

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

На правах рукопису

**Столярчук Олександр Володимирович**

УДК:616.37–002–085.281–039.72

**Корекція оксидативного стресу у хворих на гострий панкреатит  
(клініко-експериментальне дослідження)**

**14.01.03 - хірургія**

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

**Науковий керівник:  
доктор медичних наук, професор  
Усенко Олександр Юрійович**

**Вінниця 2016 р.**

## ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1.	
СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ (огляд літератури) .....	12
РОЗДІЛ 2.	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ КЛІНІЧНОГО ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	41
2.1. Дизайн клінічного та експериментального дослідження .....	41
2.2. Методологія експериментального дослідження .....	44
2.3. Загальна характеристика хворих клінічного дослідження .....	46
2.4. Методи клініко-лабораторного дослідження.....	52
2.5. Статистична обробка даних.....	58
РОЗДІЛ 3	
ГІСТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ПРИ ВИКОРИСТАННІ АНТИОКСИДАНТІВ.....	59
РОЗДІЛ 4	
ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА НАБРЯКОВИЙ ТА НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ (результати клінічного дослідження).....	74
4.1. Порівняльний аналіз груп на момент включення в дослідження	74
4.2. Порівняльний аналіз динаміки маркерів оксидативного стресу та антиоксидантного захисту в досліджуваних групах.....	77
4.3. Роль застосування антиоксидантів в інтенсивній терапії різних форм гострого панкреатиту.....	88

4.3.1. Порівняльний аналіз перебігу захворювання та результатів лікування у досліджуваних підгрупах хворих з набряковим гострим панкреатитом .....	89
4.3.2. Порівняльний аналіз перебігу захворювання та результатів лікування у досліджуваних підгрупах хворих з некротичним панкреатитом.....	94

## РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ВІРОГІДНОСТІ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ ІЗ КОРЕКЦІЄЮ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ .....	105
--	-----

## РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	114
ВИСНОВКИ.....	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	133

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлТ	– аланінамінотрансфераза
АОС	– антиоксидантна система захисту
АФК	– активні форми кисню
БКГ	– білкові карбонільні групи
ГП	– гострий панкреатит
ГПО	– глутатіонпероксидаза
ГР	– глутатіонредуктаза
ГТр	– глутатіонтрансфераза
ЕРХПГ	– ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
ІЛ	– інтерлейкін
КАТ	– каталаза
КТ	– комп'ютерна томографія
МДА	– малоновий діальдегід
МРТ	– магнітнорезонансна томографія
МРХПГ	– магнітно-резонансна холангіопанкреатографія
НП	– некротичний панкреатит
ПЗ	– підшлункова залоза
ПКТ	– прокальцитонін
ПОБ	– перекисне окислення білків
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ПОН	– поліорганна недостатність
ППК	– парапанкреатична клітковина
СОД	– супероксиддисмутаза
СРБ	– С-реактивний білок
ССЗВ	– синдром системної запальної відповіді
ТНФ- $\alpha$	– тумор некротичний фактор - $\alpha$
ТФ	– токоферол
УЗД	– ультразвукове дослідження

ЧД	– частота дихання
ЧСС	– частота серцевих скорочень
$\text{H}_2\text{O}_2$	– перекис водню
NO	– оксид азоту

## ВСТУП

### **Актуальність теми**

Гострий панкреатит (ГП) продовжує залишатись актуальною проблемою як у хірургії, так і в інтенсивній медицині. Серед гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини ГП на сьогодні займає провідне місце [117, 120]. В Україні захворюваність на ГП за різними даними складає 5,2–6,9 випадків на 10 тис. населення [98, 110].

Близько 85% випадків ГП має прогностично відносно сприятливий перебіг, а у 15% хворих ГП має важкий та дуже важкий перебіг і потребує комплексного, дороговартісного та тривалого лікування. Загальна летальність при ГП складає 4–15%, при некротичному панкреатиті (НП) – від 15 до 70% в залежності від наявності та характеру ускладнень [78, 110].

Основними причинами летальності ГП залишаються «ранні токсемічні» (30–50%) та «пізні септичні» (50% і більше) ускладнення ГП [83, 126]. Рання летальність, що відповідає ранній фазі захворювання, протягом першого тижня обумовлена виникненням неконтрольованої системної запальної гіпервідповіді та поліорганної недостатності (ПОН). Пізня летальність, що відповідає пізній фазі захворювання, може тривати тижні та місяці від початку захворювання та обумовлена, як правило, тяжкими локальними або системними інфекційними ускладненнями і ПОН, що зберігається [84, 174].

За останні 20 років зростає кількість досліджень та публікацій, котрі вказують на активізацію вільнорадикального окислення та ослаблення антиоксидантної системи захисту (АОС) в крові та тканинах при різних патологіях. В теорію увійшов термін «вільнорадикальна патологія», а в практику, в якості лікарських засобів, впроваджується велика кількість антиоксидантів [118, 121, 144]. Порушення вільнорадикального окислення, котре є важливою складовою метаболічних процесів в організмі, вважається раннім і універсальним неспецифічним показником наявності пошкоджень і є характерним для багатьох патологічних процесів.

На сьогодні доведено, що розвиток ГП супроводжується перекисним окисленням ліпідів (ПОЛ) та перекисним окисленням білків (ПОБ) внаслідок утворення в них активних форм кисню (АФК) [60, 124, 228]. Дисбаланс між процесами пероксидації та антиоксидантним статусом прийнято називати оксидативним стресом, який розглядається як основний фактор патогенезу при ГП. В умовах швидкого зростання кількості АФК, підвищення кількості цитокінів, прямого та опосередкованого пошкодження клітинних структур, зростання гіпоксії стає критичним та катастрофічним для клітин підшлункової залози (ПЗ).

Підвищення рівня АФК, активація ПОЛ та ПОБ супроводжується виснаженням запасів ендogenous антиоксидантів, у тому числі аскорбінової кислоти. Ці зміни корелюють з тяжкістю стану хворого [127] і рівнем ферментів антиоксидантного захисту – глутатіонпероксидази (ГПО) та глутатіонредуктази (ГР) [112, 223]. Однак, до кінця не вирішеними на даний момент залишаються питання пошуку маркерів активності оксидативного стресу як на початку захворювання, так і впродовж його лікування.

Слід звернути увагу на відсутність надійних і достовірних маркерів діагностики ГП на ранніх стадіях його розвитку та прогнозування виникнення ускладнень.

На даний момент є до кінця нез'ясованими морфологічні зміни в підшлунковій залозі на субклітинному рівні в залежності від застосування антиоксидантів.

Пошук методів і шляхів корекції порушень ПОЛ та ПОБ у прицільному клініко-морфологічному і прогностичному напрямках діагностики залишається актуальним питанням, яке вимагає оптимізації з урахуванням сучасних знань.

### **Зв'язок роботи з програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії №1 з курсом анестезіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова «Розробка нових та удосконалення відомих методів діагностики та лікування хірургічних захворювань та пошкоджень органів черевної і

грудної порожнини», № державної реєстрації 0109U003771, в реалізації якої дисертант є відповідальним співвиконавцем.

### **Мета і завдання дослідження**

Встановити та патогенетично обґрунтувати ефективність корекції оксидативного стресу у хворих на гострий панкреатит.

Для досягнення вказаної мети були поставлені наступні завдання:

1. Дослідити патоморфологічні зміни ПЗ при використанні антиоксидантів в умовах експериментального ГП.

2. Вивчити ефективність антиоксидантної терапії в умовах експериментального панкреатиту.

3. Патогенетично обґрунтувати використання антиоксидантів у комплексній терапії ГП.

4. Обґрунтувати вибір антиоксиданту в залежності від форми ГП в комплексній терапії ранньої фази захворювання.

5. Розробити систему прогнозування вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу.

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

**Предмет дослідження** – оксидативний стрес; синдром системної запальної відповіді (ССЗВ); патоморфологічні зміни в ПЗ, вплив лікування антиоксидантами на морфофункціональні зміни в ПЗ; ефективність антиоксидантів в залежності від форми ГП.

**Методи дослідження** – експериментальний, клінічний, лабораторний, інструментальний, статистичний.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Досліджено ефективність модуляторів оксидативного стресу на морфофункціональні зміни в ПЗ при експериментальному ГП. Вперше доведена доцільність введення мексидолу, аскорбінової кислоти з метою зниження важкості гістологічного ушкодження ПЗ, зменшення оксидативного стресу у тканині ПЗ, мінімізації пригнічення активності глутатіонзалежних ензимів – ГПО на 15,7% та ГР на 11,9% в ході розвитку патологічного процесу. Вперше встановлено, що завдяки



антигіпоксантичному ефекту цих препаратів реалізуються необхідні умови для оптимізації репаративних процесів у ПЗ.

Вперше уточнені закономірності змін перекисних процесів та АОС на ранніх стадіях розвитку захворювання у співставленні з тяжкістю ССЗВ та морфологічними змінами в ПЗ у хворих на ГП. З'ясовані особливості стану ПОБ, ПОЛ та антиоксидантного захисту в залежності від форми захворювання. Встановлені у 1,4 та 1,5 рази вищі рівні білкових карбонільних груп (БКГ) та малонового діальдегіду (МДА) на тлі вираженої депресії ферментів АОС крові у хворих з НП ( $p < 0,05$ ), в зв'язку з чим обґрунтовано можливість використання показників ПОБ і ПОЛ (БКГ, МДА) та активності ГПО, ГР, СОД (супероксиддисмутази) для диференційної діагностики форми ГП.

Вперше обґрунтовано диференційований підхід до вибору антиоксиданту в залежності від форми ГП в комплексній терапії ранньої фази захворювання. Доведено, що при набряковій формі ГП застосування аскорбінової кислоти у поєднанні із стандартизованим лікуванням не поступається за ефектом мексидолу, а при НП перевагами застосування мексидолу є зменшення проявів ССЗВ, що корелює із зниженням інтенсивності ПОБ ( $p = 0,035$ ) та ПОЛ ( $p = 0,005$ ) та менш виражена депресія функціонального стану глутатіонзалежної АОС ( $p < 0,05$ ).

Методами багатовимірною статистичного аналізу з'ясовані рівні показників оксидативного стресу ( $\text{МДА} \geq 3,68$  мкмоль/л,  $\text{ГПО} \leq 8,49$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка,  $\text{ГР} \leq 5,18$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка), котрі асоціюються з підвищенням ризику панкреатичного інфікування та вірогідністю оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу.

### **Практична значимість отриманих результатів**

Обґрунтовано необхідність та доцільність динамічного визначення показників оксидативного стресу (БКГ, МДА) та активності глутатіонзалежних ензимів (ГПО, ГР еритроцитів) для диференційної діагностики форми захворювання та в якості додаткових критеріїв об'єктивізації ступеня тяжкості стану хворих з ГП.

Результати дослідження доповнили існуючі теоретичні відомості про перебіг процесу, патоморфологічні зміни в ПЗ та характер репаративних процесів в її

тканинах в умовах корекції оксидативного стресу при експериментальному ГП. Проведене експериментальне дослідження доводить важливість використання антиоксидантів (мексидолу, аскорбінової кислоти) в комплексній терапії ГП, що має істотне значення для корекції оксидативного стресу та зменшення глибини морфологічних змін у ПЗ.

Проведена оцінка ефективності включення до складу комплексної терапії ГП антиоксидантів (мексидолу, аскорбінової кислоти). За результатами комплексного клініко-лабораторного дослідження та багатовимірною статистичного аналізу розроблено систему прогнозування вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу.

Розроблені для практичного використання рекомендації щодо диференційованого вибору антиоксиданту в залежності від форми ГП дозволили достовірно знизити частоту органних порушень до 7 доби лікування з 72% до 39,1% при застосуванні мексидолу ( $p=0,022$ ) та до 42,1% при застосуванні аскорбінової кислоти ( $p=0,031$ ).

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертантом самостійно проведено аналіз наукової літератури, інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційної роботи. Разом із науковим керівником – доктором медичних наук, професором О. Ю. Усенко, сформульовані мета та завдання дослідження, обговорені отримані результати. За безпосередньою участю дисертанта проведено клінічне та експериментальне дослідження. Автором проведено збір матеріалу дослідження, формування груп хворих, їх обстеження та лікування. Особисто дисертантом виконано статистичне опрацювання й аналіз отриманих результатів. Самостійно виконано написання всіх розділів дисертації, формулювання висновків та практичних рекомендацій, їхнє відображення в періодичних виданнях та впровадження до клінічної практики.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи викладені в доповідях на міжнародній науковій конференції «Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия» (Москва, 2014), міжнародній науковій конференції

«Современные исследования медико-биологических наук» (Москва, 2014), на науково-практичній конференції «Актуальные вопросы торакоабдоминальной хирургии» (Харків, 2015), засіданнях Асоціації анестезіологів та хірургів Вінницької області (Вінниця, 2012–2015).

Апробація дисертаційної роботи відбулась 21.03.2016 року на засіданні апробаційної ради Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України.

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 7 наукових робіт. Серед них: 5 статей у наукових виданнях, затверджених переліком ДАК МОН України, 3 – у міжнародних виданнях.

РОЗДІЛ 1  
СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО  
ПАНКРЕАТИТУ  
(огляд літератури)

Патологія шлунково-кишкового тракту є однією із самих розповсюджених в світі і на сьогоднішній день займає друге місце [92, 117, 120, 133]. У структурі хвороб травного тракту поступово збільшується питома вага захворювань ПЗ. Так, кількість хворих на панкреатит в світі за останні 30 років збільшилось в 2 рази [44, 154, 169]. Хворі на ГП складають 5-10% від загального числа пацієнтів хірургічного профілю [10, 107].

### 1.1 Сучасний погляд на гострий панкреатит

ГП продовжує залишатись актуальною проблемою як у хірургії, так і в інтенсивній медицині. Не дивлячись на значні досягнення у діагностиці, консервативному та оперативному лікуванні ГП, що обумовлений впровадженням нових діагностичних підходів, способів прогнозування перебігу захворювання, лікувальних засобів, малоінвазивних хірургічних технологій, в Україні захворюваність на ГП за різними даними складає 5,2-6,9 випадків на 10 тис. населення [98, 110, 131], а сумарна летальність без розподілу на клінічні форми складає 4,0 – 15% [78, 110], при асептичному некротичному панкреатиті – від 5 до 25%. [130, 219], при інфікованому НП – 28 - 70% [23, 26, 110, 130, 131], а при ускладнені ерозивною кровотечею і кишковою норницею – 32 – 34% і 40 – 49% [130], відповідно.

Серед усіх хворих на ГП за різними даними у 80% - 85% випадків діагностується набряковий ГП, перебіг якого відносно сприятливий, а у 15 - 20% хворих має місце НП з важким та дуже важким перебігом, що потребує тривалого та витратного лікування у боротьбі за життя хворого [44, 107, 132, 150]. При цьому, на ранньому етапі летальність за різними даними складає 30-50% хворих від

ендогенної інтоксикації, крайнім проявом якої є панкреатогенний шок. В пізній період – 50% і більше від ускладнених гнійно-некротичних форм [10, 83]. Тому, основними факторами, що погіршують перебіг ГП і летальність є інфікування вогнищ некрозу ПЗ і виникнення ПОН [69, 135, 211]. Інфікування вогнищ некрозу ПЗ виникає у 16-47% випадків [58, 69].

Органна недостатність при набряковому ГП виникає у 10%, частіше виникає респіраторна недостатність, а летальність складає менше 10% [223].

При НП більше ніж у 50 % випадків виникає ПОН, а летальність становить 35-70 % [24, 151, 173, 187].

Швидкість виникнення та тривалість органної недостатності корелює з летальністю прямопропорційно. Якщо органна недостатність усунена протягом 24-48 годин, летальність менше 10%, якщо ж тривалість її перевищує 48 годин, летальність збільшується до 36% [23, 26, 150]. Органна недостатність може проявлятися у нирковій, печінковій, серцево-судинній, шлунково-кишковій, нервовій, коагуляційній, ендокринній або імунологічній системах [18, 106, 187].

Окрім того, помилки діагностики ГП, по звідними даними, досягають 45% [10].

ГП це поліетіологічне запальне захворювання ПЗ, що виникає в результаті аутолізу її тканини активованими ліполітичними та протеолітичними ферментами, що може протікати як у легкій, середньоважкій та у важкій формах [84, 131], і проявляється як набряком залози, так і НП [98, 211].

Для розуміння патогенезу захворювання, шляхів діагностики та підходів лікування слід зупинитися на сучасних аспектах класифікації ГП. Для оцінки форми клінічного перебігу панкреатиту більшість видань посилаються на класифікацію ГП, що була прийнята у Атланті (США) 1992року. Дана класифікація визначає важкість перебігу, стадійність трансформації зон деструкції і розвиток ускладнень в залежності від масштабу і характеру пошкоджень ПЗ і парпанкреатичній клітковині (ППК) під впливом ендогенного і екзогенного інфікування [31, 148, 151].

Період з 1992 по 2012 рік характеризувався прагненням доповнити та вдосконалити існуючі класифікації. Невизначеність і відсутність остаточної

класифікації свідчило про складність і актуальність даної проблеми. Так, класифікація Шалімова С. А. та співавт. (1990) [12] складна у практичному використанні. Форми ГП, що виділяються, складні для ідентифікації, відсутня диференціація ускладнень. Клініко-морфологічна класифікація ГП (Савельєв В. С. та співавт., 2000) [82] враховувала локалізацію ураження залози та систематизувала ускладнення ГП, але практично не враховувала зміни, які відбуваються в організмі при ГП.

Класифікація, прийнята у Атланті 1992 року (США), була досить лаконічною і користуючись нею було важко прогнозувати і створювати діагностичні алгоритми ГП [12, 111].

Вітчизняний удосконалений алгоритм діагностики та лікування ГП затверджений МОЗ України від 19.07.2012 (Фомін П. Д., Березницький Я. С. та співавт., 2012) включає класифікацію ГП за ступенями важкості, формою та ускладненнями, виділяються критерії, принципи діагностики та лікування ГП, що полегшило роботу практичним лікарям [109].

Більшість проблемних питань були вирішені міжнародним консенсусом перегляду класифікації Атланти (Маямі, 2012). Так, були сформульовані чіткі критерії верифікації: гострий абдомінальний біль характерний для ГП, підвищення сироваткового рівня ліпази або амілази у три рази від норми та характерні ознаки при контрастній комп'ютерній томографії (КТ), менш показовим, вважається магнітнорезонансна томографія (МРТ) і абдомінальне ультразвукове дослідження (УЗД). Визначені критерії важкості ГП, введено поняття панкреатиту середнього ступеня важкості, а ключовим у визначенні важкості перебігу ГП стала наявність та тривалість органної недостатності, а не поширеність некрозу, що було визначальним у попередній класифікації. Не менш важливо, що була сформульована різниця у поняттях між некротичними та рідинними панкреатичними та перипанкреатичними утвореннями. У класифікації з'являються такі локальні ускладнення як порушення евакуації зі шлунку, тромбоз селезінкової та ворітної вен і некроз ободової кишки, та відсутні такі ускладнення як панкреатичний абсцес, панкреатична флегмона, перитоніт, інфікована кіста, парапанкреатичний інфільтрат, шлунково-кишкова

кровотеча [111, 150]. При легкому перебігу ГП відсутня органна недостатність та локальні ускладнення, при середньому ступені важкості органна недостатність має транзиторний характер та триває до 48 годин в незалежності від наявності локальних ускладнень, а при важкому перебігу органна недостатність триває понад 48 годин [83].

Досить висока захворюваність та значуща різниця у летальності в залежності від форми ГП, стимулює до його подальшого дослідження.

## **1.2 Особливості патогенезу гострого панкреатиту**

Відомо, що основним патогенетичним фактором у розвитку ГП є активація панкреатичних ферментів у ПЗ з наступним її аутолізом. У залозі виникає асептичне запалення з залученням у патологічний процес перипанкреатичної зони і розвитком складних системних порушень.

У відповідності з сучасним розумінням патогенезу ГП – це процес, у ході еволюції якого спостерігається зміна фаз та періодів, що мають патогенетичні особливості і характерні ускладнення [36, 110, 150].

Так, російська школа панкреатологів пропонує патогенетично обґрунтований підхід щодо перебігу і тривалості фаз ГП, виділяючи три фази захворювання [82, 111], які були відображені у національних російських клінічних рекомендаціях, затверджених на з'їзді хірургів у листопаді 2014 року (Санкт-Петербург). Фаза гострих динамічних розладів триває з 1 по 5 добу захворювання та характеризується наявністю у кровотоку медіаторів запалення, інтерлейкінів (ІЛ), інших біологічно активних речовин і проявляється панкреатогеним шоком. Характерними хірургічними ускладненнями є ферментативний перитоніт і гострі накопичення рідини [36, 44]. В період ПОН (близько 3–12 доби захворювання) спостерігається реперфузія зон некрозу із потраплянням в кровотік продуктів некробіозу, що формують ендогенну інтоксикацію і ПОН у вигляді комбінації серцево – судинної, дихальної, ниркової недостатності, енцефалопатії, делірію. З появою інфільтративно-запального валу (близько 8–15 доби) процес переходить у фазу

деструктивних ускладнень і починається період асептичної деструкції, який найбільш яскраво проявляється панкреатогенним інфільтратом. Його подальша еволюція можлива в трьох напрямках: резорбція і рубцювання, секвестрація і формування ранньої псевдокісти або інфікування з розвитком гнійно-деструктивних ускладнень у вигляді обмеженого інфікованого НП, а саме: абсцесу, інфікованої ранньої псевдокісти, або необмеженим інфікованим НП – заочеревиною флегмоною [82].

При важкому прогресуючому перебігу, розповсюдженому НП, слабкому імунітеті, неможливості обмежити зону некрозу, при ранніх хірургічних втручаннях інфікування може виникнути вже у фазі токсемії. Це найбільш несприятливий варіант розвитку панкреатиту, так званий "перехрест фаз", коли на незакінчену панкреатогенну токсемію накладається гнійна інтоксикація [36, 86].

На сьогоднішній день, відповідно до останнього перегляду класифікації ГП у 2012 році, у перебігу ГП виділялося дві основні фази. Рання фаза обумовлена формуванням генералізованої системної запальної відповіді протягом першого тижня від початку захворювання, як реакція організму на пошкодження ПЗ, процесу аутолізу і некробіозу в ПЗ та ППК, зазвичай має абактеріальний характер. Важкість стану хворого обумовлена вираженою панкреатогенною токсемією та проявляється у вигляді ССЗВ та органної/поліорганної недостатності. Пізня фаза ГП обумовлена виникненням пізніх постнекротичних інфекційних ускладнень у зонах некрозу різної локалізації. Принцип розподілу на дві фази перебігу вже зустрічався у вітчизняних та зарубіжних літературних джерелах [111, 130, 141].

Розглядаючи данні фази перебігу ГП та співставляючи їх з даним, що були отриманні при аналізі летальності хворих, можна виділити два типи летальності при ГП: ранню та пізню. У ранній період захворювання, протягом першого тижня, смерть частіше настає від неконтрольованої системної запальної гіпервідповіді, панкреатогенного шоку та ПОН. У пізній період, що може тривати тижні та місяці від початку захворювання, настає, як правило, від місцевого або системного інфікування та постійної ПОН [51, 131, 135, 191].

Доведено, що розвиток багатьох захворювань шлунково-кишкового тракту



супроводжується окисним пошкодженням тканин внаслідок утворення у них АФК [91, 118, 202]. Основним джерелом АФК в організмі є нейтрофільні гранулоцити крові, які в нормі знаходяться у неактивному стані. При стимуляції нейтрофілів активуються оксидази плазматичної мембрани, які запускають серію метаболічних реакцій, та викликають оксидативний стрес. Цей термін відображає швидко зміну метаболізму нейтрофілів з активацією внутрішньоклітинної пероксидази, збільшенням утилізації глюкози, зростанням утилізації кисню та утворенням АФК: супероксидного аніон радикалу, перекису водню ( $H_2O_2$ ), гідроксильного радикалу, синглетного кисню та інших [72, 118, 180, 209, 214].

Експериментально доведено, що протягом декількох секунд після активації нейтрофілів рівень продукції АФК у них збільшується більше ніж у 100 разів. Активованій фермент НАДН-оксидаза каталізує кисень в супероксидний радикал, який є високоактивним кисневим радикалом, що продукує через ряд проміжних реакцій такі токсичні продукти, як гідроксильний радикал синглетний кисень, перекис водню, пероксинітрит [75, 90], а також гіпохлорна кислота та хлорамін [118].

До переліку захворювань із явними місцевими та загальними ознаками оксидативного стресу можна віднести гострий та хронічний панкреатит, виразкову хворобу, холецистит та інші. Не дивлячись на етіопатогенетичні та клінічні розбіжності у даних захворювань, їх об'єднує підвищена продукція АФК, ПОЛ, активація, а згодом, швидке виснаження АОС тканин. До біохімічних проявів оксидативного стресу відноситься підвищення в крові супероксидного аніон радикалу, рівня МДА, зниження рівня аскорбінової кислоти, підвищення рівня фосфоліпази А2 групи 2 (фосфоліпаза-А2 групи 1 виконує травну функцію, не викликаючи системних розладів) та еластази сегментоядерних лейкоцитів [94, 118, 129, 153]. Активація ферментів АОС: СОД, каталази (КАТ), ГПО – відбувається тільки на початкових стадіях захворювань, а згодом їх активність швидко падає, особливо при важкому перебігу [47, 112, 118, 205].

Вважається, що лише збільшення АФК у ПЗ не призводить до розвитку ГП, однак, встановлено, що їх вплив викликає швидко загибель ацинарних клітин ПЗ in

vitro [118]. Деякі дослідники припускають, що АФК не відіграють етіологічної ролі у розвитку ГП, але, напевно, відображають активований статус нейтрофілів. Нейтрофіли і АФК, що генеруються ними, ускладнюють перебіг ГП, і є факторами деструкції ацинарних структур [186, 216]. Система активації нейтрофілів сприяє прогресуванню ГП і розвитку ускладнень, таких як ураження легень [118, 140, 223].

В останній час вважається, що первинне пошкодження в ПЗ відбувається за рахунок гіперсекреції панкреатичних протеолітичних ферментів, і як результат, виникає надлишкова продукція запальних медіаторів і АФК, а тканинні макрофаги є основним джерелом прозапальних та протизапальних цитокінів, що активують нейтрофіли та макрофаги, і спричиняють утворення протеаз, еластаз і фосфоліпаз. Дані ензими так само, як і вільні кисневі радикали, спричиняють пошкодження тканин та судин, у вигляді судинно-ендотеліального некрозу, що і призводить до стазу [120, 226]. За рахунок цього при важкому ГП вже на початковій стадії захворювання розвиваються мікроциркуляторні порушення, ішемія і гіпоксія не тільки в ПЗ, але й у інших органах - печінці, легенях, кишківнику [46]. Активовані нейтрофіли і моноцити/макрофаги можуть фіксуватися до ендотелію, розпочинається синтез ейкозаноїдів, похідних арахідонової кислоти – простагландини, простацикліни, лейкотрієни та тромбоксан, і на кожному етапі синтезу утворюються АФК. На ранній стадії ГП цитокіни являються основним пошкоджуючим фактором [144]. Дані механізми відіграють основну роль у формуванні панкреонекрозу, а також є основними причинами розвитку ПОН [52, 180]. На думку Шалімова О.О. та Ничитайло М. Е. (2006) важливе значення в патогенезі захворювання відіграють цитокіни, а в особливості, тумор некротичний фактор –  $\alpha$  (ТНФ-  $\alpha$ ) та ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 [130]. Юїї Nakamura та співавт. (2010) встановили, що нейтрофіли обмежують апоптоз і сприяють некрозу ацинарних клітин при панкреатиті, гальмуючи тумор пригнічуючий протеїн р53 [179].

