

ПСОЦЬКИЙ ОЛЕГ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 616.37-002-036.11-089+617-022-084-08

**ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВТОРИННОЇ ПАНКРЕАТИЧНОЇ
ІНФЕКЦІЇ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ТЯЖКИЙ
ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ**

(клініко-експериментальне дослідження)

14.01.03 – хірургія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків- 2003

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті загальної та невідкладної хірургії АМН України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Бойко Валерій Володимирович,
Інститут загальної та невідкладної хірургії АМН України, директор,
Харківський державний медичний університет,
завідувач кафедри госпітальної хірургії

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Копчак Володимир Михайлович,
завідуючий відділом хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії
жовчних проток Інституту хірургії та трансплантології АМН України

доктор медичних наук, професор Дуденко Володимир Григорович, професор
кафедри факультетської хірургії Харківського державного медичного
університету МОЗ України

Провідна установа:

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра
факультетської хірургії та хірургії інтернів

Захист відбудеться “ 22 ” січня 2004 р. о 13-30 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 при Харківському державному
медичному університеті МОЗ України (61022, м.Харків, пр.Леніна,4, тел. 40-26-27).

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

Автореферат розісланий “ 18 ” грудня 2003 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук

Ягнюк А.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гострий панкреатит (ГП) є однією з актуальних проблем сучасної хірургії, кількість хворих збільшується щорічно й у 2001-2002 р.р. в Європі, згідно зі статистичними даними, відзначалося 20-70 випадків захворювання на 100 тис. населення (Бойко В.В. та співавт., 2002; Slavin J. et al., 2001). Приблизно у 20-30% хворих спостерігається важкий перебіг захворювання через ранню (токсичну) чи пізню (септичну) поліорганну недостатність, пов'язану з реалізацією цитокінів, інтегринів, бактерій і їхніх токсинів та інших пошкоджуючих факторів (Гельфанд Б.Р. и соавт., 2000; Криворучко І.А., 1997; Maher O. Osman, Steen L.Jensen., 1999; Steinberg W., Tenner S., 1994).

Роль хірургічної операції при важкому ГП залишається предметом дискусій (Козлов В.А. и соавт., 1995; Криворучко І.А., 2001; Нестеренко Ю.А. и соавт., 1995; Савельев В.С. и соавт., 1996, 2000; Шалимов А.А. и соавт., 1994, 2000; Liu C. L. et al., 1997), а результати операцій при розповсюдженому панкреонекрозі досить незадовільні, післяопераційна летальність досягає 40-80% (Пугаев А.В. и соавт., 1996; Савельев В.С. и соавт., 1996, 2000; Филимонов М.И. и соавт., 1997, 2000). У даний час основною проблемою є своєчасна діагностика і лікування вторинної панкреатичної інфекції (ВПІ), тому що при її розвитку спостерігаються найбільш несприятливі результати лікування (Acosta J. M. et al., 1997; Beger H. G. et al., 1997; Buchler M.W. et al., 2000). Використання черезшкірної тонкоіголкової пункції під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) чи комп'ютерної томографії (КТ) є «золотим стандартом» для підтвердження діагнозу ВПІ (Ranson J. H. S., 1997), але розробка прогностичних клініко-лабораторних критеріїв розвитку ВПІ є актуальною проблемою (Савельев В.С. и соавт., 2000; Buchler M.W. et al., 2000; Rau V. et al., 1997).

Питанням профілактики й лікування ВПІ у хворих на тяжкий ГП приділяється велика увага, тому що саме її розвиток призводить до септичної поліорганної недостатності у 40-70% хворих, а летальність досягає 80-100% при неефективному комплексному лікуванні (Бойко В.В. та співавт., 2002; Брискин Б.С. и соавт., 2000; Beger H.G. et al., 1997). Тому дослідження механізмів розвитку ВПІ, удосконалення існуючих і розробка нових підходів до хірургічного лікування цієї категорії хворих не втратили своєї актуальності і в даний час (Савельев В.С. и соавт., 2000; Beger H. G. et al., 1997; Maher O. Osman, Steen L.Jensen., 1999). За даними літератури не має однозначного погляду як на роль головного комплексу гістосумісності (HLA) у забезпеченні генетичного контролю імунної відповіді при взаємодії різних клітинних елементів, що реалізують цю відповідь при асептичному панкреонекрозі та при розвитку ВПІ, а також на роль молекул адгезії, що забезпечують міжклітинні взаємодії (Abbassi O. et al., 1993; Abou-Assi S. et al., 2000; Bhatia M. et al., 2000). Мають потребу в удосконаленні існуючі способи профілактики токсичної й септичної поліорганної недостатності, а також розробка більш ефективних хірургічних підходів до комплексного лікування хворих на тяжкий ГП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної НДР Інституту загальної та невідкладної хірургії АМН України ВН.4.2000 «Обґрунтувати системи лікувальних заходів для профілактики синдрому поліорганної дисфункції в хворих із перитонітом, панкреонекрозом та гострою кишковою непрохідністю» (№ державної реєстрації 0100U003486).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на важкий ГП шляхом розробки комплексу лікувальних заходів, спрямованих на профілактику й ефективне лікування вторинної панкреатичної інфекції з урахуванням виявлених механізмів її розвитку.

Для досягнення мети визначені наступні задачі:

1. Провести аналіз прогностичних факторів перебігу ГП і установити найбільш ефективні з них щодо ідентифікації хворих з високим ризиком виникнення вторинної панкреатичної інфекції.

2. Визначити характер змін макрофагів легень, кишечника й печінки при експериментальному ГП та встановити роль цих змін в етапності розвитку поліорганних порушень.

3. Визначити типи імунних порушень та роль системи HLA I і II класу в генетичному контролі імунної відповіді, а також визначити рівень експресії поверхневих рецепторів моноцитів (HLA DR+) та молекул адгезії (ICAM-1, ICAM-3) у хворих при асептичному панкреонекрозі та при розвитку вторинної панкреатичної інфекції.

4. Удосконалити існуючі і розробити нові методи профілактики й ефективного комплексного лікування вторинної панкреатичної інфекції.

5. Дати порівняльну характеристику традиційного й розробленого лікувально-тактичного підходу.

Об'єкт дослідження: хворі на важкі форми гострого панкреатиту.

Предмет дослідження: Діагностична і лікувальна тактика у хворих на важкий гострий панкреатит.

Методи дослідження: Розв'язування поставлених задач проводилось за допомогою загальноклінічних, біохімічних, імунологічних, імуноферментних, цитологічних, бактеріологічних, морфологічних, ендоскопічних та ультразвукового (УЗД) досліджень, а також комп'ютерної томографії.

