати як альтернативу хірургічному лікуванню [85, 86, 89, 160].

Але разом з тим, повідомляється про малу ефективність подібних втручань [106, 191, 322, 450]. За даними Нестеренко Ю.А. пункційна санація була ефективна лише у третини досліджуваних хворих з гнійними ускладненнями панкреонекрозу [106]. За іншими даними, пункційне дронування рідинних утворень на фоні панкреонекрозу дозволяє уникнути хірургічного втручання у 32-69% [79]. Особлива увага при цьому надається відбору хворих, у яких використання пункційної санації перспективне. Перш за все, це пацієнти із сформованими однорідними однокамерними рідинними включеннями на фоні панкреонекрозу [80, 92]. Дослідження дозволяють говорити про ефективність такої тактики лікування НП для клінічної практики [102].

В деяких роботах обговорюється можливість виконання санації гнійників на фоні панкреонекрозу під гастроскопічним контролем. Але залишається сумнів щодо можливості лікування флегмон за очеревинного простору за допомогою закритого дронування [36].

Godil A. and Chen U.K. рекомендує виконувати ендовідеохірургічне дронування клітковинного простору в умовах напруженого ретропневмоперитонеуму. По середній аксілярній лінії на середині відстані між XII ребром та гребнем сакральної кістки на рівні пупа виконують розріз довжиною 1 см, інструментами розшаровують м'язево-апоневротичний шар, у ретроперитонеальну клітковину вводять троакар діаметром 10мм та накладають пневмоперитонеум. Через троакар у порожнину вводять лапароскоп. За допомогою ендоретрактора, що вводиться у просвіт другого 10 мм троакару, тупо розшаровують заочеревинну клітковину, що розміщена по один бік від хребта, діафрагми та тазу. У верхні та нижні відділи порожнини, що утворилися вводять двох- чи трьох просвітні силіконові supr-дренажні конструкції для фракційного чи постійного крапельного введення у вогнище деструкції антисептиків із постійною активною аспірацією ексудату [293]. Ендоскопічно, під контролем відеолапароскопу, розтинали порожнину сальникової сумки. За допомогою електроаспіратора видаляли ексудат із сальникової сумки та черевної порожнини. Через додатковий троакар у

порожнину сальникової сумки вводили поліхлорвінілову трубку і за допомогою шприца вводили спиртовий розчин діамантової зелені в об'ємі 10-15 мл (фізіологічна ємкість сальникової сумки) і витримували 20-40 хв. За цей час очеревина внаслідок своїх всмоктувальних властивостей поглинала введену діамантову зелень, яка потрапляє в паренхіму ПЗ. Після закінчення сеансу експозиції по троакару вводили світловоди, які підключені до низькоенергетичного гелій-неонового лазера ЛГН – 111 з довжиною хвилі 680-780 нм, і проводили опромінювання сальникової сумки і ПЗ протягом 10-15 хв. В наступному сеансі опромінювання лазером проводили один раз на добу протягом 3-5 діб [293].

Під час відеолапароскопічного оперативного втручання здійснюється санація черевної порожнини і сальникової сумки, евакуюється випіт. Після закінчення санації та встановлення дренажів у порожнину сальникової сумки через дренажі вводиться 15-20 мл перфторану, після цього дренажі перекриваються на 2 години, а рани зашивають. Одночасно здійснюється внутрішньовенне введення перфторану. У хворих з набряковою формою ГП внутрішньовенне введення перфторану в дозі 2,5 мл/кг маси тіла здійснюється одноразово, а у хворих з важкою формою ГДП використовується методика дворазового введення в дозі 3,5 мг/кг маси тіла хворого [139]

Розвиток оментобурситу свідчить про деструкцію ПЗ та є показом до бурсооментоскопії та марсупіалізації [33]. Козловим В.А. та Прудковим М.І. рекомендується виконувати оперативні втручання з міні-доступу. Для цього лапароскопічно визначають проекцію шлунково-ободової зв'язки на передню черевну стінку по середній ключичній лінії і виконують там пошарові вертикальні трансекціальні розрізи довжиною до 4-5 см. Шлунково-ободову зв'язку захоплюють на рівні кута шлунку, виводять у рану та розкривають. Краї розкритої зв'язки підшивають до очеревини по периметру рани передньої черевної стінки, відмежовуючи тим самим черевну порожнину від чепцевої сумки. Потім у рану встановлюють рано розширювач і розкривають чепцеву сумку з середини. У місцях нагноєння очеревину розсікають і проводять

хірургічну обробку гнійників із видаленням секвестрів. Оперативне втручання закінчують введенням у сформовану порожнину трубчастих дренажів та дренажів Пенроза. Марсупіалізація з міні-лапаротомного доступу дозволяє адекватно снувати тіло, хвіст ПЗ та ліві відділи парапанкреатичної клітковини [29].

При масивних гнійних ураженнях клітковини позаду правої долі печінки, ободової кишки, селезінки разом з лапаротомією показана й люмботомія [22, 191, 234, 235, 244]. У випадку, коли попередньо вже виконано марсупіалізація чепцевої сумки та дронування вогнищ некрозу головці ПЗ та парапанкреатичної клітковини, можна не виконувати традиційну травматичну люмботомію, а обмежитися міні-розрізами (контрапертури довжиною 3-4 см під XII ребром між задньою та середньою аксиллярними лініями. У розкриті порожнини встановлюють наскрізні перфоровані дренажі, які йдуть із переднього доступу у відповідну люмботомію.

Дренування нижніх квадрантів заочеревинного простору виконують косо-поперемінним розрізом передньої черевної стінки типу Мак-Бурнея. Очеревину разом із сліпою кишкою та брижкою ілеоцекального кута тупо відшаровують у медіальному напрямку. Навколо ниркова клітковина та нирка залишаються позаду. Таким чином, досягається ПЗ та печінково-дванадцятипала зв'язка. Розкрити гнійну порожнину з'єднують з люмботомією, підпечінковим простором справа та встановлюють наскрізні перфоровані дренажі. Аналогічним чином дрнують й лівий нижній квадрант. Для цього відшаровують очеревину разом із сигмовидною кишкою та її брижкою, брижжу нисхідної кишки, досягаючи ділянки правобічної люмботомії та чепцевої сумки. Встановлюють два дренажі: один - з чепцевої сумки у люмботомію, інший – з люмботомії у розріз лівої здухвинна ділянки [249, 269, 291, 321].

Для розкриття та дронування гнійників головки ПЗ та заочеревинної клітковини справа від хребта Галімзянов Ф.В. (2001) рекомендує провести пошаровий трансректальний розріз довжиною 4-5 см від правої реберної дуги

вниз. При необхідності виконують мобілізацію дванадцятипалої кишки та печінкового кута ободової кишки, розкривають та санують гнійники. Підпечінковий простір відмежовують від черевної порожнини підшиванням великого чепця до очеревини нижньої напівкожності лапаротомії рани. Через 5-7 днів простір, що утворився стає ізолюваний і може сануватися у плановому порядку [22].

При неможливості виконання чи неефективності мініінвазивних втручань виконують загальноприйняті відкриті оперативні втручання.

Таким чином, єдиної системи хірургічних заходів, що дозволяє покращити результати лікування немає. Її розробка для клінічної практики є реальною необхідністю.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Характеристика об'єктів досліджень

На сьогодні доведено багатофакторний та багатовекторний характер інфікування підшлункової залози (ПЗ) та заочеревинної клітковини при НП, проте остаточно механізми інфікування панкреатичних некрозів не вивчені, не існує однозначних клініко-лабораторних критеріїв, які дозволяють виділити групу пацієнтів з високим ризиком розвитку панкреатичної інфекції та диференціювати стерильні та інфіковані некрози. Запропоновано багато різноманітних тактик та засобів лікування НП, однак всі вони мають певні недоліки. Це зумовлює необхідність пошуку більш досконаліх методів лікування, що мають чітке патогенетичне підґрунтя. Питання про єдиний діагностично-лікувальний алгоритм при асептичному та інфікованому НП також залишається відкритим .

В основу нашого дослідження покладено результати аналізу комплексного обстеження та лікування 391 хворих на НП, які перебували на лікуванні у клініці хірургії Вінницького національного медичного університету ім. Пирогова у період з 2001 по 2007 рік та Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова з 2005-2007 роки. З них ретроспективно проаналізовані результати обстеження та лікування 108 хворих на НП. Більшу частину хворих склали чоловіки – 284 (72,63%), в свою чергу, жінки – 107 (27,37%). Вік хворих варіював від 17 до 78 років. У середньому він складав $41,4 \pm 3,3$.

Діагноз ГП встановлювали на базі наступних даних: клінічна картина захворювання, результати УЗД чи КТ, підвищення амілази сироватки та/чи сечі, наявність ГП при лапароскопії (лапаротомії). Клінічну форму

захворювання визначали за класифікацією прийнятою на Міжнародному погоджувальному симпозиумі в Атланті (1992) (рис. 2.1).

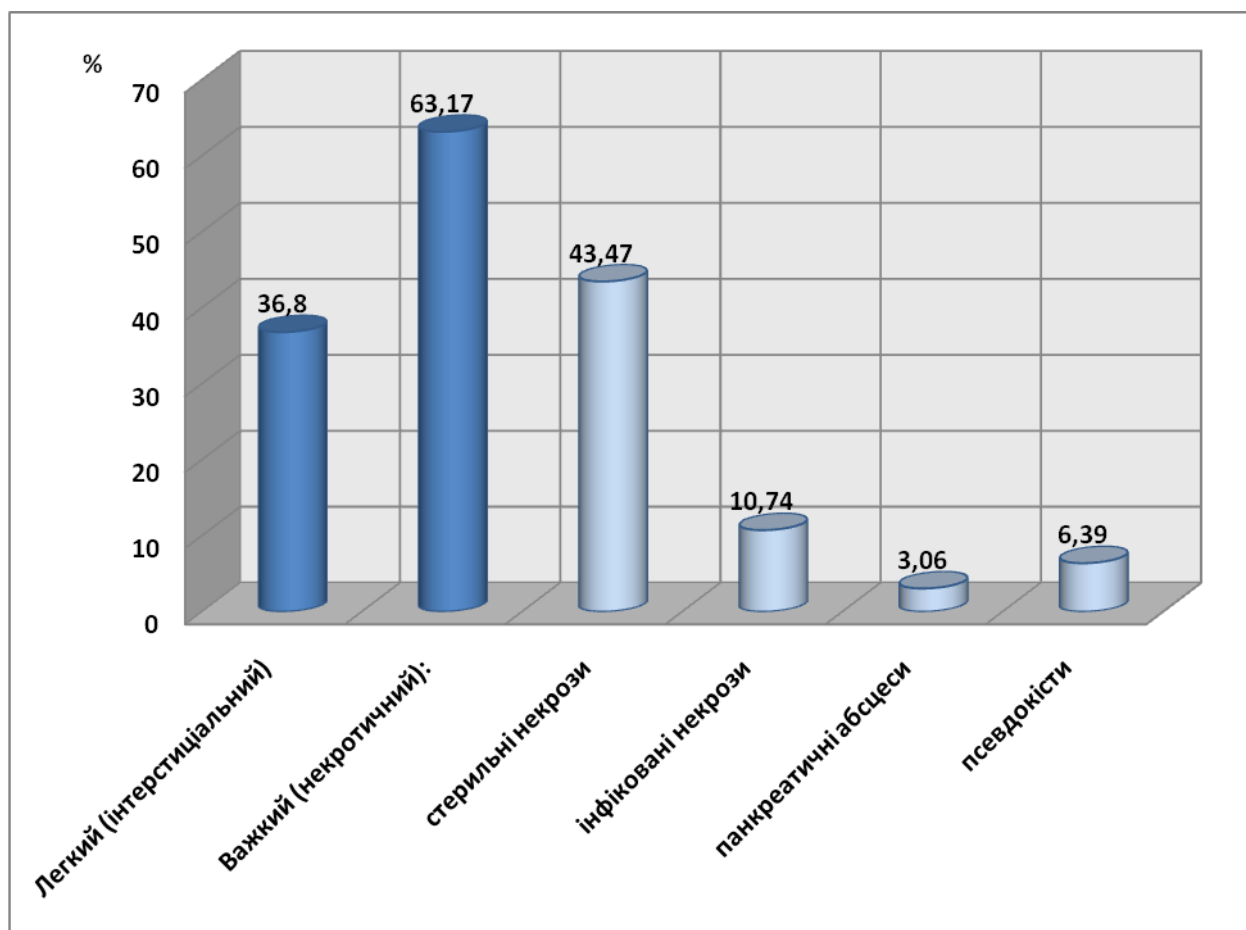


Рис. 2.1. Клінічні форми ГП.

При використанні клініко-лабораторних та інструментальних технологій інтерстиціальна форма ГП встановлена у 144 (36,8%) спостережень, стерильний панкреонекроз виявлений у 170 (43,47%), інфікований – у 42 (10,74%), панкреатогенний абсцес – у 12 (3,06%), у 23 (6,39%) - виявлено інфікування псевдокісти.

Базуючись на критеріях цієї класифікації визначено, що тяжкий НП був у 247 (63,2%). Тяжкий перебіг встановлювали при органній недостатності, виявлених УСГ або КТ некротичних змін у підшлунковій залозі, скупчень рідини у парапанкреатичних ділянках чи у вільній черевній порожнині

Серед хворих на тяжкий НП, дрібновогнищевий панкреонекроз виявлений у 159 (64,37%). Деструктивний процес захоплював від однієї до двох анатомічних ділянок, а об'єм некрозу у них не перевищував 30% від площі ПЗ. Тільки у 23 (9,31%) випадках некроз мав розповсюджений характер (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика ГДП при різних варіантах його перебігу

Характеристика	Асептичний НП (n=170)	Інфікований НП (n=55)	Прогресуючий НП (n=12)
Дрібновогнищевий(n=159)	143 (84,11%)	16 (29,09%)	-
Крупновогнищевий(n=56)	27 (15,88%)	23 (41,18%)	6 (50%)
Субтотальний (n=22)	-	16 (29,09%)	6 (50%)
Обмежений	141 (82,94%)	31 (56,36%)	-
Розповсюджений	29 (17,05%)	24 (43,63%)	12 (100%)
Панкреатогенний шок	35 (20,58%)	31(56,36%)	12 (100%)
ПОН	29 (17,05%)	24 (43,63%)	12 (100%)
Загальна летальність	-	5 (9,09%%)	10 (83,33%)
Післяопераційна летальність	-	3(5,45%)	10 (83,33%)

Крупновогнищевий панкреонекроз мав місце у 56 (22,67%) хворих на НП. Об'єм ураження підшлункової залози у них складав від 30% до 50%. Процес деструкції у всіх хворих виходив за межі ПЗ і розповсюджувався на 2 та більше ділянки заочеревинного простору у 36 (59,01%) пацієнтів.

Субтотальний та тотальний панкреонекроз виявлений у 22 (8,90%), з масштабом ураження більше, ніж 50% тканини ПЗ. У більшості хворих цієї групи процес розвивався стрімко. У 6 хворих цієї групи була блискавична

форма НП. Переважав геморагічний тип панкреонекрозу, який розповсюджувався за межі ПЗ на органи заочеревинного простору та черевної порожнини. Об'єм та характер враження органів заочеревинного простору визначав різну тактику хірургічного втручання, вибір дренуючих операцій, тактику повторних втручань.

Оскільки класифікація Атланти (1992) не передбачає визначення етіології ГП, етіологічні форми ГП визначали за класифікацією Hollender L., et al. (1983) (рис. 2.2).

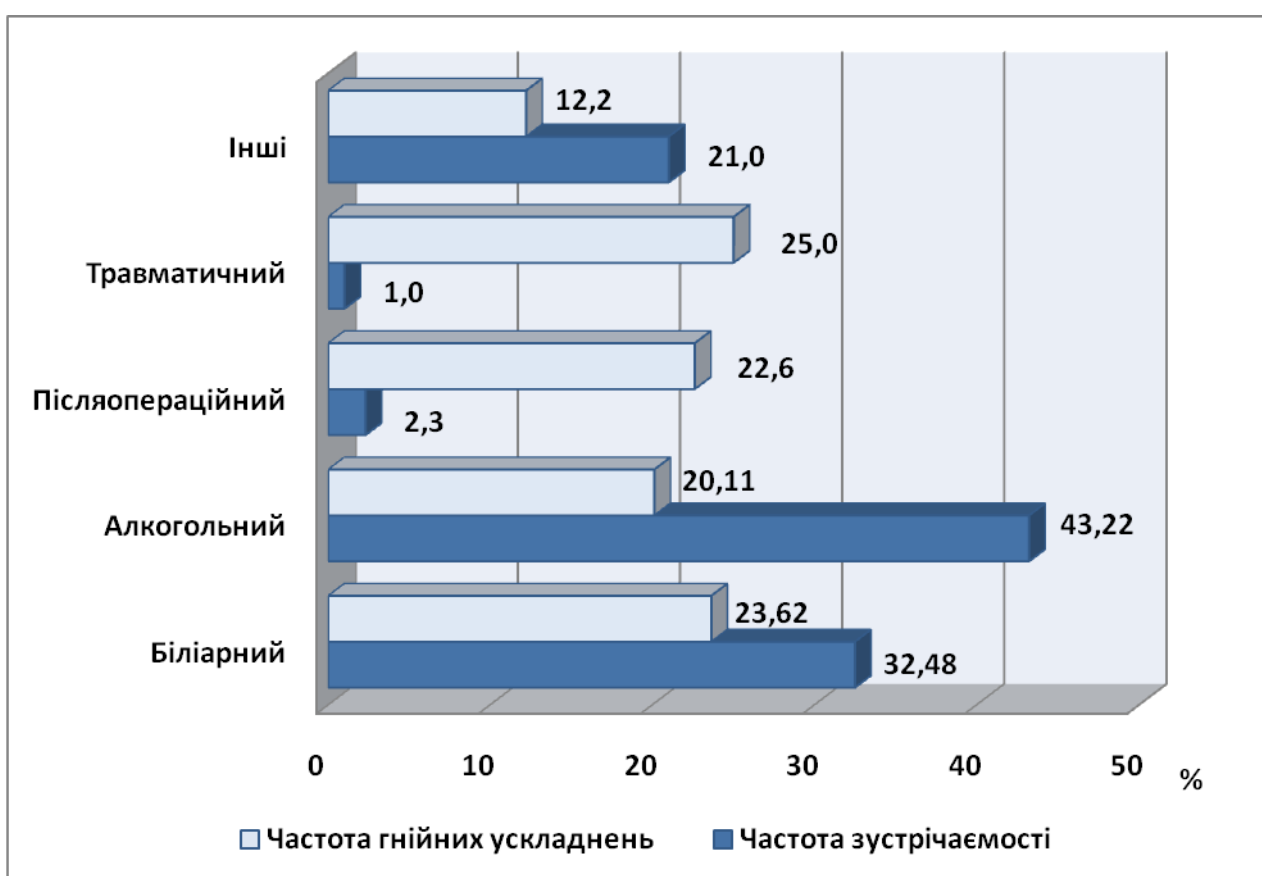


Рис. 2.2. Етіологічні форми ГП.

Характерно, що основним фактором у розвитку цього захворювання у чоловіків було зловживання алкоголю (78%), у жінок – жовчнокам'яна хвороба (61%). Панкреатит, що розвивається внаслідок інших етіологічних

факторів (гіперліпідемія, післяопераційний, посттравматичний, ідіопатичний) репрезентований незначною кількістю спостережень.

Супутні захворювання виявлені у 211 (53,96%) пацієнтів. Домінуючими були враження серцево-судинної та дихальної систем. Терміни захворювання з моменту прояву перших клінічних симптомів до поступлення в стаціонар не перевищував 72 години (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Форма ГП та час поступлення хворих в стаціонар
від початку захворювання**

Форма ГП	Кількість хворих	Час поступлення, год.			
		12-24	24-48	48-72	>72
Інтерстиціальний	144	46	48	32	18
АНП	170	52	74	28	16
ІНП	77	49	15	6	7
Всього	391	147 (37,59%)	137 (35,03%)	66 (16,87%)	41 (10,48%)

При вивченні результатів діагностики встановлено, що клінічний діагноз ГП протягом перших 48 годин верифіковано у 345 (88,23%). В 5 (1,27%) спостереженнях діагноз ГП встановлений тільки під час лапаротомії. Середній час клінічної стратифікації хворих на ГП на легку і тяжку, відповідно, середній час початку спеціалізованого лікування хворих на тяжку форму ГП склав $12,2 \pm 8,4$ години. При цьому у 27 хворих (6,91%) через 2 доби знаходження в стаціонарі діагноз ГП не підтвердився.

У процесі діагностичного моніторингу тільки у 75 хворих вчасно діагностовано асептичні деструктивні зміни. У 35 в терміни від 1 до 4 тижнів від початку захворювання розвинулися гнійно-деструктивні ускладнення і

тільки у 57,1% вони були діагностовано вчасно. У 8 (22,9%) з 42 пацієнтів з гнійно-деструктивними ускладненнями діагностований сепсис та "пізня" ПОН.

Ступінь важкості ГП оцінювали за критеріями J.Ranson (1974) (які загально визнані і дають можливість порівнювати отримані результати з результатами інших клінік) що дозволило розподілити всіх хворих на 4 підгрупи (А – D) в залежності від ступеня важкості захворювання (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Наслідки лікування хворих на ГП в залежності від ступеню важкості

Система (Ranson, 1979), бали	Наслідки лікування			
	Розсмокту- вання	Асептична секвестрація	Нагноєння	Летальність
А (0-2)	144	-	-	-
В (3-5)	88 (72,72%)	33 (27,27%)	-	-
С (6-11)	27 (24,77%)	16 (14,67%)	66 (60,55%)	23 (21,1%)
D >11	1 (5,88%)	5 (29,41%)	11 (64,70%)	41,2%

У жодного пацієнта групи А (144 хворих) не спостерігали розвитку гнійних ускладнень, летальних наслідків не було, з 247 пацієнтів з НП (групи В, С, D) гнійні ускладнення розвинулися у 77 (31,17 %) хворих.

До групи В увійшов 121 хворий, що складає 49 % від загальної кількості хворих на НП. Наслідки лікування хворих цієї групи були такими: розсмоктування – 88 (72,72%), асептична секвестрація – 33 (27,27%), нагноєнь та летальних випадків в цій групі хворих не було.

До групи С увійшло 109 хворих, що складає 44,1% від загальної кількості хворих на НП. Наслідки лікування хворих цієї групи були такими: розсмоктування – 27 хворих (24,77%), асептична секвестрація – 16 хворих (14,67 %), нагноєння – 66 хворих (60,55%). Летальність склала 21,1%. В фазу

ПОН померло 4 хворих (рання летальність склала 17,4 %), в фазу гнійних ускладнень – 19 (пізня летальність склала 82,6 %)

До групи D увійшло 17 хворих, що складає 6,9 % від загальної кількості хворих на НП. Наслідки лікування хворих цієї групи були такими: розсмоктування – 1 хворий (5,88%), асептична секвестрація – 5 хворих (29,41%), нагноєння – 11 хворих (64,70%). Летальність склала 41,2 % (рання – 2 хворих (28,6 %), пізня – 5 хворих (71,4%). Клінічні форми панкреатичної інфекції, що розвинулася, наведені в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Частота гнійно-некротичних ускладнень у хворих на ГП

Форми панкреатичної інфекції	Кількість хворих	% НП	% ГП
Інфікований некроз	42	17,00	10,74
Панкреатичний абсцес	12	4,9	3,06
Інфікована псевдокіста	23	9,31	5,88

Для оцінки розроблених методів лікування хворих на гнійно-некротичні ускладнення ГП було створено дві групи хворих – основна і контрольна.

Хворі на некротичний панкреатит, що знаходилися на лікуванні у клініці протягом 2001–2007 рр., і у яких застосовувалася вдосконалена лікувальна тактика, склали основну групу. У дослідження включено 247 хворих з НП (чоловіків – 164, жінок – 83, середній вік хворих склав 44,6 років), які склали основну групу. Серед них виділили:

I група – 170 хворих на асептичний панкреонекроз (чоловіків - 119, жінок - 51, вік - від 21 до 78 , середній вік 44,4);

II група – 77 хворих на інфікований панкреонекроз (чоловіків - 45, жінок - 32, вік - від 17 до 65 , середній вік - 41,8);

Контроль - 108 хворих на некротичний панкреатит, що лікувалися з 1999-2001 (ретроспективний аналіз). Чоловіків - 73, жінок - 35, вік від 25 до 65, середній вік - 42,2 роки. Таким чином, групи були репрезентативні за статевовіковим складом та клініко-морфологічною формою панкреатиту.

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

Основними клінічними симптомами були: біль (100% спостережень), який локалізувався, як правило, в епігастральній ділянці. У більшості випадків він був оперізуючого характеру з іррадіацією у спину 347 (88,74%). Гіпертермія спостерігалася у 354 (90,53%), нудота – у 278 (71,0%), блювання – 219 (56,01%), парез кишечника – у 215 (54,98%) пацієнтів. Крім цього, у хворих відмічалася жовтяниця, гіперглікемія, шлунково-кишкова кровотеча, ПОН, енцефалопатія, септицемія, шок. Необхідно відмітити, що у 14 (3,58%) хворих ГП не був діагностований протягом перших годин з моменту госпіталізації.

Отримані при КТ дані визначали згідно класифікації Balthazar (1990). (табл. 2.4).

Тактика лікування в усіх групах передбачала акцент на проведення інтенсивної комплексної терапії у початковій фазі захворювання.

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

Імунокорекцію здійснювали шляхом використання рекомбінантного ІЛ-2 "Ронколейкін ®" 0,5 мг (при масі тіла <70 кг) чи 1,0 мг (при масі >70 кг) розчиняли у 200 мл фізіологічного розчину, в який попередньо додавали 10 мл

10% альбуміну. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно повільно (15 крапель на хв.) в 1 добу від початку захворювання з інтервалом 48 год. (від 3 до 9 введень). Доза та кратність введення визначаються типом імунної відповіді: синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) чи імунодепресією. Число інфузій від 3 до 9 через кожні 48 годин до вираженого клінічного ефекту та нормалізації абсолютного числа лімфоцитів та їх субпопуляцій (CD3, CD4, CD8).

Таблиця 2.4

Визначення ступеню тяжкості заданими КТ

Зміни ПЗ	Індекс CTSU	Бали	Некроз	Бали
Нормальний стан	A	0	0	0
Фокальне дифузне збільшення; нечіткість контуру, неоднорідне послаблення	B	1	<30%	2
B+перипанкреатичне затемнення/стійке ущільнення;	C	2	50%	4
B;C +2 осередка накопичення рідини	D	3	>50%	6
B;C +2 осередка перипанкреатичного накопичення рідини	E	4	–	–

Для корекції інтоксикаційного синдрому ізолювано і поєднано використовувалися засоби і методи інтра- і екстракорпоральної детоксикації. Як методи інтракорпоральної детоксикації застосовувалися: 1) інфузійна терапія (внутрішньовенна) дезінтоксикаційних засобів (сорбілакт, реосорбілакт, рефортан, стабізол), а також метод гемоділюції з наступним форсованим діурезом; 2) інтестинальний діаліз (фізіологічний розчин по 500

мл 2-3 рази на добу); 3) ентеросорбція (50 г ентеросгелю чи 30 г поліфепана на 300 мл фізіологічного розчину 2-3 рази на добу).

З метою екстракорпоральної детоксикації використовували обмінний плазмаферез (ПФ). Його здійснювали з використанням центрифуги РС-6 і полімерних контейнерів "Гемакон 500/300". В середньому цей метод починали проводити через $2,46 \pm 1,3$ доби після поступлення пацієнта в відділення інтенсивної терапії. Заміщення плазми здійснювали шляхом інфузії поліелектролітних розчинів, розчинів синтетичних амінокислот, реополіглюкіну, 5-10% розчинів альбуміну.

Перед початком сеансу ПФ здійснювали інфузію лікарських препаратів в черевний стовбур за допомогою інфузомату. До складу інфузату включали антиферментні препарати (50-100 тис. ОД за контрикалом) з метою утворення неактивних комплексів з протеазами та цитокінами для подальшого їх виведення під час ексфузії. Для відновлення органного кровообігу ("розкриття вогнища") використовували внутрішньо-артеріальну інфузію реологічно активних засобів (рефортан, реополіглюкін). Одноразово заміщали в середньому 550 ± 65 мл плазми. Сеанси проводили через день, курс лікування - 3-6 сеансів у залежності від ступеня прояву інтоксикації і динаміки клініко-лабораторних показників.

Показами до оперативного лікування НП в основній та контрольній групах була наявність не менше, ніж 2-х критеріїв:

- Наростання перитонеальної симптоматики;
- Збільшення кількості рідини в черевній порожнині;
- Формування локального вогнища деструкції в черевній порожнині чи за очеревинному просторі;
- Прогресування інтоксикаційного синдрому (СІ), що підтверджується за шкалою SAPS.

Різноманітність форм НП визначила виконання різних видів малоінвазивних втручань при лікуванні хворих основної групи. За показами виконувалися наступні втручання:

- Черезшкірні пункції під контролем УЗ;
- Черезшкірне дренивання під УЗ-контролем;
- Діагностична; санаційна лапароскопія;
- Люмбоскопічне дренивання вогнищ деструкції заочеревинного простору.

Вибір виду дренируючої операції визначався за даними КТ з визначенням топографо-анатомічного розміщення патологічного осередку, фази розвитку захворювання, ступеню тяжкості. За метою було досягнення адекватної санації та дренивання вогнища деструкції з мінімальною агресією хірургічного доступу

На початковому етапі лікування хворих основної групи в залежності від варіанту перебігу НП за показами виконували два типи втручань: лапароскопічну санацію та дренивання черевної порожнини з приводу прогресуючого ферментативного перитоніту чи транскутанне дренивання під УЗД-контролем з приводу обмеження рідинних утворень черевної порожнини та заочеревинного простору.

Незалежно від клініко-лабораторних ознак інфікованого та стерильного панкреонекрозу, будь яке рідинне утворення в проекції ПЗ, заочеревинного простору більше 3 см в діаметрі було показом до виконання лікувально-діагностичних пункцій під УЗД-контролем. Обов'язково проводилися біохімічні та мікробіологічні дослідження.

У випадку перитонеального синдрому та збільшення кількості вільної рідини у черевній порожнині виконувалися лапароскопія, лапароскопічна санація та дренивання черевної порожнини. Покази до виконання цієї операції на початковому етапі хірургічного лікування були у 93 (37,65%). У 39 (15,78%) основної групи на фоні консервативного лікування, пункційно-дрениуючих, ендовідеохірургічних операцій, зберігалися неадекватно дреновані вогнища деструкції та зумовлена цим інтоксикація. При розповсюдженому інфікованому панкреонекрозі виконували некрсеквестрєктомію з наскрізним дрениванням через лапаро-, люмбостому.

Тактика хірургічного лікування залежала від варіанту перебігу НП. При асептичній формі ГДП тяжкого перебігу тільки консервативна терапія використовувалася у 15 пацієнтів (27,77%), консервативна терапія у поєднанні з ендоскопічним втручанням у – 8 (14,81%), консервативна терапія із лапароскопічним дренажуванням – у 31 пацієнта (57,40%) із них у 13 (41,93%) лікування було доповнене лапаротомією та закритим дренажуванням панкреонекрозу. У 23 хворих (42,59%) використовувалося транскутанне дренажування та аспірація, з них у 13 (56,52%) – доводилося проводити традиційну дренажувальну операцію.

При асептичному панкреонекрозі (АсП) – 54 хворих – оперативне втручання виконувалося при розповсюдженому некротичному ГП де було враження позаочеревинного простору з прогресуючими явищами ПОН та вираженими ССЗР (табл. 2.7).

Спектр хірургічних втручань у фазу деструктивних ускладнень при інфікованому НП включав у себе ТА під контролем УЗД апарату із наступним черезшкірним дренажуванням у 15 хворих (19,48%). Ще у 27 пацієнтів (35,06%) провели транскутанну аспірацію під контролем УЗ, але, зважаючи у подальшому на важкість стану, доповнили лапаро- чи люмботомією з некрсеквестректомією та "закритим" дренажуванням панкреонекрозу. Один випадок у цій серії був летальний. У 27 пацієнтів (35,06%) провели лапаротомію із відкритим дренажуванням вогнищ деструкції та програмованими ревізіями, санацією та некрсеквестректомією. Післяопераційна летальність у хворих з ІНП становить 16,88% . Крім цього, у 2-х хворих (10,38%) виконали лапаротомію із "закритим" дренажуванням з позитивним результатом (табл. 2.8).

У 11,3% пацієнтів основної групи виконані різні види відкритих втручань.

Прогресуючий перебіг тяжкого НП був найскладніший клінічно, у виборі лікувальної тактики, методів та часу оперативного втручання. Це репрезентувалося високою летальністю - 80%.

Розподіл хворих з асептичним панкреонекрозом за методами лікування

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

Примітки:

1. КЛ-консервативне лікування;
2. ЛСЧП – лапароскопічна санація та дренування черевної порожнини;
3. ЕПТ – ендоскопічна папілосфінктеротомія;
4. ТД – транскутанне дренування;
5. ТА –транскутанна аспірація;
6. ЛТ- лапаротомія;
7. ЗДПН –"закрите" дренування панкреонекрозу.

Численність варіантів локалізації, розповсюдженості та характеру змін у ПЗ, оточуючих органах та тканинах при НП зумовило різний об'єм оперативних втручань, що виконані у хворих контрольної групи. Основні методи дренуючих операцій при панкреонекрозі ("закритий", "відкритий", "напіввідкритий") включали визначені технічні способи зовнішнього дренування різних відділів заочеревинної клітковини та черевної порожнини (рис. 2.3).

**Хірургічна тактика лікування гнійних ускладнень у хворих із
інфікованим НП**

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

Примітки:

1. ТД – транскутанне дронування,
2. ТА – транскутана аспірація,
3. ЛТ- лапаротомія чи люмботомія,
4. ЗДПН – "закрите" дронування панкреонекрозу,
5. ВДПН – "відкрите" дронування панкреонекрозу,
6. ФГ – фістулографія,
7. НСЕ - некресеквестректомія,
8. ПРССЕ – програмована ревізія, санація, секвестректомія.

У більшості хворих 35 (83,33%) в якості оперативного доступу виконувалася верхня серединна лапаротомія. У 7 (16,66%) – в якості самостійного доступу до вогнища деструкції виконана люмботомія.

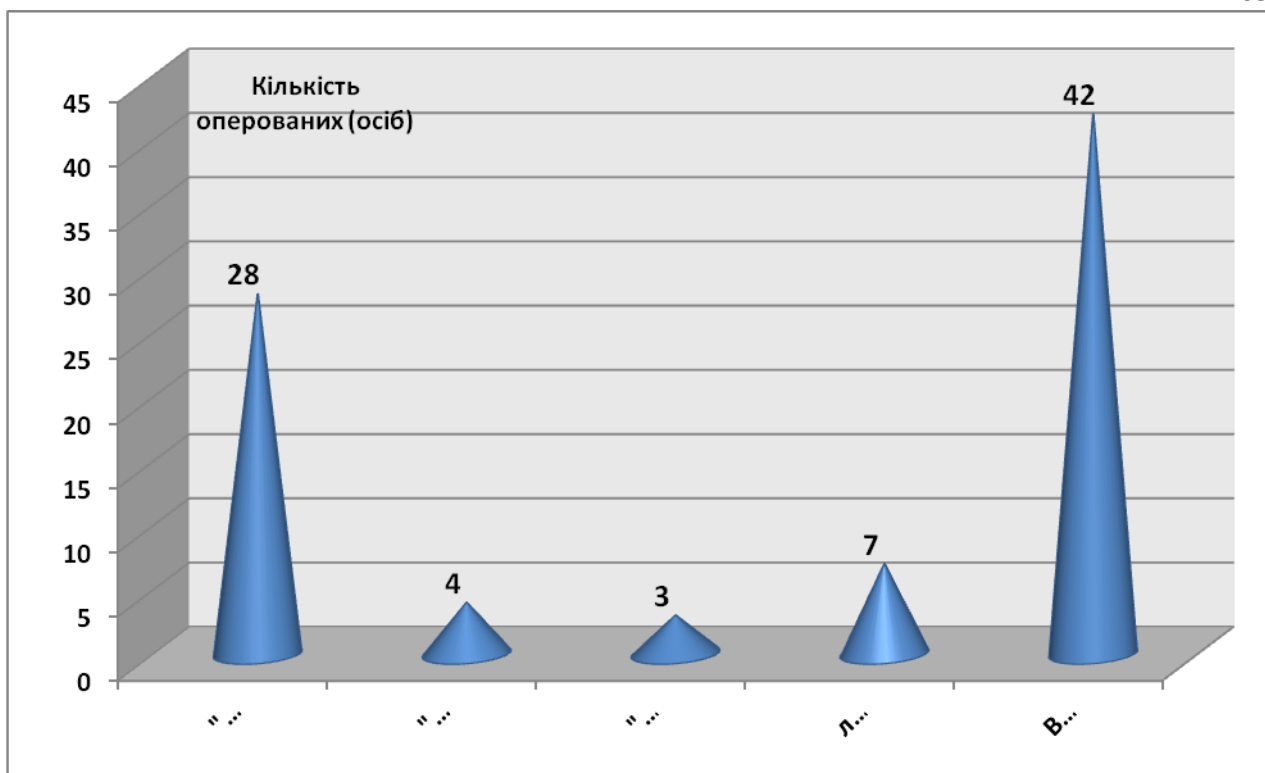


Рис. 2.3. Види оперативних втручань у хворих контрольної групи.

Питання про спосіб дренивання заочеревинного простору, черевної порожнини вирішувався під час оперативного втручання. Він залежав від локалізації, об'єму патологічного вогнища, переваг солідного чи рідинного компоненту деструкції.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Методи дослідження клінічних груп хворих

Лабораторні методи дослідження. Діагностична програма у хворих на ГП, крім загальноклінічних аналізів крові та сечі, включала біохімічні (білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, сечовина, залишковий азот, креатинін, білок та білкові фракції, електроліти), коагулограму, імунологічні, та бактеріологічні дослідження. У динаміці обстеження хворих проводили оцінку важкості стану ГП по шкалі Ranson (1974) і APACHE II (1985). Рівень пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ) визначали скринінговим

методом, запропонованим Н.І.Габріеляном та співавт. (1981). Дослідження проводились на спектрофотометрі СФ-24 при довжині хвилі 254 нм. Лейкоцитарний індекс інтоксикації вираховували за Я.Я.Кальф-Каліфом (1941).

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

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

Імунологічні методи Імунний статус вивчали по кількісному визначенню різних популяцій лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD16, CD20. Вивчали концентрацію в сироватці крові TNF α , IL-1b, IL-8, IL-1Ra, IL-1Ra/TNF α , концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦИК), IgA, Ig M, IgG методом проточної лазерної цитофлуориметрії (PARTEC). Стан функціональної активності гранулоцитів вивчали по спонтанному та стимульованому НСТ - тестам в реакції відновлення нітросинього тетразолію. Функціональний стан системи фагоцитуючих клітин оцінювали за фагоцитарною активністю нейтрофілів. Для визначення фагоцитарної активності нейтрофілів застосовували стандартний штам стафілокока 209. Оцінку фагоцитозу проводили відповідно до фаз реакції через 30 хв. та 2 год. Поглинальну здатність клітин оцінювали за двома показниками: фагоцитарне число – кількість активних фагоцитів на 100 нейтрофілів через 30 хв. та 2 год. інкубації в %; фагоцитарний індекс – середня кількість мікроорганізмів, що знаходяться внутрішньоклітинно в 1 активному фагоциті, через 30 хв. та 2 год. інкубації. Фазу перетравлення (показник завершеності фагоцитозу) визначали

за коефіцієнтами фагоцитарного числа та індексу (співвідношення відповідних показників через 2 год. контакту до тих показників через 30 хв.). Фагоцитоз вважали завершеним при коефіцієнті менше 1.

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

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

Морфологічні методи дослідження. Під час діагностичних маніпуляцій та оперативних втручань, обсяг і характер яких залежав від патоморфологічної форми НП, ускладнень та стану хворого, для кінцевого висновку щодо морфологічної форми запалення проводили забір препаратів осередків стеатонекрозу, некротичних ділянок ПЗ (секвестрів) та очеревини. Для гістологічного дослідження забирали шматочки ПЗ, які фіксувались у 10% водному нейтральному розчині формаліну, потім проводили через батарею спиртів і заключали в парафін за загальноприйнятим методом. Парафінові зрізи фарбували гематоксиліном-еозином, за Ван-Гізон, метиленовим синім. Для виявлення клітин, що гинуть шляхом апоптозу, зрізи обробляли за методом TUNEL (тест на міжнуклеосомні розриви ДНК).

Для електронно-мікроскопічного дослідження кусочки ПЗ фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду на 0,1М фосфатному буфері і дофіксували в 1% розчині чотирьохокису осмію на фосфатному буфері, 1% розчині танінової кислоти, зневоднювали в батареї спиртів зростаючої концентрації та ацетоні, проводили в сумішах ацетону та епону і заливали в капсулах чистим епоном.

Напівтонкі та ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі УМПТ-4. Напівтонкі зрізи розташовували на предметному склі та фарбували 1% розчином метиленового синього. Ультратонкі зрізи вкладали на мідні опорні сіточки та контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом.

Методика оцінки тяжкості стану. Об'єктивна оцінка тяжкості стану пацієнта, включала в себе три основних етапи і проводилася у перші дві доби захворювання. Оцінка тяжкості стану базувалася на аналізі клініко-лабораторних показників інтегральної оцінки параметрів фізіологічного стану хворого на ГП. У нашому дослідженні використовувалася інтегральна оцінка тяжкості стану та прогнозу летальності Ranson (1979). Вона включає 11 клінічних та аналітичних об'єктивних критерії, що визначаються протягом перших 48 годин від початку захворювання. Кожний критерій оцінюється в один бал, якщо його значення відповідає наведеному у таблиці. Пацієнт з ГП та його ускладненнями, у яких показники шкали Ranson менше 3, відносять до групи з легким протіканням захворювання та низькою вірогідністю летальності (1%) (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

Оцінка тяжкості стану при ГП за шкалою Ranson

При поступленні	Через 48 год. після госпіталізації
Вік > 55 років	Зниження гематокриту > 10%
Глюкоза крові >11 ммоль/л	Са плазми < 2мм/л
Лейкоцити > 16 000мм ³	Дефіцит основ > 5 mEq/л
ЛДГ > 400 IU/л	Сечовина > на 1,8 ммолл
АСТ > 250IU/л	РаО ₂ < 60 мм рт.ст.
	ВЕ > 4 ммоль/л
	Дефіцит рідини > 6 л

Збільшення показників системи Ranson призводить до підвищення летальності. При показниках від 3-5 летальність хворих з НП сягає 10-20

відсотків, а при показниках більше 6 летальність цієї категорії сягає 60% (табл. 2.10).

Таблиця 2.10

Прогностичні значення шкали Ranson

Бали	Летальність, що прогнозується %
0-2	< 1
3-4	15
5-6	40
> 6	100

Крім інтегральної системи оцінки Ranson, використовувалася система APACHE II [347]. На думку деяких дослідників, ця шкала має більшу точність для оцінки ступеню тяжкості стану у хворих на НП [224]. Ця система базується на мультицентровому дослідженні, в яке було включене 5815 реанімаційних та хірургічних відділень.

Методи інструментального дослідження

УСГ методи дослідження. Сучасне діагностичне забезпечення дозволяє використовувати об'єктивні методи попереднього обстеження для вирішення тактичних питань оперативного лікування. Знання вихідного стану черевної стінки має велике значення для прогнозування об'єму оперативного втручання, його методики та ведення післяопераційного періоду.

У нашому дослідженні ми використовували УЗ апарат SHIHADZU SDV – 2000, що працює в режимі реального часу та оснащений конвексним, секторним та лінійним датчиками з робочою частотою сканування 3,5-7,5 МГц.

Всім пацієнтам неодноразово виконували динамічне УЗ обстеження ПЗ та органів ГПБЗ на момент поступлення в стаціонар (індивідуальна тривалість УЗ моніторингу складала від 2 тижнів до 4 місяців).

Використовувалися методики нативної гармоніки ехосигналу, кольорового та енергетичного доплерівського картування. У всіх пацієнтів дослідження починалося із оцінки зображення в В-режимі. За допомогою доплерівського картування оцінювалася прохідність магістральних ретропанкреатичних судин (селезінкової артерії та вени, гастродуоденальної артерії). Васкуляризація паренхіми залози у різні стадії запального процесу вивчалася за допомогою енергетичного доплерівського сканування. Для уточнення кількості та характеру розподілу судин в паренхімі залози використовувалася методика об'ємної трьохмірної реконструкції.

УЗД дослідження проводилося у двох режимах: сірої шкали (В-режим) та доплерівського картування. У хворих з ексудативними та гнійними панкреатогенними ускладненнями виконували діapedевтичні та лікувальні мініінвазивні втручання під УЗД контролем. Транскутанне дренивання виконували одноразовими пункційними нефростомічними дренажними наборами за двохетапною методикою Сельдінгера з постановкою дренажів з пам'яттю форми типу «pig tail». При гнійних ексудативних ускладненнях операційний доступ у чепцеву сумку, заочеревинний простір, черевну порожнину виконували за допомогою телескопічного дилатаційного набору бужів K.Storz від № 9 Fr до № 33 Fr з постановкою двохпросвітних полімерних термопластичних дренажів діаметром 10-11 мм.

Метод комп'ютерної томографії. Для дослідження використовувався апарат ELSCINT select SP (СТ 9401) з рентгенівською спіральною трубкою 360 за 1,8 сек із товщиною зрізу 1 см, ікретент 7 мм.

При обстеженні хворих з клінікою ГП дослідження проводили у каудальному напрямку від рівня правого куполу діафрагми, через зону пошкодження і до нижньої межі виявлених змін. В деяких випадках виконували 1-2 зрізи на рівні тазу для підтвердження бо заперечення вільної рідини в черевній порожнині.

За 1 год. до початку дослідження хворий випивав 1л розчиненої контрастної речовини (триомбраст 20% 20 мл на 1,5 л Н₂О) і безпосередньо перед дослідженням іще 250 мл розчину. На початку сканування робили нативні зрізи для виявлення зон свіжого крововиливу. Товщина зрізу над та під ПЗ була 10 мм, безпосередньо в зоні ПЗ – 5 мм.

Після реконструкції нативних зображень, виконаних в режимі звичайного та спірального сканування, виконувалося два типи сканування із заданими параметрами. Перше – із затримкою 20-22 с для отримання артеріальної фази, друге – із затримкою 80 с від початку введення в/в контрастної речовини для отримання венозної фази.(вводилося 100 мл нейонної контрастної речовини "Ультравіст". Оптимальні параметрами для сканування були ПЗ: індекс реконструкції – 4 мм, товщина зрізу -5 мм.

Враховуючи, обмежену кількість ротацій рентгенівської трубки, сканування з мінімальним індексом реконструкції лише в зоні ураження. При необхідності дослідження великої зони, коли дослідження з мінімальними параметрами неможливе через обмеження ротацій, дослідження проводилося з кроком 10 мм та індексом реконструкції 8 мм.

Необхідно відзначити, що тільки КТ дозволяє враховувати вертикальний розмір ПЗ. Контрастне підсилення КТ дозволяє ефективніше оцінити взаємовідносини залози із судинами, що важливо для планування оперативного втручання, віддиференціювати лімфовузли та судини.

В N після контрастного підсилення щільність паренхіми ПЗ підвищувалася більше ніж на 30 од.Д.

Ця методика на сучасному етапі репрезентується як єдині неоперативний спосіб діагностики НП.

Ендоскопічні методи дослідження. Для виконання лапароскопії використовували набір інструментів фірми “Карл Шторц” (Німеччина). Для гастродуоденоскопії, ретроградної холангіографії і ендоскопічної папілотомії – фіброволоконний відеоендоскоп Fujinon EVE W-88A. Ендоскопічне дослідження шлунку, дванадцятипалої кишки виконували за допомогою

фіброгастро- та фібродуоденоскопів фірми Olympus GIF-P3 та GIFQ10. Було оцінено прохідність шлунково-кишкового тракту та його цілісність, а також наявність непрямих ознак запального процесу в ПЗ та стан великого дуоденального сосочка. Одночасно цей інструментальний метод було застосовано для проведення диференційної діагностики та встановлення остаточного діагнозу.

Метод лазерної проточної цитофлюориметрії. У дослідженнях використовувався лазерний проточний цитофлюорометр "PARTEC" з набором антитіл для визначення субпопуляцій імунної системи. Клітини аналізували за допомогою програми "CELLQuest". Для цього 0,05 мл крові з антикоагулянтом EDTA інкубували з розчином моноклональних антитіл, кон'югованих з флуорохромом при 0° протягом 15-30 хв. Потім лізують еритроцити, втримуючи з гемолітичною рідиною (0,83% хлористого амонію з додаванням EDTA) при 20° протягом 40-60 сек. Таким чином, через досліджуваний зразок ми пропускали лазерний промінь, який збуджував свічення флуорохрому. Фото примножувач вловлював світлорозсіювання, по якому аналізувалися розмір, гранулярність клітини, реєструвалася флюоресценція. Необхідно відмітити, що інтенсивність флюоресценції корелює із щільністю антигенів на поверхні клітини і може бути кількісно змінена за допомогою фотоелементу.

У дослідженні ми визначали антигени CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD45, CD95. Для ідентифікації Т-лімфоцитів на їх поверхні ми виявляли молекули CD3. Для визначення цих молекул використовують моноклональні антитіла до них. Функція їх полягає у асоціації з Т-клітинними рецепторами та експресія на клітинній поверхні. Молекули CD4 знаходяться на поверхні Т-хелперів. Крім Т-хелперів цей антиген експресує моноцити та макрофаги.

Цитотоксичні Т-лімфоцити мають на своїй поверхні диференційний антиген CD8. В-лімфоцити визначають по експресії на їх поверхні CD19. NK-лімфоцити не несуть маркерів, які характерні для Т- та В-лімфоцитів. Специфічними маркерами NK-клітин є CD16. Ці клітини морфологічно

відрізняються від лімфоцитів інших типів – це великі клітини з широкою цитоплазмою, в якій виявляються азурофільні гранули (великі гранулярні лімфоцити). Fas-рецептори- CD95 проявляються на клітинах активованих до апоптозу. Вони присутні на різних клітинах.

CD45 проявляються на лейкоцитах. Їх функція підсилення сигналу проходження через Т-та В-лімфоцити.

Отримані результати перетворювали на гістограму. На основі визначення малого кутового (FSC) та бокового (SSC) світлорозсіяння у вікні Dot Plot FSC-SSC виділяли хмару лімфоцитів R1. Лімфоцити із ділянки R1 аналізували на присутність флуоресцентної позначки на гістограмі в координатах FL-2. Курсором M1 виділяли регіон мічених клітин. Після цього лімфоцити, що розміщувалися в регіоні R2, аналізували на присутність зеленої флюоресценції CFSE – на гістограмі в координатах FL1.

Визначали експресію поверхневих рецепторів (HLA DR+) моноцитів та молекул адгезії (ICAM-1 (CD54), ICAM-3 (CD50)), а дослідження проводили за допомогою мічених FITC-антитіл. Неспецифічну резистентність оцінювали за зміною показників фагоцитозу. Виявлення різних HLA-DR фенотипів проводили методом комплементзалежної цитотоксичності за допомогою панелі типуючих сироваток DR1, DR2, DR3, DR5, DR7, DR52. Фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові визначали за здатністю зв'язування поверхневими рецепторами поглинальної та переварювальної функції клітин відносно мікробної тест-культури.

Вивчали концентрацію в сироватці крові TNF α , IL-1b, IL-8, IL-1Ra, IL-1Ra/TNF α , IL4, IL6, IL2., концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), IgA, Ig M, IgG методом проточної лазерної цитофлуорометрії (PARTEC). Стан функціональної активності гранулоцитів вивчали по спонтанному та стимульованому НСТ-тестам в реакції відновлення нітросинього тетразолію.

Статистичні методи. Отримані результати опрацьовували за допомогою методів варіаційної статистики. Вірогідність розходжень

параметрів визначалася за критерієм Ст'юдента (t), а якісний аналіз між групами здійснювали за критерієм χ^2 для аналізу таблиць

Аналіз проводився після стандартизації вихідних перемінних (показників) x_i ($i=0,1,\dots,60$) за формулою 2.1:

$$X_i = \frac{x_i - \bar{x}_{cp}}{\sigma_i}, \quad (2.1)$$

де X_i – стандартизоване значення перемінної, \bar{x}_{cp} і σ_i відповідно середнє значення та середньоквадратичне відхилення перемінної.

Для об'єктивної оцінки результатів клінічних, лабораторних і патоморфологічних досліджень їх дані опрацьовували методом варіаційної статистики [126].

Для кожного показника вираховували середньо арифметичне (M), середньоквадратичне відхилення (δ) і середню ймовірність помилки (m). Значення критерію достовірності розраховували за допомогою формули 2.2:

$$t = (M_1 - M_2) / (m_1^2 + m_2^2), \quad (2.2)$$

де t – критерій достовірності; M_1 і M_2 - середньоарифметичні порівнюваних показників (параметри, отримані при вибіркового дослідженні); m_1 і m_2 – квадрати середніх ймовірних помилок (помилки репрезентативності).

Різниця достовірна при $t \geq 2$, що відповідає ймовірності безпомилкового прогнозу 95% і більше ($p \geq 95,0\%$).

При необхідності оцінити достовірність відмінності не лише двох, але і більшої кількості груп застосовували критерій відповідності хі-квадрат (χ^2), тобто міру оцінки достовірності відмінностей між вибірковою сукупностями

шляхом визначення відповідності між емпіричними і теоретичними розподілами чисельності груп порівняння.

Критерій хі-квадрат визначають за формулою 2.3:

$$\chi^2 = \sum (\varphi - \varphi_1) / \varphi_1, \quad (2.3)$$

де φ — фактичні (емпіричні) дані; φ_1 - «очікувані» (теоретичні) данні, які обчислені на основі нульової гіпотези; Σ — знак суми.

Задачі класифікації здійснювалися методами багатомірного дискримінантного аналізу. Як відомо, проведення такого аналізу зводиться до визначення дискримінантних перемінних (тобто найбільш інформативних з погляду задач класифікації), побудові набору канонічних дискримінантних і класифікаційних функцій з наступним їхнім аналізом.

На останньому етапі дискримінантного аналізу для кожної групи будувалися класифікаційні функції. Для класифікації, тобто прогнозування, обчислювалися значення кожної класифікаційної функції для конкретного хворого. При цьому хворий був віднесений до тієї групи, класифікаційна функція якої максимальна. Класифікаційні функції обчислювалися за формулою 2.4:

$$Y_j = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + \dots, \quad (2.4)$$

де $j=1,2,3,4$ – групи.

Про ефективність прогнозування на основі класифікаційних функцій робили висновки за результатами апостеріорної класифікації.

Для вимірювання взаємозв'язку між парними ознаками застосовували коефіцієнт рангової кореляції, який розраховували за формулою 2.5:

$$\rho = 1 - [6 \times \sum d^2 / n (n^2 - 1)], \quad (2.5)$$

де ρ - коефіцієнт рангової кореляції, d - різниця рангів, n - число пар.

Формула помилки коефіцієнта рангової кореляції 2.6:

$$m_p = \sqrt{(1 - \rho) / (n - 2)} \quad (2.6)$$

Оцінка достовірності здійснюється за допомогою критерію t і числа ступеня свободи n_1 ; $t = \rho / m_p$; $n_1 = n - 2$. Результати порівнюються з табличними критеріями.

Послідовність розрахунку коефіцієнта рангової кореляції:

1. Скласти ряди з парних ознак (x і y).
2. Кожну величину ознаки замінити ранговим (порядковим) номером - X_1 і Y_1 .
3. Визначити різницю рангів $d = X_1 - Y_1$
4. Звести в квадрат різниця рангів - d^2 .
5. Отримати суму квадратів різниці Σd^2 .
6. Визначити ρ за формулою.
7. Визначити напрям і силу зв'язку по схемі.
8. Визначити помилку m_p і оцінити достовірність ρ .

Для визначення достовірності відмінностей часток (%) застосовували метод ϕ (кутовий перетворювач Фішера).

При цьому частки (%) переводили у показник ϕ , за допомогою формули 2.7:

$$\Phi = 2 \arcsin \sqrt{P}, \quad (2.7)$$

де P – частка (%) виражена у частинах одиниці.

Достовірність різниці вираховували за формулою 2.8:

$$U_p = (\phi_1 - \phi_2) / \sqrt{(n_1 \cdot n_2) / (n_1 + n_2)}, \quad (2.8)$$

де ϕ_1 і ϕ_2 – показники долі (%) переведеної у ϕ ;

n_1 і n_2 – чисельність груп, що поріднюють.

Різниця достовірна при $U_p \geq 1,64$, що відповідає вірогідності безпомилкового прогнозу 95% і більш ($p \geq 95,0\%$).

Дані оброблялися за допомогою пакета статистичного аналізу STATISTICA 6.0 фірми StatSoft, Inc (США).

2.2.2. Методика експериментального дослідження

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

В експерименті тварин розподілили на 2 групи. Першу групу склали 9 тварин, у яких вивчали механізм загибелі клітин підшлункової залози (ПЗ) у рані строки ГЕП (через 2; 5 та 24 години). Другу групу склали 24 тварини з ГЕП (по 8 у кожній серії дослідів). У тварин II групи (перша серія) проводили тільки консервативну терапію, у II групі (друга серія) – консервативна терапія та імунокорекція ронколейкіном за 14 днів до операції, у II групі (третья серія) – консервативне лікування та імунокорекція ронколейкіном відразу після індукції панкреатиту. У них вивчали стан клітинної ланки імунної системи Т-лімфоцитів (CD3), Т-хелперів (CD4), CD16, В-лімфоцитів (CD19), цитотоксичних лімфоцитів (CD8), коефіцієнта CD4/CD8, CD45, рецептора для Fas-ліганда (CD95 - індукує апоптоз клітини), після використання синтетичного ІЛ-2 (препарат вводився по 250 тис. п/шк за 10 діб, за 2 доби та відразу після операції у поєднанні з дезінтоксикаційною, антибактеріальною, антисекреторною, антиоксидантною, антицитокіновою, антиангіальною терапією). Контрольна група тварин була представлена 3 тваринами після лапаротомії та 2 інтактними.

Перед оперативним втручанням впродовж 12 годин тварин не годували. За 15-20 хвилин до операції вводили в/м 1% розчин димедролу та 2,5% розчин аміназину по 1 мл.

Експеримент виконували наступним чином: в стерильних умовах з дотриманням правил асептики та антисептики під наркозом (нутрішньоплеврально вводили кетаміну гідрохлорид 87 мг/кг маси тіла) проводили верхню серединну лапаротомію. Детально вивчався хід супрадуоденальної частини холедоху, потім ретродуоденальної. Пальпаторно визначалася довжина та хід інтрамуральної частини холедоху до місця де зникає чітке відчуття його під пальцями. На 1,5 см нижче цього місця виконують повздожню дуоденотомію по протибрижжовому краю довжиною 4 см. Бокові краї розрізу розтягують нитками трималками. Слизову оболонку кишки подразнюють тупфером. Одразу стає помітним великий дуоденальний сосочок 12-палої кишки, який починає скорочуватися у відповідь на механічне подразнення (рис. 2.4).

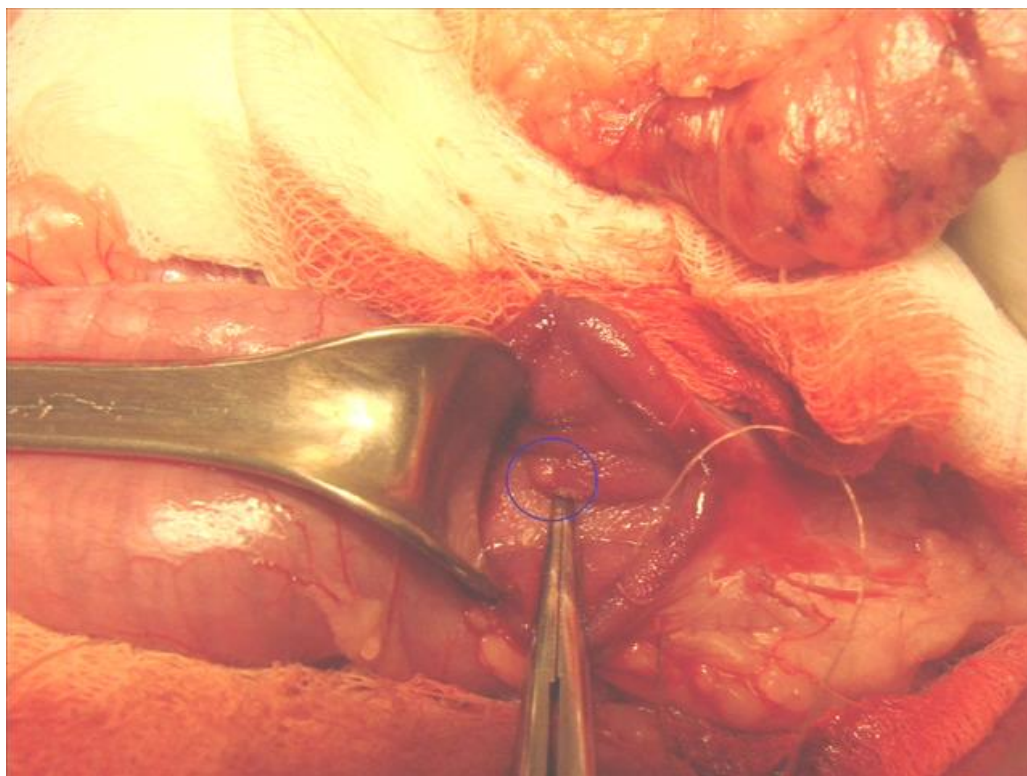


Рис. 2.4. Етап індукції ГЕП. Візуалізація великого дуоденального сосочка собаки.

Після цього дольову вивідну протоку катетеризують металевим катетером типу "метелик". Слизову оболонку над та під введеним катетером захоплюють у Z-подібний шов. Для цього використовують кетгут №2, який на 3-4 добу після операції прорізується. По катетеру вводять аутологічну жовч із розрахунку 0,4-0,5 мл на кг маси тіла тварини під тиском 6,6-8,0кПа (рис. 2.5).

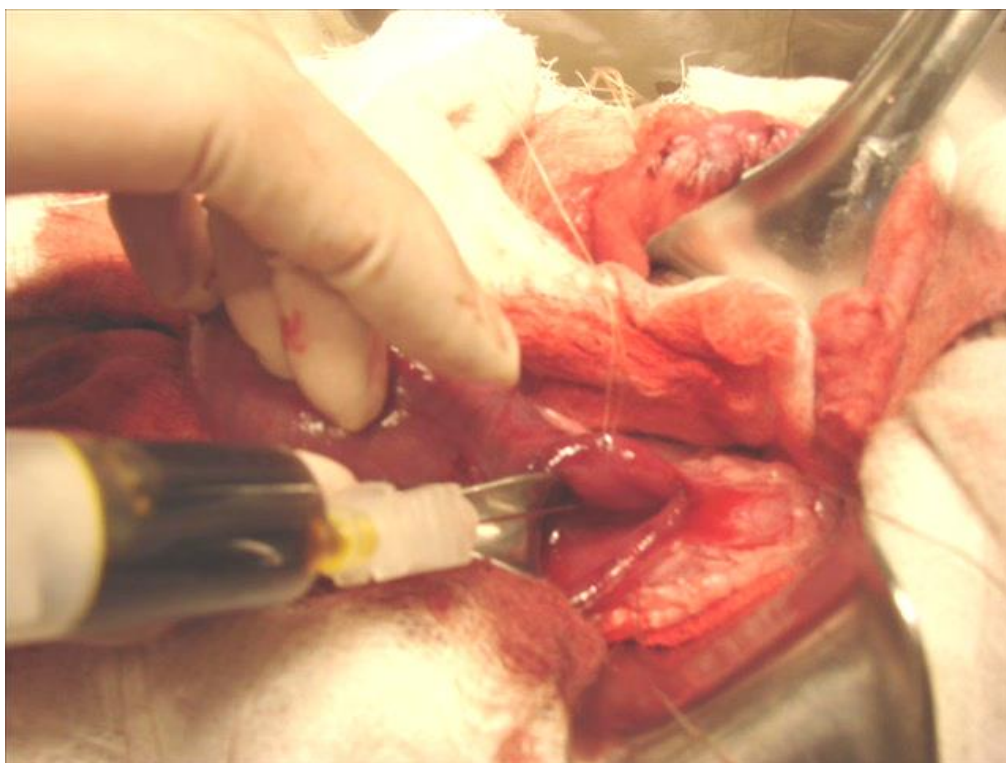


Рис. 2.5. Етап індукції ГЕП. Катетеризація та введення жовчі у вивідний проток підшлункової залози.