Warner Hartwig та співав. (2006) НП та ураження легень асоціюють з активацією комплементу, особливо з комплементом-3а, у поєднанні з секвестрацією лейкоцитів, і пропонують профілакувати розвиток важкої органної патології і НП

застосуванням рекомбінантного розчинного рецептору комплементу -1 [182].

Патологічний процес, що розповсюджується, особливо некротичні зміни різної протяжності, ініціює генералізацію запальної відповіді. Вважається, що вираженість цієї реакції і її перебіг сильно залежить від початкового стану організму і часто генетично обумовлена [56, 144, 167], АФК можуть опосередковано впливати на активацію ядерного фактора-кВ, який регулює генну експресію запальних медіаторів, у тому числі цитокінів, таких як ТНФ-  $\alpha$ , ІЛ-1 та ІЛ-6; хемокінів, таких як ІЛ-8 і індукованої синтетази окису азоту [209].

Патофізіологічні складові системної запальної реакції, що включає порушення нервової, гуморальної, імунної, згортальної та інших систем життєзабезпечення, та її біохімічні процеси, а саме, перехід на оксигеназний шлях використання кисню з активацією ПОЛ, несприятливо впливають на місцевий патологічний процес і виявляють пошкоджуючий вплив на тканини і органи всього організму.

Морфологічні дослідження показали, що важливим моментом, який визначає наступний розвиток патофізіологічних та біохімічних порушень у ПЗ і організмі в цілому при ГП, є ступінь функціональних та структурних змін клітинних мембран та встановлено, що ПЗ дуже чутлива до недостатності кисню і надлишку вуглекислого газу в крові.

Виявлено, що при ГП відмічаються значні зміни кровообігу в судинах басейну черевного стовбуру і верхньої брижової артерії, що у більшості є предиктором патологічного процесу в ПЗ і його генералізації [52, 135, 180].

Гемодинамічні порушення при ГП виникають на ранніх стадіях і супроводжують усі періоди захворювання [163, 202]. Вони характеризуються сповільненням лінійної швидкості кровотоку, агрегацією і стазом формених елементів крові, підвищенням проникності судин. Гемодинамічні порушення носять генералізований характер, мають певну стадійність і, зазвичай, детерміновані формою панкреатиту і важкістю некротичних змін у залозі.

Експериментальні дослідження виявили наступні закономірності. Відразу після моделювання ГП відбувається різке зростання кровотоку у тканині ПЗ, досягаючи 142% від висхідного рівня. Тенденція до збільшення тканинної перфузії

спостерігається протягом 30 хвилин після моделювання, досягаючи 170%. Потім спостерігається стійке зниження органної мікроциркуляції, і вже через годину показники досягають початкового рівня, а через 3 години складають лише 65%, через 18 годин – 59%. У подальшому перебігу ГП спостерігається збільшення органного кровотоку, яке залежить від форми та важкості захворювання [92].

Не дивлячись на десятилітній пошук патогенетичних механізмів, багато питань залишаються і потребують подальшого вивчення.

### **1.3 Невирішені питання у діагностиці та існуючі маркери гострого панкреатиту**

Вивчення ГП як надзвичайно складного захворювання призвело до намагань оцінити його важкість за допомогою багатьох параметричних систем. Ці системи допомагають об'єктивно оцінити важкість стану хворого на ГП та обрати оптимальну лікувальну тактику [48].

Проблема кількісної оцінки важкості стану пацієнта з гострим НП в останні роки є найбільш актуальною. Об'єктивізація стану хворих дозволяє прогнозувати вірогідність летального кінця, тривалість госпіталізації, оцінити ефективність терапії, що проводиться. Необхідність об'єктивізації оцінки важкості стану хворих підкреслюють багато дослідників [23, 32, 130, 138, 225]. Використання тільки клінічних критеріїв для цього не завжди дозволяє отримати об'єктивну картину, тому при комплексному обстеженні застосовують сучасні інструментальні методи, що дає можливість виявити як етіологічний фактор, так і ступінь пошкодження ПЗ [32, 131].

Потрібно відзначити, що необхідність в прогнозуванні виникла разом з розумінням виняткової важливості початкового короткого періоду, від якого, по суті, залежить подальша доля хворого. Патогенетичні порушення, що описані вище, можуть бути зупинені на стадії набряку і локальних змін для попередження виникнення та прогресування зони некрозу, мікроциркуляторних порушень, ССЗВ та ПОН. Саме в цей період можливе проведення радикальних лікувальних заходів,

направлених на досягнення основної мети – попередження або, хоча б, обмеження некротичного процесу [44, 130, 229]. Дослідження патогенетичних особливостей початкового періоду ГП залишається актуальним та важливим завданням сучасних досліджень.

Для встановлення наявності ССЗВ використовуються такі критерії: температура тіла більше  $38^{\circ}\text{C}$  або менше  $36^{\circ}\text{C}$ , частота серцевих скорочень (ЧСС) більше 90 за хв., частота дихань (ЧД) більше 20 за хв. або артеріальна гіпокапнія менше 32 мм. рт. ст, лейкоцитоз більше  $12 \cdot 10^9$  /л або лейкопенія менше  $4 \cdot 10^9$  /л, або наявність більше 10% незрілих форм у лейкоцитарній формулі [1, 150].

Відповідно до сучасних уявлень про ССЗВ для встановлення цього синдрому у хворого мають бути наявні два та більше з вказаних критеріїв, одним із яких повинно бути порушення температури тіла або рівень лейкоцитів [147, 174].

Згідно сучасних уявлень, використання об'єктивних критеріїв оцінки тяжкості стану хворого в динаміці дозволяє оцінити ефективність проведеного лікування. Тому вибір оптимальної тактики, а саме консервативного чи хірургічного лікування, має базуватись на зміні об'єктивних показників шкал інтегральної оцінки стану хворого. На сьогоднішній день вкрай важливою проблемою є раннє виявлення хворих з важким перебігом ГП, для призначення адекватної інтенсивної терапії з метою попередження прогресування та лікування ПОН. Саме рання оцінка прогнозу захворювання залишається «клінічним викликом» [2, 48].

Для об'єктивної оцінки ступеня важкості перебігу ГП використовують різні прогностичні шкали. Найбільш розповсюдженими системами інтегральної оцінки тяжкості стану хворого і прогнозу захворювання є шкали Ranson, Imrie, Glasgow, Chen, SAPS, Apache I, II, III та IV, SOFA, Marshall, HAPS та BISAP [23, 31, 48, 151, 185].

Перша багатопараметрична система для визначення тяжкості ГП запропонована Ranson у 1970-х роках. Перші п'ять параметрів оцінюються одразу при поступленні хворого, а інші шість – на протязі 48 годин від поступлення. Для легкого перебігу характерна наявність у хворого до 3 критеріїв, 3-4 критерії – середня ступінь важкості, більше 5 – важкий та вкрай важкий перебіг [2, 106, 151]. У

1982 році вона була вдосконалена (Ranson-II) та призначалась для диференційної оцінки важкості біліарного і алкогольного панкреатиту, однак у практиці широкого застосування не набула [48]. Недоліком цієї шкали була слабка прогностична можливість, приблизно однакові значення при асептичному та інфікованому НП, неможливість повної оцінки важкості стану хворого на момент поступлення та порівняння в динаміці [23].

Володіючи високою достовірністю, система Ranson досить складна для практичного використання. В зв'язку з цим Z. Imrie і співавт. у 1978 і 1981 роках запропонували спрощені системи для визначення ранніх ознак НП та його тяжкості – шкали Imrie та Glasgow, відповідно. Дані системи бузуються на визначені відповідно 9 і 8 доволі легких діагностичних критеріїв [48].

У 1981 році W. Knaus розробив принципово нову систему оцінки і прогнозування APACHE (the Acute Physiologic, Age and Chronic Health Evaluation). Дана шкала створена на основі експертної оцінки клініко-лабораторних параметрів, які мають вірогідний вплив на тяжкість стану хворих. Система APACHE використовувалась для оцінки важкості стану хворого не залежно від характеру та фази захворювання. У 1985 році W. Knaus запропонував для використання нову систему – APACHE II, яка була спрощена і передбачала невідкладність госпіталізації хворого в стаціонар. Система складається із трьох частин. Перша частина – гострі фізіологічні зміни (acute physiology score), які включають 12 критеріїв та рівень свідомості за шкалою Глазго. Друга включає бали у відповідності з віком хворого (age points), а третя – бали у відповідності зі шкалою хронічних захворювань (chronic health points). Шляхом додавання величини кожного показника у балах, оцінюють важкість стану хворого та прогнозують летальність. [23, 97, 71, 110, 130]. Крім того, виявилось, що ряд показників, таких як концентрації глюкози і альбуміну в плазмі, центральний венозний тиск або діурез, малозначимі в оцінці тяжкості за шкалою, а більше відображають процес лікування. На думку більшості авторів, шкала має такі переваги: велика специфічність, точність, може бути використана в будь-який час для оцінки як важкості стану хворого, так і ефективності терапії, що проводиться, та робить її на порядок

ефективніше по відношенню до інших шкал. Однак, дана система має й свої недоліки, основним з яких є її складність, що обмежує її застосування в клінічній практиці, неможливість оцінювати хворого віком до 18 років, випадки, коли смерть наступила за 8 годин від моменту поступлення в стаціонар, та деякі інші. Проте, якщо її застосування можливе, то щоденна оцінка важкості стану хворого за шкалою APACHE II не тільки має високе прогностичне значення, але й складає основу об'єктивізації показів до операції і диференційованого підходу у виборі режимів комплексного лікування при НП [18, 48]. Однак у вітчизняній практиці тривалий час застосовувалась модифікована шкала APACHE II, що була більше пристосована до практичного використання [97].

Шкала APACHE III модифікована шляхом доопрацювання двох попередніх варіантів. Шкала складається з п'яти груп оцінок в балах: фізіологічні показники, кислотно-лужна рівновага, неврологічний статус, вік та супутня хронічна патологія і поправочний індекс у залежності від патології хворого. Після визначення суми балів за таблицями встановлюється вірогідність несприятливого перебігу та вірогідність госпітальної летальності. Внесені зміни та поправочний індекс ще більше ускладнили шкалу та відповідно ускладнили її практичне застосування. [18, 71]. Дана шкала є досить громіздкою і важкою у використанні, тому автори вказують, що APACHE III слід більше застосовувати не для оцінки тяжкості або прогнозу лікування певного хворого, а з метою класифікування груп пацієнтів.

Система оцінки важкості і прогнозування перебігу SAPS (Simplified Acute Physiologic Score - спрощена система оцінки фізіологічної реакції) має досить високу діагностичну чутливість, специфічність і точність - 89, 65, 71%, відповідно [36] та використовується незалежно від етіологічного фактору, так як орієнтована на важкість інтоксикації [71]. Важкий перебіг ГП асоціюється із 14 балами за цією шкалою. В 1993 році J. Le Gall запропонував нову версію системи SAPS II однак і вона не набула широкого застосування.

Ще більш проста, але не менш інформативна система D. Chen (1991 р.). При використанні даної системи важкий панкреатит діагностується при наявності шоку, зниженні концентрації альбуміну плазми крові до рівня менше 30 г/л, підвищенні

рівня цукру в крові більше 11 ммоль/л і зниження рівня  $pO_2$  менше за 8,6 кПа [48].

Слід згадати і про японську систему оцінки важкості ГП, яка затверджена в 1998 році Японським комітетом по дослідженню важких захворювань ПЗ, а у 2002 році була допрацьована. Система включає 5 клінічних ознак, 10 клініко-біохімічних показників, данні КТ, вік, наявність ССЗВ. З 1995-1998 років в Японії проведено дослідження, що включало 1240 пацієнтів з діагнозом ГП, в якому встановлено ідентична інформативність японської системи оцінки важкості ГП в порівнянні зі шкалою APACHE II [23, 186]. Недолікам цієї шкали, як і шкали APACHE II, є її складність, що спонукає дослідників шукати нові шляхи її спрощення.

Була розроблена ще одна індивідуальна методика оцінки важкості стану хворого і прогнозування перебігу на основі багатофакторного аналізу (Сипливий В. А. та співавт., 2007), яка представляє собою комп'ютерну програму, що дозволяє після введення показників хворого отримати прогноз важкості, летальності при НП. Була розроблена комп'ютерна система, що забезпечує індивідуальний прогноз із загальною точністю 95%, специфічністю 94%, чутливістю 90%, що дозволяє планувати лікувальну тактику, проводити динамічний контроль важкості стану хворого, прогнозування летальності [102]. Однак дана система не набула широкого застосування у діагностиці та прогнозуванні ГП.

Слід відмітити ще одну шкалу, розроблену російськими хірургами, якими запропонована власна система оцінки тяжкості ГП і прогнозування його перебігу і наслідків [48]. При аналізі ранньої симптоматики авторам вдалося виявити дві групи симптомів. Перша група – це ознаки, що мають 95% кореляції з важким НП, та включені до основного списку. В другу групу увійшли ті симптоми, які вказували як на важкий, так і на середньо важкий НП та включені у додатковий список. Аналіз шкали проводився по кількості ознак з основної та додаткової групи, та проводилось прогнозування важкості перебігу та об'єм некрозу в ПЗ, що не відповідає сучасній класифікації ГП.

Для оцінки сепсис-асоційованої органної недостатності використовують бальну оцінку по шкалі SOFA (Sequential Organ Failure Assessment - послідовна оцінка органної недостатності). Використовуючи мультифакторну бальну шкалу



SOFA, оцінюють дихальну, серцево-судинну, ниркову, печінкову, гемостаз та центральну нервову систему, вираховують суму всіх шести показників. Чим вище бал системи що оцінюється, тим більша недостатність системи, а чим більше показник в цілому – тим більша ступінь ПОН [15, 26, 110, 232]. Дана система оцінки рекомендується в Уніфікованому протоколі первинної, вторинної та третинної медичної допомоги при Гострому панкреатиті, МОЗ України від 15.03.2016 року [110].

За шкалою Маршала (Marshall) оцінюється від 0 до 4 балів 6 систем в динаміці: дихальна, ниркова, серцево-судинна, печінкова, гематологічна та неврологічна. За класифікацією ГП 3 перегляду (Атланта 2012) органну недостатності встановлюють за наявності двох або більше балів по шкалі Маршала [111, 150, 196].

В останні роки набувають популярності нові системи оцінки важкості перебігу ГП – шкала BISAP (The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis – індекс важкості ГП біля ліжка хворого), для оцінки якої використовуються доступні та прості показники: рівень сечовини крові, порушення ментального статусу; не менше двох ознак ССЗВ, вік хворого; реактивний плеврит, підтверджений інструментальними методами. Наявність кожного показника оцінюється, як один бал. 3 і більше балів асоціюється з високим ризиком ускладнень та летальністю при гострому НП [15, 17, 106, 152]. Шкала HAPS (The Harmless Acute Pancreatitis Score - шкала нешкідливості ГП) найбільш проста система виявлення хворих на ГП, що не потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії, аналізується відсутність у пацієнта перитонеальної симптоматики, показники гематокриту та сироваткового креатиніну [26, 96].

Усі перераховані шкали мають свої переваги та недоліки. Тому на сучасному етапі розвитку панкреатології розробляється новий напрямок наукових досліджень – пошук оптимальних серологічних маркерів. Оптимальний маркер повинен маніфестувати на початку захворювання; результати повинні бути легко оцінені; визначення маркеру має бути доступне в умовах лабораторій лікарень [23].

В ряді досліджень для діагностики ГП виділяють наступні групи серологічних

маркерів:

1. Цитокіни – ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-18, ТНФ -  $\alpha$ .

2. Похідні ферменти ПЗ: амілаза і ліпаза, панкреатин – асоційований білок, фосфоліпаза-А2, пептид активації трипсиногену, прокарбоксіпептидаза-В і пептид активації прокарбоксіпептидази-В, інгібітор серотонінової протеази типу 1, трипсиноген-2.

3. Інші маркери:  $\alpha_2$  – макроглобулін, С-реактивний білок (СРБ), глюкоза, сечовина, фактор росту гепатоцитів, міжклітинна молекула адгезії 1, лактатдегідрогеназа, неоптерин, нейтрофільна еластаза, прокальцитонін (ПКТ). [30, 31, 187, 203, 226].

Серед лабораторних маркерів важкості перебігу ГП велике значення має відхилення панкреатичних ферментів амілази та ліпази в крові вже через 3 – 4 години від початку захворювання. Амілазурію виявляють практично у всіх хворих, дослідження рівня амілази крові в діагностиці ГП демонструє високу інформативність для підтвердження захворювання [89, 146], однак її ефективність як маркера важкого панкреатиту не перевищує 54,9%.

Надійним маркером важкого ГП, на думку Березницького Я. С. та співавт. (2004), є високий рівень лактатдегідрогенази і СРБ у сироватці крові, діагностична інформативність яких складає 86,7 і 96% відповідно [12].

Особливу увагу заслуговує ТНФ-  $\alpha$  як маркер ГП, який відіграє важливу роль у патогенезі і має прямиї апоптогенний ефект. Вважається, що ТНФ- $\alpha$  є одним із перших і основних медіаторів імунної відповіді, що може впливати на розвиток ГП. У високій концентрації він здатний пошкоджувати ендотелій та збільшувати мікроваскулярну проникність, викликати активацію системи гемостазу та комплементу, з наступною акумуляцією нейтрофілів і мікросудинним тромбоутворенням [120, 205, 226].

Michael Digalakis та співавт. (2009), вважає, що саме ІЛ-8 у порівнянні з СРБ і ТНФ- $\alpha$  у ранньому періоді ГП є пріоритетним маркером для розпізнавання важкого перебігу ГП [215, 226].

Іншим маркером, що перебуває у процесі досліджень є розчинний Е кадгерін,

який може бути раннім (перші 12 годин), об'єктивним маркером важкості ГП, однак молекула вимагає подальших мультицентрових досліджень [217].

Перелік маркерів важкого ГП постійно розширюється, але можливість користуватися ними в ургентних ситуаціях залишається низькою [30]. В одній із останніх публікацій Fіsіc E. та співавт. (2013) пропонують цитокіни: ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, розчинний рецептор ТНФ- $\alpha$ , що досліджені на початку захворювання, і СРБ, панкреатична еластаза, досліджена на 3 день, представляють, як цінні прогностичні фактори важкості і системних ускладнень ГП [226], до них можна додати антагоністи рецепторів ІЛ-1 $\beta$ , розчинні рецептори ІЛ-2 [155].

Ініціація ГП може бути пов'язано із реактивними формами кисню та внутрішньоклітинним Са<sup>++</sup> [86, 180, 187].

Із наведених вище лабораторних та серологічних маркерів стає зрозумілим, що ідеального маркера на даний момент немає, а наявні не відповідають потребам сучасності, а якщо володіють високою чутливістю і специфічністю - коштують недешево і часто потребують визначення у динаміці.

Із інструментальних методів дослідження при ГП УЗД є обов'язковим скринінговим методом оцінки стану ПЗ, жовчовидільних шляхів, органів черевної та грудної порожнини. Чутливість, специфічність і точність при встановленні діагнозу ГП сягає 70, 97 та 92% спостережень за даними літератури, але не завжди дозволяє достовірно верифікувати його форму, а також (на ранньому періоді) оцінити стан заочеревинного простору і ППК [31, 130].

«Золотим стандартом» діагностики некрозу ПЗ сьогодні вважається КТ з контрастуванням і, особливо, спіральну КТ, що дозволяє отримати об'ємне (3D) зображення та подальшу динаміку розвитку процесу [83, 130]. Вважається, що проведення КТ показане у всіх випадках, коли при ГП виникає підозра на виникнення некрозу ПЗ. Метод дозволяє оцінити розповсюдженість і характер ураження ПЗ і клітковини заочеревинного простору [84, 229].

Динамічне УЗД і КТ необхідно проводити усім хворим з НП незалежно від строків їхньої госпіталізації, особливо при погіршенні стану і при підозрі на виникнення ускладнених форм [89].

МРТ поступається в діагностичній цінності КТ та УЗД. Так, МРТ характеризується меншою просторовою роздільною здатністю і наявністю артефактів від рухів. Однак, МРТ може бути предметом вибору для пацієнтів із алергією та нирковою недостатністю.

Для диференційної діагностики ГП, верифікації виявлення некрозу ПЗ і оцінки навколишньої ППК перспективно застосування мультidetекторної КТ (МДКТ). Перевагою методу є можливість діагностики парапанкреатичних змін. Крім того, МДКТ високочутлива при діагностиці плевральних і легеневих ускладнень (ексудативний плеврит, інфільтрати в легенях, гострий респіраторний дистрес – синдром) [130].

Що стосується візуалізації динамічної КТ з контрастним посиленням, то вона доволі ефективна для визначення стадійності процесу і візуалізації ускладнень ГП. Динамічна КТ виявляє некроз паренхіми ПЗ з діагностичною чутливістю 87% і загальним показником виявлення 90%.

Шкала Balthazar та співавт. (1985) включає розподіл хворих на ГП за групами від А до Е (А, В, С, Д, Е від 0 до 4 балів відповідно) по розповсюдженню запальних змін та рідинних утворень [151, 174]. Отримані бали сумують у вигляді шкали інтегральної оцінки розповсюдження та характеру пошкодження при ГП, яка отримала назву CTSI (Computed Tomography Severity Index). Пізніше автори доповнили шкалу Balthazar даними про об'єм НП (від 2 до 6 балів), яка була названа КТ індексу важкості (Balthazar et al., 1990). Порівняння первинного КТ індексу важкості з летальністю показало високу кореляцію між високими значеннями КТІВ та летальністю, крім того, він добре корелює з тривалістю перебування хворого в стаціонарі і розвитку ПОН. При подальших дослідженнях було встановлено, що при порівнянні розвитку ускладнень та летальності з ранніми та пізніми некрозами в ПЗ та ППК, було виявлено, що ступінь раннього некрозу не має прогностичного значення, а пізній некроз свідчить про поганий прогноз, летальність близько 11%, у пацієнтів з попередньо нормальною паренхімою ПЗ.

Окрім клінічних, лабораторних і бактеріологічних показників ряд авторів рекомендує визначати в плазмі крові концентрацію ПКТ, що є універсальним

біохімічним маркером вираженості системної запальної реакції і тяжкості бактеріальної інфекції [151, 203]. Так, концентрація ПКТ більше 1.8 нг/мл ( $p < 0,0001$ ) при двох повторних щоденних дослідженнях у поєднанні з клінічними, лабораторними і інструментальними ознаками свідчить про достовірний розвиток панкреатогенної інфекції [15, 30, 96].

Деев В. А., Хомяк І. В. та співавт. (2007) виявили, що у 88,6% хворих з НП спостерігалось підвищення рівня С-реактивного білка більше 6 мг/л. Також було встановлено, що у групах з переходом асептичного некрозу у гнійний і гнійно-септичний панкреатит, рівень склав 17,9 і 21,3 мг/л відповідно, що значно менше 150 мг/л запропонованих Губергриц Н. Б. (2006) [28].

«Золотим стандартом» диференційної діагностики стерильного і інфікованого НП є черезшкірна пункція та аспірація під контролем УЗД або КТ з негайним мікроскопічним та бактеріологічним дослідженням. Це дозволяє, поряд із клініко-лабораторними показниками, своєчасно діагностувати інфікування вогнища некрозу [130], та вважається безпечною і достатньо точною маніпуляцією. Її чутливість складає 96%, а специфічність - 99%. При негативних результатах дослідження рекомендують продовжувати емпіричну консервативну терапію та повторити пункцію через 5 - 7 діб.

В 90-х роках був розроблений тест Aktim Pancreatitis (Medix Biochemica, Фінляндія), який представляє собою одноетапний експрес-тест на смужках для скринінгу ГП. Тест базується на визначенні підвищеної концентрації трипсиногену-2 в сечі. Цей маркер володіє великою діагностичною точністю як для постановки, так і для виключення діагнозу ГП. При ГП трипсиноген-2 виділяється в сечу в значній кількості і його рівень залишається високим на протязі багатьох днів і навіть тижнів [10].

На сьогоднішній час специфічного, універсального та доступного маркеру для постановки діагнозу, визначення стадійності процесу та важкості перебігу ГП досі не знайдено, що і спонукає науковців до подальших його пошуків.

## 1.4 Сучасні підходи до лікування гострого панкреатиту

Проблема ГП посідає ключове місце у хірургічній науці. Не дивлячись на значні досягнення, такі як розробка нових діагностичних схем, методик консервативної інтенсивної терапії і мініінвазивних хірургічних втручань, суттєвого зменшення летальності досягти не вдалось, а особливо у хворих із ускладненими формами. Подальший прогрес в її розв'язанні дослідники бачать в концентрації зусиль патологістів, біохіміків, хірургів, реаніматологів, гастроентерологів і інших спеціалістів в області теоретичної і клінічної медицини [57, 130].

Проблема ГП була однією з ключових у дослідженнях О.О.Шалімова і його школи. Якщо узагальнити досвід лікування ГП в клініці за період з 1979 по 2005р. більше 800 хворих з різними формами ГП, у тому числі 89% - з НП, дослідники розподілили дослідження на 3 періоди [130]. У перший період (1979 – 1992 рр.), поряд із інтенсивною терапією, широко застосовували ранню (на 3-5 добу) резекцію ПЗ. Сумарна летальність складала 22 – 27%. У другому періоді (1993 – 2001 рр.) проводилася інтенсивна цілеспрямована консервативна терапія з застосуванням еферентної детоксикації, оперативні втручання проводилися переважно в пізні строки (в середньому на 15 – 24 добу), використовували методики локального лаважу, бурсоперитонеостомії і операції на відкритій черевній порожнині. Це сприяло зниженню летальності до 13,5%. В період з 2002 – 2005 р. інтенсивна терапія стала більш цілеспрямованою, для профілактики панкреатичної інфекції призначались ефективні антибіотики, що вибірково накопичуються у тканині ПЗ і елімінуються з панкреатичним соком, а поряд із загальноприйнятими, широко використовувались малоінвазивні (пункційні і дренажні втручання під контролем УЗД) лапароскопічні оперативні втручання. Це сприяло зниженню летальності до 9,4%.

Проаналізувавши тенденції підходів у лікуванні за останні десятиліття, можна прийти до висновку, що тактика ведення хворих з ГП еволюціонувала від агресивної хірургічної до вичікувально-консервативної [57, 89].

Досягнення фармакотерапії у хворих з НП, на які на протязі останніх

десятиліть покладались великі надії (нові інгібітори протеаз, цитостатики, сучасні антибіотики, антисекретики, гормони та інші), також не дали очікуваного ефекту [2, 28].

Основою сучасної терапії ГП і НП є адекватна гемодинамічна підтримка, профілактика та фармакотерапія органної дисфункції, антибіотикотерапія, адекватне знеболення, включаючи епідуральну аналгезію, дезінтоксикаційна терапія, профілактика поширення некрозу та мікротромбування, корекція глікемії, нутритивна підтримка [28, 110].

Продовжуються дискусії із приводу використання ентерального чи парентерального харчування. Є переконливі дані, що перехід виключно на парентеральне харчування погіршує гуморальний і клітинний імунітет, підвищує транслокацію бактеріальної флори та ймовірність інфікування у важких пацієнтів. З іншого боку, для ентерального харчування характерне поліпшення імунної функції, зниження частоти інфікування [194, 220]. Відповідно до останнього уніфікованого протоколу медичної допомоги при ГП за 2016 рік було чітко встановлені критерії вибору виду нутритивної підтримки [110].