Наукова новизна. Робота є комплексним дослідженням, у якому виявлені нові патогенетичні закономірності розвитку ВПІ у хворих із важким ГП, запропоновані способи її профілактики й лікування.

Розроблено спосіб прогнозування гострого панкреатиту за найбільш прогностично значущими показниками при розвитку ВПІ є рівні ІЛ-8, С-реактивного білку та ступінь тяжкості хворого за шкалою АРАСНЕ II («Спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту», заявка на патент України № 2003054155 від 8.05.2003 р.). Запропоновано новий спосіб імуномодельюючої терапії, який полягає у діагностиці відбиття системної запальної реакції шляхом визначення у сироватці крові хворого рівню ІЛ-8 і її блокування при виявленні інфікованого

панкреонекрозу (позитивний висновок про видачу деклараційного патенту України від 06.11.2003 р. на винахід «Спосіб імуномодельючої терапії» за заявкою № 2003054368 від 15.05.2003 р.). Доведено, що використання мініінвазивних ендоскопічних втручань і деескалаційний підхід до вибору стартового режиму системної антибактеріальної профілактики й терапії у хворих на тяжкий гострий панкреатит дозволяє домогтися найбільш сприятливих результатів лікування (позитивний висновок про видачу деклараційного патенту України від 09.09.2003 р. на винахід «Спосіб мобілізації підшлункової залози» за заявкою №20021210161 від 13.10.2003), що дозволяє здійснювати адекватну декомпресію і санацію заочеревинної клітковини як при асептичному, так й при інфікованому великомасштабному панкреонекрозі та спосіб лікування панкреатичного абсцесу шляхом його санації, пневмопресії залишкової порожнини і проведення етапних ендоскопічних некрсеквестретомиї (позитивний висновок про видачу деклараційного патенту України від 07.11.2003 р. на винахід «Спосіб лікування панкреатичного абсцесу» за заявкою №20021210161 від 13.10.2003).

Практична значимість отриманих результатів. Визначення концентрацій гострофазових показників запалення (ІЛ-8, С-реактивний білок) у системному кровотоці разом зі шкалою АРАСНЕ II в динаміці лікування хворих на важкий ГП дозволяє виділити групу хворих з високим ризиком розвитку ВПІ. Запропоновані способи прогнозування перебігу хвороби, імунокорекції і хірургічного лікування дозволили знизити не тільки летальність при асептичному панкреонекрозі, але й імовірність розвитку ВПІ у цієї категорії хворих.

Результати дослідження впроваджені в роботу хірургічних відділень Харківської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, 26-ї і 2-ї лікарень м. Харкова та у хірургічних відділеннях Інституту загальної та невідкладної хірургії АМН України, а деякі положення роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі госпітальної хірургії Харківського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто визначено мету і задачі дослідження. Здобувач провів аналіз фактичного матеріалу і зробив його статистичну обробку, самостійно моделював на щурах панкреонекроз та проводив забір матеріалу для морфологічних досліджень. Значна частина оперативних втручань (до 75%) виконана самостійно чи при його особистій участі. Спільно зі спеціалістами ультразвукової та ендоскопічної діагностики виконував інструментальні обстеження хворих; спільно з патоморфологами виконував морфологічні дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації повідомлені і обговорені на засіданні Харківського обласного наукового товариства хірургів (2002); на науково-практичній конференції хірургів (Київ, 2003); 7-му Міжнародному конгресі з ендоскопічної хірургії (Москва, 2003); на засіданні Вченої ради Інституту загальної й невідкладної хірургії АМН України (2003).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них 1 монографія (у співавторстві), 5 статей у журналах, що входять до переліку затвердженому ВАК України (у співавторстві), та 1 тези.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація викладена на 175 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел. Текст ілюстрований 25 таблицями і 24 рисунками, що складає 12 сторінок. Список літератури включає 266 найменувань (104 - вітчизняних та 162 – іноземних джерел) та складає 25 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Робота носить клініко-експериментальний характер. Експериментальні дослідження проведені на 28 щурах-самцях лінії Вістар масою 200 ± 25 г. Щурів оперували в асептичних умовах під наркозом кетаміну (10 мг/100г в/м). Індукцію гострого експериментального панкреонекрозу (ГЕП) робили за методикою Криворучко І.А. та співавт. (1999). Усі експериментальні тварини розподілені на дві групи: першу групу склали 8 щурів, у яких моделювали ГЕП, вивчали структурні зміни підшлункової залози і летальність через 24 години, а другу групу склали 20 щурів, що вижили, з ГЕП (по 4 у кожній серії дослідів), у яких через 2, 6, 12 і 24 години вивчали ультраструктурні зміни макрофагів легень, кишечника і печінки. Електронно-мікроскопічні дослідження макрофагів легень, кишкових макрофагів і зернистих макрофагів печінки вивчали за допомогою електронного мікроскопа “ЕОМ - 100БР” (Росія).

Клінічний розділ роботи включає ретроспективні й проспективні дослідження, проведені у 134 хворих з важким гострим панкреатитом (критерії Ranson's ≥ 3), що знаходилися на лікуванні у Харківській міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги та в Інституті загальної і невідкладної хірургії АМН України у 1997-2002 р.р. У відповідності із задачами дослідження хворі розподілені на дві клінічні групи: перша (група порівняння) – 66 чол., у яких проведено аналіз надання лікувальної допомоги; друга (основна) – 68 чол., у яких був використаний індивідуалізований лікувально-тактичний підхід із застосуванням етапної оцінки важкості перебігу основного патологічного процесу, діагностики, профілактики і хірургічного лікування вторинної панкреатичної інфекції. Розподіл хворих за формою захворювання проводили відповідно до класифікації ГП, запропонованої Н.Г. Veger (1991) та визнаною всесвітнім симпозиумом в Атланті у 1992 році.

Контрольні лабораторні дослідження виконані у 15 чоловік (донори).