Катетер вилучають. Дуоденотомію ушивають у поперечному напрямку. У собак права та ліва долі однотипні, тому не мало різниці, в якій саме долі виникав панкреатит (рис. 2.6).

Відмінністю від інших моделей гострого панкреатиту було виконання дуоденотомії на 1,5 см нижче закінчення інтрамуральної частини холедоху та прошивання Z-подібним кетгутовим швом слизової оболонки дванадцятипалої кишки над і під введеним у вивідну протоку однієї з долей ПЗ катетером.

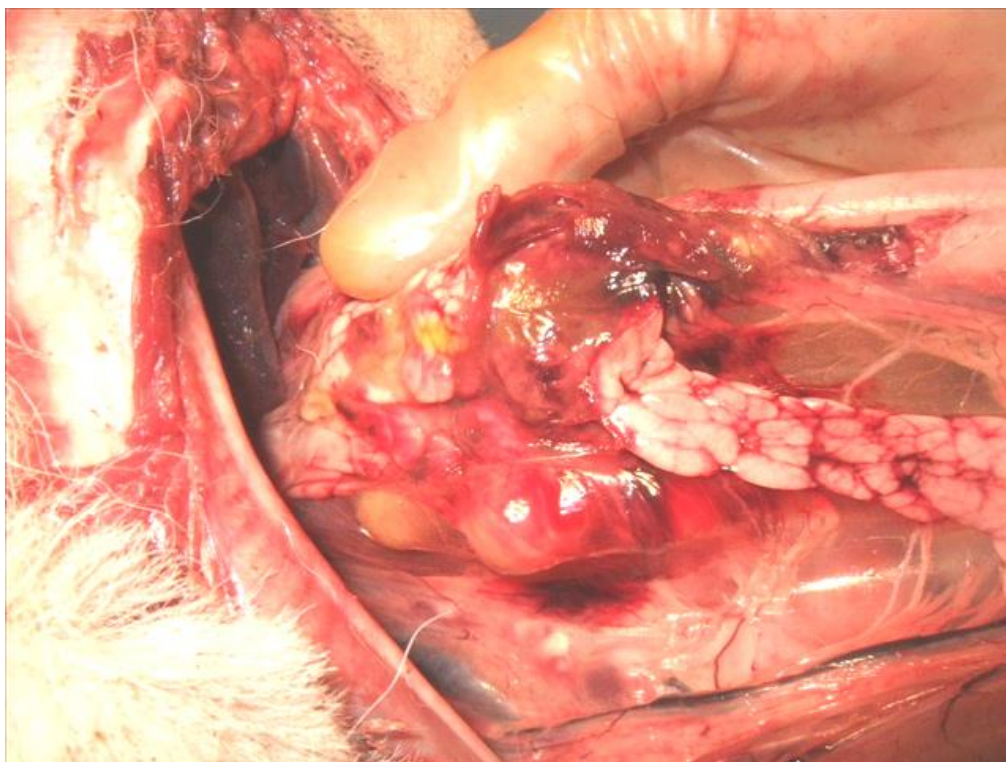


Рис. 2.6. Вогнища некрозу ПЗ собаки на 6-у добу після індукції ГЕП.

Лікування відбувалося за наступною схемою:

У першій групі проводили, інфузійну, дезінтоксикаційну, антибактеріальну (фторхінолони, цефтріксон 2мг на добу в/в), антисекреторну (октреотид 50 мкг тричі на добу п/шк, антиоксидантну терапію (мексидол % розчин по 4 мл двічі на добу в/в у 5 мл фізрозчину), інгібітори протеаз (гордокс 50 000ОД в/в)

У другій групі ще додавали ронколейкін 500000ОД розведених у 2 мл фізіологічного розчину п/шк. (імуномодуляція починалася відразу після оперативного втручання перший раз через 24 години після оперативного втручання , і через 48 годин після другого введення)

У третій групі до інтенсивної терапії додавали імуномодуляцію, що виконувалася за 14 діб до створення моделі.

Експеримент проводили на собаках, яких вважають класичною біологічною моделлю для будь-яких досліджень ГПБЗ [80, 300]. Крім цього, існують дані, що доводять подібність ПЗ собаки та людей за будовою протокової системи [266], а також аналогічних морфологічних змінах при ГП [264].

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

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

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

Для з'ясування механізму загибелі панкреоцитів при ГЕП нами використані морфологічні дослідження з аналізом хроматину, зрізи обробляли

за методом TUNEL. Це дозволяло диференціювати характер деструктивних процесів у клітині на ранніх етапах патологічного процесу.

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

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

РОЗДІЛ 3

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ В РАННЮ ФАЗУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МОДЕЛЬ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ)

Головною метою нашого експерименту було вивчення структурних та функціональних змін ПЗ в умовах розвитку НП, вивчення клітинної ланки імунної системи та ефективності застосування інтенсивної терапії в експерименті.

3.1. Визначення протеолітичної та антипротеолітичної активності підшлункової залози

При дослідженні патобіохімічних процесів, що призводять до розвитку гострого панкреатиту визначили, що початковим фактором аутодигестивних процесів у підшлунковій залозі є активація ферментів ліполітичної системи, які в умовах ацидозу та гіпоксемії пошкоджують мембрану ацинарних клітин з наступним підвищенням рівня Са та жирних кислот. При цьому активуються лізосомальні ферменти, що викликають протеолітичний некробіоз панкреатитів. В свою чергу, рівні еластази, трипсину у ранню фазу гострого панкреатиту залишаються не вивченими [1, 4, 5, 6].

У собак змодельований ГЕП підтверджували морфологічно та біохімічно (табл. 3.1).

Біохімічні дослідження на моделі ГЕП виконані у 5 середовищах: в гомогенаті, у венозній крові та інтерстиціальній рідині ПЗ, в периферичній крові, у перитонеальному ексудаті. Дослідження ферментів проводили в динаміці експерименту: до моделі, через 15 хвилин, через 5 годин та через 24 години. В якості контролю використовували собак з лапаротомією.

Активність ліпази крові до операції була - $4,12 \pm 4,6$ мкмоль/хв·л, а через

3 години після ініціації ГЕП складала 396 ± 152 мкмоль/хв·л. У інтактних тварин активність ліпази у крові коливалася від 0 до 20 мкмоль/хв·л. Естеразна активність трипсину до операції у всіх досліджуваних тканинах дорівнювала 0, еластази у периферійній венозній крові - $3,51 \pm 1,22$ (мкмоль/хв·л).

Таблиця 3.1

**Активність ферментів у тканинах собак до операції
та у початковій фазі ГЕП**

Об'єкт дослідження	Активність ферментів							
	амілаза, μ катал/ммоль·л		ліпаза, мкмоль /хв·л		трипсин, ммоль/хв·л		еластаза, мкмоль /хв·л	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Периферична венозна кров	$8,80 \pm$	$46,6 \pm$	$4,12 \pm$	$396 \pm$	0	$0,44 \pm$	$3,51 \pm$	$2,56 \pm$
	3,1	11,2	4,6	152		0,41	1,22	0,58
Кров з вени ПЗ	$7,73 \pm$	$43,6 \pm$	$9,47 \pm$	$594 \pm$	0	$0,51 \pm$	$2,89 \pm$	$2,58 \pm$
	2,7	10,6	4,2	163		0,55	1,31	0,61
Інтерстиціальна рідина	-	$98,3 \pm$	-	$1813 -$	0	$5,7 \pm$	-	$1,75 \pm$
		21,5		± 162		2,32		0,61
Гомогенат ПЗ		-	-	-	0	0	-	-
Періто-неальний ексудат	-	$88,3 \pm$	-	1513	0		-	$1,77 \pm$
		23,4		± 178				1,22

Примітка. 1 - до операції; 2 - у ранню фазу ГЕП.

Естеразна активність трипсину у плазмі крові, яку взяли з периферійної вени до моделювання ГЕП була відсутня. Після ініціації панкреатиту вона позитивна тільки в 2 з 31 проби ($2,57$ та $8,78$ мкмоль/хв·л). В інших випадках

вона дорівнювала 0, не дивлячись на некротичні вогнища у всіх тварин. Середнє значення склало - $0,44 \pm 0,41$ мкмоль/хв·л.

У плазмі крові, яку взяли з вени ПЗ, естераз на активність трипсину була позитивна тільки в 1 з 15 проб ($7,70$ мкмоль/хв·л). Середнє значення - $0,51 \pm 0,55$ мкмоль/хв·л.

У інтерстиціалній рідині ПЗ, яку отримали у ті ж самі терміни, естераз на активність трипсину була присутня в 9 з 20 проб. Середнє значення - $5,70 \pm 2,32$ мкмоль/хв·л.

Найвищі показники естеразної активності трипсину отримані у перитонеальному ексудаті - $61,99 \pm 33,84$ мкмоль/хв·л; позитивне значення визначалося у 14 з 15 проб. Визначення активності трипсину безпосередньо у тканині ПЗ (гомогенаті) не показало результативності у всіх випадках дослідження.

Естеразна активність еластази у собак з ГЕП визначалася в інтерстиціалній рідині в 7 з 12 проб - $1,75 \pm 0,61$ мкмоль/хв·л, у перитонеальному ексудаті - $77 \pm 1,20$ мкмоль/хв·л; у той час як в плазмі крові контрольних тварин - $3,51 \pm 1,22$ мкмоль/хв·л.

Загальна інгібіторна активність гомогенату залози через 6 годин після моделювання знизився тальки на 14% (с $4,57 \pm 0,28$ до $3,93 \pm 0,17$ ІЕ/мг білку) від початкового показника. Це підтверджує той факт, що у резервах ПЗ збережено достатня кількість тканинних інгібіторів для інактивації трипсину, що активується внутрішньоклітинно.

Таким чином, внутрішньоклітинна активація протеолітичних ферментів та зниження їх плазмових інгібіторів не призводять до аутолізу ПЗ та розвитку феномену "відхилення ферментів".

3.2. Електронно-мікроскопічне дослідження експериментального некротичного панкреатиту

Електронномікроскопічне дослідження дозволило встановити, що *через 2 години після індукції ГЕП* у тварин I групи, у I та III серії II групи спостерігалися різко виражені зміни ультрамікроскопічної структури ацинуса, мозаїчно розкидані осередки ацинарної деструкції. Вони відрізнялися дифузною еозинофілією цитоплазми ацинарних клітин, втратою візуалізації секреторних гранул та стиранням контуру ядер. Крім цього, спостерігалися ознаки лізису плазматичних та внутрішньоклітинних мембран гладенької та гранулярної ендоплазматичної сітки, мітохондрій, секреторних гранул з виходом у цитоплазму панкреатичних ферментів з формуванням великої кількості аутофагосом, накопиченням в цитоплазмі численних ліпідних вакуоль з наступним прогресуючим аутолізом ацинусів (рис. 3.1, 3.2).

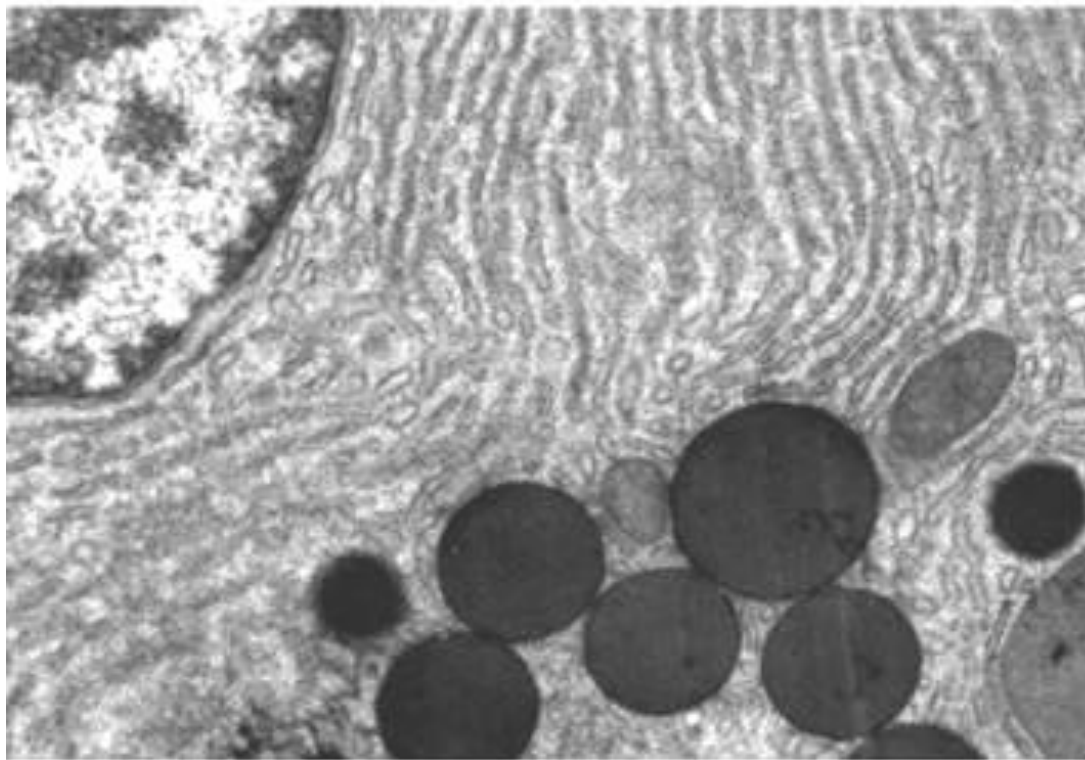


Рис. 3.1. Ацинарна клітина підшлункової залози собаки до індукції ГЕП. Ендоплазматичний ретикулум та зимогенні гранули. Електронна мікрофотографія. x8000.

В цитоплазмі ендотеліоцитів визначалися ознаки міжклітинного та внутрішньоклітинного випадіння фібрину. Фібрин мав неоднорідну структуру і був представлений скомпонуваним у пучки субфібрилами без поперекових перетинок (рис. 3.3).

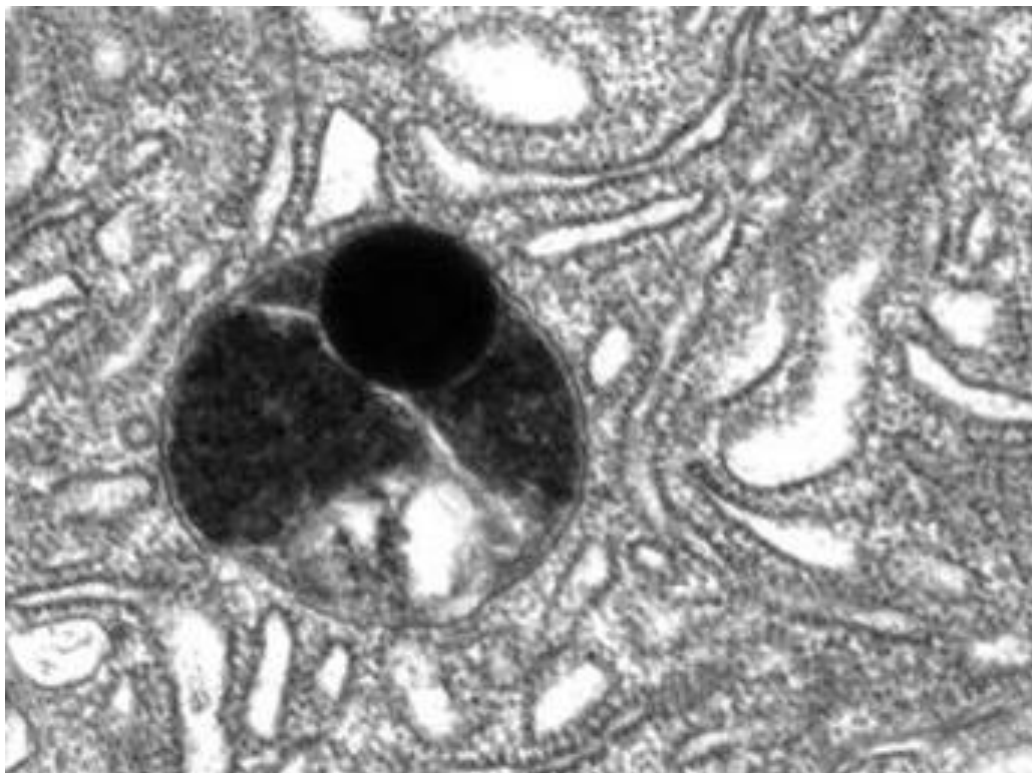


Рис. 3.2. Фрагмент ацинарної клітини підшлункової залози собаки через 2 години після індукції ГЕП. Зимогенні гранули поглинуті аутофагальними вакуолями. Електронна мікрофотографія. x 2800.

У тварин II серії II групи визначалося формування великої кількості аутофагосом, накопиченням в цитоплазмі численних ліпідних вакуоль. Відбувалася дисоціація секреторних гранул у всі відділи цитоплазми, порушення виділення секрету у просвіт протоків та парапедез секреторних гранул в інтерстиції. Спостерігалася перебудова гранул зимогену (рис. 3.4).

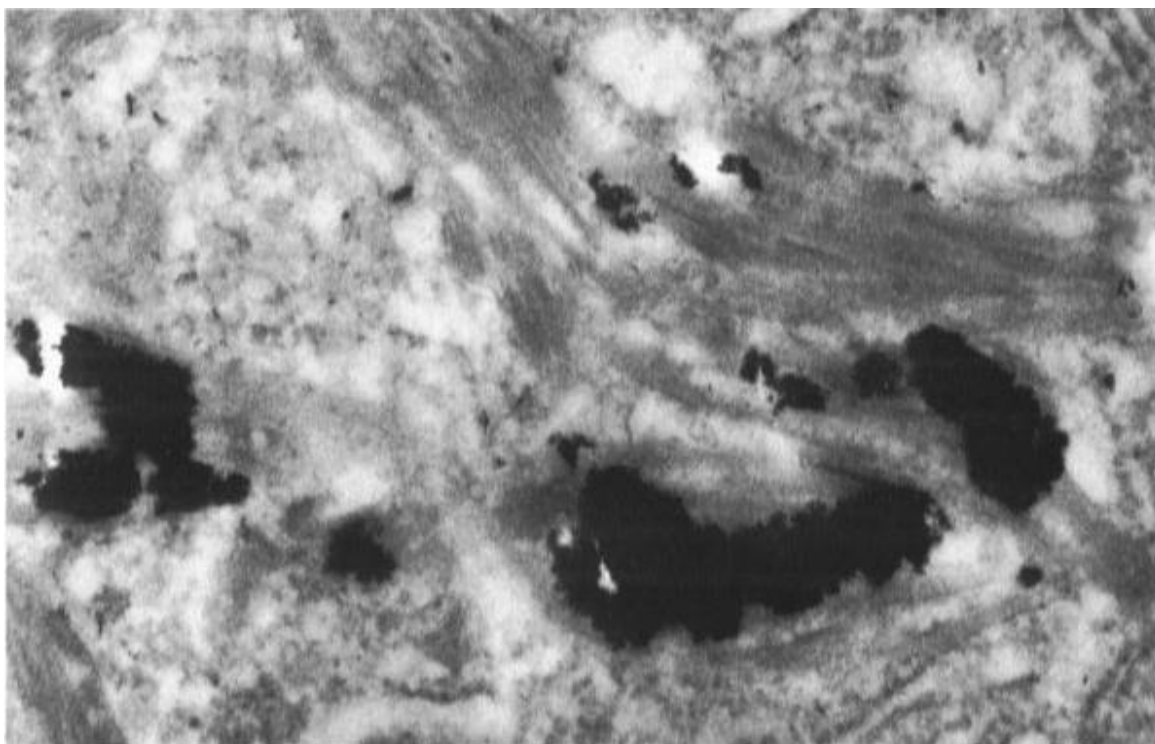


Рис. 3.3. Субфібрили фібрину ендотеліоцитів підшлункової залози собаки через 2 години після індукції ГЕП I експериментальної групи собак. Електронна мікрофотографія. x2800.

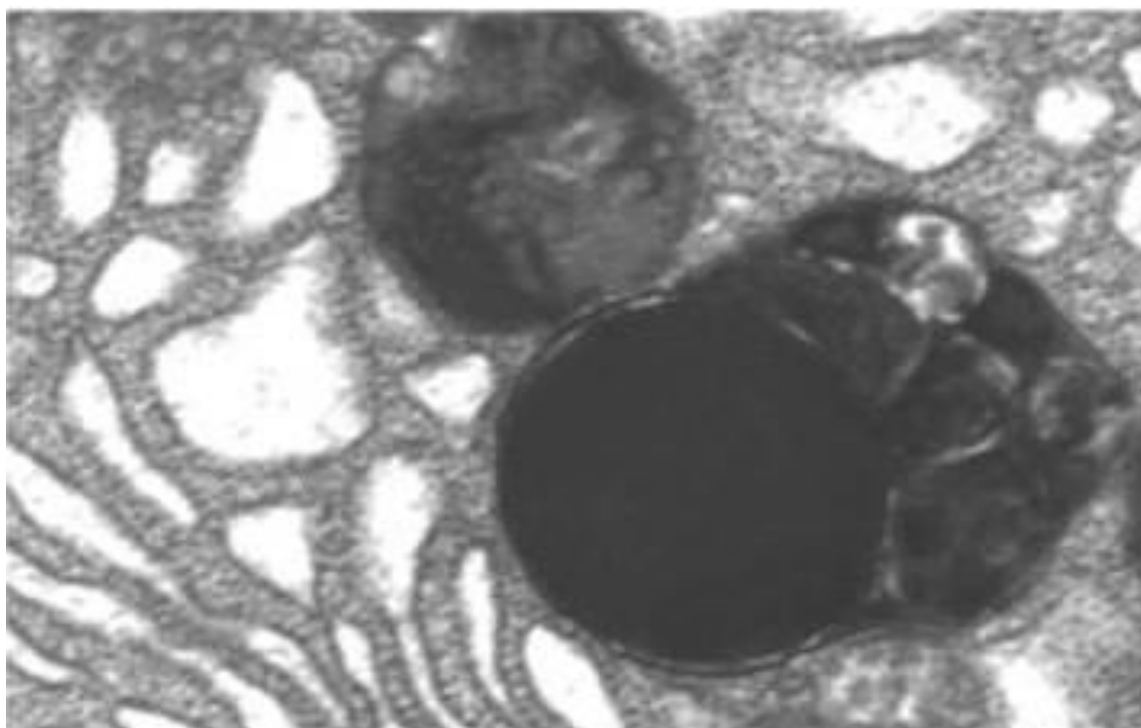


Рис. 3.4. Фрагмент ацинарної клітини підшлункової залози собаки II серії II групи через 2 години після індукції ГЕП. Дві аутофогальні вакуолі, одна з яких містить зимогенні гранули. Електронна мікрофотографія. x2800.

Через 5 годин після моделювання ГЕП у тварин I групи та I серії II групи з'являлися осередки деструкції мітохондрій і мембран гранулярної ендоплазматичної мережі макрофагів (рис. 3.5).

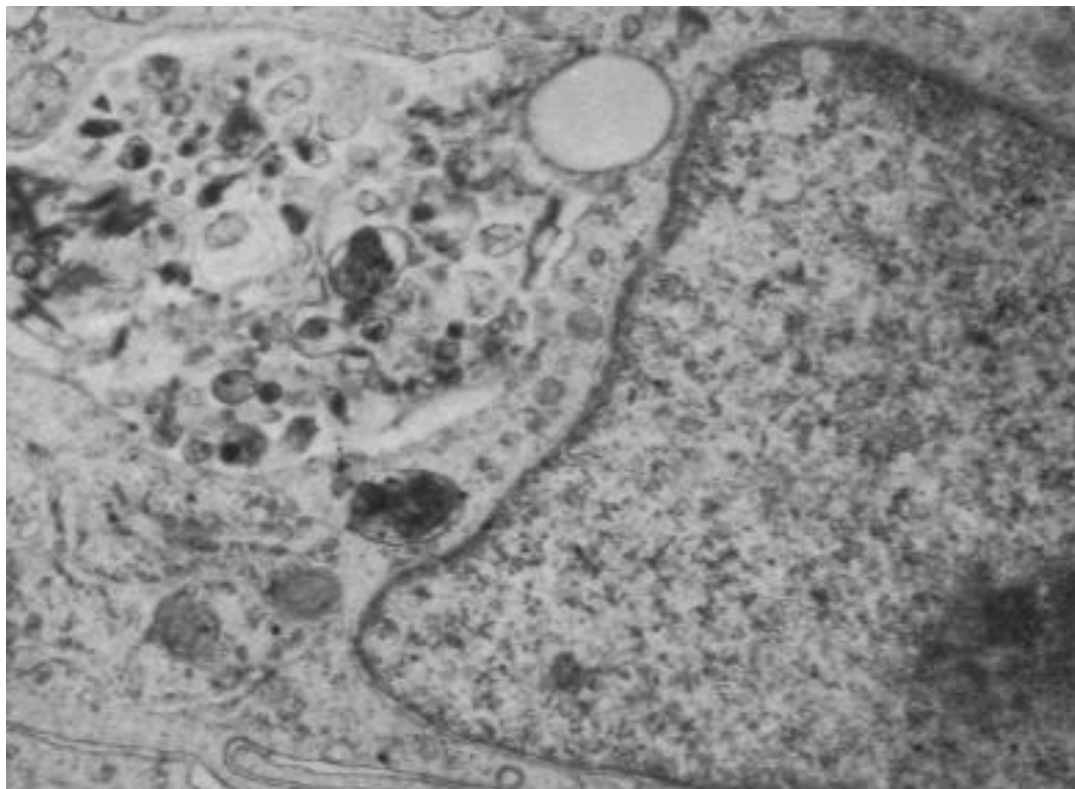


Рис. 3.5. Фрагмент ацинарної клітини підшлункової залози собаки через 5 години після індукції ГЕП. Осередки деструкції мітохондрій. Електронна мікрофотографія. x2800.

Деструкція мембрани призводила до парадоксального викиду секреторних гранул не у просвіт каналців, а у інтерстицій. Звідти вони резорбувалися в кров'яне та лімфатичне русло.

Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму були помірно розширені. Їх вміст мав низьку електронну щільність. Характерним було різке збільшення рибосом і полісом у цитоплазмі. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі був помірно гіпертрофований (рис. 3.6).

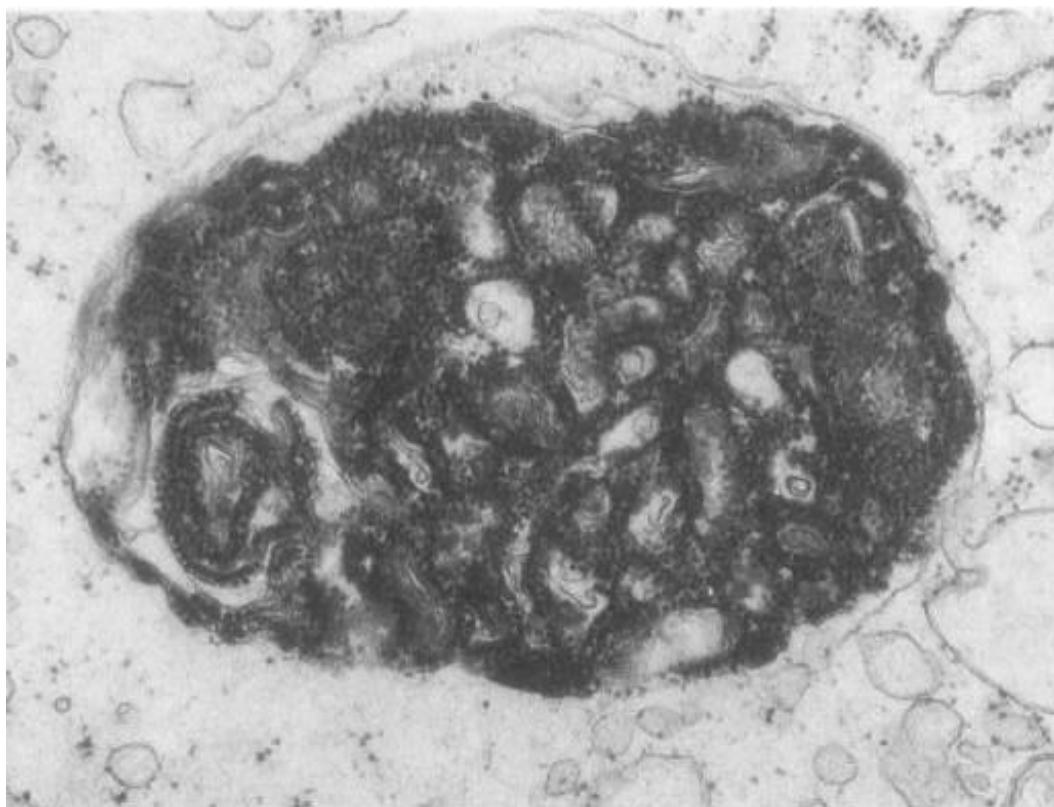


Рис. 3.6. Ацинарна клітина підшлункової залози собаки через 5 години після індукції ГЕП. Втрачена внутрішня структура ендоплазматичного ретикулуму. Гіпертрофований комплекс Гольджі. Електронна мікрофотографія. x2800.

У тварин II серії II групи групі спостерігалися зміни у внутрішній будові мітохондрій. Щільні паралельні ряди гілочок відходили від внутрішньої мембрани через матрикс. Макрофогальні вакуолі були значно меншого розміру, ніж у першій групі тварин. Відмічалася пластинчата мембраноподібна трансформація мітохондрій (рис. 3.7).

У тварин III серії II групи після 5 години від індукції ГЕП спостерігалася активація ультраструктур альвеолярних макрофагів: у цитоплазмі збільшувалася кількість мітохондрій, у матриксі виявлялися численні кристи. З'являлися мітохондрії, що ділилися (рис. 3.8).

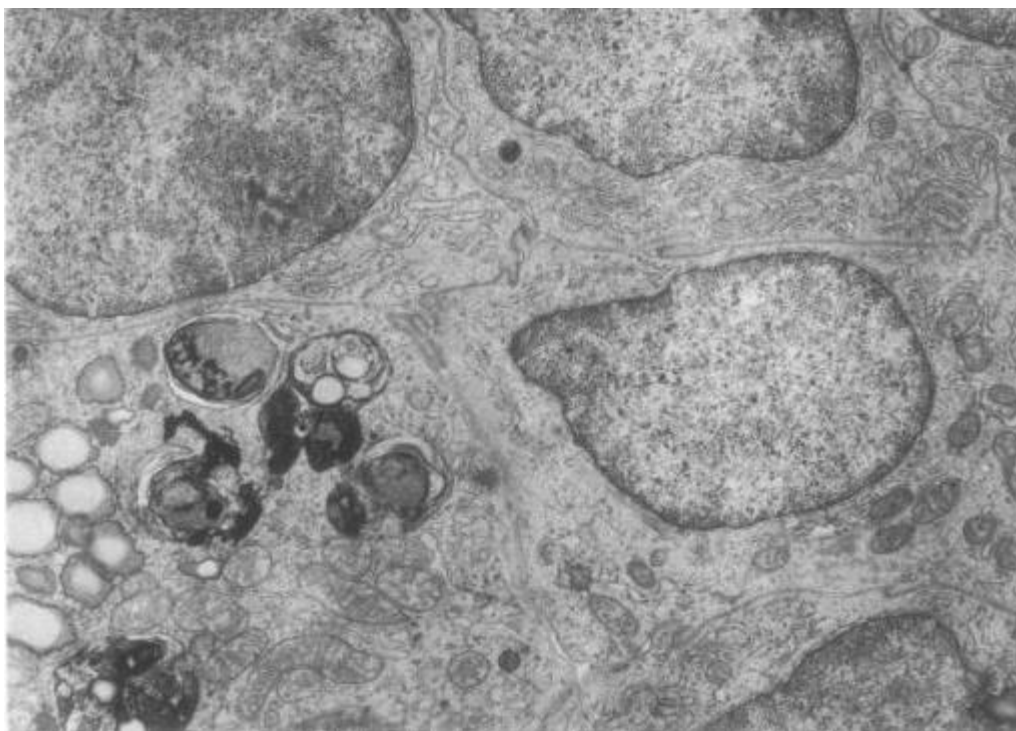


Рис. 3.7. Ацинарна клітина підшлункової залози собаки через 5 години після індукції ГЕП. Пластинчата мембраноподібна трансформація мітохондрій. Електронна мікрофотографія. x2800.

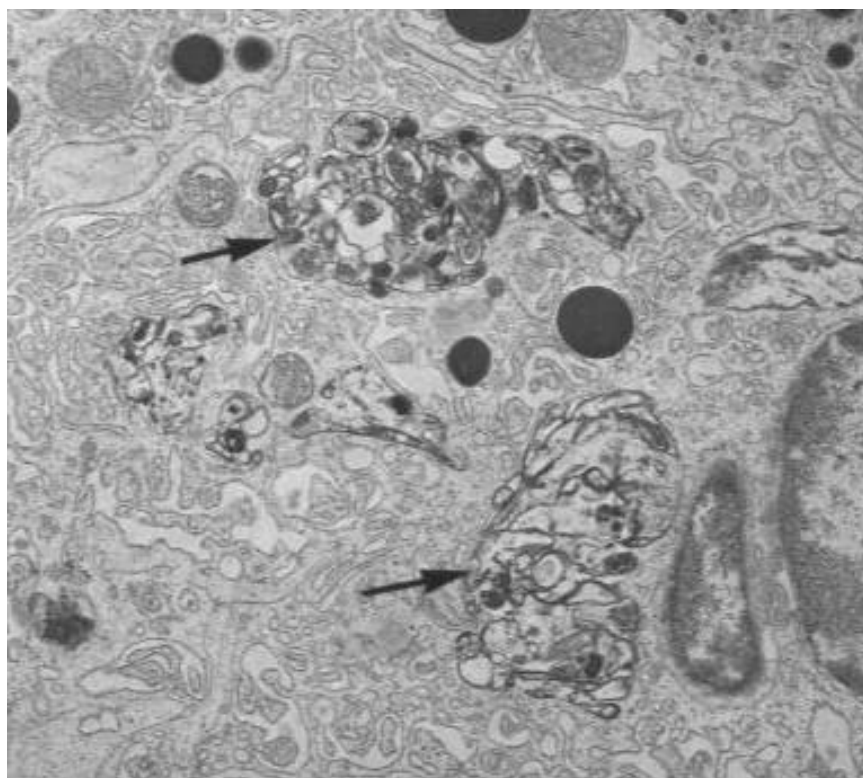


Рис. 3.8. Ацинарна клітина підшлункової залози собаки III серії II групи через 5 години після індукції ГЕП. Мітохондрії, що діляться. Електронна мікрофотографія. x2800.

Через добу від початку експерименту у тварин I групи та I серії II групи чимало клітин знаходилися у стані некробіозу. Спостерігався гіперпластинчастий комплекс Гольджи. Суттєві морфологічні зміни відбувалися у мітохондріях. В них спостерігалось зменшення числа крист, досить виразна вакуолізація цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, просвітлення матриксу ядер. Мітохондрії поглиналися макрофагами. Різко зменшилася кількість зимогену. Спостерігалася везикулярна деградація. Відмічався помітний спад активності макрофагів із перевагою дистрофічних змін внутрішньоклітинних органел (рис. 3.9).

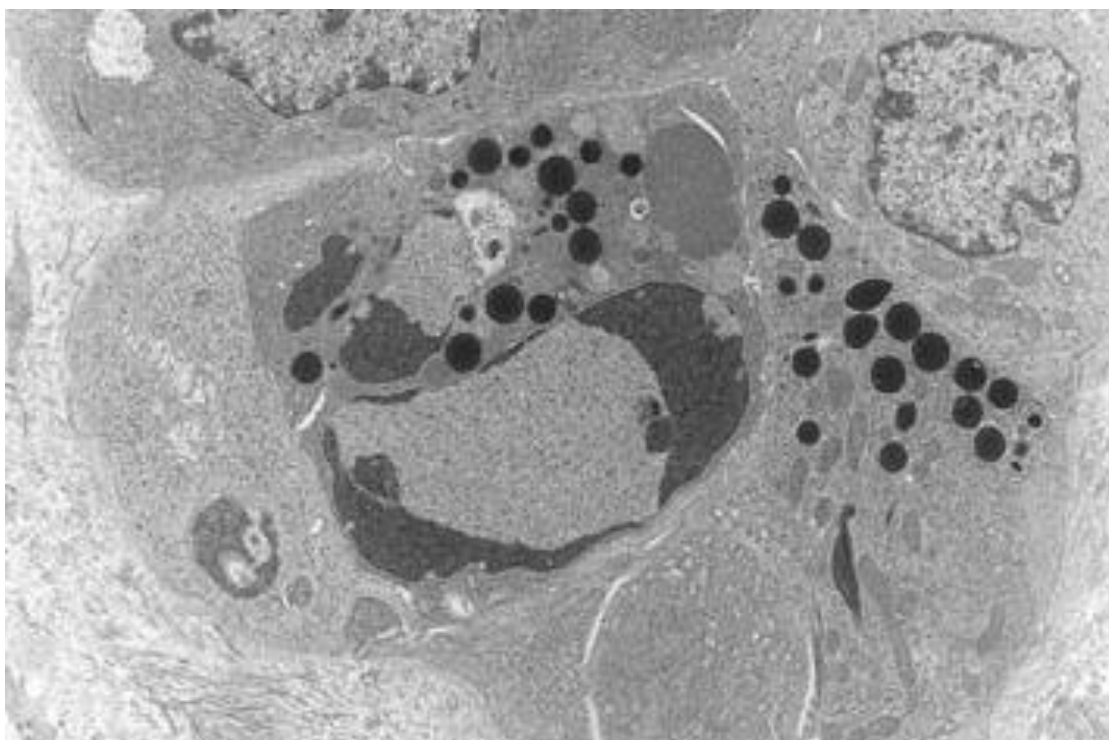


Рис. 3.9. Ультраструктурні зміни через 24 години після індукції ГЕП. Дистрофічні зміни внутрішньоклітинних органел. Електронна мікрофотографія. x2800.

Для ультраструктурних змін у клітинах II серії II групи була характерною присутність мітохондрій з гантелеподібними перетяжками,

гіпертрофія цитоплазматичного комплексу Гольджи з присутністю навколо нього великої кількості лізосом, гранул зимогену та аутофагосом.

У тварин III серії II групи мітохондрії були збільшеного розміру, сферичної форми з щільним матриксом та кристами (рис. 3.10).

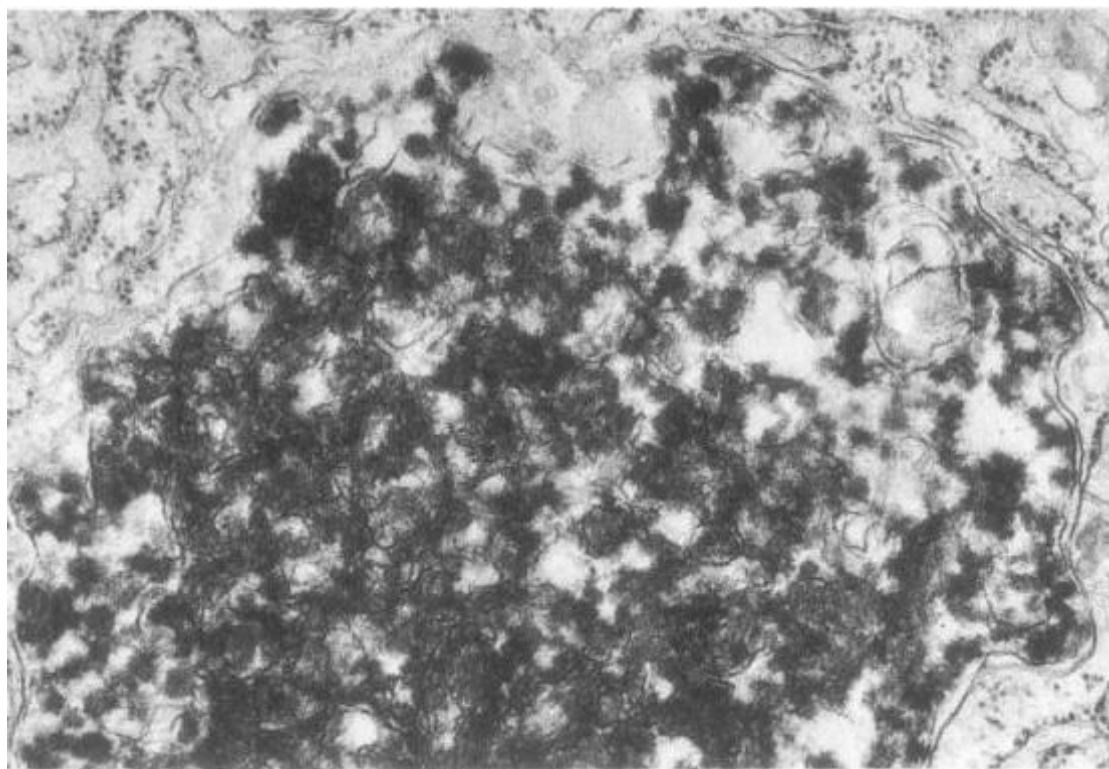


Рис. 3.10. Ацинарна клітина підшлункової залози собаки III серії II групи через добу після індукції ГЕП. Трансформація ендоплазматичного ретикулюму втрачені мембранні компоненти. Електронна мікрофотографія. x2800.

Таким чином, проведені експериментальні морфологічні дослідження показали, що на ранніх етапах розвитку ГЕП істотно зростає активність макрофагів у всіх досліджуваних групах тварин. Але найбільш виражені ультраструктурні зміни макрофагів і найбільш виражена їх активація вже через 2-6 годин після індукції ГЕП спостерігається в I групі. У цитоплазмі виявляються у великій кількості рибосоми, гіпертрофованій пластинчастий

комплекс Гольджи, набряклі мітохондрії і розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної мережі.

3.3. Апоптотичні зміни панкреоцитів

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

Через 2-2,5 години від початку ініціації гострого панкреатиту у всіх піддослідних тварин був виражений міжклітинний набряк підшлункової залози, міжацинарний простір розширений (рис. 3.11).

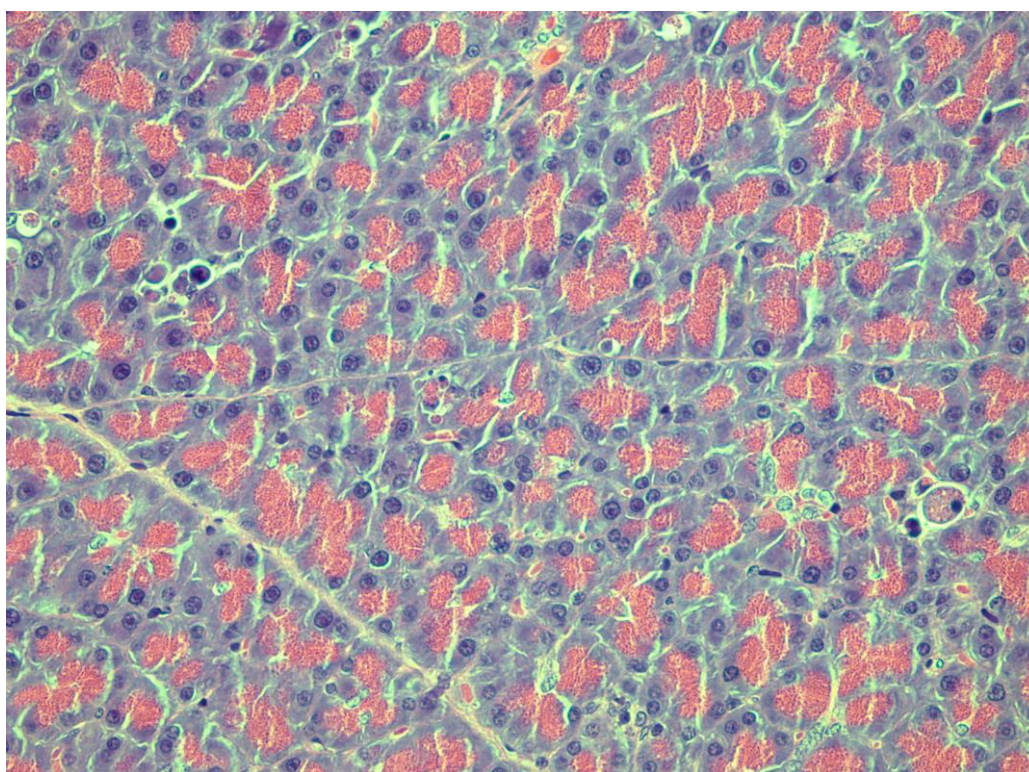


Рис. 3.11. Мікрофото. Апоптотичні тільця підшлункової залози собаки через 2 години після індукції ГП. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 400$.

Серед ацинусів з нормальною будовою визначені групи клітин з деструктивними змінами різного типу. Найхарактернішою була ознака втрати еозинофілії та базальної базофілії цитоплазми, ущільнення ядра, розширення перинуклеарного простору, полярність клітини порушення, ядро займало центральне положення. Межі клітини були нечіткі та розмиті.

Кількість гранул як в набрякових так і в пікнотичних панкреоцитах була різко зменшена. Хроматин сконденсований у вигляді великих брилок біля оболонки ядра та зміщений до його полюсів у вигляді на півмісяця. Ці зміни є раннім проявом апоптозу, що передує процесу деградації. Ця стадія розвитку клітинної загибелі визначається як преапоптоз.

Визначався розпад ядра на фрагменти – типові апоптозні тільця. Ознаки некрозу визначені лише у 12,5 % випадків експериментального ГП: різке набухання ядра, хроматин подібний на пластівці, набряк та вакуолізація цитоплазми, розриви ядерної та плазматичної мембран.

При забарвленні за методом TUNEL (рис. 3.12-3.15) на зрізах тканини виявляються множинні ядра, що дають позитивну реакцію на фрагменти ДНК, при цьому найінтенсивніша реакція характерна для зони щільних ядер. Це один з основних проявів апоптозу на біохімічному рівні, який реалізується в ядрі клітини і складається з фрагментації ДНК. Вже на цій стадії реєструється конденсація хроматину та вип'ячування ядерної мембрани, що характерні для апоптозу. Саме цей початковий етап фрагментації хроматину є ключовим моментом апоптозу, після якого процес стає незворотній.

Через 5 години від початку ініціації ГП у більшості тварин визначаються групи слабо забарвлених без'ядерних клітин та їх фрагменти, між якими розкидані окремі кулькоподібні накопичення конденсованого хроматину.

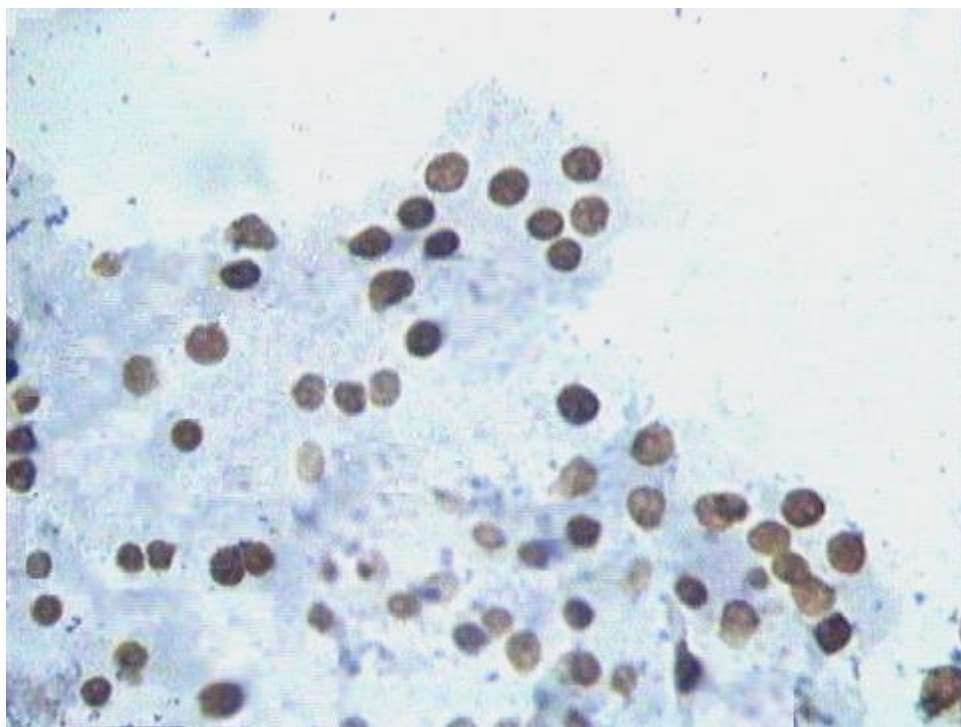


Рис. 3.12. Мікрофото. Панкреоцити через 2 години після індукції ГЕП. Забарвлення TUNEL. Зб. $\times 400$

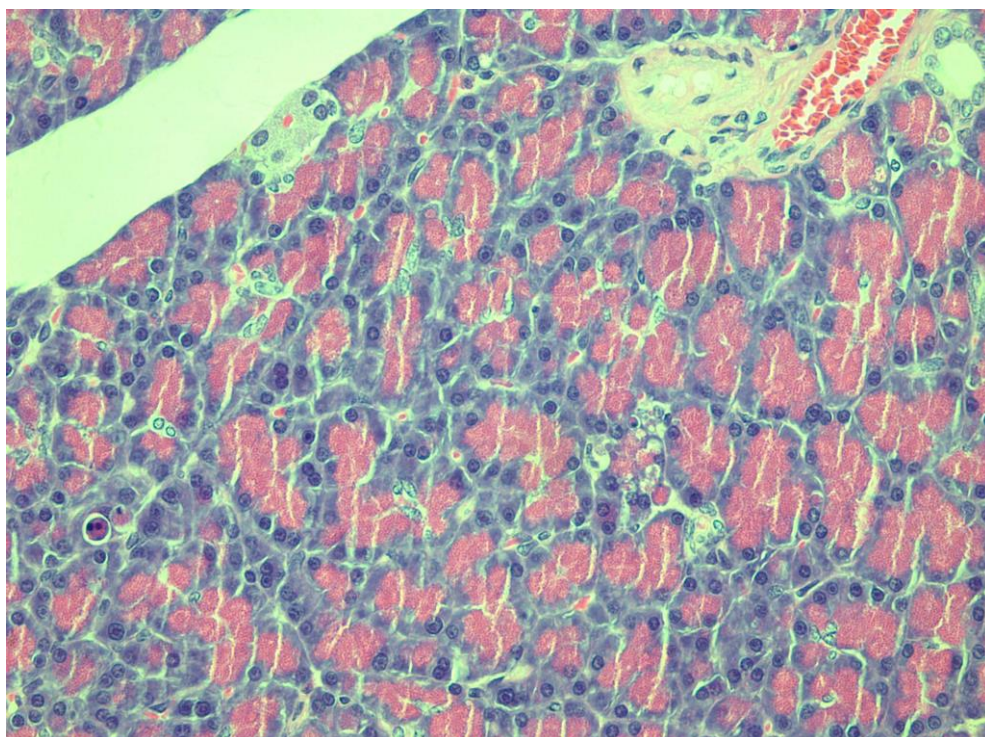


Рис. 3.13. Мікрофото. Апоптоз ацинарних клітини через 6 годин після індукції ГП. Забарвлення TUNEL. Зб. $\times 400$

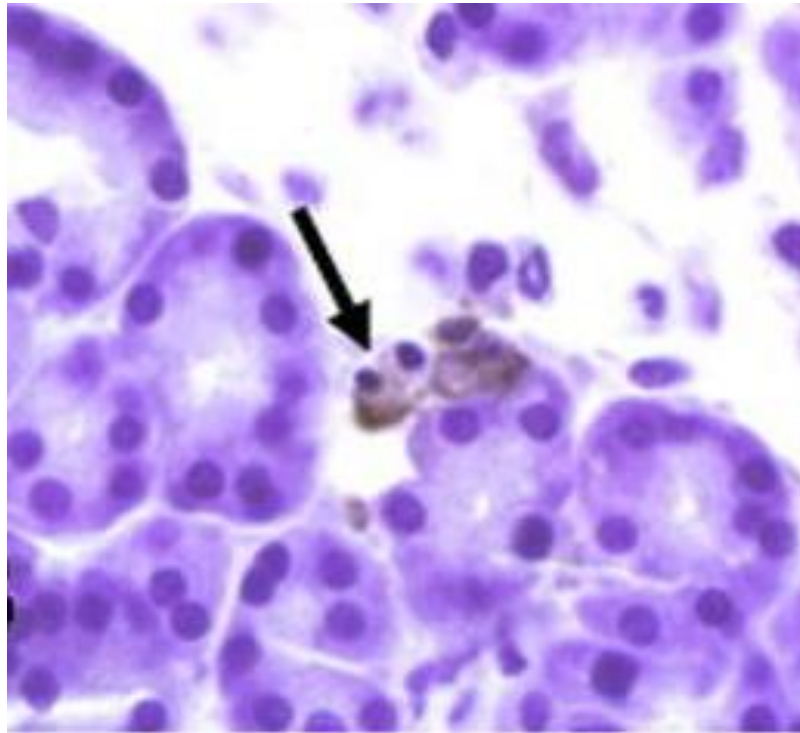


Рис. 3.14. Мікрофото. Ультраструктурні апоптотичні ацинарної клітини собаки через 12 годин після індукції ГЕП. Глибки хроматину, залишки ядра, ЕР. 36.х1900.

В двох тварин визначенні крововиливи та невеличкі фокуси некрозу ацинарних клітин. У всіх піддослідних тварин незалежно від ступеню пошкодження, спостерігається наявність нейтрофільних лейкоцитів в зонах деструкції ацинусів, велика кількість ядер, які дають позитивну реакцію на фрагменти ДНК.

Структурні зміни в тканині підшлункової залози в перші години розвитку гострого панкреатиту: втрата полярності, пікноз ядра, просвітлення цитоплазми, зникнення зимогенних гранул досить характерні для клітин підшлункової залози, що некротизуються [296].

Але визначені нами зміни ядер: конденсація хроматину біля нуклеолеми та зміщення його до полюсів ядер з утворенням півмісяців, деформація та розпад ядра на кульоподібні фрагменти є ознаками апоптозу. Прямим підтвердженням загибелі панкреоцитів шляхом апоптозу у даному

експерименті став позитивний тест на міжнуклеосомні розриви ДНК, які виявлені при забарвленні за методом TUNEL.

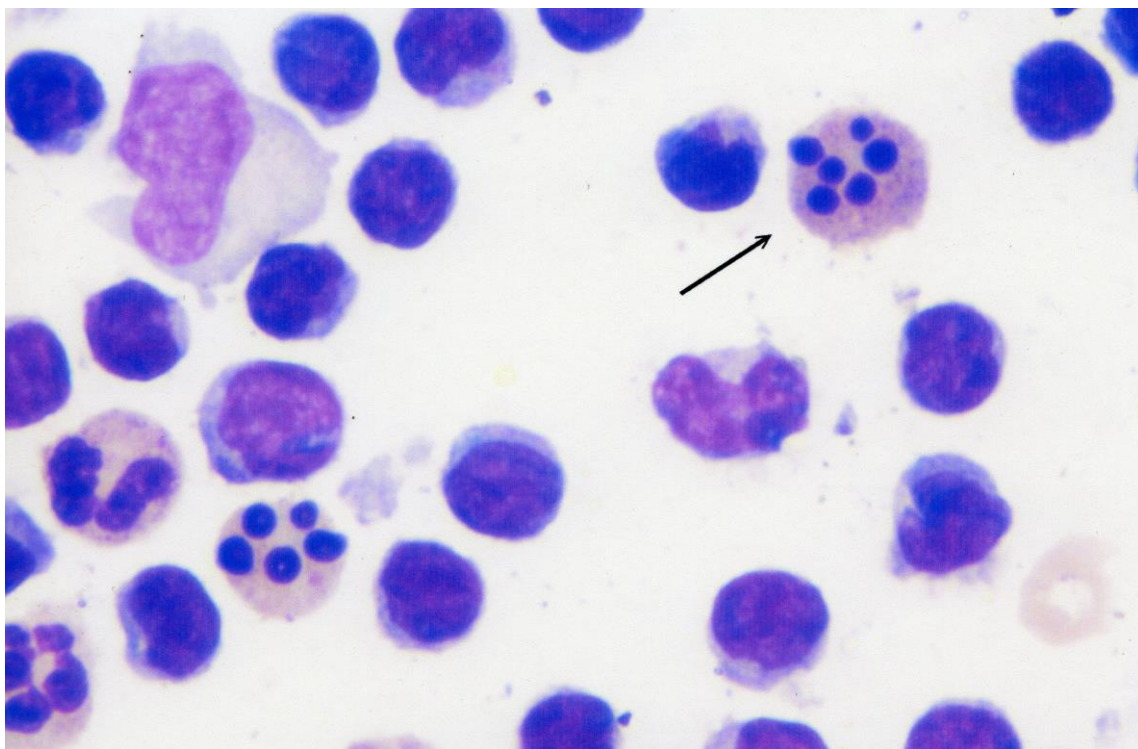


Рис. 3.15. Мікрофото. Ультраструктурні зміни апоптотичної клітини через 24 години після індукції ГЕП. Зб. x4500.

Відомо, що апоптозні тільця, що утворюються швидко спонтанно дегенерують (підлягають вторинному некрозу). Тому в ділянках деструкції вже через 6 години відбувалося повне руйнування тканини та утворення досить великих ділянок із фрагментів цитоплазми та ядер панкреоцитів, між якими знаходилися нейтрофільні лейкоцити, які мігрували сюди. Необхідно відзначити, що визначені фокуси некрозу ацинарних клітин зустрічалися не у всіх тварин - 12,5% (рис. 3.16) Очевидно, що цей тип загибелі клітин в ранній фазі гострого панкреатиту даної моделі не є провідним.

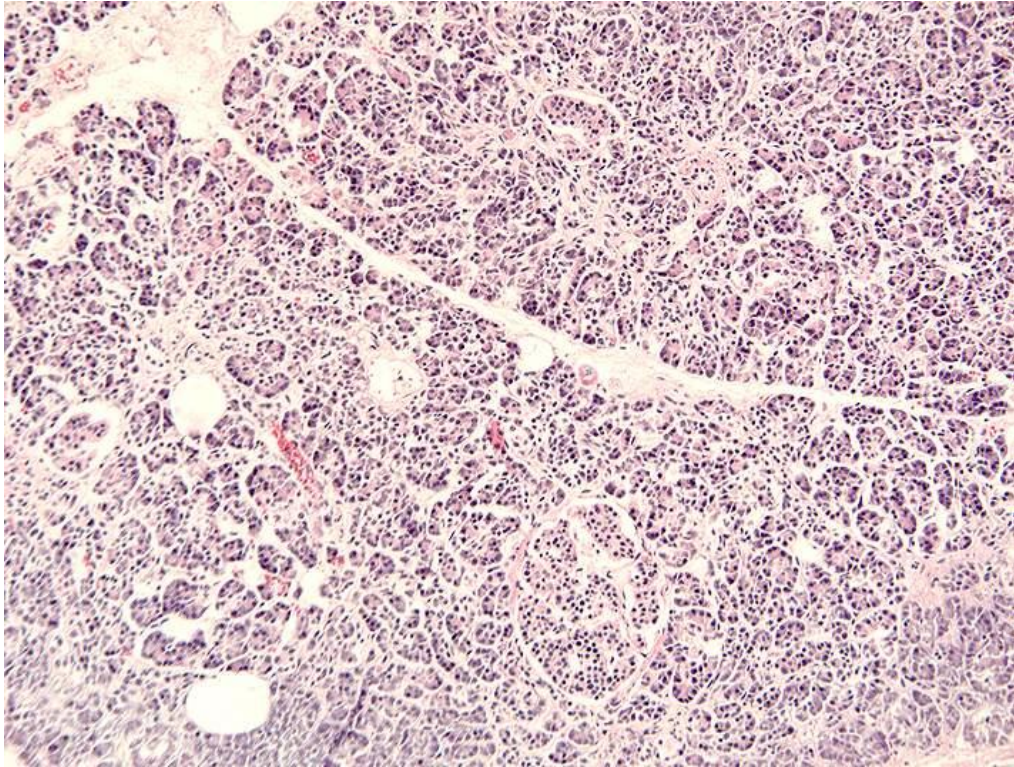


Рис. 3.16. Мікрофото. Некроз ацинарних клітин через 24 години після індукції ГП. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 400$.

Проведені нами дослідження показали, що на початкових етапах розвитку гострого панкреатиту в наведеній експериментальній моделі загибель клітин підшлункової залози проходить переважно шляхом апоптозу. За даними різних авторів цей тип загибелі клітин характерний й для ГП людини [350]. Його тригерами вважаються різноманітні фактори: в першу чергу – фактор некрозу пухлини (ФНП- α) та вільні радикали кисню (ВРК). Ці медіатори синтезуються та викидаються як власне панкреоцитами, так і нейтрофільними лейкоцитами.

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

Фізіологічний ефект ВРК проявляється вже в перші хвилини після

індукції експериментального ГП [221, 350], в той час як для синтезу ФНП- α (медіатору білкової природи) потрібно значно більший часовий проміжок. Нами відмічено, що у місці пошкодження при експериментальному ГП поряд з некротизуючимися клітинами, спостерігаються ознаки загибелі панкреоцитів по механізму апоптозу, що не є наслідком "перетравлення" підшлункової залози активованими протеолітичними ферментами.

Таким чином ми відзначаємо, що принциповою відмінністю між набряковою та некротичною формами гострого панкреатиту є переваги того чи іншого механізму загибелі клітини: шляхом апоптозу чи ішемічного некрозу.

Таким чином, проведені експериментальні морфологічні дослідження показали, що на ранніх етапах розвитку ГЕП істотно зростає активність макрофагів у всіх досліджуваних групах тварин. Але найбільш виражені ультраструктурні зміни макрофагів і найбільш виражена їх активація вже через 2-6 годин після індукції ГЕП спостерігається в I групі. У цитоплазмі виявляються у великій кількості рибосоми, гіпертрофованій пластинчастий комплекс Гольджи, набряклі мітохондрії і розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної мережі.

3.4. Ефективність експериментальної імуноорієнтованої терапії

Для вивчення ефективності імуноорієнтованої терапії до операції, після операції, через 5 діб та через 14 проводилися морфометричні підрахунки клітинної щільності CD3, CD4, CD8, CD16, CD19.

Оцінка імунних показників, що були проведені у групах тварин показали, що в першій групі відбувається повне зниження показників клітинної ланки імунітету. У 100 % відбувалися однонаправлені порушення. При цьому найбільше страждала ланка в Т-клітинному ланцюзі. Виявлялася лімфопенія, достовірне зниження абсолютного та відносного вмісту Т-лімфоцитів в CD3($49,1 \pm 2,2\%$), пригнічення проліферативної відповіді Т клітин

при їх стимуляції. В цілому рівень активаційної проліферації Т-клітин був в 2 рази знижений у порівнянні з контрольною групою ($72 \pm 7\%$) (рис. 3.17- 3.19).