Для ГП характерні порушення гомеостазу та реології крові у вигляді гіперкоагуляції та гемоконцентрації, що сприяє прогресуванню ССЗВ та некрозу ПЗ. Тому з метою нормалізації мікроциркуляції в ПЗ профілактично застосовують низькомолекулярні гепарини або нефракціоновані гепарини за загальноприйнятими методиками та застосовують пентоксифілін. [107, 110].

В останні роки важливу роль приділяють внутрішньоартеріальному введенню препаратів та епідуральній аналгезії. Як описувалося вище, ішемія ПЗ з вазоспазмом відіграє важливу роль у формуванні некрозу на ранніх стадіях захворювання. Мікроциркуляційні розлади внаслідок ішемії, підвищення внутрішньосудинного згортання крові, мікротромбування, підвищення проникності капілярної стінки та гіповолемії, ацидоз та ендотеліальний некроз призводять до утворення замкнутого патологічного кола, тому основною метою в даному випадку буде розірвання цього кола, а внутрішньоартеріальна регіонарна інфузія дозволяє створити спрямовану доставку зі створенням високих концентрацій препаратів у ПЗ та ППК. Розпочинати

регіонарну внутрішньоартеріальну терапію бажано у перші 72 години [54, 126, 133]. У літературі описується вплив епідуральної аналгезії на активність пероксидації та оксидативного стресу, і процеси апоптозу за рахунок впливу на тканинну ішемію [228].

У ранню стадію ГП у випадку ферментативного перитоніту та біліарного панкреатиту серед хірургічних методів лікування застосовують мініінвазивні методи. З метою уточнення діагнозу та евакуації ексудату проводять перитонеальний лаваж (лапароцентез), лапароскопічне та черезшкірне УЗД - контрольоване дронування черевної порожнини. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) показана хворим у випадку біліарного панкреатиту та ознаками холангіту. Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) та ендоультрасонографія можуть зменшити показання до виконання більш травматичної ЕРХПГ у хворих за відсутності холангіту. При наявності технічних можливостей виконують ендоскопічну папілотомію та літоекстракцію з наступною лапароскопічною холецистектомією та дронуванням черевної порожнини, а при відсутності у лікарні технічних можливостей виконують лапаротомну або лапароскопічну холецистектомію, холедохолітотомію та зовнішнє дронування холедоха. Оперативні втручання на ПЗ намагаються уникати. У пізню стадію захворювання показами до оперативного втручання при ГП будуть: інфікування некротів ПЗ за умови клінічного погіршення стану та недостатньої ефективності консервативної терапії, найкраще при відмежуванні зони некрозу від здорової тканини, і при відсутності ознак інфікування ГП, переважно коли некроти відмежувались від здорових тканин. Зазвичай відмежування зони некрозу (walled off necrosis) відбувається після четвертого тижня захворювання, що є прогностично кращим терміном для оперативних втручань. Першочерговим при виборі виду оперативного втручання при верифікованому інфікованому НП є черезшкірне дронування рідинних і некротичних скупчень або ендоскопічне транслюмінальне дронування, за наявності показань можна виконувати традиційне хірургічне втручання, відеоасистовану ретроперитонеальну некректомію або ендоскопічну транслюмінальну некректомію [57, 110, 183, 233].



## 1.5. Роль оксидативного стресу у розвитку панкреатиту та його корекція

За останні 20 років продовжує зростати кількість досліджень та публікацій, що вказують на активізацію вільнорадикального окислення ліпідів і ослаблення АОС крові та тканин при різних патологіях. В теорію вже ввійшов термін «вільнорадикальна патологія», а у практику, в якості лікарських засобів, впроваджується велика кількість антиоксидантів [45, 167, 180]. Порушення вільнорадикального окислення, яке є важливою складовою метаболічних процесів в організмі, вважається раннім і універсальним, неспецифічним показником наявності пошкоджень і є характерним для багатьох патологічних процесів. Пошук методів діагностики і шляхів корекції порушень вільнорадикального окислення набуває великого значення при лікуванні пацієнтів у важкому, критичному стані з соматичною та хірургічною патологією [75, 231].

До кінця не вирішеними на даний момент залишаються питання пошуку маркерів активності оксидативного стресу та прогнозуванні важкості перебігу захворювання, вплив антиоксидантних препаратів на морфофункціональні зміни ПЗ в експериментальному панкреатиті, та вплив антиоксидантних препаратів на перебіг ГП з точки зору оксидативного стресу при ГП.

Відомо, що не всі утворенні в організмі радикали виявляють патогенну дію, володіють мембранотоксичністю і потребують екстреного знешкодження. Такими є первинні радикали – це, як правило, компоненти дихального ланцюга (убіхінон або коензим Q), супероксидний радикал -  $\cdot\text{O}_2^-$ , оксид азоту (NO), які утворюються із молекул за рахунок реакцій одноелектронного окислення за участю металів змінної валентності. Усунення первинних радикалів, наприклад  $\cdot\text{O}_2^-$ , може призвести до суттєвого порушення фагоцитозу, так як саме фагоцитоз є джерелом радикалу, який перетворюється у наступних реакціях в елементи антибактеріального захисту –  $\text{H}_2\text{O}_2$  і гіпохлорит (ClO). Усунення NO може призвести до порушення регуляції тону судин та до надмірної вазоконстрикції або вазодилатації [46, 75]. Цікаво, що дослідниками виділяються різні ефекти NO при ГП: одні - як захисний, можливо, за

рахунок потенціювання панкреатичної мікроциркуляції, другі - як нейтральний, а інші - як пошкоджуючий вплив, можливо, через потенціювання оксидативного стресу [164]. Однак, подальший метаболізм  $\cdot\text{O}_2^-$  може протікати по-різному, що обумовлено присутністю надлишкової кількості іонів заліза, міді, марганцю та ацидозу.  $\text{O}_2^-$  під дією СОД перетворюється в  $\text{H}_2\text{O}_2$  з подальшим синтезом СЮ, що забезпечує певний антибактеріальний захист. А надлишок  $\text{H}_2\text{O}_2$  дезактивується КАТ та ГПО [75]. При недостатній активності СОД виникає несприятливий для організму надлишковий метаболізм  $\cdot\text{O}_2^-$  радикала. У результаті реакції  $\cdot\text{O}_2^-$  з NO утворюється достатньо токсичний метаболіт – пероксинітрит (OONO), який пошкоджує ендотелій судин, інактивує СОД і призводить до порушення периферичної мікроциркуляції, ішемії і гіпоксії, має прямий цитотоксичний вплив за рахунок індукції ПОЛ мембран, окислення тіолів і заліzosіркових кластерів, нітрозилує білки за залишками тирозину та призводить до одностороннього розриву нитки ДНК. Розкладання перекису в присутності іонів двохвалентного заліза, є основним шляхом утворення гідроксильного радикалу ( $\cdot\text{OH}$ ) (реакція Фентона). Інший шлях утворення гідроксильного радикалу – це розпад гіпохлориту, який також проходить як при наявності двохвалентного заліза (реакція Осипова) так і без заліза. [75, 120]. Сам по собі супероксидний радикал не здатен ініціювати процес окислення ліпідів. Для цього потрібен високореактивний радикал – гідроксильний радикал, який може реагувати з будь-якою органічною молекулою.

Вільні радикали найбільш небезпечні для ліпідів, що містять подвійні зв'язки. Так, один єдиний вільний радикал може ініціювати ланцюг окислення, що розповсюджується, і включає декілька послідовних кроків: атака на кон'югований подвійний зв'язок з формуванням ліпідного перекису, що призводить до утворення насичених та ненасичених вуглеводнів, або ж після атаки другого вільного радикалу до розпаду жирокислотного залишку і звільнення альдегідів та діальдегідів, наприклад високоактивного МДА. У процесі утворення пулу високоактивних форм кисню та ліпідних пероксидів при зміні заряду та конформації можуть пошкоджуватися білки, з утворенням білково ліпідних комплексів. Процес продовжується, залишаючи після себе пошкоджені ліпідні залишки і все той же

вільний радикал, що «перестрибує» від однієї жирної кислоти до іншої [81, 126].

Таким чином, гідроксильні радикали і радикали ліпідів мають руйнівний вплив і відіграють важливу роль у розвитку ПОЛ при критичних станах, особливо при шоках різної етіології та сепсисі.

Звичайно, роль СОД, як ферменту АОС захисту, досить велика, однак даний фермент може виснажуватися. Найбільш істотне зниження рівня СОД відмічається при ішемії, гіпоксії тканин, метаболічному ацидозі – типових патологічних процесах, характерних для всіх критичних станів. КАТ слід розглядати як антиоксидантний фермент переважно другого рівня, що активно включається в метаболізм  $H_2O_2$ . Вірогідно цим пояснюється факт наявності в еритроцитах дорослої людини КАТ у кількості до 6 г. Такої величезної кількості ферменту достатньо для розкладання 2000-2300 кг 30%  $H_2O_2$ . При розвитку гнійно-септичних ускладнень з переходом у септичний шок відмічається недостатність у системі антиоксидантного захисту, а саме дефіцит СОД [75]. Таким чином, в даній ситуації процес утворення активних радикалів, особливо гідроксильного, виходить із під контроль системи ферментативного АОС захисту. Тому актуальним є вирішення питання розриву замкнутого кола для припинення розповсюдження вільних радикалів. При вираженому та тривалому ПОЛ настає виснаження ендогенних запасів антиоксидантів, а компенсаторне поступлення їх сповільнене внаслідок порушень мікроциркуляції, проникності клітинних мембран та реологічних властивостей крові, що у результаті призводить до різкого зниження ендогенних біоантиоксидантів у вогнищі оксидативного стресу. Ця ситуація виправдовує необхідність введення екзогенних антиоксидантів і мембраностабілізуючих препаратів [35].

Серед антиоксидантів виділяють сполуки ферментативної та неферментативної природи. До ферментативного компоненту АОС відносяться антиоксидантні ферменти, що виконують детоксикацію АФК – СОД, КАТ, ГПО, глутатіонтрансфераза (ГТр) і ГР [35, 47, 125]. До металопротейнів відносяться альбумін, трансферин, церулоплазмін та феритин, а до молекулярних токоферол (ТФ),  $\beta$ -каротин, аскорбінова кислота, глутатіон, убіхінон та інші. У організмі

сполукою, що активно включається до «гасіння» процесів ПОЛ є ТФ, доля яких в сумарній антиоксидантній активності ліпідів складає близько 30 %, найбільшою антирадикальною активністю серед яких володіє  $\alpha$ -ТФ. ТФ радикал є більш стабільним ніж ліпідний гідроперекис, в результаті чого ланцюгова реакція ПОЛ гальмується. Однак зрозуміло, що продукти ПОЛ все ще залишаються з вільними радикалами і їх необхідно відновити. ТФ локалізується у гідрофобному шарі мембран клітин, в якому в основному перебігають процеси ПОЛ, та виявляє антирадикальну і мембраностабілізуючу активність, що обумовлено його хімічною структурою, однак, за деякими даними, використання його при невідкладних станах малоефективне по причині необхідності тривалого накопичення його в тканинах для досягнення необхідної для терапевтичного ефекту концентрації [85, 208]. Водорозчинна аскорбінова кислота є одноелектронним відновлювачем. Завдання переносу електрона з ліпідного ядра в оточуюче водне середовище до аскорбінової кислоти виконує кофермент Q<sub>10</sub> (убіхінон), який також формує стабільний вільний радикал від взаємодії з радикальною формою ТФ. Аскорбінова кислота трансформується в аскорбат і дегідроаскорбат і таким чином повністю зупиняє передачу вільних радикалів [81, 85, 207]. Відновлення дегідроаскорбату до аскорбінової кислоти відбувається за рахунок ГР. Встановлено, що сироватковий альбумін діє як основний і домінуючий антиоксидант, проявляє активність пов'язану з ГПО. Високу антиоксидантну активність виявлено у продукту деградації гемму – білірубину [35]. Відповідно до сучасних міркувань, антиоксидантний захист є складною, багатокомпонентною, ауторегуляторною метаболічною системою, компоненти якої взаємодоповнюються.

За механізмом біологічної дії антиоксиданти діляться на речовини прямої (безпосередньо інгібують ПОЛ) та непрямой дії (приймають участь в синтезі біооксидантних ферментів).

Консервативне лікування ГП має бути направлене на зниження активності вільнорадикальних процесів і стимуляцію АОС організму, що буде перешкоджати прогресуванню морфологічних порушень. Виділяють два основних види терапії окисного стресу – замісна і корегуюча. Перша полягає у використанні препаратів,

що володіють антиоксидантною активністю, друга – у проведенні методів лікування, що мобілізують захисні сили організму [9, 35, 145].

Новим класом речовин, що ліквідують або зменшують наслідки гіпоксії незалежно від її форми шляхом корекції енергетичного обміну і забезпечення збереження структури та функціональної активності клітини на мінімально допустимому рівні, є антигіпоксанти. Перевага надається синтетичним речовинам, тому що вони не порушують збалансованість ендогенної АОС і доповнюють її функцію.

Використання ферментів антиоксидантного захисту організму і природних антиоксидантів, по даним багатьох досліджень, не призводить до бажаного результату. Більш перспективним вважається використання синтетичних антиоксидантів, серед яких найбільш широким спектром володіє мексидол (2-етил-6-метил-3-окси-пиридину сукцинат), який підтримує активність сукцинатоксидазної ланки [9, 35, 38, 135]. Механізм дії мексидолу визначається його антиоксидантними та мембранопротективними властивостями, окрім того, він володіє антигіпоксантичним, ноотропним (церебропротективним), антиамнестичним, антиалкогольним та антитоксичними властивостями. Добова доза та тривалість застосування препарату визначається індивідуально, залежить від форми та важкості стану хворого, та в середньому складає 400-600 мг/добу.

В літературі наявні дослідження використання мексидолу, що виявляє антиоксидантний ефект і здатність пригнічувати вільнорадикальні реакції [9, 62, 134], з метою профілактики нагноєння і стимуляції загоєння післяопераційних ран. Мексидол активує СОД і має вплив на фізико-хімічні властивості клітинних мембран. Позитивним ефектом мексидолу є здатність виявляти не тільки антиоксидантний, але й протимікробний, а також антифунгіозний вплив. Окрім цього, при застосуванні мексидолу як до, так і після операції сприяє активації мікроциркуляції у тканинах, що в свою чергу покращує виведення продуктів пошкодження та доставку субстратів підтримання гомеостазу, та ендогенних та екзогенних антиоксидантів, прискоренню репаративних процесів і формуванню еластичного рубця з косметичним ефектом [35, 135].

Механізм дії мексидолу визначається, в першу чергу, можливістю стабілізувати біологічні мембрани клітин, активувати енергосинтезуючі функції мітохондрій, модулювати роботу рецепторних комплексів і проходження іонних потоків, посилення зв'язування ендogenous речовин. Мексидол підвищує резистентність організму до впливу екстремальних факторів і киснево-пов'язаних патологічних станів [119].

У досліджах на собаках Власов А.П. та співавт. (2007) вивчав вплив антиоксидантів на перебіг експериментального панкреатиту і отримав такі дані: застосування у комплексній терапії токоферолу та реамберіну, що володіють антиоксидантними властивостями, призводить до зниження ендogenous інтоксикації (досліджувалась ефективна концентрація альбуміну, резерв зв'язувальної здатності альбуміну, індекс токсичності плазми та молекули середньої маси), зменшення запальних явищ в ПЗ. Встановлено, що дані препарати здатні коригувати ліпідний дистрес-синдром – один із центральних патогенетичних ланок ГП [20].

Доведено, що головним джерелом інфікування при панкреонекрозі є шлунково-кишковий тракт, тому що висіяний мікробний спектр був характерний для колонізаційного спектру ободової кишки [2, 52, 60]. А призначення антиоксидантів у найкоротший термін до настання оксидативного стресу з ПОН та інфікуванням є обґрунтованим. Так, Маль С.В. (2007), вважає [60], що застосування антиоксидантів у комплексному лікуванні ГП попереджає порушення функцій життєво важливих органів та систем, зменшуючи інтенсивність синдрому панкреатичної інтоксикації, та сприяє профілактиці гнійно-некротичних ускладнень та зниженню летальності, що пов'язано з дихальним вибухом лейкоцитів, АФК, кальцієм та аутоагресією ферментів ПЗ.

Накопичення великого надлишку продуктів ПОЛ в значній мірі і визначає розвиток синдрому ендogenous інтоксикації, обтяжує перебіг патологічного процесу [47, 60, 112].

Проводяться подальші дослідження для відповіді на питання: чому у одних хворих панкреатит зупиняється у набряковій формі, у інших виникають вогнища некрозу, а у найгіршому випадку з прогресуванням та подальшим збільшенням

вогнищ некрозу, з можливим виникненням ускладнень та інфікуванням. І чим більше прогресує процес у ПЗ, тим більше несприятливий прогноз, більша тривалість і вартість лікування та вища летальність. Вважається, що гострий набряковий і некротичний панкреатит - це дві послідовні фази патогенезу, перехід однієї в другу залежить від компенсаторних можливостей індивідуально кожного організму, часу початку лікування та етіологічного фактору, усунений він чи ні та його інтенсивність.

При ряді факторів набряковий панкреатит переходить у некротичний, що відповідає переходу апоптозу у ішемічний некроз [59, 88, 165, 179, 193]. Порушення циклу життя клітин за участі іонів  $Ca^{++}$  є однією з причин, що призводить до апоптозу. Порушення обміну ліпідів тісно пов'язано із виникненням апоптозу. Чим важче панкреатит, тим більше виражений апоптоз, а при наявності великої кількості апоптозних клітин у поєднанні з патогенетичними механізмами, що описані вище, виникає панкреонекроз.

Так, при виникненні некрозу в ПЗ, не виключено, що існує зона ішемії з домінування апоптозу, що є підставою для призначення антиоксидантів на початкових стадіях ГП.

Отже, призначення антиоксидантів при ГП є обґрунтованим [43, 52, 72, 122, 135, 208].

Підсумовуючи вище сказане можна, зробити висновки, що основними проблемами в лікуванні хворих на ГП, на нашу думку, є:

1. Розходження у розумінні патогенетичних механізмів розвитку ГП та виникнення ускладнень.
2. Помилки у діагностиці і верифікації клініко-морфологічної форм ГП.
3. Недостатнє устаткування медичних закладів діагностичним та лабораторним обладнанням.
4. Відсутність інформативних та доступних маркерів ГП.
5. Подальша розробка прогностичних шкал важкості ГП та ймовірності виникнення ускладнень.
6. Суперечливі дані дослідників з приводу ефективності різних тактик та схем

консервативного лікування ГП.

7. Відсутність усвідомлення практичними лікарями важливості та ефективності стратегії обриву оксидативного стресу на початкових стадіях панкреатиту.

8. Пошук ефективних підходів до корекції антиоксидантних порушень у хворих на ГП.

Матеріали розділу викладені у статті:

Столярчук О.В. Сучасні підходи при лікуванні гострого панкреатиту / О. В. Столярчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 538-541.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ КЛІНІЧНОГО ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення завдань дослідження були проведені клінічні дослідження пацієнтів на ГП, які базувалися на застосуванні антиоксидантів при лікуванні хворих на ГП, та експериментальні дослідження на собаках, із застосуванням антиоксидантів після індукції ГП.

#### **2.1. Дизайн клінічного та експериментального дослідження**

**2.1.1. Клінічне дослідження.** На базі Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова проводилось обстеження хворих, які поступили на стаціонарне лікування до хірургічного відділення та відділення анестезіології та інтенсивної терапії з діагнозом ГП та яким, згідно стандартних рекомендацій та протоколів, проводилося обстеження та лікування впродовж 2009-2011 року.

При виконанні дослідження проводився збір скарг та анамнезу, оцінювались результати клінічних та лабораторних методів дослідження. Дані отримані під час дослідження заносилися у картку протоколу клінічного обстеження хворого.

В дослідженні взяли участь 129 пацієнтів з ГП.

Для включення пацієнтів до клінічного дослідження використовувались наступні критерії:

- вік від 18 років,
- верифікований діагноз ГП,
- час з моменту початку захворювання до поступлення у стаціонар не більше 48 години,
- згода хворого на участь у дослідженні.

Критеріями невключення пацієнтів в клінічне дослідження були наступні:

- вагітність,

- онкологічні захворювання,
- біліарний, травматичний, післяопераційний, медикаментозний панкреатит.

Для виключення пацієнтів з клінічного дослідження використовувались такі критерії:

- смерть пацієнта до 48 годин дослідження,
- не підтверджений діагноз ГП,
- відмова пацієнта у подальшій участі у дослідженні.

На підставі матеріалів робочої групи з перегляду класифікації Атланта, 2012 [83, 174], хворі були розподілені за формами ГП: інтерстиціальний набряковий панкреатит, який був встановлений у 59 хворих (45,7%) та некротичний панкреатит – у 70 (54,3%).

У відповідності із завданнями роботи хворі були розподілені на такі групи:

1 група контролю (47 хворих), до якої увійшли:

- підгрупа 1а – 21 хворий з набряковим ГП, котрі отримували базисну інтенсивну терапію без антиоксидантів;
- підгрупа 1б – 26 хворих з НП, котрі отримували базисну інтенсивну терапію без антиоксидантів;

2 група вивчення мексидолу (41 хворий), до якої увійшли:

- підгрупа 2а – 18 хворих з набряковим ГП, котрі отримували базисну інтенсивну терапію з додаванням мексидолу;
- підгрупа 2б – 23 хворих з НП, котрі отримували базисну інтенсивну терапію з додаванням мексидолу;

3 група вивчення аскорбінової кислоти (41 хворий), до якої увійшли:

- підгрупа 3а – 20 хворих з набряковим ГП, котрі отримували базисну інтенсивну терапію з додаванням аскорбінової кислоти;
- підгрупа 3б – 21 хворий з НП, котрі отримували базисну інтенсивну терапію з додаванням аскорбінової кислоти.

Комісією з питань біомедичної етики ВНМУ імені М. І. Пирогова (протокол №8 від 07.04.2015 р.) встановлено, що дане наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Всі хворі були проінформовані щодо мети проведення дослідження, препаратів, що застосовуються, та об'єму біохімічних та інструментальних досліджень з отриманням їхньої згоди.

Результати та їх аналіз представлено в розділах 4, 5 та 6.

**2.1.2. Експериментальне дослідження.** Експериментальне дослідження виконувалось у віварії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Нами виконані 3 серії дослідів на 13 безпородних статевозрілих самцях собак віком від 3 до 5 років (вік встановлювали за станом зубів), масою від 8 до 16 кг. 3 інтактні собаки слугували групою порівняння, у них проводився лише забір крові для визначення рівня маркерів оксидативного стресу.

У відповідності із завданнями дослідження собаки були розподілені на дві серії дослідів:

I серія дослідів, контрольна – 3 собаки, яким забезпечувалось знеболення без антиоксидантної терапії.

II серія дослідів, основна була розподілена на підгрупи. II-A серія дослідів, дослідження мексидолу – 5 собак, яким вводився препарат мексидол та забезпечувалось знеболення; II-B серія дослідів – 5 собак, яким вводилась аскорбінова кислота та забезпечувалось знеболення.

Для проведення порівняльного аналізу була обстежена група з 3 здорових собак (група порівняння), яким не проводилась індукція експериментального ГП і не вводились препарати. Собакам було виконано клініко-біохімічне обстеження, оцінка показників ПОЛ (МДА), окисної модифікації білків (БКГ), АОС (ГПО, ГР, СОД),  $\alpha$ -амілази крові через 12 та 24 години від моменту забору первинних аналізів.

Після індукції експериментального ГП клінічним контролем слугували наступні показники:

1) загальний стан тварини (поведінка, реакція на оточуючих, наявність блювання, частота пульсу та дихання, температура тіла, маса тіла, наявність реакції на їжу);

2) рівень  $\alpha$ -амілази крові;

3) рівень  $\alpha$ -амілази в ексудаті черевної порожнини.

Дослідження  $\alpha$ -амілази крові проводились в динаміці експерименту (до моделювання, через 12 та 24 години після ініціації експериментального ГП) за методом W. T. Carawey (1959) [40].

Результати та їх аналіз представлено в розділах 3 та 6.

## **2.2. Методологія експериментального дослідження**

Експериментальне дослідження було проведено на 13 статевозрілих самцях собаках вагою від 8 до 16 кг, та віком від 3 до 5 років (вік собаки визначався за станом зубів). Індукцію експериментального ГП проводили за методикою професора Г. Я. Костюка (1988), шляхом введення в панкреатичну протоку аутожовчі із розрахунку 0,3 мл/кг під тиском 6,6-8,0 кПа.

Експеримент проводився в стерильних умовах з дотриманням правил асептики та антисептики під наркозом (7 мг/кг 5% розчин кетаміну гідрохлориду вводився внутрішньоплеврально). Виконувалась середина лапаротомія. Вивчався хід та розташування холедоха, виконувалась дуоденотомія по протибрижевому краю довжиною 3-4 см. Стінки розтягувались боковими нитками-тримачами. За допомогою подразнення слизової кишки визначався великий дуоденальний сосочок дванадцятипалої кишки по його скороченню. Дольову вивідну протоку катетеризували металевим катетером, а слизову оболонку захоплюють у Z - подібний шов кетгутом №2. У катетер вводили аутолітичну жовч з розрахунку 0,3 мл/кг маси тіла тварини під тиском 6,6-8,0 кПа. Катетер вилучався, дуоденотомію ушивали у поперечному напрямку. Післяопераційне знеболення забезпечувалось ненаркотичними анальгетиками, внутрішньом'язово анальгін 50% 2 - 4 мл.

Розчин аскорбінової кислоти вводився щоденно внутрішньовенно струминою протягом 2 – 3 хв. у добовій дозі 7 мг/кг розділений на два прийоми на розчині 5% глюкози. Мексидол застосовувався щоденно у добовій дозі 9 мг/кг розподілений на 3 введення, шляхом внутрішньовенного струминного введення повільно на фізіологічному розчині на протязі 5 хвилин, відповідно до рекомендацій виробника.

Препарати починали вводились через 12 годин від початку експерименту та до моменту виведення тварин з експерименту.

З метою підтвердження діагнозу експериментального ГП проводилося визначення  $\alpha$ -амілази крові, забір крові для лабораторних обстежень через 12 та 24 години після операції. Об'єктивно фіксувалося ЧСС, температура тіла, ЧД, поведінка, наявність блювоти.

Біохімічне обстеження включало визначення ГПО (мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка) та ГР (мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка), що проводилась за методикою Г. А. Кругликова, У. М. Штутмана (1976), СОД (% гальм\окисл\кврттна) – В. А. Костюка та співав. (1990), МДА (мкмоль/л) – за методикою Ю. А. Владимірова та співавт. (1976), вміст БКГ (мкмоль/г білка) за С.В. Шевчуком та співав. (Пат. України № 58110).

На 5-у добу експерименту всі тварини, що вижили, були виведені з досліду шляхом передозування наркозу з дотриманням основних вимог до евтаназії, викладених у додатку 4 «Правил проведення 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». Комісією з питань біомедичної етики ВНМУ імені М. І. Пирогова (протокол №8 від 07.04.2015 р.) встановлено, що дане наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Всім піддослідним тваринам проведено патологоанатомічне та гістологічне дослідження некротичних ділянок ПЗ. Тканина ПЗ фіксувалася у 10% водному нейтральному розчині формаліну протягом 24 годин, проводились через батарею спиртів для зневоднення та ущільнення, заключали в суміш парафіну та воску. Парафінові зрізи фарбували гематоксилином-еозином. Для електронно-мікроскопічного дослідження тканину ПЗ фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду на 0,1 М фосфатному буфері і додатково фіксували в 1% розчині чотирьохокису осмію на фосфатному буфері, 1% розчині танінової кислоти, зневоднювали у батареї спиртів

зростаючої концентрації та ацетоні, проводились у сумішах ацетону і епону і заливалися чистим епоном. Зрізи готувалися на ультрамікроскопі.