Діагностична програма у хворих на ГП, крім загальноклінічних аналізів крові і сечі, включала біохімічні, імунологічні, імуноферментні і бактеріологічні дослідження. У динаміці обстеження хворих проводили оцінку важкості стану ГП по шкалі Ranson (1974) і APACHE II (1985); визначення С-реактивного білку у

сироватці крові за допомогою тест-системи фірми CORMAY (Швейцарія) для напівкількісного аналізу, а також ІЛ-8 у сироватці крові ІФА (розробник ТОО "Протеиновый контур", Санкт-Петербург). У пробах артеріальної й венозної крові визначали показники кислотно-лужного стану за допомогою кислотно-лужного аналізатора АВС – 1 "Radiometer" (Данія). Визначали рівень Т-лімфоцитів (CD3), їх субпопуляцій (CD4, CD8) та В-лімфоцитів (CD22) непрямим імунофлюоресцентним методом шляхом фарбування клітин з використанням моноклональних CD-антитіл та FITC-кон'югованих козячих антитіл до мишачих імуноглобулінів (виробник "Сорбент", Москва, Росія). Підрахунок позитивних клітин проводили за допомогою флуоресцентного мікроскопа (набір специфічних моноклональних антитіл Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е.Кавецького НАН України). Визначали експресію поверхневих рецепторів (HLA DR+) моноцитів та молекул адгезії (ICAM-1 (CD54), ICAM-3 (CD50)), а дослідження проводили з використанням непрямого імунофлюоресцентного методу за допомогою мічених FITC-антитіл (набір специфічних моноклональних антитіл Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е.Кавецького НАН України). Фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові визначали за здатністю зв'язування поверхневими рецепторами поглинальної та переварювальної функції клітин відносно мікробної тест-культури. Фарбування проводили за Романовським-Гимза (набір специфічних моноклональних антитіл Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е.Кавецького НАН України). Препарати переглядали під мікроскопом при збільшенні 1000 в імерсійній системі, рахували 200 клітин і робили розрахунок показників фагоцитозу. Тип імунних порушень у хворих оцінювали відповідно до класифікації ВООЗ (1987). Для типування лімфоцитарних ізоантигенів I і II класів HLA лімфоцити тестувались стандартним HLA-набором (Інститут гематології, Санкт-Петербург, Росія) специфічних алоантитіл, що вибірково реагують з одним чи декількома HLA – антигенами. Позитивний результат оцінювали за числом профарбованих лімфоцитів.

Для бактеріологічних досліджень під час операції робили забір матеріалу, а дослідження проводили відповідно до рекомендацій В.С.Савельєва та співавт. (2000). Крім того, у всіх хворих оцінювали наявність SIRS (синдрому системної загальної відповіді) (ACCP/SCCM Consensus Conference Conmmitee, 1991) і MODS (синдрому множинної дисфункції органів) за Zimmerman J.E. і співавт. (1996), а також розвиток гнійно-септичних ускладнень та рівень післяопераційної летальності.

Для виконання лапароскопії використовували набір інструментів фірми «Карл Шторц» (Німеччина); для гастродуоденоскопії, ретроградної холангіографії і ендоскопічної папілотомії – фіброволоконний відеоендоскоп Fujinon EVE W-88A «Японія»; ЯМРКТ виконували на апараті «Somatom CR» фірми «Siemens» (Німеччина)

Результати дослідження обробляли на комп'ютері «Intel-Pentium III» з використанням пакета прикладних статистичних програм "Біостатистика" (Москва, Росія). Вірогідність розходжень параметрів визначалася за критерієм Ст'юдента (t), а якісний аналіз між групами здійснювали за критерієм χ^2 для аналізу таблиць сполученості.

Результати дослідження. Найбільш часто у хворих першої й другої груп спостерігався неінфікований панкреонекроз (відповідно 63,7% і 80,9%). Як у першій, так і у другій клінічній групах найбільше часто зустрічався алкогольний ГП (відповідно 57,6% і 60,3%), біліарний - у 36,4% і 35,3% і ідіопатичний - у 6,4% і 4,4% спостережень (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні критерії у хворих на важкий ГП

Ознака	Перша група (n=66)	Друга група (n=68)	p
Вік (медіана, ранг)	47,5 (16-78)	49,5 (23-76)	0,5
Критерії Ranson (медіана, (ранг))	5 (3-6)	8 (4-10)	0,003
APACHE II, 24 час (медіана, (ранг))	12 (3-18)	16 (7-27)	0,02
APACHE II, 48 час (медіана, (ранг))	9 (1-15)	13,5 (3-18)	0,03
SIRS	66 (100%)	68 (100%)	0,5
Шок	11 (16,6%)	13 (CAPut!?,1 %)	0,1
MODS, у тому числі:	21 (31,8%)	23 (33,8%)	0,2
респіраторний дістрес-синдром дорослих	12	14	
дисфункція серцево-судинної системи	4	4	
дисфункція печінки й нирок	2	2	
дисфункція системи гемостазу	1	0	
дисфункція центральної нервової системи	2	3	
Інотропна підтримка	15 (22,7%)	CAPut!?(27, 9%)	0,1
Вентиляційна підтримка	17 (25,6%)	20 (29,4%)	0,7
Алкогольний ГП	38 (57,6%)	41 (60,3%)	0,8
Біліарний ГП	24 (36,4%)	24 (35,3%)	0,6
Ідіопатичний ГП	4 (6,1%)	3 (4,4%)	0,1

$\chi^2=1,511$, $p=0,825$

У хворих основної групи діагностика, об'єктивна оцінка перебігу ГП та вибір лікувальної тактики складала три етапи (рис. 1).