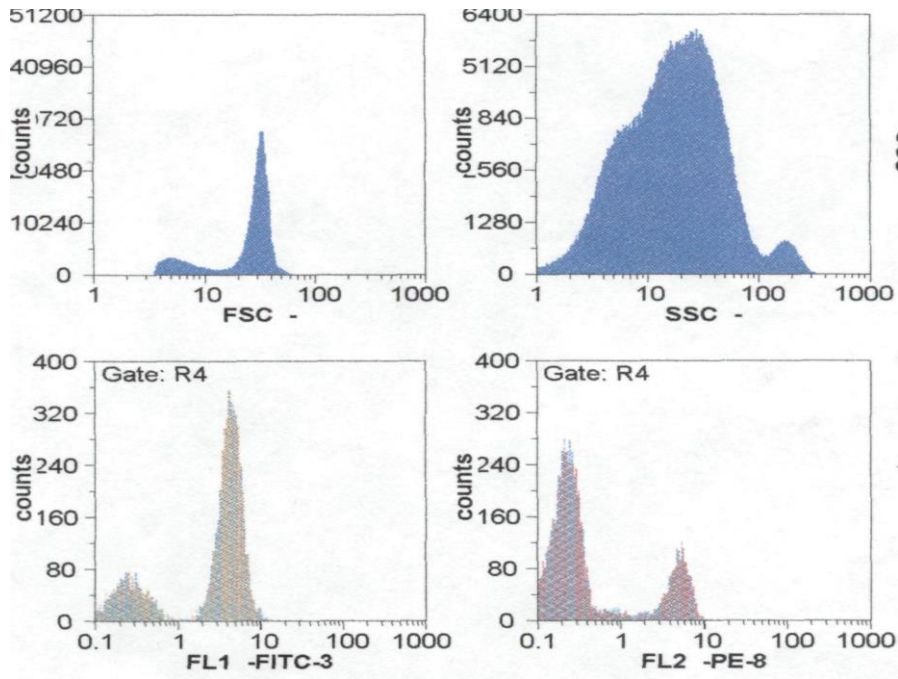


Рис. 3.17. Гістограма. Рівень CD3, CD4 у I групі тварин на 5-у добу після індукції ГЕП.

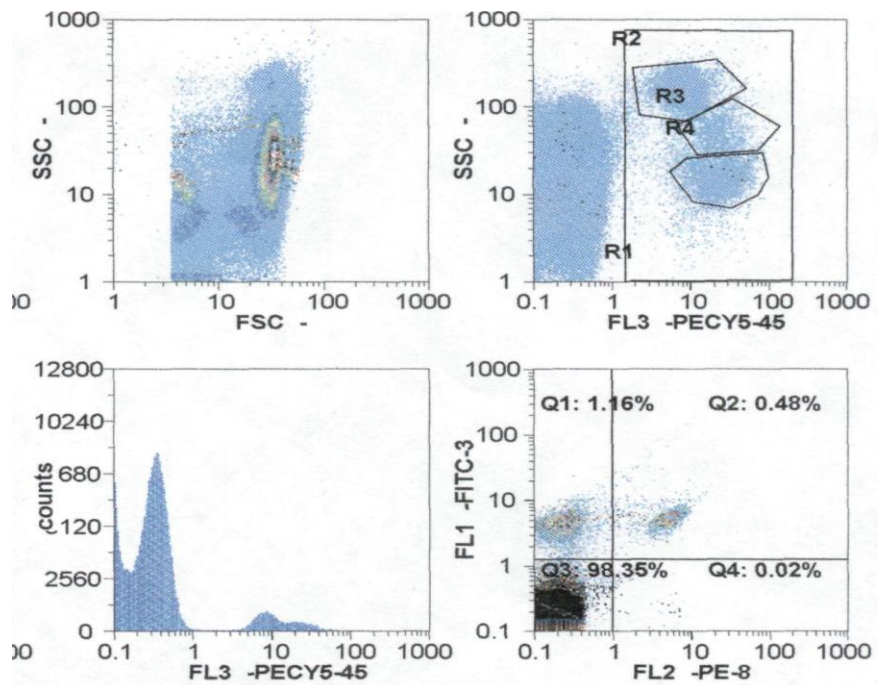


Рис. 3.18. Гістограма. Рівень фракції CD8, CD45 у тварин I групи на 5-у добу після індукції ГЕП.

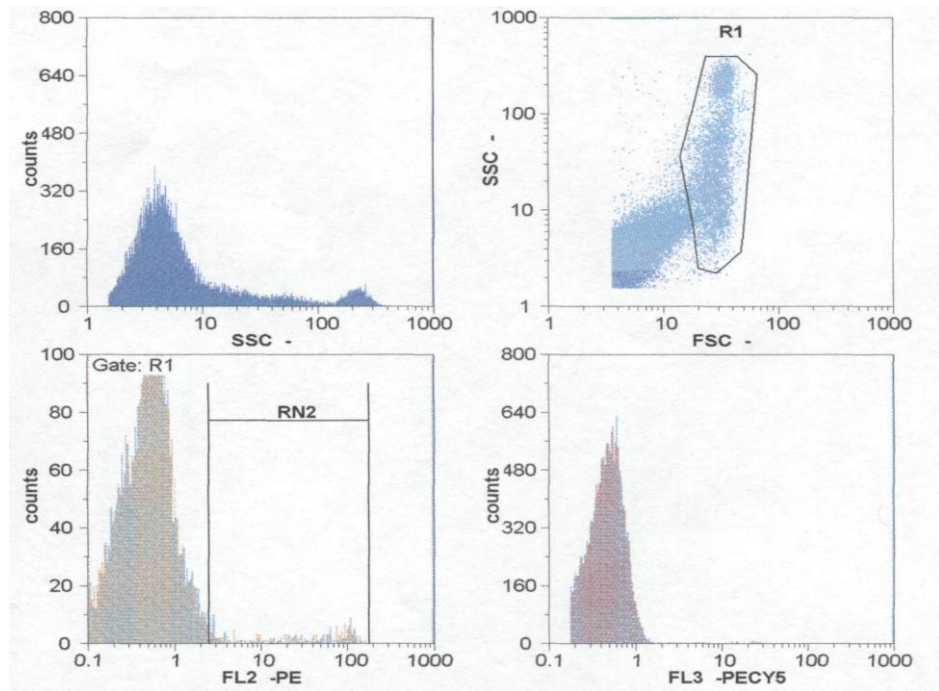


Рис. 3.19. Гістограма. Зниження фракції CD3, CD4 у тварин I групи на 14-у добу після індукції ГЕП.

У поєднанні із анергією Т-клітин це є прямим підтвердженням домінування механізмів загальної імунодепресії у патогенезі панкреатиту. Додатково зареєстровано підсилення апоптозу лімфоцитів та збільшення доли НК-клітин (CD16) $-16,1 \pm 1,1\%$. Важливим механізмом формування загальної депресії є індукція анергії та підсилення апоптозу Т-лімфоцитів (рис. 3.20).

У той же час, у II групі тварин спостерігався виражений коригуючий вплив на імунну систему. Після завершення курсу цитокінотерапії спостерігалася чітка тенденція нормалізації субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, підсилювалася проліферативна активність Т-клітин у відповідь на мітогени. Суттєво знижувався рівень апоптозу лімфоцитів. Причому у однієї тварини до нормальних значень.

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

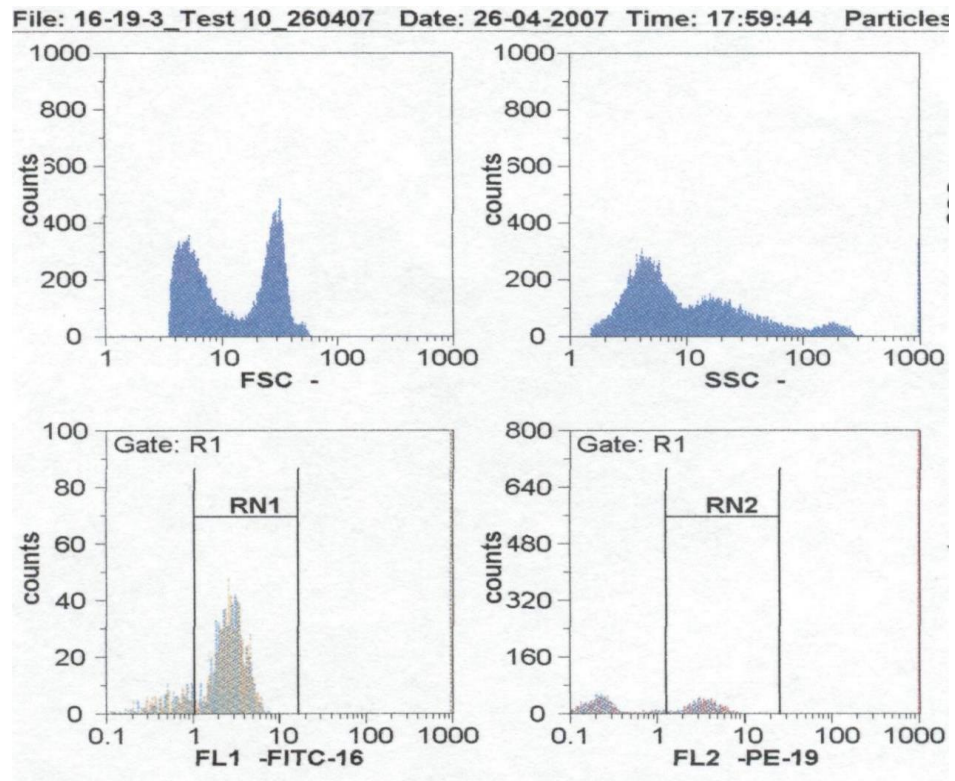


Рис. 3.20. Гістограма. Збільшення фракції CD16 та CD19 у тварин II групи на 5-у добу після індукції ГЕП.

У II досліджуваній групі призначення препарату по заданій схемі призвело до підсилення загальної кількості Т-та В-лімфоцитів, а також фракції CD4 ($18,3 \pm 3,1$ до $31,1 \pm 2,1$, %), CD8 ($20,6 \pm 3,5$ - $30,3 \pm 3,4$,%). Збільшувалася також функціональна активність клітинних складових імунореактивності. Збільшувалася кількість активованих клітинних форм (HLA-DR). Виявлене зменшення дисбалансу цитокінової регуляції ($0,8 \pm 0,1$ - $1,5 \pm 0,1$,%) (рис. 3.20, 3.21).

Імунокоригуючий ефект, що проявлявся збільшенням в системній циркуляції загальної кількості лімфоцитів, а також CD3, CD4-лімфоїдних клітин, відновленням у мононуклеарів здатності до проліферації, зменшенням апоптозу лімфоцитів на фоні терапії спостерігався у 62% тварин. Необхідно відмітити, що біля третини ніяк не відповідали на цитокінотерапію. І якраз серед них летальність склала 100%.

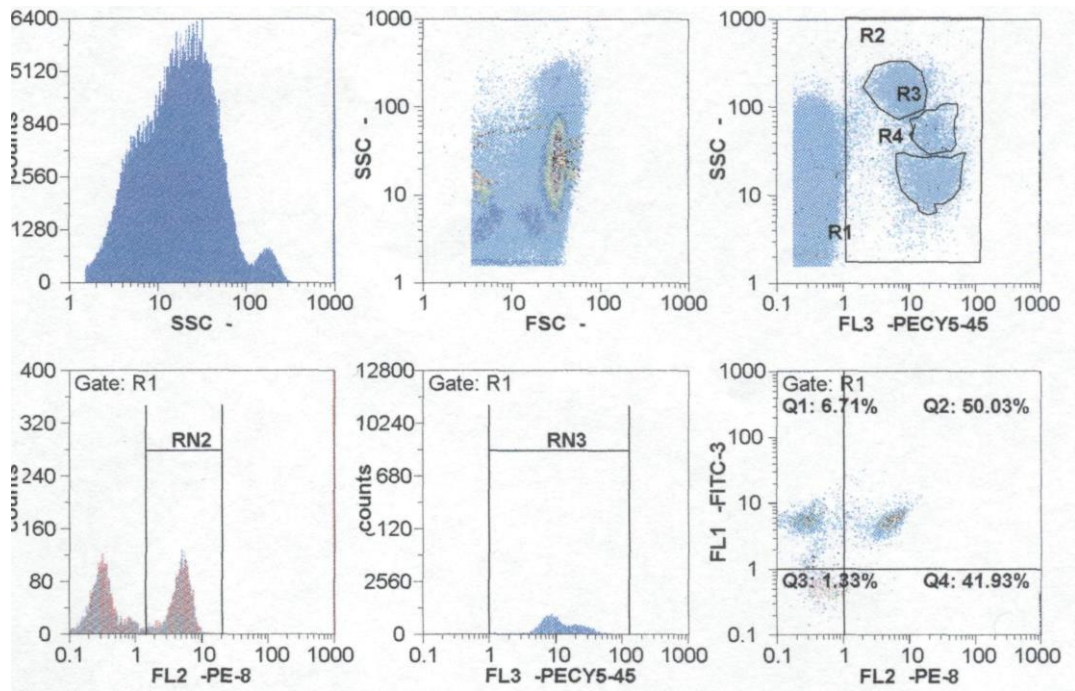


Рис. 3.20. Гістограма. Збільшення фракції CD8, CD45 у тварин II групи на 5-у добу після індукції ГЕП.

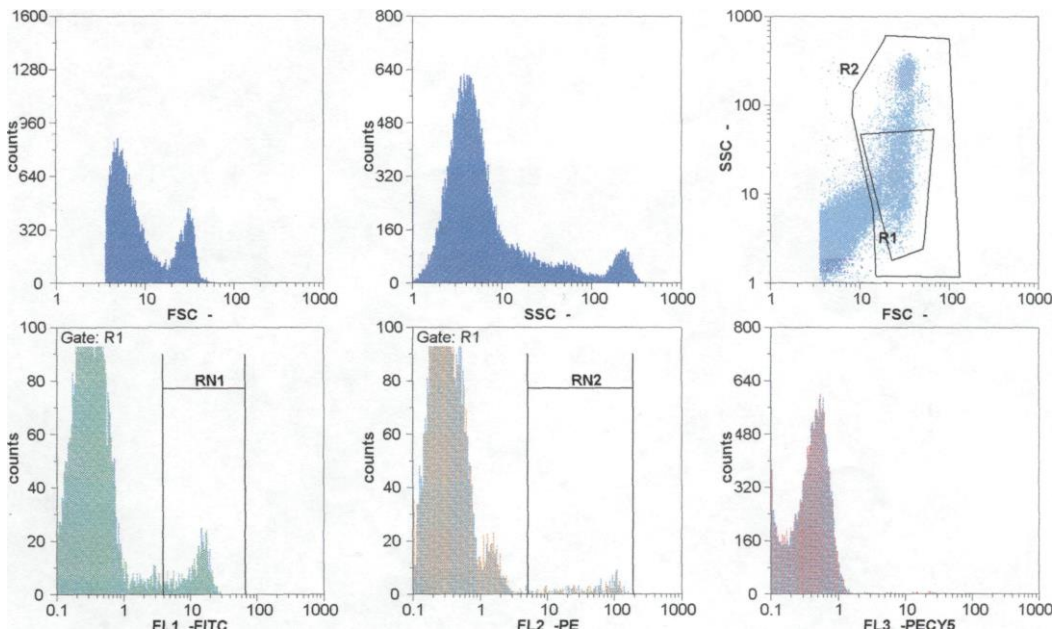


Рис. 3.21. Гістограма. Позитивна динаміка фракцій CD3, CD8 та CD45 у тварин II групи на 14-у добу після індукції ГЕП.

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

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

Висновок:

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що на початкових етапах гострого експериментального панкреатиту загибель клітин проходить переважно шляхом апоптозу. У свою чергу, внутрішньоклітинна активація протеолітичних ферментів не призводить до розвитку феномену «відхилення ферментів». У цитоплазмі виявляється велика кількість рибосом, гіпертрофованій комплекс Гольджі, набряклі мітохондрії та розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної мережі. Важливим механізмом формування загальної депресії є індукція анергії та підсилення апоптозу Т-лімфоцитів, що корегується своєчасним введенням рекомбінантного інтерлейкіну-2.

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

Результати даного розділу висвітлені у наступних статтях:

1. Петрушенко В.В. Зміни панкреоцитів при експериментальному гострому панкреатиті / В.В. Петрушенко // Вісник морфології.- 2008.- №1.- С.

40-42.

2. Петрушенко В.В. Активність панкреатичних ферментів в умовах раннього експериментального панкреатиту / В.В. Петрушенко // Вісник наукових досліджень. – 2008. - №2. – С. 50-52.

РОЗДІЛ 4

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА КЛІНІЧНИХ ФОРМ
ПАНКРЕОНЕКРОЗУ

4.1. Результати променевих методів

Порівняння результатів променевого та лабораторного обстеження, оперативних втручаннях та дослідження 391 хворого на гострий панкреатит: набрякову, ексудативну, некротичну.

Набрякова форма гострого панкреатиту становить 36,82%. У 14 хворих (3,58%) з легким перитонітом підшлунковій залозі за даними УЗД і КТ є

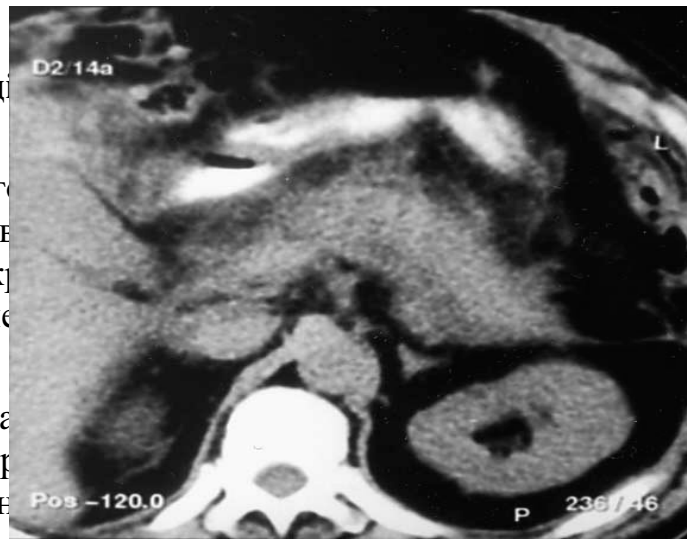


Рис.4.1. КТ-скан. Вогнищевий НП. Інфільтрація пара панкреатичної клітковини.

Набрякова форма характеризувалася переважно дифузним збільшенням підшлункової залози. У 104 хворих (72,22%) відзначено значне гомогенне зниження щільності паренхіми (15 ± 3 HU), у 18 (12,50%) – помірне гомогенне зниження гомогенне зниження щільності (25 ± 3 HU). У 98 хворих (68,05%) виявлена запальна інфільтрація перипанкреатичної клітковини. Щільність її була 20 ± 5 HU.

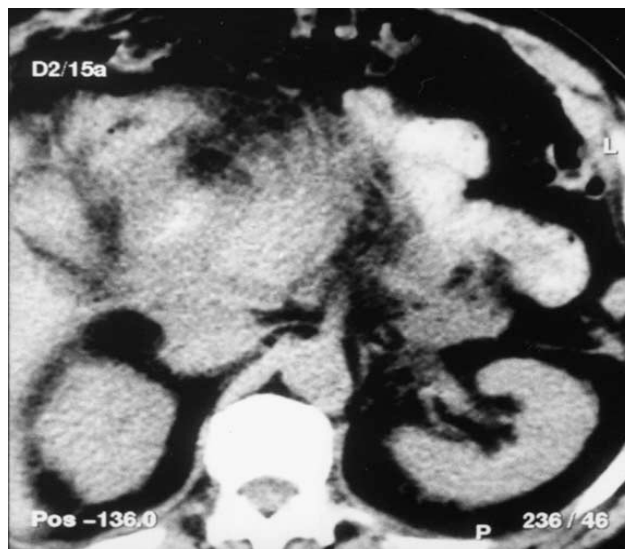


Рис.4.2. КТ-скан. Вогнищевий НП. Інфільтрація пара панкреатичної клітковини.

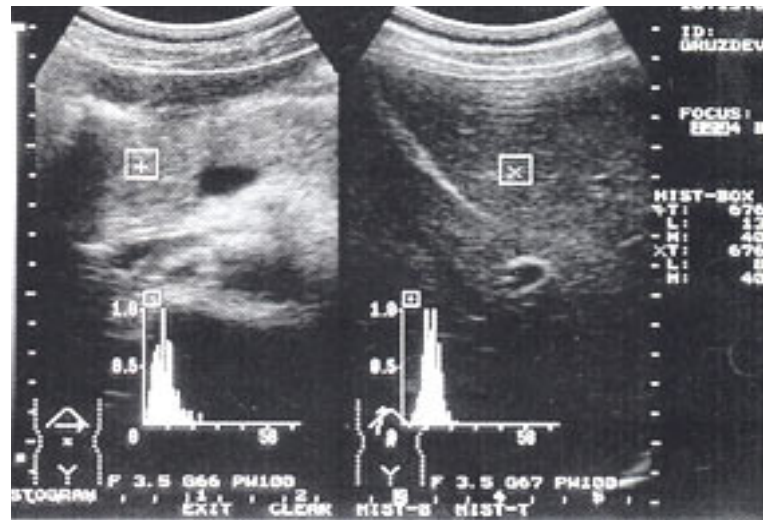


Рис.4.3. УЗ-скан. Панкреонекроз. Підвищення ехогенності ПЗ заочеревинної клітковини.

Ексудативну форму ГП діагностовано у 19 хворих (11,17%). Домінуючою ознакою була екстравазація панкреатичного секрету за межі залози. Відзначено збільшення залози у розмірах, у 12 хворих (63,15%) виявлене помірне зниженням показників щільності ($25 \pm 3 \text{ НУ}$), у 7 (36,84%) - значне ($18 \pm 3 \text{ НУ}$). Показник щільності ексудату - $15 \pm 3 \text{ НУ}$.

Використання КТ із внутрішньовенним контрастним посиленням при ексудативній формі ГП дозволило поліпшити візуалізацію паренхіми залози на фоні ексудату у перипанкреатичній зоні та оцінити її розміри. Межі зон ексудації (фасції, очеревина) на початковій стадії захворювання не накопичували контрастну речовину. Накопичення препарату виявлено на 2-му тижні, внаслідок утворення капсули.

Під час аналізу частоти скопичення рідини у черевній порожнині встановлено, що ексудат переважно локалізувався у чепцевій сумці (63,15%), у лівій параколичній кишені - 7 (36,84%), вздовж кореня брижжі, у правій параколичній кишені - 4 (21,05%), у підпечінковому просторі - 2 (10,52%). У 10 хворих (52,63%) ексудат визначався одночасно у декількох відділах черевної порожнини.

Некротичну форму гострого панкреатиту діагностовано у 247 (63,17%) хворого. За даними УЗД і КТ НП супроводжувався значним дифузним збільшенням підшлункової залози, запальною інфільтрацією перипанкреатичної клітковини.



Рис.4.4. УЗ-скан. Панкреонекроз. Збільшення розміру, нечіткість контуру.

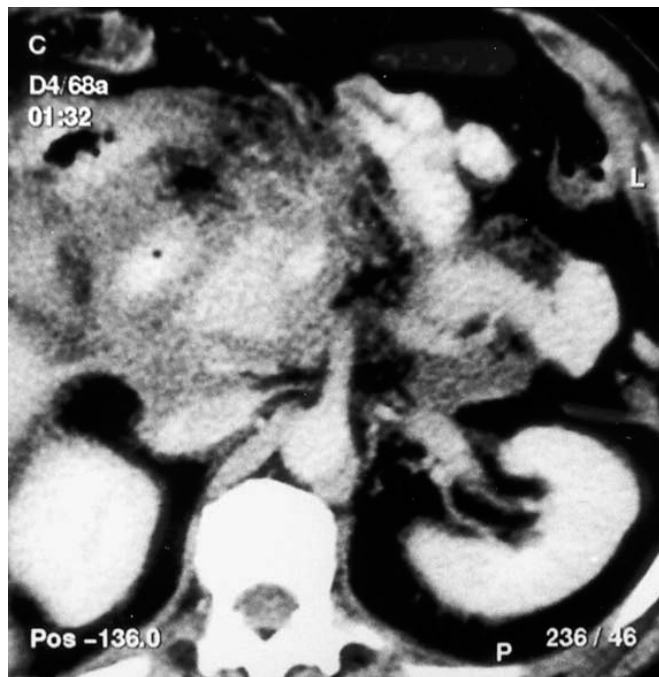


Рис.4.5. КТз контрастуванням. Панкреонекроз. Залишки живої паренхіми в головці ПЗ.

Структура підшлункової залози була неоднорідною внаслідок зон некрозу за даними УЗД - у 75 хворих (30,36%), за даними КТ – у 216 (87,44%). КТ із внутрішньовенним контрастним посиленням дозволила діагностувати панкреонекроз у всіх хворих за ознаками дефіциту перфузії, які проявлялися відсутністю накопичення контрастної речовини.

Сполучення некрозу ПЗ та ексудації діагностовано у 82 хворих (33,19%), що підтверджено даними морфологічного дослідження і дозволило виділити ексудативно-некротичну форму.

За даними інтраопераційної ревізії та морфологічного дослідження ПЗ була збільшена, в'яла, мутна, з наявністю крововиливів, геморагічного та жирового некрозу, переважно крупновогнищового, епітелій протоків з елементами метаплазії та некрозу, просвіти протоків закупорені, перипанкреатична клітковина імбібована з осередками жирового некрозу та бурого детриту; у черевній порожнині - геморагічний асептичний випіт.

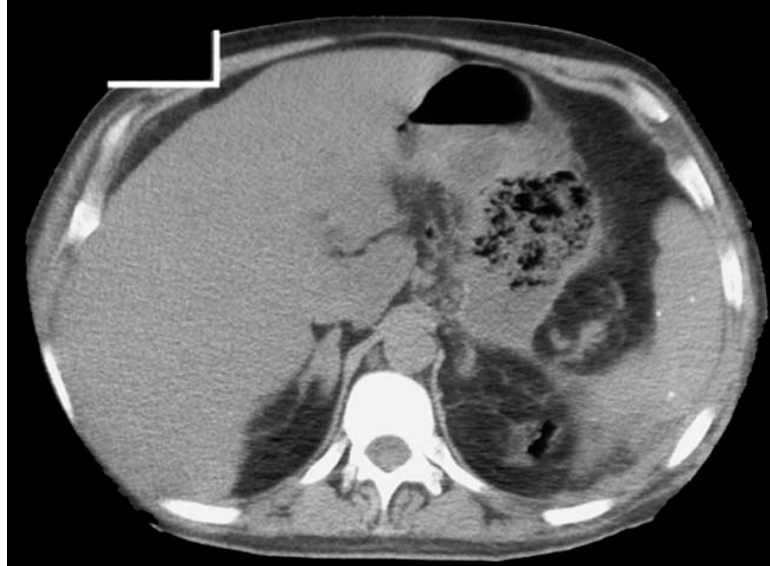


Рис. 4.6. КТ-скан. Субтотальний панкреонекроз. Ретрогастрально рідина з пухирцями повітря. В ділянці паранефрона рідина з повітрям.

Для ексудативно-некротичної форми було характерне поєднане скопичення ексудату у різних відділах черевної порожнини (71 хворий – 86, 58%). Тенденції локалізації скопичення ексудату, в порівнянні з ексудативною формою, не мали відмінностей. Це потребує детального КТ-дослідження відповідних відділів черевної порожнини.



Рис. 4.7. УЗ-скан. Панкреонекроз. Вільна рідина в ЧП.

Аналіз можливостей КТ та УЗД у діагностиці форм гострого панкреатиту проілюстрував рівноцінність цих методів у верифікації набряклої форми. Так, ефективність КТ і УЗД складає: чутливість по 88,7%, специфічність - 95,2% і 98,1%, точність – 93,4% і 93,1% відповідно, ($p < 0,05$). У свою чергу, КТ ефективніша, ніж УЗД у діагностиці панкреонекрозу (чутливість - 97,0% і 66,7%, специфічність - 100% і 82,9%, точність – 98,0% і 71,3% відповідно, $p < 0,05$) та ексудації за межі підшлункової залози (чутливість - 96,4% і 75,9%, специфічність - по 100%, точність – 97,5% і 83,6% відповідно, $p < 0,05$).



Рис.4.8. КТ-скан. Тотальний панкреонекроз. Абсцедування в парапанкреатичний заочеревинний простір, перитоніт.

Аналіз результатів дослідження дозволив виділити типи локальних ускладнень панкреатитів, які виникали внаслідок:

- 1) деструктивних і нагноювальних процесів (псевдокісти, абсцеси і флегмони, перитоніт, геморагічні ускладнення);
- 2) поширення запального процесу на навколишні органи (інфільтрація, некрози, виразки, фістулізація стінок шлунку і кишечника, запальна інфільтрація воріт селезінки та інфаркти селезінки, паранефрити, пневмонії, плеврити);
- 3) компресії збільшеною підшлунковою залозою біліарних протоків і судинних стовбурів (біліарна гіпертензія, порушення кровообігу).

У 23 хворого (9,31%) на панкреонекроз діагностовано псевдокісти.

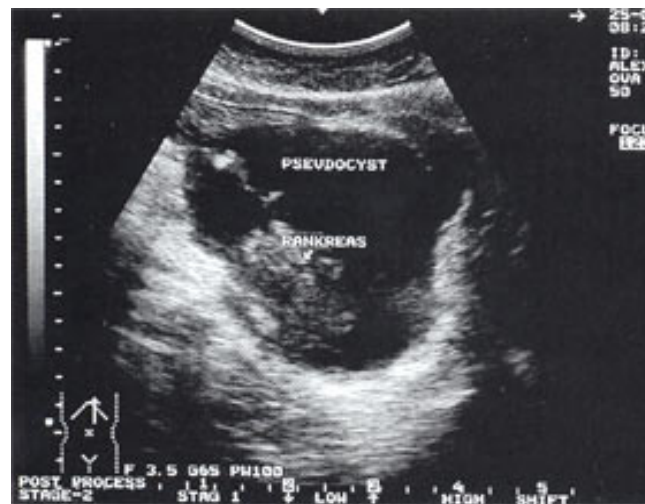


Рис. 4.9. УЗ-скан. Панкреонекроз. Псевдокіста ПЗ з анехогенним утворенням з чітким контуром, однорідною структурою, з гіперехогенним включенням (детрит ПЗ).

У 10 хворих (12,98%) на НП діагностовано постнекротичні інтрапанкреатичні псевдокісти. Чутливість УЗД і КТ у виявленні псевдокіст підшлункової залози склала 78,0% і 93,3%, відповідно $p < 0,05$.

Екстрапанкреатичні псевдокісти діагностовано у 13 хворих (16,88%) на НП. Екстрапанкреатичні псевдокісти локалізувалися переважно у чепцевій сумці, рідше у перипанкреатичній зоні, у кореня брижжі.

За даними КТ із внутрішньовенним контрастним посиленням виявлено накопичення контрастної речовини капсулою псевдокіст, незалежно від походження, локалізації і стадії перебігу. Це дозволило оцінювати товщину стінки, диференціювати псевдокісти від свіжого скопичення рідини.

Ускладнення, які зумовлені приєднанням бактеріальної флори, діагностовано у 77 хворих (19,02%) на ГП включали абсцеси, флегмони, перитоніт. Специфічний симптом приєднання бактеріальної флори - газ у порожнині або інфільтраті відзначено у 9 (19,15%) випадків інфікування, що було зв'язано з впливом анаеробної мікрофлори.

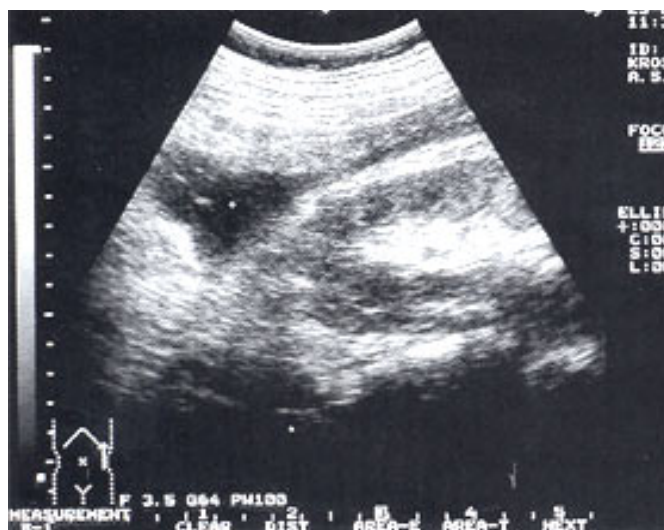


Рис.4.10. УЗ-скан. Панкреонекроз. Заочеревинна флегмона (анехогенне утворення неправильної форми з нечіткими контурами)

У випадках нетипової симптоматики гнійних ускладнень та псевдокіст УЗД і КТ сприяли верифікації діагнозу. КТ дозволяла більш детально оцінити структуру інфільтратів, порожнин та стінок абсцесів та псевдокіст. З метою верифікації та лікування застосовувалися пункційно-дренажні втручання під контролем УЗД.



Рис.4.11. УЗ-скан. Панкреонекроз. Парapanкreatит. Інфільтрат в проекції великого чепця з анехогенним включенням (абсцедування до 4 см)

Геморагічні ускладнення діагностовано у 6 хворих (2,42%) на НП. Вони проявлялися гематомами підшлункової залози і крововиливами у псевдокісти.



Рис.4.12. УЗ-скан. Панкреонекроз. Псевдокіста з анехогенним включенням (гематома).

Запальна інфільтрація ободової кишки у 39 хворих (15,78%) на гострий панкреатит і у фазі загострення виникала у селезінковому вигині внаслідок поширення запальних змін навколо хвоста підшлункової залози.



Рис.4.12. УЗ-скан. Субтотальний панкреонекроз. Інфільтрат в проекції великого чепця. Утворення неправильної форми, з нечіткими контурами, неоднорідної структури.

Парадуоденальну запальну інфільтрацію діагностовано у 4 хворих (1,61%) на НП.

Лівосторонню сегментарну портальну гіпертензію діагностовано у 24 хворих (9,71%) на гострий панкреатит. Вона мала транзиторний характер.

Під час УЗД та КТ-дослідження із внутрішньовенним контрастним посиленням хворих на некротичний панкреатит з наявністю портальної гіпертензії особисте значення надавалося передопераційному виявленню періхоледохеальних та перідуоденальних венозних колатералів, що сприяло вибору оптимальної тактики хірургічного втручання з метою запобігання значної крововтрати.

У 3 хворих (1,21%) внаслідок розповсюдженості запального процесу на селезінкову артерію виникли інфаркти селезінки.

У 42 пацієнтів (17,00%) з НП виявлено обструкцію жовчних протоків. Вона мала транзиторний характер і була зумовлена компресією загальної жовчної протоки збільшеною голівкою підшлункової залози.

Ускладнення з боку органів грудної порожнини виявлені у 114 (46,15) хворих на НП. Вони проявлялися пневмонією та реактивним ексудативним плевритом.

Високий рівень та широкий спектр сполучених локальних ускладнень у хворих на ексудативно-некротичну форму зумовлені приєднанням бактеріальної інфекції та розповсюдженням запального процесу на навколишні органи та структури.

У прогнозуванні перебігу хвороби і, відповідно, виборі тактики хірургічного лікування застосовувався КТ-індекс (CTSI) [183]. Його значення

включає в себе суму КТ-ступеню ураження ПЗ і оточуючої її клітковини та бальної оцінки масштабу некрозу ПЗ.

Результати дослідження CTSI у нашому дослідженні були наступні.

Стадія А (0 балів) - хворі з інтерстиціальним панкреатитом – 6 хворих – нормальна ПЗ, розміри не збільшені, контури чіткі, рівні, структура однорідна, парапанкреатична клітковина не інфільтрована, що відповідає слабкому запальному процесу.

Стадія В (1 бал) – на томограмі візуалізується незначно збільшена ПЗ, структура її дещо неоднорідна за рахунок зниженої щільності без чітких контурів. Зони гетерогенності виникають за рахунок ділянок паренхіматозного некрозу. Цій стадії відповідало 14 пацієнтів. При цьому мав місце спектр змін, що включав локальне чи дифузне збільшення залози, слабку гетерогенність її паренхіми та невелике інтрапанкреатичне накопичення рідини, яке викликине розривом бокової протоки чи мау зону (до 3 см) паренхіматозного некрозу (рис. 4.13).

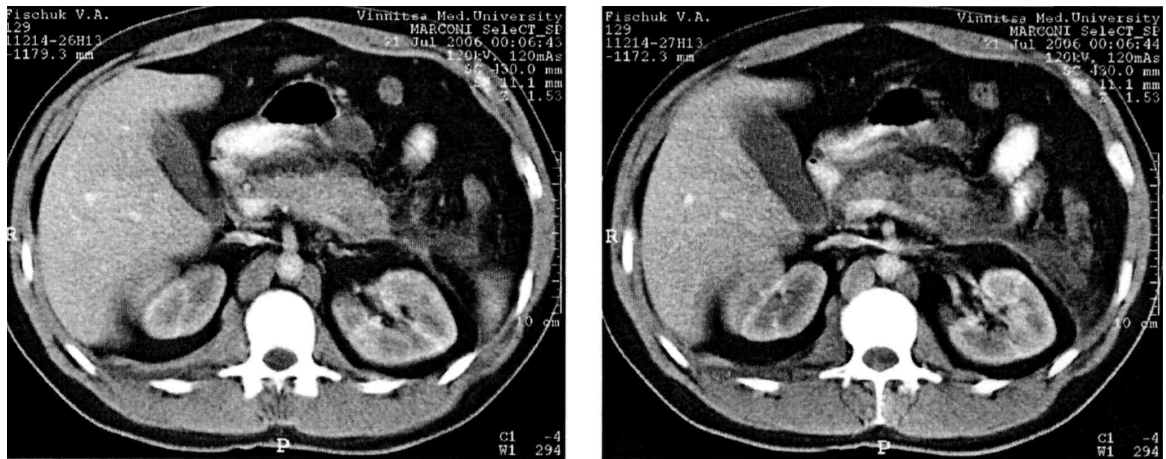


Рис. 4.13. КТ-скан. Стадія В (ділянка зниженої щільності в тілі ПЗ $d=13$ мм, вражено менше 30% паренхіми), незначне розширення Вірсунгової протоки, парапанкреатична клітковина не інфільтрована).

Стадія С (2бала)- крім змін в самій ПЗ з'являється невелика інфільтрація парапанкреатичної клітковини (39 пацієнтів). На цій стадії НП до порушень приєднуються запальні зміни у парапанкреатичній клітковині (рис.4.14).



Рис.4.14. КТ-скан. Стадія С (зона паренхіматозного некрозу складає 40%, спостерігається інфільтрація парапанкреатичної клітковини).

Для стадії D (17 хворих) – на фоні змін паренхіми залози, вираженої інфільтрації парапанкреатичної клітковин, спостерігаються одиничні осередки обмеженого накопичення рідини (рис. 4.15).

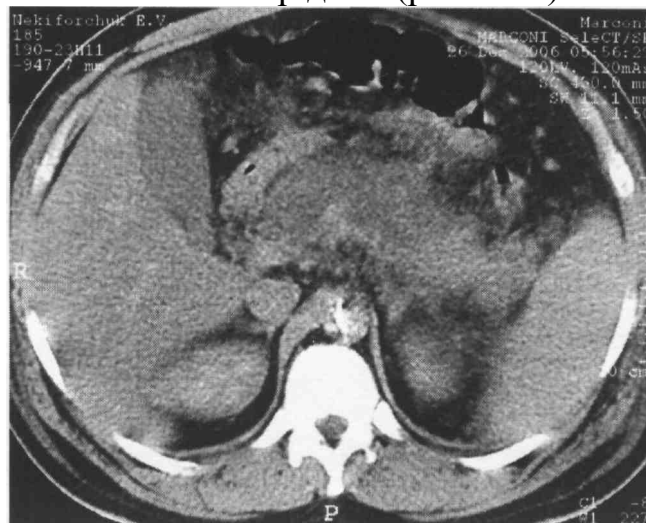


Рис.4.15 КТ-скан. Стадія D. Візуалізується виражена інфільтрація парапанкератичної клітковини, а також зона локалізованого накопичення ексудату.

Для стадії E (4 бала) - 60 хворих – характерні зони некрозу у залозі (зони зниженої щільності з нечіткими контурами на фоні нормальної паренхіми), абсцесу, чи кількох ділянок накопичення ексудату (рис. 4.16).

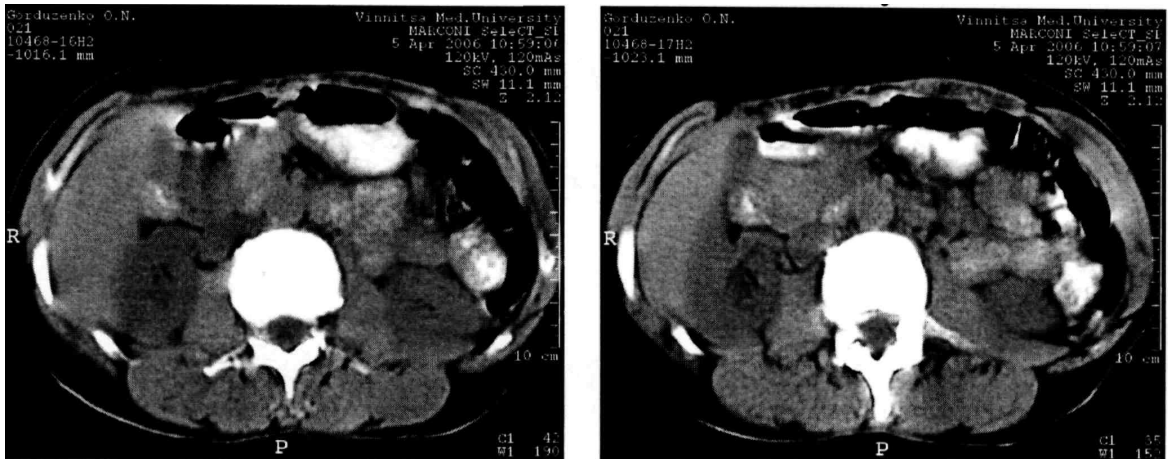


Рис 4.16. КТ-скан. Стадія Е. Визначаються некротичні зміни в ПЗ. Вражено більше 50% паренхіми. Вогнища локалізованого накопичення рідини

Таблиця 4. 1.

Розподіл хворих в залежності від індексу CTSI

CTSI	Ступінь тяжкості	Кількість хворих
0-3	Легкий	20
4-6	Середній	39
7-10	важкий	77

У 6 пацієнтів з інтерстиціальним панкреатитом КТ- індекс становив 4 - 5 балів, у 16 хворих - 8 балів, у 10 хворих КТ - індекс був більше 8 балів. При КТ- індексі більше 7 балів ПН здобував ускладнений характер.

За об'ємами некрозу хворі були розподілені наступним чином: менше 30% некротичної зони мали 25 пацієнтів, до 50% - 27 пацієнтів, більше 50% - 17хворих.

Відзначено, що чим поширеніші вогнища стеатонекрозів і чим більш віддаленні вони від ПЗ, тим відсоток і бал некрозу, за даними КТ, були вище, що підтверджувалося тяжкістю стану цих хворих за шкалою APACHE II і КТ - індексом.

Дослідження кореляційного зв'язку між об'ємом рідинних скупчень, поширеності ексудату черевної порожнини з тяжкістю стану захворювання проводилися шляхом багатомірного статистичного аналізу. Регресійно-кореляційний аналіз свідчить про суттєву залежність об'єму рідинних скупчень від тяжкості захворювання. Кореляційне відношення ($r=0,95$) дозволяє зробити твердження, що має місце дуже високий кореляційний зв'язок інформативності КТ- індексу виявлених рідинних скупчень з поширеністю ексудату черевної порожнини та тяжкістю стану захворювання (табл. 4.2).

Кореляційна залежність КТ- індексу з тяжкістю стану хворих та об'ємом та поширеністю ексудату в черевній порожнині

Тяжкість стану за шкалою APACHE II (бал)	Об'єм ексудату черевної порожнини (мл)	Поширеність ексудату в черевній порожнині (кількість областей)	КТ-індекс (бал)
8-9	320±40	3	4-6*
10-11	400±50	4	7-9
>12	600±100	5	9-10*

Примітка. *p < 0,05.

Таким чином, за допомогою КТ передбачається можливим чітко визначення об'єму некрозу ПЗ та парапанкреатичної клітковини, своєчасно виявляти затікання та накопичення рідини в черевній порожнині та за очеревинному просторі, прогнозувати летальність в залежності від масштабу некрозу ПЗ, проводити диференційну діагностику (тонкоголкова пункція) між асептичною та септичною формами НП.

4.2. Визначення прокальцитоніну як маркера інфікування

Як показують клінічні та лабораторні спостереження, НП супроводжується розвитком ССПВ навіть без приєднання інфекційних ускладнень. У той же час, показники запалення, що традиційно використовуються, недостатньо чутливі та специфічні для діагностики панкреатогенної інфекції. Рання діагностика інфекційних ускладнень НП часто ускладнена. Разом з тим, інфікований панкреонекроз є абсолютним показом до оперативного лікування незалежно від ступеню ПОН.

У нашому дослідженні виявлені значні зміни концентрації прокальцитоніну при НП. Середній рівень РСТ у тяжких хворих був значно вищим, ніж при асептичному панкреонекрозі (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Концентрація РСТ плазми у хворих на НП

Асептичний НП		Інфікований НП	
Синдром	РСТ, нг/мл	Синдром	РСТ, нг/мл
ССЗВ	0,29±0,04	ССЗВ	1,56±0,17
СПОН	0,59±0,06	СПОН	2,53±0,32
Панкреатогенний шок	0,87±0,12	Септичний шок	8,44±2,47

Ступінь підвищення концентрації РСТ відображувала тяжкість ССЗВ та ПОН у хворих з інфікованим панкреонекрозом. Необхідно зазначити, що перебіг асептичного процесу не супроводжувався значними змінами рівня РСТ навіть при розвитку "ранньої" ПОН та панкреатогенного шоку.

Отримані результати показують, що ССЗВ виразніший при інфікованих формах панкреонекрозу у порівнянні із асептичними. Цей факт підтверджується як показниками системних інтегральних шкал АРАСНЕ II, SOFA, що використовуються для оцінки тяжкості стану та виразності ПОН, так і спеціальними шкалами Ranson, що використовуються для оцінки тяжкості та прогнозу НП. Достовірне збільшення концентрації РСТ при інфікованому панкреонекрозі логічно співставляється із показниками інтегральних шкал (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

РСТ плазми та тяжкість стану хворих на НП

Оцінка тяжкості стану за шкалами	Асептичний панкреонекроз (n=53)	Інфікований панкреонекроз (n=42)
АРАСНЕ II	8,64±0,37	14,06±0,78*
SOFA	2,85±0,22	5,89±0,31*
Ranson	1,16±0,16	2,46±0,28*
Ranson	3,11±0,4	5,2±0,52*
РСТ, нг/мл	0,42±0,04	2,63±0,31*

Примітка: *достовірність різниці між групами ($p < 0,05$).

Встановлений прямий кореляційний зв'язок між показниками АРАСНЕ II, SOFA та РСТ ($r=0,68$, $r=0,75$, $p < 0,05$). Найміцніший кореляційний зв'язок між показниками РСТ та SOFA. У більшості випадків найвищим значенням РСТ відповідали максимальні показники АРАСНЕ II та SOFA, що говорить про широкий динамічний концентраційний діапазон цього маркеру.

При інфікованому панкреонекрозі максимальні рівні РСТ спостерігалися до оперативного втручання ($3,63 \pm 1,19$ нг/мл; 0,212-22,721 нг/мл) та в перші 4-5 діб післяопераційного періоду ($2,87 \pm 0,64$ нг/мл; 0,117-21,82 нг/мл). Нормалізація показників проходила на 12-14 добу, за умови розрешення інфекційного процесу. Збільшення концентрації РСТ ніколи не було пов'язано безпосередньо із хірургічною травмою. У двох хворих із асептичним панкреонекрозом, що були прооперовані в ранні терміни через прогресуючу ПОН, не виявлені зміни концентрації РСТ навіть після операції (лапаротомія, абдомінізація підшлункової залози, некректомія, оментобурсостомія).

Відсутність значного підвищення РСТ після оперативного втручання підтверджувало важливу клініко-діагностичну характеристику цього показника – суттєве його підвищення спостерігалось тільки при генералізованій бактеріальній інфекції. Разом з тим, швидке зниження показника РСТ після адекватного оперативного втручання дозволяло передбачити його використання у якості точного параметра повноцінності

некректомії та етапних санацій заочеревинного простору та черевної порожнини. При стерильному панкреонекрозі значення концентрації РСТ були хвилеподібні, при цьому вони не виходили за межі норми.

Загально визнаним "золотим стандартом" у діагностиці інфекційних ускладнень НП є тонкоголкова аспірація під контролем комп'ютерної томографії чи УЗ з наступним мікробіологічним дослідження пункційного матеріалу. Її чутливість та специфічність становлять 91% та 79 відповідно [Rau, 2000]. За нашими даними, чутливість та специфічність з використанням РСТ в прогнозуванні розвитку інфікованих форм панкреонекрозу значно переважала класичні клініко-лабораторні ознаки, що становлять симптомокомплекс сепсису (температуру тіла, кількість лейкоцитів крові, лейкоцитарний індекс інтоксикації) (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Порівняння чутливості та специфічності показників ССЗР

Показники, %	РСТ		t°, тіла		Лейкоцити крові		ЛШ	
	АсП	СП	АсП	СП	АсП	СП	АсП	СП
Чутливість, %	57,8	85,2	42,3	57,8	31	44,5	74,7	83
Специфічність, %	87,6	84	63,3	72,1	72,8	75,1	36,1	53,2
Критерії	>0,5 нг/мл		<36°C	>38°C	<4 × 10	>12 × 10°	1,53 од.	

Примітка: оцінку чутливості та специфічності проводили з урахуванням відповідних критеріїв на основі присутності ССЗР. АсП – асептичний панкреонекроз, СП – септичний панкреонекроз

Чутливість тесту була максимальною, коли двічі на добу виявляли високі рівня РСТ – більше, ніж 2,0 нг/мл. Пороговим рівнем, що підтверджує факт інфікованого некрозу тканини підшлункової залози та заочеревинної клітковини з чутливістю 84,7% та специфічністю 94%, була концентрація РСТ більше 2,0 нг/мл. За нашими даними, прокальцитоніновий тест не тільки не поступається у точності методу діагностичних пункцій, але й характеризується швидкістю, малою інвазивністю, безпекою, простотою у виконанні та не потребує участі спеціального персоналу та складного устаткування.

З метою диференційованого визначення ефективності та прогностичного значення РСТ були виділені наступні групи хворих:

група I (n=17) – органна недостатність, зумовлена прогресуванням ССЗВ на фоні відсутності інфекційних ускладнень;

група II (n=9) – органна недостатність на фоні інфікованого НП з генералізацією процесу;

група III (n=7) – важкий ГП із розвитком місцевих ускладнень, без інфекційних ускладнень та позитивною динамікою;

група IV (n=10) – наявність панкреатичних та екстрапанкреатичних інфекційних ускладнень (абсцес, пневмонія, раньова інфекція) без системної маніфестації та органної недостатності з позитивною динамікою.

Для визначення можливостей РСТ в діагностиці гнійно-септичних ускладнень у пацієнтів з прогресивним погіршенням стану та ПОН ми порівняли традиційні показники інфекції та концентрацію ПСТ між групою I та групою II.

Виразність проявів ССЗВ згідно її критеріїв статистично не відрізнялась в групах I та II, були $3,35 \pm 0,6$ та $3,37 \pm 0,74$, відповідно ($p > 0,05$). Середній бал за шкалою SOFA мав величину $11,12 \pm 3,31$ у II групі, що було більше та суттєво відрізнялось ($p = 0,009$) від аналогічного показника у групі без септичних ускладнень, де він склав $7,17 \pm 2,5$.

Температура тіла була однаковою як у I групі, де вона склала $37,99 \pm 0,81$, так і у II групі $37,88 \pm 1,4$ ($p > 0,05$). Частота серцевих скорочень в цих групах пацієнтів також суттєво не відрізнялась та дорівнювала в середньому $111,8 \pm 15,42$ та $107 \pm 20,75$ відповідно у групі I та у групі II ($p > 0,05$). Кількість лейкоцитів була в середньому $14,73 \pm 8,31$ у групі II та $11,25 \pm 4,33$ у групі I ($p > 0,05$). Кількість незрілих лейкоцитів в I групі склала $22,24 \pm 10,76$, а в II групі була $31,75 \pm 8,89$ ($p < 0,05$).

Середні значення рівня РСТ склали $0,83 \pm 0,78$ у I групі та $2,88 \pm 0,33$ у групі з септичними ускладненнями. При цьому отримані значення статистично відрізнялися ($p < 0,001$).

Чутливість та специфічність РСТ із діагностичним порогом більше 10 нг/мл для діагностики інфікування ПН склали 88% та 94% відповідно. Позитивне та негативне прогностичне значення досягли 88%, відповідно. У 4 пацієнтів із септицемією концентрація РСТ склала більше 10 нг/мл. Коли за діагностичний поріг встановили ≥ 2 нг/мл, чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичне значення РСТ були 100%, 88%, 81% та 100%, відповідно. З діагностичним порогом $\geq 0,5$ нг/мл чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичне значення було 100%, 35%, 45%, 100%, відповідно (табл.4.6).

Групи пацієнтів III та IV були виділені з метою оцінки результатів у випадку розвитку місцевих інфекційних ускладнень. Кількість критеріїв ССЗВ в середньому у групі III була $2,85 \pm 0,69$, та $2,2 \pm 1,13$ у групі IV ($p > 0,05$). Середній бал за шкалою SOFA склав $1,85 \pm 1,34$ та $1,5 \pm 1,78$ відповідно в III та IV групах ($p < 0,05$). Середня температура тіла була $38,04 \pm 0,43$ та $37,74 \pm 0,89$ відповідно в III та IV групах ($p < 0,05$). Кількість лейкоцитів була $10,1 \pm 2,08$ та $10,56 \pm 4,69$ відповідно в III та IV групах ($p < 0,05$), відсоток незрілих форм склав $18,71 \pm 10,84$ та $16,01 \pm 8,53$ відповідно ($p < 0,05$). Частота серцевих скорочень в середньому була $102 \pm 8,36$ в групі III та $93,9 \pm 7,46$ в групі IV ($p < 0,05$); середня частота дихальних рухів була $27 \pm 4,33$ та $22,11 \pm 4,01$ відповідно в III та IV групах ($p < 0,05$). Незважаючи на присутність локальної інфекції в одній із груп, середній показник концентрації РСТ в групах III та IV був

практично однаковим та склав в середньому $1,33 \pm 0,51$ та $1,3 \pm 0,48$ відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 4.6

Діагностична значення концентрації ПКТ в залежності від встановленого порогу

Рівень ПКТ (нг/мл)	Чутливість	Специфічність	Позитивне прогностичне значення	Негативне прогностичне значення
≥ 10	88%	94%	88%	88%
≥ 2	100%	88%	81%	100%
$\geq 0,5$	100%	35%	45%	100%

З метою оцінити можливості РСТ для оцінки важкості перебігу ГП проаналізована залежність концентрації РСТ ($n=43$) в усіх пацієнтів та паралельним підрахунком балів за шкалою SOFA. Як з'ясувалося, концентрація РСТ має статистично достовірну кореляційну залежність з важкістю перебігу НП ($p < 0,001$). При цьому коефіцієнт рангової кореляції становив 0,62, що відповідає зв'язку середньої сили.

Для підтвердження припущення про залежність кореляції від інфекційного статусу хворих був досліджений взаємозв'язок окремо у пацієнтів з інфекційними ускладненими (групи I та III) та у пацієнтів, у яких вдалося запобігти розвитку інфекції (групи II та IV). У випадку наявності інфекційних ускладнень спостерігався коефіцієнт рангової кореляції рівний 0,775. Це дало підстави стверджувати про існування тісного зв'язку між концентрацією РСТ та тяжкістю стану хворих ($p < 0,001$).

У випадку відсутності інфекційних ускладнень лінійний взаємозв'язок між концентрацією РСТ та тяжкістю стану хворих не виявлений ($p > 0,05$). Це підтвердило нашу думку, що інтерпретація результатів у випадку підвищення концентрації РСТ в крові у хворих на НП повинна виконуватись з урахуванням наявності чи відсутності інфекції.

Крім того, за допомогою РСТ можливо орієнтовно оцінити масштаб ураження підшлункової залози та оточуючих тканин - у хворих із розповсюдженим інфекційним процесом концентрація РСТ достовірно вище, ніж у хворих з обмеженим інфекційним вогнищем.

Концентрація РСТ при розповсюдженному асептичному панкреонекрозі суттєво перевищувала його значення у порівнянні з обмеженим некротичним процесом – $0,866 \pm 0,256$ нг/мл та $0,364 \pm 0,269$ нг/мл, відповідно ($p < 0,05$).

Отже, РСТ високочутливий та специфічний маркер ССЗВ. З його використанням можлива диференційна діагностика інфікованого та асептичного панкреонекрозу; визначення тяжкості стану пацієнта, моніторинг ефективності терапії у реальному проміжку часу; визначення показів до релапаротомії, антибіотикотерапії, екстракорпоральних методів детоксикації.

4.3. Значення інтерлейкінів у діагностиці різних форм некротичного панкреатиту

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

У хворих із високим вмістом прозапальних цитокінів у сироватці крові частіше траплялися скопичення рідини в парапанкреатичних ділянках й у вільній черевній порожнині, явища ПОН, причому їх концентрації збільшувалися відповідно до тяжкості ПОН.

Вже на момент надходження у 51 (27,1%) хворого з важким перебігом НП 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 госпіталізації виявлено в 4 (2,1%) хворих (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Концентрація прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на НП

Групи обстежених	Цитокіни				
	ІЛ -1 α (пг/мл)	ІЛ -1 β (пг/мл)	ІЛ-6 (пг/мл)	ІЛ-8 (пг/мл)	TNF- 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 ($p < 0,001$).

У 42 пацієнтів легенева недостатність була легкого, у 5 – середнього й у 4 – тяжкого ступеню. Серцево-судинну недостатність легкого ступеню тяжкості визначено у 4 хворих, середнього ступеню – у 5 і тяжкого – у 2 пацієнтів. Печінково-ниркову недостатність легкого ступеню тяжкості діагностовано у 32 пацієнтів, у 10 – вона була середнього, а у 3 – були тяжкі прояви печінково-ниркової недостатності.

При значеннях $IL-1\beta \geq 12,0$ пг/мл і $TNF-\alpha \geq 20,0$ пг/мл ми спостерігали найважчий перебіг НП – 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 $TNF-\alpha$ ($r=0,57$, $p < 0,01$). Відмічена пряма кореляція між концентрацією $IL-8$, $IL-6$, $IL-1\beta$ і $TNF-\alpha$ та кількістю нейтрофілів і лімфоцитів ($p < 0,05$).

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

Виникнення і розвиток легеневої недостатності у хворих на НП 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 $IL-8$ (понад 140,0 пг/мл) і $TNF-\alpha$ (понад 14,0 пг/мл) на фоні відносно невисокого зростання $IL-1\beta$ та $IL-6$. $IL-8$ і $TNF-\alpha$ мають виражені хемотаксичні 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, $IL-1\beta$ 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 мієлопероксидази (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 $IL-8$ і $TNF-\alpha$ 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 НП.

У хворих з явищами серцево-судинної недостатності визначено вищі рівні IL-1 β і TNF- 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 НП 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 IL-1 β і TNF- α , а також із вазодилатацією.

За результатами наших досліджень, виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентраціями всіх прозапальних цитокінів і значенням гематокритного числа – IL-1 β ($r=0,92$; $p<0,001$), IL-6 ($r=0,49$; $p<0,05$), IL-8 ($r=0,62$; $p<0,001$) і TNF- α ($r=0,62$; $p<0,01$). Розвиток гіповолемії поглиблює розлади мікроциркуляції, які є характерною ознакою ранніх стадій тяжкого Н П. 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 НП. Отримані результати свідчать про те, що існує зворотна кореляційна залежність між рівнем загального білку і прозапальними цитокінами: IL-1 β ($r = - 0,53$; $p<0,01$), IL-6 ($r = - 0,47$; $p<0,05$) і TNF- α ($r = - 0,63$; $p<0,001$). Гіпопротеїнемічний ефект IL-1 β і TNF- 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 IL-6 також пов'язана зі зниженням синтезу альбумінів.

Розвиток гіповолемії у хворих на НП 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 IL-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 TNF- α , зумовлює розвиток ниркової недостатності, яку ми спостерігали у 24 (9,72%) хворих із важким перебігом ГП.

Особливостями метаболічних розладів при НП є гіпокальціємія і гіперглікемія. У 33% хворих на НП виявлено гіперглікемію. Вивчення вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові показало, що існує пряма кореляційна залежність між концентрацією глюкози та рівнями TNF- α ($r = 0$,

46; $p < 0,05$) і IL-6 ($r=0,42$; $p < 0,05$). Гіперглікемічний ефект TNF- α пояснюється його безпосереднім впливом на β -клітини підшлункової залози, а також стимулюванням синтезу кортикостероїдних гормонів. IL-6 впливає на рівень глюкози в сироватці крові опосередковано через синтез адренкортикотропного гормону, а також через посилення цитотоксичного впливу T-лімфоцитів на β -клітини підшлункової залози.

Збільшення рівня внутрішньоклітинного кальцію розглядається як один із важливих тригерних механізмів панкреатиту.

За результатами наших досліджень виявлено, що у хворих на НП відбувалося зниження Ca у сироватці до (1,74 ммоль/л; $p < 0,05$). У той же час, при інтерстиціальному панкреатиті спостерігалася гіперкальціємія (до 3,05 ммоль/л; $p < 0,05$). При інфікованому НП визначали виражену гіпокальціємію (1,1 ммоль/л). 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 TNF- α , у сироватці крові.

Однією з причин зниження концентрації кальцію в сироватці крові є його накопичення у вогнищах некрозів і збільшення всередині клітини. Підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію вважається одним із пускових механізмів активування панкреатичних ферментів.

Відбувається розвиток каскадних реакцій з вивільненням великої кількості ферментів зі значним пошкоджуючим потенціалом: фосфоліпаза A₂ і ліпаза.

Ліпаза сама по собі не відіграє значної ролі в ініціюванні панкреатиту, але її надмірна секреція може завдавати додаткові пошкодження, які обтяжують перебіг НП. Пошкоджуюча дія ліпази пов'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 НП (легкий перебіг - $773,14 \pm 238,92$ МО/л, $p < 0,05$; тяжкий - $952,45 \pm 312,52$ МО/л, $p < 0,001$) порівняно з контрольною групою ($187,24 \pm 26,32$ МО/л).

При набряковій формі НП 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 Ca і активністю ліпази й амілази у хворих на НП із легким перебігом. При некротичній формі панкреатиту, окрім активування ліпази й амілази, відбувається активування гранул зимогену з вивільненням значної кількості трипсиногену.

У хворих із тяжким перебігом НП при асептичному панкреонекрозі констатовано поступове, протягом першого тижня захворювання, зниження вмісту прозапальних цитокінів, насамперед IL-1 β і TNF- α , з наближенням їх до показників контрольної групи і хворих на набрякову форму НП. 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 IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α були дещо вищими від середніх показників хворих із асептичними некрозами. Цю тенденцію спостерігали протягом першого тижня захворювання. Починаючи із сьомої доби, у хворих з інфікованими некрозами стверджено значне зростання концентрації IL-8 і МПО ($p < 0,05$) з одночасним зниженням рівнів інших прозапальних цитокінів.

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

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

Аналіз отриманих результатів показав, що найвищі рівні протизапальних цитокінів притаманні хворим із легким, неускладненим перебігом НП, 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 тяжким перебігом захворювання та інфікованим панкреонекрозом вказують на супресію компенсаторної протизапальної відповіді на початкових стадіях захворювання і переважання прозапальних медіаторів.

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

Аналіз співвідношення між цитокінами (IL-1Ra/IL-1 β) 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 із сприятливим перебігом захворювання (набрякова форма ГП і хворі на НП, які одужали) стверджено поступове зростання співвідношення IL-1Ra/IL-1 β . Отримані

результати свідчать про встановлення рівноваги між системною запальною і протизапальною відповіддю у пацієнтів зі сприятливим перебігом захворювання.

Важкий перебіг НП, який закінчився летально, характеризувався початковими найнижчими рівнями IL-1Ra та IL-10. Аналіз співвідношення IL-1Ra/IL-1 β показав, що при летальності НП 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 НП, визначаючи його перебіг. Взаємозв'язок між концентраціями прозапальних цитокінів у сироватці крові і системними ускладненнями ранньої фази НП підтверджує, що лікування важкого панкреатиту має бути спрямованим на лікування синдрому системної запальної відповіді, а не обмежуватися лікуванням місцевого ураження підшлункової залози. У свою чергу, сироваткові рівні запальних цитокінів змінюються відповідно до важкості захворювання, що дозволяє використовувати їх як прогностичні критерії перебігу НП та у диференціації септичного та асептичного процесу (порівняння співвідношення IL-1Ra/IL-1 β та IL10).