Для кількісного визначення морфологічних змін в ПЗ використано композитну гістопатологічну оціночну шкалу – Combined histopathologic grading scale for pancreatitis, запропоновану М. А. Т. Muftuogluetal, 1999 [162], що відображає 11 гістологічних ознак ГП.

Результати експериментального дослідження викладені у розділі 3.

### 2.3. Загальна характеристика хворих клінічного дослідження

З метою виконання поставлених завдань було обстежено 129 пацієнтів, які поступили на стаціонарне лікування до хірургічного відділення та відділення анестезіології та інтенсивної терапії ВОКЛ імені М. І. Пирогова з діагнозом ГП. Пацієнтів чоловічої статі було 88 (68,2%), жіночої статі – 41 (31,8%). Вік хворих, включених у дослідження був від 19 до 82 років (в середньому  $46,09 \pm 13,77$  років). Середній вік чоловіків склав  $43,34 \pm 12,3$  роки, жінок –  $52 \pm 15,01$  роки (табл. 2.1). Цим хворим згідно стандартних рекомендацій та протоколів проводилося лабораторно-інструментальне обстеження та комплексне лікування.

Таблиця 2.1

#### Розподіл хворих на гострий панкреатит за віком та статтю

Вікова категорія	Чоловіки (n=88)		Жінки (n=41)	
	n	%	n	%
< 20 років	1	1,1	-	-
20-29 років	11	12,5	5	12,2
30-39 років	22	25	3	7,3
40-49 років	30	34,1	7	17,1
50-59 років	13	14,8	15	36,6
≥60 років	11	12,5	11	26,8
Середні значення, роки	43,34±12,3		52±15,01	

Середній час поступлення в стаціонар з моменту початку ГП склав  $24,38 \pm 15,21$  години, розподіл хворих в залежності від часу поступлення в стаціонар від моменту початку захворювання (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Розподіл хворих в залежності від часу поступлення в стаціонар  
від моменту початку захворювання**

Час від початку захворювання	Кількість хворих	% хворих
0-6 годин	8	6,3
7-12 годин	40	31
13-24 години	35	27,1
25-48 годин	46	35,6
Більше 48 годин	–	–
Всього	129	100

Виділені у відповідності із завданнями роботи групи (1 – контрольна, 2 – група мексидолу, 3 – група аскорбінової кислоти) були зіставними за віком, статтю, наявністю супутніх захворювань, тривалістю захворювання до початку дослідження та формами ГП ( $p > 0,05$ ) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Основні демографічні та клінічні характеристики хворих на гострий  
панкреатит та їх розподіл на групи**

Показники	1 група (n=47)	2 група (n=41)	3 група (n=41)
Вік, роки	$43,96 \pm 13,79$	$48,07 \pm 15,44$	$46,56 \pm 11,84$
Стать, кількість пацієнтів (%)			
Чоловіки	35 (74,5%)	26 (63,4%)	27 (65,9%)
Жінки	12 (25,5%)	15 (36,6%)	14 (34,1%)

Продовж. табл. 2.3

Показники	1 група (n=47)	2 група (n=41)	3 група (n=41)
Кількість хворих із супутніми захворюваннями (%)	32 (68,1%)	34 (82,9%)	30 (73,2%)
Час від початку захворювання, год.	24,85±16,76	21,95±15,81	26,27±12,57
Форми гострого панкреатиту, кількість пацієнтів (%)			
Набряковий	21 (44,7%)	18 (43,9%)	20 (48,8%)
Некротичний	26 (55,3%)	23 (56,1%)	21 (51,2%)

Досліджувані групи також були зіставними за оцінкою тяжкості ССЗВ за кількістю його ознак на момент госпіталізації у стаціонар (метод Краскела – Уолліса;  $p>0,05$ ), структурою та важкістю органних дисфункцій за шкалою SOFA та шкалою Marshall ( $p>0,05$ ). Окремі демографічні та клінічні характеристики пацієнтів виділених груп наведені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

**Характеристики ознак синдрому системної запальної відповіді та органних дисфункцій хворих на гострий панкреатит та їх розподіл по групам**

Показники	Група 1 (n=47)	Група 2 (n=41)	Група 3 (n=41)
Наявність $\geq 2$ -х ознак ССЗВ, кількість пацієнтів (%)	21 (44,7%)	17 (41,5%)	24 (58,5%)
Оцінка тяжкості ССЗВ	1,7±1,33	2,29±1,1	1,73±0,92
Наявність органної недостатності, кількість пацієнтів (%)	30 (63,8%)	20 (48,8%)	19 (46,3%)



Продовж. табл. 2.4

Показники	Група 1 (n=47)	Група 2 (n=41)	Група 3 (n=41)
Оцінка за шкалою SOFA, бали	1,29±1,39	0,88±1,08	0,90±1,22
Оцінка за шкалою Marshall, бали	0,68±1,3	0,51±1,03	0,39±0,97
Кардіальна дисфункція, кількість пацієнтів (%)	11 (23,4%)	6 (14,6%)	6 (14,6%)
Респіраторна дисфункція, кількість пацієнтів (%)	3 (6,4%)	2 (4,9%)	6 (14,6%)
Ниркова дисфункція, кількість пацієнтів (%)	8 (17,0%)	11 (26,8%)	4 (9,8%)
Печінкова дисфункція, кількість пацієнтів (%)	22 (46,8%)	12 (29,3%)	11 (26,8%)
ПОН, кількість пацієнтів (%)	14 (29,8%)	11 (26,8%)	7 (17,1%)

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення ( $\sigma$ ).

Досліджувані підгрупи пацієнтів із набряковою формою ГП (1а – контрольна, 2а – мексидол, 3а – аскорбінова кислота) були порівнянні за віком, статтю, часом від початку дослідження, оцінкою тяжкості ССЗВ, оцінками за шкалами SOFA та Marshall. Окремі характеристики підгруп хворих з набряковим гострим панкреатитом представлено в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

**Деякі характеристики досліджуваних підгруп хворих з набряковим гострим панкреатитом**

Показники	1а (контроль) (n=21)	2а (мексидол) (n=18)	3а (аскорбінова кислота) (n=20)
Вік, роки	46,0±15,80	45,94±16,65	46,2±10,76
Стать, кількість пацієнтів (%)			
Чоловіки	15 (71,4%)	12 (66,7%)	13 (65%)
Жінки	6 (28,6%)	6 (33,3%)	7 (35%)
Час від початку захворювання, год.	29,86±14,89	20,72±16,07	28,3±16,2
Оцінка тяжкості ССЗВ за кількістю ознак	1,33±1,32	0,78±0,94	1,45±0,94*
Оцінка за шкалою SOFA, бали	1,05±1,43	0,33±0,59	1,05±1,39
Оцінка за шкалою Marshall, бали	0,28±0,78	0,0±0,0	0,1±0,45

Примітки:

- У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення ( $\sigma$ );
- \* – різниця показників достовірна щодо 2а підгрупи ( $p < 0,05$ ).

На момент включення в дослідження підгрупи хворих з некротичними формами ГП (1б – контрольна, 2б – мексидол, 3б – аскорбінова кислота) виявилися гомогенними за переважною більшістю клініко-лабораторних показників, зокрема, не встановлено значущих відмінностей між віком, статтю, часом від початку дослідження, оцінкою тяжкості ССЗВ та оцінками за шкалами SOFA та Marshall (табл. 2.6).

**Деякі характеристики досліджуваних підгруп хворих з некротичним  
панкреатитом**

Показники	1б (контрольна) (n=26)	2б (мексидол) (n=23)	3б (аскорбінова кислота) (n=21)
Вік, роки	42,31±12,01	49,74±14,59	46,9±13,05
Стать, кількість пацієнтів (%)			
Чоловіки	20 (76,9%)	14 (60,9%)	14 (66,7%)
Жінки	6 (23,1%)	9 (39,1%)	7 (33,3%)
Час від початку захворювання, год.	20,81±17,36	22,91±15,89	24,33±7,66
Оцінка тяжкості ССЗВ за кількістю ознак	2,0±1,23	1,69±1,06	2,0±0,84
Оцінка за шкалою SOFA, бали	1,5±1,36 <sup>#</sup>	1,3±1,18	0,76±1,04
Оцінка за шкалою Marshall, бали	1,0±1,55	0,91±1,24	0,67±1,24

Примітки:

- У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення ( $\sigma$ );
- <sup>#</sup> – різниця показників достовірна щодо групи 1б ( $p < 0,05$ ).

Для проведення порівняльного аналізу хворих з ГП була обстежена група 15 здорових добровольців (група порівняння), яким було виконано весь спектр клінічного, біохімічного дослідження, оцінка показників ПОЛ (МДА), окисної модифікації білків (БКГ), АОС (ГПО, ГР, СОД).

## 2.4. Методи клініко-лабораторного дослідження

Всім хворим при госпіталізації проводився повний обсяг клініко–лабораторних та інструментальних методів дослідження, консультацій суміжних спеціалістів для верифікації діагнозу, проведення диференційної діагностики, виявлення та корекції супутньої соматичної патології.

У відповідності до мети та завдань нашого дослідження усім хворим були проведені загально клінічні обстеження: скарги, анамнез, об'єктивне обстеження, обов'язкова лабораторна діагностика та інструментальні обстеження, що відповідає Клінічному протоколу надання медичної допомоги хворих з гострим панкреатитом № 297 від 02.04.2010.

Лабораторна діагностика включала: загальний аналіз крові, лейкоцитарна формула, тромбоцити, загальний аналіз сечі, глюкоза крові, білірубін, аланінамінотрансфераза (АлТ), електролітний склад крові ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ), сечовина, креатинін, білок крові, коагулограма, амілаза крові, діастаза сечі, діастаза черевного вмісту (за потреби).

Із інструментальних обстежень: електрокардіографія, оглядова рентгенографія органів черевної порожнини, рентгенографія органів грудної порожнини, УЗД гепатопанкреатобіліарної зони, фіброгастродуоденоскопія, КТ. За показаннями проводилася плевральна пункція, лапароскопія, лапароскопічне дренивання з цитологічним, мікроскопічним дослідженням ексудату.

Лабораторні дослідження включали загальний аналіз крові за В. Е. Предтеченським, активність АлТ визначали за уніфікованим динітрофенілгідразиним методом Райтмана-Френкеля, концентрацію загального білірубіну в сироватці крові визначали за уніфікованим методом Йендрашика-Грофу, вміст  $\alpha$ -амілази визначали спектрофотометричним методом (за Вольгемуттом), рівень глюкози в сироватці аналізували глюкозооксидазним методом за Хагедором-Йенсенем, електроліти плазми – уніфікованим методом плазменної фотометрії, сечовини – за кольоровою реакцією з діацетилмонооксимом, креатиніну за Яффе в модифікації Попера та співавт. [40].

Для оцінки активності оксидативного стресу згідно мети дослідження проводилось визначення ферментів АОС (ГПО, ГР, СОД), продуктів ПОЛ (МДА), продуктів оксидації білків (БКГ).

Дослідження ГПО та ГР проводили за методикою Г.А. Кругликова, У.М. Штутман (1976) та розраховували в мкмоль НАДФН<sub>2</sub> за 1 год на 1 мг білка, активність СОД – за методикою В.А. Костюка та співав. (1990) і розраховували в %гальм/окисл/кврт, визначення МДА – за методикою Ю. А. Владимірова та співавт. (1976) і розраховували в мкмоль/л, вміст БКГ – за методикою С.В. Шевчуком та співав. (Пат. України № 58110) та розраховувався в мкмоль/г білка.

Фіксація клініко-лабораторних та біохімічних даних проводилась при госпіталізації, на 3 та 7 день стаціонарного лікування, клінічне спостереження продовжувалось до моменту виписки зі стаціонару

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та гепатопанкреатобіліарної зони проводилось при госпіталізації у стаціонар та повторювалось в динаміці для візуалізації змін в ПЗ та ППК.

При поступленні хворим виконувалась оглядова рентгенографія органів черевної порожнини для диференціації діагнозу та оглядова рентгенографія органів грудної порожнини при поступленні та в динаміці для уточнення можливих ускладнень.

З метою верифікації клініко-морфологічної форми ГП, диференційної діагностики форми ГП та виявлені ускладнень пацієнтам виконували КТ з внутрішньовенним контрастуванням.

Для визначення наявності ССЗВ використовувались такі показники:

- температура тіла більше 38°C або менше 36°C;
- ЧСС більше 90 в хвилину;
- ЧД більше 20 в хвилину або артеріальна гіпокапія менше 32 мм рт. ст;
- лейкоцитоз більше 12 Г/л або лейкопенія менше 4 Г/л, або наявність більше 10% незрілих форм у лейкоцитарній формулі.

Відповідно до сучасних уявлень про ССЗВ для встановлення цього синдрому у хворого мають бути наявні два та більше з вказаних критеріїв, одним із яких повинен бути зміна температури тіла або рівень лейкоцитів.

Для встановлення проявів органних дисфункцій використовувалась шкала SOFA (The Sepsis-related Organ Failure Assessment – сепсис-асоційована оцінка органної недостатності), яка використовується для оцінки важкості та описання ускладнень у пацієнтів [232] (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

### Оцінки органної дисфункції за шкалою SOFA [232]

Шкала SOFA	Бали				
	0	1	2	3	4
Оксигенація, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	399-300	299-200	199-100	<100
Коагуляція, тромбоцити (Г/л)	>150	150-100	99-50	49-20	<20
Печінка білірубін (мкмоль/л)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Серцево-судинна система, середній артеріальний тиск (мм рт. ст.)	>70	<70 (без вазо- пресорів)	Допамін або добутамін 5мкг/кг/хв. .	Допамін або добутамін 5-15 мкг/кг/хв.	Допамін або добутамін >15 мкг/кг/хв.
Центральна нервова система, шкалою коми Глазго (бали)	15	13-14	10-12	6-9	3-5
Нирки, креатинін(мкмоль/л) або діурез (мл/добу)		100 - 170 мкмоль/л	171 - 299 мкмоль/л	300 - 400 або добовий діурез 200- 499 мл	> 440 або добовий діурез <200 мл

Як показано в таблиці 2.7, для оцінки органної дисфункції необхідні наступні параметри: співвідношення парціального тиску кисню в артеріальній крові до концентрації кисню у вдихуваному повітрі (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), кількість тромбоцитів,

білірубін сироватки, показники артеріального тиску, оцінка рівня свідомості за шкалою ком Глазго, креатинін сироватки або добового діурезу.

Мінімальне значення шкали 0 балів, максимальне – 24 бали. Чим вищий бал у показника тим більше недостатність за оцінюваною системою.

В дослідженні органної недостатності застосовувалась модифікована шкала модифікована шкала J.C. Marshall і співавт. (1995) [150] (табл. 2.8)

Таблиця 2.8

### Оцінка органної дисфункції за модифікованою шкалою Marshall [150]

Система органів	Бали				
	0	1	2	3	4
Дихальна (pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Ниркова сироватковий креатинін (мкмоль/л)	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
Серцево-судинна (систоличний артеріальний тиск, мм рт. ст.)	>90	<90 з відповіддю на інфузійну терапію	<90 без відповіді на інфузійну терапію	<90, рН<7,3	<90, рН<7,2

При використанні шкали Маршала для виявлення органної дисфункції/недостатності оцінювалось три системи: дихальну, ниркову та серцево-судинну. Наявності 2 або більше балів по одній із систем визначалося як органна недостатність. Наявність 2-х або більше органних недостатностей за шкалою Маршала або SOFA вважалося як ПОН [150].

Визначення важкості ГП є важливим етапом для подальшого лікування хворих. Легкий перебіг характеризується відсутністю органна недостатність та локальних і системних ускладнень. Середній ступінь важкості характеризується транзиторною (персистуючою) органною недостатністю до 48 годин і наявністю або

без локальних та системних уражень при відсутності. Наявність органної недостатності або ПОН більше 48 годин вважається постійною та характерна для важкого перебігу ГП. До локальних ускладнень відносяться перипанкреатичні рідинні скупчення та гострі некротичні скупчення, до системних ускладнень відноситься загострення хронічної соматичної патології [83, 150].

Виділяють дві фази перебігу ГП: рання та пізня, що супроводжуються двома піками летальності. Рання фаза зазвичай триває протягом першого тижня та іноді сягає другого тижня. Летальність у дану фазу називається ранньою та обумовлена ССЗВ та ПОН. Пізня фаза перебігу ГП починається з другого-третього тижня та характеризується збереженням ССЗВ, наявності постійної ПОН та інфекційних ускладнень. Дана фаза характерна тільки для середнього та важкого ступеня важкості ГП. Летальність у даній фазі вважається пізньою [83, 150].

Лікування пацієнтів із ГП здійснювалось з урахуванням загальносвітових тенденцій і рекомендацій провідних експертів України, зокрема відповідно Клінічному протоколу надання медичної допомоги хворих з гострим панкреатитом № 297 від 02.04.2010 та не суперечило Удосконаленому алгоритму діагностики та лікуванню гострого панкреатиту №5 від 07.06.2012 [109]. До складу базової лікувальної програми входило: монітування життєвих функцій, нормалізація обміну кисню або респіраторна підтримка, гемодинамічна підтримка (кристалоїди - розчин Рінгера та інші збалансовані сольові розчини), адекватне знеболення (парацетамол, декскетопрофен, пітофенон, за наявності показів та відсутності гіпотензії – епідуральна аналгезія), гістопротекція ПЗ та профілактика гострих виразок шлунку та дванадцятипалої кишки, антибіотикопрофілактика (у ранній фазі при наявності показів, у пізньому при наявності ознак інфікування антибіотикотерапія широкого спектру дії з корекцією по бактеріологічному посіву на чутливість, меронем, метронідазол, пefлоксацин, цефоперазон+сульбактам), профілактика мікротромбувань та поширення некрозу (низькомолекулярні гепарини або нефракціонований гепарин за загальноприйнятими методиками), нутритивна підтримка (ентеральне харчування після ліквідації ознак динамічної непрохідності кишок, парентеральне харчування), корекція електролітного балансу,



екстракорпоральна детоксикація (за показами), стимуляція діурезу (за показами фуросемід), корекція поліорганних порушень, симптоматична терапія.

Оперативне лікування було проведено 57 пацієнтам з НП. Показами до хірургічного лікування ГП в переважній більшості випадків були: клінічна підозра на інфікування некротів за умови клінічного погіршення стану хворого, однак найкраще у випадку відмежування некротів (walled-off necrosis) – пізніше 4-го тижня захворювання; у випадку відсутності підтвердження інфікування некротів при наростанні ознак ПОН через декілька тижнів від початку захворювання. Хірургічного втручання при безсимптомній псевдокісті та панкреатичному та / або позапанкреатичному некроті не проводилось.

Хірургічне лікування всім хворим з НП проводилося з дотриманням органозберігаючого принципу. Метою проведення оперативного втручання у хворих з НП були: видалення некротично змінених та вторинно інфікованих тканин ПЗ, дренажування вогнищ із активною післяопераційною евакуацією ексудації, санація черевної порожнини. У хірургічному лікуванні ГП використовували: лапаротомію з дренажуванням черевної порожнини, некрсеквестректомію, абдомінізацію ПЗ, оментопанкреатопексію. Ці операції доповнювали закритим лаважем, програмованими релапаротоміями, відкритим лаважем, дренажуванням живота.

Показаннями до втручання при стерильному некротичному панкреатиті були: інтестинальна чи біліарна обструкція некротичними масами після 4-го тижня захворювання, синдром порушення цільності головної панкреатичної протоки з наявністю рідинного скупчення з некрозами при відсутності ознак інфікування (переважно після 8-го тижня захворювання). Оперативні втручання у хворих із стерильним НП обмежувались перитонеальним лаважем та дренажуванням черевної порожнини для наступного фракційного її промивання з метою видалення агресії ферментів. Втручання в ділянці сальникової сумки не проводилися.

У відповідності до мети дослідження хворі 2 групи (підгрупи 2а та 2б) та 3 групи (підгрупи 3а та 3б) отримували антиоксидантну терапію, підгрупи 1а та 1б її не отримувала. Так, підгрупи 2а та 2б отримували розчин мексидолу у добовій дозі 9 мг/кг розподілений на 3-и введення, шляхом внутрішньовенного струминного

введення повільно на фізіологічному розчині впродовж 5 хвилин, відповідно до рекомендацій виробника.

У підгрупах 3а та 3б застосовувався розчин аскорбінової кислоти шляхом щоденного внутрішньовенного повільного струминного введення, у добовій дозі 7 мг/кг розділений на два прийоми розведений розчином глюкози.

Тривалість антиоксидантної терапії у хворих 2 та 3 груп була 7 діб.

## 2.5. Статистична обробка даних

Статистичну обробку даних проводили загальноприйнятими методами із застосуванням комп'ютерних програм. Використовувались можливості електронних таблиць "Excel" і пакет статистичної обробки інформації SPSS 20 (©SPSS Inc.).

Всі отримані дані оброблені методами варіаційної статистики. Кількісні параметри представлені у вигляді  $M \pm \sigma$  (середнє значення  $\pm$  середнє квадратичне відхилення).

Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл) застосовували двобічний t-критерій Стьюдента (для 2-х незалежних вибірок). При розподілі даних, що суперечать закону нормального розподілу, застосовували U-критерій Манна–Уїтні для 2-х груп незалежних сукупностей і критерій Краскела – Уолліса – для декількох груп. Порівняння зв'язаних вибірок проводили за допомогою критерію Вілкоксона (для 2-х груп).

Для порівняння гомогенності дисперсій у досліджуваних групах використовували тест Левена. Для знаходження відмінностей частот використовували метод визначення  $\chi$ -квадрат (Пірсона) з корекцією Йетса на безперервність.

Зв'язок між показниками, що вивчалися, оцінювали за результатами кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ) або Спірмена ( $R$ ).

Граничною допустимою межею достовірності вважався показник  $p < 0,05$  (95%-й рівень значущості).

## РОЗДІЛ 3

## ГІСТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ПРИ ВИКОРИСТАННІ АНТИОКСИДАНТІВ

Головною метою нашого експерименту було вивчення впливу антиоксидантів та антигіпоксантів на морфофункціональні зміни в ПЗ на субклітинному рівні в умовах ГП, та, таким чином, уточнити терапевтичну ефективність мексидолу та аскорбінової кислоти як компонентів комплексного патогенетичного лікування ГП.

У всіх дослідних тварин розвиток експериментального ГП був підтверджений клінічними та біохімічними даними, а також гісто-морфологічними дослідженнями тканини ПЗ. Після моделювання експериментального ГП в середньому через  $8,5 \pm 3,2$  годин у піддослідних тварин визначалися клінічні ознаки захворювання: спостерігалось значне зниження їхньої фізіологічної активності, виразна сонливість, погіршення/відсутність апетиту, блювання, ознаки ССЗВ – часте дихання, підвищення температури тіла, тахікардія.

Для ГП характерним є надходження панкреатичних ензимів у кров, що є непрямим свідченням пошкодження ацинарних клітин ПЗ та порушення відтоку панкреатичного секрету. Розвиток експериментального ГП у дослідних тварин було підтверджено підвищенням активності  $\alpha$ -амілази в крові в динаміці. Так, через 12 годин після операції рівень  $\alpha$ -амілази в крові у 5 з 13 (38,5%) тварин підвищувався до 128 г/(год·л), у 3 (23,1%) – до 256 г/(год·л), у 1 (7,7%) – до 512 г/(год·л), у 2 (15,4%) – до 1024 г/(год·л), у 1 (7,7%) – до 2048 г/(год·л), а у 1 (7,7%) тварини залишався рівним 64 г/(год·л). Середній показник в цілому по I та II серіях склав  $467,7 \pm 576,8$  (M $\pm$  $\sigma$ ) г/(год·л), а рівень  $\alpha$ -амілази в інтактній групі –  $42,7 \pm 18,5$  (M $\pm$  $\sigma$ ) г/(год·л).

Через 24 години рівень  $\alpha$ -амілази крові у 2 тварин (15,4%) збільшилась до 256 г/(год·л), у 3 (23,1%) – до 512 г/(год·л), у 5 (38,5%) – до 1024 г/(год·л) та у 3 (23,1%) – до 2048 г/(год·л). Активність  $\alpha$ -амілази через 24 години після моделювання ГП

(1024,0±652,7 г/(год·л) збільшилася в 2,2 рази порівняно з показником через 12 години після операції (467,7±576,8 г/(год·л);  $p=0,009$ ).

У собак серії I середній рівень  $\alpha$ -амілази крові через 12 годин після операції склав 938,7±969,2 г/(год·л), через 24 години – 1365,3±591,2 г/(год·л), що достовірно не відрізнялося від аналогічних показників в II серії тварин – 326,4±372 та 921±663,2 г/(год·л) ( $p=0,388$  та  $p=0,335$  відповідно).

Для вивчення морфологічних змін у ПЗ в умовах експериментального ГП (з антиоксидантною терапією та без такої) 11 з 13 тварин були виведені з досліду через 5 діб від початку захворювання. Інші 2 тварини загинули: одна – на 2-у добу після операції (собака №3 з I серії дослідів), інша – на 4-у добу (собака №10 з II-Б серії дослідів). Причиною смерті було прогресування ПОН на тлі тотального панкреонекрозу.

На аутопсії загинувших собак №3 та №10 у черевній порожнині визначалось близько по 500 мл геморагічного ексудату з рівнями  $\alpha$ -амілази 2048 та 1024 г/(год·л) відповідно. У виведених з експерименту тварин №2, №4, №6, №8 та №13 в черевній порожнині виявлено до 150 мл серозного і в одному випадку (тварина №1) – серозно-геморагічного вмісту. Рівень  $\alpha$ -амілази перитонеального ексудату у собак №2 та №6 складав 512 г/(год·л), у собаки №4 і №10 – 1024 г/(год·л), у решти – 2048 г/(год·л). Середнє значення даного показника в I серії – 1536,0±886,8 г/(год·л), в II серії – 1331,2±686,9 г/(год·л) ( $p=0,751$ ).

У всіх тварин I серії дослідів макроскопічні ознаки ПЗ відповідали картині НП. ПЗ була збільшена в розмірах, набрякла, ущільнена, темно-червоного кольору з напруженою капсулою. На поверхні органа визначалися різнокаліберні діapedезні крововиливи. ППК була повнокровна, інфільтрована, у переважній більшості собак визначалися вогнища стеатонекрозу. У загиблої тварини №3 набряк був поширений на очеревину та інші органи, капсула залози не визначалася.