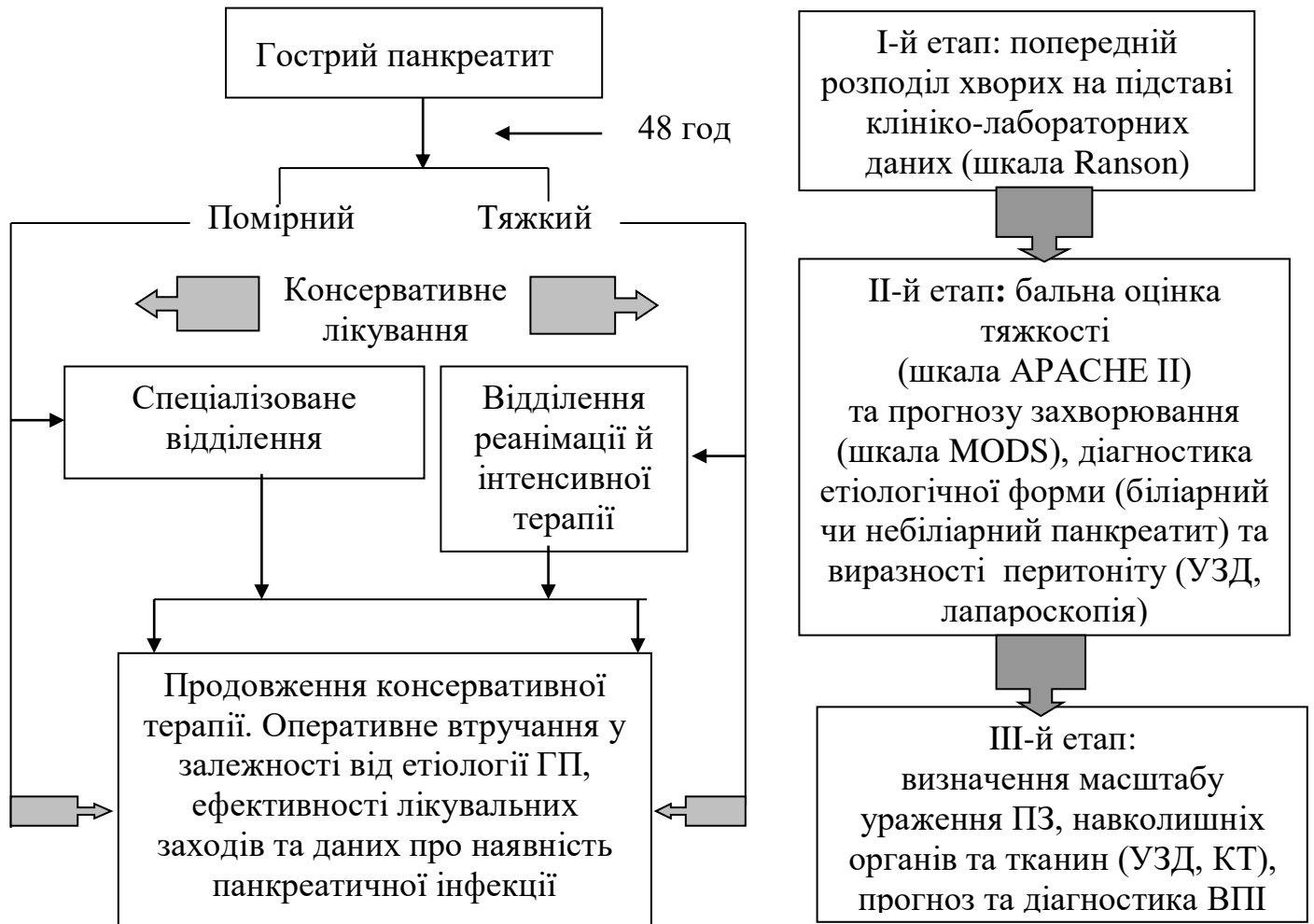


Рис. 1. Діагностика, оцінка тяжкості й лікувальна тактика при ГП

Клінічні дані у обстежених хворих обох груп не дозволяли вірогідно судити про розвиток у них ВПІ. Це було пов'язано з тим, що в більшості випадків клінічна картина при розвитку ВПІ нашаровувалася на симптоматику панкреатогенного інфільтрату, тобто у більшості випадків було неможливо вірогідно розмежувати у хворих асептичний некроз ПЗ і розвиток ВПІ.

Аналіз змін середніх значень критеріїв SIRS, більшості біохімічних показників та рівень середніх молекул сироватки крові у процесі комплексного лікування хворих на важкий ГП свідчили лише про тяжкість перебігу основного патологічного процесу, а досліджувані показники у перші 2 тижні захворювання вірогідно не розрізнялися як при асептичному некрозі ПЗ, так і при розвитку у хворих ВПІ. Серед досліджуваних показників тільки шкала APACHE II, рівень СРБ і ІЛ-8 у сироватці крові хворих були прогностично значимими при розвитку ВПІ на 10-21-й день

перебігу захворювання, особливо повторне підвищення рівня СРБ (>150 мг/мл), що спостерігалось в 82,4% хворих (чутливість 80,9%), і стабільно високий рівень ІЛ-8 (>140 пкг/мл) у ці терміни дослідження (чутливість 91,8 %). Крім того, високий рівень ІЛ-8 сильно корелює як з розвитком інфікованого некрозу ПЗ, так і з високою імовірністю виникнення септичного MODS, перебіг якого виявляється постійним підвищенням концентрації цього цитокіна (більше 140 пкг/мл), як правило, з другого тижня плинину ГП (чутливість 93,8%).

У всіх хворих, незалежно від форми захворювання, переважав комбінований тип імунних порушень, що характеризувався або активацією, або недостатністю одночасно клітинного, гуморального 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 ВП, 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 імунорегуляторного 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 CD22 ($22,3 \pm 6,2\%$), 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 на асептичний панкреонекроз 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 пацієнтів на інфікований панкреонекроз 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 і гуморальної ланок імунітету й частота проявів 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 даної групи також найбільше часто зустрічалися антигени HLA – A1 (20,6%), HLA – A9 (29,4%), HLA – B13 (30,4%) і HLA – B16 (20,6%). У пацієнтів на інфікований панкреонекроз 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 ІЛ-8 сироватки крові на 3-й і наступні терміни перебігу захворювання істотно відрізняється від показників, що реєстрували у хворих на асептичний панкреонекроз. Відомо, що ІЛ-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, ІЛ-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.

Проведені експериментальні морфологічні дослідження показали, що на ранніх етапах розвитку ГЕП істотно зростає активність макрофагів легень, кишечника й печінки у щурів. Але найбільш виражені ультраструктурні зміни макрофагів спостерігаються в легенях і найбільш виражена їх активація спостерігається вже через 2-6 годин після індукції ГЕП. У цитоплазмі виявляються у великій кількості рибосоми, гіпертрофований пластинчастий комплекс Гольджи, набряклі мітохондрії і розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної мережі. До 6 годин після індукції ГЕП спостерігається активація ультраструктур альвеолярних макрофагів: у їхній цитоплазмі збільшується кількість мітохондрій, у матриксі виявляються численні крісти. З'являються форми мітохондрій, що діляться. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулула помірно розширені, а їхній вміст володіє низькою електронною щільністю. Характерним є різке збільшення вмісту в цитоплазмі рибосом і полісом. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджи помірно гіпертрофований. При цьому вже до 12 години після індукції ГЕП починають з'являтися осередкові деструкції мітохондрій і мембран гранулярної ендоплазматичної мережі альвеолярних макрофагів щурів і через 24 години експерименту спостерігається помітний спад активності макрофагів легень із перевагою дистрофічних і деструктивних змін внутрішньоклітинних органел. Активація кишкових макрофагів і макрофагів печінки відбувається в більш пізній термін, і через 24 години їх ультраструктура характеризується перевагою дистрофічних і деструктивних процесів, однак і в ці терміни дослідження частина їх зберігає свою функціональну активність.