Результати дослідження даного розділу висвітлені в наступних наукових публікаціях:

Петрушенко В.В. Місце комп'ютерної томографії та ультразвукового дослідження у діагностиці та лікуванні хворих на гострий панкреатит // Клінічна хірургія.- 2006. - №4-5.- С. 49.

Петрушенко В.В. Клінічне значення нових маркерів септичного панкреонекрозу // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2008.- Т.12, №1.- С. 104-106.

Петрушенко В.В. Експресія цитокінів у хворих на гострий некротичний панкреатит // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – Т.17, №1. – С. 11-14.

Ничитайло М.Ю., Петрушенко В.В., Снопко Ю.В. Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та медикаментозну профілактику інфікованого панкреонекрозу // Вісник морфології. - 2007.- №11(1/2). - С.446-452.

Петрушенко В.В. Алгоритм діагностики та лікування некротичних форм гострого панкреатиту // Мат. доп. ХІХ наук.–практ. конф. вищих мед. закладів освіти Вінницького регіону.- Київ-Вінниця, 2003.- С. 55-58.

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

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ПАНКРЕОНЕКРОЗУ

5.1. Інтенсивна терапія НП з імунокорекцією

Важливим моментом у комплексній терапії НП є ліквідація больового синдрому. Високі дози наркотичних анальгетиків пригнічують моторику кишечника, підтримують динамічну кишкову непрохідність, що призводить до транслокації бактерій і вторинного інфікування вогнищ некротів. Ефективнішою і доцільнішою є перидуральна анестезія [137]. Вона зменшує необхідність введення анальгетиків, покращує кровообіг у стінках кишечника 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 НП застосовується кеторолак, який належить до групи нестероїдних протизапальних препаратів і має антицитокінові властивості. Це має важливе значення в патогенетичній терапії.

Інфузійна терапія охоплює все коло патогенетичного направлення в лікуванні хворих на НП. Вже при надходженні в клініку 25% хворих мають ознаки вираженої дегідратації і вимагають адекватного доповнення об'єму циркуляційної крові для зменшення тканинної гіперперфузії. Рання інфузійна терапія на тлі введення інотропних препаратів забезпечує необхідну гемодинамічну підтримку. Проте, ішемія тканин може спричинити постперфузійне пошкодження і підвищення проникливості капілярів, виникнення тканинних набряків. Набряк, в свою чергу, знижує перфузійний

тиск, призводить до венозного стазу і перешкоджає відновленню нормальної мікроциркуляції.

Отже, для трансфузій при НП 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, тоді як 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 ми 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[®], Трасилолу[®] тощо, є необхідною складовою комплексної терапії хворих на НП. 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 НП 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 доведено відсутність впливу блокаторів H_2 -рецепторів на вміст панкреатичних ферментів у сироватці крові [7, 9]. Це вказує на недоцільність широкого рутинного використання препаратів цієї групи у лікуванні хворих на НП. Тільки у пацієнтів із небезпекою виразкування і/або ерозіями травного каналу застосовували блокатори H_2 -рецепторів та інгібітори „протонової помпи”.

Необхідно зазначити, що в якості антисекреторних засобів використовували октреотид. Результати досліджень показують, що він має спектр дії, що ідентичний природному соматостатину [35, 37]. Механізм дії октреотиду (Октрестатин Фарм-Синтез) базується на пригніченні аденілатциклази та пов'язаному з цим зменшенням циклічного аденозинмонофосфату у клітині "другого месенджера". Крім цього, він стимулює вивільнення кальцитоніну, який пригнічує вихід кальцію з кісткової тканини. А він, в свою чергу, відіграє важливу роль у процесі активації зовнішньосекреторної функції ПЗ. Інгібуючий ефект препарату на панкреатичну секрецію зумовлений зниженням захоплення ацинарними клітинами ПЗ амінокислот з плазми, що призводить до пригнічення активності ацинарних клітин та зниження акумуляції в них ферментів.

У нашому дослідженні проведено комплекс інтенсивного традиційного лікування виконувався згідно запропонованому алгоритму (рис. 5.1) інтенсивної терапії СЕІ та був спрямований на вирішення наступних завдань: ліквідації болю та спазму, поліпшення мікроциркуляції, боротьбу з шоком і відновлення гомеостазу, пригнічення екзокринної секреції та активності ферментів підшлункової залози, боротьбу з токсемією, покращення діяльності легень, серця, нирок, печінки, профілактику та лікування ускладнень. Інтенсивна терапія була стандартизована у відповідності із визначеним

лікувально-діагностичним алгоритмом (раціональна антибіотикопротекція, корекція кислотно-основного та водно-електролітного обміну, дезінтоксикаційна терапія, інгібітори протеолітичних ферментів, антисекреторна, знеболююча, антиоксидантна, антицитокінова, імуномодулююча терапія, метаболічне забезпечення, екстракорпоральна детоксикація).

У всіх хворих, незалежно від форми захворювання, переважав комбінований тип імунних порушень, що характеризувався або активацією, або недостатністю одночасно клітинної, гуморальної ланок імунітету і фагоцитарної функції нейтрофілів. Цей тип порушень відзначений у 67,6% хворих на асептичний і у 69,6% обстежених пацієнтів з інфікованим панкреонекрозом. У хворих на асептичний панкреонекроз у 3 рази частіше, ніж у хворих на інфікований НП, визначали гуморальний тип порушень. При порівняльному вивченні стану імунної системи у більшості хворих на асептичний панкреонекроз виявлено нормальний вміст абсолютного числа Т-лімфоцитів ($52,2 \pm 4,8\%$), вірогідно значиме ($p < 0,05$) збільшення CD4 ($32,4 \pm 2,3\%$) й імуnoreгуляторного індексу ($2,8 \pm 0,98$), підвищення експресії поверхневих рецепторів моноцитів (HLA DR+) на 49,7% ($p < 0,001$). При цьому активація гуморальної ланки імунітету виявлялась збільшенням CD19 ($22,3 \pm 6,2\%$), що на 30,4% і 61,9% було вище середніх референтних величин і показників, зареєстрованих у другій групі хворих ($p < 0,001$). Отримані дані свідчать про розвиток метаболічної гіперактивності у більшості хворих на асептичний некроз ПЗ.

Крім того, дослідження рівня експресії рецепторів молекул адгезії показали, що у пацієнтів з асептичним панкреонекрозом рівень CD45 (ICAM-1) не відрізнявся від нормальних референтних величин ($10,5 \pm 6,8\%$), а рівень CD50 (ICAM-3) був підвищеним до $26,3 \pm 18,8\%$ ($p < 0,05$). У пацієнтів на інфікований панкреонекроз був підвищений як рівень CD50, так і CD45, що в середньому склало $35,8 \pm 16,2\%$ і $37,6 \pm 11,7\%$, відповідно ($p < 0,001$). У цієї категорії хворих також була значно знижена експресія поверхневих рецепторів моноцитів ($7,3 \pm 3,9\%$, $p < 0,001$).

Дослідження клітинної ланки імунітету й частоти прояву різних фенотипів HLA у обстежених хворих показали, що 47,1% хворих на асептичний панкреонекроз були носіями антигену HLA-DR1. Наявність антигену HLA-DR1 у даній групі асоціювалося з нормальною фагоцитарною активністю нейтрофілів у 85,3% хворих.

У пацієнтів з інфікованим панкреонекрозом найбільш часто зустрічався фенотип HLA-DR2, а його носіями були 51,2% обстежених.

У цих хворих відзначене зниження фагоцитарного індексу у середньому на 16,7% ($p < 0,05$), причому у 66,7% носіїв антигену HLA-DR2 спостерігали більш виражене зниження рівня фагоцитарної активності: фагоцитарний індекс у них у середньому на 44,5% був нижче показників, зареєстрованих у здорових донорів ($p < 0,001$).

При HLA-DR2 експресії відзначалась висока супресивна активність Т-лимфоцитів ($16,5 \pm 3,6\%$), імунорегуляторний індекс у них склав в середньому $0,82 \pm 0,59$, що є нижче середньої референтної величини ($1,5 \pm 0,96$), а кількість клітин, що експресують рецептори до моноцитів (HLA DR+), була знижена у середньому на 56,8% ($p < 0,001$). Також у хворих на інфікований панкреонекроз з високою частотою зустрічалися фенотипи HLA-A33 (30,4%) і HLA-B56 (20,6%).

Крім того, у хворих на інфікований панкреонекроз рівень IL-8 сироватки крові на 3-й і наступні терміни перебігу захворювання істотно відрізняється від показників, що реєстрували у хворих на асептичний панкреонекроз. Відомо, що IL-8 – потенційний і селективний Т-клітинний і нейтрофіл-хемотаксичний цитокін, який виробляється декількома типами клітин, головним чином мононуклеарними фагоцитами після стимуляції цитокінами першого порядку (TNF, IL-1 та інші), які індукують мережу відповідей, що спостерігаються у хемотаксично стимульованих нейтрофілах, а саме: активація рухового апарата і спрямованої міграції, експресія поверхневих адгезивних молекул, звільнення збережених ензимів, продукція кисневих

метаболітів та інші, що дає підставу припустити істотну роль ІЛ-8 у прогресуванні захворювання з розвитком MODS.

Відомо, що центральною ланкою патогенезу НП є імунодефіцит, що розвивається у 100% хворих. З першої доби розвитку НП спостерігається формування панкреонекрозу (суперантигену). Це призводить до розвитку блокади повноцінної імунної відповіді (раннього імунодефіциту) та дисбалансу цитокінів у бік різкої переваги прозапального пулу. Він викликає ендотоксикоз та бере участь у генезі поліорганної недостатності. Розвивається "імунний параліч" за рахунок неспроможності як неспецифічного, так і клітинного імунітетів з порушенням протиінфекційного захисту, а також масивною агресією імунної системи проти власних антигенів (пошкоджених тканин та клітин-імуноцитів). Враховуючи вищевказані механізми, розробка, вдосконалення та введення нових патогенетичних методів лікування набуває особливої актуальності.

Одним з наших завдань було поліпшення ефективності лікування хворих, зменшити летальність, зменшити частоту ускладнень, скоротити строк лікування в стаціонарі. Для вирішення поставленої мети використовували призначення цитокінотерапії, а саме рекомбінантного ІЛ-2 "Ронколейкіну ®" 0,5 мг (при масі тіла <70 кг) чи 1,0 мг (при масі >70кг). Препарат вводився внутрішньовенно крапельно повільно (15 крапель на хвилину). Разову дозу препарату розчиняли в 200 мл фізіологічного розчину, в який попередньо додавали 10 мл 10% альбуміну. Препарат вводився на 1-2 добу від початку захворювання з інтервалом 48 годин (від 3 до 9 введень).

"Ронколейкін ®" – рекомбінантний інтерлейкін-2 (pIL-2). Він є структурним та функціональним аналогом ендогенного ІЛ-2, що виділений із клітин непатогенних пекарських дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, в генний апарат яких вбудований ген ІЛ-2 людини. До складу препарату входить рекомбінантний інтерлейкін-2, додецилсульфат Na, D-манніт, дитіотреїтол. Він є плейотропним цитокіном, що відноситься до групи цитокінів-гемопоеитинів, впливає на неспецифічну ланку імунітету (NK-клітини,

моноцити) та на специфічну антигензалежну відповідь, яка реалізується через Т- та В-лімфоцити.

Доза та кратність введення визначалися типом імунної відповіді: синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) чи імунодепресії. Число інфузій від 3 до 9 через кожні 48 годин до вираженого клінічного ефекту та нормалізації абсолютного числа лімфоцитів та їх субпопуляцій (CD3, CD4, CD8).

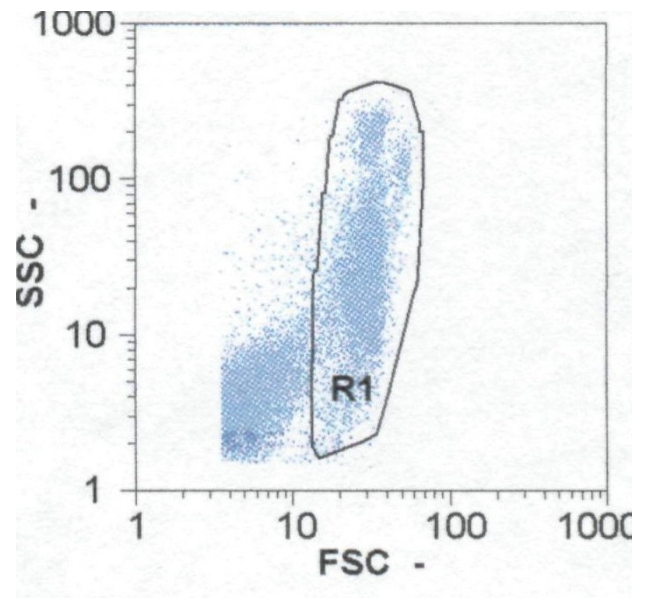
Хворий Н-к Є.В., 26 років, історія хвороби № 23329, автослюсар, поступив в клініку 23.12.06 з діагнозом гострий панкреатит. У клініці хворий пройшов комплексне дообстеження: клініко-лабораторне (лейкоцитоз $13,8 \times 10^9$, ШОЕ-43мм/г, Лімфоцити-10%, моноцити-2%, CD3-60,3%, CD4-36,8%, CD8-23,7%), фіброгастродуоденоскопію, ультразвукове обстеження, комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням "Ультравістом 370 ". Підтверджений діагноз: "Гострий некротичний панкреатит. Великовогнищевий панкреонекроз з враженням головки та тіла підшлункової залози. Важкий перебіг. Реактивна фаза. Парапанкреатит. Лівобічний параколіт. Токсичний міокардит. Н1. Лівобічний панкреатогенний плеврит." Клінічна та лабораторна картина відповідали розвитку ССЗВ, як прояву панкреатогенного імунодефіциту. На першу добу перебування в стаціонарі поруч із стандартною інтенсивною терапією (антибіотикотерапія, антисекреторна, протизапальна, інфузійна) хворому призначили "Ронколейкін®" 1,0 мг на 200 мл фізіологічного розчину, в який попередньо додали 10 мл 10% альбуміну. Кратність введення через 48 годин дорівнювала 4 (23-25-27-29.12.06). Через 3 доби після останнього введення оцінювали клінічний та імунологічний статус (лейкоцити- $8,5 \times 10^9$, ШОЕ 18 мм/г, лімфоцити - 27% ,CD3-63%,CD4-37,9%,CD8-26,5, моноцити -1%). Динаміка показників шкали АРАСНЕ II до цитокінотерапії Ронколейкіном та після становила відповідно: 21 та 10. Як видно з показників, вже через три доби після імунотерапії, відбувалася корекція змінених показників імунітету. Це

проявилось позитивною клініко-лабораторною динамікою. 08.01.07- хворий виписаний на подальше контрольоване амбулаторне лікування.

Результати досліджень імунного статусу у хворих на НП показали, що до призначення імуноорієнтованої терапії достовірно зниженими був вміст CD3, CD4, CD8, CD16, підвищеним виявився процент клітин, що експресують ранні CD 25 маркери активації та В-лімфоцити.

Використання ронколейкіну покращувало рівень CD3 клітин, Т-хелперів, NK-клітин, та клітин, що експресують ранні маркери активації, корегувало CD8, але вміст В-лімфоцитів залишався без позитивної динаміки (рис.5.1).

Рис. 5.2. Гістограма. Динаміка В-лімфоцитів на 5-у добу після імунокорекції.



Аналізуючи досліджувані групи ми визначили, що I та II групи статистично однорідні (при цьому різниця між ними недостовірна).

Дослідження проводилося на 5 та 14 добу від початку призначеної терапії та початку захворювання. В обох групах спостерігалось зниження CD4 на 15% та 20% відповідно. Необхідно зазначити, що в I групі на 5 добу спостерігалось зростання явищ апоптозу ($p < 0,05$) та зниження рівня маркерів CD4 та CD8 та їх співвідношення (табл.5.1).

Таблиця 5.1

Характеристика імунних порушень у хворих на НП

Показник	Норма	5 доба	14 доба
----------	-------	--------	---------

імунограми		СТ	СТ+Р	СТ	СТ+Р
Лейкоцити	4,5-9,5	11,4±1,0	12,6±1,0*	9,4±0,6*	8,8±0,5*
CD3- Тклітини	0,8-1,6	0,50±0,04	0,50±0,05	0,63±0,14	1,17±0,19*
CD4	0,4-1,1	0,30±0,02	0,31±0,03	0,24±0,07	0,62±0,09*
CD19	0,12-1,71	0,22±0,1	0,17±0,06	0,29±0,08	0,33±0,15*
CD8	0,28-0,71	0,18±0,02	0,016±0,01	0,15±0,08	0,65±0,12*
CD4/CD8	1,1-2,6	1,7±0,06	1,5±0,021	0,8±0,03	1,5±0,03*
CD95	20,53±2,68	14,9±6,5	15,0±5,2	18,2±3,5*	14,0±3,6*

Примітки:

1. *достовірні зміни в даній групі у порівнянні з початковою фазою лікування;
2. СТ – стандартна терапія;
3. СТ+Р – стандартна терапія та ронколейкін.

За даними нашого дослідження у II групі на 14 добу моніторингу спостерігалось зростання Т-хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів у порівнянні із показниками п'ятої доби ($p < 0,05$) та показниками I групи. Відбулася нормалізація співвідношення CD4/CD8.

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

Дія ІЛ-2 на апоптоз є подвійною. ІЛ-2 може проявляти захисний ефект при індукованому апоптозі. В свою чергу, деякі дослідження вказують на властивість ІЛ-2 самостійно викликати апоптоз. Захисний та індукуючий ефекти реалізуються на рівні взаємодії внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що регулюють програми загибелі клітин. При цьому в залежності від умов та виду клітин один і той самий сигнал може розглядатися як проапоптичний так і антиапоптичний.

Причиною підсилення апоптозу при НП є велика кількість антигенів та недоокислених продуктів у кровоплинні, поява антитіл до власної тканини підшлункової залози, дефіцит ІЛ-2. Підсилення апоптозу стосується не тільки імунної системи, але й інших систем організму.

Одним з основних проявів апоптозу на біохімічному рівні реалізується у ядрі та полягає у хаотичній фрагментації ДНК. Більшість зовнішніх сигналів, що призводять до розвитку апоптозу є фізіологічними. До них відносяться глюкокортикоїди, антигени та деякі цитокіни. Крім цього описані індукторний фактор та його рецептор, що є специфічним для апоптозу: Fas-рецептор та FasL –ліганд.

Fas-рецептор (CD95) є "професійним" акцептором апоптогенних сигналів. FasL є гомологом TNF і може розглядатися як цитокін, що у даному випадку цитокіни проводять регуляцію міжклітинних та міжсистемних взаємодій. Одні цитокіни можуть бути у ролі "лігандів смерті", тоді як функція інших – забезпечення виживання інших клітин.

Окрім рецепторів, що пов'язані із запуском апоптозу, існують молекули, які модифікують апоптогенний сигнал. Клітини CD3, CD4 високочутливі до індукції апоптозу, тому зв'язування їх молекул сприяє розвитку апоптозу.

За даними нашого дослідження, апоптоз, що індукується через систему Fas-рецептор –FasL попереджується додаванням екзогенного ІЛ-2. В його розвитку має місце дисбаланс активаційних сигналів, що пов'язаний із дефіцитом ІЛ-2. Основними клітинами-продуцентами ендogenous ІЛ-2 є активовані Т-хелпери CD4⁺ 1-го типу (Th1-клітини). Вони забезпечують 90% продукції ендogenous ІЛ-2. Разом з тим доведено, що ІЛ-2 пригнічує негативну селекцію клітин.

Крім цього, у хворих на НП спостерігалось суттєве підвищення у 2,5 рази ІЛ-1 β , в 6,6 разів TNF α , в 2,5 рази – ІЛ-6, ІЛ-4 – в 5 разів, в 1,3 рази- ІЛ8. Традиційне лікування знижувало TNF α , ІЛ-6, ІЛ-4, але не впливало на рівень ІЛ-1 β , ІЛ8, і підвищувало ІЛ10.

У групі із використанням Ронколейкіну достовірно знижувалася концентрація ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ8, TNF α , але не впливало на рівень ІЛ-1 β .

Крім цього при поступленні встановлено зниження фагоцитарної активності нейтрофілів при підвищеній активності кислото залежних механізмів активності (спонтанний та стимульований НСТ – тести).

Традиційне лікування не нормалізувало функціональну активність нейтрофілів периферичної крові. У свою чергу, на тлі використання ронколейкіну виявлено підвищення активності ФП та нормалізація ФЧ та, НСТ сп-тесту. При цьому НСТ ст.тест, ФРН виявилися вищими, ніж в групі здорових донорів.

Таким чином, наш клінічний досвід показав, що при використанні в комплексній терапії хворих на НП синтетичного рекомбінантного ІЛ-2 відбувається зниження процесу програмованої загибелі імунокомпетентних клітин. Враховуючи системну дію ІЛ-2 ми передбачаємо, що процес апоптотичного захисту повинен розповсюджуватися і на тканини підшлункової залози.

Враховуючи отримані дані, у всіх хворих на асептичний панкреонекроз профілактичні заходи, спрямовані на попередження розвитку інфікування НП, ми починали з моменту госпіталізації і продовжували до стабільної інволюції запально-некротического процесу навколо ПЗ, особливо при розвиненому панкреатогенному інфільтраті. Профілактика базувалася на використанні системного введення лікарських речовин. .

5.2. Ефективність плазмаферезу у хворих на панкреонекроз

Актуальність щодо цього дослідження визначається недостатньо вивченими питанням лікування панкреонекрозу, що супроводжується ендогенною інтоксикацією (ЕІ). ЕІ – багатокомпонентний синдром системного запалення, що призводить до летальності внаслідок розвитку поліорганної недостатності. Патологічні зміни в організмі при ЕІ залежить від балансу двох протилежних процесів: швидкості утворення та виходу у кров ендотоксинів, з однієї сторони, та їх детоксикація захисними силами організму, з іншої. Основу такого патологічного явища складає висока біологічна активність ендогенних токсичних субстанцій. Необхідно відмітити, що мікробним токсинам не належить роль безпосереднього медіатора

біологічних та патофізіологічних ефектів виникнення та прогресування ендотоксикозу.

В патогенезі синдрому ендогенної інтоксикації виділяють три стадії: перша – компенсації, яка зумовлює стан, при якому біологічні бар'єри і системи детоксикації стримують вихід токсинів за межі його джерела; друга – субкомпенсації, що характеризується відносною неспроможністю бар'єрних та детоксикуючих механізмів та розвитком токсемії; третя – декомпенсації, що настає при абсолютній неспроможності бар'єрних та детоксикуючих функцій, що супроводжуютьс порушенням метаболічних процесів в організмі.

Покази до екстракорпоральної детоксикації визначалися ступенем токсинемії. Виявлення токсинемії відповідає II стадії протікання ендотоксикозу, тоді як I стадія відповідає локальному накопиченню токсичних продуктів в первинному патологічному осередку, а в III – синдрому ПОН.

Цим вимогам відповідає методика плазмаферезу (ПФ), яка крім тільки еферентного ефекту (звільнення організму від токсичних речовин), має ще ефективний вплив на саму підшлункову залозу і, особливо, на уражену парапанкреатичну клітковину.

У дослідженні ми вивчали детоксикаційний ефект ПФ, його вплив на показники синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) та імунного статусу.

В проспективне дослідження було включено 47 пацієнтів з некротичним панкреатитом (НП), які лікувались у відділеннях інтенсивної терапії та хірургії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова протягом 2004–2006 років. Середній вік пацієнтів складав $42,6 \pm 1,4$ роки (19–60 років), в дослідження були включені 28 (59,5%) чоловіків і 19 (40,5%) жінок. Суттєвих відмінностей за статтю, віком, характером супутньої патології не виявлено.

Діагноз захворювання був верифікований традиційними методиками. Важкість стану хворих за шкалою АРАСНЕ–II відповідала 8 балам і вище. По тяжкості виходного стану хворі були розподілені на три групи: I група

(15 пацієнтів) – 8-12 балів, II група (19 пацієнтів) -12-16 балів, III група (13 пацієнтів) -16 балів і вище.

Інтенсивна терапія була стандартизована у відповідності із визначеним лікувально-діагностичним алгоритмом (раціональна антибіотикотерапія, відновлення об'єму циркулюючої крові, корекція кислотно-основного та водно-електролітного обміну, дезінтоксикаційна терапія, інгібітори протеолітичних ферментів, антисекреторна, антицитокінова, імуномодулююча терапія, метаболічне забезпечення). Пацієнтам основної групи (47 хворих) виконували операцію ПФ. Група контролю (26 донорів.) Стан імунного статусу вивчали по кількісному визначенню різних популяцій лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD16, CD20. Вивчали концентрацію в сироватці крові TNF α , IL-1b, IL-8, IL-1Ra, IL-1Ra/TNF α , концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦИК), IgA, Ig M, IgG методом проточної лазерної цитофлуорометрії (PARTEC). Стан функціональної активності гранулоцитів вивчали по спонтанному та стимульованому НСТ -тестам в реакції відновлення нітросинього тетразолію.

З метою екстракорпоральної детоксикації використовували обмінний плазмаферез (ПФ). Його здійснювали з використанням центрифуги РС-6 і полімерних контейнерів "Гемакон 500/300". В середньому цей метод починали проводити через $2,46 \pm 1,3$ доби після поступлення пацієнта в відділення інтенсивної терапії. Заміщення плазми здійснювали шляхом інфузії поліелектролітних розчинів, розчинів синтетичних амінокислот, реополіглюкіну, 5-10% розчинів альбуміну. Перед початком сеансу ПФ здійснювали інфузію лікарських препаратів в черевний стовбур за допомогою інфузомату. До складу інфузату включали антиферментні препарати (50-100 тис. ОД контрикалом) з метою утворення неактивних комплексів з протеазами та цитокінами для подальшого їх виведення під час ексфузії.

Для відновлення органного кровообігу ("розкриття вогнища") використовували внутрішньо-артеріальну інфузію реологічно активних засобів (рефортан, реополіглюкін). Одноразово заміщали в середньому 550 ± 65

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

В залежності від важкості стану хворого сеанс ПФ включав 1–3 цикла ексфузії крові з видаленням 300–1500 мл плазми та поверненням еритроцитарної маси. Протягом лікування пацієнти основної групи отримали всього 73 сеанса плазмаферезу (в середньому 2,8 сеанса на одного пацієнта). Методика проведеного ПФ була однотиповою за антикоагулянтною тактикою та принципами ресусцитації. Після сеанса ПФ зазвичай проводили стимуляцію діурезу (лазикс – 40–80 мг). Пацієнти контрольної групи (26 хворий) отримували загальноприйнятую у дослідженні інтенсивну терапію.

Необхідно відмітити, що у 17 хворих відбувалося повернення симптомів інтоксикації на наступну добу. Це пов'язано із дренажним ефектом плазмаферезу (синдром Бартрина), інтенсивнішою мікролімфоциркуляцією та "проривом" токсичних речовин з деблокованих елементів інтерстицію. Відповідно, виникала необхідність повторних сеансів плазмаферезу. Кількість їх складала від 1 до 3 з інтервалом 24-48 годин.

У 23 хворих прослідковується позитивний ефект після другого сеансу плазмаферезу. Що виявлялося у покращенні клінічного стану хворого: зникали явища делірію, зменшувалися прояви парезу кишечника, знижувалася t° тіла, пульс, концентрація α -амілази, білірубину, ЛПІ (табл.5.2).

Таблиця 5.2

Зміни клініко-біохімічних показників у хворих на панкреонекроз

Показники	До ПФ	Після ПФ	Динаміка,%	P
t° , тіла	38,5±0,27	37,4±0,34	-3,1	<0,01
Пульс на хв	108,8±1,96	94,5±2,12	-13,2	<0,001
Білірубін (мкмоль/мл)	52,4±1,6	29,1±0,9	-44,5	<0,001
Сечовина	8,30±0,41	6,74±0,38	-18,8	<0,01

(ммоль/л)				
Креатинін (ммоль/л)	0,096±0,001	0,081±0,001	-15,6	<0,001
α-амілаза, (г/л год)	54,8±1,2	28,1±2,04	-48,7	<0,001
ДК, (од.опт.пл/мл)	1,86±0,22	1,2±0,17	-35,5	<0,05
ЛДГ	1405±178	828±156	-41	<0,01

У результаті сеансу ПФ, який проводився на фоні традиційної інтенсивної терапії, з 24 хворих основної групи, які мали збільшення в крові б-амілази у 10 хворих вже на 3-4 добу лікування рівень вмісту в крові б-амілази значно покращувався та залишався стабільним.

Серед 14 хворих, із деструктивними формами панкреатиту, 2 пацієнтів не мали позитивної динаміки рівня б-амілази; у 7 - рівень б-амілази покращувався до 8-ї доби лікування, у 5 – до 32-ї доби.(табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка показників інтоксикації до та після використання сеансів ПФ

Показ- ник	Кон- троль (здорові люди)	Вихідні дані	Через 1 добу		Через 1 добу	
		до ПФ	після ПФ	гр. порівн. (без ПФ)	після повтор. ПФ	без повтор. ПФ
МСМ, ум. од. екст	0,244± 0,016	0,562± 0,042*	0,327± 0,054*	0,513 ± 0,062*	0,263 ± 0,031**	0,301 ± 0,03*
ЛП, ум. од.	0,87 ± 0,06	7,28± 0,08*	3,09± 0,05*	5,87± 0,08*	1,91± 0,23**	2,48± 0,07*
МДА, мкмоль/	10,45± 0,42	18,42± 0,63	15,08± 0,96	17,43± 1,02*	1,83± 0,56**	13,24± 0,69*

л						
КТ,	26,66±	12,79±	8,12±	13,36±	21,39±	9,28±
мкат/л	1,91	2,13*	1,21*	1,12*	1,74**	1,34*
ЦІК,	59,3±	121,13±	79,06 ±	102,4 ±	61,72 ±	69,12 ±
ум. од.	4,7	8,17*	8,42*	6,21*	5,23**	5,42*

Примітки:

- * - $p < 0,05$ порівняно з показниками у здорових людей;
- ** - $p < 0,05$ порівняно з показниками у хворих, що одужали без повторного сеансу ПФ.

При аналізі отриманих даних виявили, що розвиток ССЗВ у хворих на НП завжди супроводжується підвищенням вмісту всіх досліджуваних медіаторів системної запальної відповіді. При цьому у групі хворих із інфекційним некротичним процесом констатували більш високі концентрації цитокінів, що корелює із даними літератури.

На ранніх стадіях НП, майже одночасно з медіаторами запальної відповіді, починається синтез біологічно активних речовин із протизапальними властивостями. Збільшується продукція природних антагоністів прозапальних цитокінів – ІЛ-1Ra. Особливо помітним було зростання концентрації ІЛ-1Ra, яке перевищувало показники контрольної групи ($220,37 \pm 57,59$ пг/мл) в 5,1 разів у хворих із легким перебігом НП ($1118,6 \pm 254,2$ пг/мл, $p < 0,001$) і 12,3 рази при важкому перебігу захворювання ($2782,8 \pm 270,34$ пг/мл, $p < 0,05$), не зростав у хворих із некротичною інфікованою формою НП (табл.5.4).

Таблиця 5.4

Вміст цитокінів у сироватці крові у хворих на некротичний панкреатит

Показник	Контроль (n=10)	Значення показників по групам хворих		
		I (n=32)	II (n=30)	III (n=29)
TNF α , пг/л	39±8	90,9±15,0*	129,7±25,4**	131,2±96,2**
ІЛ-1b, пг/л	32±7	261,1±46,1*	495,6±56,1**	486±83,2**
ІЛ-8, пг/л	23,6±6	316,5±112,1*	399,2±69,5**	552,4±87,1***
ІЛ-1Ra, пг/л	220±57	1118,6±254,2*	2103,7±256,1**	2782,8±270,3**

IL-1Ra/ TNFa, ед.	6,0±1,8	12,30±3,60*	16,22±1,21**	21,21±2,14**
----------------------	---------	-------------	--------------	--------------

Примітки:

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

Аналіз отриманих результатів показав, що найвищі рівні протизапальних цитокінів притаманні хворим із легким, неускладненим перебігом НП, що 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 перевагу прозапальних медіаторів. У хворих із вираженими явищами поліорганної недостатності відзначено більш низькі концентрації протизапальних цитокінів, порівняно із хворими без явищ поліорганної недостатності або з помірно вираженою недостатністю.

Початкові середні значення IL-1Ra у хворих із інфікованим НП були нижчими від відповідних показників хворих із стерильними некрозами.

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

Необхідно зазначити, що рівень експресії всіх цитокінів, що аналізувалися достовірно перевищив контрольні значення ($p < 0,05$). Експресія прозапальних цитокінів IL-1b, IL-8, TNFa перевищила контрольні показники у 10,3, 10,2; 8,2 рази відповідно, у той час як експресія антизапальних цитокінів

IL-1Ra "запізнювалася" (7,5 разів). Найбільша експресія IL-1b, IL-8 патенціювала подальший каскад прозапальних реакцій.

Виявлений прямий кореляційний зв'язок між виразністю болювого абдомінального синдрому та експресією прозапальних цитокінів: IL-1b ($r=0,56, p<0,05$), IL-8 ($r=0,64, p<0,05$), TNF α ($r=0,52, p<0,05$).

Разом із тим пряма залежність між стадією протікання ССЗВ та тяжкістю стану відмічена тільки у за рівнем IL-1Ra ($r=0,95$). Стан балансу прозапальних та антизапальних цитокінів, який визначається по співвідношенню IL-1Ra/TNF α характеризувався зміною їх продукції у бік прозапальних цитокінів (табл.5.5).

Таблиця 5.5

Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові до та після лікування

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

		7 2754,7±298, 1	2516,6±99,1		1166,9±71,3**
IL-1Ra/ TNFα, ед.	I	12,27±3,57	11,1±2,12	7,60±1,11***	7,101±,20**
	II	16,11±1,11	14,11±2,3	13,10±1,32*	10,11±1,51***
	III	21,19±2,16	19,24±3,7	17,11±2,10	1166,9±71,3**

Примітки:

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

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

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

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

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

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

Результати досліджень засвідчили, що цитокіни відіграють ключову роль у розвитку запальних реакцій. Вони продукуються та вивільнюються на ранніх стадіях захворювання і є причетними до розвитку як місцевих, так і системних ускладнень НП, визначаючи його перебіг.

Аналіз експресії цитокінів показав, що при некротичному панкреатиті спостерігаються суттєві зрушення у "цитокіновій мережі", дисбаланс її прозапальної та антизапальної ланок. Відмічається перевага експресії прозапальних цитокінів, що має принципове значення для діагностики та оцінки тяжкості стану. У нашому дослідженні експресія TNF α , IL-1b, IL-8, IL-1Ra на фоні комплексної інтенсивної терапії НП достовірно знизилася з тенденцією до мінімізації вихідного дисбалансу між про- та антизапальними цитокінами.

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

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

У пацієнтів III групи (прогресуючий перебіг) було зареєстровано зниження фагоцитарних реакцій, дефіцит всіх пулів Т-лімфоцитів, пригнічення процесів продукції антитіл.

Отримані нами дані вказують, що у хворих на НП спостерігалось підвищення про- та антизапальних медіаторів системної запальної відповіді. Така реорганізація системних реакцій носить компенсаторний характер і направлена на пригнічення системного запалення.

Доведно, що зміна цитокінового балансу із зрушенням індексу співвідношення $IL-1Ra/TNF\alpha$ в 3 та більше разів асоціюється із глибокою дисфункцією імунної системи, розвитком вторинної імунної недостатності.

При міжгруповому порівнянні змін сироваткових концентрацій цитокінів визначено, що ПФ суттєво впливав на показники медіаторів ССЗВ.

На другу добу після проведення ПФ в I та II групах дослідження спостерігали нижчі концентрації IL-8, а на 7 добу – всіх цитокінів, що вивчалися відносно результатів, що отримані у контрольній групі ($P < 0,05$).

При цьому, при було збережене зміщення цитокінового балансу у бік прозапальних медіаторів. Ми констатували більш виразне зниження співвідношення $IL-1Ra/TNF\alpha$ ($p < 0,05$).

Динаміка показників імунного статусу вказувала на позитивний вплив ПФ на лікувальний процес (табл. 5.6).

Після проведення ПФ відзначалося підвищення фагоцитарних реакцій, які проявляються підсиленням метаболічної активності нейтрофілів у хворих I та II груп. Збільшенням показників спонтанної активності нейтрофілів у хворих II та III основних груп.

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

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

Таким чином, у нашому дослідженні було виявлено, що використання ПФ має чіткий лабораторний та клінічний ефект (за умови призначення його за показами). Він зумовлений елімінацією циркулюючих в крові токсинів незалежно від їх молекулярної маси; виникненням градієнту концентрації, який дозволяє мігрувати тканинним токсинам в кров; елімінацією

Таблиця 5.6

Зміни показників імунного статусу після проведення екстракорпоральної детоксикації

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

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

Примітки:

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

прозапальних цитокінів відповідальних за феномен "медіаторної" відповіді та ендотоксिनного шоку.

Незважаючи на проведений комплекс інтенсивної терапії серед хірургічних хворих 6 (14,3%) - із групи порівняння і 2 (2,8%) – із основної групи вмерли. У групі порівняння це були 2 хворих із гострим геморагічним панкреонекрозом і 4 - із гострим гнійним панкреонекрозом, ускладненим перитонітом; у основній групі – 2 хворих з гострим гнійним панкреонекрозом, ускладненим перитонітом. 6 хворих із групи порівняння вмерли на 5 ± 2 добу лікування, а 2 хворих із основної групи - на 15-ту.

Ефективність проведеної рандомізації хворих оцінена об'єктивно шляхом зіставлення розподілу у них основних клінічних симптомів та ознак. Проведена рандомізація хворих і доведена однорідність порівнюваних груп стали підставою для одержання коректних результатів по вивченню

розходжень у ефекті терапії у групах, а значить і уникнення як невірнопозитивних так і невірнонегативних результатів з надійністю більше за 95%.

Слід зазначити, що темпи покращення показників загального клінічного стану значно перевищували клінічні показники у порівняльній групі. Покращення загального стану хворих у цілому спостерігалось на фоні виразної позитивної динаміки клініко-лабораторних і біохімічних показників.

Синдром ендогенної інтоксикації, веде до різкого підвищення активності ПОЛ у клітинах. Стимуляція ПОЛ може також наступити під впливом будь-якого стресорного агенту, зокрема, оперативного втручання та інших методів ятрогенного впливу. Тому дослідження ліпідного обміну, стану антиоксидантної системи та процесів інтенсивності вільнорадикального перекисного окислювання ліпідів не тільки з патогенетичної точки зору визначають ефективність запропонованого методу терапії, але і вказують на ступінь його ятрогенності.

Порівняння ступеня впливу досліджуваних режимів терапії на динаміку параметрів оксидантно-антиоксидантної системи хворих показало, що в I групі відзначений більш достовірний ефект відновлення активності антиоксидантного захисту (АОЗ): супероксиддисмутази ($t = 45,4$) та каталази ($t = 13,9$).

При цьому активність супероксиддисмутази після проведення сеансу ПФ не тільки відновлювалася до нормального рівня, але і перевищувала його значення ($p < 0,001$).

Динаміка оксидантів в I групі хоча і була достовірною, але значно поступалась такому антиоксидантному захисту: ДК - $t = 5,4$ ($p < 0,001$) і МДА - $t = 6,4$ ($p < 0,001$).

У хворих групи порівняння позитивної достовірної динаміки показників оксидантно-антиоксидантної системи не виявлено, а стосовно активності супероксиддисмутази, було достовірне ($p < 0,001$) її зниження.

Виходячи з позиції теорії антисистем, до початку лікування відзначалася у цілому більш достовірною активація ($t=4,53$, $p<0,001$) антисистеми (оксидантів) на фоні гіпердепресії антиоксидантної системи ($t=14,97$, $p<0,001$). Таке системно-антисистемне відношення розглянутих показників вказує на повне виснаження компенсаторних можливостей фізіологічної системи (антиоксидантів), що при наявності гіперактивності антисистеми (оксидантів) індукує виражене ушкодження тканинних структур організму хворих і потенціює прояв синдрому ендогенної інтоксикації.

Після курсу традиційної терапії відбувається достовірне зниження активності антисистем ($t=2,66$, $p<0,01$) і деяке зменшення депресії антиоксидантного захисту ($t=13,05$, $p<0,001$). Цей факт свідчить про те, що традиційна терапія не сприяє достовірному покращенню системно-антисистемних відношень перекисного окислювання ліпідів у хворих із СЕІ, що дає можливість патогенетичній детермінанті (оксидантам) активно функціонувати протягом невеликого проміжку часу.

Застосування ПФ у комбінації із імуноорієнтованою інтенсивною терапією призводить до протилежного, у порівнянні із вихідним станом, вектору взаємин оксидантно-антиоксидантних систем, а саме: достовірному пригніченню активності антисистеми та навіть тенденції до більш низької її активності у порівнянні з контролем ($t=0,85$, $p>0,05$), а також достовірному підвищенню ($t=2,4$, $p<0,05$), у порівнянні з нормою, активності фізіологічної системи (антиоксидантів).

Таке системно-антисистемне співвідношення свідчить про те, що система перекисного окислювання ліпідів у хворих II групи у процесі терапії переходить із стану декомпенсації у стан гіперкомпенсації.

У результаті проведеної комплексної оцінки ступеня терапевтичного ефекту щодо показників перекисного окислювання ліпідів, встановлено, що сумарний ефект в основній групі був високо достовірний ($t=17,78$, $p<0,001$), а у групі порівняння достовірних показників не було отримано ($t=0,55$, $p>0,05$).

Отже, ефективність ПФ з імунокорекцією на фоні комплексної

інтенсивної терапії щодо покращення параметрів системи перекисного окислювання ліпідів виявилася більш достовірною у порівнянні з традиційним лікуванням.

Аналіз ступеня динаміки параметрів ліпідного обміну показав, що в основній групі відзначалася приблизно рівна динаміка щодо зниження ліпідів з деякою перевагою β – ліпопротеїдів - на $14,9 \pm 2,3$ од ($t=4,3$; $p<0,001$) і загальних ліпідів – на $3,0 \pm 0,5$ г/л ($t=3,8$; $p<0,001$).

З огляду на те, що холестерин є одним із субстратів перекисного окислювання ліпідів, можна припустити, що відсутність позитивної динаміки у рівнях холестерину та продуктів його перетворення у групі порівняння є наслідком механізму кібернетичного прямого зв'язку, коли висока активність процесів перекисного окислювання ліпідів підтримує належний рівень ліпідемії.

Дослідження динаміки процесів інтенсивності вільнорадикального перекисного окислювання показало, що традиційна інтенсивна терапія не блокує окисний стрес.

Навпаки, після однократно проведеного сеансу ПФ з імуноорієнтованою інтенсивною терапією достовірно в усіх хворих відзначені ознаки відновлення метаболічного гомеостазу, рівноваги між антирадикальними та прорадикальними продуктами, що підтверджувалося зниженням токсичних форм кисню.

Слід зазначити, що проявом цитолітичного синдрому є не тільки збільшення продуктів ПОЛ і вільнорадикальних форм субстратів, але і на фоні високої токсичності плазми поява продуктів деградації білкових молекул – молекул середньої маси. Тому наступним критерієм оцінки ефективності комплексу інтенсивної терапії було визначення в крові слідуючих відносних маркерів синдрому ендогенної інтоксикації - показників токсичності плазми (парамеційний тест) та молекул середньої маси.

Визначення ступеня динаміки параметрів синдрому ендогенної інтоксикації показало, що найвищий достовірний ефект в обох групах

відзначений щодо показників параметричного тесту в основній групі (1390 ± 20 сек; $t = 50,0$; $p < 0,001$) та у групі порівняння (770 ± 25 сек; $t = 14,8$; $p < 0,001$). Далі ієрархія достовірності показників динаміки в основній групі розподілилася таким чином: коефіцієнт К ($0,720 \pm 0,05$; $t = 5,0$; $p < 0,001$); середні молекули при довжині хвилі 254 нм ($0,229 \pm 0,04$; $t = 4,6$; $p < 0,001$) та середні молекули при довжині хвилі 280 нм ($0,278 \pm 0,02$; $t = 3,9$; $p < 0,001$).

У групі порівняння за параметричним тестом слідує: коефіцієнт К ($0,829 \pm 0,04$; $t = 4,9$; $p < 0,001$); середні молекули при довжині хвилі 280 нм ($0,375 \pm 0,04$; $t = 2,1$; $p < 0,05$) та середні молекули при довжині хвилі 254 нм ($0,460 \pm 0,05$; $t = 0,8$; $p > 0,05$).

Головні якісні розходження між досліджуваними методами терапії полягали у нейтралізації середніх молекул різної величини. Якщо при традиційному лікуванні ефект відзначений лише стосовно середніх молекул, обумовлених довжиною хвилі 280 нм, то при застосуванні ПФ з імуноорієнтованою інтенсивною терапією достовірний ефект був отриманий стосовно обох видів середніх молекул, однак він був більш достовірний щодо середніх молекул при довжині хвилі 254 нм. Даний факт, на наш погляд, характеризує позитивну специфіку запропонованого методу екстракорпоральної гемокорекції.

Комплексний детоксикаційний ефект був достовірний в обох групах. Однак в основній групі він був більш достовірний ($t = 19,5$), ніж у групі порівняння ($t = 5,68$).

Таким чином, метод ПФ з імуноорієнтованою інтенсивною терапією активніше елімінує із крові середні молекули, ніж проведене традиційне лікування. Даний факт знаходить своє підтвердження у більш швидкому клінічному покращенні об'єктивного стану хворих, зменшенню проявів інтоксикаційного синдрому.

Цитолітичний синдром формує в організмі реакцію імунної відповіді направленої захисту, насамперед - виробітку антитіл. Зростання в крові лімфоцитотоксичних антитіл, ЦК, зниження комплементарної активності,

порушення функцій факторів неспецифічного захисту сприяють розвитку аутоімунного процесу, та імунодепресивного стану. Тому дослідження імунної системи у даній роботі стало слідуєчим логічним по важливості вивченням ефективності впливу запропонованого методу екстракорпоральної гемокорекції на рівень маркерів СЕІ.

У результаті вивчення ступеня динаміки гуморальних факторів неспецифічної резистентності достовірно встановлено, що в основній групі найбільший терапевтичний ефект відзначений у відношенні гетерофільних гемолізінів ($0,4 \pm 0,01$ од.опт.гус; $t = 19,4$; $p < 0,001$) і загального комплекменту ($0,1 \pm 0,02$ од.опт.гус; $t = 8,9$; $p < 0,001$). Достовірність покращення клітинних факторів резистентності трохи поступала гуморальним і складала для фагоцитарного показника - $2,2 \pm 0,4$ од ($t = 8,2$; $p < 0,001$), фагоцитарного індексу – $85,8 \pm 4,2$ % ($t = 7,3$; $p < 0,001$), завершеності фагоцитозу – $3,1 \pm 0,3$ од ($t = 5,5$; $p < 0,001$) (табл. 5.7, 5.8).

Найбільш принципові розходження між групами виявлені щодо динаміки клітинних факторів неспецифічного захисту, за якими у групі порівняння не було достовірної динаміки. Це дані фагоцитарного індексу

($35,6 \pm 4,5\%$; $t = 0,8$; $p > 0,05$), завершеності фагоцитозу ($0,7 \pm 0,4$ од; $t = 0,4$; $p > 0,05$), фагоцитарного показника ($6,4 \pm 0,5$ од; $t = 0,2$; $p > 0,05$).

Сумарний ефект у відношенні нормалізації неспецифічного захисту в основній групі в 3,8 рази був більш достовірний, ніж у групі порівняння. Якщо запропонований метод з боку факторів неспецифічної резистентності викликав позитивну динаміку, вірогідність якої в 5,0 разів перевищувала граничний рівень значимості ($t = 1,96$), то традиційна терапія призводила до позитивної динаміки фактори, достовірність яких усього лише на 32% перевищувала 95% рівень надійності.

Визначення ступеня динаміки покращення параметрів гуморального імунітету дозволило для І групи (ПФ+імунотерапія) установити наступний ранговий ланцюжок достовірності: Ig A - $3,19 \pm 0,07$ мг/мл ($t = 29,1$; $p < 0,001$) → Ig M - $1,27 \pm 0,05$ мг/мл ($t = 10,0$; $p < 0,001$) → циркулюючі імунні комплекси - $0,03 \pm 0,017$ од.опт.гус. ($t = 6,6$; $p < 0,001$) → Ig G - $12,26 \pm 0,07$ мг/мл ($t = 4,7$; $p < 0,001$) → лімфоцитотоксичні аутоантитіла - $7 \pm 2,1\%$ ($t = 2,8$; $p < 0,01$). У групі порівняння достовірна динаміка покращення відзначена лише відносно вмісту Ig A - $0,91 \pm 0,08$ мг/мл ($t = 5,1$; $p < 0,001$). В інших параметрах гуморального імунітету динаміки не було, і тільки рівень Ig M виявив тенденцію до збільшення і становив $0,73 \pm 0,07$ мг/мл ($t = 1,5$; $p > 0,05$).

Установлено, що комплексний терапевтичний ефект по середньому показнику t – критерію в основній групі в 5,4 рази перевищував граничний 95% рівень надійності, а у групі порівняння була виявлена лише тенденція до позитивної достовірної динаміки, тому що середні значення t – критерію ($t = 1,72$) не досягали навіть мінімального рівня значимості. Виходячи з отриманих даних, середній показник достовірності покращення клітинного імунітету при ПФ з імуноорієнтованою терапією ронколейкіном у 6,2 рази перевершував відповідний показник у традиційній терапії.

Значні розходження виявлені й у динаміці параметрів клітинного імунітету. Якщо у групі порівняння по жодному з показників не виявлено достовірної динаміки, то в групі (ПФ з імунокорекцією) достовірна динаміка

відзначена стосовно Т- активних лімфоцитів - ($66 \pm 2,8\%$; $p < 0,001$), CD8 ($27 \pm 1,9\%$; $p < 0,001$) і CD4 ($44 \pm 2,7\%$; $p < 0,001$).

Комплексний ефект імуноорієнтованої інтенсивної терапії з ПФ по покращенню Т-клітинного імунітету ($t = 4,78$; $p < 0,001$) був більш достовірний, ніж у групі порівняння ($t = 0,6$; $p > 0,05$).

Без сумніву, одержані позитивні показники імунологічних досліджень вказують на високі імуномодулюючі властивості запропонованого методу. Однак не треба забувати, що ефективність дії імунної системи насамперед залежить від роботи функцій життєвоважливих органів і систем, а саме серцево-судинної та мікроциркуляторної.

У результаті дослідження мікроциркуляції на прикладі стану картини судин дна ока перші позитивні ознаки покращення мікроциркуляції у хворих групи порівняння відзначені лише на 30-32 добу терапії: незначне зменшення периваскулярного набряку та сладж-синдрому, однак усе ще зберігалися звивистість і дилатація венул.

Навпаки, в усіх обстежених хворих основної групи вже на 1-2 добу терапії зменшувався периваскулярний набряк, зменшувалися звивистість, дилатація венул і сладж-синдром, прискорювався кровоток. До 7-8 доби спостереження в усіх обстежених хворих при дослідженні дна ока були відсутні сладж-синдром, периваскулярний набряк, звивистість і дилатація венул, відзначено покращення кровотоку. Дані зміни залишалися стабільними до 30-32-ї доби спостереження.

Для виявлення та розуміння цих механізмів досліджувалися показники крові – рН і лужний резерв (ВВ). В усіх хворих основної та порівняльної груп з вихідними ознаками порушення рН і ВВ вже на 3-4 добу лікування відзначалась їх нормалізація. Особливістю дослідження було те, що в основній групі (ПФ+ імунокорекція) був здатний універсально корегувати рН і ВВ венозної крові вже на етапі “*in vitro*”. Дослідження рівня продуктів гліколізу показало, що в основній групі була відзначена більш достовірною динамікою зростання АТФ ($2,3 \pm 0,1$ мкмоль/мг білка; $t = 6,7$; $p < 0,001$). Унаслідок цього

загальний сумарний ефект гемокорекції з використанням був достовірний ($t = 5,80$; $p < 0,001$), а у групі порівняння – недостовірний ($t = 0,40$; $p > 0,05$). Збільшення АТФ пов'язано з активацією процесів, що індукується. У свою чергу збільшення в еритроцитах АТФ покращує функціональну активність мембрани, а відновлення її проникності для аніонів Cl^- , іонів Na^+ , Ca^{++} , K^+ . Це неминуче призводить до активації процесів дисоціації оксигемоглобіну. Тому, по-перше, корекція рН і ВВ венозної крові обумовлена зміною стану гемоглобінового буферу. По-друге, процесами відновлення детоксикаційних функцій печінки, легень, нирок.

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

Таким чином, у результаті порівняльної оцінки достовірності клініко-біохімічної ефективності методів інтенсивної терапії синдрому ендогенної інтоксикації встановлено, що традиційна інтенсивна терапія у цілому забезпечує достовірну позитивну клініко-лабораторну динаміку по відновленню показників життєво важливих органів і систем, сприяє покращенню функціональної активності організму в основному через активацію детоксикаційної функції нирок. Однак до 30-32 доби терапії більшість гомеостатичних систем повністю не встигають нормалізуватися.

Навпаки, в результаті застосування ПФ з імуноорієнтованою інтенсивною терапією вже до 7-8 доби швидко й ефективно усуваються клінічні прояви синдрому ендогенної інтоксикації. На біохімічному рівні клітини блокується інтенсивність цитолітичного синдрому. Активно відновлюється реологія крові, знижуються показники токсичності плазми, зменшується окисний стрес, покращується функціональний стан клітинних і мембранних структур через процеси регуляції перекисного окислювання ліпідів. При застосуванні нового методу не відзначено побічного ефекту.

Введення у комплексну терапію імунокорекції з ПФ, у порівнянні з традиційним варіантом лікування, дозволило зменшити термін перебування хворих у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії на 4 ± 1 ліжко-дні, а у цілому у стаціонарі - на 11 ± 2 ліжко-днів.

На ранніх стадіях важкого ГП виникає різке зниження обсягу циркулюючої крові за рахунок патологічних втрат і секвестрації рідини навіть без явного зниження артеріального тиску. Порушення мікроциркуляції у сплахнічній зоні, особливо у ПЗ, сприяють подальшому ураженню ацинарного апарату з внутрішньоклітинною активацією травних ферментів лізосомальними гідролазами і стрімкому наростанню патологічного процесу. Іншим наслідком гіперперфузії є пошкодження кишечника з порушенням його бар'єрної функції та розвитком інфекційних ускладнень (Beger H. та співавт., 1988).

В основу нашого дослідження покладено результати аналізу комплексного обстеження та лікування 247 хворих на НП. З них асептичний некротичний панкреатит був у 170 пацієнтів (чоловікі - 119, жінок - 51, вік - від 21 до 78, середній вік - 44,4); інфікований некротичний панкреатит – верифікований у 77 хворих (чоловіків - 45, жінок - 32, вік – від 17 до 65 років, середній вік складав 41,8). Контрольна група – 108 хворих на некротичний панкреатит(ретроспективний аналіз). Суттєвих відмінностей за статтю, віком, характером супутньої патології не виявлено.

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

Хворі з другої та третьої груп інтегровані до єдиної лікувально-діагностичної тактики, що застосовувалася у дослідженні. Проведені дослідження показали, що прогнозування важкості перебігу тяжкого НП та

відповідно призначення антибіотиків не може бути виконане на підставі одного критерію важкості. Оцінка тяжкості НП за допомогою С-РП (більше 120 мг/л на кінець першого тижня) була позитивна у 70,58% випадках крупновогнищового НП. Крім цього використовувалися дані визначення РСТ, та КТ дослідження.

5.3. Антибактеріальна терапія у хворих різними формами панкреатичної інфекції

Призначення антибіотиків ми розглядали як обов'язковий компонент інтенсивної терапії ІІ. Під час вибору схеми призначення антибактеріальної терапії ІІ дотримувались двох основних умов: антибактеріальний препарат повинен мати властивість пенетрувати в тканини ПЗ та в осередки некротичного ураження і створювати там високу концентрацію; бути активним для більшості збудників панкреатогенної інфекції.

Відповідно до цього підходу, вибираючи препарати для початкової антибактеріальної профілактики/терапії, у випадку НП ми віддавали перевагу карбопенемам чи іншим антибіотикам (цефалоспоринам ІІІ-ІV генерації і фторхінолонам, як правило, в комбінації з метронідазолом). Крім цього, використовували амоксиклав, ванкоміцин, амікацин.

В подальшому антибактеріальна профілактика/терапія (продовження призначення стартового препарату чи його зміна) залежала від результатів бактеріологічного дослідження ексудату/аспірату некротичних тканин залози та (або) виявлення метакронних (вторинних) вогнищ екстрапанкреатичної інфекції (частіше нозокоміальної пневмонії). Обов'язковою умовою було внутрішньовенне чи внутрішньоартеріальне (за показами катетеризація черевного стовбуру в умовах рентгеноопераційної) введення препаратів для антибактеріальної профілактики/терапії.

У якості емпіричної АБТ у хворих контрольної групи застосовували напівсинтетичні пеніциліни + аміноглікозиди (АГ) + метронідазол (М),

цефалоспорины (Ц) II-III покоління + АГ, фторхінолони (ФХ) + М, Ц-II + ФХ. У якості протигрибкових препаратів застосовували нистатін чи леворін.

У 51 (47,22%) хворого контрольної групи первинна АБТ залишалася базовою на період лікування і у 52,78% хворих необхідна була була 2-3х разова зміна режиму АБТ.

У 48 (62,33%) хворого основної групи емпірична АБТ залишалася без істотної корекції до кінця лікування, у 19 (24,67%) – проводилася одноразова зміна 1-2 антибіотиків, у 10 (12,98%) - проводилося 2-3 зміни режиму АБТ. Реалізовувався ескалаційний метод АБТ із призначенням антибіотиків по зростаючій чутливості і постійному збереженні антибіотика групи резерву. Така схема АБТ була виправдана, дозволяла гнучко реагувати на зміни чутливості мікрофлори в процесі лікування, оскільки, в остаточному підсумку, мова йшла про пригнічення мікробного фактора АС і усунення джерела токсемії. Зміна режимів АБТ диктувалась неефективністю раніше призначених препаратів, що характеризувалося виразністю симптомів синдрому системної запальної відповіді при достатній хірургічній санації гнійного вогнища і відсутності супутніх вогнищ запалення.

В якості “стартового” антибіотика карбопенемі (тієнам чи меронем) був призначений 13 пацієнтам (16,88 %). По результатам бактеріологічного дослідження необхідність в корекції терапії виникла тільки в двох випадках з заміною на цефтазидим в комбінації з метронідазолом (табл. 5.9).

Якщо починали антибактеріальну терапію з цефтазидима (n=15; 19,48%), то перехід на іншу схему після верифікації мікрофлори з визначенням чутливості знадобився 5 пацієнтам: в трьох випадках призначали імipенем/циластатін та в двох випадку кліндаміцин з амікацином. Найбільш часто застосовували цефтріаксон -20 (25,97%), при цьому заміна препарату була виконана у 7 пацієнтів: у чотирьох випадках препарат змінили на цефтазидим, в двох випадках на імipенем/циластатін та ще в одного пацієнта на офлоксацин.

Режими АБТ у хворих на інфікований некротичний панкреатит

Режим АБТ	Кількість досліджуваних
Карбопенеми	13 (16,88%)
Цефалоспорины IV	8 (10,38%)
Цефалоспорины III	35 (45,45%)
Фторхінолони	21 (27,27%)

Цефалоспорин IV покоління цефепім як стартовий був призначений 8 пацієнтам (10,38%), при цьому після отримання результатів бакпосіву пунктату із ПЗ або виділень із дренажів сальникової сумки і заочеревного простору, знадобилась заміна тільки в двох випадках на імipенем/циластатін. Офлоксацин призначали 9 хворим (11,68%), але у чотирьох пацієнтів замінили на левофлоксацин. У 12 випадках (15,58%) починали з ципрофлоксацину, який замінили на левофлоксацин у 6 хворих та на цефтазидим у 3 випадках(табл.). Таким чином, заміна антибіотика проводилася у 29 (37,66%) пацієнтів.

З 247 хворих (без врахування 5 випадків із вираженою позитивною динамікою, в яких не призначали антибіотики) із НП померло 26 пацієнта (10,52%). Слід підкреслити, що 11 хворих померли протягом 1-го тижня захворювання.

Як виявилось, головними причинами ранньої смерті 8 пацієнтів стали панкреатогенний шок із розвитком поліорганної недостатності. Аутопсія не виявила в них інфікування вогнищ некрозу. У 3 хворих, що померли на протязі першого тижня, уже під час госпіталізації були діагностовані септичні інфекційні ускладнення: інфікований субтотальний некроз (n=1, госпіталізація відбулась на 5 добу від початку захворювання) та нагноєння псевдокісти ПЗ (n=2), що вимагало негайної хірургічної санації.

Аналіз результатів комплексного лікування в групі хворих (n=46) із НП, що пережили перший тиждень захворювання, показав, що інфекційні ускладнення виникли в 25 хворих (54,3%). Інфікування НП та перипанкреатичних тканин було діагностовано у 13 хворих (28,2%).

Формування панкреатичного абсцесу в пізні терміни було виявлено у 5 (10,8%) хворих, які були прооперовані в ці терміни. Утворення вторинних вогнищ інфекції було зареєстровано у значної кількості хворих: нозокоміальні пневмонії та інфекції дихальних шляхів – у 22 пацієнтів (42,3%) та інфекції сечовивідних шляхів – у 21 пацієнта (40,38%).

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

Так, у групі, де “стартовим” антибіотиком був імipенем/циластатин, помер 1 хворий (летальність 7,70%); у групі цефтазидима з метронідазолом померло 2 хворих (летальність 13,33%); у групі цефтріаксона в комбінації з метронідазолом (n=19) померло 3 пацієнта (летальність 15,79%). В групі, де стартовим антибіотиком був цефепім в комбінації з метронідазолом (n=8), померло 3 хворих (летальність 37,5%).

Необхідно враховувати, що у випадку важкого НП у більшості спостережень потрібна тривала (нерідко більше 3 тижнів) антибіотикотерапія, що передбачає необхідність зміни препаратів. Недостатній чи тимчасовий клінічний ефект протягом 4-5 днів змушував думати в першу чергу про наявність вторинних вогнищ інфекції та необхідність їх санації з повторним бактеріологічним дослідженням та корекцією антибіотикотерапії.

Необхідність в корекції антибактеріальної терапії після отримання результатів мікробіологічних досліджень у разі використання в якості стартового антибіотика імipенема/циластатина виникла у 15,38% хворих. Заміну цефепіма виконали у 25% випадків. Якщо стартову антибактеріальну терапію починали з цефтазидиму, то після верифікації мікрофлори та визначення чутливості перехід на іншу схему знадобився у 33,33%. У випадках стартового застосування цефтріаксону необхідність його заміни виникла у 35%. Таким чином, результати наших досліджень показали, що з

урахуванням летальності та необхідності в заміні антибіотика найбільшу антибактеріальну ефективність продемонстрували іміпенем/циластатин, цефепім та цефтазидим.

В ретроспективній групі хворих у комплексі лікувальних заходів застосовували: у 7 (6,48%) пацієнтів стартовим препаратом був іміпенем/циластатин, в 8 випадках (7,40%) застосовували меропенем. В одного хворого (0,92%) спочатку був призначений ципрофлоксацин у комбінації з метронідазолом, що було зумовлене недооцінкою важкості НП і в подальшому потребувало заміни препарату на меропенем. В одного пацієнта антибактеріальна терапія проводилась піперациліном/тазобактамом, тому що препарат був призначений для профілактики інфекції до операції, а ГП розвинувся в післяопераційному періоді. Оскільки цей антибіотик зазначений як альтернативний препарат у протоколі лікування ГП, його не відміняли. Зміну препаратів згідно результатів антибіотикограми провели у 5 хворих (29,4%). В одному випадку іміпенем/циластатин доповнили нетилміцином. Одному хворому іміпенем/циластатин замінили на ванкоміцин. В одному клінічному спостереженні хворому, який одержував стартову терапію меропенемом, в подальшому добавили фосфоміцином, а потім змінили на ванкоміцин. Ванкоміцин застосовувався, якщо під час бактеріологічного контролю виявляли метицилін-резистентні штами стафілококів.