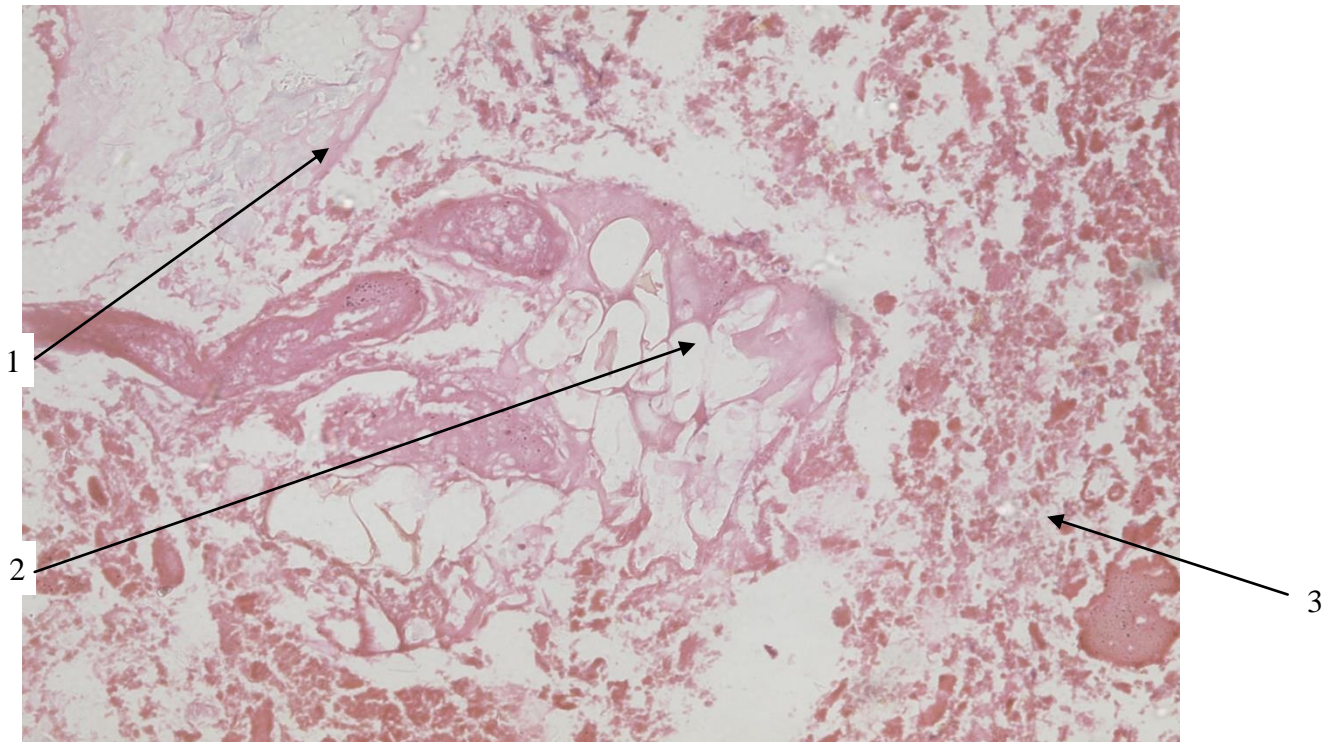
На розрізі в тканині ПЗ мали місце дрібні темні острівці з виразною лейкоцитарною інфільтрацією, некрозом та дрібними ділянками некробіозу (собака №1); крупними, місцями зливними темними плямами (собаки №3) та з лейкоцитарною інфільтрацією та некробіозом в іншій частині залози (собака №2).

На аутопсії тварин II серії макроскопічно також визначалися ознаки та зміни, характерні для НП. Проте, звертає увагу, що ПЗ в більшості випадків мала збережену структуру, на відміну від I серії дослідів. На розрізі залози у 8 з 10 тварин визначалась картина дрібновогнищевого некротичного ураження з лейкоцитарною інфільтрацією і лише у 2 тварин (№10 та № 13) були виявлені ознаки крупновогнищевого НП, з лейкоцитарною інфільтрацією та дрібними ділянками некробіозу.

У тварин II серії ППК була набряклою, але в ній крововиливів та некротизів виявлено не було. Важливо, що у всіх тварин II серії капсула ПЗ була збережена, діapedезних крововиливів не виявлено, у більшості тварин ознак різкого венозного повнокров'я не спостерігалось.

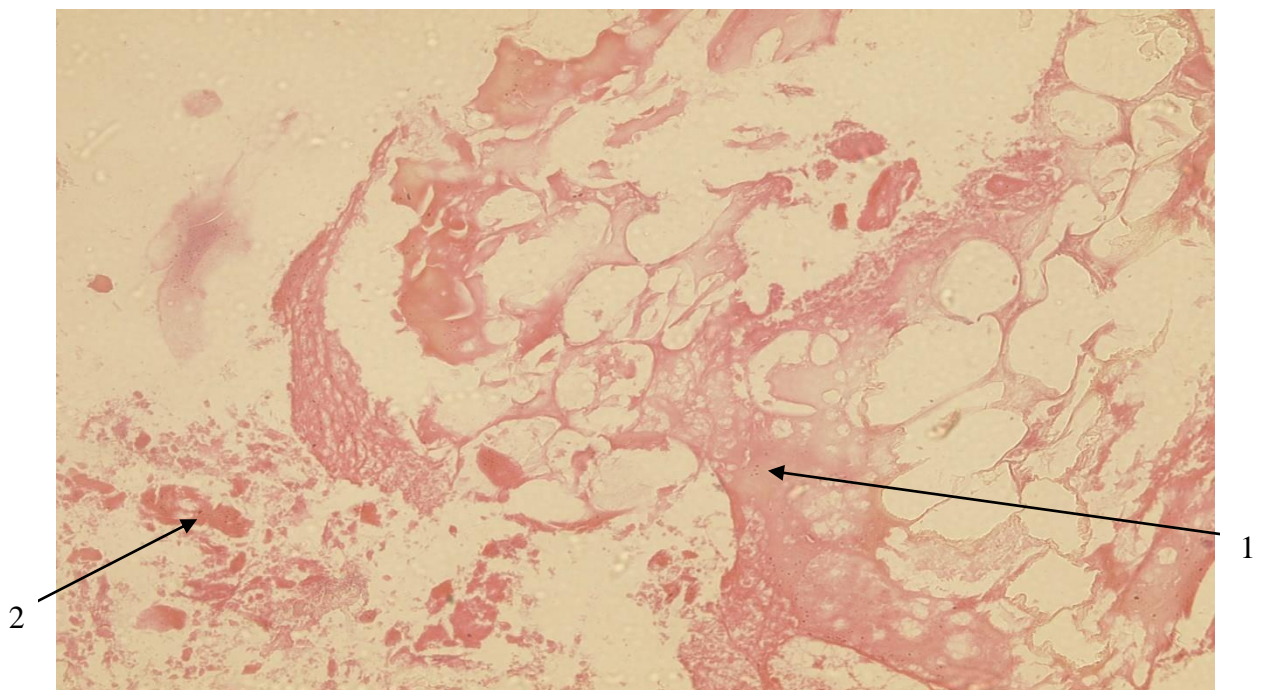
При мікроскопічному дослідженні зрізів ПЗ у всіх експериментальних тварин було виявлено ряд типових морфологічних змін, характерних для ГП [11, 160, 181, 205].

В ПЗ загиблих тварин виявлено тотальний некроз тканини ПЗ, дезінтеграція ацинусів на окремі клітини та повне руйнування клітин ацинусів. Мали місце поширені крововиливи у некротичні тканини із тромбованих та зруйнованих судин мікроциркуляторного русла, численні вогнища лізису вивідних протоків. Відмічено наявність явищ жирового некрозу, некробіозу та некрозу епітелію вивідних протоків. На відміну від виведених з експерименту тварин, звертає увагу відсутність лейкоцитарної інфільтрації, відмежування вогнищ некротизованих тканин сполучнотканинними прошарками, а також значне лімітування можливостей проліферації та васкулогенезу (рис. 3.1, 3.2).



**Рис. 3.1 Структура тканини підшлункової залози собаки №3 (I серія дослідів). Забарвлення гематоксиліном та еозином Ок. 10х. Об. 20х.:**

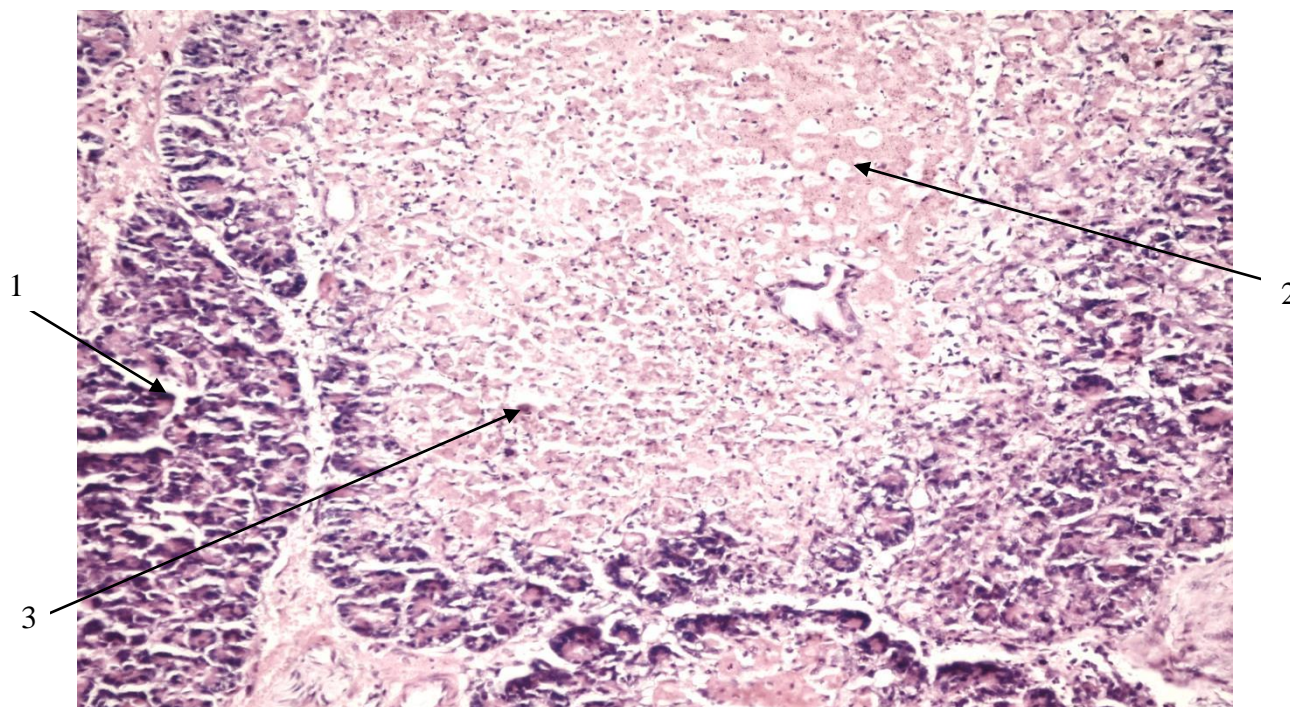
- 1 – тотальний некроз тканини підшлункової залози;
- 2 – некротизована жирова клітковина;
- 3 – поширений крововилив у некротичні тканини.



**Рис. 3.2 Структура тканини підшлункової залози собаки №10 (II-Б серія дослідів). Забарвлення гематоксиліном та еозином Ок. 10х. Об. 20х.:**

- 1 – тотальний некроз жирової клітковини;
- 2 – поширений крововилив у змертвілі тканини.

У тварин I серії дослідів, котрі були виведені з експерименту на 5-у добу від індукції експериментального ГП (собаки №1 і №2), у тканині ПЗ визначались множинні ділянки некробіотичних змін ацинарної тканини, різних розмірів, що досягали 5,04 x 2,18 см, поодинокі вогнища жирового некрозу. Мали місце виражений набряк сполучнотканинної стромы органа, вогнищеві некрози паренхіми в субкапсулярній зоні органа, виражені дистрофічні зміни епітелію. У вогнищах панкреонекрозу виявлено наявність сполучнотканинного регенерату, що включає велику кількість клітин фібробластичного ряду, макрофаги, лімфоцити, зернисті лейкоцити. Відмічено розростання фіброblastів у вигляді вузьких неперервних і розгалужених тяжів. В сполучній тканині ПЗ та субкапсулярній ділянці органа – дифузна інфільтрація, переважно лейкоцитарного характеру (рис. 3.3).

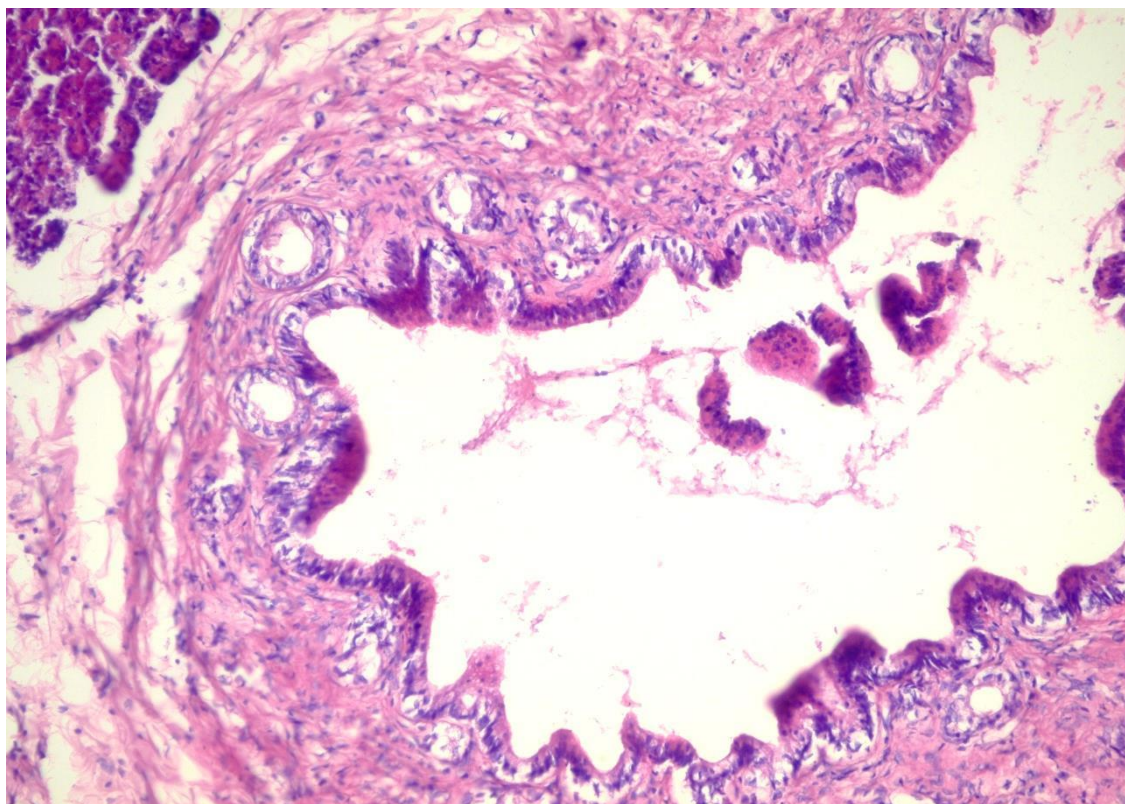


**Рис. 3.3 Структура тканини підшлункової залози собаки №2 (I серія дослідів). Зabarвлення гематоксилином та еозином. Ок. 10х. Об. 20х.:**

- 1 – набряк паренхіми;
- 2 – поширене вогнище некрозу в центрі частки;
- 3 – запальна інфільтрація в зоні некрозу.

Отримані дані співвідносяться з результатами інших досліджень, котрі продемонстрували розвиток в ділянках панкреонекрозу сполучнотканинного регенерату, починаючи з 3-ої доби експерименту [11].

Характерними були набряк, розшарування стінки вивідної протоки ПЗ з дистрофічними змінами покривного епітелію та десквамація його в просвіт протоки (рис. 3.4).



**Рис. 3.4 Структура вивідної протоки підшлункової залози (поперечний зріз) собаки №1 (I серія дослідів). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10х. Об. 20х.**

Деструктивний процес у ПЗ супроводжувався інтенсифікацією процесів ПОЛ та ПОБ, про що свідчить зростання в плазмі піддослідних тварин БКГ, концентрація яких в 2 рази є вищою за показник групи порівняння (інтактні тварини) ( $2,01 \pm 0,87$  проти  $0,96 \pm 0,32$  мкмоль/г білка;  $p=0,023$ ) та концентрація вторинного продукту ПОЛ – МДА в 1,8 рази вищою ( $7,91 \pm 0,15$  проти  $4,44 \pm 0,76$  мкмоль/л в групі порівняння;  $p=0,007$ ). Останнє, за даними літератури, асоціюється з інактивацією катіонних pomp, мембранних протеїнів, ензимів в крові [181].

Водночас, звертає увагу зниження активності глутатіонзалежних ензимів, котрі відіграють важливу роль у захисті від оксидативного стресу. Згідно з отриманими даними, рівні ГПО ( $9,93 \pm 0,84$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>/год/мг білка) та ГР



( $4,01 \pm 0,91$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub> год/мг білка) у сироватці крові піддослідних тварин І серії дослідів були в 1,8 та 1,6 рази нижчі за показники групи інтактних тварин ( $17,71 \pm 6,54$  та  $6,34 \pm 1,21$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub> год/мг білка, відповідно;  $p=0,111$  та  $p=0,028$ ). Проте, концентрація антиоксидантного ферменту СОД змінювалася протилежно – зростала до  $41,93 \pm 10,69$  %гальм\окисл\кврцт ( $p=0,23$ ) на відміну від показника групи інтактних тварин ( $30,63 \pm 3,0$ ).

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що на тлі пошкодження клітин ПЗ, порушення мікроциркуляції та вираженого внутрішньотканинного набряку в умовах експериментального ГП відбувається інтенсифікація процесів ПОЛ та ПОБ на фоні зниження захисних механізмів, порушується рівновага між ПОЛ, ПОБ та активністю АОС з розвитком вираженого окислювального дисбалансу у крові.

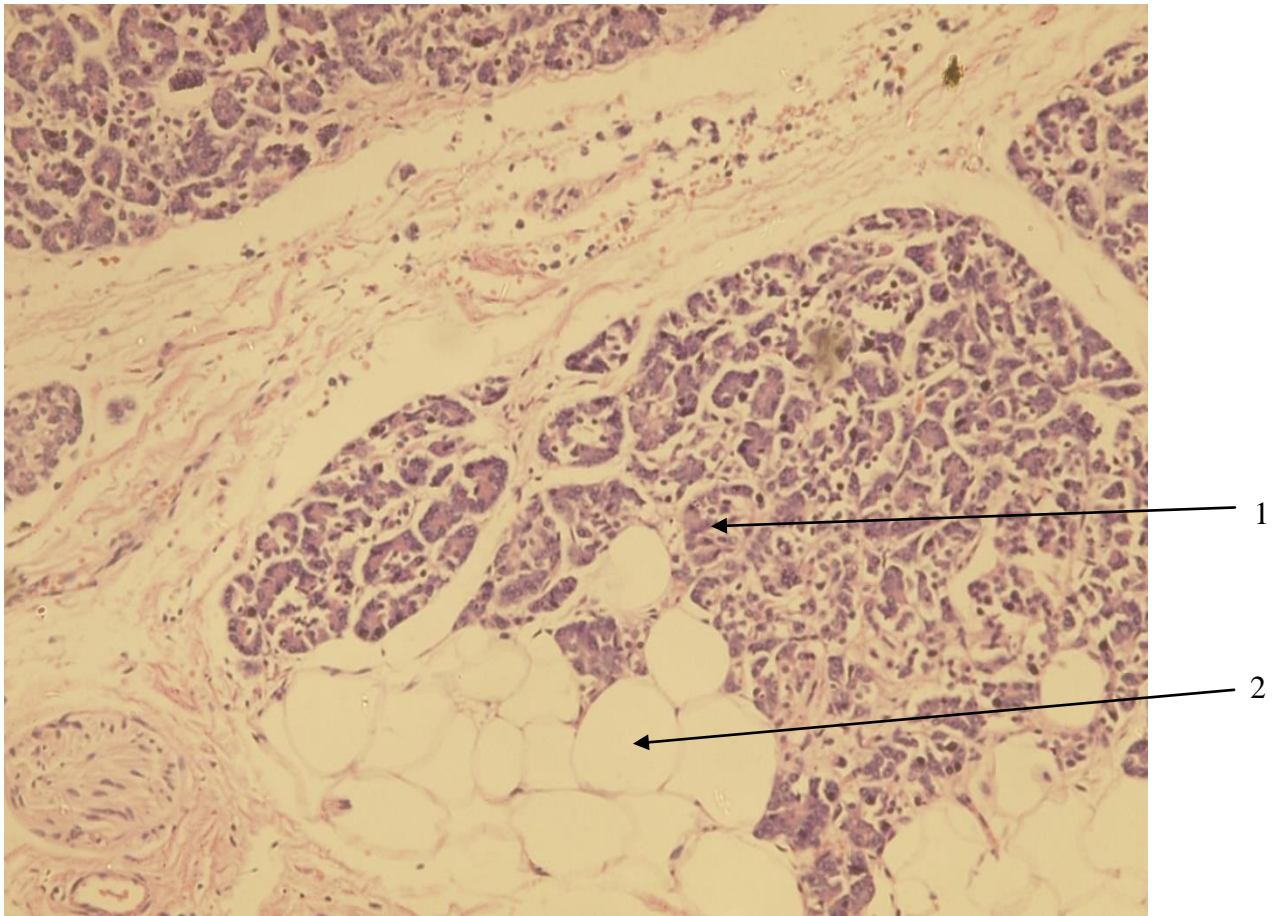
Морфологічне дослідження тканини ПЗ експериментальних тварин, у яких з метою лікувальної корекції застосовували антиоксиданти, показало істотне зменшення вираженості некробіотичних та некротичних змін ацинарної тканини, паренхіматозних і стромальних структур органу, розвиток ліпоматозу на місці загиблої паренхіми на момент виведення тварин з експерименту (рис. 3.5, 3.6). В II-Б серії дослідів, де використовувалася аскорбінова кислота, на стадії 5-ої доби досліду відмічено зменшення кількості тромбованих та складжійованих судин мікроциркуляторного русла.

Звертає увагу наявність малодиференційованої сполучної тканини по краю вогнищ некрозів з пронизаними новоутвореними капілярами. Мав місце міждольковий фіброз (рис. 3.5, 3.7), тоді як внутрішньодольковий фіброз був виражений в меншій мірі, з інфільтрацією лімфоїдними елементами (рис. 3.8).

Визначалася вогнищева помірна лімфоцитарна та еозинофільна інфільтрація сполучнотканинних прошарків між розрізненими острівцями ацинарної тканини та субкапсулярної ділянки органу (рис. 3.5, 3.7, 3.8). В ацинусах зустрічалися клітини з розвинутою гомогенною зоною та крупними вакуолями, подекуди в гомогенній зоні ацинарних клітин – множинні вакуолі.

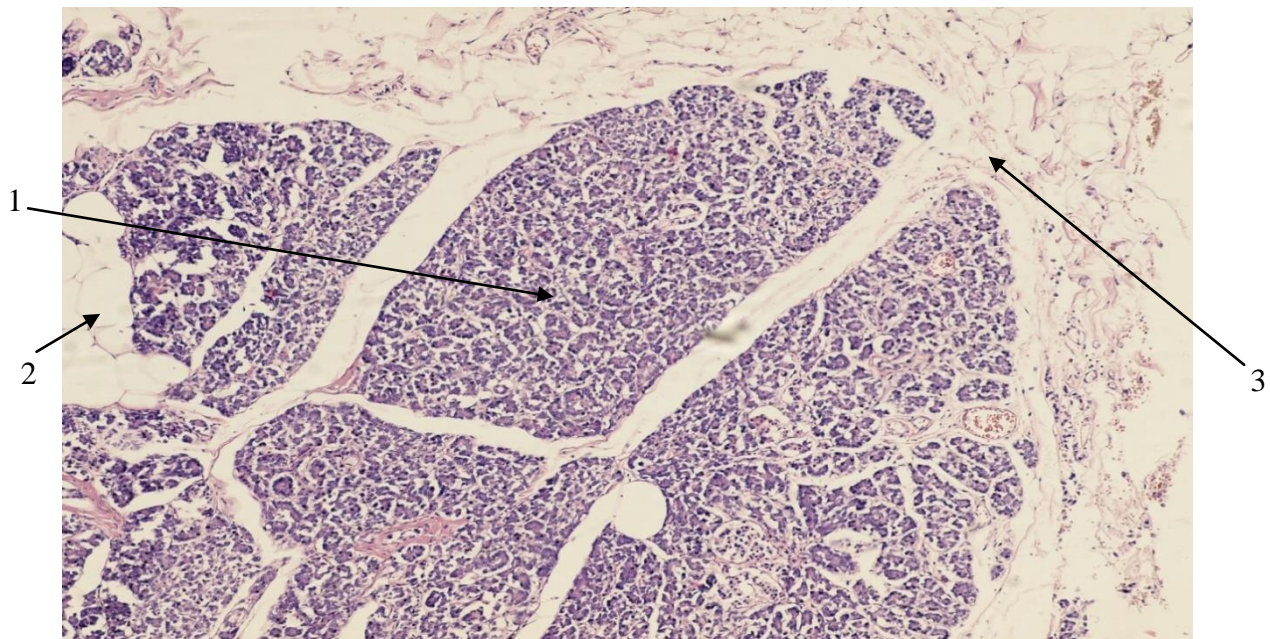
В зонах, віддалених від ділянки некрозу, було виражено посилення базофілії гомогенної зони, що можна розцінювати як ознаку стимуляції білкового синтезу.

Набряк стромы та жировий некроз мали дрібновогнищевий характер.



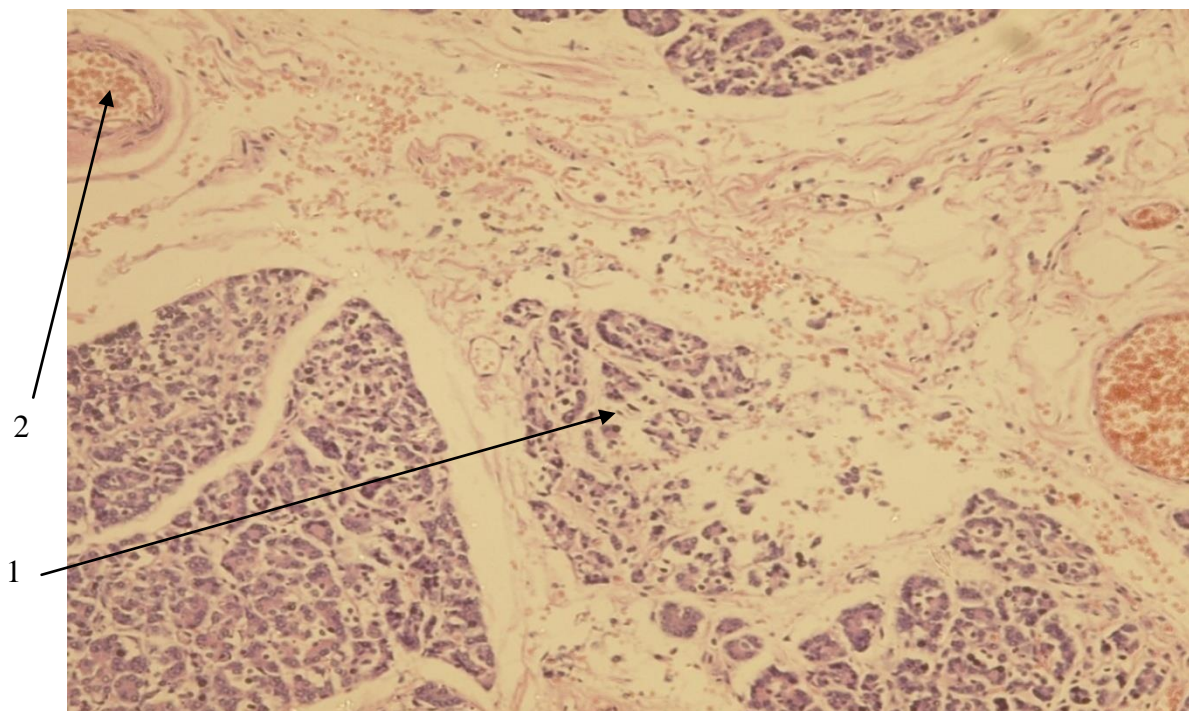
**Рис. 3.5 Структура тканини підшлункової залози собаки №5 (II-A серія дослідів). Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10х. Об. 20х.:**

- 1 – збережені острівці паренхіми з запальною інфільтрацією серед вогнища фіброзу;
- 2 – поширене вогнище ліпоматозу на місці загиблої паренхіми.