Враховуючи отримані дані, у всіх хворих на асептичний панкреонекроз профілактичні заходи, спрямовані на попередження розвитку ВПП, 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. При цьому головний акцент робили на профілактику як раннього, так і пізнього, зв'язаного з ВПІ, MODS.

У хворих першої клінічної групи необхідність хірургічної профілактики ВПІ була зв'язана з раннім хірургічним втручанням у більшості з них (98,5%) через: 1) діагностичну помилку – 9,1% хворих; 2) сполучення важкого ГП з деструктивним холециститом – 10,6% хворих; 3) неефективність консервативної терапії з наростанням явищ перитоніту – 74,2% хворих. Під час екстреної операції в терміни від 6 до 48 годин з моменту захворювання при дрібноосередковій деструкції ПЗ (9 хворих) оперативне втручання полягало у виконанні лапаротомії, з залишенням дренажної трубки, підведеної до Вінслового отвору через контрапертуру у бічній ділянці живота і дренажуванням черевної порожнини. Лапаротомія, холецистостомія, дренажування чепцевої сумки і черевної порожнини виконані у 8 (12,1 %) хворих, у яких під час операції виявлялися осередкові некрози паренхіми ПЗ, а також міліарні й великі некрози заочеревинної клітковини з інфільтрацією останньої і наявністю випоту (частіше геморагічного) у чепцевій сумці і черевній порожнині. Інші методи оперативних втручань виконані у 25 (37,9%) хворих із великоосередковим (14), субтотальним (8) і тотальним (3) некрозом ПЗ – у них під час інтраопераційної ревізії були виявлені великі некрози ПЗ, поширена інфільтрація заочеревинної клітковини з імбібіцією клітковинно-з'язувальних ділянок ексудатом. З метою мобілізації і ревізії патологічного вогнища у цієї категорії хворих розсікали очеревину по верхньому і нижньому краях ПЗ, тобто робили декомпресію імбібірованої заочеревинної клітковини. Операцію завершували залишенням 2-4 дренажних трубок у заочеревинній клітковині, виконували один з варіантів холецистостомії і дренажування черевну порожнину. Особливістю післяопераційного періоду було те, що дренажні трубки залишалися в заочеревинній клітковині протягом 3-5 діб, коли відбувалося виділення ексудату. Як тільки утворення випоту припинялося, завершували лаваж заочеревинної клітковини, а трубки видаляли, щоб уникнути вторинного інфікування уражених тканин. У 7 (10,6%) хворих у клінічній картині домінували симптоми гострого деструктивного холециститу, у 17 (25,8%) – явища біліарної гіпертензії через порушену прохідність магістральних жовчовивідних проток. Під час операції з лапаротомного доступу невідкладна біліарна патологія підтверджена у всіх пацієнтів. Одночасно виявлялись жирові некрози у малому сальнику й інфільтрація заочеревинної клітковини навколо ПЗ і деякі – по ходу гепатодуоденальної зв'язки. У хворих виконували санацію (холецистектомія) та декомпресію біліарної системи (зовнішній дренаж холедоуху), а операцію завершували дренажуванням сальникової сумки 1-2 трубками без розсічення парієтальної очеревини, яка покриває ПЗ.

У хворих основної групи, при асептичному некрозі ПЗ у більшості з них (91,2%) робили мініінвазивні втручання, спрямовані на досягнення у максимально

короткий термін абортівного плин у захворювання. У зв'язку з чим широко використовували лапароскопічне дренажування черевної порожнини, ендоскопічну папілосфінктеротомію з декомпресією протокової системи, екстракорпоральну детоксикацію (плазмаферез) і імунокорекцію у залежності від типу імуних порушень, рівня клітин, що експресують поверхневі рецептори до моноцитів (HLA DR+) (заявка на патент України №2003054368 від 15.05.2003 р.). У зв'язку з асептичним великомасштабним некрозом ПЗ та наявністю ферментативного перитоніту 40 (58,8%) хворим другої клінічної групи було зроблене лапароскопічне дренажування черевної порожнини із залишенням 2-4 дренажних трубок. Після лапароскопії налагоджували як пасивну аспірацію випоту (18 хворих), так і перитоніальний лаваж із використанням охолоджених до +2 +4⁰С розчинів Рінгера-Лактату чи 0,9% розчину натрію хлориду в обсязі до 3-5 літрів на добу з постійним контролем характеру й кількості рідини, що відтікає (тактика залежала від поширеності асептичного перитоніту). Ендоскопічну папілосфінктеротомію (ЕПСТ) виконали у 22 пацієнтів (32,4%), у яких відзначалися виражені клініко-лабораторні й ендоскопічні ознаки порушення дренажної функції великого сосочка дванадцятипалої кишки (ВСДК). Панкреатична гіпертензія була обумовлена холедохолітіазом та гострим папілітом з розширенням подовжньої складки дванадцятипалої кишки (18), защемленим конкрементом у ВСДК (3) і навколо сосочковими дивертикулами дванадцятипалої кишки з явищами дивертикуліта (1). Особливістю маніпуляції було доповнення ЕПСТ зовнішнім дренажуванням біліарної системи у 8 (36,4%) хворих із явищами гнійного холангіту, у яких після ЕПСТ відзначалося відділення як густого секрету ПЗ, так і мутної жовчі з платівцями фібрину.

У зв'язку з наростанням поліорганих порушень у терміни до 7 діб від моменту захворювання оперовано 6 (8,8%) хворих. У всіх хворих виконували лапаротомію, некректомію ПЗ і заочеревинної клітковини методом «дігітоклазії», здійснювали декомпресію заочеревинної клітковини та її дренажування за власною методикою. У 2 хворих додатково виконали холецистектомію і зовнішнє дренажування холедоха у зв'язку з наявністю деструктивного холециститу та біліарної гіпертензії. У 1 хворого виконали дистальну резекцію ПЗ, у 5 хворих – некректомію ПЗ і заочеревинної клітковини з дренажуванням чепцевої сумки дренажами відповідного діаметру для проведення в післяопераційному періоді діалізу патологічного вогнища.

Екстракорпоральна детоксикація (плазмаферез) здійснена у 48 (70,6%) хворих основної групи.

Поряд з заходами, що передбачають зниження обсягу некротів, ми застосовували антибактеріальну профілактику (АБП) для пригнічення розмноження мікроорганізмів у вже омертвілих тканинах. У першій групі хворих АБП проводили із внутрішньовенним введенням наступних антибактеріальних препаратів: аміноглікозиди + напівсинтетичні пеніциліни (68,2%) чи цефалоспорини I–II покоління + аміноглікозид (гентаміцин) + метронідазол (31,8%). Препаратами

«резерву» були цефалоспорины III покоління у сполученні з нитронідазолом чи фторхінолони (ципрофлоксацин чи офлоксацин) у сполученні з метронідазолом.