Порівняний аналіз летальності та структура інфекційних ускладнень між проспективною та ретроспективною групами проводився без урахування 5 хворих з важким перебігом ГП, у яких консервативні заходи призвели до вираженої позитивної динаміки впродовж першої доби та у яких не було показів до призначення антибактеріальних препаратів.

Порівняний аналіз летальності та структура інфекційних ускладнень між проспективною та ретроспективною групами проводився без урахування 5 хворих з важким перебігом ГП, у яких консервативні заходи призвели до вираженої позитивної динаміки впродовж першої доби та у яких не було показів до призначення антибактеріальних препаратів.

Загалом, в проспективній групі померло 26 хворих (10,16%). Впродовж першого тижня в цій групі померло 11 пацієнтів (14,28%), в подальшому померло 15 хворих (6,07%). Дуже схожа картина спостерігалась в ретроспективній групі, де усього зареєстровано 7 летальних випадків і загальна летальність була 44,05% ($p>0,05$). В ранній період в проспективній групі померло 11 (14,28%), в ретроспективній групі померло 6 пацієнтів (24,00%) ($p>0,05$).

Під час аналізу летальності в більш пізні терміни, коли вона зумовлена переважно інфекційними ускладненнями, з'ясувалося, що в проспективній групі, де було 3 летальних випадки (17,64%), пізня летальність мала виражену тенденцію до зниження проти ретроспективної групи, де спостерігалось 7 смертей (28%). Як з'ясувалось, в ретроспективній групі ми спостерігали тенденцію до зменшення пізньої летальності, яка в першу чергу має бути зумовлена зниженням інфекційних ускладнень. Тому з метою підтвердити припущення про доцільність застосовування карбапенемів для стартової антибіотикотерапії/профілактики проаналізована частота та локалізація інфекцій в обох групах.

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

Випадки панкреатичної інфекції в основній групі виявлені у 77 хворих (31,17%) ($p<0,05$), при цьому інфікований некроз спостерігався у 42 випадках (17,00%) ($p<0,05$), а формування панкреатичного абсцесу відбулося у 12

пацієнтів, що склало 4,85% ($p < 0,05$).

Найпомітніше зниження інфекційних ускладнень в основній групі у порівнянні з ретроспективною спостерігалось в органах системи дихання та сечовидільних шляхах: інфікування дихальної системи розвинулося у 51 хворого (20,64%), що було на 22,87% менше, ніж в контрольній групі ($p < 0,05$). Інфекція сечовидільних шляхів в основній групі спотереження була зафіксована у 45 хворих (18,21%), що було на 21,60% менше у порівнянні з контрольною групою, хоча, як і в попередньому випадку, не було статистично достовірної різниці ($p < 0,05$). Бактеріємія спостерігалась у приблизно однаковому відсотку випадків: у 11 хворих (11,11%) контрольної групи та у 27 хворих (10,93%) основної групи ($p > 0,05$).

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

В міру накопичення власного досвіду й аналізу сучасних даних по раціональному застосуванню АБТ формувалися погляди про необхідність раннього призначення “потужних” антибіотиків у тяжких хворих для швидкого досягнення протимікробного ефекту у пацієнтів із гнійно-септичними ускладненнями деструктивного панкреатиту. Основним методом АБТ визнавався деескалаційний підхід, який гарантував пацієнту найкращі результати лікування при найбільш низькому практичному ризику селекції бактеріальної резистентності.

Первинна монотерапія карбапенемами у 13 хворих показала їх високу ефективність у групі тяжких пацієнтів. Ми застосовували карбапенеми тільки після повноцінної хірургічної санації первинного вогнища у пацієнтів з тяжким сепсисом, чий індекс тяжкості АРАСНЕ –II не перевищував 24 балів. У групі з 13 пацієнтів, пролікованих тіенамом 2г/добу із середнім балом

APACHE –II $14,1 \pm 0,5$ помер 1 (7,7%), у той час як прогнозована летальність складала 31,2%.

АБТ продовжувалася в середньому 11-14 діб, при необхідності – до 20-ї доби і більше (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Основні результати використання режимів АБТ у хворих на септичний НП

Показник	I група	II група
Тривалість лікування не оперованих	50 ± 32	40 ± 18
Тривалість лікування оперованих	60 ± 28	45 ± 16
Тривалість АБТ	22 ± 8	20 ± 8

Ефективність АБТ оцінювалася за ступенем регресу ССЗВ (зниження температури тіла, частоти пульсу, нормалізації показників клінічного аналізу крові, поліпшення загального самопочуття).

Отримані нами результати переконливо свідчать, що емпірична АБТ повинна починатися з найбільш сучасних видів антибіотиків (Ц-ІУ, ФХ-III-ІУ, АГ-III), а у тяжких випадках з первинного призначення препаратів групи карбапенемів, чий широкий спектр антимікробної дії, наявність вираженого постантибіотичного ефекту і мала токсичність значимі і нерідко життєрятівливі, що ставить деескалаційний підхід в основу антибактеріальної терапії септичного НП.

Мікробіологічна характеристика збудників, ідентифікованих під час хірургічних втручань, свідчила, що у 77 обстеженого хворого ідентифікована мікрофлора в основному була представлена збудниками грамнегативного спектра у вигляді монокультури, у 18 спостереженнях була виявлена грампозитивна флора, а у 8 – грибкова інфекція (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Характеристика мікрофлори при різних режимах АБТ у хворих на септичний

НП

Мікроорганізм	I група (АБТ)			II група (АБТ +СДК)		
	I	II	III	I	II	III
Етапи дослідження						
+Staph.epiderm.	2			2	7	2
+Staph.sciuri				4		
+Staph. aureus	3			4		
+Staph.haemolit.		4	2		6	2
+Strept. spp		2	2	2	4	
+Enteroc.spp	10	2	2	4	6	
+Coryneb.spp					2	
Всього	15	8	6	18	18	4
-E.coli	2	4		2		
Pseudomonas.sp p		4				
-Klebs.spp				4		
Acinet.spp		2		4	10	
Citrobacter spp		2				
Proteus		8		8		
Aeromonas sobria	4				4	
Pasteurella haemol.					4	
Stenotr.m		4				
Candida spp		8		8	5	
мікробна культура	26	38	13	30	17	8

Примітки:

1. I – до початку антибіотикотерапії;
2. II – 14 доба від початку АБТ; III –закінчення АБТ.

Аналіз антибіотикочутливості показав, що препаратами вибору для найбільше часто ідентифікованих збудників гнійно-септичних ускладнень панкреонекрозу були: карбапенеми (іміпенем – 90,1% і меропенем – 95,2% чутливих штамів), фторхінолони (ципрофлоксацин – 76,2%), цефалоспорини III покоління (цефотаксим – 53,4%, цефтриаксон – 66,7%, цефтазидім – 66,7%), інгібітор захищені пеніциліни (амоксиклав – 71,4%), аміноглікозиди

(амікацин – 81%). Ці дані підтвердили мікробіологічну обґрунтованість вибору карбапенемів, фторхінолонів, цефалоспоринів III та аміноглікозидів III покоління для лікування хворих основної групи. Разом з тим, встановлено, що сумарна чутливість бактерій до антибіотиків першої черги (гентамицин, цефазолін, ампіцилін, оксацилін) у хворих першої клінічної групи була низькою і варіювала від 23,8% до 33,3%. Антибактеріальну терапію припиняли при регресі симптомів системної запальної реакції, що відповідало тяжкості стану хворого менш 3 балів за шкалою APACHE II.

Таким чином, є підстави стверджувати, що у хворих проспективної групи у другу фазу захворювання відмічена тенденція до зниження кількості гнійно-септичних ускладнень, що можна пояснити більш раціональним підходом до запобігання розвитку інфекційних ускладнень, зокрема: застосування постійного бактеріологічного моніторингу, інтенсивний догляд за хворими з використанням одноразових предметів догляду та впровадження оптимізованої тактики призначення антибіотиків, що сприяють зменшенню екзогенного інфікування.

5.4. Ефективність регіонарної внутрішньоартеріальної терапії

Регіонарна внутрішньоартеріальна інтенсивної терапія (ВАІТ) – це інфузія антибактеріальних препаратів, яка передбачає введення препаратів у стовбур артерії, яка дає початок безпосередньо судинам ПЗ. Лінійна швидкість кровоплину у регіонарних артеріях значно вища, ніж у внутрішньоорганних судинах. Це призводить до того, що значна частина антибіотиків не потрапляє до точного місця призначення.

Для некротичного процесу головки ПЗ регіонарною артерією є шлунково-дванадцятипала артерія. Для некрозу тіла та хвоста – селезінкова артерія. При субтотальному враженні ПЗ регіонарними артеріями є основні гілки черевного стовбуру.

Некротично ураженні відділи ПЗ є гіповаскулярними, швидкість кровоплину в них складає 1/3 від рівня кровоплину у нормальній тканині, тому при системному введенні антибіотиків досягнути максимальної концентрації речовини у тканині ПЗ неможливо. Це пов'язано з особливостями кровопостачання ПЗ:

- Кровопостачання ПЗ відбувається безпосередньо через мілкі гілки 3-5 порядку абдомінального відділу аорти, які утворюються з вісцеральних судин, що розміщені поблизу головки, тіла чи хвоста ПЗ;
- Доведено, що швидкість кровоплину некротичної тканини ПЗ складає 22,9 – 45 мл/хв. 100 г тканини, тоді як у нормальній ПЗ – 66,1 - 87 мл/хв на 100 г.

Концентрація препаратів при регіонарному введенні буде тим більшою, чим нижче швидкість кровоплину, і навпаки. При внутрішньо артеріальному введенні практично вся доза проходить через зону ураження, і тільки потім попадає у загальний кровоток.

В ранні строки захворювання у 30 (34,09%) хворих у комплекс консервативної терапії входила внутрішньоартеріальна інтенсивна терапія. Для проведення ВАІТ катетеризували черевний стовбур через стегнову артерію за методикою Сельдингера в умовах рентгеноопераційної. Тактика та послідовність її залежала від виявлених при ангіографії перфузійних порушень у басейні підшлункової залози (ПЗ) та заочеревинної клітковини (ЗК) (рис. 5.3)

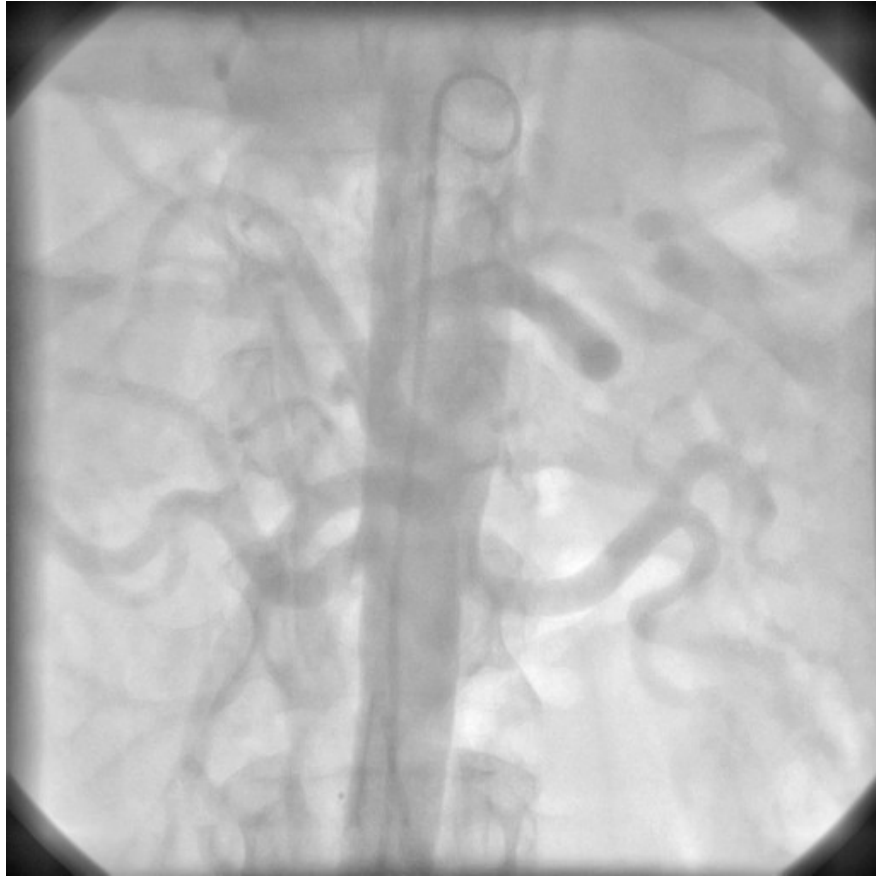


Рис. 5.3. Внутрішньоартеріальна катетеризація черевного стовбуру у хворого на НП (іст. хв).

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

Використовували 2 тактичних варіанти проведення ВААТ, які залежали від присутності чи відсутності "перфузійного блоку ". При збереженні перфузії ПЗ проводилася стандартна запрограмована внутрішньоартеріальна терапія у комплексі з інфузійною програмою (в середньому 70-80 мл/год.) з внутрішньо артеріальним форсованим діурезом не нижче 50 мл сечі на добу.

Безперервне введення октреотиду у дозі 900-1200 мг на добу та болусне введення квамателу у добовій дозі 40-80 мг 2 рази на добу. Внутріаньоартеріальне введення антибіотиків у болусному режимі.

На наявності "перфузійного блоку" внутрішньоартеріальну терапію починали із спеціалізованого лікування, що направлене на відновлення гемоциркуляції у басейні ПЗ. Протягом першої доби в склад стандартної трансфузійної програми включали безперервне внутрішньоартеріальне введення інгібіторів протеаз (контрикал – не менше 200 тис.од на добу чи гордокс не менше 2 млн. на добу). Дозу постійного внутрішньоартеріального введення гепарину збільшували до 1-2 тис. од на годину (24-48 тис.од. на добу), з додаванням активатора фібринолізу – компламіну до 1200 мг на добу. Таким чином, створювали керовану гіпокоагуляцію із часом зо ЛІ-Уайтом 18-23 хвилини. Для зняття спазму та ліквідації мікротромбозу в склад реологічно активної терапії вводили дезагреганти (пентоксифілін до 500 мг) та спізмолітики (верапаміл 5-10 мг). Через 1-2 доби після покращання кровопостачання в басейні ПЗ проводили ВАІТ.

З метою аналізу ефективності використання внутрішньоартеріальної антибактеріальної терапії (ВААТ) у комплексному лікуванні пацієнтів з інфікованим некротичним панкреатитом дослідили та впорівняли результати лікування у двох групах хворих. У 30 (34,1%) у фазу токсемії ускладі консервативної терапії використовували методику ВААТ, у 58 (65,9%) хворих в склад консервативної програми ВААТ не входила (табл. 5.12).

При порівнянні результатів клінічного протікання НП та летальності в залежності від масштабу панкреонекрозу виявлено, що в групі хворих з ВАІТ процент інфікування в 1,9 разів нижче (33,3%), ніж в групі без ВАІТ (60,3%). Крім того, в групі з ВАІТ спостерігалася менша кількість хворих з прогресуючим перебігом захворювання: 10% проти 29,3% в групі без ВААТ. Летальність при ВААТ в 2 рази нижча і складає 13,3% проти 27,6%. Необхідно відмітити, що всі летальні випадки прийшлися на пацієнтів, де ВАІТ починалася після другої доби захворювання.

При порівнянні частоти інфікування, летальності в залежності від часу початку ВАІТ від моменту захворювання виявлено, що при ранньому використанні ВАІТ (не пізніше 48 годин), частота інфікування НП в 1,9 разів нижче. Всі летальні випадки були у пацієнтів, де ВАІТ починалася пізніше 2 діб (табл.5.13).

Таблиця 5.13

Залежність між формою НП та часом початку ВААТ

Варіант протікання	Час початку ВАІТ від моменту захворювання	
	<48 годин (n=16)	>48годин (n=14)
Асептичний	13(43,3%)	7(23,3%)
Інфікований	2(2,67%)	5(16,7%)
Прогресуючий	1 (3,3%)	2(6,7%)
Летальність	-	4(28,6%)

Необхідно зазначити, що для призначення ВАІТ в ранню фазу необхідно чітко усвідомити початок самого захворювання. Коли панкреонекроз вже сформований такий спосіб введення ліків вважається протипоказаний. Це пов'язано із тим, що покращуючи мікроциркуляцію навколо зони масивного некрозу сприяє розвитку реперфузійного синдрому та ішемізована тканина, через яку виникає кровоплин, стає додатковим джерелом токсинів, що може супроводжувати розвиток шоку.

Регіонарна терапія протипоказана, якщо що тривалість захворювання перевищує 48 годин; при ендотоксичному шоці або порушеннях гемодинаміки; при гемолізі та фібринолізі.

Результати дослідження даного розділу висвітлені в наступних наукових публікаціях:

Застосування регіонарної медикаметозної терапії при ускладнених формах гепатохолецистопанкреатиту / І.І. Мітюк, М.І. Покидько, В.М. Шостак, О.А. Камінський, В.В. Петрушенко // Шпитальна хірургія.– 2004.- №4.– С.47-49.

Петрушенко В.В. Внутрішньоартеріальна терапія як метод лікування некротичного панкреатиту // Університетська клініка.- 2007.- Т.3, № 2.- С. 88-90.

Петрушенко В.В. Апоптоз після імуномодуляції синтетичним ІЛ-2 у хворих на гострий деструктивний панкреатит // Biomedical and anthropology science. - 2008.-№10.- С. 87-88.

Петрушенко В.В. Екстракорпоральна детоксикація в лікуванні некротичного панкреатиту // Клінічна та експериментальна патологія. - 2008.- Т.7, №2. – С.87-91.

Петрушенко В.В. Профілактика інфікування некрозу у хворих на асептичний некротичний панкреатит // Вісник проблем біології і медицини .- 2008.- №3.- С. 41-44.

Петрушенко В.В. Антибактеріальна терапія інфікованого панкреонекрозу // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т.3, № 1. – С.41-44.

Патент № 22938, Україна, МКЛ 7А 61 В 31/00 Спосіб корекції імунної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит / Петрушенко В.В. - №200701199; Заявл.05.02.2007; Опубл.25.04.2007, Бюл. №5.

Імунна дисфункція та її корекція при гострому деструктивному панкреатиті / В.В. Петрушенко, В.О. Шапринський, В.Ф. Білощицький, Л.М. Малик, В.В. Шапринський // Актуальні питання медицини: Зб. наук. робіт до 90-річчя Вінницької обллікарні ім. М.І. Пирогова.- Вінниця, 2007.- С. 208-210.

Ничитайло М.Е., Медвецкий Е.Б. Петрушенко В.В. Принципи антибіотикопрофілактики и антибактериальной терапии при панкреонекрозе // Острые неотложные состояния.- 2007.- №1. – С. 68-72.

РОЗДІЛ 6
ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА У ЛІКУВАННІ НЕКРОТИЧНОГО
ПАНКРЕАТИТУ

6.1. Покази до оперативного лікування у хворих на панкреонекроз

Для дослідження були визначені однорідні групи за віковими, демографічними та етіологічними чинниками (табл. 1).

Таблиця 6.1

Характеристика груп хворих з різними формами панкреонекрозу

Критерії	Групи хворих		
	Асептичний панкреонекроз (n=54)	Іфікований панкреонекроз (n=59)	Панкреатичний абсцес (n=18)
Вік	43±14	47±15	44±12
Стать (ч/ж)	40/14	39/20	14/4
Біліарної етіології	15 (27,78%)	22 (37,29%)	4 (22.22%)
Алкогольної етіології	37 (68,52%)	35 (59,32%)	13 (72,22%)
Іншої етіології	2 (3,70 %)	2 (3,39%)	1 (5,55%)

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

У структурі всіх спостережень 77 хворих прооперованих з приводу різних форм панкреатогенної інфекції із них у 59 - був верифікований септичний панкреонекроз (ІІІ), а у 18 – септичний панкреонекроз з панкреатогенним абсцесом. (ІІІ+ІІА) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

**Патоморфологічна характеристика заочеревинного враження при
панкреонекрозі**

Інтраопераційна характеристика вогнища	Групи хворих		
	Асептичний панкреонекроз (n=54)	Іфікований панкреонекроз (n=59)	Панкреатичний абсцес(n=18)
Некротичний компонент переважає над рідинним	34 (62,96%)	38(64,41%)	12 (66,66%)
Рідинний компонент переважає над некротичним	20 (37,04%)	21 (35,59%)	6 (33,33%)

При асептичному панкреонекрозі (АсП) – 54 хворих – оперативне лікування виконувалося при розповсюдженому некротичному враженні позаочеревинного простору з прогресуючими явищами поліорганної недостатності та вираженими симптомами системної запальної реакції.

При оцінці категорії тяжкості стану хворих з панкреонекрозом за шкалами Ranson та АРАСНЕ ІІ відзначалося, що ІІІ характеризується розвитком екстра абдомінальних системних порушень, вираженість яких не відрізнялась від таких при АсП (табл. 6.3).

На момент оперативного лікування у хворих із АсП, незалежно від розповсюдженості некротичного вогнища, значення АРАСНЕ ІІ прогресивно зростали, що є об'єктивним показом до операції по факту неефективності консервативної терапії. У порівняльному аспекті інтегральна тяжкість стану

хворих з ІІІ залишалася стабільно високою, а при ІІІ+ІІА значення АРАСНЕ ІІ мали тенденцію до зниження в умовах дренивання вогнища.

Таблиця 6.3.

**Інтегральний ступінь тяжкості стану хворих при різних формах
панкреонекрозу**

Шкала в баллах	Групи хворих		
	Асептичний панкреонекроз (n=54)	Інфікований панкреонекроз (n= 59)	Панкреатичний абсцес(n=18)
Ranson	3,5±0,3 (2-6)	3,7±0,2 (2-5)	2,7±0,5 (1-5)
АРАСНЕ ІІ (1 доба госпіт.)	8,3±0,8 (3-13)	10,6±1,1 (4-23)	4,5±0,6 (1-9)
АРАСНЕ ІІ (момент операції)	11,1±1,0 (3-16)	10,3±0,9 (6-20)	5,61±1,4 (1-14)
АРАСНЕ ІІ (макс.)	13,0±1,2 (3-20)	15,1±1,0 (9-23)	7,3±1,7 (1-15)

Визначено, що при ІІІ мають перевагу програмовані етапні некрсеквестрэктомії. Тактика послідовного виконання транскутанних та традиційних дренируючих операцій при ІІІ+ІІА забезпечувала виконання лапаротомії та повноцінної некрсеквестрэктомії з виконанням меншої кількості наступних етапних санацій заочеревинного простору. При розповсюдженому АсП етапні програмовані некрсеквестрэктомії з виконанням в умовах відкритої ретроперітонеостомії виконували у кожного другого пацієнта. При обмеженому АсП тільки у одного хворого виконана вимушена релапаротомія, середнє число операцій в цій групі (1,5±0,8) при (p<0,05) (табл. 6.4).

Ми вважаємо, що критеріями несприятливого прогнозу захворювання достовірно (p<0,05). є:

1. розповсюджений панкреонекроз з враженням парапанкреальної зони,

**Характеристика оперативних втручань при різних формах
панкреонекрозу**

Показники	Групи хворих		
	Асептичний панкреонекроз (n=54)	Іфікований панкреонекроз (n=59)	Панкреатичний абсцес(n=18)
Загальна кількість операцій	20 (22,8%)	59 (56,8%)	18 (20,43%)
Програмована некрсеквестректомія	10 (50%)	44 (88%)	8 (44,44%)
Непрограмована некрсеквестректомія	9 (45%)	6 (12%)	10 (55,55%)
Лік.-діагн. лапароскопії	18 (90%)	34 (68%)	7 (38,88%)

2. розповсюджений ІІ, при якому некротичний компонент домінує над рідинним;

3. вік пацієнта більше 50 років,

4. значення шкали Ranson більше 4 балів, АРАСНЕ ІІ на момент госпіталізації та операції – 13 балів та більше.

Відмічено, що інфікування є несприятливим, коли воно супроводжує розповсюджений панкреонекроз.

Якщо проаналізувати летальність в залежності від строків захворювання та різних тактик лікування, то найбільше оперативних втручань виконано з приводу розповсюдженого панкреонекрозу у перші 2 тижні захворювання. При цьому, необхідно зазначити, що післяопераційна летальність у хворих, що оперовані з приводу АсП на 2-му тижні була вищою (60 %), але достовірно не відрізнялась у порівнянні з групою хворих, що оперовані на першому тижні захворювання (25 %).

При розповсюдженому ІІ кращі результати спостерігалися у групі пацієнтів, яким операція була виконана на другому тижні захворювання, на

відміну від оперованих на першому тижні захворювання. Якщо операція з приводу СП була виконана пізніше 2-х тижнів від початку захворювання, то летальність була найменшою, що достовірно нижче ($p < 0,05$) у порівнянні з післяопераційною летальністю, коли операція виконувалася протягом перших двох тижнів від початку захворювання.

В ході лапароскопічної санації черевної порожнини проводилася евакуація ексудату, при дифузному ураженні очеревини встановлювалися дренажі з 2 точок, при розповсюдженому перитоніті - з 4-5 точок. При біохімічному дослідженні перитонеального ексудату із 32 спостережень у 18 (56,2 %) випадках відзначалися високі значення активності амілази. Крім перитонеального ексудату у 12 пацієнтів відзначалися вогнища стеатонекрозів сальника і парієтальної очеревини. Відзначено, що чим поширеніші вогнища стеатонекрозів і чим більш віддаленні вони від ПЗ, тим відсоток і бал некрозу, за даними КТ, були вище, що підтверджувалося тяжкістю стану цих хворих за шкалою АРАСНЕ II і КТ-індексом.

Відзначено, що після лапароскопічних санацій явища ферментативного перитоніту були ліквідовані у 6 пацієнтів. У 22 хворих після санації і дренажу черевної порожнини у ранню фазу захворювання, надалі в жодного не виникло фібринозно-гнійного перитоніту, у той час, як у 6 хворих першої групи, що лікувалися консервативно, розвивався гнійний перитоніт, парез кишечника, що значно підсилювало тяжкість стану пацієнтів до 12 балів за шкалою АРАСНЕ II.

Видалення ексудату із черевної порожнини дозволило не тільки знизити інтоксикацію, але й запобігти подальшому розвитку фібринозно-гнійного перитоніту, що сприятливо впливало на результат лікування таких хворих.

Лапароскопічне дренажування парапанкреатичної клітковини виконувалося у 24 випадках з використанням силіконових дренажів із внутрішнім діаметром 5 мм. Для операції використовувалися наступні порти: 10 мм порт - пупковий; 10 мм порт - у мезогастрії ліворуч на 7-8 см вище пупка по середньоключичній лінії; 10 мм порт - в лівому підребер'ї по

передній пахвинній лінії; 10 мм порт - у мезогастрії справа. Відповідно до локалізації рідинних утворень вироблялося розкриття фасціальних парапанкреатичних клітковинних просторів з підведенням дренажів.

В 6 випадках з переважною локалізацією рідинних скупчень навколо головки ПЗ із поширенням у клітковину за висхідною ободовою кишкою дренажування проводилося розсіченням очеревини навколо дванадцятипалої кишки з мобілізацією її за Кохером і розсіченням очеревини уздовж зовнішнього краю висхідної ободової кишки за допомогою “руки асистента” через контрапертуру в правому підребер’ї з наступним підведенням дренажів до голівки ПЗ і у простір за ободовою кишкою до правого паранефрального простору. Для мобілізації шлунково-ободової зв’язки, огляду ПЗ і порожнини чепцевої сумки вводили додаткові порти: 10 мм порт - субксіфодально і 5 мм порт - в правому підребер’ї по передній пахвинній лінії. У 14 пацієнтів розкривалася шлунково-ободова зв’язка і рідинне скупчення в області тіла і хвоста ПЗ дреновалося розсіченням очеревини по верхньому і нижньому краях тіла-хвоста ПЗ із підведенням дренажів через шлунково-ободову зв’язку, в 4-х з них доповнене дренажуванням ретроперитонеального простору через люмботомний доступ ліворуч.

Тактика хірургічного лікування залежала від варіанту перебігу НП. При асептичній формі НП тяжкого перебігу тільки консервативна терапія використовувалася у 15 пацієнтів (27,77%), консервативна терапія у поєднанні з ендоскопічним втручанням у – 8 (14,81%), консервативна терапія із лапароскопічним дренажуванням – у 31 пацієнта (57,40%) із них у 13 (41,93%) лікування було доповнене лапаротомією та закритим дренажуванням панкреонекрозу. У 23 хворих (42,59%) використовувалося транскутанне дренажування та аспірація, з них у 13 (56,52%) – доводилося провести традиційну дренажувальну операцію (табл. 6.5).

Таким чином, аналізуючи отримані дані, визначено основні лікувальні тактики та схеми, що сприяють асептичному перебігу НП .

Хірургічна тактика у хворих на асептичний ГДП

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

Примітки:

1. КЛ-консервативне лікування,
2. ЛСЧП –лапароскопічна санація та дренивання черевної порожнини,
3. ЕПТ – ендоскопічна папілосфінктеротомія,
4. ТД –транскутанне дренивання,
5. ТА –транскутана аспірація,
6. ЛТ- лапаротомія,
7. ЗДПН –"закрите" дренивання панкреонекрозу

Так, у нашому дослідженні ми використовували поєднання консервативного лікування з раннім ендоскопічним та транскутанними дренируючими втручаннями на жовчовивідних шляхах при біліарному панкреатиті, транскутанну тонкоголкову аспірацію гострих рідинних утворень у чепцевій сумці та заочеревинній клітковині у якості додаткових методів детоксикації, спираючись на диференційований підхід до використання транскутанних втручань для санації вогнищ деструкції. Так, черезшкірні пункційні втручання дозволяють відстрочити традиційне операцію до повної секвестрації вогнищ деструкції. Використання традиційної дрениуючої операції рекомендується не раніше двох тижнів від початку захворювання та при наявності у вогнищ деструкції повної секвестрації.

Таким чином, за результатами власних досліджень, за даними світової літератури, що висвітлюють тактику хірургічного лікування у ранні строки захворювання на панкреонекроз, можна зробити наступні висновки:

1. При АсП недоцільною є лапаротомна операція у ранні терміни. У комплексному хірургічному лікуванні обмеженого та розповсюдженого АсП методом вибору є: лапароскопічна санація та дренивання черевної порожнини при панкреатогенному ферментативному перитоніті та транскутанне дренивання рідинних утворень під контролем УЗД.

2. Показом до лапаротомного втручання при АсП є: швидкопрогресуюча поліорганна недостатність на фоні інтенсивної терапії, яка проводиться в умовах реанімаційного відділення. Об'єктивним показником, що доводить неефективність лікувальної тактики є збільшення інтегрального показника ступеня тяжкості за шкалами (Ranson ,APACHE II) .

3. Абсолютним показом до оперативного лікування є доведений факт ІІІ.

При розповсюдженому ІІІ, коли некротичний компонент домінує над рідинним, методом вибору є наступна тактика хірургічного лікування: абдомінізація підшлункової залози, декомпресії та некрсеквестректомії у всіх відділах враженої заочеревиної клітковини з наступним формуванням ретроперітонеостоми та проведення етапних програмованих санацій.

4. У випадку, коли домінує рідинний компонент над некротичним, як підготовчий етап використовується транскутанне дренивання рідинних утворень під контролем УЗД.

5. При панкреатогенному абсцесі, в структурі якого некротичний компонент мінімальний, що не передбачає секвестрації, транскутанне дренивання є методом вибору дрениуючої операції.

Отже, у лікувальній тактиці ми керувалися доцільністю часу для першої операції в залежності від конкретної патоморфологічної форми та інтегральної оцінки ступеню тяжкості стану хворого.

6.2. Особливості та тактика хірургічного лікування біліарного панкреатиту

Оскільки другим виявленим фактором ризику інфекційних ускладнень був біліарний генез захворювання, при якому одночасно спостерігалися зміни у ПЗ та жовчновивідних шляхах, проведено аналіз діагностичних відмінностей ГБП порівняно з панкреатитом іншої етіології. Виявлено значне переважання осіб жіночої статі (78,7% випадків) серед хворих на ГБП ($p < 0,05$), у порівнянні з іншими етіологічними формами захворювання (36,9% жінок). Середній вік хворих на ГБП – $57,6 \pm 14,4$ років перевищував вік пацієнтів з небіліарним панкреатитом – $41,4 \pm 13,3$ років ($p < 0,05$). Рівень загального білірубіну при біліарному панкреатиті був вищим – $70,5 \pm 7,6$ мкмоль/л, ніж при інших етіологічних формах захворювання – $21,2 \pm 2,5$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Середні показники АСТ – $1,1 \pm 0,1$ ммоль/год·л; АЛТ – $2,1 \pm 0,2$ ммоль/год·л; ЛФ – $25,1 \pm 3,2$ ммоль/год·л та амілази сироватки крові – $66,4 \pm 6,6$ г/год·л при ГБП суттєво ($p < 0,05$) перевищували відповідні показники при панкреатиті іншої етіології (АСТ – $0,6 \pm 0,1$ ммоль/год·л; АЛТ – $0,9 \pm 0,1$ ммоль/год·л; ЛФ – $11,6 \pm 1,4$ ммоль/год·л; амілаза – $43,1 \pm 4,3$ г/год·л). Діагностичні особливості ГБП відображали наявну супутню патологію позапечінкових жовчновивідних шляхів. Жовтяниця була присутня у 68 хворих, холангіт – у 29, гострий холецистит – у 11.

З метою розробки власної стратегії лікування нами відстежений перебіг захворювання у хворих на ГБП ретроспективної групи. У залежності від часу виконання оперативного втручання хворі були розподілені наступним чином: протягом перших 72 годин з моменту надходження ендоскопічні втручання виконані в 11 випадках, відкриті операції – у 6. У подальші терміни – у 13 і 8 пацієнтів відповідно. У хворих оперованих в перші три доби, розширення жовчновивідних шляхів спостерігалось у 14 випадках (82,4%), холедохолітиаз – у 12 (70,6%), холангіт – у 9 (52,9%); при пізніх операціях – у 9 (42,3%), 7 (33,3%) і 3 (14,3%) хворих відповідно. Частота негативних ЕРХПГ склала

37,5% (9 пацієнтів). Виявлене зменшення патологічних змін під час пізніх втручань добре узгоджувалось з покращенням при цьому лабораторних показників крові: кількість лейкоцитів – $5,9 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні нейтрофіли – $5,3 \pm 1\%$, рівень загального білірубину – $37 \pm 12,5 \text{ мкмоль/л}$, амілаза – $19,2 \pm 4,1 \text{ г/год}\cdot\text{л}$, що суттєво відрізнялось від відповідних показників у хворих оперованих протягом перших 72 годин: лейкоцитоз – $10,9 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні нейтрофіли – $13,9 \pm 2,4\%$, рівень загального білірубину – $94,7 \pm 18,4 \text{ мкмоль/л}$, амілаза – $67,6 \pm 22,9 \text{ г/год}\cdot\text{л}$.

Аналіз результатів різних методів лікування хворих ретроспективної групи виявив, що усі вони відзначаються позитивним впливом на динаміку клініко-лабораторних показників. Однак консервативне лікування не завжди виявилось ефективним, не запобігало рецидивам ГП і не усувало ЖКХ та потенційних її ускладнень (4 хворих). З іншого боку, відкриті операції індукували ССЗВ (у 11 з 14 хворих), відзначалися значним впливом на загальний стан хворих (рівень шкали АРАСНЕ II після операції зростав більше 8 балів у 2 пацієнтів) і високою частотою ускладнень інфекційно-запальної природи (7 випадків), що у сукупності зумовлювало необхідність тривалого їх знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (у середньому $-5,4 \pm 0,8$ доби). Поєднання ендоскопічних втручань з наступною ЛХЕ позитивно впливало на перебіг ГВП, усувало ЖКХ та її ускладнення. До того ж, мініінвазивні втручання не відзначалися індукцією ССЗВ, суттєвим впливом на загальний стан хворих, не вимагали їх тривалого знаходження у відділенні інтенсивної терапії ($1,5 \pm 0,8$ доби), запобігали рецидивам захворювання у віддалений період.

Покази до втручання на позапечінкових жовчних шляхах в ході ЛХЕ виникли у 16 хворих. У випадках диференціації конкрементів у холедоку ЕПСТ з літоекстракцією під час ЛХЕ вдало виконана у 12 хворих (75%). У 4 випадках з різних причин біендоскопічне лікування виконати не вдалося.

Види оперативних втручань у хворих на НП біліарної етіології

Види операцій	Число хворих
ЛХЕ + інтраопераційне РПХ та ЕПСТ + дренування холедоуху через культю міхурової протоки + Дренування чепцевої сумки.	12 (35%)
Відкрита х/с + холедохолітотомія + дренування холедоуху через культю міхурової протоки + дренування чепцевої сумки та черевної порожнини.	4 (12%)
ЛХЕ + дренування холедоуху через культю міхурової протоки + РПХТ та ЕПСТ у післяопераційний період.	5 (15%)
ЛХЕ + дренування холедоуха через культю міхурової протоки	13 (38%)

Необхідно відмітити, що у двох хворих, яким виконувалися відкрита лапаротомія з холедохолітотомією у зв'язку з прогресуванням гнійно-некротичних процесів у підшлунковій залозі та навколишніх тканин виконувалася релапаротомія.

У 63 пацієнтів, що хворіли на ГП без ознак ферментативного перитоніту визначався супутній деструктивний холецистит.

Після проведення УЗД, ЕГДС, КТ та отримання результатів лабораторного обстеження холедоколітіаз та ознаки біліарної гіпертензії виявлені у 14 випадках. РПХГ та ЕПСТ виконувалася протягом 48 годин після поступлення в стаціонар. Наступним етапом було викоання холецистектомії з дренуванням холедоуху через культю міхурової протоки та чепцеву сумку через Вінслоєвий отвір. Причому у 12 хворих з 14 - лапароскопічно. Інші пацієнти також були оперовані, з них у 46 провели ЛХЕ з холангіографією та дренуванням холедоуху через культю міхурової протоки. Погіршення ГБП не спостерігалось. Релапаротомій та летальних випадків не було.

**Оперативне лікування гострого біліарного панкреатиту з
деструктивним холециститом.**

Види операції	Кількість хворих
Передопераційні РПХТ та ЕПСТ + ЛХЕ + дронування гепатикохоledoху через культю міхурової протоки + дронування чепцевої сумки.	12 (19%)
Передопераційні РПХГТ + КПСТ + відкрита ХЕ + дронування гепатикохоле Через культю міхурової протоки + дронування чепцевої сумки.	2 (3%)
ЛХЕ + дронування гепатикохоledoху через культю міхурової протоки + дронування чепцевої сумки	46 (13%)
Конверсія	3 (5%)
Всього	63 (100%)

Таким чином, хворим з гострим біліарним панкреатитом та супутнім деструктивним холециститом на першому етапі лікування ми проводили санацію біліарного дерева (РПХТ та ЕПСТ) з літоекстракцією, а потім оперували. Операцією вибору була ЛХЕ, яку закінчували дронуванням хоledoха через культю міхурової протоки та чепцевої сумки через Вінслоєвий отвір.

Асептичний некротичний панкреатит біліарної етіології верифікований у 99 пацієнтів із середнім ступенем важкості. Вивчали 2 групи: ретроспективного та проспективного дослідження: 1 група – 35 хворих (35,35%); II група – 64 хворих, (64,64%).

У пацієнтів I групи після зняття гострого періоду та необхідної санації виконували відкриту холецистектомію з інтраопераційною холангіографією через 6-8 тижнів після виписки із стаціонару. Хоча, за різних обставин, не всі хворі повторно поступали для планової холецистектомії. Окремі з них (3

хворих) протягом 18 місяців повторно були госпіталізовані в стаціонар з гострим приступом панкреатиту.

У пацієнтів II групи використовувалася інша тактика. Ці хворі були оперовані без виписки із стаціонару через 6-7 діб після зняття гострого нападу. Перевага надавалася ЛХЕ. Дренування жовчних шляхів не проводилося. Операцію вдалося виконати у 95% хворих. У 4 хворих довелося перейти до ВХЕ через розвинутий спайковий процес. Повторних приступів ГП не спостерігалось.

Таким чином, ЛХЕ після зняття приступу ГП може бути вдало виконано за умови, що жовчні шляхи не підлягали декомпресії та сановані до операцій (РПХТ і ЕПСТ). ЛХЕ є ідеальним комплементарним мінімально інвазивним методом лікування набрякового панкреатиту біліарної етіології.

У нашому дослідженні основними етапами лікування хворих на БП, були (рис. 6.1):

- видалення конкременти з d.choledochus шляхом виконання ЕПСТ;
- після зняття основних клінічних симптомів у пацієнтів з легкою формою захворювання переважно виконувалася ЛХЕ на 6-7 добу перебування в стаціонарі;

- при виявленні деструктивного холециститу на фоні ГП використовували активну тактику ведення пацієнтів. Цим хворим рекомендували видалення жовчного міхура. Операцією вибору у такому випадку вважали ЛХЕ з інтраопераційною холаніографією та дренуванням гепатикохлдедоху через культю міхурової протоки.

За умов obturаційної жовтяниці та виявлення патологічних процесів у позапечінкових жовчних шляхів першим етапом лікування було РПХГ у поєднанні з ЕПСТ;

- при НП екстрене хірургічне втручання проводилося лише пацієнтам, що мають клінічну картину перитоніту. Виконували лапароскопічну санацію та дренування черевної порожнини, ЛХЕ з обов'язковим дренуванням холедоху через культю міхурової протоки.

•Одночасно проводили інтраопераційну холангіографію з метою виявлення у холедоку патологічних змін;

Відкрите хірургічне втручання проводили пацієнтам, у яких розвивалися симптоми сепсису, пов'язані з інфікуванням панкреонекрозу. Перевага у такому випадку надавалася ревізії ПЗ із некректомією на наступним постопераційним безперервним закритим лаважем ретроперітонеального простору.

Таким чином, індивідуалізована тактика лікування ГБП залежить від низки факторів: важкості ГП, наявності інших ускладнень ЖКХ, ефективності первинної консервативної терапії.

6.3. Мініінвазивні оперативні втручання у хворих на інфікований некротичний панкреатит

Вибір методу оперативного втручання у хворих з ІНП визначали з урахуванням масштабу ураження, зони розповсюдження некротичного процесу, наявності вільної рідини в черевній порожнині і чепцевій сумці,

Основу лікувальних заходів складала інтенсивна базова консервативна терапія. В 17 (30,90%) випадків встановлено дрібновогнищевий масштаб ураження, у 21 (38,18%) – великовогнищевий, у 17 (30,90%) – субтотальний панкреонекроз. З них обмежений у 32 (58,8%) і розповсюджений у 23 (41,82%). Крім цього, прогресуючий характер перебігу захворювання мали 12 хворих. З них у 6 була великовогнищева розповсюджена форма НП, і ще у 6 – субтотальна розповсюджена форма НП (табл. 6.6).

У групі дослідження показами до оперативного втручання були:

- Інфікований НП;
- Панкреатогенний абсцес (інфікована псевдокіста ПЗ).

Розподіл хворих з інфікованим некротичним панкреатитом за масштабом ураження ПЗ

	Інфікований НП	Прогресуюча
Дрібновогнищева	17 (30,90%)	-
Великовогнищева	21 (38,18%)	6 (50%)
Субтотальна	17 (30,90%)	6 (50%)
Локалізована	32 (58,18)	-
Розповсюджена	23 (41,82%)	12 (100%)

У той же час у контрольній групі (ретроспективній) покази до операції були ширші і включали ще (панкреатогенний ферментативний перитоніт, стерильний неінфікований панкреонекроз з площею більшою, ніж 50%, прогресивне погіршення стану хворого, виникнення й прогресування ПОН, незважаючи на проведену інтенсивну терапію.

У основній групі застосування більш обґрунтованих показань дозволило зменшити кількість хворих, оперованих з приводу стерильного панкреонекрозу в 4,8 рази (19,1% до 4,1%).

У лікувальному процесі основної групи хворих на ІНП використовували мініінвазивні та відкриті методи оперативного лікування. Показами до мініінвазивного лікування ІНП були:

Рідинне утворення в проекції ПЗ, чи заочеревинного простору розміром до 3 см. При виявленні інфікованого вмісту продовжувалося транскутанні дренажні операції (рідинні утворенні більше 80-10 см).

Необхідно відмітити фактори, що сприяли переходу асептичного НП у септичний: переваги у хворих великовогнищевих форм ретроперитонеонекрозу (у межах 2-3 анатомічних зон за очеревинного простору); та використання у ранні терміни захворювання у хворих із великовогнищевою та субтотальною формою панкреонекрозу мініінвазивних методів діагностики чи лікування (лапароскопічних, транскутанних втручань).

Для інфікованого НП був характерний розвиток "ранніх" (2-3 тиждень захворювання) та "пізніх" (після 3-х тижнів захворювання) гнійних ускладнень. Морфологічними субстратами "ранніх" гнійних ускладнень були вогнищевий не обмежений панкреонекроз та ретроперитонеонекроз. Морфологічним субстратом "пізніх" гнійних ускладнень був вогнищевий обмежений НП та ретроперитонеонекроз.

Однією із причин розвитку "ранніх" гнійних ускладнень у хворих із септичним панкреонекрозом протіканням виявилось "вторинне" інфікування, внаслідок тривалого знаходження дренажів у осередку деструкції, які встановлені під час операції в ранні терміни захворювання.

Причиною розвитку "пізніх" гнійних ускладнень були: неадекватна хірургічна тактика та відсутність контролю за інфікуванням в осередку панкреатогенної деструкції.

У нашому дослідженні 42 хворих з септичним НП виконали різні за об'ємом малоінвазивні оперативні втручання. З лікувальною метою виконували транскутанні аспірації та дренивання, біопсії. Програма проведення біопсії була мультифокальна. Матеріал брали із 4-х точок 2-х відділів ПЗ та чепцевої сумки голкою типу Chiba –G 19, 20,21. Дренивання виконували одноразовим пункційним нефростомічним дренажем наборами по двухмоментній методиці Сельдінгера з постановкою дренажу типу "pig tail". При ПА операційний доступ виконували за допомогою телескопічного дилатаційного набору бужів від № 9 Fr до № 34 Fr (табл. 6.7).

Спектр хірургічних втручань у фазу деструктивних ускладнень при септичному ГДП включав у себе ТА під контролем УЗ апарату із наступним через шкірним дрениванням у 15 хворих (21,73%). Ще у 27 пацієнтів (35,06%) провели транскутанну аспірацію під контролем УЗ, але, зважаючи у подальшому на важкість стану, доповнили лапаро- чи люмботомією з некрсестректомією та "закритим" дрениванням панкреонекрозу. Один випадок у цій серії був летальний. У 27 пацієнтів (35,06%) провели лапаротомію із відкритим дрениванням вогнищ деструкції та програмованими

ревізіями, санацією та некрсеквестректомією. Післяопераційна летальність у хворих з СНП становить 16,88% . Крім цього, у 2-х хворих (8,68%) виконали лапаротомію із "закритим" дренажуванням з позитивним результатом (табл. 6.8).

Таблиця 6.7

Особливості мініінвазивних оперативних втручань у хворих з гнійно-некротичними ускладненнями панкреатиту

Клінічна форма	Різновид малоінвазивної маніпуляції
Гнійно-некротичний панкреатит	G21 (P)→ G20(P), кратність до 2-х разів
Гнійно-некротичний парапанкреатит	+ 2 дренажі G20(P)→ G19 (P) →9F чи 12F+30F, кр.до 2-х разів
Гнійний ометобурсит	G20 (P) →G19 (P) кр. 3-4 рази + 2 дренажі:G10 (O) →9F чи 12F+12F
Панкреатогенний абсцес	G19 (P), кр. 3-4 рази +2 дренажі: G19(o) →9F чи 12F+12F
Псевдокіста	G19 (O) кр.6-8 разів +2дренажіG19(O)→5F+8F10F→13F→15F

Таблиця 6.8

Хірургічна тактика лікування гнійних ускладнень у хворих із септичним ГДП

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

Примітки:

1. ТД –транскутанне дренажування;
2. ТА –транскутана аспірація;
3. ЛТ- лапаротомія чи люмботомія;
4. ЗДПН –"закрите" дренажування панкреонекрозу;
5. ВДПН –"відкрите" дренажування панкреонекрозу;
6. ФГ – фістулографія;
7. НСЕ-некресеквестректомія;
8. ПРССЕ – програмована ревізія, санація, секвестректомія.

Всього виконано 42 діапевтичних втручання з лікувальною метою. Серії пункційних втручань виконували при псевдокістах розміром не більше 5 см та об'ємом 40 мл. Необхідність санаційного пункційного втручання зумовлена відсутністю можливості безпечного доступу у порожнину кісти для проведення дренажів. Звертає на себе увагу факт невисокої ефективності пункційного лікування сформованої псевдокісти.

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

У групі з псевдокістами ефективними були малоінвазивні втручання з дренажуванням (45,4%). Лікувальний ефект при ПА склав 93,2%. При оментобурситі ефективність цієї методики лікування склала 35,9% (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Тактика мініінвазивних втручань у хворих з гнійно-некротичними ускладненнями панкреонекрозу

Тактика лікування	Гнійний оментобурсит	Нагноєна псевдокіста	Панкреатогенний абсцес
ТА→ТД	1	7	7
ТД→ФГ→ЛГ→НСЕ	12	10	5
Ефективність	35,9%	45,4%	93,2%

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

Таким чином, лікування вогнищевих гнійних ускладнень НП, що не містять секвестри (гнійний оментобурсит, панкреатогенний абсцес),

транскутанним дренаванням під УЗ-контролем не поступається ефективності традиційним дренаючим операціям. Цей спосіб лікування не супроводжується летальністю, а 81% випадках дозволяє відстрочити відкритий метод санації гнійника.

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

Тобто, комбіноване використання транскутанних дренаючих та традиційних "закритих" санаційних втручань дає найкраща результати при хірургічному лікуванні "ранніх" необмежених вогнищ деструкції.

6.3.1. Зміни імунного статусу у різних умовах комплексного лікування з використанням мініінвазивного втручання

В умовах застосування мініінвазивних методів лікування до кінця першого післяопераційного тижня рівень лімфоцитів перевищував показник до початку лікування - на 25,9% ($p < 0,05$).

При цьому також більш високим у порівнянні з доопераційним рівнем був вміст Т-лімфоцитів (на 18,4%)- даний показник був більше показника в групі з традиційним лікуванням (на 8,9%) ($p < 0,05$). Вміст Т-хелперів (CD4) було більше, ніж до початку лікування на 25,8% ($p < 0,05$), а рівень імуноглобулінів А, М G- на 47,2; 76,6% і на 16,0% ($p < 0,05$).

Фагоцитарне число (ФЧ) також було більше ніж до початку лікування - на 43,5% ($P < 0,05$). В умовах застосування мініінвазивних методів лікування такі показники, як рівень IgA і IgM були вище відповідних показників у групі хворих порівняння (традиційне лікування), відповідно на 29,9% і 33,2% ($p < 0,05$). При цьому показник ФЧ також був вище, ніж у групі порівняння на 29,4% ($p < 0,05$).

На 7-у добу з моменту здійснення оперативного втручання відзначалося

помітне зростання рівня лімфоцитів у групі з застосуванням мініінвазивного хірургічного методу лікування і введенням ронколейкіну - даний показник перевищував показники в групі порівняння (на 29,7%) і в групі з одним мініінвазивним лікуванням (на 11,5%) ($p < 0,05$).

В групі з застосуванням ронколейкіну досліджуваний показник був вище показника в групі порівняння до кінця спостереження. В групі хворих, яким здійснювали мініінвазивне лікування, рівень лімфоцитів досягав більш високого вмісту в співвідношенні з показниками у групі порівняння на 11-у добу (на 15,5%) ($p < 0,05$). Подібні відмінності зберігалися до кінця спостереження.

Протягом з 11-ї доби і до кінця спостереження рівень Т-лімфоцитів у пацієнтів із застосуванням ронколейкіну досягав рівня, що спостерігається в практично здорових, причому з 11 по 14-у добу досліджуваний показник був вищим, ніж у групі пацієнтів з одним тільки застосуванням мініінвазивних методик лікування ($p < 0,05$). Рівень Т-лімфоцитів у пацієнтів групи порівняння зберігався нижче такого, чим у практично здорових до кінця спостереження.

Під впливом застосування ронколейкіну вже на 5-у добу з моменту здійснення мініінвазивної операції відзначалося значне збільшення рівня IgA, вміст якого перевищував показники в групі пацієнтів групи порівняння на 14,4%, і на 7-у добу не відрізнявся від показника в групі контролю. При цьому в групі порівняння протягом усього спостереження вміст IgA залишався меншим, ніж у групі практично здорових.

Протягом першого післяопераційного тижня реєструвалося виражене збільшення рівня IgM у групах пацієнтів з мініінвазивною технікою лікування і на 9-й день у хворих із застосуванням ронколейкіну його вміст не відрізнявся від такого в групі практично здорових ($p > 0,05$). При цьому даний показник був вище на 10,9%, чим у групі хворих з застосуванням однієї лапароскопічної техніки лікування НП ($p < 0,05$).

В групі пацієнтів з мініінвазивним лікуванням із введенням ронколейкіну вже на 7-у добу післяопераційного періоду рівень IgG не

відрізнявся від показника в групі контролю ($p > 0,05$) і одночасно перевищував відповідний показник у групі пацієнтів з однією тільки мініінвазивною методикою лікування (на 9,0%) ($p < 0,05$).

На 5-у добу з моменту початку застосування ронколейкіну ФЧ було вище такого в групі тільки з мініінвазивним лікуванням (на 11,2%) ($p < 0,05$) і на 7-у добу показник ФЧ у хворих із застосуванням ронколейкіну не мав відмінностей у порівнянні з групою практично здорових ($p > 0,05$). У групі порівняння ФЧ залишалося меншим, ніж у групі контролю протягом усього періоду спостереження.

6.4. Тактика оперативних втручань при локальному та розповсюдженому некротичному панкреатиті

Тактика лікування у 25 пацієнтів I групи ґрунтувалася на активному хірургічному підході. В 15 випадках виконували лапароскопію з метою уточнення діагнозу і дренивали черевну порожнину. Далі у 4 застосували лапаротомію з дрениванням черевної порожнини і сальникової сумки, з них у 3 пацієнтів це оперативне втручання доповнили холецистектомією. Первинно лапаротомія була проведена 8 хворим з наступною холецистектомією у 4.

У 31 пацієнта II групи тактика визначалася за даними УЗД, лапароскопії, в залежності від наявності вільної рідини в черевній порожнині і сальниковій сумці, запальних змін жовчного міхура, біліарної гіпертензії. Основу лікувальних заходів складала інтенсивна базова консервативна терапія. Основним методом оперативного втручання була лапароскопія, яка виконувалася за розробленою нами процедурою. В 77,4 % випадків встановлено дрібновогнищевий масштаб ураження.

Показники модифікованої системи АРАСНЕ-II у хворих I групи з локальним НП складала ($3,09 \pm 0,47$) балів, а в II групі ($3,35 \pm 0,52$) балів ($p > 0,05$). В свою чергу, результати досліджень ЛШ становили ($2,67 \pm 0,49$) ум.од. у хворих I групи та ($2,99 \pm 0,57$) ум.од. в II групі ($p > 0,05$). Виявлена

залежність величини показників модифікованої системи АРАСНЕ-II і ЛШ від характеру ексудату. Так при наявності геморагічного і серозно-фібринозного ексудату середня оцінка за модифікованою системою АРАСНЕ-II - склала $(5,06 \pm 0,8)$ балів, ЛШ - $(4,75 \pm 0,9)$ ум. од.

У 5 хворих II групи з локальним НП після проведеного лапароскопічного дренажу черевної порожнини додатково виконано дренажу сальникової сумки з метою видалення вільної рідини та локальної гіпотермії. В 8 випадках інфікованого локального НП в динаміці здійснювали лапароскопію через встановлені дренажні трубки. При цьому оцінювали стан черевної порожнини, поширеність некробіозу, ознаки формування секвестрів, проводили відбір матеріалу для бактеріоскопії. Це дало можливість своєчасно вирішити питання про необхідність зміни тактики. У 4 хворих з інфікованим некрозом провели етапне дренажу сальникової сумки.

Проведені дослідження показали, що розвиток гнійно-некротичних ускладнень НП у 6 хворих I групи з локальним НП є наслідком виконання ранніх оперативних втручань з використанням лапаротомного доступу, прогресування деструктивних процесів в ПЗ та заочеревинній клітковині і вторинного інфікування вогнищ некробіозу. Гнійно-некротичні ускладнення серед хворих II групи з локальним НП відмічені лише у 2 випадках. У I групі з локальним НП померло 5 пацієнтів. Два летальні наслідки відмічено в II групі. Тривалість знаходження хворих в стаціонарі I групи була $(24,4 \pm 1,03)$ ліжко-днів, II групи $(19,1 \pm 0,7)$ ліжко-днів ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих з локальним НП доцільно віддавати перевагу консервативному лікуванню та вдосконаленим лапароскопічним методикам,

Хірургічна тактика, яка була застосована у пацієнтів досліджуваних груп, при розповсюдженому дифузному НП мала істотні відмінності.

Лікувально-діагностична програма в I групі (15 хворих) проводилася з урахуванням клінічних ознак і традиційних лабораторних тестів, а також інтраопераційних результатів. У цих хворих виконували лапаротомію з дренажу черевної порожнини та сальникової сумки.

Показники модифікованої системи APACHE-II у пацієнтів II групи відповідали ($5,13 \pm 0,62$) балів, а в I групі ($5,9 \pm 0,44$) балів ($p > 0,05$). Відповідно, дані ЛШ склали ($4,87 \pm 0,91$) ум.од. і ($5,09 \pm 0,65$) ум.од. ($p > 0,05$). Присутність ексудату геморагічного і серозно-фібринозного характеру в черевній порожнині є несприятливою прогностичною ознакою, а його кількість має пряму кореляцію ($r = 0,6431$, $p < 0,05$) з тяжкістю стану хворого. Стан пацієнтів з НП був тяжчим та збільшувалось число ускладнень і летальних наслідків, коли у них в черевній порожнині знаходилось більш ніж 300 мл вільної рідини геморагічного і серозно-фібринозного характеру.

Методом вибору об'єму оперативного втручання у хворих II групи було: при ураженні тіла і хвоста - економна некректомія в межах здорових тканин; некректомія заочеревинної клітковини з подальшим дренажуванням і виконанням лаважа в післяопераційному періоді; лапароскопічна холецистектомія при деструкції жовчного міхура, а за наявності конкрементів в жовчовивідних шляхах проведення ендоскопічної папілосфінктеротомії і дренажування холедоха; холецистостомія при гіпертензії в жовчовивідних шляхах і відсутності конкрементів.

Обов'язковою умовою у всіх хворих I групи з розповсюдженим дифузним НП було дренажування клітковинних просторів верхнього поверху з використанням системи мінідostępів. Залежно від зони розповсюдження, додатково через міні дostępи встановлювали дренажні системи. Дренажування порожнини малого тазу проводилося у всіх випадках. У хворих з пізніми термінами госпіталізації виникала необхідність в заходах, направлених на обмеження і видалення вогнищ некробіозу. Особливістю хірургічної тактики у таких хворих було проведення програмованих етапних санацій і додаткового дренажування. Програмовані санації у 12 хворих з інфікованим процесом здійснювалися від 1 до 6 разів через сформовані дренажні канали з подальшим формуванням одиночної мінілапаро- чи ретроперітонеостоми. Для підвищення ефективності програмованих санацій у 4 хворих мінідostępи в проекції зон деструкції збільшувалися від 6 до 8 см (розширені одиночні стоми).

Число летальних наслідків у хворих з розповсюдженим дифузним НП, в лікуванні яких був використаний запропонований лікувально-діагностичний алгоритм, було нижчим на 20,8 %, відносно даних II групи. Тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів II групи складала $(42,3 \pm 3,5)$ днів, а строк лікування хворих I групи був, відповідно, $(31,4 \pm 1,3)$ діб ($P < 0,05$). В II групі гнійно-некротичні ускладнення виникли на тлі лікування у 8 пацієнтів, а в I групі - тільки в 5 випадках.

Отже, у хворих з розповсюдженим НП доцільно проводити консервативне комплексне лікування разом з відеолапароскопічним дренажуванням сальникової сумки, черевної порожнини і заочеревинного простору. При інфікованому процесі доцільне формування одиночних стом, розширених при показаннях, з подальшими програмованими санаціями.

В I групі у 30 хворих з гнійно-некротичними ускладненнями, корекцію яких проводили на основі запропонованого лікувально-діагностичного алгоритму. У 23 пацієнтів I групи гнійно-некротичні ускладнення були первинними, а у 7 - розвинулися в процесі лікування. У 5 хворих II групи відмічено локальні гнійно-некротичні ускладнення, у 25 розповсюджені (дифузні - 9 пацієнтів, загальні - 16). В більшості результатів бактеріологічних досліджень визначили грамнегативну контамінацію. У 90 % випадків виділена флора була стійка до 4 і більше видів антибіотиків.

Показники модифікованої системи АРАСНЕ-II до початку лікування, у хворих I групи, складала $(7,33 \pm 0,42)$ балів, а в II групі $(8 \pm 0,46)$ балів ($p > 0,05$). Дані ЛП, відповідно, були $(6,38 \pm 0,66)$ ум. од., $(7,1 \pm 0,68)$ ум. од. ($p > 0,05$).

При виборі способу оперативного втручання у хворих I групи з гнійно-некротичними ускладненнями НП враховувалися наступні дані: розповсюдженість процесу; патологію біліарної системи; прогресування ПОН. Об'єм оперативного втручання в більшості випадків визначали до операції на підставі результатів дослідження УЗД і КТ.

У пацієнтів з дифузним розповсюдженим НП застосували дренажування середнього квадранту верхнього поверху заочеревинної клітковини,

доповненого в 5 випадках дренаванням лівих умовних квадрантів верхнього і середнього поверху, а у 4 - правих, із створенням розширених парних мінілапаро- і ретроперитонеостом. Програмовані санації виконували до повного очищення зон деструкції. При прогресуванні процесу у 3 хворих додатково дренавали середні квадранти середнього поверху, та встановлювали наскрізні дренажі, через люмботомічні розрізи справа і зліва з попереджуючим дренаванням флегмони і формуванням розширених парних мінілапаро- і ретроперитонеостом.

У II групі хворих при лікуванні гнійно-некротичних ускладнень НП летальні наслідки відмічено у 12 випадках, тоді як в I групі померло 6 пацієнтів. Тривалість перебування хворих в стаціонарі з локальним і дифузним розповсюдженням гнійно-некротичних ускладнень НП склала $(57,3 \pm 3,5)$ дня, та $(46,3 \pm 2,2)$ днів, відповідно ($p < 0,05$). При загальному розповсюдженні гнійно-некротичних ускладнень НП ліжко-день в I групі відповідав $(70,1 \pm 3,3)$ дням, а в II групі 76 дням. Застосування консервативної комплексної терапії, селективного та попереджуючого поповерхового дренавання заочеревинної клітковини, черевної порожнини, використовуючи систему мінідostępів за допомогою розроблених пристроїв з формуванням розширених парних мінілапаро- і ретроперитонеостом і наступними програмованими санаціями, дає позитивні результати і сприяє зменшенню летальності на 24,4 %.

У 29 пацієнтів з НП II групи з прогностично несприятливим перебігом захворювання в ході дослідження нами було проведено вивчення основних показників клітинної, гуморальної ланок імунітету, стан процесів ПОЛ та АОС. Виявлені порушення імунного гомеостазу та процесів ПОЛ і АОС стали основою обґрунтованого впровадження засобів їх патогенетичної корекції у цих хворих.

Пацієнтів розділили на 2 підгрупи: Па підгрупу склали 15 хворих, які одержували базисне комплексне лікування, у 14 пацієнтів (Пб підгрупа) використовували базисну комплексну лікувальну програму, доповнену

імунокоригуючою терапією. Кров на дослідження брали в 1; 10-14; 28-32 добу. Контрольними були показники у 20 практично здорових добровольців аналогічного віку.