**Рис. 3.6 Структура тканини підшлункової залози собаки №13 (II-Б серія дослідів). Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10х. Об. 10х.:**

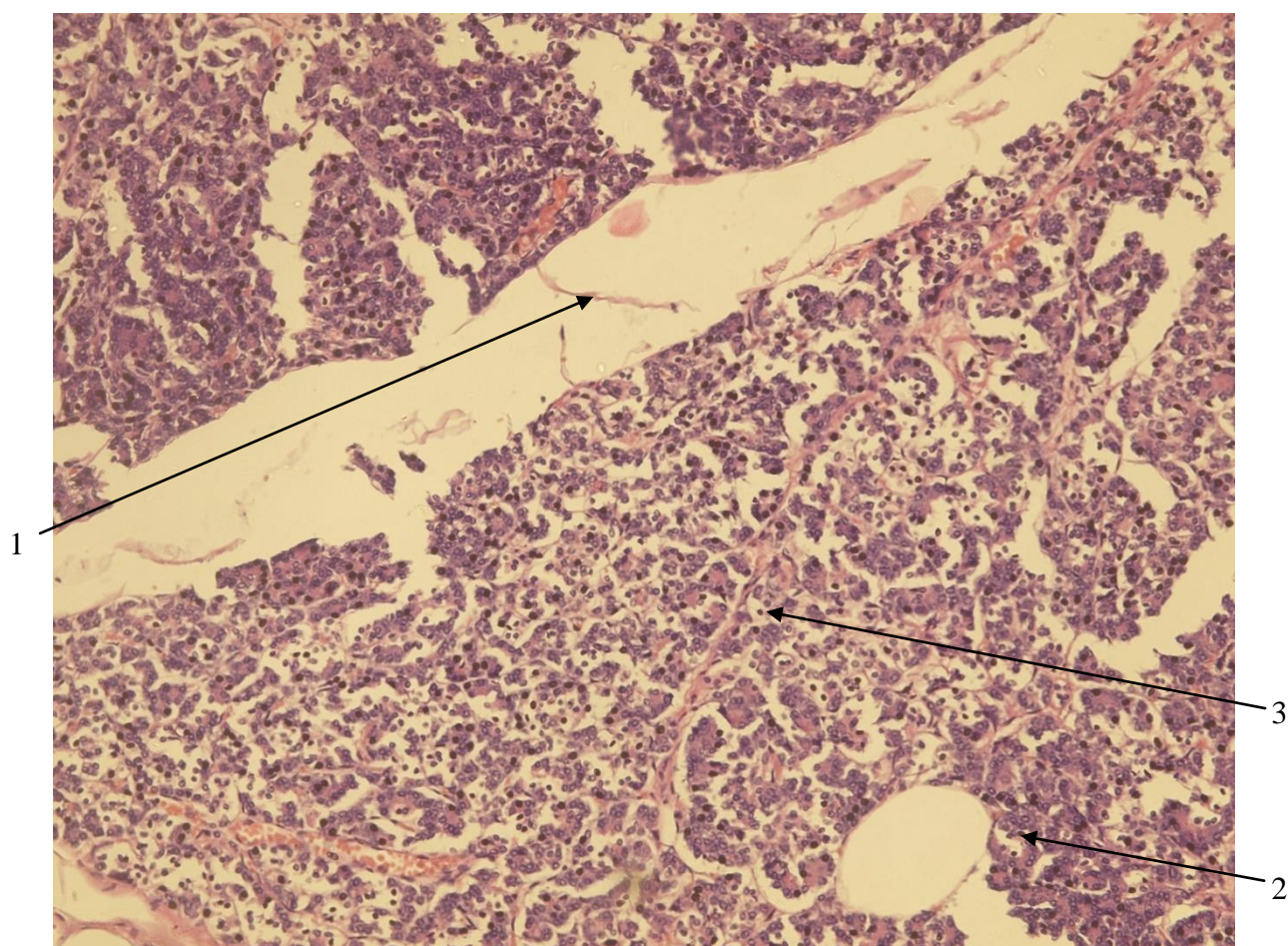
- 1 – дистрофічні зміни паренхіми з дезорганізацією з вогнищами ліпоматозу;
- 2 – поширене вогнище ліпоматозу на місці загиблої паренхіми залози;
- 3 – набряк, запальна інфільтрація капсули підшлункової залози.



**Рис. 3.7 Структура тканини підшлункової залози собаки №7 (II-А серія дослідів). Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10х. Об. 20х.:**

- 1 – збережені острівці паренхіми з запальною інфільтрацією серед вогнища фіброзу, незначними крововиливами;
- 2 – повнокровні судини.

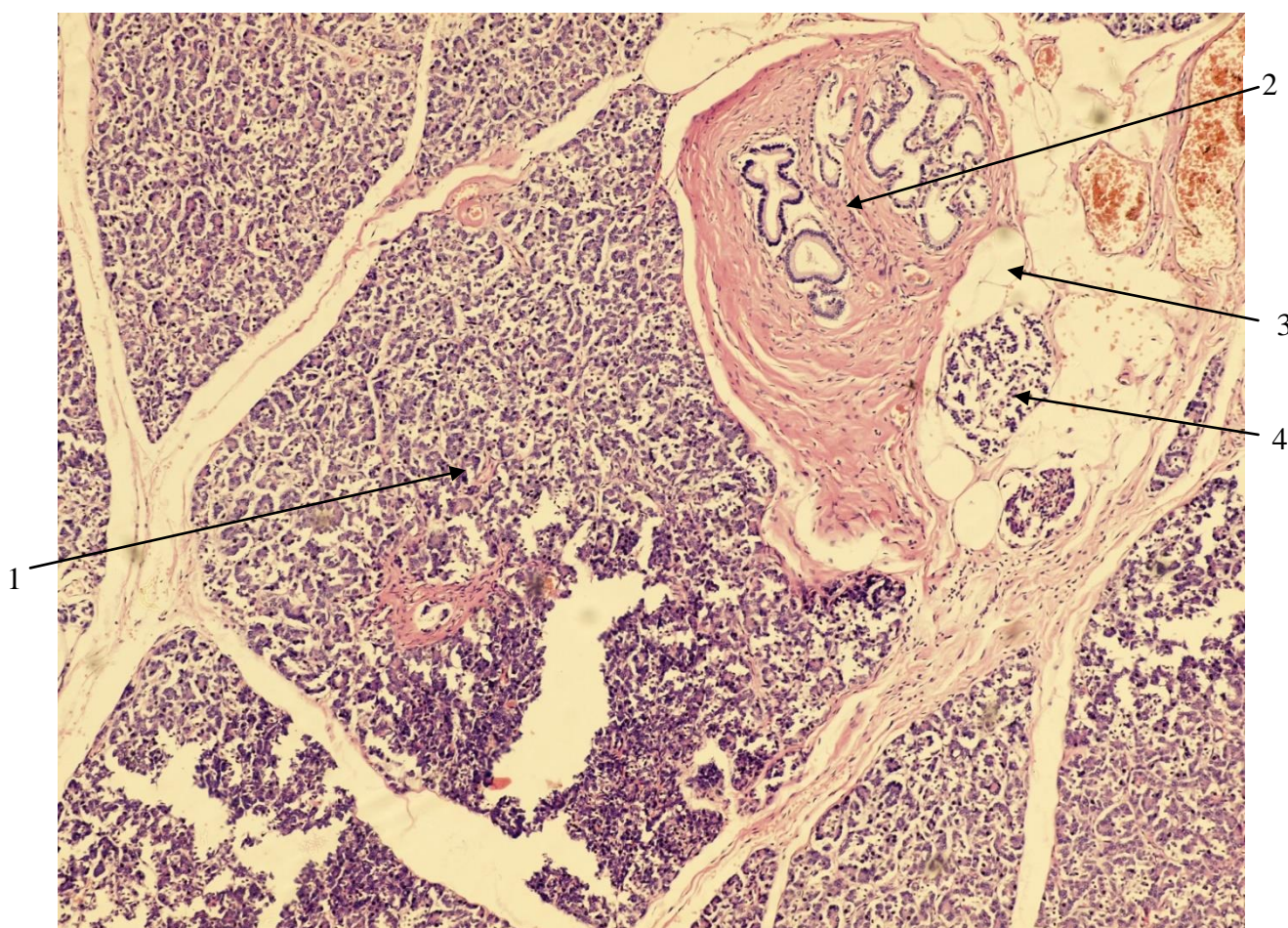
На нашу думку, використання антиоксидантів з метою лікувальної корекції ГП в експерименті забезпечило зниження некробіотичних та некротичних змін паренхіматозних та стромальних структур ПЗ, а також більш раннє та ефективне обмеження вогнищ панкреонекрозу, що ймовірно пов'язано із зменшенням пошкодження мембран, органел та самих клітин продуктами ПОЛ та ПОБ, стабілізацією мембран клітинних структур тощо. Вказані зміни відбувалися на тлі посилення процесів васкулогенезу, покращення мікроциркуляції, проліферації ендотеліоцитів, моноцитарних макрофагів, фіброblastів.



**Рис. 3.8 Структура тканини підшлункової залози собаки №12 (П-Б серія дослідів). Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10х. Об. 20х.:**

- 1 – запальний набряк паренхіми;
- 2 – дистрофічні зміни паренхіми з дезорганізацією та дифузною помірною лімфогістіоцитарною інфільтрацією її, вогнище ліпоматозу;
- 3 – вогнища фіброзу з інфільтрацією лімфоїдними елементами.

Звертає увагу, що прикордонні з ділянками панкреонекрозу ацинарні клітини, епітелій вивідних проток зберігали свої гісто- та органобластичні репаративні властивості. Отже, можна стверджувати, що завдяки антигіпоксантичному ефекту застосовані препарати позитивно вплинули на перебіг репаративних процесів в ПЗ. Так, вивчення гістопрепаратів II серії тварин показало активізацію проліферації і гіпертрофію збережених ацинарних клітин, клітин вивідних проток, що пов'язано з новоутворенням сполучнотканинних елементів (рис. 3.9). Останнє призводить до появи острівців органотипічної регенерації з формуванням атипових ацинусів.



**Рис. 3.9 Структура тканини підшлункової залози собаки №9 (II-Б серія дослідів). Забарвлення гематоксилином та еозином. Ок. 10х. Об. 10х.:**

- 1 – набряк, дистрофічні зміни паренхіми залози;
- 2 – значний перидуктальний фіброз;
- 3 – повнокрів'я судин;
- 4 – поширене вогнище ліпоматозу зі збереженим лангергансовим острівцем.

Морфометрична характеристика показала, що використання антиоксидантів для лікувальної корекції експериментального ГП забезпечує зменшення некробіотичних та некротичних змін в ацинарній тканині клітин ( $p=0,005$ ) та паренхімі ( $p=0,026$ ), запальної інфільтрації лейкоцитами і макрофагами ( $p<0,05$ ), порівняно з I серією дослідів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

### Порівняльна оцінка морфометричних характеристик в експерименті

Параметри оцінки	I серія дослідів	II серія дослідів	Значення $t_{st}$
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
Фіброз	$3,0 \pm 1,0$	$1,4 \pm 0,69^{**}$	3,187
Деструкція ацинарних клітин	$3,0 \pm 1,0$	$1,3 \pm 0,67^{**}$	3,468
Набряк	$2,83 \pm 1,04$	$2,2 \pm 1,09$	0,915
Жировий некроз	$1,0 \pm 0,0$	$0,3 \pm 0,48^*$	4,583
Некроз паренхіми	$3,17 \pm 0,76$	$0,9 \pm 0,46^*$	4,882
Запалення з інфільтрацією лейкоцитами	$3,0 \pm 0,5$	$1,55 \pm 0,64^*$	4,106
Запалення з інфільтрацією макрофагами	$3,0 \pm 0,87$	$1,55 \pm 0,64^{**}$	3,196
Пошкодження протоки	$1,0 \pm 0,0$	$0,6 \pm 0,52$	1,301
Атипова реактивна регенерація	$1,0 \pm 0,0$	$0,2 \pm 0,42^e$	6,0
Вакуолізація	$2,33 \pm 1,53$	$1,0 \pm 0,67^*$	2,282
Геморагії	$1,0 \pm 0,0$	$0,32 \pm 1,0^*$	2,281

Примітки:

- \* – рівень значущості відмінностей показників порівняно з I серією  $p<0,05$ .
- \*\* – рівень значущості відмінностей показників порівняно з I серією  $p<0,01$ ;
- <sup>e</sup> – рівень значущості відмінностей показників порівняно з I серією  $p<0,001$ .

Виявлені достовірні відмінності у виразності фіброзу ( $p=0,009$ ), атипової реактивної регенерації ( $p<0,001$ ) та вакуолізації клітин ( $p=0,043$ ) (див. табл. 3.1), з одного боку, свідчать про збереження функціональної активної тканини ПЗ на тлі

антиоксидантної терапії, з іншого боку, доводять адекватну реалізацію структурами ураженої ПЗ своїх гістотипових потенцій.

Зменшення кількості тромбованих та спаджійованих судин мікроциркуляторного русла в II-Б серії дослідів, де використовувалася аскорбінова кислота, ймовірно позначилося на меншій частоті геморагій ( $p=0,043$ ), порівняно з I серією тварин (див. табл. 3.1).

У тварин II серії запалення в ПЗ також супроводжувалося зростанням у плазмі крові концентрації продуктів вільно радикального ПОЛ та ПОБ.

В II серії тварин концентрація МДА та БКГ була більшою за серію порівняння (інтактних тварин) в 1,6 рази ( $7,11\pm 2,9$  мкмоль/л;  $p=0,022$ ) та в 1,5 рази ( $1,46\pm 0,69$  мкмоль/г білка;  $p=0,138$ ), відповідно. Проте, з'ясовано, що застосування антиоксидантів при експериментальному ГП істотно зменшує рівні продуктів ПОЛ та ПОБ в крові – МДА та БКГ на 12,4% та 39,8% ( $p<0,05$ ) в порівнянні з I серією дослідів.

В II серії тварин відмічено менш виражене зниження активності глутатіонзалежних ензимів крові, рівень ГПО був на 15,7% нижчим за середній показник інтактних тварин і складав  $15,46\pm 5,34$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>/год/мг білка;  $p>0,05$ ), а зниження рівня ГР відбувалося на 11,9% в порівнянні з середнім показником у інтактних тварин до  $5,58\pm 1,95$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>/год/мг білка;  $p>0,05$ . Слід зазначити, що між I та II серіями експериментальних тварин різниця активності глутатіонзалежних ензимів крові була достовірною ( $p<0,05$ ). Концентрація СОД в II серії зростала в 1,3 рази до  $38,52\pm 13,0$  %гальм\окисл\квртц ( $p<0,05$ ) на відміну від показника серії інтактних тварин ( $30,63\pm 8,6$  %гальм\окисл\квртц). Достовірні відмінності середніх концентрацій продуктів ПОЛ та ПОБ, а також активності АОС у піддослідних тваринам II-А та II-Б серії дослідів були відсутні ( $p>0,05$ ) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Показники перекисного окислення ліпідів, білків та антиоксидантного захисту  
у піддослідних тварин з експериментальним гострим панкреатитом**

№	Показники				
	МДА, мкмоль/л	БКГ, мкмоль/г білка	ГПО,мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/ мг білка	ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год /мг білка	СОД, % гальм\окисл\ кврт
Інактивні тварини	4,44±0,76	0,96±0,32	17,71±6,54	6,34±1,21	30,63±3,0
І серія дослідів	Контрольна серія тварин, яким антиоксиданти не застосовувалися				
1	6,94	2,05	10,76	4,96	52,21
2	8,16	1,85	9,94	3,15	42,73
3	8,62	2,14	9,09	3,92	30,86
M±σ	7,91±0,15	2,01±0,87	9,93±0,84	4,01±0,91	41,93±10,69
II-A серія дослідів	Основна серія тварин, в яких досліджувався мексидол				
4	9,56	1,18	22,31	7,54	44,2
5	8,03	1,15	7,97	6,53	57,67
6	2,1	0,73	9,62	4,91	50,39
7	5,35	1,09	20,74	6,72	49,89
8	9,63	1,91	18,63	9,03	48,86
M±σ	6,93±3,21	1,21±0,43	15,85±6,6	6,95±1,51	50,2±4,84
II-B серія дослідів	Основна серія тварин, в яких досліджувалась аскорбінова кислота				
9	3,52	1,49	10,79	4,96	30,54
10	11,58	2,97	10,22	2,15	25,55
11	6,30	0,58	15,75	3,92	20,54
12	6,97	1,69	20,59	5,43	29,42
13	8,06	1,78	17,97	4,59	28,17
M±σ	7,29±2,93	1,7±0,85	15,06±4,51	4,21±1,28	26,84±3,98



За результатами експериментальної частини дослідження можна сформулювати наступні висновки:

1. У піддослідних тварин в умовах експериментального ГП спостерігається інтенсифікація процесів ПОЛ та ПОБ, що виявляється накопиченням у крові МДА та БКГ відповідно. Використання антиоксидантної терапії істотно зменшує оксидативний стрес у тканині ПЗ та мінімізує пригнічення активності глутатіонзалежних ензимів – ГПО на 15,7% та ГР на 11,9% в ході розвитку патологічного процесу.

2. Дані морфологічного дослідження змін в ПЗ в умовах експериментального ГП при використанні антиоксидантів, продемонстрували тренд до зниження важкості гістологічного ушкодження ПЗ із зменшенням деструкції ацинарних клітин ( $p=0,005$ ), некрозу паренхіми ( $p=0,026$ ), запальної інфільтрації лейкоцитами і макрофагами ( $p<0,05$ ), атипової реактивної регенерації ( $p<0,001$ ) в порівнянні з контрольною серією дослідів. Це ймовірно пов'язано із зменшенням пошкодження мембран, органел та самих клітин продуктами ПОЛ та ПОБ. Отже, можна стверджувати, що використання антиоксидантів дозволяє перервати каскад патогенетичних реакцій та агресивність перебігу експериментального ГП.

3. При використанні мексидолу та аскорбінової кислоти в умовах експериментального ГП спостерігається активізація проліферації, посилення регенерації епітеліальних, сполучнотканинних структур ПЗ, судин мікроциркуляторного русла. Це свідчить про те, що завдяки антигіпоксантному ефекту цих препаратів реалізуються необхідні умови для оптимізації репаративних процесів у ПЗ.

Матеріали розділу викладені у статті:

Петрушенко В. В. Патоморфологічні зміни тканини підшлункової залози в умовах експериментального гострого панкреатиту при використанні антиоксидантів / В. В. Петрушенко, О. В. Столярчук // Вісник морфології. – 2016 – № 1 (Т. 22). – С. 64-68.

**РОЗДІЛ 4**  
**ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ У**  
**ХВОРИХ НА НАБРЯКОВИЙ ТА НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ**  
**(результати клінічного дослідження)**

**4.1. Порівняльний аналіз груп на момент включення в дослідження**

При госпіталізації в стаціонар хворих з ГП провідне місце займали ССЗВ, зниження ОЦК, розлади системної гемодинаміки та мікроциркуляції різного ступеня важкості, а також порушення метаболізму та кисневого балансу. Середні значення лабораторних показників, що отримано під час госпіталізації до стаціонару, представлено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Середні значення лабораторних показників в групах порівняння**

Показники	Група 1 (n=47)	Група 2 (n=41)	Група 3 (n=41)
	M±σ	M±σ	M±σ
Гематокрит, л/л	0,46±0,11	0,52±0,1	0,49±0,07
Гемоглобін, г/л	146,64±22,38	144,1±24,31	140,17±28,28
Лейкоцити Г/л	12,85±4,25 <sup>#</sup>	11,3±4,61	10,68±3,58
Тромбоцити Т/л	192,4±36,8 <sup>#</sup>	210,4±54,29	212,2±41,52
Сечовина, ммоль/л	7,91±4,05	7,36±3,98	6,94±3,27
Креатинін, ммоль/л	0,08±0,06	0,08±0,05	0,07±0,03
Загальний білок, г/л	57,31±10,85 <sup>#</sup>	60,1±14,34	62,78±9,25
Білірубін, мкмоль/л	29,54±34,47 <sup>*</sup>	16,62±8,96	27,0±41,17
АлТ, од/л	0,93±0,75	0,67±0,45	0,7±0,38
Глюкоза крові, ммоль/л	5,99±3,78	4,91±2,75	4,88±2,35
Фібриноген г/л	5,58±2,69	5,17±2,62	5,28±1,98
Діастаза сечі, од.	306,7±421,5	257,2±296,4	187,9±366,3

Продовж. табл. 4.1

Показники	Група 1 (n=47)	Група 2 (n=41)	Група 3 (n=41)
	M±σ	M±σ	M±σ
Натрій крові, ммоль/л	136,46±7,51	136,6±8,21	136,14±5,36
Калій крові, ммоль/л	3,27±0,7 <sup>*#</sup>	3,7±0,88	3,79±0,65
Кальцій крові, ммоль/л	1,04±0,3	1,05±0,29	0,99±0,16
Хлор крові, ммоль/л	98,7±5,73 <sup>#</sup>	98,41±4,86	103,93±4,81 <sup>*</sup>

Примітки:

1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ);
2. <sup>\*</sup> – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою 2 p<0,05;
3. <sup>#</sup> – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою 3 p<0,05.

При первинному обстеженні всіх хворих на ГП не виявлено також достовірних відмінностей з боку показників ПОЛ та ПОВ, а також показників АОС (метод Краскела – Уолліса; p>0,05) (табл. 4.2).

Як видно з таблиці 4.2, у хворих з ГП спостерігалось значне нагромадження молекул – маркерів оксидативного стресу, а саме: мало місце зростанням концентрації продукту ПОВ – БКГ та вторинного продукту ПОЛ – МДА в плазмі крові. Так, рівень БКГ у хворих з ГП збільшувався в середньому на 48,8% з 1,03±0,06 (група порівняння) до 1,87–2,14 мкмоль/г білка при ГП, а рівень МДА – на 30,9% з 5,30±0,29% (група порівняння) до 7,71–7,66 мкмоль/л при ГП.

Істотна активація ПОЛ та ПОВ в 1-у добу розвитку ГП, обумовлена порушенням мікроциркуляції ПЗ та вираженого набряку. В цих умовах розвиток гіпоксії ацинарних клітин спричиняє переходу гліколізу на анаеробний шлях окислення з утворенням АФК та зсувом тканинного балансу антиоксидантів і прооксидантів на користь останніх, т. ч. відбувається формування «оксидативного

стресу». Звертає увагу збільшення активності показників глутатіонзалежної ферментної системи крові – ГПО та ГР у сироватці крові хворих на ГП, рівень яких перевищував такий у здорових осіб в середньому на 24,3% та 46,9% відповідно. Відмічено й зростання концентрації ферменту АОС - СОД в середньому на 21,7% з  $30,16 \pm 9,25$  (група порівняння) до  $36,92 - 40,29$  гальм\окисл\кврт у хворих на ГП.

Таблиця 4.2

**Середні значення показників антиоксидантного захисту та перекисного окислення ліпідів і білків**

Показники	Порівняння (донори) (n=15)	Група 1 (n=47)	Група 2 (n=41)	Група 3 (n=41)
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
БКГ, мкмоль/г білка (розкид значень)	$1,03 \pm 0,06$	$2,14 \pm 0,71$ (1,14 – 3,62)	$2,01 \pm 0,69$ (0,92 – 3,49)	$1,87 \pm 0,71$ (0,74 – 3,24)
МДА, мкмоль/л (розкид значень)	$5,30 \pm 0,29$	$7,65 \pm 2,52$ (3,64 – 13,38)	$7,66 \pm 2,62$ (3,4 – 14,02)	$7,71 \pm 2,52$ (3,58 – 13,53)
ГПО, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка (розкид значень)	$17,25 \pm 7,53$	$22,37 \pm 9,29$ (9,09 – 32,49)	$22,16 \pm 6,75$ (9,94 – 33,52)	$23,93 \pm 7,0$ (8,88 – 33,52)
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка (розкид значень)	$5,47 \pm 3,62$	$8,10 \pm 1,36$ (5,79 – 11,19)	$8,09 \pm 2,27$ (4,98 – 12,47)	$7,94 \pm 1,76$ (4,81 – 11,39)
СОД, % гальм\окисл\кврт (розкид значень)	$30,16 \pm 9,25$	$36,92 \pm 8,79$ (20,54 – 57,67)	$38,64 \pm 8,68$ (19,5 – 56,25)	$40,29 \pm 10,56$ (20,85 – 60,35)

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що на початкових етапах розвитку ГП має місце накопичення продуктів ПОЛ та ПОБ в периферичній крові,

що відбувається на тлі компенсаторної активації глутатіонзалежної ферментної системи та СОД.

Виділені нами групи хворих виявилися однорідними за переважною більшістю клінічних та лабораторних показників. Не встановлено значущих відмінностей за основними біохімічними показниками, показниками АОС та ПОЛ і ПОБ.

#### **4.2. Порівняльний аналіз динаміки маркерів оксидативного стресу та антиоксидантного захисту в досліджуваних групах**

Зміни показників ПОЛ та ПОБ, а також показників АОС, дозволяють розглядати ГП на початкових етапах розвитку як яскраву модель «оксидативного стресу», в зв'язку з чим покази до антиоксидантної терапії в цьому періоді є беззаперечними. Нами проведена порівняльна оцінка антиоксидантів мексидолу та аскорбінової кислоти. З метою оцінки ефективності цих препаратів на 1, 3 і 7-у добу лікування проведено вивчення вмісту у плазмі крові БКГ, МДА та ферментів АОС (СОД та показників глутатіонзалежної ферментної системи – ГПО і ГР).

На початку дослідження (1 доба) хворі всіх аналізованих груп були зіставними за рівнем БКГ в сироватці крові ( $p > 0,05$ ).

Ми відмітили у пацієнтів 1 групи достовірне зниження середніх рівнів БКГ з  $2,14 \pm 0,71$  ( $M \pm \sigma$ ) до  $1,84 \pm 0,74$  мкмоль/г білка впродовж 3-ої доби та до  $1,38 \pm 0,67$  на 7-у добу, що склало 13,6% та 35,7% від його вихідного значення ( $p < 0,01$ ). Проте, як видно з рисунку 4.1, під час усього спостереження між групою 1 та іншими двома групами фіксувалися значущі відмінності середніх значень концентрації БКГ в сироватці крові ( $p < 0,05$ ).

В 2 групі рівень БКГ також достовірно знизився до 3-ої та 7-ої доби лікування на 30,8% та 47,8% з  $2,01 \pm 0,69$  мкмоль/г білка до  $1,39 \pm 0,62$  і  $1,05 \pm 0,45$  відповідно ( $p < 0,001$ ), при цьому вони виявилися нижче, ніж у 1 групі на 24,5% та 23,9% ( $p = 0,003$  та  $p = 0,012$ ), відповідно. У 3 групі цей показник знизився до 3-ої та 7-ої доби лікування на 20,3% та 40,1% від його вихідного значення, тобто з  $1,87 \pm 0,71$  до

1,49±0,62 та 1,13±0,42, відповідно, що було на 19% та 18,1% нижче за показники 3-ої та 7-ої доби в групі 1 (p=0,018 та p=0,049).