З 1999р. у 22,1% хворих на важкий ГП, що входили в основну групу, АБП була побудована на стратегії обов'язкового й першочергового призначення карбапенемів (іміпенем, меропенем), у 35,3% – фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин) у сполученні з метронідазолом і у 42,6% – цефалоспоринів III-IV (цефтриаксон, цефтазидім, максипім) у сполученні з метронідазолом.

Аналіз комплексного лікування хворих на важкий ГП у I фазі захворювання показав, що з 66 хворих першої клінічної групи померло 23 (34,8%), ще у 24 (36,4%) відзначений розвиток ВПІ, а з 68 хворих другої клінічної групи померло 14 (20,6%) і в 13 (САPut!’, 1%) хворих перебіг захворювання був ускладнений розвитком ВПІ.

Найбільш частим розрізом при виконанні повторних операцій, у зв'язку з розвитком ВПІ, була верхня серединна лапаротомія, що виконана у 20 (54,1%) хворих обох груп; у 14 (37,8%) була виконана лапаротомія з люмботомією. Інші доступи у хворих першої клінічної групи не застосовувалися. Верхню серединну лапаротомію застосовували при відсутності достовірного топічного діагнозу, коли було потрібно інтраопераційно ревізувати усі відділи заочеревинної клітковини, а також піддіафрагмальні ділянки і жовчні шляхи. При точно визначеному місцезнаходженні гнійно-некротичного вогнища (за даними УЗД чи КТ), у двох хворих основної групи ми використовували лапаротомію у лівому підребер'ї, доповнену люмботомією, а ще у одного хворого основної групи при розташуванні гнійно-некротичного вогнища ліворуч і за ПЗ, була виконана люмботомія зліва в попереково-бічній ділянці.

У залежності від форми гнійного ускладнення – інфікований некроз, абсцес ПЗ чи їхнє сполучення, у хворих першої й другої клінічних груп використовували комбінації з трьох основних хірургічних прийомів: некректомії ПЗ і заочеревинної клітковини; розкриття абсцесу і дигітоклазії інфікованих тканин і секвестрів; максимально повне дренування гнійно-некротичних вогнищ без порушення бар'єра, якщо він існував між відносно здоровими й ураженими тканинами.

Некректомія зроблена у 26 (17 – перша група, 9 – друга) хворих у процесі ревізії і визначення характеру і масштабу гнійно-некротичної поразки заочеревинної клітковини. Саме ця маніпуляція визначає обсяг і травматичність операції, бо при великій поразці заочеревинної клітковини приходилось піддавати дигітоклазії великі площі тканин, що некротизувались, і здійснювати доступ до них з різних боків, використовуючи не тільки зсув ділянок ободової кишки, але і роблячи додаткові розрізи в попереково-бічних ділянках. Особливістю виконання некректомії у хворих основної групи було те, що дане втручання виконували в основному в заочеревинній клітковині за розробленою нами методикою, а не в ПЗ, що було обумовлено попередньо проведеним комплексним лікуванням хворих цієї групи з використанням мініінвазивних втручань у I фазі захворювання.

У пацієнтів першої клінічної групи в основному спостерігали тривале відходження по дренажних трубках секвестрів. У цих хворих гнійно-некротичні

тканини були вилучені не повністю і навколо ПЗ зберігався гнійний запальний процес із інфільтрацією клітковини, що порушувало кровопостачання залози і мікроциркуляцію в тканинах, а також сприяло розмноженню мікроорганізмів, які мають різноманітні фактори патогенності і здатні генерувати й підтримувати деструкцію у залозі і клітковині. У першій групі хворих реоперації не виконувались, а з 9 хворих другої клінічної групи реоперації були виконані у 6, що було обумовлено великою поразкою заочеревинної клітковини.

Розкриття абсцесу виконане у 7 хворих першої і 3 хворих другої групи з використанням верхньо-середньої лапаротомії (8), доповненою люмботомією (7), а також лапаротомії в лівому підребер'ї (2), доповненою люмботомією. У цих хворих використана «закрита» методика ведення післяопераційного періоду. У 1 хворого основної групи зроблена люмботомія ліворуч з формуванням панкреатолопаростоми та наступними етапними санаціями під наркозом. Методика дренивання залежала від інтраопераційних знахідок, а необхідною умовою було забезпечення умов для адекватного відтоку рідкого детриту і твердих некротичних мас у виді секвестрів. Для поліпшення якості лікування й збільшення терміну функціонування дренажних трубок нами був запропонований і реалізований у 3 хворих основної групи «Спосіб лікування панкреатичного абсцесу». В одного пацієнта основної групи після діагностики локалізації гнійно-некротичного вогнища за допомогою УЗД, було зроблене його розкриття шляхом люмботомії ліворуч і після санації й видалення некротичних тканин і секвестрів була накладена панкреатолюмбостомія з наступними плановими санаціями патологічного вогнища під наркозом (8).

Мікробіологічна характеристика збудників, ідентифікованих під час хірургічних втручань, свідчила, що у 21 обстеженого хворого ідентифікована мікрофлора в основному була представлена збудниками грамнегативного спектра у вигляді монокультури, у 4 спостереженнях була виявлена грампозитивна флора, а у 1 – грибова інфекція. 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%), інгібіторзахищені пеніциліни (ампіцилін-сульбактам (57,1 %, амоксиклав – 71,4%), аміноглікозиди (гентаміцин – 23,8%, амікацин – 81%), напівсинтетичні пеніциліни (ампіцилін – 28,6%, оксацилін – 33,3%) 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 (гентаміцин, 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.

З 24 хворих першої клінічної групи з ВПІ померло 17 (70,8%), а з 13 хворих

другої – 5 (38,5%). Основною причиною летальних випадків була септична поліорганна недостатність (20 хворих) та арозивні кровотечі (2 хворих).

ВИСНОВКИ

У роботі представлені теоретичне обґрунтування і практичне рішення актуальної задачі поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на важкий гострий панкреатит шляхом розробки комплексу лікувальних заходів, спрямованих на профілактику й ефективне лікування вторинної панкреатичної інфекції з урахуванням виявлених механізмів її розвитку.