У цих хворих звертає на себе увагу збільшення загальної кількості лейкоцитів $(17,4 \pm 1,13) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), паличкоядерних нейтрофілів $(17,1 \pm 1,3) \%$ ($p < 0,001$), зменшення еозинофілів в 3,7 ($p < 0,001$) раз та відносного вмісту лімфоцитів в 2,1 ($p < 0,001$) рази. Процентний вміст Т-лімфоцитів був знижений на 53,4 % ($p < 0,001$) в порівнянні з контролем. Відносний вміст В-лімфоцитів становив $(19,9 \pm 1,4) \%$ ($p < 0,01$), а їх абсолютна кількість $(0,4 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), що можна розцінювати як показник напруженості імунного гомеостазу. Відмічене збільшення вмісту імуноглобуліну IgM - $(1,8 \pm 0,2)$ г/л, IgA - $(3,05 \pm 0,2)$ г/л і ($p < 0,001$), при цьому концентрація IgG зменшувалася до $(9,9 \pm 0,6)$ г/л ($p < 0,05$). Рівень ЦІК збільшувався на 62,8 % ($p < 0,001$) і склав $(18,8 \pm 1,1)$ ум.од., при нормі $(7,0 \pm 0,9)$ ум.од.

Таблиця 6.10

**Динаміка показників інтоксикації у хворих на інфікований
панкреонекроз основної групи**

Показник	Контроль	Терміни дослідження			
		госпіталізація	7-8 доба	12-16 доба	25-30 доба
МСМ, ум. од. екст.	$0,244 \pm 0,016$	$0,367 \pm 0,042^*$	$0,312 \pm 0,027^*$	$0,283 \pm 0,031^*$	$0,251 \pm 0,019$
ЛШ, ум. од.	$0,87 \pm 0,06$	$5,32 \pm 0,13^*$	$3,96 \pm 0,17^*$	$1,38 \pm 0,04^*$	$0,86 \pm 0,07$
МДА, мкмоль/л	$10,45 \pm 0,42$	$15,12 \pm 0,31^*$	$14,0 \pm 0,62^*$	$12,13 \pm 0,27^*$	$10,23 \pm 0,39$
КТ, мкат/л	$26,66 \pm 1,91$	$18,49 \pm 1,16^*$	$20,32 \pm 0,66^*$	$23,41 \pm 0,97^*$	$25,92 \pm 1,66$
ЦІК, ум. од.	$59,3 \pm 4,7$	$77,42 \pm 8,36^*$	$78,73 \pm 6,21^*$	$68,34 \pm 9,27^*$	$61,12 \pm 5,93$

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з показниками у здорових осіб.

На підставі проаналізованих даних хворим з прогностично несприятливим перебігом НП проводили імунокоригуючу терапію. Застосування базисного комплексного лікування покращувало динаміку відновлення показників імунної реактивності, але нормалізація деяких з них відмічена тільки на 28-32 добу. Тобто, імунний гомеостаз залишався порушеним і складались передумови до прогресування процесу і виникнення гнійно-некротичних ускладнень. При включенні в комплекс лікувальних заходів рекомбінантний синтетичний інтерлейкін-2, ці порушення коригуються уже в строки від 10 до 14 діб. Це виражається у більш суттєвому відновленні кількості лейкоцитів, відносного вмісту лімфоцитів, Т і В-лімфоцитів, концентрації сироваткових імуноглобулінів, порівняно з результатами досліджень після базисного лікування. Позитивний вплив на імунологічну реактивність хворого з прогностично несприятливим перебігом захворювання проявляється в зменшенні числа місцевих і системних ускладнень.

Процеси ПОЛ характеризувалися в 1 добу зниженням рівня загальних ліпідів на 37,1 % ($p < 0,001$) та МДА в еритроцитах в 1,4 ($p < 0,001$) рази, в порівнянні з контролем. Водночас вивчення показників АОС показало, що відбувається пригнічення ферментативного антиокислення - каталази до $(18,49 \pm 1,16)$ мкмоль/л ($p < 0,05$) відносно даних контрольних досліджень. При порівнянні контрольних показників ПОЛ - АОС з даними в підгрупах встановлено пригнічення активності АОС і інтенсифікація процесів переокислення ліпідів, що вимагає проведення коригуючих лікувальних заходів. Застосування базисного комплексного лікування покращувало результати дослідження, але не приводило до їх повного відновлення. Доповнення його імунокорегуючою терапією у хворих з прогностично несприятливим перебігом НП достовірно знижує дисбаланс в системі перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в строки 10-14 діб. При цьому відновлення даних параметрів відбувається більш швидко, ніж в умовах базисного комплексного лікування. Зменшувалась інтенсивність

ПОЛ і посилювалася функціональна активність АОС, значно покращувався клінічний хід захворювання (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

Динаміка показників ендогенної інтоксикації, перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного та глюкокортикоїдного захисту у хворих на розповсюджений інфікований НП

Досліджувані показники	Контроль n=20	Ступінь ендогенної інтоксикації		
		Компенсації n=40	Субкомпенсації n=28	Декомпенсації n=9
МСМ, ум.од	0,344±0,018*	0,374±0,041*	0,467±0,037*	0,674±0,064*
ЛШ, ум.од	0,88±0,07*	5,32±0,12*	6,16±0,16*	11,34±1,3*
ЦК, ум.од	59,1±5,1*	78,1±6,4*	103,16±7,12*	127,9±11,9*
CD4/CD8, ум.од	1,92±0,21*	1,62±0,18*	1,48±0,14*	0,71±0,06*
КТЗ, мкМоль/л	26,7±2,1*	18,5±1,71*	14,61±1,69*	9,38±1,88*
МДА, мкМоль/л	101,1±5,1*	151,1±3,1*	171,1±5,2*	364,3±4,8*

В цілому, імунокорегуюча терапія застосована у 22 пацієнтів з прогностично несприятливим перебігом НП на фоні комбінованого комплексного лікування. Її використання патогенетично обгрунтоване у цих хворих. Ефект лікування перевищував такий, що спостерігався при застосуванні тільки базисної терапії. Запропонований спосіб лікування НП, що включає використання консервативної базисної, імунокоригуючої терапії і хірургічне втручання, сприяє зменшенню частоти розвитку гнійно-некротичних ускладнень на 6,1 %, а також їх прогресуванню і зниженню летальності. Побічних ефектів і ускладнень, пов'язаних з введенням побічних

ефектів у лікувальний алгоритм синтетичного рекомбінантного інтерлейкіну-2 – не виявлено.

6.5. Покази та способи хірургічних втручань у хворих з різними формами панкреатичної інфекції

Вибір хірургічної тактики в лікуванні цієї групи хворих (основна та контрольна) визначався характером ПІ – ІІ, ПА чи ІІІ (та псевдокіста, ускладнена нагноєнням). При ІІ (25 хворих) метод оперативного втручання визначався кількісним показником І, топикою ураження парапанкреатичної клітковини та характером ураження ПЗ (мінімальні зміни чи тотальне гнійно-некротичне ураження).

При ІІ (група І, 9 хворих) виконували широку лапаротомію з широким розкриттям та дрениванням заочеревинної клітковини в залежності від топіки некрозів з оментобурсостомією при тотальному гнійно-некротичному ураженні ПЗ (7 хворих) та пролонгованому лаважу сальникової сумки при ЕПНП (2 хворих). Планові релапаротомії не застосовували в жодному випадку, необхідність повторного оперативного втручання визначалася наявністю ознак прогресуючого гнійно-некротичного процесу в ПЗ та заочеревинному просторі. Моніторинг перебігу гнійно-некротичного процесу в ПЗ та заочеревинній клітковині проводили з використанням наступних показників: динаміка І, показники раньового відділяемого (бактеріологічні (аналіз ексудату та визначення мікробного обсімініння вимиваємих секвестрів), біохімічні (рН та загальний білок раньового відділяемого), цитологічні), по можливості – КТ-показників. Середній термін виконання повторного оперативного втручання склав $8,4 \pm 3,9$ діб. Середня кількість релапаротомій склала 2,7. У групі ІІ (16 хворих) виконували мінілапаротомію з селективним дрениванням заочеревинної клітковини (ретроперитонеостомія в поперековій ділянці справа чи/та зліва, ретроперитонеостомія в здухвинній ділянці справа та/чи зліва, бурсостомія чи пролонгований лаваж сальникової

сумки з багаторазовими некректоміями через стоми в післяопераційному періоді). Контрольну групу склали 18 хворих з ІН, які знаходилися в клініці за період з 1994 по 1996 рік. Всім хворим була виконана лапаротомія з широким розкриттям та дренажуванням заочеревинної клітковини та формуванням лапаростоми (без відокремлення ЕПНП).

При ПА (9 хворих) застосовували “відкриті” (5 хворих) чи “закриті” (4 хворих) методи дренажування з проточно-аспіраційним дренажуванням. Вибір методу лікування був обумовлений патоморфологічними характеристиками абсцесу – наявність значної кількості некротичних мас з формуванням гнійної порожнини, при неможливості повного видалення некротичних тканин (детрит, секвестри) та множинних абсцесів потребувало “відкритого” дренажування, наявність переважно рідкого гною та моноабсцесів давало змогу виконати “закрите” дренажування. Летальність при ПА склала 22,2 %.

В третій групі – ІІІ та псевдокісти, ускладнені нагноєнням (19 хворих), було виконано 20 оперативних втручань. Мікрофлора в постнекротичних псевдокістах ПЗ (25 випадків) була виявлена в 19 випадках (76 %), у той час як клінічно інфекційний процес проявлявся у 6 хворих (24 %). Якісний склад мікрофлори був представлений грамнегативною кишковою мікрофлорою, яка відповідає мікрофлорі ІН, але у більшості випадків на відміну від ІН переважала монокультура (63,2 %) з перевагою *E.coli* (36,8 %). Вважаємо, що інфікування псевдокіст є первинним; мономікробна флора з перевагою *E.coli* сприяє латентному перебігу інфекційного процесу з його активацією при зниженні імунної резистентності організму. Ускладнення ІІІ спостерігали в 12 (63,2 %) випадках. Показами до операції з приводу постнекротичних псевдокіст вважали сформовані псевдокісти (ускладнені та неускладнені) в терміни більше 4 міс після перенесеного НІІ (с ІІІ та псевдокістами, ускладненими нагноєнням, оперовано 15 хворих, в строки від 5 міс до 7 років, 4 хворих оперовані повторно після виконаного раніше зовнішнього дренажування кісти, у 1 хворого в сполученні з холецистоентеростомією) та ускладнені несформовані псевдокісти (4 хворих). У 4 з 6 хворих, які оперовані

через 2 роки та більше після перенесеного НП (локалізація кісти – хвіст та тіло ПЗ), спостерігали цукровий діабет, у всіх хворих – зовнішньосекреторну недостатність ПЗ (середнього ступеня важкості – 3, важку – 3, оцінена за рівнем еластази-1 в калі). При морфологічному дослідженні тканини ПЗ, прилеглої до кісти, визначалася атрофія паренхіми, в товщі колабованих часточок спостерігалися некрози ацинусів, відмічалися значне розростання сполучної тканини, клітини острівців Лангергансу, що зустрічалися, були гіпертрофовані при загальному зниженні кількості острівців. Це свідчить про необхідність більш раннього (6 міс–1 рік) оперативного втручання з приводу постнекротичних кіст ПЗ з метою профілактики розвитку та прогресування зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності ПЗ.

Наявність бактеріального забруднення не завжди вважали показом для зовнішнього дренивання. Зовнішнє дренивання (5 хворих) проводили у випадках незрілих кіст, стінки яких були непридатні для накладання швів (4 хворих) чи зрілих кіст, стінки яких повністю зруйновані гнійним процесом (1 хворий, рецидив кісти через 1,5 року, оперований повторно).

При морфологічному дослідженні доведено, що при ІІ уражений тільки внутрішній шар стінки кісти при збереженні зовнішнього, сполучнотканинного шару, що дає змогу сформувати анастомоз. Значну кількість некротичних тканин в порожнині кісти при наявності сформованої стінки також не вважали протипоказом для внутрішнього дренивання.

Неспроможності анастомозу не спостерігали в жодному випадку (10 хворих). У той же час при нагноєнні кісти не завжди відбувається тотальне гнійне розплавлення стінки кісти. Тому для вирішення питання про внутрішнє дренивання необхідне морфологічне експрес-дослідження стінки кісти. При нагноєнні псевдокіст внутрішнє дренивання було виконано в 5 випадках, неспроможності анастомозу не спостерігали в жодному випадку.

Летальність в групі хворих з ІІ та псевдокістами, ускладненими нагноєнням, склала 5,3%.

Загальна післяопераційна летальність в групі хворих з гнійно-некротичними ускладненнями ГП склала 30,2 % (за період з 1994 по 1996 рік загальна післяопераційна летальність (ІН, ПА та ІП) склала 54,5 %. Суттєве зниження летальності свідчить про ефективність застосованої тактики.

Заслуговують на увагу особливості оперативної тактики у хворих із ураженням парапанкреатичного простору. За даними КТ обстеження, що підтвердженні морфологічно було виділено:

Для вивчення клініко-морфологічних особливостей парапанкреатичної клітковини (ПП) всі хворі з НП та ураженням клітковини були ретроспективно поділено на 4 групи: I група – хворі на НП, ускладнений серозним ПП (n=34); II група – хворі на НП, ускладнений серозно-геморагічним ПП (n=33); III група – хворі на НП, ускладнений інфільтративно-некротичним ПП (n=22) і IV група – хворі на НП, ускладнений гнійно-некротичним ПП (n=12).

У хворих I групи перебіг жирового (n=28) і змішаного (n=6) панкреонекрозу супроводжувався серозною інфільтрацією ППК, яка морфологічно характеризувалась альтерацією клітковини у вигляді її первинного або вторинного набряку без ознак некрозу. У хворих II групи великовогнищевий (n=17) і субтотально-тотальний (n=16), переважно геморагічний (n=24) панкреонекроз ускладнювався серозно-геморагічним ПП, який морфологічно характеризувався деструкції тканин. Особливістю деструкції ЗК при її серозно-геморагічному ураженні є те, що зовні таке ураження не завжди отримує відповідну оцінку хірурга. Прогресуючі серозно-геморагічні зміни в ЗК призводять до формування інфільтративно-некротичних та гнійно-некротичних форм ПП, про що свідчить наявність зон серозно-геморагічної інфільтрації, поряд із осередками некрозів в ЗК (n=15).

Обсяг та характер хірургічного втручання визначали в залежності від ступеня ураження ПЗ та морфологічної форми ПП, а також враховували клінічні прояви інфікованості. У 8 (33,3%) хворих I групи з ферментативним перитонітом була виконана лапароскопія. У 30 (88,2%) випадках втручань на ППК не виконували. Інфікування некрозів ПЗ (n=4) у сполученні з

панкреатичним абсцесом (n=2) виявляли при великовогнищевому і субтотально-тотальному некротичному ураженні ПЗ. У таких випадках виконували мобілізацію ПЗ по верхньому і нижньому контурах в зонах деструкції, панкреатонекректомію з наступною оментобурсостомією. Розкриття з дренажуванням ППК було виконано у 4 (11,8%) хворих з поширеним характером серозного набряку. Релапаротомії виконані у 4 (11,8%) хворих з причин, не пов'язаних з ураженням ППК. Летальність склала 5,9% (n=2).

У хворих II групи переважно геморагічний (n=24) панкреонекроз ускладнювався серозно-геморагічним ПП. Інфікований панкреонекроз (n=14) у сполученні з панкреатичним абсцесом (n=2) був виявлений у 16 хворих. Інфікування ЗК при первинному втручанні не спостерігали. Поширені форми ураження ЗК були у 30 (90,9%) хворих, вогнищеві – у 3 (9,1%) хворих. Ферментативний перитоніт (n=14) був показанням для виконання лапароскопії. Первинне хірургічне втручання включало: лапаротомію, панкреатонекректомію з наступним роз'єднанням уражених тканин ППК та їх дренажування через оментобурсостому (n=33). При поширених формах серозно-геморагічного ПП здійснювали його розкриття в залежності від локалізації ураження, шляхом мобілізації ДПК за Кохером, правого чи (і) лівого флангу попереково-ободової кишки. Дренажування ЗК здійснювали через оментобурсо- і ретроперитонеостоми (n=28). Релапаротомії виконані у 11 (33,3%) хворих; з них у 5 хворих - з приводу прогресування некротичного ПП. Летальність в II групі склала 18,2% (n=6). Головною причиною смерті хворих був прогресуючий некротичний ПП. На підставі отриманих результатів хірургічного лікування, з урахуванням особливостей серозно-геморагічного ПП був розроблений алгоритм інтраопераційної тактики хірурга.

У хворих III групи великовогнищевий (n=10) і субтотально-тотальний (n=12), переважно геморагічний (n=18) панкреонекроз ускладнювався інфільтративно-некротичним ПП. У 22 хворих некрози в ППК мали центральний характер, з ураженням брижі попереково-ободової кишки і кореня брижі тонкої кишки (n=3). У 18 хворих вони поєднувались з масивною

серозно-геморагічною інфільтрацією по правому (n=8) або лівому (n=10) типу. У 3 хворих некрози ЗК мали поширений, а у 1 хворого – тотальний характер. Хірургічне втручання у всіх хворих включало: лапаротомію, панкреатонекректомію або панкреатосеквестректомію з наступним роз'єднанням і видаленням некротичних тканин ППК навколо ПЗ і їх дренажуванням через оментобурсостому (n=22). У 8 (36,4%) хворих після видалення центральних осередків некрозу утворювалось сполучення між чепцевою сумкою, ЗК і вільною черевною порожниною. Для відмежування чепцевої сумки і ЗК у таких хворих було використано розроблений нами метод, на який отримано патент України. Сутність метода: після некректомії та санації некротичного осередку центральної локалізації виконували його відмежування від вільної черевної порожнини, шляхом фіксації окремими швами великого чепця або брижі попереково-ободової кишки до кореня брижі тонкої кишки навколо осередку видаленого некрозу, з наступним дренажуванням через оментобурсостому, або атипічно-позаочеревинно, під ободовою кишкою зправа або зліва. Використання даної методики дозволило вже в ранньому післяопераційному періоді проводити активну і цілеспрямовану санацію некротичних осередків ПЗ і ППК. Ускладнень, пов'язаних з використанням наведеного способу не спостерігали. При поширених некрозах ППК її розкриття і некректомію виконували позаочеревинно, шляхом ретроперитонеостомії через люмботомічний доступ, а при необхідності і додаткові доступи; дренажі проводили наскрізь, через оментобурсо- і ретроперитонеостоми. Реллапаротомії виконані у 10 (45,5%) хворих, із них у 9 хворих причиною був прогресуючий гнійно-некротичний ПП. Летальність склала 36,4% (n=8). Представлені результати хірургічного лікування дозволили розробити алгоритм інтраопераційної тактики хірурга.

У хворих IV групи субтотально-тотальний (n=9), переважно геморагічний (n=8) панкреонекроз був основною причиною виникнення гнійно-некротичних форм ПП. У 4 (33,3%) хворих гнійний процес в ЗК мав поширений характер (по типу заочеревинної флегмони), у 3 (25%) хворих

спостерігали обмежені гнояки, які виникли внаслідок некротичного ПП, у 5 (41,7%) хворих гнійний процес в ЗК хоча і був обмеженим, але мав безпосередній зв'язок з аналогічними змінами в ПЗ, у вигляді єдиної гнійно-некротичної порожнини. При обмежених гнояках в ЗК їх розкриття та дренивання здійснювали найкоротшим доступом із застосуванням ретроперитонеостоми без виконання лапаротомії.

При поширених формах гнійно-некротичного ураження ПЗ і ЗК характер втручання був такий як у хворих III групи. Релапаротомії були виконані у 3 хворих з приводу прогресування гнійно-некротичного ПП. Летальність склала 25% (n=3). Причиною летальних випадків були поширені форми гнійно-некротичного ураження ПЗ і ЗК.

Таким чином, при обмежених гнояках в ЗК і топічно встановленому діагнозі, їх розтин і дренивання слід виконувати найкоротшим доступом, шляхом формування ретроперитонеостоми. При поширених формах гнійно-некротичного ПП необхідно виконували широке розкриття ЗК шляхом ретроперитонеостомії, видаляти гнійно-некротичні тканини з наступним їх проточно-аспіраційним дрениванням і проведенням етапних санаційних некретомій через оментобурсо- і ретроперитонеостоми.

Розроблені і впроваджені методи ранньої клініко-лабораторної діагностики і прогнозування перебігу ускладнених форм НП, алгоритми інтраопераційної хірургічної тактики, з урахуванням морфологічних особливостей формування деструктивних форм ПП дозволили знизити летальність при цій патології до 18,8%.

Таким чином, основою хірургічної тактики інфікованого НП є термінова традиційна дренируюча операція. Основним методом санації гнійно-некротичних вогнищ є секвестректомія. В свою чергу, вона може бути одномоментною (при закінченій секвестрації) та багато етапною (при незавершеній секвестрації) з формуванням для програмних санацій ретроперитонеостоми.

Черезшкірне дренивання при септичному НП може бути використано

тільки для санації локалізованого гнійного вогнища без великих секвестрів (інфікована псевдокіста чи панкреатогенний абсцес), в інших випадках воно безперспективно.

Результати дослідження даного розділу висвітлені в наступних наукових публікаціях:

Петрушенко В.В. Ранній гострий післяопераційний холецистит після оперативних втручань на шлунку та дванадцятипалій кишці // Хірургія України.- 2005. - № 3.- С.65-68.

Петрушенко В.В. Покази до оперативного лікування асептичного та септичного панкреонекрозу // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2006.- Т.10(2). – С. 121-125.

Смирнова О.В., Петрушенко В.В. Хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита и его органопротективное анестезиологическое обеспечение // Biomedical and anthropology science.- 2006.- №7.– С. 63-66.

Дренування при гострому панкреатиті / О.Є. Каніковський, Т.А. Кадошук, О.І. Бондарчук, В.В. Петрушенко // Науковий вісник Ужгородського університету: Серія "Медицина". – 2006. - №29. – С.36-37.

Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих з асептичним панкреонекрозом / М.Ю. Ничитайло, О.П. Кондратюк, В.Є. Крижевський, В.В. Петрушенко // Клінічна хірургія.- 2007.- №9.- С. 94-97.

Петрушенко В.В., Шапринський В.О.,Тактика лікування хворих на тяжку форму гострого деструктивного панкреатиту // Університетська клініка.-2007.- Т.3, № 1.- С. 93-97.

Шапринський В.О., Петрушенко В.В., Камінський О.А.Хірургічне лікування псевдокіст підшлункової залози // Клінічна хірургія.- 2007.- № 2-3. – С.105 – 106.

Шапринський В.О., Петрушенко В.В., Міронішен Ю.А. Діагностика та лікування хворих із синдромом обтураційної жовтяниці // Харківська хірургічна школа.- 2007.- № 4.- С. 166-168.

Петрушенко В.В. Активність панкреатичних ферментів в умовах раннього експериментального панкреатиту // Вісник наукових досліджень. – 2008. - №2. – С. 50-52.

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

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В останнє десятиріччя важливе місце в комплексному лікуванні НП належить консервативній терапії [3, 4, 7, 9, 27, 34, 37, 96, 106, 108, 152]. Відомо, що деструктивний процес супроводжується імунологічними порушеннями та змінами в системі перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту, що істотно впливає на розвиток захворювання. Проте результати цих досліджень часто неоднозначні, деколи - спірні, що робить актуальним пошук нових підходів у вирішенні цієї проблеми. Виникає необхідність їх подальшого вивчення з урахуванням особливостей перебігу панкреонекрозу, для патогенетичної корекції.

Впровадження хірургічних методів з використанням ендоскопічної техніки і мінідostępів та їх комбінації з консервативними заходами дало можливість скоротити число традиційних оперативних втручань. Але й до теперішнього часу залишаються дискусійними питання, пов'язані з хірургічною тактикою, об'ємом оперативних втручань, профілактикою розвитку і лікування гнійно-некротичних ускладнень [6, 22, 32, 38, 51, 95]. Не існує єдиної думки про склад факторів та змін, які відбуваються в ході захворювання, що суттєво впливають на формування лікувальної тактики і обґрунтування консервативних і хірургічних методів лікування.

На сьогодні доведено багатofакторний та багатовекторний характер інфікування підшлункової залози та заочеревинної клітковини при НП, проте остаточно механізми інфікування панкреатичних некротів не вивчені, не існує однозначних клініко-лабораторних критеріїв, які дозволяють виділити групу пацієнтів з високим ризиком розвитку панкреатичної інфекції та диференціювати асептичні та інфіковані некрози.

За основу нашого дослідження покладено результати аналізу комплексного обстеження та лікування 391 хворого на НП, які перебували на лікуванні клініці госпітальної хірургії Вінницького національного медичного

університету ім. М.І.Пирогова та Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова у період з 2001 по 2007 рік. З них ретроспективно проаналізовані результати обстеження та лікування 108 хворих на НП. Більшу частину хворих склали чоловіки – 284 (72,63%), в свою чергу, жінки – 107 (27,37%). Вік хворих варіював від 17 до 78 років. У середньому він складав $41,4 \pm 3,3$.

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

З метою визначення діагностичної цінності різних методів обстеження у комплексній діагностиці та моніторингу НП проведено аналіз ефективності клінічної, лабораторної, променевої та інструментальної діагностики.

З метою визначення ефективності різних інтегральних шкал вивчені та проаналізовані клініко-лабораторні данні хворих на НП. Порівняльний аналіз даних по використанню прогностичних систем Ranson в оцінці тяжкості та прогнозу захворювання при поступленні та протягом перших двох діб, показав пряму кореляцію між масштабом ураження ПЗ та ступенем бальної оцінки тяжкості НП. Діагностична чутливість, специфічність та точність системи Ranson склала 87%, 63%, 68%. У той же час, недоліком цієї системи ми вважаємо пізні терміни оцінки (через 48 годин) та неможливість її використання для подальшого моніторингу захворювання.

Аналіз шкали APACHE II в якості моніторингу перебігу захворювання, також показав пряму залежність між ступенем бальної оцінки тяжкості та об'ємом некрозу. Так, у 88,8% хворих з гнійно-деструктивними ускладненнями прослідковувалась чітка кореляція між часом інфікування та змінами бальної оцінки у бік погіршення. Діагностична чутливість складала 82%, специфічність 76%, точність – 80%. Серед недоліків шкали APACHE II ми відмітили її складність використання у звичайному хірургічному відділенні. Це відповідає даним провідних дослідників, які визначають ці системи недостатньо точними для того щоб прогнозувати розвиток ІП [239, 280, 367, 467].

Порівняльні результати променевих методів діагностики у первинній діагностиці та стратифікації НП виявив високу ефективність УЗД (80,4%) у ранній діагностиці ГП та його ускладнень, таких як ферментативний перитоніт, ексудативний плеврит. У той же час, відзначається низька ефективність цього методу у діагностиці тяжкого НП, яка склала всього 57,9%. Разом з тим, при верифікації біліарного панкреатиту, ефективність УЗД склала 86,5%. Зовсім неефективним УЗД було у діагностиці гнійних ускладнень НП – 17,1%, проти 79,6% у діагностиці асептичного НП.

При аналізі результатів КТ виявлено, що КТ-діагностика з використанням контрастного підсилення виявилася ефективною у 96,9% спостережень. У той же час, при скануванні в стандартному режимі ефективність склала лише 81,8%. При оцінці об'єму некрозу ПЗ у ранні терміни захворювання ефективність склала 93,3%. Використання КТ із внутрішньовенним контрастним посиленням Ультравістом дозволило поліпшити візуалізацію паренхіми залози на фоні ексудату у періпанкреатичній зоні та оцінити її розміри, межі зон ексудації.

Аналіз діагностичної цінності КТ моніторингу НП показав його високу точність (93%) та специфічність (92%) в оцінці об'єму некрозу заочеревинної клітковини. І лише 48,6% ефективності цього методу при верифікації інфікованого НП.

Загально визнаним "золотим стандартом" у діагностиці інфекційних ускладнень ГДП є тонкоголкова аспірація під контролем комп'ютерної томографії чи УЗ з наступним мікробіологічним дослідження пункційного матеріалу. Її чутливість та специфічність становлять 91% та 79 відповідно [395].

У нашому дослідженні для диференціації септичного та асептичного процесу ми використали РСТ. У свою чергу, виявлені значні коливання концентрації прокальцитоніну при інфікованому НП. Середній рівень РСТ у тяжких хворих був значно вищим, ніж при стерильному панкреонекрозі.

Ступінь підвищення концентрації РСТ відображував тяжкість ССЗВ та ПОН у хворих з інфікованим панкреонекрозом. Протікання стерильного процесу не супроводжувалося значними змінами рівней РСТ навіть при розвитку "ранньої" ПОН та панкреатогенного шоку.

Отримані результати показують, що виразніший ССЗВ при інфікованих формах панкреонекрозу у порівнянні із асептичним. Цей факт підтверджується як показниками системних інтегральних шкал APACHE II, SOFA, що використовуються для оцінки тяжкості стану та виразності ПОН, так і спеціальними шкалами Ranson, що використовуються для оцінки тяжкості та прогнозу НП.

За нашими даними максимальні рівні РСТ при інфікованому панкреонекрозі спостерігаються до оперативного втручання ($3,63 \pm 1,19$ нг/мл; 0,212-22,721 нг/мл) та в перші 4-5 діб післяопераційного періоду ($2,87 \pm 0,64$ нг/мл; 0,117-21,82 нг/мл). Нормалізація показників проходила на 12-14 добу, за умови розрешення інфекційного процесу.

Відсутність значного підвищення РСТ після оперативного втручання підтверджує важливу клініко-діагностичну характеристику цього показника – суттєве його підвищення відбувається тільки при генералізованій бактеріальній інфекції. Разом з тим, швидке зниження показника РСТ після адекватного оперативного втручання дозволяє його використовувати у якості точного параметра повноцінності некректомії та етапних санацій

заочеревинного простору та черевної порожнини. При стерильному панкреонекрозі значення концентрації РСТ були хвилеподібні, але вони не виходили за межі норми.

Чутливість тесту була максимальною, коли двічі на добу виявляли високі рівня РСТ – більше ніж 2,0 нг/мл. Пороговим рівнем, що підтверджує факт інфікованого некрозу тканини підшлункової залози та заочеревинної клітковини з чутливістю 84,7% та специфічністю 94%, була концентрація РСТ більше 2,0 нг/мл. За нашими даними, прокальцитоніновий тест не тільки не поступається у точності методу діагностичних пункцій, але й характеризується швидкістю, малою інвазивністю, безпекою, простотою у виконанні та не потребує участі спеціального персоналу та складного устаткування.

У нашому дослідженні середні значення рівня РСТ склали $0,83 \pm 0,78$ у I групі та $2,88 \pm 0,33$ у групі з септичними ускладненнями. При цьому отримані значення статистично відрізнялися ($p < 0,001$).

Чутливість та специфічність РСТ із діагностичним порогом більше 10 нг/мл для діагностики інфікування ПН склали 88% та 94% відповідно, а позитивна та негативна прогностична значимість досягли значень 88% та 88% відповідно. У всіх 4 пацієнтів (10,5%) із септицемією концентрація РСТ склала більше 10 нг/мл. У випадку, коли за діагностичний поріг встановили ≥ 2 нг/мл, чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичне значення РСТ були 100%, 88%, 81% та 100% відповідно. З діагностичним порогом $\geq 0,5$ нг/мл чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичне значення були 100%, 35%, 45%, 100% відповідно.

Для підтвердження припущення про залежність кореляції від інфекційного статусу хворих був досліджений взаємозв'язок окремо у пацієнтів з наявністю інфекційних ускладнень та у пацієнтів, у яких вдалося запобігти розвитку інфекції.

У випадку наявності інфекційних ускладнень при порівнянні

асептичного НП та інфікованого НП спостерігався коефіцієнт рангової кореляції рівний 0,775, що дає підстави стверджувати про існування тісного зв'язку між концентрацією РСТ та важкістю стану хворих. ($p < 0,001$).

При відсутності інфекційних ускладнень лінійний взаємозв'язок між концентрацією РСТ та важкістю стану хворих не виявлений ($p > 0,05$). Тому це підтверджує нашу думку, що інтерпретація у випадку підвищення концентрації РСТ в крові у хворих на тяжкий НП повинна виконуватись з урахуванням наявності чи відсутності інфекції.

За допомогою цього маркеру можлива диференційна діагностика септичного та асептичного панкреонекрозу; визначення тяжкості стану пацієнта, моніторинг ефективності терапії у реальному проміжку часу; визначення показів до релапаротомії, антибіотикотерапії, екстракорпоральних методів детоксикації.

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 IL-1 β , IL-8 і TNF- 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.

При значеннях IL-1 β \geq 12,0 пг/мл і TNF- 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 TNF- α ($r=0,57$, $p < 0,01$). Знайдено пряму кореляцію між концентрацією IL-8, IL-6, IL-1 β і TNF- α та кількістю нейтрофілів і лімфоцитів ($p < 0,05$).

За результатами наших досліджень, виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентраціями всіх прозапальних цитокінів і значенням гематокритного числа – IL-1 β ($r=0,92$; $p<0,001$), IL-6 ($r=0,49$; $p<0,05$), IL-8 ($r=0,62$; $p<0,001$) і TNF- 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.

Гіпопротеїнемія є характерною ознакою важкого перебігу ГП. Отримані результати свідчать про те, що існує зворотна кореляційна залежність між рівнем загального білка і прозапальними цитокінами: IL-1 β ($r = - 0,53$; $p<0,01$), IL-6 ($r = - 0,47$; $p<0,05$) і ФНП- α ($r = - 0,63$; $p<0,001$). Гіпопротеїнемічний ефект IL-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 IL-6 також пов'язана зі зниженням синтезу альбумінів.

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 IL-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. IL-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.

За результатами наших досліджень виявлено, що у хворих на НП відбувалося зниження Са у сироватці до (1,74 ммоль/л) ($p<0,05$). У той же час, при інтерстиціальному панкреатиті спостерігалася гіперкальціємія (до 3,05

ммоль/л) ($p < 0,05$). При інфікованому НП визначали виражену гіпокальціємію (1,1 ммоль/л. 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 TNF- 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.

У хворих із важким перебігом ГП при відсутності інфікування некротичних вогнищ констатовано поступове, протягом першого тижня захворювання, зниження вмісту прозапальних цитокінів, насамперед IL-1 β і TNF- α .

Аналіз кількісного вмісту медіаторів запальної відповіді у хворих, в яких у подальшому розвинулося інфікування вогнищ некрозу або парапанкреатичних скупчень рідини, вихідні рівні IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , МПО були дещо вищими від середніх показників хворих зі стерильними некрозами. Цю тенденцію спостерігали протягом першого тижня захворювання.

У пацієнтів із летальним наслідком НП вже у перший день захворювання зафіксовано найвищі рівні всіх прозапальних цитокінів. Дослідження показало, що при значеннях TNF- α понад 21,0 пг/мл і IL-6 понад 1000,0 пг/мл летальність серед хворих сягала майже 100%. Особливо помітним було зростання концентрації IL-1R α , 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 IL-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 цитокинами. 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.

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

Аналіз співвідношення між цитокинами (IL-1R α /IL-1 β) виявив зниження ($p < 0,001$) цього показника у хворих із важким перебігом захворювання ($757,62 \pm 326,61$), порівняно з легкими формами ($1478,66 \pm 695,15$).

Важкий перебіг ГП, який закінчився летально, характеризувався початковими найнижчими рівнями IL-1R α та IL-10. Аналіз співвідношення IL-1R α /IL-1 β показав, що при летальності НП цей показник залишався постійно дуже низьким (< 1000).

Одним із наших завдань було вивчення впливу імуноорієнтованої терапії на імунну систему за співставленням тестів оцінки імунного статусу пацієнтів (клінічний аналіз, розподіл лімфоцитів на субпопуляції за фенотипічними маркерами, оцінкою нейтрофілів, фагоцитозу, оцінкою здатності моноцитів до презентації антигенів).

Дисфункція органів та систем у хворих на НП призводить до повної дезорганізації імунної системи та можливої імунодепресії. Це стосується перш за все клітинної ланки імунітету.

За нашими даними функціональний та структурно-морфологічний дисбаланс у системі імунореактивності проявляється зменшенням кількості

імунокомпетентних клітин, їх функціональною неспроможністю (анергією), аномальною експресією молекул клітинної адгезії.

Необхідно відмітити, що ключове значення у визначенні дисфункції імунної системи має виразність загальної імунодепресії. До основних ознак дисфункції імунної системи за даними нашого дослідження ми віднесли:

- визначення субпопуляційного дисбалансу Т-лімфоцитів шляхом оцінки абсолютної кількості клітин в субпопуляціях з фенотипічними маркерами CD4, CD8 та визначенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($\leq 1,0$);
- оцінка рівня маркерів запалення та інфекційного процесу: СРП, ІЛ-8, РСТ;
- оцінка фагоцитарної активності поліморфноядерних та мононуклеарних лейкоцитів периферичної крові;
- оцінка проліферативної та іншої функціональної активності мононуклеарів периферичної крові;
- визначення кількості апоптотичних лімфоцитів та рівня спонтанного та індукованого апоптозу;

Ці показники використовувалися для визначення імунологічного статусу та для моніторингу лікувального процесу.

Найчутливішим та патогенетично обґрунтованим тестом, що дозволяє виявляти ранню дисфункцію імунної системи є оцінка інтенсивності апоптозу.

Саме апоптоз виступає в якості основної причини зменшення клітин імунореактивності. Це – механізм "запрограмованої загибелі клітини", генетично детермінований процес. В нормі апоптоз відмежовує процеси проліферації клітин та росту тканин. Факторами, що ініціюють цей процес можуть бути як регуляторні впливи, так і фактори пошкодження.

Більшість зовнішніх сигналів, що призводять до розвитку апоптозу є фізіологічними. До них відносяться глюкокортикоїди, антигени та деякі

цитокіни. Крім цього описані індукторний фактор та його рецептор, що є специфічним для апоптозу: Fas-рецептор та FasL –ліганд.

Fas-рецептор (CD95) є "професійним" акцептором апоптогенних сигналів. FasL є гомологом TNF і може розглядатися як цитокін, що пов'язаний з мембраною. Цитокіни – родина низькомолекулярних білків, що проводять регуляцію міжклітинних та міжсистемних взаємодій. Одні цитокіни можуть бути у ролі "лігандів смерті", тоді як функція інших – забезпечення виживання інших клітин.

Щодо ініціації процесу критичне значення має співвідношення індукторів та супресорів цього процесу. Так, якщо клітина експресує CD95 маркер, то вірогідність запуску апоптозу дуже велика, і навпаки.

Причиною підсилення апоптозу при НП є велика кількість антигенів та недоокислених продуктів у кровоплинні, поява антитіл до власної тканини підшлункової залози, дефіцит ІЛ-2. Підсилення апоптозу стосується не тільки імунної системи, але й інших систем організму.

Так, у нашому дослідженні показника клітинного апоптозу визначено, що у групі здорових донорів він складав – $6,5 \pm 0,6$, тоді як групі з асептичним НП з інтенсивною терапією у 1 день лікування – $14,9 \pm 6,5$, у групі з інфікованим НП у 1 день лікування – $18,2 \pm 3,5$ при ($p < 0,05$). При використанні у алгоритмі інтенсивної терапії синтетичного ІЛ-2 на 14 день терапії у групі асептичного НП – $15,0 \pm 5,2$, у групі інфікованого НП – $14,0 \pm 3,6$ при ($p < 0,05$), і без синтетичного ІЛ-2 – $18,2 \pm 3,5$, та $20,53 \pm 2,68$ відповідно ($p < 0,05$).

Необхідно відмітити ефект синтетичного ІЛ-2 – зменшення рівня спонтанного апоптозу. Цей ефект є принциповим для збереження пулу Т-хелперів.

У свою чергу, деякі дослідження вказують на властивість ІЛ-2 самостійно викликати апоптоз [206]. Захисний та індукуючий ефекти реалізуються на рівні взаємодії внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що регулюють програми загибелі клітин. При цьому в залежності від умов та виду

клітин один і той самий сигнал може розглядатися як проапоптичний так і антиапоптичний.

Крім того, дослідження рівня експресії рецепторів молекул адгезії показали, що у групі пацієнтів з АСП рівень CD54 (ICAM-1) не відрізнявся від нормальних референтних величин ($10,5 \pm 6,8$ %), а рівень CD50 (ICAM-3) був підвищеним до $26,3 \pm 18,8$ % ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з СНП був підвищений як рівень CD50, так і CD54, що в середньому склало $35,8 \pm 16,2$ % і $37,6 \pm 11,7$ % відповідно ($p < 0,001$). У цієї категорії хворих також була значно знижена експресія поверхневих рецепторів моноцитів ($7,3 \pm 3,9$ %, $p < 0,001$).

Дослідження клітинної ланки імунітету й частоти прояву різних фенотипів HLA у обстежених хворих показали, що 47,1% хворих на асептичний НП були носіями антигену HLA-DR1. Наявність антигену HLA-DR1 у даній групі асоціювалося з нормальною фагоцитарною активністю нейтрофілів у 85,3% хворих.

У пацієнтів з інфікованим НП частіше зустрічався фенотип HLA-DR2, а його носіями були 51,2% обстежених.

У цих хворих відзначене зниження фагоцитарного індексу у середньому на 16,7% ($p < 0,05$), причому у 66,7% носіїв антигену HLA-DR2 спостерігали більш виражене зниження рівня фагоцитарної активності: фагоцитарний індекс у них у середньому на 44,5% був нижче показників, зареєстрованих у здорових донорів ($p < 0,001$).

При HLA-DR2 експресії відзначалась висока супресивна активність Т-лимфоцитів ($16,5 \pm 3,6$ %), імунорегуляторний індекс у них склав в середньому $0,82 \pm 0,59$, що є нижче середньої референтної величини ($1,5 \pm 0,96$), а кількість клітин, що експресують рецептори до моноцитів (HLA DR+), була знижена у середньому на 56,8% ($p < 0,001$). Також у хворих на інфікований панкреонекроз з високою частотою зустрічалися фенотипи HLA-A33 (30,4%) і HLA-B56 (20,6%).

Таким чином, проведена оцінка імунітету виявила у хворих на інфікований НП патологію вторинного комбінованого Т-лімфоцитарно-моноцитарного імунодефіциту, який мав характер імунодепресії.

Результати досліджень імуного статусу у хворих на НП показали, що до призначення імуноорієнтованої терапії достовірно зниженими був вміст CD3($0,50\pm 0,04$), CD4 ($0,30\pm 0,02$), CD8 ($0,18\pm 0,02$), підвищеним виявився процент клітин CD16 ($16,2\pm 1,2$), CD 19($16,2\pm 3,0$) що експресують маркери активації та В-лімфоцити.

Використання ронколейкіну покращувало рівень CD3 ($1,17\pm 0,19^*$) клітин, Т-хелперів ($0,62\pm 0,09^*$), NK-клітин ($15,2\pm 1,1^*$), та клітин, що експресують ранні маркери активації, корегувало CD8 ($0,65\pm 0,12^*$), але вміст В-лімфоцитів ($0,33\pm 0,15^*$) залишався без позитивної динаміки.

Очевидно, що на тлі використання ронколейкіну у хворих відбувається достовірне підвищення абсолютної кількості основних субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8 Т-клітин).

Спостерігається позитивна динаміка не тільки кількісних, але й функціональних параметрів. Реєструється достовірне зниження спонтанного та індукованого апоптозу лімфоцитів.

При аналізі отриманих даних виявили, що розвиток НП у хворих завжди супроводжується підвищенням вмісту досліджуваних медіаторів системної запальної відповіді. При цьому у групі хворих із інфекційним некротичним процесом констатували більш високі концентрації цитокінів.

Співставлення отриманих результатів з даними імунологічного дослідження вказувало на залежність зміщення цитокінового балансу у бік збільшення вмісту протизапальних медіаторів із розвитком вторинної імунної недостатності.

У хворих I групи спостерігалася напруженість неспецифічних реакцій організму із одночасним виявом обмежень резервних можливостей внутрішньоклітинних систем фагоцитів та формуючій дисфункції імунної системи по клітинному типу. Це проявлялося значним збільшенням кількості

лейкоцитів у крові до $16,4 \pm 4,0$ ($p < 0,05$), збільшенням показників спонтанного НСТ-тесту до $137,6 \pm 4,1$ у.о. ($p < 0,05$), при відсутності змін з боку стимульованого НСТ-тесту, зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів на 8,7% за рахунок клітин хелперів/індукторів.

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

Необхідно зазначити, що визначення ступеня динаміки покращення параметрів гуморального імунітету дозволило для основної групи установити наступний ранговий ланцюжок достовірності: Ig А - $3,19 \pm 0,07$ мг/мл ($t = 29,1$; $p < 0,001$) → Ig М - $1,27 \pm 0,05$ мг/мл ($t = 10,0$; $p < 0,001$) → циркулюючі імунні комплекси - $0,03 \pm 0,017$ од.опт.гус. ($t = 6,6$; $p < 0,001$) → Ig G - $12,26 \pm 0,07$ мг/мл ($t = 4,7$; $p < 0,001$).

Разом із тим пряма залежність між стадією протікання ССЗВ та тяжкістю стану відмічена тільки за рівнем ІЛ-1Rα ($r=0,95$). Стан балансу прозапальних та антизапальних цитокінів, який визначається по співвідношенню ІЛ-1Rα/TNFα характеризувався зміною їх продукції у бік прозапальних цитокінів. Найзначніші зміни балансу спостерігалися у хворих II та III досліджуваних груп, де індекс співвідношення ІЛ-1Rα/TNFα складав 3 та більше одиниці.

Доведно, що зміна цитокінового балансу із зрушенням індексу співвідношення ІЛ-1Rα/TNFα в 3 та більше разів асоціюється із глибокою дисфункцією імунної системи, розвитком вторинної імунної недостатності.

Необхідно відмітити, що тільки в групах хворих із використанням в комплексі інтенсивного лікування ПФ та імуноорієнтованої терапії реєстрували зростання концентрації клітин хелперів/індукторів у поєднанні з динамікою відновлення стабільності імуно-регуляторного індексу, а також збільшення В-лімфоцитів. (чого не спостерігалось тільки при імунокорекції) Після проведення ПФ у комплексі з імуноорієнтованою терапією спостерігається підвищення фагоцитарних реакцій, які проявляються підсиленням метаболічної активності нейтрофілів у хворих I та II груп ($58,7 \pm 6,3$ та $50,3 \pm 5,6$ відповідно). Збільшенням показників спонтанної активності нейтрофілів у хворих II та III основних груп.

У нашому дослідженні було виявлено, що використання ПФ у комплексі із імуноорієнтованою терапією має чіткий лабораторний та клінічний ефект (за умови призначення його за показами). Він зумовлений елімінацією циркулюючих в крові токсинів незалежно від їх молекулярної маси; виникненням градієнту концентрації, який дозволяє мігрувати тканинним токсинам в кров; елімінацією прозапальних цитокінів відповідальних за феномен "медіаторної" відповіді та ендотоксिनного шоку.

Крім цього, після завершення програмованого ПФ спостерігається зростання клітин – натуральних кіллерів, що характеризує підвищення загальної кілерної активності організму. Такий показник не був зареєстрований у контрольній групі.

Незважаючи на проведений комплекс інтенсивної терапії із серед хірургічних хворих 14,3% - із групи порівняння і 2,8% – із основної групи (із застосуванням імунотерапії та ПФ) померли.

Слід зазначити, що синдром ендогенної інтоксикації, що спотерігається у хворих з інфікованим НП веде до різкого підвищення активності ПОЛ у клітинах. Стимуляція ПОЛ може також наступити під впливом будь-якого стресорного агенту, зокрема, оперативного втручання та інших методів ятрогенного впливу. Тому дослідження ліпідного обміну, стану антиоксидантної системи та процесів інтенсивності вільнорадикального

перекисного окислювання ліпідів не тільки з патогенетичної точки зору визначають ефективність запропонованого методу терапії, але і вказують на ступінь його ятрогенності.

Порівняння ступеня впливу досліджуваних режимів терапії на динаміку параметрів оксидантно-антиоксидантної системи хворих показало, що в основній групі відзначений більш достовірний ефект відновлення активності антиоксидантного захисту (АОЗ): супероксиддисмутази ($t = 45,4$) та каталази ($t = 13,9$).

При цьому активність супероксиддисмутази після проведення сеансу ПФ не тільки відновлювалася до нормального рівня, але і перевищувала його значення ($p < 0,001$).

Динаміка оксидантів в основній групі хоча і була достовірною, але значно поступалась такому антиоксидантному захисту: ДК - $t = 5,4$ ($p < 0,001$) і МДА - $t = 6,4$ ($p < 0,001$).

У хворих групи порівняння позитивної достовірної динаміки показників оксидантно-антиоксидантної системи не виявлено, а стосовно активності супероксиддисмутази, було достовірне ($p < 0,001$) її зниження.

Виходячи з позиції теорії антисистем, до початку лікування відзначалася у цілому більш достовірна активація ($t = 4,53$; $p < 0,001$) антисистеми (оксидантів) на фоні гіпердепресії антиоксидантної системи ($t = 14,97$; $p < 0,001$). Таке системно-антисистемне відношення розглянутих систем вказує на повне виснаження компенсаційних можливостей фізіологічної системи (антиоксидантів), що при наявності гіперактивності антисистеми (оксидантів) індукує виражене ушкодження тканинних структур організму хворих і потенціює прояв синдрому ендогенної інтоксикації.

Після курсу традиційної терапії відбувається достовірне зниження активності антисистем ($t = 2,66$; $p < 0,01$) і деяке зменшення депресії антиоксидантного захисту ($t = 13,05$; $p < 0,001$). Цей факт свідчить про те, що традиційна терапія не сприяє достовірному покращенню системно-антисистемних відношень перекисного окислювання ліпідів у хворих із СЕІ,

що дає можливість патогенетичній детермінанті (оксидантам) активно функціонувати протягом невеликого проміжку часу.

Застосування ПФ у комбінації із імуноорієнтованою інтенсивною терапією призводить до протилежного, у порівнянні із вихідним станом, вектору взаємин оксидантно-антиоксидантних систем, а саме: достовірному пригніченню активності антисистеми та навіть тенденції до більш низької її активності у порівнянні з контролем ($t = 0,85$; $p > 0,05$), а також достовірному підвищенню ($t = 2,4$; $p < 0,05$), у порівнянні з нормою, активності фізіологічної системи (антиоксидантів).

Таке системно-антисистемне співвідношення свідчить про те, що система перекисного окислювання ліпідів у хворих основної групи у процесі терапії переходить із стану декомпенсації у стан гіперкомпенсації.

У результаті проведеної комплексної оцінки ступеня терапевтичного ефекту щодо показників перекисного окислювання ліпідів, встановлено, що сумарний ефект в основній групі був високо достовірний ($t = 17,78$; $p < 0,001$), а у групі порівняння достовірних показників не було отримано ($t = 0,55$; $p > 0,05$).

Отже, ефективність ПФ з імунокорекцією на фоні комплексної інтенсивної терапії щодо покращення параметрів системи перекисного окислювання ліпідів виявилася більш достовірною у порівнянні з традиційним лікуванням.

Проявом цитолітичного синдрому є не тільки збільшення продуктів ПОЛ і вільнорадикальних форм субстратів, але і на фоні високої токсичності плазми поява продуктів деградації білкових молекул – молекул середньої маси. Тому наступним критерієм оцінки ефективності комплексу інтенсивної терапії було визначення в крові слідуючих відносних маркерів синдрому ендогенної інтоксикації - молекул середньої маси.

Головні якісні розходження між досліджуваними методами терапії полягали у нейтралізації середніх молекул різної величини. Якщо при традиційному лікуванні ефект відзначений лише стосовно середніх молекул, обумовлених довжиною хвилі 280 нм, то при застосуванні ПФ з

імуноорієнтованою інтенсивною терапією достовірний ефект був отриманий стосовно обох видів середніх молекул, однак він був більш достовірний щодо середніх молекул при довжині хвилі 254 нм.

Таким чином, метод ПФ з імуноорієнтованою інтенсивною терапією активніше елімінує із крові середні молекули, ніж проведене традиційне лікування. Даний факт знаходить своє підтвердження у більш швидкому клінічному покращенні об'єктивного стану хворих, зменшенню проявів інтоксикаційного синдрому.

Комплексний ефект ПФ з імуноорієнтованою інтенсивною терапією по покращенню Т-клітинного імунітету ($t = 4,78$; $p < 0,001$) був більш достовірний, ніж у групі порівняння ($t = 0,6$; $p > 0,05$).

Без сумніву, одержані позитивні показники імунологічних досліджень вказують на високі імуномодулюючі властивості запропонованого методу. Однак не треба забувати, що ефективність дії імунної системи насамперед залежить від роботи функцій життєвоважливих органів і систем, а саме серцево-судинної та мікроциркуляторної.

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

Призначення антибіотиків ми розглядали як обов'язковий компонент інтенсивної терапії важкого ГП (після верифікації ПН). Під час вибору схеми призначення антибактеріальної терапії ПН дотримувались двох основних правил:

- антибактеріальний препарат повинен мати високу здатність пенетрувати в тканини ПЗ та в осередки некротичного ураження і створювати там високу концентрацію;
- антибактеріальний препарат повинен бути активним

(бактерицидним) для більшості збудників панкреатогенної інфекції.

Відповідно до цього підходу у нашому дослідженні поєдалися емпірична та цілеспрямована антибіотикотерапія, що реалізується на принципах "деескалаційної терапії", який передбачає максимальне звуження спектру АБТ, що використовується.

У нашому дослідженні, в якості "стартового" антибіотика карбопеніми був призначалися у 16,88% випадках. По результатам бактеріологічного дослідження необхідність в корекції терапії виникла тільки в двох випадках з заміною на цефтазидим в комбінації з метронідзолом.

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

Цефалоспорин IV покоління цефепім як стартовий був призначений 8 пацієнтам (10,38%), при цьому після отримання результатів бакпосіву пунктату із ПЗ або виділень із дренажів сальникової сумки і заочеревного простору, знадобилась заміна тільки в двох випадках на імпіпенем/циластатін. Офлоксацин призначали 9 хворим (11,68%), але у чотирьох пацієнтів замінили на левофлоксацин. У 15,58% випадків починали з ципрофлоксацину, який замінили на левофлоксацин у 6 хворих та на цефтазидим у 3 випадках(табл.). Таким чином, заміна антибіотика проводилася у 30 пацієнтів.

З 247 хворих (без врахування 5 випадків із вираженою позитивною динамікою, в яких не призначали антибіотики) із НП померло 10,52%.

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

препаратів.

Так, у групі, де “стартовим” антибіотиком був імпенем/циластатин, летальність склала 7,70%; у групі цефтазидима з метронідазолом летальність - 13,33%; у групі цефтріаксона в комбінації з метранідазолом летальність - 15,79%. В групі, де стартовим антибіотиком був цефепім в комбінації з метронідазолом летальність - 37,5%.

Необхідність в корекції антибактеріальної терапії після отримання результатів мікробіологічних досліджень у разі використання в якості стартового антибіотика імпенема/циластатіна виникла у 11,1% хворих. Заміну цефепіма виконали у 20% випадків. Якщо стартову антибактеріальну терапію починали з цефтазидиму, то після верифікації мікрофлори та визначення чутливості перехід на іншу схему знадобився у 27,3%. У випадках стартового застосування цефтріаксону необхідність його заміни виникла у 30,7%. Таким чином, результати наших досліджень показали, що з урахуванням летальності та необхідності в заміні антибіотика найбільшу антибактеріальну ефективність продемонстрували імпенем/циластатин, цефепім та цефтазидим.

Випадки панкреатичної інфекції в ретроспективній групі виявлені у п'яти хворих (29,41%) ($p > 0,05$), при цьому інфікований некроз спостерігався у 4 випадках (23,53%) ($p > 0,05$), а формування панкреатичного абсцесу відбулося тільки в одного хворого, що склало 5,58% ($p > 0,05$). Найбільш помітне зниження інфекційних ускладнень в ретроспективній групі в порівнянні з проспективною спостерігалось в органах системи дихання та сечовидільних шляхах: інфекція органів дихання розвинулась тільки в 4 хворих (23,53%), що було на 18,77% менше, ніж в проспективній групі ($p > 0,05$). Інфекція сечовидільних шляхів в ретроспективній групі була зафіксована у 3 хворих (17,67%), що було на 22,71% менше у порівнянні з ретроспективною групою, хоча, як і в попередньому випадку, не було статистично достовірної різниці ($p > 0,05$). Бактеріємія спостерігалась у приблизно однаковому відсотку випадків: у 6 хворих (11,53%) проспективної групи та у 2 хворих (11,7%) ретроспективної групи ($p > 0,05$).

Таким чином, є підстави стверджувати, що у хворих проспективній у другу фазу захворювання відмічена тенденція до зниження кількості гнійно-септичних ускладнень, що можна пояснити більш раціональним підходом до запобігання розвитку інфекційних ускладнень, зокрема: застосування постійного бактеріологічного моніторингу, інтенсивний догляд за хворими з використанням одноразових предметів догляду та впровадження оптимізованої тактики призначення антибіотиків, що сприяють зменшенню екзогенного інфікування, імуноорієнтованою інтенсивною терапією.

В міру накопичення власного досвіду й аналізу сучасних даних по раціональному застосуванню АБТ формувалися погляди про необхідність раннього призначення "потужних" антибіотиків у тяжких хворих для швидкого досягнення протимікробного ефекту у пацієнтів із гнійно-септичними ускладненнями деструктивного панкреатиту. Основним методом АБТ визнавався "деескалаційний підхід", який гарантував пацієнту найкращі результати лікування при найбільш низькому практичному ризику селекції бактеріальної резистентності.

Мікробіологічна характеристика збудників, ідентифікованих під час хірургічних втручань, свідчила, що у 77 обстежених хворих ідентифікована мікрофлора в основному була представлена збудниками грамнегативного спектра у вигляді монокультури, у 4 спостереженнях була виявлена грампозитивна флора, а у 1 – грибкова інфекція.

У клінічному дослідженні використовувався направлений транспорт антибіотиків. Для проведення ВАІТ катетеризували черевний стовбур через стегнову артерію за методикою Сельдингера в умовах рентгеноопераційної. Тактика та послідовність її залежала від виявлених при ангіографії перфузійних порушень у басейні підшлункової залози та за очеревинної клітковини.

Виявлено, 2 тактичних варіанти проведення ВАІТ, які залежали від присутності чи відсутності "перфузійного блоку". При збереженні перфузії ПЗ проводилася стандартна запрограмована внутрішньоартеріальна терапія у

комплексі з інфузійною програмою (в середньому 70-80 мл/год) з внутрішньо артеріальним форсованим діурезом не нижче 50 мл сечі на добу. Безперервне введення октреотиду у дозі 900-1200 мг на добу та болюсне введення квамателу у добовій дозі 40-80 мг 2 рази на добу. Внутрішньоартеріальне введення антибіотиків у болюсному режимі.

На наявності "перфузійного блоку" внутрішньо артеріальну терапію починали із спеціалізованого лікування, що направлене на відновлення гемоциркуляції у басейні ПЗ. Протягом першої доби в склад стандартної трансфузійної програми включали безперервне внутрішньо артеріальне введення інгібіторів протеаз (контрикал – не менше 200 тис.Од на добу чи гордокс не менше 2 млн. на добу). Дозу постійного внутрішньоартеріального введення гепарину збільшували до 1-2 тис. од на годину (24-48 тис.од. на добу), з додаванням активатору фібринолізу – компламіну до 1200 мг на добу.

Таким чином, створювали керовану гіпокоагуляцію із часом зо ЛІ-Уайтом 18-23 хвилини. Для зняття спазму та ліквідації мікротромбозу в склад реологічно активної терапії вводили дезагреганти (пентоксифілін до 500 мг) та спізмолітики (верапаміл 5-10 мг). Через 1-2 доби після покращання кровопостачання в басейні ПЗ проводили ВАІТ.

При порівнянні результатів клінічного протікання НП та летальності в залежності від масштабу панкреонекрозу виявлено, що в групі хворих з ВАІТ процент інфікування в 1,9 разів нижче (33,3%), ніж в групі без ВАІТ (60,3%). Крім того, в групі з ВАІТ спостерігалася менша кількість хворих з прогресуючим перебігом захворювання: 10% проти 29,3% в групі без ВАІТ. Летальність при ВАІТ в 2 рази нижча і складає 13,3% проти 27,6%. Крім цього, всі летальні випадки прийшлися на пацієнтів, де ВАІТ починалася після другої доби захворювання.

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

нижче. Необхідно відмітити, що всі летальні випадки були у пацієнтів, де ВАІТ починалася пізніше 2 діб.

Необхідно зазначити, що регіонарна терапія протипоказана: при анамнестичних даних, що тривалість захворювання перевищує 24 години; при ендотоксичному шоці або гемодинаміки; при гемолізі та фібринолізі.

Вибір методу оперативного втручання у хворих з інфікованим НП визначали з урахуванням масштабу ураження, зони розповсюдження некротичного процесу, наявності вільної рідини в черевній порожнині і чепцевій сумці.

У нашому дослідженні визначено, що критеріями несприятливого прогнозу захворювання достовірно ($p < 0,05$) є:

1. розповсюджений панкреонекроз з враженням парапанкреальної зони,
2. розповсюджений інфікований панкреонекроз, при якому некротичний компонент домінує над рідинним;
3. вік пацієнта більше 50 років,
4. значення шкали Ranson більше 4 балів, APACHE II на момент госпіталізації та операції – 13 балів та більше.

Показами до оперативного лікування НП в основній та контрольній групах була наявність не менше, ніж 2-х критеріїв:

- Наростання перитонеальної симптоматики;
- Збільшення кількості рідини в черевній порожнині;
- Формування локального вогнища деструкції в черевній порожнині чи за очеревинному просторі;
- Прогресування інтоксикаційного синдрому (CI), що підтверджується за шкалою SAPS.

Різноманітність форм НП визначила виконання різних видів малоінвазивних втручань при лікуванні хворих основної групи. За показами виконувалися наступні втручання:

- Черезшкірні пункції під контролем УЗ;
- Черезшкірне дренивання під УЗ-контролем;
- Діагностична; санаційна лапароскопія;
- Люмбоскопічне дренивання вогнищ деструкції заочеревинного простору.

Вибір виду дренируючої операції визначався за даними КТ з визначенням топографо-анатомічного розміщення патологічного осередку, фази розвитку захворювання, ступеню тяжкості. За метою було досягнення адекватної санації та дренивання вогнища деструкції з мінімальною агресією хірургічного доступу

На початковому етапі лікування хворих основної групи в залежності від варіанту перебігу НП за показами виконували два типи втручань: лапароскопічну санацію та дренивання черевної порожнини з приводу прогресуючого ферментативного перитоніту чи транскутанне дренивання під УЗД-контролем з приводу обмеження рідинних утворень черевної порожнини та заочеревинного простору.

Незалежно від клініко-лабораторних ознак інфікованого та стерильного панкреонекрозу, будь яке рідинне утворення в проекції ПЗ, заочеревинного простору більше 3 см в діаметрі було показом до виконання лікувально-діагностичних пункцій під УЗД-контролем. Обов'язково проводилися біохімічні та мікробіологічні дослідження.

У випадку перитонеального синдрому та збільшення кількості вільної рідини у черевній порожнині виконувалися лапароскопія, лапароскопічна санація та дренивання черевної порожнини. Покази до виконання цієї операції на початковому етапі хірургічного лікування були у 93 (37,65%). У 39 (15,78%) основної групи на фоні консервативного лікування, пункційно-дрениуючих, ендовідеохірургічних операцій, зберігалися неадекватно дреновані вогнища деструкції та зумовлена цим інтоксикація. При розповсюдженому інфікованому панкреонекрозі виконували некрсеквестрєктомію з наскрізним дрениванням через лапаро-, люмбостому.

Таким чином, тактика хірургічного лікування залежала від варіанту перебігу НП. Ранні відкриті оперативні втручання виконували за наступними показаннями: неможливість здійснити мініінвазивні втручання, неефективність лапароскопічних методів лікування, конверсія холецистектомії, тяжкий перебіг панкреонекрозу.

При асептичній формі НП тяжкого перебігу тільки консервативна терапія використовувалася у 52 пацієнтів (27,77%), консервативна терапія у поєднанні з ендоскопічним втручанням у – 28 (14,81%), консервативна терапія із лапароскопічним дренажуванням – у 67 пацієнта (57,40%) із них у 13 (41,93%) лікування було доповнене лапаротомією та закритим дренажуванням панкреонекрозу. У 23 хворих (42,59%) використовувалося транскутанне дренажування та аспірація, з них у 13 (56,52%) – доводилося провести традиційну дренажувальну операцію.