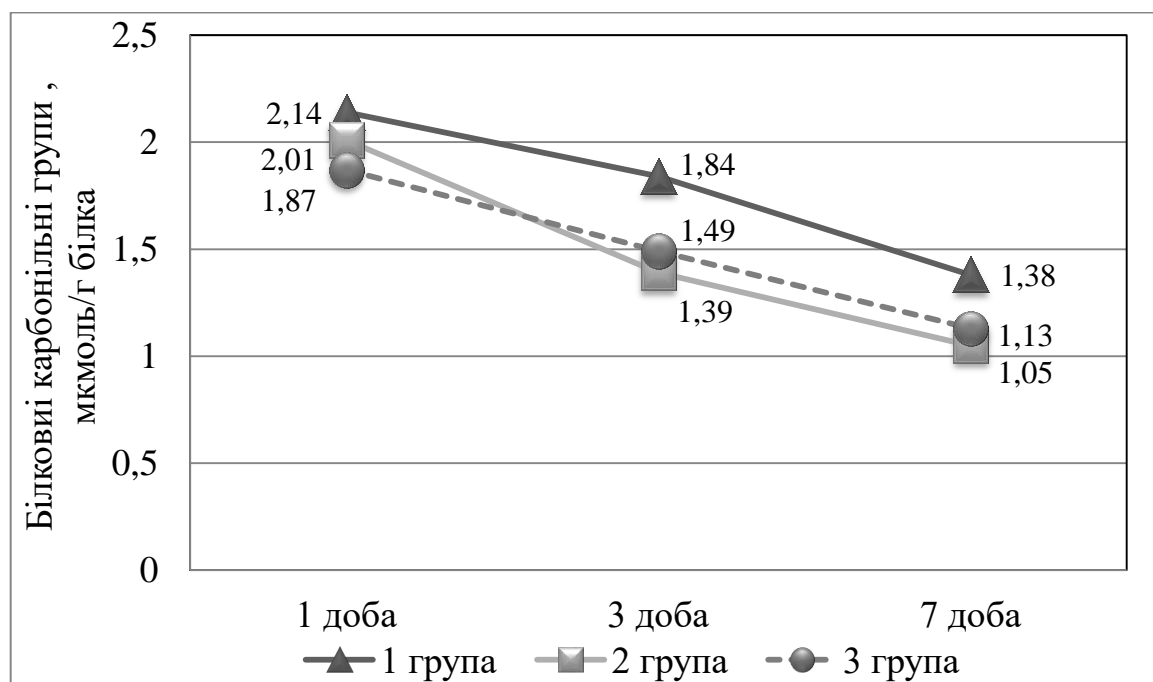


Рис. 4.1 Динаміка рівнів білкових карбонільних груп у хворих на гострий панкреатит на етапах спостереження. Наведено середні значення досліджуваних показників (М).

Подібна динаміка була виявлена і в концентрації вторинного продукту ПОЛ – МДА в сироватці крові, а саме: встановлено тенденцію до зниження цього показника в усіх групах пацієнтів на етапах спостереження. Так, в групі 1 відмічено достовірне зниження середніх рівнів МДА з 7,65±2,52 мкмоль/л до 6,58±1,88 впродовж 3-ої доби (на 13,6%) та до 4,96±1,68 впродовж 7-ої доби (на 35,2%) (p<0,001).

Водночас, у пацієнтів 2 групи середні рівні МДА на 3-ю та 7-у добу знизилися на 26,9% та 57% проти вихідного його рівня, з 7,66±2,62 мкмоль/л до 5,6±2,01 та 3,29±1,41 (p<0,001), що було відповідно на 14,9% та 33,7% нижче аналогічних показників 1 групи (p=0,022 та p<0,001). У хворих 3 групи на 3-ю та 7-у добу середні рівні МДА знизилися на 19,1% та 51,6% проти вихідного його рівня (відповідно: з 7,71±2,52 до 6,24±2,18 та 3,73±1,31; p<0,001). Рівні МДА у хворих 3

групи були достовірно нижче відповідних показників групи 1 на 5,2% впродовж 3-ої доби ( $p=0,432$ ) та на 24,8% впродовж 7-ої доби ( $p<0,001$ ).

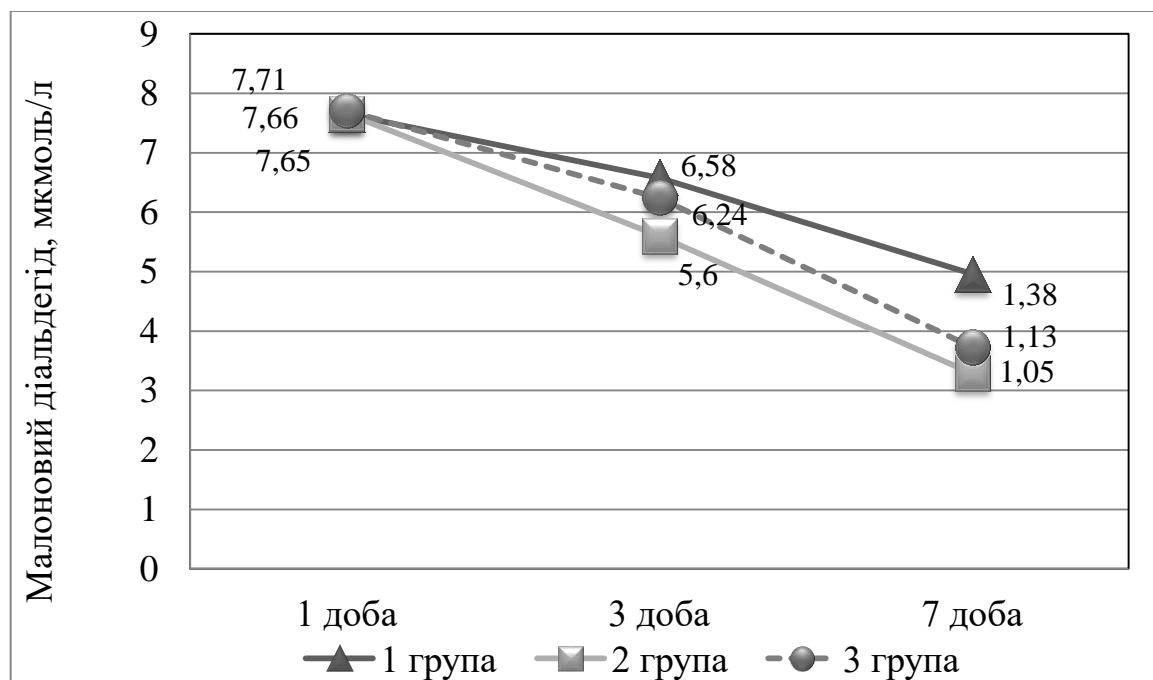
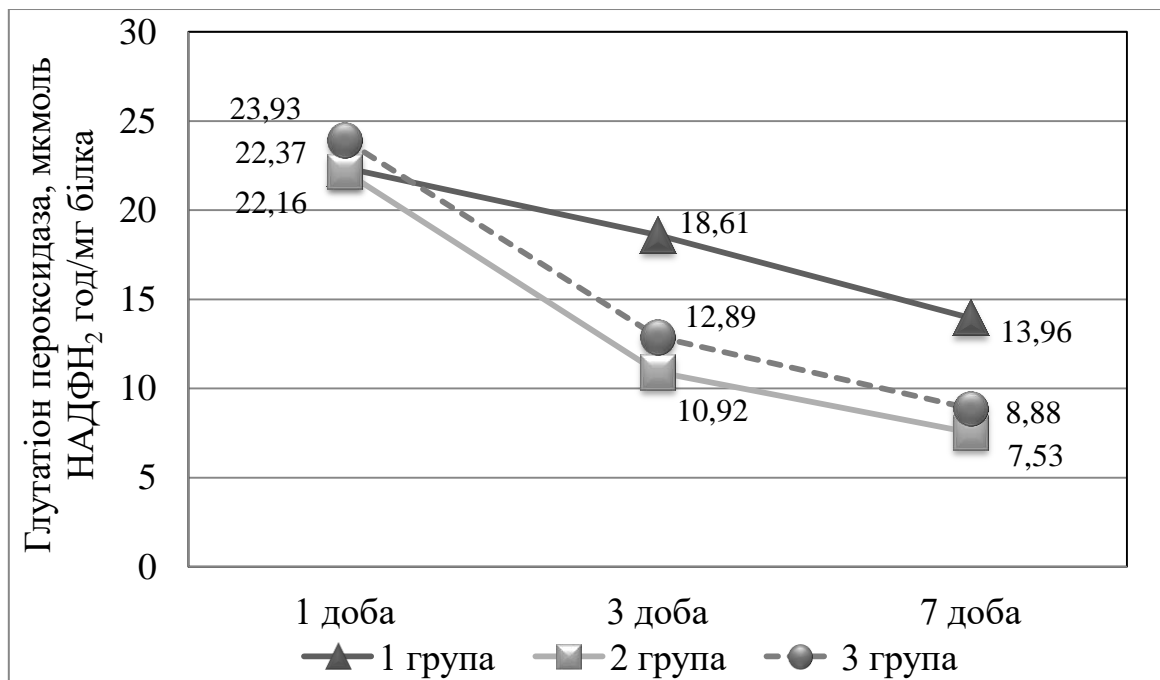


Рис. 4.2 Динаміка рівнів малонового діальдегіду у хворих на гострий панкреатит на етапах спостереження. Наведено середні значення досліджуваних показників (М).

На початку дослідження (1 доба) середні рівні ГПО у хворих аналізованих груп були зіставні й не мали значущої різниці ( $p>0,05$ ). Під час другого дослідження (3 доба) середній рівень ГПО знизився проти вихідних значень на 16,8% в 1 групі (з  $22,37\pm 9,29$  до  $18,61\pm 5,49$ ;  $p=0,006$ ), на 50,7% в 2 групі (з  $22,16\pm 6,75$  до  $10,92\pm 2,91$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка;  $p<0,001$ ) та на 46,1% в 3 групі (з  $23,93\pm 7,0$  до  $12,89\pm 3,95$ ;  $p<0,001$ ) та. Надалі, до 7-ої доби лікування, рівень ГПО знизився проти вихідних значень на 37,5% в 1 групі, на 65,9% в 2 групі та на 62,7% в 3 групі, що також мало значущі відмінності ( $p<0,001$ ) (рис. 4.3).

На етапах спостереження між 1, 2 та 3 групами фіксувалися значущі відмінності середніх значень концентрацій ГПО в сироватці крові ( $p<0,001$ ). Як відображено на рисунку 4.3, на 3-ю добу лікування вміст ГПО у хворих 2 групи та 3 групи був достовірно нижче відповідного показника групи 1 на 41,3% та 30,7%

відповідно ( $p < 0,001$ ), на 7-у добу – на 46,2% та 36,1% нижче за аналогічний показник 1 групи ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 4.3 Динаміка рівнів глутатіонпероксидази у хворих на гострий панкреатит на етапах спостереження. Наведено середні значення досліджуваних показників (М).**

На початку дослідження (1 доба) середні рівні ГР в сироватці крові у хворих аналізованих груп також порівнювались й не мали значущої різниці ( $p > 0,05$ ). Під час другого дослідження (3 доба) рівень ГР знизився на 3,9% з  $8,10 \pm 1,36$  до  $7,78 \pm 1,5$  у 1 групі, на 27,8% з  $8,09 \pm 2,27$  до  $5,84 \pm 1,35$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub> год/мг білка у 2 групі, на 14,2% з  $7,94 \pm 1,76$  до  $6,81 \pm 1,42$  у 3 групі та ( $p < 0,05$ ). До 7-ої доби лікування, рівень ГР знизився проти вихідних значень на 21,4% в 1 групі (до  $6,36 \pm 1,56$ ), на 42,8% в 2 групі (до  $4,62 \pm 1,51$ ), на 26,7% в 3 групі (до  $5,82 \pm 1,77$ ) та ( $p < 0,001$ ) (рис. 4.4).

На всіх етапах дослідження рівень ГР у 2 групі та у 3 групі порівняно з 1 групою був достовірно нижчим на 3-ю добу, відповідно, на 24,9% та 12,5% ( $p < 0,01$ ), на 7-у добу – 27,4% та 8,6% ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.4).



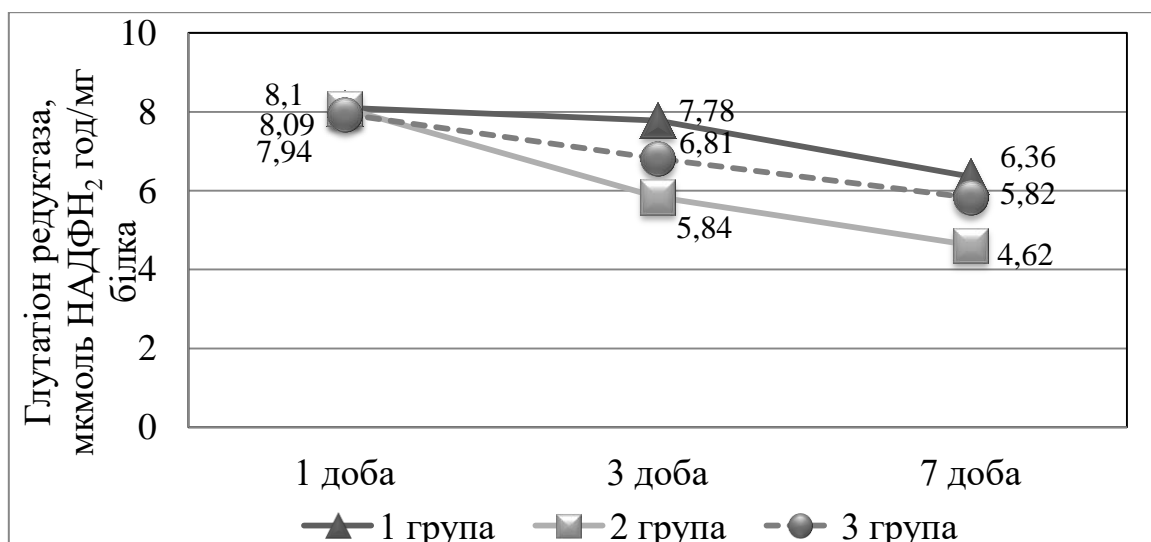
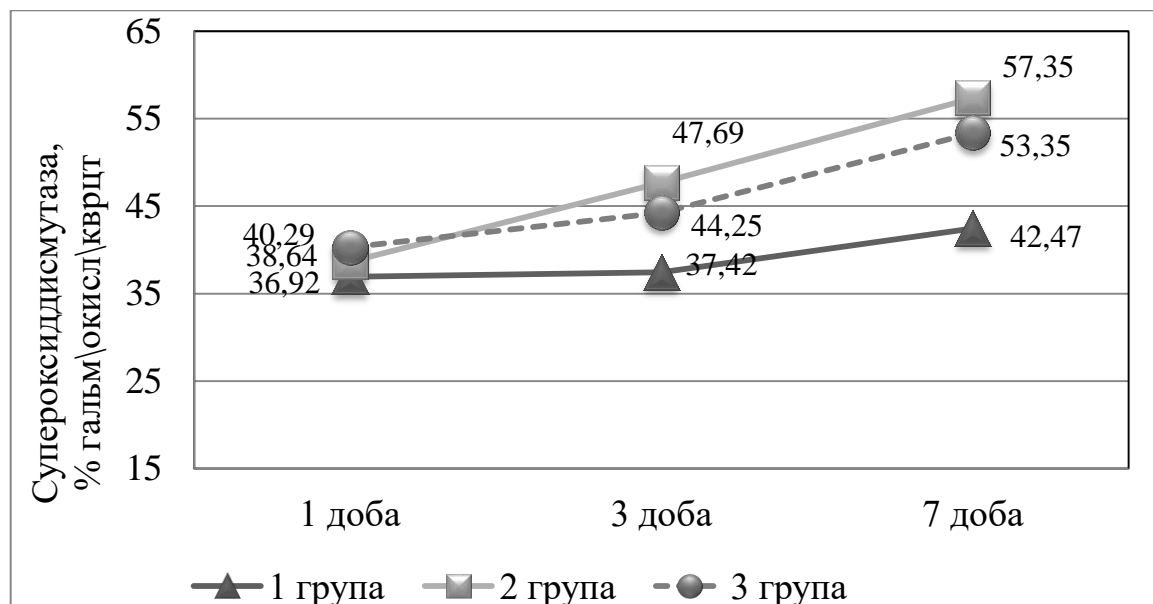


Рис. 4.4 Динаміка рівнів глутатіонредуктази у хворих на гострий панкреатит на етапах спостереження. Наведено середні значення досліджуваних показників (М).

У динаміці захворювання по мірі накопичення гідроперекисів відбувалося поступове зниження активності ГПО та ГР, що свідчить про пригнічення антиоксидантної активності ферментів глутатіонової системи та про виражений окислювальний дисбаланс у крові, який розвивається вже на початковому етапі розвитку ГП. Глутатіонзалежні ензими відіграють важливу роль у захисті від оксидативного стресу. ГР відновлює окислений глутатіон у відновлений, який необхідний для функціонування ГПО, що, в свою чергу, відновлює пероксид водню й інші пероксиди. Тому зниження активності цих ензимів може свідчити про початок зриву компенсаторних механізмів у системі глутатіону.

Дещо іншою була динаміка СОД. Так, у хворих всіх аналізованих груп спостерігалось зростання даного показника до 7-ої доби спостереження. На 3-ю та 7-у добу середні рівні СОД у пацієнтів 2 групи виявилися достовірно вищими на 18,9% та 32,6% порівняно з вихідним рівнем цього показника (відповідно:  $47,69 \pm 9,72$  та  $57,35 \pm 9,43$  % гальм\окисл\квртцт проти  $38,64 \pm 8,68$  на початку дослідження;  $p < 0,001$ ). При цьому, констатовано, що рівні СОД у хворих 2 групи перевищували зазначений показник хворих 1 групи на 21,5% впродовж 3-ої доби та на 25,9% впродовж 7-ої доби ( $p < 0,001$ ) (рис. 4.5).

У хворих 3 групи також зазначено збільшення середніх рівнів СОД на 8,9%, з  $40,29 \pm 10,56$  % гальм\окисл\квртц до  $44,25 \pm 11,93$  на 3-ю добу ( $p=0,005$ ) та на 24,5%, з  $40,29 \pm 10,56$  до  $53,35 \pm 11,39$  на 7-у добу лікування ( $p<0,001$ ). Пацієнти 3 групи також мали достовірно вищий рівень СОД на 3-ю та 7-му добу у порівнянні з хворими 1 групи на 15,4% та 20,4% відповідно ( $p=0,007$  та  $p<0,001$ ) (рис. 4.5).



**Рис. 4.5 Динаміка рівнів супероксиддисмутази у хворих на гострий панкреатит на етапах спостереження. Наведено середні значення досліджуваних показників (М).**

Таким чином, отримані дані дозволяються зробити висновок, що при ГП має місце накопичення продуктів ПОБ та ПОЛ в периферичній крові, що відбувається на фоні компенсаторної активації підвищення активності СОД та порушення гомеостазу в глутатіонзалежній ферментній системі (зниження активності ГПО та ГР).

Ступінь оксидативного стресу був вираженішим у хворих 1 групи, тоді як під впливом антиоксидантів – мексидолу та аскорбінової кислоти, зниження оксидативного стресу спостерігалось більш чітко та швидко. Зведені дані щодо відмінностей, виявлених в динаміці рівнів маркерів оксидативного стресу на етапах дослідження наведені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

**Відмінності динаміки показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми з групами порівняння**

Показники	Порівняння	Група	Етапи дослідження		
			1 доба	3 доба	7 доба
БКГ, мкмоль/г білка	1,03±0,06	1	2,14±0,71	1,84±0,74	1,38±0,67
		2	2,01±0,69	1,39±0,62 <sup>**</sup>	1,05±0,45 <sup>*</sup>
		3	1,87±0,71	1,49±0,62 <sup>*</sup>	1,13±0,42 <sup>*</sup>
МДА, мкмоль/л	5,30±0,29	1	7,65±2,52	6,58±1,88	4,96±1,68
		2	7,66±2,62	5,6±2,01 <sup>*</sup>	3,29±1,41 <sup>e</sup>
		3	7,71±2,52	6,24±2,18	3,73±1,31 <sup>e</sup>
ГПО, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	17,25±7,53	1	22,37±9,29	18,61±5,49	13,96±4,37
		2	22,16±6,75	10,92±2,91 <sup>e</sup>	7,53±1,99 <sup>e</sup>
		3	23,93±7,0	12,89±3,95 <sup>e</sup>	8,88±3,36 <sup>e</sup>
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	5,47±3,62	1	8,10±1,36	7,78±1,5	6,36±1,56
		2	8,09±2,27	5,84±1,35 <sup>e</sup>	4,62±1,51 <sup>e</sup>
		3	7,94±1,76	6,81±1,42 <sup>**</sup>	5,82±1,77
СОД, % гальм\окисл\квртц	30,16±9,25	1	36,92±8,79	37,42±11,21	42,47±12,57
		2	38,64±8,68	47,69±9,72 <sup>e</sup>	57,35±9,43 <sup>e</sup>
		3	40,29±10,56	44,25±11,93 <sup>**</sup>	53,35±11,39 <sup>e</sup>

Примітки:

- <sup>\*</sup> – рівень значущості відмінностей показників порівняно з 1 групою  $p < 0,05$ ;
- <sup>\*\*</sup> – рівень значущості відмінностей показників порівняно з 1 групою  $p < 0,01$ ;
- <sup>e</sup> – рівень значущості відмінностей показників порівняно з 1 групою  $p < 0,001$ .

Зміни показників оксидативного стресу були виразніші у пацієнтів з НП. Рівні БКГ, МДА, ГПО та СОД достовірно відрізнялися порівняно з таким у пацієнтів з набряковим ГП ( $p < 0,001$ ), тоді як вміст ГР зростав на рівні тенденції. Так, у хворих з НП мало місце більш виражена інтенсифікація процесів ПОЛ та ПОБ, про що свідчать достовірно вищий рівень БКГ –  $2,34 \pm 0,71$  мкмоль/г білка, що у 1,4 рази вище ніж у групі набрякового ГП ( $1,63 \pm 0,5$ ;  $p < 0,001$ ) та більш висока концентрація МДА, який був вищим у групі НП та склала  $9,0 \pm 1,99$  мкмоль/л, що 1,5 рази більше за рівень при набряковому ГП ( $6,1 \pm 2,19$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Середні значення показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми у хворих з набряковим та некротичним гострим панкреатитом на момент поступлення у стаціонар**

Показники	Набряковий ГП (n=59)	НП (n=70)	Значення $t_{st}$
	M $\pm$ $\sigma$	M $\pm$ $\sigma$	
БКГ, мкмоль/г білка	1,63 $\pm$ 0,5	2,34 $\pm$ 0,71 <sup>e</sup>	-6,49
МДА, мкмоль/л	6,1 $\pm$ 2,19	9,0 $\pm$ 1,99 <sup>e</sup>	-7,88
ГПО, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	19,35 $\pm$ 8,06	25,67 $\pm$ 6,29 <sup>e</sup>	-4,99
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	7,92 $\pm$ 1,89	8,15 $\pm$ 1,73	-0,74
СОД, % гальм\окисл\кврцт	42,71 $\pm$ 8,75	35,02 $\pm$ 8,47 <sup>e</sup>	-5,05

Примітки:

1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення ( $\sigma$ );

2. <sup>e</sup> – рівень значущості відмінностей показників порівняно з хворими з набряковим ГП  $p < 0,001$ .

Як видно з таблиці 4.4, на момент поступлення середній рівень ГПО був вищим у хворих з НП і склав  $25,67 \pm 6,29$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub> год/мг білка, що у 1,3 рази більше за показник при набряковому ГП ( $19,35 \pm 8,06$ ;  $p < 0,001$ ). Нарешті, середній рівень СОД на момент поступлення був вищим у групі набрякового ГП та склав  $42,71 \pm 8,75$  % гальм\окисл\кврт, що було в 1,2 рази вище за групу НП з показником у  $35,02 \pm 8,47$  ( $p < 0,001$ ).

Виявлені відмінності між показниками ПОЛ та ПОВ та антиоксидантної активності плазми хворих з набряковими та некротичними формами ГП зберігаються і впродовж 3-ої доби лікування (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Середні значення показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми у хворих з набряковим та некротичним гострим панкреатитом на 3-ю добу лікування**

Показники	Набряковий ГП	НП	Значення $t_{st}$
	(n=59)	(n=70)	
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
БКГ, мкмоль/г білка	$1,24 \pm 0,37$	$1,89 \pm 0,75^e$	-6,044
МДА, мкмоль/л	$5,03 \pm 2,04$	$7,11 \pm 1,5^e$	-6,69
ГПО, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	$11,56 \pm 4,83$	$16,71 \pm 4,77^e$	-6,073
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	$6,34 \pm 1,69$	$7,29 \pm 1,44^{**}$	-3,45
СОД, % гальм\окисл\кврт	$49,84 \pm 9,33$	$36,97 \pm 10,29^e$	7,380

Примітки:

- <sup>\*\*</sup> – рівень значущості відмінностей показників порівняно з хворими з набряковим ГП  $p < 0,01$ ;
- <sup>e</sup> – рівень значущості відмінностей показників порівняно з хворими з набряковим ГП  $p < 0,001$ .

Як видно з таблиці 4.5, на 3-ю добу лікування рівні БКГ та МДА були у 1,5 рази вищими у хворих з НП, ніж у пацієнтів з набряковим ГП (відповідно:  $1,89 \pm 0,75$

мкмоль/г білка проти  $1,24 \pm 0,37$  та  $7,11 \pm 1,5$  мкмоль/л проти  $5,03 \pm 2,04$ ;  $p < 0,001$ ). ГПО була вищою у хворих з НП і склала  $16,71 \pm 4,77$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub> год/мг білка, що було у 1,5 рази більше за показник при набряковому ГП, який склав  $11,56 \pm 4,83$  ( $p < 0,001$ ), а рівень ГР був вищим у групі НП та склав  $7,29 \pm 1,44$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub> год/мг білка, що на 13,5 % вищим за групу набрякового ГП, який склав  $6,34 \pm 1,69$  ( $p = 0,001$ ). Нарешті, рівень СОД була вища на 25,8% у хворих з набряковим ГП –  $49,84 \pm 9,33$  % гальм\окисл\кврцт проти  $36,97 \pm 10,29$  у хворих з НП ( $p < 0,001$ ).

Встановлено, що у хворих на ГП рівні показників ПОБ (БКГ) та ПОЛ (МДА), а також показників АОС (ГПО та ГР) асоціювалися із ступенем тяжкості ССЗВ за кількістю ознак (табл. 4.6). Так, середні рівні БКГ достовірно збільшуються з  $1,67 \pm 0,61$  мкмоль/г білка при відсутності ознак ССЗВ до  $2,04 \pm 0,66$  мкмоль/г білка при ССЗВ-1,  $2,09 \pm 0,81$  мкмоль/г білка при ССЗВ-2,  $2,06 \pm 0,54$  мкмоль/г білка при ССЗВ-3 та до  $2,43 \pm 0,93$  мкмоль/г білка при ССЗВ-4 ( $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція спостерігалася і при аналізі середніх рівнів МДА, які зростали з  $6,46 \pm 2,5$  мкмоль/л при відсутності ознак ССЗВ до  $7,63 \pm 2,56$  мкмоль/л при ССЗВ-1,  $7,99 \pm 2,48$  мкмоль/л при ССЗВ-2,  $7,95 \pm 2,13$  мкмоль/л при ССЗВ-3,  $9,56 \pm 2,3$  мкмоль/л при ССЗВ-4 ( $p < 0,05$ ).