1. Запропонована схема трьохетапної діагностики, що включає оцінку тяжкості стану хворого, діагностику етіологічної форми захворювання, визначення масштабу ушкодження підшлункової залози, органів і тканин, що її оточують, а також характеру перебігу патологічного процесу (асептичний чи інфікований некроз), дозволяє індивідуалізувати лікувально-тактичний підхід, спрямований на профілактику розвитку й ефективне хірургічне лікування вторинної панкреатичної інфекції.

2. Найбільш прогностично значимими показниками при розвитку вторинної панкреатичної інфекції у хворих з важким ГП є динаміка змін рівня ІЛ-8 (>140 пкг/мл) і С-реактивного білка (>150 мг/мл), чутливість яких відповідно складає 91,8% і 80,9% на 10-21-й день від початку захворювання. Рівень ІЛ-8 сильно корелює не тільки з розвитком інфікованого панкреонекрозу, але і з високою імовірністю виникнення септичної поліорганної недостатності, плин якої виявляється постійним підвищенням концентрації цього цитокіна з другого тижня плину ГП (чутливість 93,8%).

3. Найбільш виражені ультраструктурні зміни макрофагів при експериментальному панкреонекрозі у щурів відзначаються в легенях, активація яких спостерігається вже через 2-6 годин після індукції захворювання, а приблизно через 12 годин починають з'являтися осередкові деструкції мітохондрій й мембран гранулярної ендоплазматичної мережі альвеолярних макрофагів, що погіршується через 24 години після індукції захворювання. При цьому в макрофагах кишечника і печінки щурів подібні порушення настають тільки через 12-24 години, у них спостерігається зрив активності метаболічних внутрішньоклітинних процесів з розвитком дистрофічних і деструктивних процесів із збереженням частиною макрофагів своєї активності.

4. У 67,7% хворих на асептичний і в 69,9% на інфікований панкреонекроз переважає комбінований тип імунних порушень з розвитком метаболічної гіперактивності у ранні терміни захворювання у більшості хворих і виснаженні специфічних і неспецифічних факторів резистентності організму при розвитку вторинної панкреатичної інфекції, що обумовлює направленість імуномодельючої терапії.

5. Виявлено взаємозв'язок між природою мембранотропних цитотоксичних факторів і поліморфізмом лейкоцитарних антигенів HLA DR: 47,1% хворих на асептичний панкреонекроз є носіями HLA-DR1, що асоціюється з нормальною фагоцитарною активністю нейтрофілів у 85,3% хворих та розвитком метаболічної гіперактивності із збільшенням експресії поверхневих рецепторів моноцитів (HLA DR+) у більшості хворих у ранні терміни захворювання; 51,2% хворих на інфікований панкреонекроз є носіями HLA-DR2, у них відзначається висока супресивна активність Т-лімфоцитів, виражене зниження рівня фагоцитарної активності нейтрофілів, зниження експресії поверхневих рецепторів моноцитів (HLA DR+) і висока експресія поверхневих рецепторів молекул аберантної адгезії (ICAM – 1, ICAM-3) на тлі більш високої концентрації IL-8 у сироватці крові у порівнянні з хворими на асептичний панкреонекроз.

6. Використання мініінвазивних ендоскопічних втручань і деескалаційний підхід до вибору стартового режиму системної антибактеріальної профілактики й терапії у хворих на тяжкий гострий панкреатит дозволяє домогтися найбільш сприятливих результатів лікування. Розроблені способи хірургічного лікування вторинної панкреатичної інфекції дозволяють не тільки здійснювати адекватну декомпресію й санацію заочеревинної клітковини при великомасштабному інфікованому панкреонекрозі, але і пневмопресію залишкових порожнин з проведенням етапних ендоскопічних некрсеквестретомиї при абсцесах підшлункової залози.

7. Розроблений індивідуалізований лікувально-тактичний підхід до лікування хворих на важкий гострий панкреатит дозволив знизити летальність при асептичному панкреонекрозі з 34,8% до 20,6%, вірогідність розвитку вторинної панкреатичної інфекції - на 17,1% і післяопераційну летальність при її розвитку - у 1,8 рази.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Острый панкреатит : Патофизиология и лечение //Бойко В.В., Криворучко И.А., Шевченко Р.С., Смачило Р.М., Песоцкий О.Н. //Харьков: Торнадо, 2002. – 288 с.

2. Криворучко И.А., Бойко В.В., Зайцев А.Е., Песоцкий О.Н. Прогностические факторы вторичной панкреатической инфекции при тяжелом остром панкреатите // Харківська хірургічна школа. – 2002. – № 3 (4). – С. 84-90.

3. Криворучко И.А., Бойко В.В., Песоцкий О.Н., Шевченко Р.С., Климова Е.М., Дроздова Л.А. Роль иммунных нарушений в формировании локальных и системных осложнений при тяжелом остром панкреатите// Клін. хірургія.–2003.–№ 2.– С. 20-24.

4. Криворучко И.А., Бойко В.В., Песоцкий О.М. Антибактериальная профилактика и терапия панкреонекроза// Вісник морської медицини.–2003.–№2.– С. 197-201.

5. Криворучко И. А., Бойко В.В., Смачило Р.М., Песоцкий О.Н. Патофизиологические механизмы возникновения местных и системных осложнений острого панкреатита // Клін. хірургія. – 2003. – № 3. – С. 58-62.

6. Криворучко И.А., Бойко В.В., Тищенко А.М., Смачило Р.М., Песоцкий О.Н. Эволюция взглядов на лечение панкреонекроза за последние 30 лет // Клін. хірургія. – 2003. – № 1.– С. 23

7. Бойко В.В., Криворучко И.А., Тищенко А.М., Сариян И.В., Смачило Р.М., Малоштан А.В., Песоцкий О.Н. Принципы лечения острого билиарного панкреатита //7-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. – Москва, 2003. – 49-51.

АНОТАЦІЯ

Пісоцький О.М. Профілактика та лікування вторинної панкреатичної інфекції при хірургічному лікуванні хворих на тяжкий гострий панкреатит (клініко-експериментальне дослідження). – *Рукопис*.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03. – Хірургія. – Харківський державний медичний університет, Харків, 2003.