Так, у нашому дослідженні ми використовували поєднання консервативного лікування з раннім ендоскопічним та транскутанними дренажувальними втручаннями на жовчовивідних шляхах при біліарному панкреатиті, транскутанну тонкоголково аспірацію гострих рідинних утворень у чепцевій сумці та заочеревинній клітковині у якості додаткових методів детоксикації, спираючись на диференційований підхід до використання транскутанних втручань для санації вогнищ деструкції. Так, черезшкірні пункційні втручання дозволяють відстрочити традиційне операцію до повної секвестрації вогнищ деструкції. Використання традиційної дренажувальної операції рекомендується не раніше двох тижнів від початку захворювання та при наявності у вогнищ деструкції повної секвестрації.

Аналіз результатів різних методів лікування хворих проспективної групи виявив, що усі вони відзначаються позитивним впливом на динаміку клініко-лабораторних показників. Однак консервативне лікування не завжди виявилось ефективним, не запобігало рецидивам ГП і не усувало ЖКХ та потенційних її ускладнень (4 хворих). З іншого боку, відкриті операції індукували ССЗВ (у 11 з 14 хворих), відзначалися значним впливом на

загальний стан хворих (рівень шкали APACHE II після операції зростав більше 8 балів у 2 пацієнтів) і високою частотою ускладнень інфекційно-запальної природи (7 випадків), що у сукупності зумовлювало необхідність тривалого їх знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (у середньому $-5,4 \pm 0,8$ доби).

Поєднання ендоскопічних втручань з наступною ЛХЕ позитивно впливало на перебіг біліарного НП, усувало ЖКХ та її ускладнення. До того ж, малоінвазивні втручання не відзначалися індукцією ССЗВ, суттєвим впливом на загальний стан хворих, не вимагали їх тривалого знаходження у відділенні інтенсивної терапії ($1,5 \pm 0,8$ доби), запобігали рецидивам захворювання у віддалений період.

Показами до втручання на позапечінкових жовчних шляхах під час ЛХЕ виникли у 16 хворих. У випадках диференціації конкрементів у гепатихоходоу ЕЛСТ з літоекстракцією під час ЛХЕ вдало виконана у 75%. У 4 випадках із різних причин біендоскопічне лікування виконати не вдалося.

Операцією вибору у такому випадку вважали ЛХЕ з інтраопераційною холаніографією та дренажуванням холедоу через культю міхурової протоки. За умов обтураційної жовтухи та виявлення патологічних процесів у поза печінкових жовчних шляхів першим етапом лікування було РПХГ у поєднанні з ЕПСТ.

Таким чином, хворим з гострим біліарним панкреатитом з супутнім деструктивним холециститом, на першому етапі лікування проводили санацію біліарного дерева (РПХТ та ЕПСТ) з літо екстракцією. Операцією вибору вважали ЛХЕ, яку закінчували дренажуванням холедоха через культю міхурової протоки та чепцевої сумки через Вінслоєвий отвір.

На нашу думку, ЛХЕ після зняття нападу ГП може бути виконана за умови, що жовчні шляхи не підлягали декомпресії та сановані до операцій (РПХТ і ЕПСТ). ЛХЕ є вдалим комплементарним мінімально інвазивним методом лікування НП біліарної етіології.

Після зняття основних клінічних симптомів у пацієнтів з легкою формою захворювання переважно виконується ЛХЕ, яку можна виконувати на 6-7 добу перебування в стаціонарі.

При виявленні деструктивного холециститу на фоні ГП використовували активну тактику ведення пацієнтів. Цим хворим рекомендували видалення жовчного міхура.

При НП невідкладне хірургічне втручання необхідно проводити лише пацієнтам, що мають клінічну картину перитоніту. Операція полягає в лапароскопічній санації та дрениванні черевної порожнини, ЛХЕ з обов'язковим дрениванням гепатикохоledoху через культю міхурової протоки. Одночасно необхідно проведення інтраопераційної холангіографії з метою виявлення у гепатикохоledoху патологічних змін.

Відкрите хірургічне втручання рекомендується пацієнтам, у яких розвиваються симптоми сепсису, пов'язані з інфікуванням панкреонекрозу. Перевага у такому випадку надається ревізії ПЗ із некректомією та наступним постопераційним безперервним закритим лаважем ретроперитонеального простору.

Таким чином, індивідуалізована тактика лікування гострого біліарного панкреонекрозу у залежності від низки факторів (важкості ГП, наявності інших ускладнень ЖКХ, ефективності первинної консервативної терапії) при наявності усіх переваг малоінвазивних втручань дозволила зменшити кількість негативних ЕРХПГ, уникнути відкритих оперативних втручань, ефективно попереджувати та лікувати інфекційні ускладнення.

Відповідно до розробленого нами алгоритму лікування панкреонекрозу у фазу деструктивних ускладнень спектр хірургічних втручань при інфікованому НП включав у себе ТА під контролем УЗ апарату із наступним черезшкірним дрениванням у 21,73%. Ще у 34,38% провели транскутанну аспірацію під контролем УЗ, але, зважаючи у подальшому на важкість стану, доповнили лапаро- та люмботомією з некрсестректотомією та "закритим" дрениванням панкреонекрозу. Один випадок у цій серії був летальний. У 8

пацієнтів (34,38%) провели лапаротомію із відкритим дренаванням вогнищ деструкції та програмованими ревізіями, санацією та некрсеквестрэктомією. Відмічено два летальні випадки, що становить 8,69%. Крім цього, у 2-х хворих (8,68%) виконали лапаротомію із "закритим" дренаванням з позитивним результатом (рис. 1).

У групі з псевдокістами ефективними були мініінвазивні втручання з дренаванням (45,4%). Лікувальний ефект при ПА склав 93,2%. При оментобурситі ефективність малоінвазивних втручань склала лише (35,9%).

При вивченні імунологічного статусу в умовах застосування мініінвазивних методів лікування визначено, що до кінця першого післяопераційного тижня рівень лімфоцитів перевищував показник до початку лікування - на 25,9% ($p < 0,05$).

При цьому також більш високим у порівнянні з доопераційним рівнем був вміст Т-лімфоцитів (на 18,4%)- даний показник був більше показника в групі з традиційним лікуванням (на 8,9%) ($p < 0,05$). Вміст Т-хелперів (CD4) було більше, ніж до початку лікування на 25,8% ($p < 0,05$), а рівень імуноглобулінів А, М G- на 47,2; 76,6% і на 16,0% ($p < 0,05$).

Фагоцитарне число (ФЧ) також було більше ніж до початку лікування - на 43,5% ($p < 0,05$). В умовах застосування мініінвазивних методів лікування такі показники, як рівень IgA і IgM були вище відповідних показників у групі хворих порівняння (традиційне лікування), відповідно на 29,9% і 33,2% ($p < 0,05$). При цьому показник ФЧ також був вище, ніж у групі порівняння на 29,4% ($p < 0,05$).

На 7-у добу з моменту здійснення оперативного втручання відзначалося помітне зростання рівня лімфоцитів у групі з застосуванням мініінвазивного хірургічного методу лікування і введенням ронколейкіну - даний показник перевищував показники в групі порівняння (на 29,7%) і в групі з одним мініінвазивним лікуванням (на 11,5%) ($p < 0,05$).

В групі з застосуванням ронколейкіну досліджуваний показник був вище показника в групі порівняння до кінця спостереження. В групі хворих,

яким здійснювали мініінвазивне лікування, рівень лімфоцитів досягав більш високого вмісту в співвідношенні з показниками у групі порівняння на 11-у добу (на 15,5%) ($p < 0,05$). Подібні відмінності зберігалися до кінця спостереження.

Протягом з 11-ї доби і до кінця спостереження рівень Т-лімфоцитів у пацієнтів із застосуванням ронколейкіну досягав рівня, що спостерігається в практично здорових, причому з 11 по 14-у добу досліджуваний показник був вищим, ніж у групі пацієнтів з одним тільки застосуванням мініінвазивних методик лікування ($p < 0,05$). Рівень Т-лімфоцитів у пацієнтів групи порівняння зберігався нижче такого, чим у практично здорових до кінця спостереження.

Під впливом застосування ронколейкіну вже на 5-у добу з моменту здійснення мініінвазивної операції відзначалося значне збільшення рівня ІgА, вміст якого перевищував показники в групі пацієнтів групи порівняння на 14,4%, і на 7-у добу не відрізнявся від показника в групі контролю. При цьому в групі порівняння протягом усього спостереження вміст ІgА залишався меншим, ніж у групі практично здорових.

Протягом першого післяопераційного тижня реєструвалося виражене збільшення рівня ІgМ у групах пацієнтів з мініінвазивною технікою лікування і на 9-й день у хворих із застосуванням ронколейкіну його вміст не відрізнявся від такого в групі практично здорових ($p > 0,05$). При цьому даний показник був вище на 10,9%, чим у групі хворих з застосуванням однієї лапароскопічної техніки лікування НП ($p < 0,05$).

В групі пацієнтів з мініінвазивним лікуванням із введенням ронколейкіну вже на 7-у добу післяопераційного періоду рівень ІgG не відрізнявся від показника в групі контролю ($p > 0,05$) і одночасно перевищував відповідний показник у групі пацієнтів з однією тільки мініінвазивною методикою лікування (на 9,0%) ($p < 0,05$).

На 5-у добу з моменту початку застосування ронколейкіну ФЧ було вище такого в групі тільки з мініінвазивним лікуванням (на 11,2%) ($p < 0,05$) і на 7-у добу показник ФЧ у хворих із застосуванням ронколейкіну не мав

відмінностей у порівнянні з групою практично здорових ($p > 0,05$). У групі порівняння ФЧ залишалося меншим, ніж у групі контролю протягом усього періоду спостереження.

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

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

За даними нашого дослідження комбіноване використання транскутанних дренируючих та традиційних ""закритих" санаційних втручань дає найкращі результати при хірургічному лікуванні "ранніх" необмежених вогнищ деструкції. Методом вибору об'єму оперативного втручання у хворих II групи було: при ураженні тіла і хвоста - економна некректомія в межах здорових тканин; некректомія заочеревинної клітковини з подальшим дрениванням БДП і виконанням лаважа в післяопераційному періоді; лапароскопічна холецистектомія при деструкції жовчного міхура, а за наявності конкрементів в жовчовивідних шляхах проведення ендоскопічної папілосфінктеротомії і дренивання холедоха; холецистостомія при гіпертензії в жовчовивідних шляхах і відсутності конкрементів.

Згідно до лікувально-діагностичного алгоритму у фазу гнійно-деструктивних ускладнень панкреонекрозу обов'язковою умовою у всіх хворих II групи з розповсюдженим дифузним НП було поквADRантне дренивання клітковинних просторів верхнього поверху з використанням системи міні доступів (рис. 2).

Додатково, залежно від зони розповсюдження, встановлювали дренажні системи в квадрантах середнього поверху. Дренування порожнини малого тазу проводилося у всіх випадках. У хворих з пізніми термінами надходження виникала необхідність в заходах, направлених на обмеження і видалення вогнищ некробіозу. Особливістю хірургічної тактики у таких хворих було проведення програмованих етапних санацій і додаткового дренування. Програмовані санації у 12 хворих з інфікованим процесом здійснювалися від 1 до 6 разів через сформовані дренажні канали з подальшим формуванням одиночної мінілапаро- чи ретроперітонеостоми. Для підвищення ефективності програмованих санацій у 4 хворих мінідоступи в проекції зон деструкції збільшувалися від 6 до 8 см (розширені одиночні стоми).

Число летальних наслідків у хворих з розповсюдженим дифузним НП, в лікуванні яких був використаний запропонований лікувально-діагностичний алгоритм, було нижчим на 20,8 %, відносно даних I групи. Тривалість перебування в стаціонарі пацієнтів I групи складала ($42,3 \pm 3,5$) днів, а строк лікування хворих II групи був, відповідно, ($31,4 \pm 1,3$) діб ($p < 0,05$). В I групі гнійно-некротичні ускладнення виникли на тлі лікування у 8 пацієнтів, а в II групі - тільки в 5 випадках.

Отже, у хворих з розповсюдженим НП доцільно проводити консервативне комплексне лікування разом з відеолапароскопічним дренуванням сальникової сумки, черевної порожнини і заочеревинного простору. При інфікованому процесі доцільне формування одиночних стом, розширених при показаннях, з подальшими програмованими санаціями.

ВИСНОВКИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. У хворих з асептичним НП біліарного генезу операцією вибору є ЛХЕ з дрениванням холедоху через куксу міхурової протоки на 6-7 добу після

зняття гострих явищ. Пацієнтів, з деструктивним холециститом, необхідно оперувати у терміновому порядку. У всіх випадках при біліарному НП з блоком холедоху на I етапі необхідно виконувати ЕПСТ з літоекстрацією.

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

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

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

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

7. У пацієнтів з біліарним некротичним панкреатитом першим етапом лікування повинні бути ЕПСТ з літоекстракцією. При поєднанні із ферментативним перитонітом в невідкладному порядку необхідно виконувати

лапароскопічну санацію, ЛХЕ, інтраопераційну холангіографію та одномоментну ЕПСТ з літоекстракцією. Завершувати операцію слід дренажуванням загальної жовчної протоки через куксу d.cysticus та дренажуванням черевної порожнини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аверкиев В. Л. Коррекция иммунологических нарушений у больных панкреонекрозом / В. Л. Аверкиев, В. С. Тарасенко, Т. В. Латышева // Иммунология. – 2002. – Т.3, №6. – С. 359–363
2. Анастасиев В.В. Клиническое применение иммуноглобулинов для внутривенного введения / В. В. Анастасиев. – Н. Новгород, 1999 – 103 с.
3. Базаев А. В. Панкреонекроз, осложненный множественными кишечными свищами/ А. В. Базаев, В. А. Овчинников, А. Г. Захаров, И. В. Глухарева // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – С.–Пб., 2005. – Т.164, № 5. – С. 94–95.
4. Березницкий Я. С. Оценка эффективности лечебных мероприятий при панкреонекрозе/ Я. С. Березницкий, Н. А. Яльченко, Ю. Б. Капуста // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 5–6.
5. Березницкий Я. С. Стандартизація та уніфікація підходів до діагностики та лікування гострого панкреатиту / Я. С. Березницкий, Н. А. Яльченко, М. О. Кутовий // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 200–204.
6. Березницкий Я.С. Алгоритм організації діагностичних та лікувальних дій при гострому панкреатиті / Я. С. Березницкий, О. М. Клігуненко, Н. А. Яльченко, М. О. Кутовий // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 1.1 (15). – С. 195–198.
7. Бобров О. Е. Эволюция взглядов на проблему лечения больных острым некротическим панкреатитом / О. Е. Бобров, Н. А. Мендель, В. И. Бучнев, И. Н. Игнатов // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2005. – Т. 5, Вип. 1 (9). – С. 16–18.
8. Бойко В. В. Мініінвазивні технології в комплексному лікуванні рідинних колекторів при панкреонекрозі / В. В. Бойко, І. А. Криворучко, М. О. Кльосова // Шпитальна хірургія. – 2003. – № 2. – С. 15.

9. Бойко В. В. Острый панкреатит / Бойко В.В., Криворучко И.А., Шевченко Р.С. – Харьков : Торнадо, 2002. – 287 с.
10. Бойко В. В. Принципы лечения острого билиарного панкреатита / В. В. Бойко, И. А. Криворучко, А. М. Тищенко // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 7–8.
11. Бочоришвили В.Г. Новая иммунологическая концепция сепсиса и ее клиническое значение / В. Г. Бочоришвили, Т. В. Бочоришвили // Int. J. Immunorehab. – 1997 – № 6. – P.20–26.
12. Брехов Е. И. Диагностика и лечение стерильного панкреонекроза / Е. И. Брехов, Е. А. Решетников, А. С. Миронов, А. Ю. Денисов // Хирургия. – 2006. – №9. – С. 31–35.
13. Брискин Б.С. Профилактика и лечение гнойно–некротических осложнений панкреонекроза / Б.С. Брискин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 50–58.
14. Бурневич С. З. К вопросу о дифференцированных показаниях и сроках хирургического вмешательства при различных формах панкреонекроза/ С. З. Бурневич, Б. Б. Орлов, Ю. Н. Игнатенко // Анналы хирургии. – 2003. – № 2. – С. 64–69.
15. Бурневич С. З. Липидный обмен у больных, перенесших панкреонекроз / С. З. Бурневич, Н. А. Сергеева, Ю. Н. Игнатенко, П. Б. Калашов // Анналы хирургии. – 2003. – № 1. – С. 53–57.
16. Вацеба Р. Є. Діагностика та профілактика легеневих ускладнень у хворих на гострий панкреатит : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.03 «Хірургія» / Р.Є. Вацеба.– Львів, 2007. – 19 с.
17. Верхулецкий И. Е. К вопросу о ранней диагностике деструктивного панкреатита / И. Е. Верхулецкий, А.Ф. Медведенко, О.В. Розенко [и др.] // Хірургія України. – 2006. – № 1. – С. 41–44.
18. Волков А. Н. Иммунокоррекция у больных острым деструктивным панкреатитом / А. Н. Волков, Г. П. Арсютов, В. В.

Ворончихин [и др.] // Аллергология и иммунология. –2005. –Т. 6, № 2. – С. 253.

19. Волков А. П. Успешное лечение пациента, перенесшего панкреонекроз с тяжелой полиорганной недостаточностью / А. П. Волков, В. М. Солдатов, А. В. Николаев [и др.] // Вестник хирургии им. Грекова. – 2002. – Т. 161, № 3. – С. 96–99

20. Волошенкова Н. Д. Відеолапароскопія в діагностиці та лікуванні панкреонекрозу/ Н. Д. Волошенкова, М. В. Міщенко // Одеський медичний журнал. – 2003. – № 3. – С. 63–66.

21. Габриэлян Н. И. Скрининг – метод определения средних молекул в биологических жидкостях: [метод. рек.] / Н. И. Габриэлян, Э. Р. Левицкий, А. А. Дмитриев.– М., 1985. – 18 с.

22. Галимзянов Ф. В. Первичная диагностика инфицированного панкреонекроза/ Ф.В. Галимзянов // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2006. – № 6. – С. 8–10.

23. Гельфанд Б.Р. Оценка эффективности различных режимов антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 1. – С. 55–58

24. Гельфанд Е. Б. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции / Е. Б. Гельфанд, В. А. Гологорский, Б. Р. Гельфанд // Анест. и реаниматол. – 2000 – № 3. – С.29–33.

25. Гельфандт Б. Р. Селективная деконтаминация желудочно–кишечного тракта при панкреонекрозе / Б. Р. Гельфандт, С. З. Бурневич, А. Н.Брюхов [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 1. – С. 20–30 .

26. Георгадзе А.К. Современные принципы иммунокоррекции в лечении острого панкреатита / А. К. Георгадзе, А. А. Георгадзе, Н. И. Гудкова // I Московский междунар. конгресс хирургов : тез. докл. – М, 1995. – С. 211–213.

27. Герич І. Д. Значення внутрішньочеревної гіпертензії при гострому панкреатиті / І. Д. Герич, Т. П. Кирик, О. М. Шеремета // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2003. – Вип. 20. – (Серія «Медицина»). – С. 138–141.

28. Герич І. Д. Пролонгована антибіотикопрофілактика післяопераційних гнійно – септичних ускладнень / І. Д. Герич, А. С. Барвінські, В. С. Савчин, І. В. Стояновський // Мат. ХХ з'їзду хірургів України, 17–20 верес. 2002 р. – Тернопіль, 2002. – Т. 1. – С. 304–305.

29. Годлевський А. І. Малоінвазивна корекція гнійно–некротичних ускладнень гострого панкреатиту / А. І. Годлевський, О. Є. Каніковський, С. І. Саволук [и др.] // Практична медицина. – 2003. – № 1. – С. 51–52.

30. Годлевський А. І. Малоінвазивна хірургія гострого біліарного панкреатиту / А. І. Годлевський, О. Є. Каніковський, С. І. Саволук, Р. М. Горобець // Ліки України. – 2003. – № 9. – С. 73–79.

31. Годлевський А. І. Хірургічне лікування гострого біліарного панкреатиту / А. І. Годлевський, О. Є. Каніковський, С. І. Саволук [и др.] // Актуальні питання абдомінальної та гнійно–септичної хірургії: мат. наук.–практ. конф. – Львів. – 2004. – С. 75–77.

32. Гринев М. В. Хирургический сепсис / Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. – С.–Пб.–М. – 2001 – 316 с.

33. Грицюк А. М. Прогнозирование, профилактика, диагностика и лечение гнойно–септических осложнений панкреанекроза : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / А. М. Грицюк. – Москва, 2005. – 31 с.

34. Громов М. И. Реаниматологические проблемы хирургического сепсиса (оценка тяжести, прогнозирование исхода, иммунотерапия) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.03 «Хирургия» / М. И. Громов. – СПб – 1998. – 46 с.

35. Данилов М. В. Панкреатит: основные принципы диагностики и лечения / М. В. Данилов // Русский медицинский журнал. - 2001. - № 13-14.- С. 112-114.
36. Данилов М. В. Хирургия поджелудочной железы / М. В. Данилов, В. Д. Федоров.- М.: Медицина,1995.- 510 с.
37. Даценко Б. М. Гострый панкреатит / Даценко Б. М., Тамм Т. И., Крамаренко К. О. – Харків : Прапор, 2004. – 84 с.
38. Деллинджер Э. П. Инфекционные осложнения панкреатита / Э. П. Деллинджер // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2003.- № 5(2).- С. 108–118.
39. Демидов В. М. Зміни концентрації цитокінів сироватки крові у хворих на гострий панкреатит як ранній діагностичний критерій / В. М. Демидов, Б. С. Запорожченко, С. М. Демидов // Клініч. хірургія. – 2003. – № 3. – С. 29–32.
40. Демидов В.М. Зміни концентрації цитокінів сироватки крові у хворих на гострий панкреатит як ранній діагностичний критерій / В. М. Демидов, Б. С. Запорожченко, С. М. Демидов // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 3. – С. 29–32.
41. Демин Д. Б. Прогностическое значение содержания продуктов липопероксидации в тканях при панкреонекрозе / Д. Б. Демин, В. С. Тарасенко, Д. В. Волков [и др.] // Вестн. хирургии. – 2003.– Т. 162, № 5.– С. 47–50.
42. Демин Д. Б. Прогностическое значение содержания продуктов липопероксидации в тканях при панкреонекрозе / Д. Б. Демин, В. С. Тарасенко, Д. В. Волков // Вестник хирургии им. Грекова. – 2003. – № 5. – С. 47–50.
43. Демин Д. Б. Прогностическое значение содержания продуктов липопероксидации в тканях при панкреонекрозе / Д. Б. Демин, В.С. Тарасенко, Д. В. Волков [и др.] // Вестн. хирургии. – 2003.– Т. 162, № 5.– С.47–50.

44. Дзюбановський І. Я. Хірургічна тактика лікування хворих з панкреонекрозом / І. Я. Дзюбановський, Р. В. Свистун, К. Г. Поляцко // Шпитальна хірургія. – Тернопіль, 2004. – № 4. – С. 34–36.
45. ДиМанго Ю. П. Осложнения хронического панкреатита / Ю. П. ДиМанго // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т.8, № 5. – С. 90-92.
46. Дронов О. І. Сучасні можливості застосування міні-інвазивних технологій в хірургічному лікуванні гострого панкреатиту / О. І. Дронов, А. П. Коваленко // Шпит. хірургія. – 2006. – № 3. – С. 89–94.
47. Егорова В. Н. Иммунотерапия с использованием ронколейкина в комплексном лечении острого панкреатита / В. Н. Егорова, А. Д. Толстой, М. И. Андреев, М. Н. Смирнов // Terra Medica. – 1999. – № 3. – С.28–30.
48. Ермолов А. С. Иммунологическая оценка тяжести и прогноза острого панкреатита / А. С. Ермолов, Н. В. Боровкова, П. А. Иванов [и др.] // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 6. – С. 22–28.
49. Желіба Н. Д. Обґрунтування консервативних методів лікування гострого панкреатиту / Н.Д. Желіба, І.Н. Ошовський, В.І. Ошовський // Актуальні питання викладання та сучасні проблеми хірургії : ІХ Всеукр. наук.-метод. конф. співроб. каф заг. хірургії ВНЗ.- 2003.- С.52-53.
50. Заболотских И. Б. Сравнительная оценка эноксапарина и нефракционированного гепарина у больных панкреонекрозом / И. Б. Заболотских, С. В. Синьков, В. В. Голубцов // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 2. – С. 70–72
51. Запорожченко Б. С. Можливості застосування апрокалу у комплексному лікуванні гострого панкреатиту / Б. С. Запорожченко, В. В. Міщенко, В. І. Шишлов, І. Є. Бородаєва // Одеський медичний журнал. – 2005. – №1. – С. 61–63.
52. Запорожченко Б. С. Функциональное состояние печени у больных острым деструктивным панкреатитом в раннем послеоперационном

періоді / Б. С. Запорожченко, В. И. Шишлов // Клін. хірургія. – 2005 .– № 1. – С. 29–31.

53. Запорожченко Б. С. Хирургическая тактика при осложненном хроническом панкреатите / Б. С. Запорожченко // Клінічна хірургія.- 1998.- № 5.- С. 4-5.

54. Захараш М. П. Чи є пріоритетною активна вичікувальна тактика при гострому холециститі? / М. П. Захараш, М. І. Семендяй, Ю. М. Захараш // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 2. – С. 47–49.

55. Земсков В. С. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы / В. С. Земсков, А. А.Ткаченко, И. А. Ковальская, Е. А. Крючина // Главное управление здравоохранения города Киева, Киевский центр хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы. – Киев, 2000. – 32 с.

56. Земсков В.С., Крючина Е.А., Ковальська І.А. Порухення гемокоагуляції при деструктивному панкреатиті: роль в патогенезі та шляхи корекції // Клінічна хірургія. – 2001. – № 7. – С. 32–35.

57. Зубарев П. Н., Трофимов В. М. Неотложная хирургия живота // Неотложная хирургия груди и живота : Руководство для врачей : [под. ред. Л. Н. Бисенкова, П. Н. Зубарева].- С.-Пб. : Гиппократ, 2002.- С. 378–379.

58. Зубрицький М. М. Хірургічне лікування жовчнокам'яної хвороби, ускладненої гострим біліарним панкреатитом / М. М. Зубрицький, В. В. Арсенюк, Д. І. Бойко // Шпитальна хірургія. – 2002. – № 3. – С. 27–29.

59. Іванько О.В. Диференційна діагностика панкреонекрозу і гострої кишкової непрохідності з деструкцією кишки із використанням спектроскопії плазми крові / О.В. Іванько // Одеський медичний журнал. – 2003. – № 3. – С. 36–38.

60. Кадошук Т. А. Профилактика и лечение гнойно – некротических осложнений острого панкреатита / Т. А. Кадошук, Ю. Т. Кадошук.– Винница : ВМИ им. Н. И. Пирогова. – 1993. – 116 с.

61. Кадошук Т. А. Профилактика инфицирования асептического панкреонекроза / Т. А. Кадошук, О. Є. Каниковский, О. И. Бондарчук, В. В. Петрушенко // *Анналы хирургической гепатологии.*– 2006.– № 3.– С. 205–206.
62. Канючевский А.Б. Случай успешного лечения больного панкреонекрозом, осложненным полиорганной недостаточностью / А. Б. Канючевский, В. И. Сидоренко, В. Л. Кассиль, Е. А. Стецюк // *Вестник интенсивной терапии.* – 2002. – № 2. – С. 81–85.
63. Капшитарь А. В. Панкреонекроз. Открытая операция или лечебные лапароскопические вмешательства? / А. В. Капшитарь, И. Ф. Сырбу, Н. А. Ярешко, А. А. Капшитарь // *Клініч. хірургія.* – 2007. – № 2–3.– С. 122–125.
64. Кебкало А. Б. Зміни в системі регуляції агрегатного стану крові у морських свинок з моделлю панкреонекрозу / А.Б. Кебкало // *Шпитальна хірургія.* – 2005. – № 3. – С. 101–103.
65. Кемеров С. В. Некоторые аспекты профилактики и коррекции нарушений гомеостаза у больных с острым панкреонекрозом / С. В. Кемеров, И. Ю. Носков // *Вестник интенсивной терапии.* – 2005. – № 1. – С. 69–70.
66. Клименко В. М. Порівняльне дослідження бактерійної транслокації при різних методах ведення хворих на гострий деструктивний панкреатит / В. М. Клименко, І.І. Ісайчиков, А.С. Тугушев [и др.] // *Шпит. хірургія.*– 2006.– № 1.– С. 6–8.
67. Ковальська І. О. Хірургічне лікування хворих на гострий біліарний панкреатит / І. О. Ковальська, Є. А. Крючина, Р. С. Цимбалюк // *Шпитальна хірургія.* – 2002. –№ 3. – С. 17–20.
68. Козлов В. К. Коррекция иммунореактивности рекомбинатным ИЛ-2 : [пособие для врачей] / В. К. Козлов, М. Н. Смирнов, В. Н. Егорова, М. Ф. Лебедев. – С.–Пб. – 2001 – 23 с.
69. Козлов В. К. Лекарственные средства заместительной иммунотерапии в профилактике и комплексном лечении хирургического

сепсиса / В. К. Козлов // Укр. журн. екстремальної мед. ім. Г. О. Можаєва. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 44–59.

70. Коломійцев В. І. Ендоскопічна декомпресія жовчовивідних шляхів у лікуванні хворих на гострий біліарний панкреатит / В. І. Коломійцев, Б. М. Вервега, В. Й. Кімакович, М. П. Павловський // Клінічна хірургія. – 2004. – № 4–5. – С. 47–48.

71. Колосович І. В. Гострий біліарний панкреатит: сучасні проблеми діагностики і лікування / І. В. Колосович, Р. Ю. Спицин // Хірургія України. – 2006. – № 4. – С. 53–56.

72. Кондратенко П. Г. Роль і місце міні-інвазивних хірургічних втручань у лікуванні гострого панкреатиту / П. Г. Кондратенко, А. А. Васильєв // Шпит. хірургія. – 2006. – № 4. – С. 47–49.

73. Коновалов Е. П. Комплексная оценка состояния защитных систем организма как способ прогнозирования и диагностики осложненного течения некротического панкреатита / Е. П. Коновалов // Клін. хірургія. – 2003. – № 12. – С. 14–17.

74. Конькова М. В. Діагностична та інтервенційна сонографія у невідкладній абдомінальній хірургії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : 14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія» / М.В. Конькова. – К., 2007. – 38 с.

75. Копчак В. М. Ефективність застосування імуномодуляторів в комплексі лікування гострого некротичного панкреатиту / В. М. Копчак, І. В. Хомяк, А. А. Стасенко // Клінічна хірургія. – 2004. – № 9. – С. 5–7.

76. Копчак В.М. Сучасна тактика хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту / В. М. Копчак, І. В. Хомяк, І. М. Шевчук [и др.] // Клінічна хірургія. – 2003. – № 8. – С. 12–15.

77. Короткий В.М. Сучасний етіопатогенетичний підхід у лікуванні гострого панкреатиту / В. М. Короткий, Р. Ю. Спицин, І. В. Колосович // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 1. – С. 32–36.

78. Костирко Р.Б. Антибактеріальна терапія при панкреонекрозі / Р.

Б. Костирко, О. В. Волошинський, І. М. Шевчук, І. І. Тітов // Мат. ХХ з'їзду хірургів України, 17–20 верес. 2002 р. – Тернопіль, 2002. – Том 1. – С. 420–421.

79. Костырной А. В. Дренерующие операции по поводу инфицированного панкреонекроза / А. В. Костырной, В. Н. Старосек, К. Л. Гройзик // Клінічна хірургія. – 2004. – № 8. – С. 16–18.

80. Костюк Г. Я. Способ хирургического лечения острого панкреатита / Г. Я. Костюк, Ю. В. Заблоцкий // Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы : тез. докл. Всесоюз. конф. – Киев, 1988. – С. 35 – 36.

81. Костюченко А. Л. Деструктивный панкреатит. Стратегия и тактика лечения на современном этапе / А. Л. Костюченко // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 160, № 4. – С. 110–113.

82. Костюченко А. Л. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений : [рук. для врачей] / А. Л. Костюченко, К. Я. Гуревич, М. И. Лыткин. – С.-Пб. : СпецЛит, 2000. – 575 с.

83. Костюченко А. Л. Ронколейкин: иммунокоррекция в лечении сепсиса / А. Л. Костюченко. – С.-Пб. – 2000 – 11с.

84. Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология / А. Л. Костюченко, В. И. Филин. – С.-Пб.: Деан, 2000. – 480 с.

85. Криворучко И. А. Современные аспекты диагностики и лечения острого панкреатита / И. А. Криворучко // Клінічна хірургія. – 2001. – № 6. – С. 28–34.

86. Криворучко И. А. Эволюция взглядов на лечение панкреонекроза за последние 30 лет / И. А. Криворучко, В. В. Бойко, А. М. Тищенко // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 23.

87. Криворучко І. А. Патолофізіологія та лікування гострого некротичного панкреатиту / І. А. Криворучко, В. В. Бойко // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2003. – Вип. 20. – (Серія „Медицина”).– С. 150–153.

88. Криворучко І. А. Штучне харчування і антибактеріальна терапія у комплексному лікуванні хворих на інфікований панкреонекроз/ І. А. Криворучко, В. В. Бойко, Р. С. Шевченко // Харківська хірургічна школа. – 2004. – №3. – С. 5–8.

89. Кригер А. Г. Лечение панкреонекроза с поражением брюшинной клетчатки / А. Г. Кригер, В. Г. Владимиров, И. Л. Андрейцев [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.– 2004. – № 2. – С. 18–22.

90. Кубышкин В. А. Профилактика и лечение хронического панкреатита / В. А. Кубышкин // Русский медицинский журнал. - 2002. - № 26.- С. 26-29.

91. Кузнецов В. П. Дисбаланс цитокинов как фактор патогенеза гнойно–септических заболеваний и иммунокорректирующие эффекты лейкинтерферона / В. П. Кузнецов, В. П. Маркелова, В. А. Лазанович [и др.] // Медицинская иммунология. – 2002. – Т.4, № 1. – С. 11–20.

92. Кузнецов Н. А. Лечение больных панкреонекрозом / Н. А. Кузнецов, Г. В. Родоман, А. Т. Бронтвейн [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.– 2004. – №12. – С. 22–27.

93. Лебедев Н. В. Системы объективных оценок тяжести состояния больных панкреонекрозом / Н. В. Лебедев, А. Ю. Корольков // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2006. – №7. – С. 61–65.

94. Локтин Е. М. Коррекция эндотоксикоза при алкогольном панкреатите у пожилых и геронтологических больных с использованием дискретного плазмафереза / Е. М. Локтин, А. В. Ефремов, Л. А. Шпагина [и др.] // Патолог. физиология и эксперим. терапия. –2006. –№ 1. – С. 9–11.

95. Лубянский В. Г. Лечение и профилактика инфицированных форм и осложнений панкреонекроза с применением регионарной внутриартериальной инфузии / В.Г. Лубянский, А. А. Карпенко, Г. Л. Кузнецов // Вестник хирургии им. Грекова. – 2003. – № 5. – С. 69–74.

96. Лупальцов В. И. Острый послеоперационный панкреатит: этиология, клиника, профилактика / В. И. Лупальцов // Місцецтво лікування.- 2005.- №7(23).- С. 36-38.
97. Маркелова Н. М. Профилактика и лечение инфицированного панкреанекроза : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Н. М. Маркелова.– Красноярск, 2005. – 27 с.
98. Матвеев С. Б. Критерии оценки эндогенной интоксикации при панкреонекрозе / С. Б. Матвеев, П. А. Иванов, П. П. Голиков // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 2. – С. 69–70.
99. Миронов П.И. Проблемы и перспективные направления коррекции медиаторного ответа при сепсисе / П. И. Миронов, В. А. Руднов // Анестезиол. и реаниматол. – 1999. – № 3. – С.54–59.
100. Мізюк В. М. Зміни функціонального стану генома гепатоцитів у хворих на гострий панкреатит, ускладнений печінковою недостатністю / В. М. Мізюк, Л. Є. Ковальчук // Шпит. хірургія.– 2006. – № 1. – С. 16–18.
101. Мітюк І. І. Застосування регіонарної медикаментозної терапії при ускладнених формах гепатохолецистопанкреатиту / І. І. Мітюк, В. М. Шостак, М. І. Покидько [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 47–49.
102. Мішалов В. Г. Сучасні методи діагностики та лікування хворих на гострий панкреатит / В. Г. Мішалов, В. В. Храпач, О. В. Балабан // Харківська хірургічна школа. –2005. – № 1.1 (15). – С. 156–159.
103. Молчанова Л. В. Нарушения показателей гемостаза у больных с панкреонекрозом в стадии гнойных осложнений / Л. В. Молчанова, Г. Г. Чернышева, И. Е. Гридчик // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 6. – С. 22–26.
104. Морозов С. В. Дренаж протока поджелудочной железы / С. В. Морозов, В. Л. Полуэктов, В. Т. Долгих // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. –2006. – Т. 165, № 1. – С. 73–75.
105. Назаренко Д. П. Профилактика и лечение поздних осложнений

панкреонекроза / Д. П. Назаренко // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – № 1. – С. 74–76.

106. Нестеренко Ю. А. Лечение панкреонекроза / Ю. А. Нестеренко, В. В. Лаптев, С. В. Михайлуков [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 3–10.

107. Ничитайло М. Е. Принципы антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии при панкреонекрозе / М. Е. Ничитайло, Е. Б. Медвецкий, В. В. Петрушенко // Вісник Вінницького національного медичного ун-ту. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 190–194.

108. Ничитайло М. Е. Регионарная терапия в комплексном лечении гнойного холангита / М. Е. Ничитайло, И. М. Тодуров, А. В. Скумс [и др.] // Мат. XX з'їзду хірургів України, 17–20 верес. 2002 р. – Тернопіль, 2002. – Т. 2. – С. 137–140.

109. Ничитайло М. Е. Сравнительная оценка эффективности лапаротомных и лапароскопических вмешательств у больных с острым билиарным панкреатитом / М. Е. Ничитайло, А. В. Капшитарь // Клінічна хірургія. – 2003. – № 9. – С. 5–7.

110. Ничитайло М. Е. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия: техника и способы выполнения / М. Е. Ничитайло, И. Л. Насташенко, О. В. Довбенко // Клінічна хірургія. – 2003. – № 6. – С. 50–54.

111. Ничитайло М. Ю. Діагностична та лікувальна лапароскопія при гострому панкреатиті, ускладненому перитонітом / М. Ю. Ничитайло, О. П. Кондратюк // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 2. – С. 108–109.

112. Ничитайло М. Ю. Здійснення балонної папілоділятації під час виконання лапароскопічної холецистектомії як метод лікування холедохолітіазу / М. Ю. Ничитайло, В. В. Ткаченко, В. М. Ткаченко // Клінічна хірургія. – 2004. – № 3. – С. 16–18.

113. Ничитайло М. Ю. Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та медикаментозну профілактику інфікованого панкреонекрозу / М. Ю. Ничитайло, В. В. Петрушенко, Ю. В. Снопок // Вісник Вінницького

національного медичного ун-ту. – 2007. – Т. 11, №1–2. – С. 446–451.

114. Останин А. А. Хирургический сепсис. Иммунологические маркеры ССВО / А. А. Останин, О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова [и др.] // Вестник хирургии. – 2002. – Т.161, № 3. – С. 101–107.

115. Останин А. А. Хирургический сепсис. Сообщение 2. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным ИЛ–2 / А. А. Останин, Ю. Г. Зайнутдинов, Е. И. Стрельцова [и др.] // Вестник хирургии. – 2002. – Т.161, №4. – С. 79–84.

116. Останин А.А. Иммунологические маркеры основных синдромов системного воспаления у больных с хирургической инфекцией / А. А. Останин, О. Ю. Леплина // Russ. J. Immunol. – 2000 – Т. 5, №3. – Р. 289–300.

117. Павловський М. П. Роль ендоскопічних методів в діагностиці та лікуванні гострого біліарного панкреатиту / М. П. Павловський, В. І. Коломійцев, С. М. Чуклін // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 30–31.

118. Павловський М. П. Сучасна стратегія діагностики і лікування хворих на гострий панкреатит / М. П. Павловський // Актуальні питання діагностики та лікування гострого панкреатиту : мат. наук.–практ. конф., присвяченій пам'яті Заслуженого діяча науки України, проф. Г.Г. Караванова. – Львів, 2002. – С. 9–15.

119. Павловський М. П. Хірургія „однієї доби” в лікуванні хворих на калькульозний холецистит, ускладнений холедохолітазом / М. П. Павловський, І. Й. Євстахевич, В. Ф. Інденко [и др.] // Мат. ХХ з'їзду хірургів України, 17–20 верес. 2002 р. – Тернопіль, 2002. – Т. 2.– С. 5–6.

120. Павловський М.П. Соціальні аспекти проблеми гострого панкреатиту / М. П. Павловський, А. Т. Чикайло, М. О. Левчук [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 31–32.

121. Переяслов А. А. Интраартериальная антибиотикотерапия у хворих на гострий панкреатит / А. А. Переяслов, С. М. Чуклін, Т. М. Іванків, А. Т. Чикайло // Мат. ХХ з'їзду хірургів України, 17–20 верес. 2002 р. – Тернопіль, 2002. – Т. 1. – С. 368 – 369.

122. Переяслов А. А. Патогенез і лікування розладів гемокоагуляції при гострому некротичному панкреатиті / А. А. Переяслов, С. М. Чуклін, М. М. Посівнич // Клініч. хірургія. – 2006. – № 10. – С. 26–29.

123. Петрушенко В. В. Апоптоз після імуномодуляції синтетичним ІЛ–2 у хворих на гострий деструктивний панкреатит / В. В. Петрушенко // Biomedical and anthropology science. – 2008.– № 10.– С. 87–88.

124. Петрушенко В.В. Мініінвазивні оперативні втручання у лікуванні інфікованого некротичного панкреатиту / В. В. Петрушенко // Український журнал екстремальної медицини ім. Т.О. Можаяєва. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 24–27.

125. Радзиховский А. П. Релапаротомия / Радзиховский А.П., Бобров О.Е., Ткаченко А.А. – Киев : Фенікс, 2001. – 360 с.

126. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA : [монографія] / Реброва О. Ю. – М. : Медия Сфера, 2003. – 312 с.

127. Решедько Г. К. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности / Г. К. Решедько, Е. Л. Рябкова, А. Н. Фаращук, Л. С. Страчунский // Клиническая Микробиология и Антибиотикотерапия.- 2006.-№ 8(3).- С. 243-259.

128. Риабал в лечении боли при хроническом панкреатите [Электронный ресурс] / Кляритская И. Л., Курченко М. Г. // Медицинский консилиум.- 2006.- Режим доступа од журн. : <http://www.consilium.com.ua/stuff/doctor/terapiya-doc/riabal-chronic-pankreatite/>

129. Руднов В.А. Сепсис на пороге XXI века: основные итоги, новые проблемы и задачи / В. А. Руднов, Д. А. Вишницкий // Анест.и реанимат. – 2000 – № 3. – С.64–69.

130. Русин В. І. Подовжена регіонарна перфузія з мініінвазивними втручаннями при гострому панкреатиті / В. І. Русин, А. В. Русин, О. О.

Болдіжар [та ін.] // Актуальні питання діагностики та лікування гострого панкреатиту : мат. наук.–практ. конф., присвяч. пам'яті Заслуженого діяча науки України, проф. Г. Г. Караванова. – Львів, 2002. – С. 106–109.

131. Савельев В. С. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2006. – №5. – С. 9–14.

132. Савельев В. С. Панкреонекроз и панкреатогенный сепсис. Состояние проблемы/ В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич // Анналы хирургии. – 2003. – № 1. – С. 12–19.

133. Савельев В. С. Тактика дифференцированного хирургического лечения инфицированных форм панкреонекроза / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Анналы хирургии. – 2003. – № 2. – С. 51–56.

134. Савельев В. С. Хирургическая тактика при панкреонекрозе / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Анналы хирургии. – 2003. – № 3. – С. 30–35.

135. Савельев В. С. Эволюция стерильного панкреонекроза при различных режимах антибактериальной профилактики и терапии / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд [и др.] // Consilium Medicum.- 2002.- № 1.- (Прил. «Хирургия»).- С. 26–28.

136. Савельев В.С. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов [и др.] // Анестез. и реанимат. – 1999. – № 6. – С.28–33.

137. Саенко В.Ф. Сепсис и нозокомиальная инфекция / В.Ф. Саенко, В.И. Десятерик, Т.А. Перцова и др. — Кривой Рог : Минерал, 2002.- 112 с.

138. Свиридов С. В. Значение продленной эпидуральной аналгезии местными анестетиками в комплексной терапии тяжелого острого панкреатита и панкреонекроза / С. В. Свиридов, А. М. Овечкин, Н. М. Федоровский, А. Ц. Буткевич // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 1. – С. 46–51.

139. Сипливи́й В.А. Эндоскопические технологии в программе лечения больных острым деструктивным панкреатитом / В. А. Сипливи́й, С. Н. Тесленко, С. В. Гринченко [и др.] // Клінічна хірургія. – 2004. – № 4–5. – С. 60.

140. Сопия Р. А. Лечебно-тактическая концепция острого деструктивного панкреатита: автореф. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук : 14.01.03 – «Хирургия» / Сопия Р. А. / С.-Пб., 2001.- 37 с.

141. Тарасенко В. С. Экспериментально–клиническое обоснование применения споробактерина в комплексном лечении панкреонекроза / В. С. Тарасенко, В. И. Никитенко, А. А. Стадников // Вестник хирургии им. Грекова. – 2002. – Т. 161, № 1. – С. 72–75.

142. Тишков Е. А. Экстракорпоральная детоксикация в комплексном лечении панкреонекрозов / Е. А. Тишков, И. Г. Бобринская, С. В. Капунов // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 2. – С. 66–68.

143. Фомин П. Д. Профилактика и лечение гнойно – септических осложнений в хирургическом лечении панкреонекроза / П. Д. Фомин, Е. Н. Шепетько, Е. Е. Переш [и др.] // Клінічна хірургія. – 2003. – № 4–5. – С. 38.

144. Хомерики С. Г. Новые аспекты патогенетического лечения панкреатитов / С. Г. Хомерики, Н. М.Хомерики // Русский медицинский журнал. - 2000. - № 7.- С. 56-61.

145. Цициашвили М. Ш. Современные подходы к диагностике панкреонекроза / М. Ш. Цициашвили, М. Д. Будурова, Ж. И. Шепилова // Российский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 15–21.

146. Чадаев А. П. Белки плазмы крови у больных панкреонекрозом / А. П. Чадаев, А. Ц. Буткевич, С. В. Свиридов [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.– 2004. – № 7. – С. 15–18

147. Чадаев А. П. Хирургическое лечение панкреонекроза/ А. П. Чадаев, А. Ц. Буткевич, С. В. Свиридов [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 21–24.

148. Шалимов А. А. Современные тенденции в диагностике и лечении

острого деструктивного панкреатита / А. А. Шалимов, М. Е. Ничитайло, А. Н. Литвиненко // Клініч. хірургія. – 2006. – № 6. – С. 12–20.

149. Шалимов А. А. Хирургическое лечение инфицированного некротического панкреатита / А. А. Шалимов, М. Е. Ничитайло, В. В. Крыжевский // Клініч. хірургія. – 2002. – № 5–6. – С. 55.

150. Шалимов А. А. Лечение острого панкреатита / А. А. Шалимов, В. В. Крыжевский, М. Е. Ничитайло // Клінічна хірургія. – 2000. – № 4. – С. 5–9.

151. Шалимов А. А. Опыт хирургического лечения хронического индуративного панкреатита / А.А. Шалимов, В.М. Копчак, И.М. Тодуров [и др.] // Вісник морської медицини.- 2001.- № 2 (14).- С. 213-216.

152. Шалімов О. О. Етапне хірургічне лікування гострого деструктивного панкреатиту / О.О. Шалімов, В.М. Копчак, І.В. Хомяк [и др.] // Галиц. лікар. вісн. – 2002. – Т. 9, № 3. – С. 285–286.

153. Шаповал С. Д. Некоторые аспекты абдоминального сепсиса при панкреонекрозе / С. Д. Шаповал, Н. А. Ярешко, С. А. Сицинский // Мат. XX з'їзду хірургів України, 17–20 верес. 2002 р. – Тернопіль, 2002. – Том 1. – С. 327 – 329.

154. Шаповальянц С. Г. Исследование кристаллических структур желчи в диагностике панкреатобилиарной патологии / С. Г. Шаповальянц, А. Ю. Цкаев // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 121 – 122.

155. Шевченко Р. С. Диагностика и комбинированное лечение острого билиарного панкреатита / Р. С. Шевченко // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 11 (15). – С. 140–143.

156. Шевченко Р. С. Міні-інвазивні оперативні втручання в хірургії гострого панкреатиту / Р.С. Шевченко // Шпит. хірургія. – 2006. – № 3. – С. 8–10.

157. Шевчук І. М. Гострий некротичний панкреатит: особливості діагностики та хірургічного лікування / І. М. Шевчук // Актуальні питання діагностики та лікування гострого панкреатиту : мат. наук.–практ. конф.,

присвяч. пам'яті Заслуженого діяча науки України, проф. Г. Г. Караванова. – Львів, 2002. – С. 124–128.

158. Шевчук І. М. Діагностика глибини панкреонекрозу і обґрунтування комплексної хірургічної тактики лікування / І.М. Шевчук // Буков. мед. вісн. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 85–88.

159. Шевчук І. М. Застосування перфторану у хворих з гострим панкреонекрозом / І. М. Шевчук, І. І. Тітов // Хірургія України. – 2002. – № 5. – С. 22–23.

160. Шевчук І. М. Лікування біліарного панкреатиту з синдромом жовтяниці / І. М. Шевчук, О. Л. Ткачук, М. М. Дроняк // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 36–37.

161. Шевчук І.М. Діагностика ступеня тяжкості панкреонекрозу та етапне хірургічне лікування хворих на гострий панкреатит і його ускладнення : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : 14.01.03 «Хірургія» / І.М. Шевчук.– К., 2002. – 36 с.

162. Шевчук І.М. Хірургічна тактика у хворих на гострий панкреатит, ускладнений синдромом жовтяниці / І. М. Шевчук, М. М. Дроняк, О. О. Побуцький, В. М. Мізюк // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 158–160.

163. Шевчук М. Г. Діагностика важкості панкреонекрозу та обґрунтування хірургічної тактики лікування / М. Г. Шевчук, І. М. Шевчук, О. Л. Ткачук // Архів клінічної медицини. – 2002. – № 1. – С. 73–75.

164. Шишлов В. И. Состояние процессов коагуляционного гемостаза и фибринолиза в послеоперационном периоде у больных с осложненным хроническим панкреатитом / В. И. Шишлов // Клінічна хірургія. –1999. – № 12. – С. 18–19.

165. Шідловський В. О. Хірургічне лікування гострого деструктивного панкреатиту в комплексі з імуномодельючими препаратами / В. О. Шідловський, І. М. Дейкало, І. В. Чепіль // Актуальні питання діагностики та лікування гострого панкреатиту : мат. наук.–практ. конф.,

присвяч. пам'яті Заслуженого діяча науки України, проф. Г. Г. Караванова. – Львів, 2002. – С. 128–130.

166. Шкурупій Д. А. Сучасні аспекти організації ентерального харчування в комплексі інтенсивної терапії абдомінальної хірургічної патології / Д. А. Шкурупій // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2005. – Т. 5, Вип. 1 (9). – С. 72–74.

167. Шугаев А. И. Топографоанатомические особенности «парапанкреальных» клетчаточных пространств и пути распространения патологического процесса при остром деструктивном панкреатите / А. И. Шугаев, В. Р. Кайсаров, С. С. Мосоян [и др.] // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 5. – С. 26–29.

168. Шулутко А. М. Комбинированное применение малоинвазивных пособий и «открытых» лапароскопических операций из минидоступа на этапах лечения панкреонекроза / А. М. Шулутко, А. И. Данилов, Е. В. Пыхтин // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – Т. 8, № N5. – С. 8–12.

169. Эйдельштейн М. В. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС–продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России / М. В. Эйдельштейн, Л. С. Страчунский // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер.- 2005.- № 7(4).- С. 323–336.

170. Янюк Т. В. Діагностика латентних холангітів / Т. В. Янюк, І. Я. Дзюбановський // Практична медицина. – 2003. – № 1. – С. 28–30.

171. Яицкий Н. А. Острый панкреатит / Н. А. Яицкий, В. М. Седов, Р. А. Сопия.-М. : МЕДпресс.- 2002.- 98 с.

172. Ярешко В. Г. Комп'ютерна томографія з позицій стандартів діагностики і лікування гострого панкреатиту / В. Г. Ярешко, Д. Ю. Рязанов, О. А. Федусенко // Клініч. хірургія. – 2005. – № 2. – С. 20–23.

173. Ярешко В. Г. Визначення ролі малоінвазивних методів у діагностиці і лікуванні панкреонекрозу / В. Г. Ярешко, Д. Ю. Рязанов // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 2. – С. 90–93.

174. Ярилин А. А. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико–иммунологическом обследовании больных / А. А. Ярилин, М. Ф. Никонова, А. А. Ярилина [и др.] // Мед. иммунология. – 2000 – Т.2, № 1. – С. 7–16.

175. Abou-Assi S. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study / S. Abou-Assi, K. Craig, S. J. O'Keefe // Am. J. Gastroenterol. - 2002;. – Vol. 97. – P. 2255-2262.

176. Adler D. G. Conservative management of infected necrosis complicating severe acute pancreatitis / D. G. Adler, S. T. Chari, T. J. Dahl [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 98-103.

177. Amico E. C. Conservative treatment of pancreatic necrosis with suggestive signs of infection / E. C. Amico, L. F. Canedo, C. C. Machado [[et al.]] // Clinics. - 2005. - Vol. 60, № 5.- P. 1078-1080.

178. Ammori B. J. Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality / B. J. Ammori, P. C. Leeder, R. F. King [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 1999. – Vol. 3. – P. 252-262.

179. Ammori B. J. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis / B. J. Ammori // Pancreas. – 2003. – Vol. 26. – P. 122-129.

180. Andersson R. Infected necrotizing pancreatitis requires optimal drainage / R. Andersson // Lakartidningen.- 2007.- Vol. 19–25, 104(38).- P. 2662.

181. Bai Y. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, J. Gao, D. W. Zou, Z. S. Li // Am. J. Gastroenterol.- 2008.- Vol. 103(1).- P. 104–110.

182. Baillargeon J. D. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis / J. D. Baillargeon, J. Orav, V. Ramagopal [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 2130-2134.

183. Balthazar E. J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis / E. J. Balthazar, D. L. Robinson, A. J. Megibow, J. H. Ranson // *Radiology.* – 1990. – Vol. 174. – P. 331-336.

184. Banks P. A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // *The American journal of gastroenterology.* - 2006.- Vol. 101(10).- P. 2379–2400.

185. Banks R. E. Alpha 2 macroglobulin state in acute pancreatitis. Raised values of alpha 2 macroglobulin-protease complexes in severe and mild attacks / R. E. Banks, S. W. Evans, D. [et al.] // *Gut.* – 1991. – Vol. 32. – P. 430-434.

186. Barauskas G. C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis / G. Barauskas, S. Svagzdys, A. Maleckas // *Medicina.*- Kaunas, 2004.- Vol. 40(2).- P. 135–140.

187. Baron T. H. Acute necrotizing pancreatitis / v Baron, D. E. Morgan // *The New England journal of medicine.*- 1999.- Vol. 6, 340(18).- P. 1412–1417.

188. Bassi C. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis / C. Bassi, P. Pederzoli, S. Vesentini [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.*- 1994.- Vol. 38(4).- P. 830–836.

189. Bassi C. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis / C. Bassi, M. Falconi, G. Talamini [et al.] // *Gastroenterology.*- 1998.- Vol. 115(6).- P. 1513–1517.

190. Bassi C. Prophylaxis for septic complications in acute necrotizing pancreatitis / C. Bassi, G. Mangiante, M. Falconi [et al.] // *Journal of hepato–biliary–pancreatic surgery.*- 2001.- Vol. 8(3).- P. 211–215.

191. Bassi C. The role of surgery in the major early complications of severe acute pancreatitis / C. Bassi, M. Falconi, N. Sartori [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology.*- 1997.- Vol. 9(2).- P. 131–136.

192. Beger H. G. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / H. G. Beger, B. Rau, R. Isenmann [et al.] // *Pancreatology*.- 2005.- Vol. 5(1).- P. 10–19.
193. Beger H. G. Bacterial contamination of pancreatic necrosis / H. G. Beger, R. Bittner, S. Block, M. Buchler // *A prospective clinical study // Gastroenterology*.- 1986.- Vol. 91(2).- P. 433–438.
194. Beger H. G. Decision-making in surgical treatment of acute pancreatitis: operative or consecutive management of necrotizing pancreatitis / H. G. Beger, M. W. B chler // *Theor. Surg.* – 1986. – Vol. 1. P. 61.
195. Beger H. G. Natural history of necrotizing pancreatitis / H. G. Beger, B. Rau, R. Isenmann // *Pancreatology*.- 2003.- Vol. 3(2).- P. 93-101.
196. Beger H. G. Results of surgical treatment of necrotizing pancreatitis / H. G. Beger, W. Krautzberger, R. Bittner, S. Block // *World. J. Surg.* – 1985. – Vol. 9.- P. 972-979.
197. Beger H. G. Surgical management of necrotizing pancreatitis / H. G. Beger // *Surg. Clin. North. Am.* – 1989. – Vol. 69. - P. 529-549.
198. Behrendt G. Influence of antimicrobial treatment on mortality in septicemia / G. Behrendt, S. Schneider, H. R. Brodt [et al.] // *Journal of chemotherapy* .- 1999.- Vol. 11(3).- P. 179–186.
199. Bernard G. R. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / G. R. Bernard, J. L. Vincent, P. F. Laterre [et al.]. // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - № 344. - P. 699-709.
200. Bernard G. R. Extended and safety of recombinant human activated protein C United States trial (ENHANCE US): a single-arm phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis / G. R. Bernard, B. D. Margolis, H. M. Shanley [et al.] // *Chest*. - 2004. - № 125. - P. 2206-2216.
201. Besselink M. G. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis / M. G. Besselink, M. G. van Santvoort, E. Buskens, H. G. Gooszen // *Ann. Surg.*- 2006.- Vol. 244(4).- P. 637–638.

202. Besselink M. G. Management of severe acute pancreatitis: it's all about timing / M. G. Besselink, H. C. van Santvoort, B. J. Witteman, H. G. Gooszen // *Current opinion in critical care.*- 2007.- Vol.13(2).- P. 200–206.

203. Besselink M. G. Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis / M. G. Besselink, M. T. De Bruij, J. P. Rutten [et al.] // *Curr Gastroenterol. Rep.* - 2006.- № 8(2). - P. 121-126.

204. Besselink M. G. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis / M. G. Besselink, T. J. Verwer, E. J. Schoenmaeckers [et al.] // *Arch. Surg.*- 2007.- Vol. 142(12).- P. 1194–1201.

205. Besselink M. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA) : design and rationale of double-blind placebo-controlled randomised multicenter trial / M. Besselink, H. Timmerman, E. Buskens, V. Nieuwenhuijs // *BMC Surgery.* - 2004.- № 4.- P. 6-12.

206. Bhatia M. Pathophysiology of acute pancreatitis / M. Bhatia, F. L. Wong, Y. Cao [et al.]. // *Pancreatology.* - 2005. - № 5. - P. 132-144.

207. Bhatnagar A. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis / A. Bhatnagar, J. D. Wig, S. Majumdar // *ANZ J. Surg.* – 2003. – Vol. 73. P. 59-64.

208. Bittner R. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis. Different local septic complications in acute pancreatitis / R. Bittner, S. Block, M. Buchler, H. G. Beger // *Dig. Dis. Sci.* – 1987. – Vol. 32. – P. 1082-1087.

209. Block S. Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging / S. Block, W. Maier, R. Bittner [et al.] // *Gut.* – 1986. – Vol. 27. – P. 1035-1042.

210. Bollen T. L. Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features / T. L. Bollen, H. C. van Santvoort, M. G. Besselink [et al.] // *Semin. Ultrasound. CT MR.*- 2007.- Vol. 28(5).- P. 371–383.

211. Bonham M. J. Gastric intramucosal pH predicts death in severe acute pancreatitis / M. J. Bonham, F. M. Abu-Zidan, M. O. Simovic, J. A. Windsor // *Br. J. Surg.* – 1997. – Vol. 84. – P. 1670-1674.

212. Bradley E. L. 3rd Intervention in necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of surgical and percutaneous alternatives / E. L. Bradley 3rd, T. J. Howard, E. van Sonnenberg, M. Fotoohi // *J. Gastrointest. Surg.* - 2008.- Vol. 12(4).- P. 634–639.

213. Bradley E. L. A clinically based classification system for acute pancreatitis / E. L. Bradley // *Ann. Chir.* – 1993. – Vol. 47. – P. 537-541.

214. Bradley E. L. Intervention in Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-based Review of Surgical and Percutaneous Alternatives / E. L. Bradley, T. J. Howard, E. van Sonnenberg, M. Fotoohi // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 24.- P. 1198-1200.

215. Brown A. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? / A. Brown, J. D. Baillargeon, M. D. Hughes, P. A. Banks // *Pancreatology.* - 2002. – Vol. 2. – P. 104-107.

216. Bruennler T. Outcome of patients with acute, necrotizing pancreatitis requiring drainage-does drainage size matter? / T. Bruennler, J. Langgartner, S. Lang [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 7; 14(5). – P. 725-30.

217. Bruennler T. Percutaneous necrosectomy in patients with acute, necrotizing pancreatitis / T. Bruennler, J. Langgartner, S. Lang [et al.] // *Eur. Radiol.*- 2008.- Vol. 21.- P. 856-889.

218. Bucher P. Minimally invasive necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis / P. Bucher, F. Pugin, P. Morel // *Pancreas.*- 2008.- Vol. 36(2).- P. 113–119.

219. Buchler M. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics / M. Buchler, P. Malfertheiner, H. Friess [et al.] // *Gastroenterology.*- 1992.- Vol. 103(6).- P. 1902–1908.

220. Buchler M. W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection / M. W. Buchler, B. Gloor, C. A. Muller[et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – № 5. – P. 619 – 626.

221. Buchler M. W. Surgical approach in patients with acute pancreatitis. Is infected or sterile necrosis an indication – in whom should this be done, when, and why? / M. W. Buchler, H. A. Reber // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 1999. – Vol. 28 (3). – P. 661 – 671.

222. Bukeirat F. A. Acute pancreatitis: management update and future directions of pancreatic imaging / F. A. Bukeirat, S.S. Swart, S. Mukdadi // *WV Med. J.* – 2007. – Vol. 103(4). – P. 24-28.

223. Butturini G. Complications after pancreaticoduodenectomy: the problem of current definitions / G. Butturini, S. Marcucci, E. Molinari [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* - 2006.- Vol. 13(3).- P. 207-211.

224. Carter C. R. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience / C. R. Carter, C. J. McKay, C. W. Imrie // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232. – P. 175-180.

225. Castellanos G. Translumbar retroperitoneal endoscopy: an alternative in the follow-up and management of drained infected pancreatic necrosis / G. Castellanos, A. Pinero, A. Serrano [et al.] // *Arch. Surg.* – 2005. Vol. 140. – P. 952-955.

226. Cavallini G. Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: the neverending story / G. Cavallini, L. Frulloni // *Dig. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 33, № 2. – P. 192 – 201.

227. Chalita-Manzur A. Prognostic index in wound infection and abdominal sepsis / A. Chalita – Manzur, J. M. Hermosillo – Sandoval // *Rev. Gastroenterol. Mex.* – 2001. – Vol. 66, № 1. – P. 6 – 13.

228. Chang L. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial / L. Chang, S. Lo, B. E. Stabile [et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 231, № 3. – P. 82–87.

229. Chebli J. M. Biliary microcrystals in idiopathic pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology / J. M. Chebli, A. P. Ferrari, M. R. Silva [et al.] // *Arq. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 37, № 2. – P. 93 – 101.