Дисертація присвячена питанням поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на тяжкий гострий панкреатит шляхом розробки комплексу лікувальних заходів, спрямованих на профілактику й ефективне лікування вторинної панкреатичної інфекції з урахуванням виявлених механізмів її розвитку. Ретроспективні й проспективні дослідження, які проведені у 134 хворих, дозволили встановити найбільш значимі показники для прогнозу розвитку вторинної панкреатичної та септичної поліорганної недостатності. Встановлено строки та характер змін макрофагів легень, печінки та кишечника при гострому експериментальному панкреатиті у шурів, що дає можливість встановити етапність розвитку поліорганних порушень. Визначено типи імунних порушень та роль системи HLA I і II класу в генетичному контролі імунної відповіді, рівень експресії поверхневих рецепторів моноцитів та молекул адгезії у хворих на асептичний та інфікований панкреонекроз, що обумовлює направленість імуномодельючої терапії на етапах лікування хворих. Розроблені індивідуалізований лікувально-тактичний підхід та нові способи хірургічного лікування дозволили знизити вірогідність розвитку вторинної панкреатичної інфекції на 17,1% і післяопераційну летальність при її розвитку у 1,8 рази.

Ключові слова: тяжкий гострий панкреатит, вторинна панкреатична інфекція, прогноз, профілактика, лікування.

АННОТАЦИЯ

Песоцкий О.Н. Профилактика и лечение вторичной панкреатической инфекции при хирургическом лечении больных с тяжелым острым панкреатитом (клинико-экспериментальное исследование). – *Рукопись*.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03. – Хирургия. – Харьковский государственный медицинский университет, Харьков, 2003.

Диссертация посвящена вопросам улучшения результатов хирургического лечения больных с тяжелым острым панкреатитом, путем разработки комплекса

лечебных мероприятий, направленных на профилактику и эффективное лечение вторичной панкреатической инфекции с учетом выявленных механизмов его развития. Ретроспективные и проспективные исследования, проведенные у 134 больных, позволили установить наиболее значимые показатели для прогноза развития вторичной панкреатической и септической полиорганной недостаточности. Показано, что прогностически значимыми показателями при развитии вторичной панкреатической инфекции являются динамика изменений уровня IL-8 (> 140 пкг/мл), С-реактивного белка (> 150 мг/мл) и шкалы APACHE II, чувствительность которых в отношении развития вторичной панкреатической инфекции соответственно составила 91,8%, 80,9% и 76,5% на 10-21-й день течения острого панкреатита и, особенно, повторное повышение уровня С-реактивного белка, которое наблюдалось у 82,4% больных. При этом уровень IL-8 сильно коррелирует не только с развитием инфицированного панкреонекроза, но и с высокой вероятностью возникновения септической полиорганной недостаточности, течение которой проявляется стабильным повышением концентрации цитокина (более 140 пкг/мл), как правило, со второй недели течения заболевания. Установлены сроки и характер изменений макрофагов легких, печени и кишечника при остром экспериментальном панкреатите у крыс, что дало возможность установить этапность развития полиорганных нарушений. Определены типы иммунных нарушений и роль системы HLA I и II класса в генетическом контроле иммунного ответа, уровень экспрессии поверхностных рецепторов моноцитов и молекул адгезии у больных с асептическим и инфицированным панкреонекрозом, что дает возможность определить направленность иммуномодулирующей терапии на этапах лечения больных. При этом отмечено, что у большинства больных с тяжелым острым панкреатитом преобладает комбинированный тип иммунных нарушений, а первая фаза заболевания характеризуется развитием метаболической гиперактивности у большинства из них с повышением уровня поверхностных рецепторов моноцитов (HLA-DR+) и иммунорегуляторного коэффициента за счет увеличения Т-лимфоцитов-хелперов. При этом, 47,1% пациентов с асептическим панкреонекрозом являлись носителями лейкоцитарных антигенов HLA-DR1, что ассоциировалось с нормальной фагоцитарной активностью нейтрофилов у 85,3% больных. У пациентов данной группы также наиболее часто встречались антигены HLA – A1 (20,6%), HLA – A9 (29,4%), HLA – B13 (30,4%) и HLA – B16 (20,6%). У пациентов с инфицированным панкреонекрозом при типировании наиболее часто (51,2%) встречался фенотип лимфоцитов HLA-DR2, у них отмечалась высокая супрессивная активность Т-лимфоцитов, низкая экспрессия поверхностных рецепторов моноцитов, выраженное снижение уровня фагоцитарной активности нейтрофилов и высокая экспрессия поверхностных рецепторов молекул аберрантной

адгезии (ICAM-1, ICAM-3) на фоне более высокой концентрации IL-8 в сыворотке крови по сравнению с больными асептическим панкреонекрозом.

Показано, что использование деэскалационного подхода к выбору стартовой системной антибиотикотерапии и миниинвазивных эндоскопических вмешательств при тяжелом остром панкреатите позволяет улучшить прогноз и добиться более благоприятных результатов лечения заболевания. Разработаны новые способы хирургического лечения, позволяющие осуществлять адекватную декомпрессию и санацию забрюшинной клетчатки при крупномасштабном панкреонекрозе, а также способ лечения панкреатического абсцесса путем его санации, пневмопрессии остаточной полости и проведения этапных эндоскопических некрсеквестрэктомий.

Индивидуализированный лечебно-тактический подход с этапной оценкой тяжести и прогноза заболевания, а также новые способы хирургического лечения позволили достоверно снизить вероятность развития вторичной панкреатической инфекции на 17,1% и послеоперационную летальность при ее возникновении в 1,8 раза.

Ключевые слова: тяжелый острый панкреатит, вторичная панкреатическая инфекция, прогноз, профилактика, лечение.

SUMMARY

Pisotskiy O.M. Prophylaxis and treatment of the second pancreatic infection by the surgical treatment of patients with severe acute pancreatitis (clinic-experimental research) – *Manuscript*.

Thesis for a candidate's degree of medical sciences by speciality 14.01.03. – Surgery. – Kharkov State Medical University, Kharkov, 2003.

Thesis devoted to questions of improvement of results of surgical treatment of patients with severe acute pancreatitis by means of development of medical measures directed to prophylaxis and effective treatment of the second pancreatic infection with regard for unmasked mechanisms of its development. Retrospective and perspective investigation which were performed in 134 patients allowed to determine the most important indexes for prognosis of development of the second pancreatic and septic multiple organ insufficiency. There were determined terms and character of the macrophage lung, level and intestine changes by the acute experimental pancreatitis in rats what gave possibility to determine stages of multiple organ failures development. There were determined types of immune disorders and role of system HLA I and II classes in genetic control of immune response, level of expression of superficial receptors of monocytes and adhesion molecules in patients with aseptic and infected pancreanecrosis what gives possibility to determine direction of immunomodulating therapy on the stages of patients treatment. Developed individualised medicotactical approach and new methods of surgical treatments allowed for certain to decrease the probability of development of the second pancreatic infection to 17,1% and postoperative lethality during its development to 1,8 times.

Key words: severe acute pancreatitis, the second pancreatic infection, prognosis, prophylaxis, treatment.