230. Chishty I. A. Role of computed tomography in acute pancreatitis and its complications among age groups / I. A. Chishty, V. Bari, S. Pasha [et al.] // *J. Pak. Med. Assoc.* - 2005. - № 55(10). - P. 431-435.

231. Citone G. Efficacy of somatostatin and its analogues in the treatment of acute pancreatitis: clinical retrospective study / G. Citone, S. Perri, M. Jr. Nardi [et al.] // *J. Chir.* – 2001. – Vol. 22, № 4. – P. 139–149.

232. Cominotti S. La necrosi pancreatica infetta in terapia intensive / S. Cominotti, P. Di Summa, D. Maraggia [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 1999. – Vol. 65 (11). – P. 799 – 805.

233. Connor S. Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis / S. Connor, N. Alexakis, T. Neal [et al.] // *Dig. Surg.* - 2004. - № 21(4). - P. 297-304.

234. Connor S. Increasing age and APACHE II scores are the main determinants of outcome from pancreatic necrosectomy / S. Connor, P. Ghaneh, M. Raraty [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2003. – Vol. 90. – P. 1542-1548.

235. Connor S. Surgery in the treatment of acute pancreatitis--minimal access pancreatic necrosectomy / S. Connor, M. G. Raraty, N. Howes [et al.] // *Scand. J. Surg.* – 2005. – Vol. 94. – P. 135-142.

236. Cuilleret J. Quelle place pour la sphincterotomie endoscopique dans le traitement des pancreatites aiguës / J. Cuilleret, J. G. Balique, C. Barthelemy [et al.] // *Chirurgie.* – 1998. – Vol. 123, № 2. – P. 131–137.

237. Cullimore J. Antibiotics in acute necrotising pancreatitis / J. Cullimore, L. Cotter, A. Gonzalez // *Lancet.*- 2008.- Vol. 29, 371(9618).- P. 1072.

238. Dambrauskas Z. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis / Z. Dambrauskas, A. Gulbinas, J. Pundzius, G. Barauskas // *Medicina.*- Kaunas, 2007.- Vol. 43(4).- P. 291–300.

239. Dambrauskas Z. Predicting development of infected necrosis in acute necrotizing pancreatitis / Z. Dambrauskas, J. Pundzius, G. Barauskas // *Medicina (Kaunas)*. - 2006. - № 42(6). - P. 441-449.

240. Dang S. C. Dynamic changes of IL-2/IL-10, sFas and expression of Fas in intestinal mucosa in rats with acute necrotizing pancreatitis / S. C. Dang, J. X. Zhang, J. G. Qu [et al.] // *World J. Gastroenterol.*- 2008.- Vol. 14, 14(14).- P. 2246–2250.

241. De Beaux A. C. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis / A. C. de Beaux, A. S. Goldie, J. A. Ross [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1996. – Vol. 83. – P. 349-353.

242. De Sanctis J. T. Prognostic indicators in acute pancreatitis: CT vs. APACHE II / J. T. De Sanctis, M. J. Lee, G. S. Gazelle [et al.] // *Clinical Radiology*. – 1997. – Vol. 52, № 11. – P. 842 – 848.

243. De Vries A. C. Randomised controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome / A. C. De Vries, M. G. Besselink, E. Buskens [et al.] // *Pancreatology*. – 2007.- Vol. 26. – P. 149-153.

244. De Waele J. Bloodstream infections after surgery for severe acute pancreatitis / J. De Waele, S. Blot, F. Colardyn // *Pancreas*.- 2004.- Vol. 28(4).- P. 391–394.

245. De Waele J. Infectious complications of acute pancreatitis / J. J. De Waele, D. Vogelaers, J. Decruyenaere [et al.] // *Acta Clin. Beld.* - 2004. - № 59(2). - P. 90-96.

246. De Waele J. J. Emergence of antibiotic resistance in infected pancreatic necrosis / J. J. De Waele, D. Vogelaers, E. Hoste, S. Blot // *Arch. Surg.* - 2004. -Vol. 139. - P. 1371-1375.

247. De Waele J. J. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy / J. J. De Waele, D. Vogelaers, S. Blot, F. Colardyn // *Clin. Infect. Dis.* – 2003.- Vol. 15; 37(2).- P. 208–213.

248. De Waele J. J. Perioperative factors determine outcome after surgery

for severe acute pancreatitis / J. J. De Waele, E. Hoste, S. I. Blot, U. Hesse // *Critical Care*. - 2004. - № 8. - P. 504-511.

249. De Waele J. J. Postoperative lavage and on demand surgical intervention in the treatment of acute necrotizing pancreatitis / J. J. De Waele, U. J. Hesse, P. Pattyn [et al.] // *Acta. Chir. Belg.* – 2000. – Vol. 100 (1). – P. 16 – 20.

250. Deitch E. A. Bacterial translocation from the gut impairs systemic immunity / E. A. Deitch, D. Z. Xu, L. Qi, R. D. Berg // *Surgery*. – 1991. – Vol. 109. – P. 269-276.

251. Dellinger E. P. Early Antibiotic Treatment for Severe Acute Necrotizing Pancreatitis / E. P. Dellinger, J. M. Tellado, N. E. Soto [et al.] // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 247(2). – P. 394-395.

252. Dellinger E. P. Early Antibiotic Treatment for Severe Acute Necrotizing Pancreatitis: a Randomized, Double–Blind, Placebo–Controlled Study / E. P. Dellinger, J. M. Tellado, N. E. Soto [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007.- Vol. 245(5).-P. 674–683.

253. Dellinger R. P. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger, J. M. Carlet, H. Masur [et al.] // *Intensive care medicine*.- 2004.- Vol. 30(4).- P. 536–555.

254. Dervenis C. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference / C. Dervenis, C. D. Johnson, C. Bassi, E. Bradley // *Int. J. Pancreatol.* – 1999. – Vol. 25. – P. 195 – 210.

255. Dervenis C. Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis / C. Dervenis, D. Smailis, E. Hatzitheoklitos // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* - 2003. - № 10. - P. 415-418.

256. Dervenis C. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis: future development / C. Dervenis // *JOP. J. Pancreas*. - 2004. - № 5. - P. 60-63.

257. Diehl A. K. Gallstone size and risk of pancreatitis / A. K. Diehl, D. R. Jr. Holleman, J. B. Chapman [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157, № 15. – P. 1674–1678.

258. Dobosz M. Nitric oxide, heparine and procaine treatment in experimental ceruleine – induced acute pancreatitis in rats / M. Dobosz, Z. Wajda, S. Hac [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 1999. – Vol. 47, № 3. – P. 155 – 160.

259. Donati A. Predictive value of interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) and gastric intramucosal pH (pH-i) in major abdominal surgery / A. Donati, D. Battisti, A. Recchioni [et al.] // Intensive Care Med. – 1998. – Vol. 24, № 4. – P. 329 – 335.

260. Drozdov V. N. Diagnostic value of interleukin – 6 level during the postoperative period / V. N. Drozdov // Klin. Lab. Diagn. – 1999. – Vol. 24, № 12. – P. 32 – 34.

261. Eckerwall G. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? / G. Eckerwall, H. Olin, B. Andersson, R. Andersson // Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 25. – P. 497-504.

262. Edwards S. J. Campbell HE, Plumb JM. Cost–utility analysis comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections in intensive care / S. J. Edwards, H. E. Campbell, J. M. Plumb // Eur. J. Health. Econ.- 2006.- Vol. 7(1).- P. 72–78.

263. Edwards S. J. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections / S. J. Edwards, C. E. Emmas, H. E. Campbell // Current medical research and opinion.- 2005.- Vol. 21(5).- P. 785–794.

264. Eleftheriadis E. Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats / E. Eleftheriadis // World J. Surg. – 1996. – Vol 20, № 1. – P. 11 – 16.

265. Emmerson M. Antibiotic usage and prescribing policies in the intensive care unit / M. Emmerson // Intensive care medicine.- 2000.- Vol. 26, Suppl 1.- P. 26–30.

266. Enns R. Review article: the treatment of acute biliary pancreatitis / R. Enns, J. Baillie // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – № 13. – P. 1379 – 1389.
267. Evasovich M. R. Does pneumoperitoneum during laparoscopy increase bacterial translocation? / M. R. Evasovich // *Surg. Endosc.* – 1996. – Vol. 10, № 12. – P. 1176 – 1179.
268. Exley A. R. Endotoxaemia and serum tumour necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis / A. R. Exley, T. Leese, M. P. Holliday [et al.] // *Gut.* – 1992. – Vol. 33. – P. 1126-1128.
269. Fagniez P. L. Effect of the date surgery on the prognosis of severe acute biliary pancreatitis. Association of Surgery Research / P. L. Fagniez, N. Rothman // *Chirurgie.* – 1998. – Vol. 123 (4), № 9. – P.368 – 372.
270. Falagas M. E. Risk factors leading to clinical failure in the treatment of intra-abdominal or skin/soft tissue infections / M. E. Falagas, L. Barefoot, J. Griffith [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 1996.- Vol. 15(12).- P. 913–921.
271. Fan S. T. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy / S. T. Fan, E. C. S. Lai, F. P. T. Mok [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 328. – P. 228 – 232.
272. Fang B. W. Changes in proinflammatory cytokines and media and peptide hormones during multiple organ dysfunction syndrome following acute abdominal diseases / B. W. Fang, Q. Qiu, X. Z. Wu [et al.] // *Zhongguo. Wei. Zhong. Bing. Ji. Jiu. Yi. Xue.* – 2003. – Vol. 15, № 1. – P. 19 – 22.
273. Farcas G. Open abdomen in the treatment of necrosis in acute pancreatitis / G. Farcas // *Or. Vol. Hetill.* – 1998. – Vol. 31. – P. 531 – 535.
274. Farkas G. Surgical management and complex treatment of infected pancreatic necrosis: 18-year experience at a single center / G. Farkas, J. Marton, Y. Mandi, L. Leindler // *Surgical. J. Gastrointest. Surg.* – 2006. – Vol. 10. – P. 278-285.

275. Farkas G. Surgical strategy and management of infected pancreatic necrosis / G. Farkas, J. Marton, Y. Mandi, E. Szederkenyi // *Br. J. Surg.* – 1996. – Vol. 83. – P. 930-933.
276. Farthmann E. H. Epidemiology and pathophysiology of intraabdominal infections (IAI) / E. H. Farthmann, U. Schoffel // *Infection.* - 1998.- Vol. 26(5).- P. 329–334.
277. Fedorak I. J. Secondary pancreatic infections: are they distinct clinical entities? / I. J. Fedorak, T. C. Ko, G. Djuricin [et al.] // *Surgery.* -1992. - Vol. 112. – P. 824-830.
278. Felsburg P. J. The active E – rosette test / P. J. Felsburg, R. Edelman // *J. Immunol.* – 1977. – № 118. – P. 62 – 66.
279. Fernandez – del Castillo C. Parenchymnecrose: Infection und andere indikationen fur Debridment und Drainage / C. Fernandez – del Castillo, A. L. Warshaw // *Chirurg.* – 2000. – № 3. – P. 269 – 273.
280. Flint R. Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis / R. Flint, J. A. Windsdor // *Arch. Surg.* - 2004. - Vol. 139. - P. 438-443.
281. Flint R. Trends in the management of severe acute pancreatitis: interventions and outcome / R. Flint, J. Windsor, M. Bonham // *ANZ. J. Surg.* – 2004. – Vol. 74, № 5. – P. 335 – 342.
282. Folsch U. R. Early ERCP and papilotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis / U. R. Folsch, R. Nitsche, R. Ludtke [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1997. – Vol.336, № 4. – P. 237 – 242.
283. Fraser A. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay / A. Fraser, M. Paul, N. Almanasreh [et al.] // *The American journal of medicine.*- 2006.- Vol. 119(11).- P. 970–976.
284. Freeny P. C. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results / P. C. Freeny, E. Hauptmann, S. J. Althaus [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1998. – Vol. 170. P. 969-975.

285. Frossard J. – L., New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans / J. – L. Frossard, A. Hadengue, C. M. Pastor // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 1. – P. 162 – 170.

286. Gandolfi L. The role of ultrasound in biliary and pancreatic diseases / L. Gandolfi, F. Torresan, L. Solmi, A. Puccetti // *Eur. J. Ultrasound.* – 2003. – Vol. 16, № 3. – P. 141 – 159.

287. Garcia–Rodriguez J. A. Antimicrobial resistance in gram–negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programme / J. A. Garcia–Rodriguez, R. N. Jones // *Journal of chemotherapy.*– Florence, 2002.– Vol. 14(1).– P. 25–32.

288. Garg P. K. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis / P. K. Garg, K. Madan, G. K. Pande [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - № 3(2). - P. 159-166.

289. Garnacho–Montero J. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis / J. Garnacho–Montero, J. L. Garcia–Garmendia, A. Barrero–Almodovar [et al.] // *Critical care medicine.*– 2003.– Vol. 31(12).– P. 2742–2751.

290. Garnacho–Montero J. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL–10 polymorphisms in patients with sepsis / J. Garnacho–Montero, T. Aldabo–Pallas, C. Garnacho–Montero [et al.]. // *Critical care.*– 2006.– Vol. 10(4).– P. 111.

291. Gloor B. Changing concepts in the surgical management of acute pancreatitis / B. Gloor, W. Uhl, M. W. Buchler // *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 1999. – № 2. – P. 303 – 315.

292. Gloor B. The role of surgery in the management of acute pancreatitis / B. Gloor, W. Uhl, C. A. Muller, M. W. Buchler // *Can. J. Gastroenterol.* – 2000. – № 3. – P. 136 – 140.

293. Godil A. Endoscopic management of benign pancreatic disease / A. Godil, Y. K. Chen // *Pancreas*. – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 1 – 13.
294. Golub R. Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis / R. Golub, F. Siddiqi, D. Pohl // *J. Gastrointest. Surg.* – 1998.- Vol. 2(6).- P. 496–503.
295. González Rodríguez F. J. Lumbar drainage of a giant retroperitoneal abscess secondary to necrotizing pancreatitis / F. J. González Rodríguez, M. Bustamante Montalvo, R. Alvarez Seoane, J. Potel Lesquereaux // *Cir. Esp.*- 2007.- Vol. 82(6).- P. 369–370.
296. Gukovskaya A. S. (1996) Mechanisms of cell death after pancreatic duct obstruction in the opossum and the rat / A. S. Gukovskaya, P. Perkins, V. Zaninovic // *Gastroenterology*.- 1996.- Vol. 110.- P. 875-884.
297. Gouzi J. L. Drainage percutane des necroses pancreatiques infectees: alternative a la chirurgie / J. L. Gouzi, E. Bloom, C. Julio [et al.] // *Chirurgie*. – 1999. – Vol. 124 (1). – P. 31 – 37.
298. Gouzi J. L. Percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis: an alternative to surgery / J. L. Gouzi, E. Bloom, C. Julio [et al.] // *Chirurgie*. – 1999. – Vol. 124. – P. 31-37.
299. Gramlich L. Acute pancreatitis: practical considerations in nutrition support / L. Gramlich, A. K. Taft // *Curr. Gastroenterol. Rep.*- 2007.- Vol. 9(4).- P. 323–328.
300. Granger J. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators / J. Granger, D. Remick // *Shock*. – 2005. – Vol. 24, Suppl 1. – P. 45-51.
301. Greenberg R. The effects of somatostatin and octreotide on experimental and human acute pancreatitis / R. Greenberg, R. Haddad, H. Kashtan, O. Kaplan // *J. Lab. Med.* – 2000. – Vol. 135, № 2. – P. 112 – 121.
302. Gullo L. Do research with seriousness and perseverance / L. Gullo // *Pancreatology*. – 2007. – Vol. 7(4). – P. 311-313.
303. Gupta R. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative

markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or =6) / R. Gupta, K. Patel, P. C. Calder [et al.] // *Pancreatology*. – 2003. – Vol. 3. – P. 406-413.

304. Gupta S. Subpopulation of human T – lymphocytes / S. Gupta, R. A. Good // *Clin. Immunol.* – 1978. – № 11. – P. 292 – 302.

305. Gurleyik G. The value of Ranson and APACHE II scoring systems, and serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein in the early diagnosis of the severity of acute pancreatitis / G. Gurleyik, O. Z. Cirpici, A. Aktekin, A. Saglam // *Ulus. Travma. Derg.* – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 83 – 88.

306. Gurlich R. The significance of cytokines in the early diagnosis of postoperative intraabdominal sepsis / R. Gurlich, P. Maruna, J. Cermak // *Rozhl. Chir.* – 1998. – Vol. 77, № 4. – P. 146 – 149.

307. Guzman E. A. Intricacies of host response in acute pancreatitis / E. A. Guzman, M. Rudnicki M. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006. – Vol. 202. – P. 509-519.

308. Haga Y. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery / Y. Haga, T. Beppu, K. Doi [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 25, № 12. – P. 1994 – 2000.

309. Haglund U. Intestinal ischemia and shock factors / U. Haglund, O. Lundgren // *Fed. Proc.* – 1978. – Vol. 37. – P. 2729-2733.

310. Hamvas J. Jejunal feeding in necrotizing acute pancreatitis a retrospective study / J. Hamvas, R. Schwab, A. Pap // *Acta. Chir. Hung.* – 1999. – № 2. – P. 177–185.

311. Haney J. C. Necrotizing pancreatitis: diagnosis and management / J. C. Haney, T. N. Pappas // *Surg. Clin. North. Am.* – 2007. – Vol. 87(6). – P. 1431-1446.

312. Haney J. C. Necrotizing pancreatitis: diagnosis and management / J. C. Haney, T. N. Pappas // *Surg. Clin. North. Am.* – 2007. – Vol. 87(6). – P. 1431–1446.

313. Harbarth S. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis / S.

Harbarth, J. Garbino, J. Pugin [et al.] // *The American journal of medicine.*- 2003.- Vol. 115(7).- P. 529–535.

314. Haupt W. Association between preoperative acute phase response and postoperative complications / W. Haupt, W. Hohenberger, R. Mueller [et al.] // *Eur. J. Surg.* – 1997. – Vol. 163, № 1. – P. 39–44.

315. He Q. Acute necrotizing pancreatitis complicated with pancreatic pseudoaneurysm of the superior mesenteric artery: A case report / Q. He, Y. Q. Liu, Y. Liu, Y.S. Guan // *World J. Gastroenterol.*- 2008.- Vol. 28, 14(16).- P. 2612–2614.

316. He Y. M. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: A prospective clinical study / Y. M. He, X. S. Lv, Z. L. Ai [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9.- P. 2619-2621.

317. Hedrick T. L. Duration of antimicrobial therapy for intra-abdominal infections / T. L. Hedrick, R. G. Sawyer // *Infect. Med.* - 2004. - № 21(10). - P. 506-510.

318. Heinrich S. Evidence–based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms / S. Heinrich, M. Schafer, V. Rousson, P. A. Clavien // *Ann. Surg.*- 2006.- Vol. 243(2).- P. 154–168.

319. Ho H. S., Frey C. F. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / H. S. Ho, C. F. Frey // *Arch Surg.*- 1997.- Vol. 132.- P. 487-493.

320. Holland J. Intraoperative splanchnic hypoperfusion, increased intestinal permeability, down-regulation of monocyte class II major histocompatibility complex expression, exaggerated acute phase response, and sepsis / J. Holland, M. Carey, N. Hughes [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2005. – Vol. 190. – P. 393-400.

321. Horton J. W. Oxygen radicals, lipid peroxidation, and permeability changes after intestinal ischemia and reperfusion / J. W. Horton, P. B. Walker // *J. Appl. Physiol.* – 1993. – Vol. 74. – P. 1515-1520.

322. Horvath K. D. A technique for laparoscopic-assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis and pancreatic abscess / K. D. Horvath, L. S. Kao, K. L. Wherry [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1221-1225.

323. Hotz H. G. Intestinal microcirculation and gut permeability in acute pancreatitis: early changes and therapeutic implications / H. G. Hotz, T. Foitzik, J. Rohweder [et al.] // *J. Gastrointesst. Surg.* – 1998. – Vol. 2, № 6. – P. 518–525.

324. Howard T. J. As good as it gets: the study of prophylactic antibiotics in severe acute pancreatitis / T. J. Howard // *As. Ann. Surg.* – 2007.- Vol. 245(5).- P. 684–685.

325. Howard T. J. Declining morbidity and mortality rates in the surgical management of pancreatic necrosis / T. J. Howard, J. B. Patel, N. Zyromski [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2007. – Vol. 11. – P. 43-49.

326. Howard T. J. Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis / T. J. Howard, M. B. Temple // *J. Am. Surg.* - 2002. - № 195. - P. 759-767.

327. Huibregtse K. Endoscopic balloon dilation for removal of bile duct stones: special indications only / K. Huibregtse // *Endoscopy.* – 2001. – Vol. 33, № 7. – P. 620–622.

328. Hungness E. S. Early debridement for necrotizing pancreatitis: is it worthwhile? / E. S. Hungness, B. W. Robb, C. Seeskin [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – Vol. 194. – P. 740-744.

329. Hyle E. P. Lautenbach E. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection / E. P. Hyle, A. D., Lipworth T. E. Zaoutis // *Archives of internal medicine.*- 2005.- Vol. 27,165(12).- P. 1375–1380.

330. Isaji S. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management / S. Isaji, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* - 2006. - № 13(1). - P. 48-55.

331. Isenman R. Characteristics of infection with *Candida* species in

patients with necrotizing pancreatitis / R. Isenman, M. Schwarz, B. Rau [et al.] // *World J. Surg.* - 2002. - № 25. - P. 372-376.

332. Isenmann R. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis / R. Isenmann, B. Rau, H. G. Beger // *Br. J. Surg.* – 1999. – № 86. – P. 1020 – 1024.

333. Isenmann R. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup / R. Isenmann, B. Rau, H. G. Beger // *Pancreas.* – 2001. – Vol. 22. – P. 274-278.

334. Isenmann R. Natural history of acute pancreatitis and the role of infection / R. Isenmann, H. G. Beger // *Bailliere's best practice & research.*- 1999.- Vol. 13(2).- P. 291–301.

335. Isenmann R. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo–controlled, double–blind trial / R. Isenmann, M. Runzi, M. Kron [et al.] // *Gastroenterology.*- 2004.- Vol. 126(4).- P. 997–1004.

336. Isogai M. Cholangitis score: a scoring system to predict severe cholangitis in gallstone pancreatitis / M. Isogai, A. Yamaguchi, T. Harada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2002. – Vol. 9, № 1. – P. 98 – 104.

337. Isogai M. LDH to AST ratio in biliary pancreatitis a possible indicator of pancreatic necrosis: preliminary results / M. Isogai, A. Yamaguchi, A. Hori, Y. Kaneoka // *American Journal of Gastroenterology.* – 1998. – Vol.93, № 3. – P. 363 – 367.

338. Jamdr S. Droterogin alfa (recombinant human activated protein C) in severe acute pancreatitis / S. Jamdr, A. Siriwardena // *Crit. Care.* - 2005. - № 9(4). - P. 321-322.

339. Jaruratanasirikul S. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator–associated pneumonia following administration by 3–hour infusion or bolus injection / S. Jaruratanasirikul, S. Sriwiriyan, J. Punyo // *Antimicrobial agents and chemotherapy.*- 2005.- Vol. 49(4).- P. 1337–1339.

340. Johnson C.D. Double blind, randomized, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis / C. D. Johnson, A. N. Kingsnorth, C. W. Imrie [et al.] // *Gut*. – 2001. – Vol. 48. – P. 62.

341. Jondal M. Surface markers on human T – and B – lymphocytes / M. Jondal, G. Holm // *Journ. Exp. Med.* – 1972. – Vol. 136, № 1. – P. 207–215.

342. Jones Ch. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine – supplemented enteral nutrition / Ch. Jones, T. E. A. Palmer, R. D. Griffiths // *Nutrition*. – 1999. – Vol. 10. – P. 108 – 115.

343. Juvonen P. O. Splanchnic tissue perfusion in acute experimental pancreatitis / P. O. Juvonen, J. J. Tenhunen, A. A. [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 308-314.

344. Kalfarentzos F. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial / F. Kalfarentzos, J. Kehagias, N. Mead [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1997. – Vol. 84. – P. 1665-1669.

345. Kalfarentzos F. Treatment of patients severe acute necrotizing pancreatitis based on prospective evaluation / F. Kalfarentzos, J. Kehagias, S.K. Kakkos [et al.] // *Hepatogastroenterol.* – 1999. – Vol. 14 (7). – P. 3249 – 3256.

346. Kam A. Case report: inappropriate use of percutaneous drainage in the management of pancreatic necrosis / A. Kam, N. Young, G. Markson [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 14 (7). – P. 699 – 704.

347. Knaus W. A. APACHE II: A severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Drapper, D. P. Wagner, J.E. Zimmer // *Critical. Care. Medicine.*-1985.- Vol. 13.- P. 818-829.

348. Karimgani I. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis / I. Karimgani, K. A. Porter, R. E. Langevin, P. A. Banks // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 103. – P. 1636-1640.

349. Kaska M. Pathomorphological changes in microcirculation of pancreas during experimental acute pancreatitis / M. Kaska, B. Pospisilova, D. Slizova // *Hepatogastroenterology*. – 2000. – Vol. 7, №. 3. – P. 253 – 264.

350. Kaiser A. M. Relationship between severity, necrosis and apoptosis in five models of experimental acute pancreatitis / A. M. Kaiser, A. K. Saluja, A. Sengupta // *Am. J. Physiol.*- 1995.- Vol. 269.- P. 1295-1304.

351. Kehlet H. Impact of laparoscopic surgery on stress responses, immunofunction, and risk of infectious complications / H. Kehlet, H. J. Nielsen // *New Horiz.* – 2000. – Vol. 6, Suppl. 2. – P. 80 – 88.

352. Kim D. H., Pickhardt P. J. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis / D. H. Kim, P. J. Pickhardt // *Surg. Clin. North. Am.*- 2007.- vol. 87(6).- P. 1341–1358.

353. Kim Y. T. Medical management of acute pancreatitis and complications / Y. T. Kim // *Korean J. Gastroenterol.* - 2005. - № 46(5). - P. 339-344.

354. Kimmings A.N. Endotoxin, cytokines and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage / A. N. Kimmings, van S. J. Deventer, H. Obertop [et al.] // *Gut*. – 2000. – Vol. 5. – P. 725 – 731.

355. Kimura F. Serum interleukin-6 levels in patients with biliary obstruction / F. Kimura, M. Miyazaki, T. Suwa [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 1999. – Vol. 46, №. 27. – P. 1613 – 1617.

356. Klar E. New pathophysiologic knowledge about acute pancreatitis / E. Klar, J. Werner // *Chirurg*. – 2000. – Vol. 7, № 3. – P. 253 – 264.

357. Koh I. H. Can bacterial translocation to the mesenteric lymph node be correlated with systemic infection? / I. H. Koh, E. F. Montero, R. Keller [et al.] // *Transplant. Proc.* – 1996.- Vol. 56. – P. 1190-1195.

358. Kohut M. The frequency of bile duct crystals in patients with presumed biliary pancreatitis / M. Kohut, A. Nowak, E. Nowakowska-Dulawa [et al.] // *Gastroenterol. Endosc.* – 2001. – Vol. 54, № 1. – P. 37 – 41.

359. Kollef M. H. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients / M. H. Kollef, G. Sherman, S. Ward, V. J. Fraser // *Chest*.- 1999.- Vol. 115(2).- P. 462–474.

360. Kompan L. Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury / L. Kompan, B. Kremzar, E. Gadzijeve, M. Prosek // *Intens. Care Med.* – 1999. – Vol. 25. – P. 157 – 161.

361. Kotani J. Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis / J. Kotani, M. Usami, H. Nomura [et al.] // *Arch. Surg.* – 1999. – Vol. 134.- P. 255-257.

362. Kozarek R. A. Pancreatic endoscopy / R. A. Kozarek // *Endoscopy*.- 2008.- Vol. 40(1).- P. 55–60.

363. Kramer K. M. Prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis: the beginning of an era / K. M. Kramer, H. Levy // *Pharmacotherapy*. - 1999. - № 19(5). - P. 592-602.

364. Kuti J. L. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem / J. L. Kuti, P. K. Dandekar, C. H. Nightingale, D. P. Nicolau // *Journal of clinical pharmacology*.- 2003.- Vol. 43(10).- P. 1116–1123.

365. Kylanpaa-Back M. L. Cellular markers of systemic inflammation and immune suppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis / M. L. Kylanpaa-Back, A. Takala, E. Kemppainen [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 1100-1107.

366. Lankisch P. G. Pharmacological prevention and treatment of acute pancreatitis : where are we now? / P. G. Lankisch, M. M. Lerch // *Dig. Dis.* - 2007. -№ 24(1-2). - P. 148-159.

367. Larvin M. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis / M. Larvin, M. J. McMahon // *Lancet*. – 1989. – Vol. 2. – P. 201-205.

368. Larvin M. Impaired mononuclear phagocyte function in patients with severe acute pancreatitis: evidence from studies of plasma clearance of trypsin and

monocyte phagocytosis / M. Larvin, D. J. Alexander, S. F. Switala, M. J. McMahon // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – Vol. 38. – P. 18-27.

369. Lee H. S. Diagnosis and predicting severity in acute pancreatitis / H. S. Lee // *Korean J. Gastroenterol.* - 2005. - № 46(5). - P. 333-338.

370. Lee T. H. Simultaneous multitransgastric drainage for large and noncontagious pancreatic pseudocysts (with video) / T. H. Lee, H. Park do, S. H. Lee [et al.] // *Gastrointest Endosc.*- 2007.- Vol. 66(6).- P. 1237-1238.

371. Leibovici L. Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis / L. Leibovici, M. Drucker, H. Konigsberger [et al.] // *Scandinavian journal of infectious diseases.*- 1997.- Vol. 29(1).- P. 71–75.

372. Leibovici L. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection / L. Leibovici, I. Shraga, M. Drucker [et al.] // *Journal of internal medicine.*- 1998.- Vol. 244(5).- P. 379–386.

373. Li C. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections / C. Li, X. Du, J. L. Kuti, D. P. // *Nicolau Antimicrobial agents and chemotherapy.*- 2007.- Vol. 51(5).- P. 1725–1730.

374. Li C. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of meropenem in adult patients / C. Li, J. L. Kuti, C. H. Nightingale, D. P. Nicolau // *Journal of clinical pharmacology.*- 2006.- Vol. 46(10).- P. 1171–1178.

375. Li Y. Microcirculatory detection of Toll-like receptor 4 in rat pancreas and intestine / Y. Li, Z. G. Zhou, J. Zhang [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* - 2006. - № 34(1-2). - P. 213-219.

376. Lipsett P. A. Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: mediators, markers, or more of the same? / P. A. Lipsett // *Crit Care Med.* - 2001. – Vol. 29. – P. 1642-1644.

377. Liu H. B. Sphingosine–1–phosphate and its analogue FTY720 diminish acute pulmonary injury in rats with acute necrotizing pancreatitis / H. B. Liu, N. Q. Cui, Q. Wang [et al.] // *Pancreas.*- 2008.- Vol. 36(3).- P. 10–15.

378. Lodise T. P. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia / T. P. Lodise, P. S. McKinnon, L. Swiderski, M. J. Rybak // *Clin. Infect. Dis.*- 2003.- Vol. 1, 36(11).- P. 1418–1423.

379. Lorente L. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli / L. Lorente, L. Lorenzo, M. M. Martin [et al.] // *The Annals of pharmacotherapy.*- 2006.- Vol. 40(2).- P. 219–223.

380. Luiten E. J. , Hop W. C., Lange J. F., Bruining H. A. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis / E. J. Luiten, W. C. Hop, J. F. Lange, H. A. Bruining // *Ann. Surg.*- 1995.- Vol. 222(1).- P. 57–65.

381. Lumsden A. Secondary pancreatic infections / A. Lumsden, E. L. Bradley 3rd. // *Surgery, gynecology & obstetrics.*- 1990.- Vol. 170(5).- P. 459–467.

382. Lytras D. Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? / D. Lytras, K. Manes, C. Triantopoulou [et al.] //

383. MacArthur R. D. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial / R. D. MacArthur, M. Miller, T. Albertson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.*- 2004.- Vol. 15, 38(2).- P. 284–288.

384. Mai G. The conservative management of severe acute pancreatitis // *Acute Pancreatitis Novel Concepts in Biology and Therapy* : [ed. M. Bochler, W. Uhl, H. Friess, P. Malfertheiner] / G. Mai, W. Uhl, C. H. Muller, M. W. Bochler. – Oxford : Blackwell Science Ltd., 1999. – P. 475-485.

385. Makhija R. Cytokine storm in acute pancreatitis / R. Makhija, A. N. Kingsnorth // *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.*- 2002.- Vol. 9.- P. 401-410.

386. Mandi Y. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis / Y. Mandi, G. Farkas, T.

Takacs [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* - 2000. - № 28(1). - P. 41-49.

387. Manes G. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem / G. Manes, I. Uomo, A. Menchise [et al.] // *The American journal of gastroenterology.* - 2006. - Vol. 101(6). - P. 1348–1353.

388. Maravi-Poma E. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem–cilastatin / E. Maravi-Poma, J. Gener, F. Alvarez-Lerma [et al.] // *Intensive care medicine.* - 2003. - Vol. 29(11). - P. 1974–1980.

389. Mareniniva O. A. Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis / O. A. Mareniniva, K. F. Sung, P. Hong [et al.]. // *J. Biol. Chem.* - 2006. - Vol. 281, № 6. - P. 3370-3381.

390. Marik P. E. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis / P. E. Marik, G. P. Zaloga // *BMJ.* - 2004. - № 328. - P. 1407-1413.

391. Marshall J. C. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J. C. Marshall, D. J. Cook, N. V. Christou [et al.] // *Critical care medicine.* - 1995. - Vol. 23(10). - P. 1638–1652.

392. Marshall J. C. The gastrointestinal tract. The " undrained abscess" of multiple organ failure / J. C. Marshall, N. V. Christou, J. L. Meakins // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 218. – P. 111-119.

393. Martinez J. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an update meta-analysis / J. Martinez, C. D. Johnson, J. Sanchez-Paya [et al.] // *Pancreatology.* - 2006. - № 6. - P. 206-209.

394. Maverle J. Current management of acute pancreatitis / J. Maverle, V. Hlouschek, M. M. Lerch // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - № 2(10). - P. 473-483.

395. Mayer J. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications / J. Mayer, B. Rau, F. Gansauge, H. G. Beger // *Gut*.- 2000.- Vol. 47.- P. 546-552.

396. Mayumi T. Management strategy for acute pancreatitis in the JPN Guidelines / T. Mayumi, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *Journal of hepato–biliary–pancreatic surgery*.- 2006.- Vol. 13(1).- P. 61–67.

397. Mazaki T. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis / T. Mazaki // *Ann Surg*.- 2008.- Vol. 247(2).-P. 393–394/

398. Mazaki T. Meta–analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis / T. Mazaki, Y. Ishii, T. M. Takayama // *The British journal of surgery*.- 2006.- Vol. 93(6).- P. 674–684.

399. Mazaki T. Re: early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis / T. Mazaki // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 247(2). - P. 393-394.

400. McClave S. A. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis / S. A. McClave, L. M. Greene, H. L. Snider [et al.] // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 1997. – Vol. 21. – P. 14-20.

401. McKay C. J. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995 / C. J. McKay, S. Evans, M. Sinclair [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1999.- Vol. 86. – P. 1302-1305.

402. Mentula P. Decreased HLA (human leucocyte antigen)-DR expression on peripheral blood monocytes predicts the development of organ failure in patients with acute pancreatitis / P. Mentula, M. L. Kylanpaa-Back, E. Kemppainen [et al.] // *Clin. Sci.- London*, 2003. – Vol. 105. - P. 409-417.

403. Mentula P. Plasma anti- inflammatory cytokines and monocyte human leucocyte antigen-DR expression in patients with acute pancreatitis / P. Mentula, M. L. Kylanpaa, E. Kemppainen [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 178-187.

404. Mikami Y. New strategy for acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy / Y. Mikami, K. Takeda, N. Omura [et

al.] // *Rocz. Akad. Med. Białymst.* - 2005. - № 50. - P. 101-105.

405. Mishra G. Infectious complications of pancreatitis: diagnosis and management / G. Mishra, B. C. Pineau // *Curr. Gastroenterol. Rep.* - 2004. - № 6(4). - P. 280-286.

406. Mithofer K. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis / K. Mithofer, C. Fernandez-del Castillo, M. J. Ferraro [et al.] // *Gastroenterology.* - 1996.- Vol. 110(1).- P. 232–240.

407. Modena J. T. Total enteral nutrition as prophylactic therapy for pancreatic necrosis infection in severe acute pancreatitis / J. T. Modena, L. B. Cevasco, C. A. Basto [et al.] // *Pancreatology.* - 2006. - № 6. - P. 58-64.

408. Modzelewski B. Lipid peroxidation product as prognostic factors in acute necrotizing pancreatitis / B. Modzelewski, A. Janiak // *Pol. Merkuriusz Lek.* - 2005. - № 19(112). - P. 511-513.

409. Montravers P. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy / P. Montravers, R. Gauzit, C. Muller [et al.] // *Clin. Infect. Dis.*- 1996.- Vol. 23(3).- P. 486–494.

410. Mosdell D. M. Antibiotic treatment for surgical peritonitis / D. M. Mosdell, D. M. Morris, A. Voltura [et al.] // *Ann. Surg.* – 1991.- Vol. 214(5).- P. 543–549.

411. Moyshevat I., Mandell E, Tenner S. Antibiotic prophylaxis of pancreatic infection in patients with necrotizing pancreatitis: rational, evidence, and recommendations / I. Moyshevat, E. Mandell, S. Tenner // *Curr. Gastroenterol Rep.* - 2006. - № 8(2). - P. 121 -126.

412. Muller C. A. Role of endogenous glucocorticoid metabolism in human acute pancreatitis / C. A. Muller, M. Vogeser, O. Belyaev [et al.]. // *Crit. Care Med.* - 2006. – Vol. 13. – P. 189-193.

413. Nathens A. B. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis / A. B. Nathens, J. R. Curtis, R. J. Beale [et al.] // *Critical care medicine.*- 2004.- Vol. 32(12).- P. 2524–2536.

414. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report : [data summary from October 1986–April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System] // American journal of infection control.- Vol. 1996.- Vol. 24(5).- P. 380–388.

415. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report : [data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003] // American journal of infection control.- 2003.- Vol. 31(8).- P. 481–498.

416. Naumovski L. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended–spectrum beta–lactamase in isolates from cancer patients / L. Naumovski, J. P. Quinn, D. Miyashiro [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy.- 1992.- Vol. 36(9).- P. 1991–1996.

417. Neoptolemos J. P. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones / J. P. Neoptolemos, D. L. Carr-Locke, N. J. London [et al.] // Lancet. – 1988. – Vol. 2. – P. 979-983.

418. Nordback I. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis: a single-center randomized study / I. Nordback, J. Sand, R. Saaristo, H. Paajanen // Journal of Gastrointestinal Surgery. -2001. - № 5(2). - P. 113-118.

419. Norman J. Interleukin-1 receptor antagonist decreases severity of experimental acute pancreatitis / J. Norman, M. Franz, J. Messina [et al.] // Surgery. – 1995. – Vol. 117. – P. 648-655.

420. Ohge H. An additional dose of cefazolin for intraoperative prophylaxis / H. Ohge, Y. Takesue, T. Yokoyama [et al.] // Surgery today.- 1999.- Vol. 29(12).- P. 1233–1236.

421. Olah A. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate / A. Olah, G. Pardavi, T. Belagyi [et al.] // Nutrition. – 2002. – Vol. 18. – P. 259-262.

422. Olah A. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis / A. Olah,

T. Belgyi, A. Issekutz [et al.] // *Br. J. Surg.* - 2002. - № 89. - P. 1103-1107.

423. Oliva M. E. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem / cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infection / M. E. Oliva, A. Rekha, A. Yellin, J. Pasternak // *BMC Infectious Diseases.* - 2005. - № 5. - P. 77-88.

424. Oliva A. Preventive strategies for septic complications of acute pancreatitis / A. Oliva, G. Pardavi, T. Belgyi, L. Romics Jr. // *Chirurgia (Bucur).*- 2007.- Vol. 102(4).- P. 383–388.

425. O'Reilly D. A. Management of acute pancreatitis / D. A. O'Reilly, A. N. Kingsnorth // *BMJ.* - 2004. - № 328. - P. 968-969.

426. Orlando R. The abdominal compartment syndrome / R. Orlando // *Arch. Surg.* - 2004. - Vol. 139. - P. 415-422.

427. Ortiz–Leyba C. Saving lives in severe sepsis with the help of enteral nutrition / C. Ortiz–Leyba, J. Garnacho–Montero // *Critical care medicine.*- 2007.- Vol. 35(3).- P. 988–989.

428. Osmon S. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa* / S. Osmon, S. Ward, V. J.vFraser, M. H. Kollef // *Chest.*- 2004.- Vol. 125(2).- P. 607–616.

429. Otto W. Efficacy of antibiotic penetration into pancreatic necrosis / W. Otto, K. Komorzycki, M. Krawczyk // *HPB (Oxford).*- 2006.- Vol. 8(1).- P. 43–48.

430. Paterson D. L. Extended–spectrum beta–lactamases: a call for improved detection and control / D. L. Paterson, V. L. Yu // *Clin. Infect. Dis.* – 1999.- Vol. 29(6).- P. 1419–1422.

431. Paterson D. L. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended–spectrum beta–lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory / D. L. Paterson, W. C. Ko, A. Von Gottberg [et al.] // *Journal of clinical microbiology.*- 2001.- Vol. 39(6).- P. 2206–2212.

432. Pearce C. B. Machine learning can improve prediction severity in

acute pancreatitis using admission values of APACHE II score and C-reactive protein / C. B. Pearce, S. R. Gunn, A. Ahmed, C. D. Johnson // *Pancreatology*. - 2006. - № 6. - P. 123-131.

433. Pederzoli P. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem / P. Pederzoli, C. Bassi, S. Vesentini, A. Campedelli // *Surgery, gynecology & obstetrics*.- 1993.- Vol. 176(5).- P. 480–483.

434. Pederzoli P. Retroperitoneal and peritoneal drainage and lavage in the treatment of severe necrotizing pancreatitis / P. Pederzoli, C. Bassi, S. Vesentini [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1990. – Vol. 170. – P. 197-203.

435. Petrov M. S. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition / M. S. Petrov, M. V. Kukosh, N. V. Emelyanov // *Digestive surgery*.- 2006.- Vol. 23(5–6).- P. 336–344.

436. Petrov M. S. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials / M. S. Petrov, H. C. van Santvoort, M. G. Besselink [et al.] // *Ann. Surg.*- 2008.- Vol. 247(2).- P. 250–257.

437. Pezzilli R. Antibiotics prophylaxis in acute pancreatitis: yes or no? / R. Pezzilli // *JOP. J. Pancreas*. - 2004. - № 5(3). - P. 161-164.

438. Pezzilli R. Early activation of peripheral lymphocytes in human acute pancreatitis / R. Pezzilli, M. Maldini, A.M. Morselli-Labate [et al.] // *Clin. Gastroenterol.*- 2003.- Vol. 36.- P. 360-363.

439. Pisano G. Uncommon pathologies discovered during exploratory laparoscopy for malignant diseases / G. Pisano, E. Erdas, S. Licheri [et al.] // *Chir. Ital.*- 2007.-Vol. 59(6)- P. 793–799.

440. Poch B. The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: mediators of local

destruction and activators of inflammation / B. Poch, F. Gansauge, B. Rau [et al.] // FEBS. - 1999. – Vol. 461. – P. 268-272.

441. Pollak M. *Pseudomonas aeruginosa* // Principles and practice of infectious diseases.- [2nd ed.]- [ed. Mandell G. L., Bennet J. E., Dolin R.] / Pollak M. - London : Churchill Livingstone, 1995.- P. 1980–2003.

442. Procop G. W. Cross-class resistance to non-beta-lactam antimicrobials in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* / G. W. Procop, M. J. Tuohy, D. A. Wilson [et al.] // American journal of clinical pathology.- 2003.- Vol. 120(2).- P. 265–267.

443. Pupelis G. Continuous veno-venous haemofiltration in the treatment of severe acute pancreatitis: 6-year experience / G. Pupelis, H. Plaudis, A. Grigane [et al.] // Pancreas.- 2007.- Vol. 35(3).- P. 267–272.

444. Rahman S. H. Increased nitric oxide excretion in patients with severe acute pancreatitis: evidence of an endotoxin mediated inflammatory response? / S. H. Rahman, B. J. Ammori, M. Larvin, M. J. McMahon // Gut. - 2003. - № 52. - P. 270-274.

445. Ranson J. H. Objective early identification of severe acute pancreatitis / J. H. Ranson, K. M. Rifkind, D. F. Roses [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1974. – Vol. 61. – P. 443-451.

446. Rau B. Laboratory markers of severe acute pancreatitis / B. Rau, M. K. Schilling, H. G. Beger // Dig. Dis. – 2004. – Vol. 22. – P. 247-257.

447. Rau B. M. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study / B. M. Rau, E. A. Kemppainen, A. A. Gumbs [et al.] // Ann. Surg. – 2007. – Vol. 245. – P. 745-754.

448. Rau B. M. Role of early multisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis / B. M. Rau, A. Bothe, M. Kron, H. G. Beger // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006.- Vol. 4. – P. 1053-1061.

449. Rau B. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis / B. Rau, U. Pralle, W. Uhl [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 1995. – Vol. 181. – P. 279-288.

450. Rau B. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis / B. Rau, U. Pralle, J. M. Mayer, H. G. Beger // *Br. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85. – P. 179-184.

451. Rau B. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics and outcome in a 19-year, single-center series / B. Rau, A. Bothe, H. G. Beger // *Surgery.* – 2005. – Vol. 138. – P. 28-39.

452. Rau B. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis / B. Rau, G. Steinbach, F. Gansauge [et al.] // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 832-840.

453. Reddy M. S. Morphological and functional outcome after pancreatic necrosectomy and lesser saclavage for necrotizing pancreatitis / M. S. Reddy, S. Singh, R. Singh [et al.] // *Indian. J. Gastroenterol.* - 2007.- Vol. 26(5).- P. 217–220.

454. Renner I. G. Death due to acute pancreatitis / I. G. Renner, W. T. Savage, J. L. Pantoja, V. J. Renner // *Dig. Dis. Sci.* – 1985. – Vol. 30. – P. 1005-1018.

455. Renzulli P. Severe acute pancreatitis: case-oriented discussion of interdisciplinary management / P. Renzulli, S. M. Jakob, M. Tauber [et al.] // *Pancreatology.* - 2005. - № 5(2-3). - P. 145-56.

456. Reszetow J. Biliary versus alcohol-related infected pancreatic necrosis: similarities and differences in the follow-up / J. Reszetow, S. Hash, S. Dobrowolski [et al.] // *Pancreas.*- 2008.- Vol. 35(3).- P. 352-354.

457. Riche F. C. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis / F. C. Riche, B. P. Cholley, M. J. Laisne [et al.] // *Surgery.* - 2003. - № 133(3). - P. 257-262.

458. Rodriguez J. R. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients / J. R. Rodriguez, A.O. Razo, J. Targarona [et al.] // *Ann. Surg.*- 2008.- Vol. 247(2).- P. 294–299.

459. Roehrborn A. The microbiology of postoperative peritonitis / A. Roehrborn, L. Thomas, O. Potreck [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2001.- Vol. 1, 33(9).- P. 1513–1519.

460. Roeyen G. Necrotizing pancreatitis due to poisoning with organophosphate pesticides / G. Roeyen, T. Chapelle, P. Jorens [et al.] // *Acta. Gastroenterol. Belg.*- 2008.- Vol. 71(1).- P. 27–29.

461. Rokke O. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: A prospective randomized clinical trial / O. Rokke, T. B. Harbitz, J. Liljedal [et al.] // *Scandinavian journal of gastroenterology.*- 2007.- Vol. 42(6).- P. 771–776.

462. Roseno M. Multidisciplinary management of acute pancreatitis: a review of 244 cases / M. Roseno, S. Lavadina, L. Calligaris [et al.] // *Ann. Ital. Chir.* - 2004. - № 75(4). - P. 443-453.

463. Rossi F. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) / F. Rossi, F. Baquero, P. R. Hsueh [et al.] // *The Journal of antimicrobial chemotherapy.*- 2006.- Vol. 58(1).- P. 205–210.

464. Runzi M. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses / M. Runzi, W. Niebel, H. Goebell [et al.] // *Pancreas.* – 2005. – Vol. 30. – P. 195-199.

465. Runzi M. The therapy of acute pancreatitis. General guidelines. Working group of the Society for Scientific–Medical Specialties / M. Runzi, P. Layer, M. W. Buchler [et al.] // *Zeitschrift fur Gastroenterologie.*- 2000.- Vol. 38(7).- P. 571–581.

466. Ruokonen E. The effect of dobutamine infusion on splanchnic blood flow and oxygen transport in patients with acute pancreatitis / E. Ruokonen, A.

Uusaro, E. Alhava, J. Takala // *Intensive Care Med.* – 1997. – Vol. 23. – P. 732-737.

467. Saglamkaya U. Penetration of meropenem and cefepim into pancreatic tissue during the course of experimental acute pancreatitis / U. Saglamkaya, M. R. Mas, M. Yasar [et al.] // *Pancreas.*- 2002.- Vol. 24(3).- P. 264–268.

468. Sahin T. Effects of the probiotic agent *Saccharomyces Boulardii* on the DNA damage in acute necrotizing pancreatitis induced rats / T. Sahin, v Aydin, O. Yksel [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.*- 2007.- Vol. 26(8).- P. 653–661.

469. Sainio V. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis / V. Sainio, E. Kemppainen, P. Puolakkainen [et al.] // *Lancet.*- 1995.- Vol. 9, 346(8976).- P. 663–667.

470. Sakai Y. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis / Y. Sakai, A. Masamune, A. Satoh [et al.] // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124. – P. 725-736.

471. Sand J. Probiotics in severe acute pancreatitis / J. Sand, I. Nordback // *Lancet.*- 2008.- Vol. 23, 371(9613).-P. 634–635.

472. Sarr M. G. Acute necrotizing pancreatitis: management by planned, staged pancreatic necrosectomy/debridement and delayed primary wound closure over drains / M. G. Sarr, D. M. Nagorney, P. Mucha [et al.] // *The British journal of surgery.*- 1991.- Vol. 78(5).- P. 576–581.

473. Schiappa D. A. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation / D. A. Schiappa, M. K. Hayden, M. G. Matushek [et al.] // *The Journal of infectious diseases.*- 1996.- Vol. 174(3).- P. 529–536.

474. Seerden T. Regional differences in gastrointestinal motility disturbances during acute necrotising pancreatitis / T. Seerden, B. De Winter, R. Van Den Bossche, A. Herman // *Neurogastroenterol. Motil.* - 2005. - № 17(5). – P. 671-679.

475. Sharma V. K. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis / V. K. Sharma, C. W. Howden // *Pancreas*.- 2001.- Vol. 22(1).- P. 28–31.

476. Sharma V. K. Treatment options for severe sepsis and septic shock / V. K. Sharma, R. P. Dellinger // *Expert review of anti-infective therapy*.- 2006.- Vol. 4(3).- P. 395–403.

477. Skipworth J. R. Acute pancreatitis / J. R. Skipworth, S. P. Pereira // *Curr. Opin. Crit. Care*.- 2008.- Vol. 14(2).- P. 172–178.

478. Slavin J. Antibiotic prophylaxis in severe – what are the facts? / J. Slavin, J. P. Neoptolemos // *Langenbecks arch. Ser.* – 2007. – Vol. 386(2). – P. 155-159.

479. Sotnichenko B. A. Treatment of acute destructive pancreatitis with recombinant interleukin-2 / B. A. Sotnichenko, E. V. Markelova, S. V. Salienko // *Khirurgiia*.- M., 2005. - № 5. - P. 20-22.

480. Spanu T. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs / T. Spanu, F. Luzzaro, M. Perilli [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*.- 2002.- Vol. 46(1).- P. 196–202.

481. Stanten R. Comprehensive management of acute necrotizing pancreatitis and pancreatic abscess / R. Stanten, C. F. Frey // *Arch. Surg*.- 1990.- Vol. 125(10).- P. 1269–1274.

482. Steffen E. K. Relationship between cecal population levels of indigenous bacteria and translocation to the mesenteric lymph nodes / E. K. Steffen, R. D. Berg // *Infect. Immun.* – 1983. – Vol. 39. – P. 1252-1259.

483. Steinberg W. Acute pancreatitis / W. Steinberg, S. Tenner // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 1198-1210.

484. Stetsiouk O. U. Antimicrobial susceptibility of bacteria causing complicated intra-abdominal infections / O. U. Stetsiouk, D. V. Galkin, E. L. Ryabkova [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.*- 2003.- Vol. 9(6).- P. 979.

485. Swank G. M. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes / G. M. Swank, F. A. Deitch // *World. J. Surg.* – 1996. – Vol. 20. – P. 411-417.

486. Sweeney K. J. Serum antigen(s) drive the proinflammatory T cell response in acute pancreatitis / K. J. Sweeney, M. R. Kell, C. Coates [et al.] // *Br. J. Surg.* -2003. – Vol. 90. – P. 313-319.

487. Szanto Z. Selective bowel decontamination / Z. Szanto, I. Pulay, L. Kotsis, T. Dinka // *Orv. Hetil.* - 2006. - № 147(14). - P. 643-647.

488. Takeda K. JPN guidelines for management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis / K. Takeda, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* - 2006. - № 13(1). - P. 42-47.

489. Takeda K. Surgical aspects and management of acute necrotizing pancreatitis: recent results of a cooperative national survey in Japan / K. Takeda, S. Matsuno, M. Sunamura, M. Kobari // *Pancreas.* – 1998. – Vol. 16. – P. 316-322.

490. Tam V. H. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa* / V. H. Tam, A. N. Schilling, S. Neshat [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.*- 2005.- Vol. 49(12).- P. 4920–4927.

491. Tao H. Q. Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis: experience from a medical center in China / H. Q. Tao, J. X. Zhang, S. C. Zou // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 919-921.

492. Tenner S. Antibiotics in patients with pancreatic necrosis : the controversy continues / S. Tenner // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102(5). – P. 1127-1128.

493. Traverso L. W. Interventional management of peripancreatic fluid collections / L. W. Traverso, R. A. Kozarek // *Surg. Clin. North. Am.* – 1999.- Vol. 79. – P. 745-757.

494. Traverso L. W. The state of the highest level of evidence: an overview of systematic reviews of pancreaticobiliary disease customized for the

gastroenterologist and GI surgeon / L. W. Traverso // *J. Gastrointest. Surg.*- 2008.- Vol. 12(4).- P. 617–619.

495. Triantopoulou C. Computed tomography versus Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score in predicting severity of acute pancreatitis: a prospective, comparative study with statistical evaluation / C. Triantopoulou, D Lytras., P. Maniatis [et al.] // *Pancreas.*- 2007.- Vol. 35(3).- P. 238–242.

496. Uhl W. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis / W. Uhl, A. Warshaw, C. Imrie [et al.] // *Pancreatology.*- 2002.- Vol. 2(6).- P. 565–573.

497. Uhl W. Infections complicating pancreatitis: diagnosing, treating, preventing / W. Uhl, R. Isenmann, M. W. Buchler // *New horizons.*- 1998.- Vol. 6 (2 Suppl).- P. 72–79.

498. Uhl W. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis / W. Uhl, M. Buchler, P. Malfertheiner [et al.] // *Pancreas.* – 1991. – Vol. 6. – P. 253-259.

499. Uomo G. Antibiotic treatment in acute pancreatitis/ G. Uomo // *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* - 2005. - № 50. - P. 116-121.

500. Valles J. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival / J. Valles, J. Rello, A. Ochagavia [et al.] // *Chest.*- 2003.- Vol. 123(5).- P. 1615–1624.

501. Vincent J. L. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22. – P. 707-710.

502. Wang X. D. Alterations in intestinal function in acute pancreatitis in an experimental model / X. D. Wang, Q. Wang, R. Andersson, I. Ihse // *Br. J. Surg.* – 1996. – Vol. 83. – P. 1537-1543.

503. Wenger F. A. Effects of octreotide in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis in rats / F. A. Wenger, M. Kilian, I. Heukamp [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.*- 2007.- Vol. 22(11).- P. 1872–1876.

504. Werner J. Infectious complications in necrotizing pancreatitis / J. Werner, M. W. Büchler // *Zentralbl. Chir.* – 2007. – Vol. 132(5). – P. 433-437.

505. Widdison A. L. Immune function early in acute pancreatitis / A. L. Widdison, S. Cunningham // *Br. J. Surg.* – 1996. – Vol. 83. – P. 633-636.

506. Wilson C. Fatal acute pancreatitis / C. Wilson, C. W. Imrie, D. C. Carter // *Gut.* – 1988. – Vol. 29. – P. 782-788.

507. Windsor A. C. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis / A. C. Windsor, S. Kanwar, A. G. Li [et al.] // *Gut.* – 1998. – Vol. 42. – P. 431-435.

508. Windsor J. A. Role of serum endotoxin and antiendotoxin core antibody levels in predicting the development of multiple organ failure in acute pancreatitis / J. A. Windsor, K. C. Fearon, J. A. Ross [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1993. – Vol. 80. – P. 1042-1046.

509. Wittel U. A. Taurocholate-induced pancreatitis: a model of severe necrotizing pancreatitis in mice / U. A. Wittel, T. Wiech, S. Chakraborty [et al.] // *Pancreas.*- 2008.- Vol. 36(2).- P. 9–21.

510. Working Party of the British Society of Gastroenterology AoSoGBaI, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland.- [Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis] // *Gut.*- 2005.- Vol. 54, Suppl 3.- P. 1–9.

511. Wyncoll D. L. The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature / D. L. Wyncoll D. L. // *Intensive Care Med.*- 1999.- Vol. 25(2).- P. 146-156.

512. Yamenel L. The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis / L. Yamenel, M. R. Mas, B. Comert [et al.] // *Critical Care.* - 2005. - № 9. - P. 184-190.

513. Yonetci N. Is procalcitonin a reliable marker for the diagnosis of infected pancreatic necrosis? / N. Yonetci, U. Sungurtekin, N. Orue, M. Yilmaz // ANZ J. Surg. - 2004. - № 74(7). - P. 591-595.

514. Young D. M. An epidemic of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* soft tissue infections among medically underserved patients / D. M. Young, H. W. Harris, E. D. Charlebois [et al.] // Arch. Surg. - 2004. - Vol. 139. - P. 947-953.

515. Yousaf M. Management of severe acute pancreatitis / M. Yousaf, K. McCallion, T. Diamond // Br. J. Surg. - 2003. - № 90. - P. 407-420.

516. Zaragoza R. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit / R. Zaragoza, A. Artero, J. J. Camarena [et al.] // Clin. Microbiol. Infect.- 2003.- Vol. 9(5).- P. 412–418.

517. Z'Graggen W. J. Pancreatic necrosis infection due to *Lactobacillus paracasei* in an immunocompetent patient / W. J. Z'Graggen, H. Fankhauser, F. Lammer [et al.] // Pancreatology. - 2005. -№ 5(1). - P. 108-109.

518. Zhou M. Establishment of an infected necrotizing pancreatitis model by retrograde pancreatic duct injection of sodium taurocholate and *E. coli* in rats / M. Zhou, Q. Zhang, Q. Zeng [et al.] // J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.- 2008.- Vol. 28(1).- P. 73–76.

519. Zhou Z. G. Laparoscopic management of severe acute pancreatitis / Z. G. Zhou, Y. C. Zheng, Y. Shu [et al.] // Pancreas. – 2003. – Vol. 27. – P. 46-50.

Таблиця 5.12

Залежність протікання НП та тактикою лікування

Варіанти протікання	Консервативна терапія				Консервативна терапія +ВАІТ			
	ДНП	КНП	СтНП	Всього	ДНП	КНП	СтНП	Всього
Асептичний	19 (65,5%)	4 (20%)	–	23* (39,7%)	16 (100%)	4 (50%)	-	20 (66,7%)
Інфікований	10 (34,5%)	7 (35%)	1 (11,1%)	18* (31%)	-	3 (37,5%)	4 (66,7%)	7* (23,3%)
Прогресуючий	–	9	8	17* (29,3%)	-	1 (12,5%)	2 (33,3%)	3* (10%)
Летальність	-	9	7	16* (27,6%)	-	2 (25%)	2 (33,3%)	4* (13,3%)
Всього	29	20	9	58	16	8	6	30

Таблиця 5.8

Зміни клітинних показників імунітету в залежності від виду інтенсивної терапії

Показники	Одиниці виміру	1	2	3	4	5
		Здорові донори	Хворі			
			До лікування	Базова терапія	Базова терапія+ Імунокорекція	Базова терапія Імунокорекція+ПФ
TNF α	пкг/мл	65,7 \pm 9,7	439,5 \pm 58,8*1	247,8 \pm 33,2*1,2	201,1 \pm 23,3*1,2	145,1 \pm 35,2*1-4
IL-1 β	пкг/мл	1388,6 \pm 390,7	2832,6 \pm 321,2*1	2388,6 \pm 335,4*1	1929,0 \pm 166,4*1	1230,2 \pm 155,3*2-3
IL-6	пкг/мл	87,9 \pm 23,4	234,2 \pm 61,2*1	146,0 \pm 34,3*1,2	95,4 \pm 22,1*2,3	99,1 \pm 13,2*2,3
IL-8	пкг/мл	182,4 \pm 19,5	235,0 \pm 7,1*1	221,8 \pm 12,8*1	208,7 \pm 14,7*2	179,3 \pm 16,0*2,3
КСФ	пкг/мл	192,5 \pm 14,9	560,0 \pm 12,5*1	598,1 \pm 24,6*1	492,1 \pm 34,6*1	334,8 \pm 39,2*1-4
IL-4	пкг/мл	96,0 \pm 11,5	533,2 \pm 94,7*1	168,3 \pm 41,0*1,2	103,2 \pm 33,1*2,3	88,8 \pm 11,3*2-4
IL-10	пкг/мл	25,2 \pm 4,0	28,2 \pm 2,0	100,0 \pm 16,2*1,2	31,7 \pm 6,0*3	51,3 \pm 4,4*1-4

Таблиця 5.7

Зміни клітинних показників імунітету в залежності від виду інтенсивної терапії

Показники		Одини- ці виміру	Здорові донори	Хворі			
				До лікування	Базова терапія	Базова терапія + Імунокорекція	Базова терапія +Імунокорекція+ПФ
Фагоцитарна активність нейтрофілів	ФП	%	60,1±2,3	30,3±1,8* ₁	21,1±2,4* _{1,2}	50,3±5,6* ₁₋₃	58,7±6,3* _{2,3}
	ФЧ	абс.	11,2±0,5	9,4±0,2* ₁	3,1±0,2* _{1,2}	10,2±0,3* _{2,3}	12,8±0,9* ₂₋₄
	ІАФ	–	6,7±0,4	2,8±0,1* ₁	0,7±0,2* _{1,2}	5,1±0,5* ₁₋₃	7,5±1,2* ₂₋₄
Активність кисне- залежних механізмів	НСТ-сп.	%	18,7±3,5	21,3±2,2	11,0±1,5* _{1,2}	15,3±2,1* _{2,3}	18,8±1,9* _{2,3}
	НСТ-ст.	%	42,6±1,8	62,4±1,3* ₁	20,8±4,3* _{1,2}	41,4±4,4* _{2,3}	35,5±5,2* _{2,3}
	ФРН	%	23,9±2,2	41,1±4,2* ₁	9,8±1,2* _{1,2}	26,1±3,8* _{2,3}	16,7±1,2* ₁₋₄
	ІСН	–	2,3±0,3	2,9±0,1* ₁	1,9±0,4* ₂	2,7±0,7* ₂	1,9±0,2* ₂

Примітки: (тут та в подальшому)

- * - $p < 0,05$ по відношенню до здорових донорів
- 1 - $p < 0,05$ по відношенню показників базової терапії до лікування;
- 2 - $p < 0,05$ по відношенню показників базової терапії до здорових донорів;
- 3 - $p < 0,05$ по відношенню показників базової терапії з імунокорекцією до здорових донорів до показників до лікування і до базової терапії;
- 4 - $p < 0,05$ по відношенню показників базової терапії з імунокорекцією та плазмаферезом до здорових донорів до показників до лікування і до базової терапії