Із збільшення виразності ССЗВ відмічено й збільшення рівнів ГПО: з  $17,73 \pm 8,1$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка у хворих без ознак ССЗВ до  $23,23 \pm 8,54$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка при ССЗВ-1,  $25,62 \pm 5,87$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка при ССЗВ-2,  $23,03 \pm 6,42$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка при ССЗВ-3,  $23,13 \pm 7,47$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка при ССЗВ-4 ( $p < 0,05$ ).

Асоціації змін ГР із збільшенням кількості критеріїв ССЗВ виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Що ж до СОД, то його середні рівні достовірно знижувалися із збільшенням вираженості ССЗВ. Однак, достовірна відмінність була виявлена між показником у хворих без ознак ССЗВ ( $42,93 \pm 8,52$  % гальм\окисл\кврцт) та показниками пацієнтів з ССЗВ-2, ССЗВ-3 та ССЗВ-4 (відповідно:  $36,94 \pm 8,69$ ,  $36,28 \pm 9,09$  та  $33,43 \pm 6,19$  гальм\окисл\кврцт),  $p < 0,05$  (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Вміст показників оксидативного стресу сироватці крові та антиоксидантна активність плазми в залежності від ступеня тяжкості синдрому системної запальної відповіді ( $M \pm \sigma$ )**

Показник	Оцінка тяжкості ССЗВ за кількістю ознак					Кореляція із оцінкою тяжкості ССЗВ, r
	ССЗВ-0 (n=24)	ССЗВ-1 (n=43)	ССЗВ-2 (n=33)	ССЗВ-3 (n=21)	ССЗВ-4 (n=8)	
БКГ, мкмоль/г білка	1,67±0,61	2,04±0,66 <sup>*</sup>	2,09±0,81 <sup>*</sup>	2,06±0,54 <sup>*</sup>	2,43±0,93 <sup>*#§</sup>	0,217
МДА, мкмоль/л	6,46±2,5	7,63±2,56 <sup>*</sup>	7,99±2,48 <sup>*</sup>	7,95±2,13 <sup>*</sup>	9,56±2,3 <sup>*#§</sup>	0,257
ГПО, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	17,73±8,1	23,23±8,54 <sup>*</sup>	25,62±5,87 <sup>*</sup>	23,03±6,42 <sup>*</sup>	23,13±7,47 <sup>*</sup>	0,204
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	8,01±2,0	8,0±1,9	7,96±1,95	8,45±1,28	7,66±1,39	0,023
СОД, % гальм\окисл\кврцт	42,93±8,52	39,36±10,22	36,94±8,69 <sup>*</sup>	36,28±9,09 <sup>*</sup>	33,43±6,19 <sup>*#</sup>	-0,272

Примітки:

- <sup>\*</sup> – різниця показників вірогідна ( $p < 0,05$ ) щодо групи хворих без наявних критеріїв ССЗВ (ССЗВ-0);
- <sup>#</sup> – різниця показників вірогідна ( $p < 0,05$ ) щодо групи хворих з наявністю 1-го із 4-х критеріїв ССЗВ (ССЗВ-1);
- <sup>§</sup> – різниця показників вірогідна ( $p < 0,05$ ) щодо групи хворих з наявністю 2-х із 4-х критеріїв ССЗВ (ССЗВ-2);
- Кореляційний зв'язок вірогідний ( $p < 0,05$ ) при  $r \geq 0,204$ .

Таким чином, з викладеного вище можна зробити певні висновки. По-перше, у хворих на ГП відбуваються зміни показників оксидативного стресу за рахунок інтенсифікації процесів ПОЛ та ПОБ, утворення АФК в результаті гіпоксії та тканинної гіпоперфузії ПЗ, що, в свою чергу, супроводжується виснаженням запасів ендогенних антиоксидантів, зокрема, активності глутатіонзалежної ферментативної системи крові. Все це свідчить про виражений окислювальний дисбаланс у крові, який розвивається вже на початковому етапі розвитку ГП і з часом стан хворого погіршується.

По-друге, активність ГПО та СОД відображають реакцію організму на оксидативний стрес при ГП, їх рівень в сироватці крові при некротичній формі захворювання був відповідно у 1,3 та 1,2 рази вищим, ніж при набряковому ГП, що можна використовувати для диференційної діагностики форми захворювання при поступленні.

Нарешті, зростання тяжкості ССЗВ асоціюється з підвищенням вмісту маркерів оксидативного стресу в сироватці крові. Так, вміст продуктів ПОБ (БКГ) достовірно зростає по мірі зростання тяжкості ССЗВ. Більш тісний зв'язок з тяжкістю ССЗВ мав маркер ліпопероксидації – МДА, вміст якого зростає. Активність ГПО достовірно зростає по мірі зростання тяжкості ССЗВ. Нарешті, вміст СОД у сироватці крові хворих зменшувався по мірі збільшення тяжкості ССЗВ. Остання найсильніше корелювала з рівнем МДА ( $r=0,257$ ,  $p<0,05$ ) та СОД ( $r=-0,272$ ,  $p<0,05$ ), дещо слабше – з вмістом БКГ ( $r=0,217$ ,  $p<0,05$ ) та ГПО ( $r=0,204$ ,  $p<0,05$ ) у сироватці крові.

#### **4.3. Роль застосування антиоксидантів в інтенсивній терапії різних форм гострого панкреатиту**

Аналіз показав, що госпіталізація відбувалася через досить значний час (у середньому через  $24,38\pm 15,22$  годин) від початку захворювання (виникнення сильного болю), що, на нашу думку, деякою мірою може відображати сучасну загальну тенденцію до пізнього звертання хворих за медичною допомогою.



Характеристика важкості стану хворих свідчить про наявність у 105 (81,4%) хворих критеріїв ССЗВ, важкість якого, як було показано у розділі 4.2, корелювала із вираженістю оксидативного стресу.

З метою оцінки клінічної ефективності та значущості корекції оксидативного стресу в інтенсивній терапії ГП нами проведено порівняльний аналіз результатів лікування хворих з різними формами ГП, сформованих у відповідності з метою та завданням дослідження, в яких використовувалися інфузійна форма мексидолу (група 2, n=41), аскорбінова кислота (група 3, n=41) та група контролю (група 1, n=47), в якій ці препарати не застосовувалися.

Як було зазначено в розділі 2, виділялось 6 підгруп в залежності від форми ГП. Подальший порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників, які були визначені як первинні кінцеві пункти дослідження, був проведений окремо у хворих з набряковим ГП та НП.

**4.3.1. Порівняльний аналіз перебігу захворювання та результатів лікування у досліджуваних підгрупах хворих з набряковим гострим панкреатитом.** Дослідження проводили в ранньому періоді розвитку захворювання, оскільки набряковий ГП, як правило, має абортивний перебіг та обмежується переважно ферментативної фазою. Нами простежено динаміку процесів ПОЛ та ПОБ, а також стан АОС при набряковому ГП, котрий, за даними УЗД, характеризується дифузними змінами в ПЗ, її рівномірним збільшенням, помірно вираженими ССЗВ та інтоксикаційним синдромом.

При порівнянні початкових (1 доба) та кінцевих (7 доба) даних у підгрупі 1а, що не отримувала антиоксидантної терапії, доведено значущі відмінності щодо концентрації БКГ, МДА, ГПО, ГР та СОД в сироватці крові ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.7).

При набряковому ГП наявні на початку захворювання явища оксидативного стресу частково купуються до 7 доби лікування, про що свідчить достовірне зниження концентрації БКГ та МДА в сироватці крові, хоча активність глутатіонзалежної ферментної системи крові все ж не має тенденції до відновлення (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Порівняння показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми у хворих з набряковим панкреатитом в підгрупі 1а (n=21)**

Показник	Значення показників( $M\pm\sigma$ )		Різниця (95% ДІ)
	1 доба	7 доба	
БКГ, мкмоль/г білка	1,73±0,48	0,98±0,22	-0,75 (0,58, 0,91), <b>p&lt;0,001</b>
МДА, мкмоль/л	5,95±2,27	4,05±1,54	-1,91 (1,29, 2,53), <b>p&lt;0,001</b>
ГП, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	19,56±9,12	10,5±3,31	-9,06 (5,25, 12,86), <b>p&lt;0,001</b>
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	7,95±1,57	5,79±1,28	-2,52 (1,63, 2,67), <b>p&lt;0,001</b>
СОД, % гальм\окисл\кврцт	39,81±8,27	52,07±9,55	12,25 (-14,56, -9,94), <b>p&lt;0,001</b>

Найбільш значуще покращення показників ССЗВ у хворих з набряковим ГП в підгрупі 1а зафіксовано у кількості лейкоцитів крові ( $p<0,001$ ) та кількості незрілих форм лейкоцитів ( $p=0,007$ ) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Порівняння показників синдрому системної запальної відповіді у хворих з набряковим панкреатитом в 1а підгрупі (n=21)**

Показник	Значення показників( $M\pm\sigma$ )		Різниця (95% ДІ)
	1 доба	7 доба	
Температура тіла, °С	37,29±0,59	37,44±0,95	0,15 (-0,59, 0,29), $p=0,478$
ЧСС, уд.за 1 хв.	85,29±24,78	80,76±10,48	-4,52 (-8,12, 17,17), $p=0,464$
ЧД, за 1 хв.	19,62±4,49	18,67±5,99	-0,95 (-1,53, 3,43), $p=0,432$
Кількість лейкоцитів,Г/л	12,78±5,29	7,15±2,76	-5,63 (2,89, 8,37), <b>p&lt;0,001</b>
Кількість незрілих форм лейкоцитів, %	26,29±23,9	9,52±11,12	-16,76 (5,15, 28,37), <b>p=0,007</b>

Значущого зменшення тяжкості ССЗВ за кількістю ознак та тяжкості органної дисфункції за шкалою SOFA встановлено не було ( $p>0,05$ ).

Для визначення відмінностей між 1а і 2а підгрупами проведено розрахунок різниць середніх значень досліджуваних параметрів і їхнє порівняння для двох незалежних вибірок.

У процесі порівняння кінцевих і початкових рівнів показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми у хворих з підгрупи 1а, що не отримувала антиоксидантної терапії, та у підгрупі 2а, в якій призначався мексидол, отримано значущі відмінності в динаміці рівнів МДА та СОД в сироватці крові (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Відмінності динаміки показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми у хворих з набряковим гострим панкреатитом в 1а та 2а підгрупах**

Показники	Підгрупа 1а (n=20)	Підгрупа 2а (n=18)	Значення $t_{st}$
	М±μ різниці	М±μ різниці	
БКГ, мкмоль/г білка	-0,75±0,08	-0,8±0,08	0,425
МДА, мкмоль/л	-1,91±0,29	-3,28±0,44*	2,638
ГПО, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	-9,06±1,83	-13,84±1,41	3,177
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	-2,52±0,17	-1,99±0,48	1,486
СОД, % гальм\окисл\кврцт	12,25±1,11	18,16±1,77**	-2,916

Примітки:

1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні помилки середніх (μ);

2. \* – рівень значущості відмінностей показників порівняно з 1а підгрупою  $p<0,05$ ;

3. \*\* – рівень значущості відмінностей показників порівняно з 1а підгрупою  $p<0,01$ .

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що при набряковому ГП використання антиоксиданту мексидолу з полікомпонентним спектром фармакологічних ефектів знижує інтенсивність утворення продуктів ПОЛ (МДА) та підвищує активність систем АОС. Свідченням останнього є достовірно вищі рівні СОД та менш виражена депресія ферментів глутатіонової системи у хворих, котрі отримували мексидол. Водночас, під час порівняння середніх значень показників ССЗВ, його вираженості та тяжкості органної дисфункції, визначеної за шкалою SOFA, через 7 діб лікування, достовірних відмінностей між підгрупою 1а та підгрупою 2а виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Порівнюючи кінцеві й початкові дані хворих з набряковим ГП у підгрупі 1а, та підгрупи 3а, отримано значущі відмінності тільки в динаміці рівнів МДА в плазмі крові (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Відмінності динаміки показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми у хворих з набряковим гострим панкреатитом в 1а та 3а підгрупах**

Показники	Підгрупа 1а (n=20)	Підгрупа 3а (n=19)	Значення $t_{st}$
	М±μ різниці	М±μ різниці	
БКГ, мкмоль/г білка	-0,75±0,08	-0,64±0,1	-0,813
МДА, мкмоль/л	-1,91±0,29	-3,04±0,43*	2,191
ГПО, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	-9,06±1,83	-13,37±1,47	1,826
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	-2,52±0,17	-3,4±0,32	-0,445
СОД, % гальм\окисл\кврцт	12,25±1,11	14,51±1,57	-1,185

Примітки:

- У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні помилки середніх (μ);
- \* – рівень значущості відмінностей показників порівняно з підгрупою 1а  $p < 0,05$ .

Як видно з таблиці 4.10, відмінностей між підгрупами в концентрації БКГ, ГПО, ГР, СОД сироватки крові нами встановлено не було ( $p > 0,05$ ). Не виявлено також достовірних відмінностей між цими підгрупами й в середніх значеннях показників та тяжкості ССЗВ, а також тяжкості органної дисфункції через 7 діб лікування.

В підгрупі 1а зареєстровано 1 летальний випадок, що склало 4,8%. В підгрупі 3а також був 1 летальний випадок (5%). Таким чином, достовірних відмінностей між групами хворих з набряковим ГП встановлено не було, що вірогідно свідчить про відсутність впливу антиоксидантної та антигіпоксантної терапії на результат лікування набрякових форм даного захворювання.

Таким чином, аналіз даних у підгрупі 1а показав, що у хворих з набряковими формами ГП до 7-ої доби захворювання на тлі проведеної інтенсивної терапії показники оксидативного стресу мали тенденцію до зниження вираженості ССЗВ, органних дисфункцій, вираженості процесів ПОЛ та ПОБ, але в той же час про зниження активності ферментативної ланки обміну глутатіону, котра займає ключове положення у забезпеченні антиоксидантного захисту організму.

При порівнянні з рештою підгруп можна побачити, що поєднання даної практики з медикаментозною антиоксидантною терапією покращує певні досліджувані параметри у хворих з набряковим ГП. Так, застосування антиоксидантів у поєднанні із стандартизованим лікуванням дає позитивний ефект у гальмуванні процесу ліпопероксидації, про що свідчило більш швидке зниження рівня МДА у сироватці крові цих хворих ( $p < 0,05$ ).

Найбільш ефективним у підвищенні активності АОС та антирадикальної систем виявилось включення мексидолу у інтенсивну терапію пацієнтів з набряковими формами ГП, оскільки його застосування продемонструвало як більш виражений компенсаторний зсув із підвищення активності СОД, так і менш виражені декомпенсаторні зміни активності глутатіонзалежної ферментної системи крові.

Дані результати, вочевидь, пов'язані з інтенсивністю пероксидації ліпідів, виснаженням антиоксидантних механізмів та патогенетичністю призначення

антиоксиданту мексидолу з полікомпонентним спектром фармакологічних ефектів та мультифакторним механізмом дії, що й проявляється в більшій ефективності мексидолу щодо пригнічення оксидативного стресу. Аскорбінова кислота, в свою чергу, має інші, менш виражені механізми пригнічення та корекцію оксидативних порушень.

#### **4.3.2. Порівняльний аналіз перебігу захворювання та результатів лікування у досліджуваних підгрупах хворих з некротичним панкреатитом.**

Для оцінки загальної характеристики процесів ПОЛ та ПОБ та АОС в ферментативній фазі (перші 7 діб від початку захворювання) дослідження продовжили в групі хворих з НП.

При порівнянні початкових (1 доба) та кінцевих (7 доба) даних у підгрупі 1б, що не отримувала антиоксидантної терапії, доведено значущі відмінності щодо концентрації БКГ ( $p < 0,001$ ), ГПО ( $p < 0,001$ ), ГР ( $p = 0,012$ ) в сироватці крові. Водночас, на відміну від хворих з набряковим ГП, значущих змін показника інтенсивності ПОЛ – МДА у хворих з НП до кінця ферментативної фази, до 7-ої доби від початку захворювання, не відбулося ( $p > 0,05$ ). Високу інтенсивність ПОЛ, що протікає на тлі пригнічення АОС, ймовірно слід розглядати як фактор, котрий асоційований із ступенем тяжкості ГП, що підкреслює важливу роль ПОЛ та ПОБ в патогенезі розвитку НП. І при набряковому, і при некротичному ГП встановлено однотиповий характер пригнічення АОС із достовірним зниженням активності ферментів глутатіонової системи. Однак, при некротичних формах ГП до 7-ої доби від початку захворювання також відбуваються декомпенсаторні зміни й з боку ферментативної ланки із зниженням активності СОД (табл. 4.11), чого не було у хворих з набряковим ГП.

Таблиця 4.11

**Порівняння показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми у хворих з некротичним панкреатитом в 1б групі (n=24)**

Показник	Значення показників (M±σ)		Різниця (95% ДІ)
	1 доба	7 доба	
БКГ, мкмоль/г білка	2,49±0,71	1,7±0,75	-0,79(0,5, 1,07), <b>p&lt;0,001</b>
МДА, мкмоль/л	8,99±1,78	8,13±1,4	-0,86(-0,32, 4,21), p=0,35
ГПО, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	25,1±8,81	16,86±2,75	-8,24(4,67, 11,2), <b>p&lt;0,001</b>
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	8,26±1,19	6,85±0,98	-1,41(0,93, 1,89), <b>p&lt;0,001</b>
СОД, %гальм\окисл\кврцт	34,28±8,69	34,4±8,48	0,13(-5,69, 5,44), p=0,963

Найбільш значуще покращення показників ССЗВ зафіксовано у ЧСС (p=0,009), ЧД (p=0,002), тенденції до зниження кількості лейкоцитів крові та кількості незрілих форм лейкоцитів. Ці зміни виявилися визначальними для достовірного зменшення тяжкості ССЗВ за кількістю ознак (p=0,003), тоді як зміни в тяжкості органної дисфункції за шкалою SOFA встановлено не було, хоча певна тенденція до зменшення ступеня вираженості даного показника все ж таки мала місце (p=0,059) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

**Порівняння показників синдрому системної запальної відповіді у хворих з гострим некротичним панкреатитом в 1б підгрупі (n=24)**

Показник	Значення показників(M±σ)		Різниця (95% ДІ)
	1 доба	7 доба	
Температура тіла, °С	37,67±0,85	37,61±0,62	-0,06 (-0,35, 0,47), p=0,768
ЧСС, уд. за 1 хв.	89,64±13,28	80,96±9,28	-8,68 (2,39, 14,96), <b>p=0,009</b>
ЧД, за 1 хв.	20,0±4,15	16,48±2,77	-3,52 (1,47, 5,57), <b>p=0,002</b>
Кількість лейкоцитів, Г/л	12,86±3,35	11,46±4,36	-1,39 (-0,75, 3,54), p=0,193
Кількість незрілих форм лейкоцитів, %	16,85±11,13	13,54±11,8	-3,31 (-0,4, 7,02), p=0,078

Дана підгрупа (1б), як і у випадку з набряковим ГП, була контрольною під час порівняння ефектів у інших підгрупах.

У процесі порівняння кінцевих і початкових рівнів маркерів оксидативного стресу у хворих з підгрупі 1б та 2б отримано значущі відмінності в динаміці рівнів МДА та ГПО в сироватці крові. Зміни в концентрації БКГ, ГР та СОД в сироватці крові були незначущими ( $p > 0,05$ ) (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

**Відмінності динаміки показників оксидативного стресу та антиоксидантного захисту у хворих з гострим некротичним панкреатитом в 1б та 2б підгрупах**

Показники	Підгрупа 1б (n=24)	Підгрупа 2б (n=23)	Значення $t_{st}$
	М $\pm$ $\mu$ різниці	М $\pm$ $\mu$ різниці	
БКГ, мкмоль/г білка	-0,79 $\pm$ 0,14	-1,08 $\pm$ 0,14	1,452
МДА, мкмоль/л	-0,86 $\pm$ 0,45	-5,24 $\pm$ 0,48 <sup>e</sup>	2,981
ГПО, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	-8,24 $\pm$ 1,73	-2,72 $\pm$ 0,73 <sup>e</sup>	3,371
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	-1,41 $\pm$ 0,23	-1,4 $\pm$ 0,54	1,175
СОД, % гальм\окисл\кврцт	0,13 $\pm$ 2,69	0,16 $\pm$ 1,72	-1,268

Примітки:

1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні помилки середніх ( $\mu$ );

2. <sup>e</sup> – рівень значущості відмінностей показників порівняно з підгрупою 1б  $p < 0,001$ .

Істотні відмінності виявлені в динаміці показників ССЗВ: в 2б підгрупі на 7-му добу лікування спостерігалися достовірно нижчі показники температури тіла ( $37,03 \pm 0,72^{\circ}\text{C}$  проти вихідного значення  $37,6 \pm 0,58^{\circ}\text{C}$ ) та ЧСС ( $80,96 \pm 9,28$  уд./хв. проти  $93,09 \pm 14,3$  уд./хв. на початку дослідження),  $p < 0,01$  (табл. 4.14).



**Відмінності змін показників синдрому системної запальної відповіді у хворих з некротичним гострим панкреатитом в 1б та 2б підгрупах**

Показники	Підгрупа 1б, М±σ			Підгрупа 2б, М±σ		
	вихідне	на 3-ю добу	на 7-у добу	вихідне	на 3-ю добу	на 7-у добу
Температура тіла, °С	37,7±0,84	37,45±0,55	37,61±0,62	37,6±0,58	37,5±0,82	37,03±0,72**
ЧСС, уд.за 1 хв.	90,04±13,17	87,19±9,77	89,61±10,01	93,09±14,3	85,65±12,51	80,96±9,28**
ЧД, за 1 хв.	20,23±4,24	17,96±3,7	16,48±2,77	18,78±2,54	20,48±3,99*	18,04±3,42
Кількість лейкоцитів, Г/л	12,9±3,29	10,99±4,42	11,46±4,36	12,08±5,49	10,24±4,05	9,16±3,15*
Кількість незрілих форм лейкоцитів, %	16,85±11,13	12,62±9,72	13,54±11,8	20,0±11,46	13,65±6,91	7,14±3,75

## Примітки:

- У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ);
- \* – рівень значущості відмінностей показників на ідентичних етапах порівняно з підгрупою 1б р<0,05;
- \*\* – рівень значущості відмінностей показників на ідентичних етапах порівняно з підгрупою 1б р<0,01.

Як видно з таблиці 4.14, лейкоцитоз крові швидше нормалізувався в 2б підгрупі, та до 7-ої доби лікування кількість лейкоцитів та кількість їх незрілих форм була менше на 20,1% та 47,3% відповідно, у порівнянні з 1б підгрупою: лейкоцитоз в 2б підгрупі –  $9,16 \pm 3,15$  Г/л проти  $11,46 \pm 4,36$  Г/л в 1б підгрупі ( $p=0,042$ ), кількість незрілих форм лейкоцитів –  $7,14 \pm 3,75\%$  проти  $13,54 \pm 11,8\%$  відповідно ( $p=0,019$ ).

Таким чином, включення мексидолу в інтенсивну терапію пацієнтів з некротичною формою ГП дозволило знизити ступінь вираженості ССЗВ, що корелювало із зниженням інтенсивності ПОБ ( $r=0,441$ ;  $p=0,035$ ) та ПОЛ ( $r=0,564$ ;  $p=0,005$ ), а також із підвищенням активності ферменту АОС – СОД ( $r=-0,480$ ;  $p=0,020$ ).

Також, після завершення спостереження істотні відмінності виявлені між підгрупами 1б та 2б в частотах розвитку органних порушень, зокрема, респіраторної ( $p=0,028$ ), серцево-судинної ( $p=0,014$ ), печінкової ( $p=0,012$ ) (рис. 4.6).

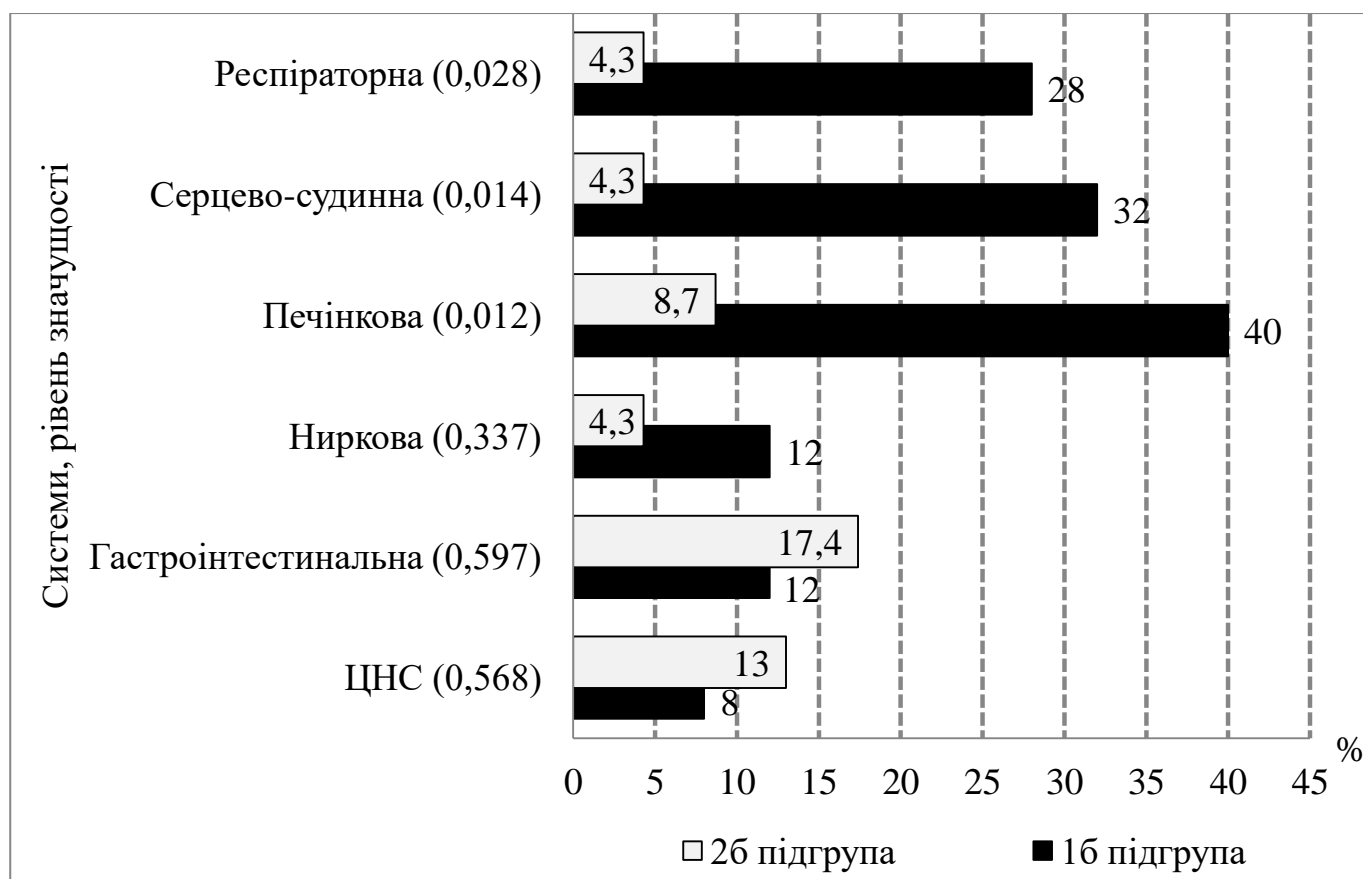
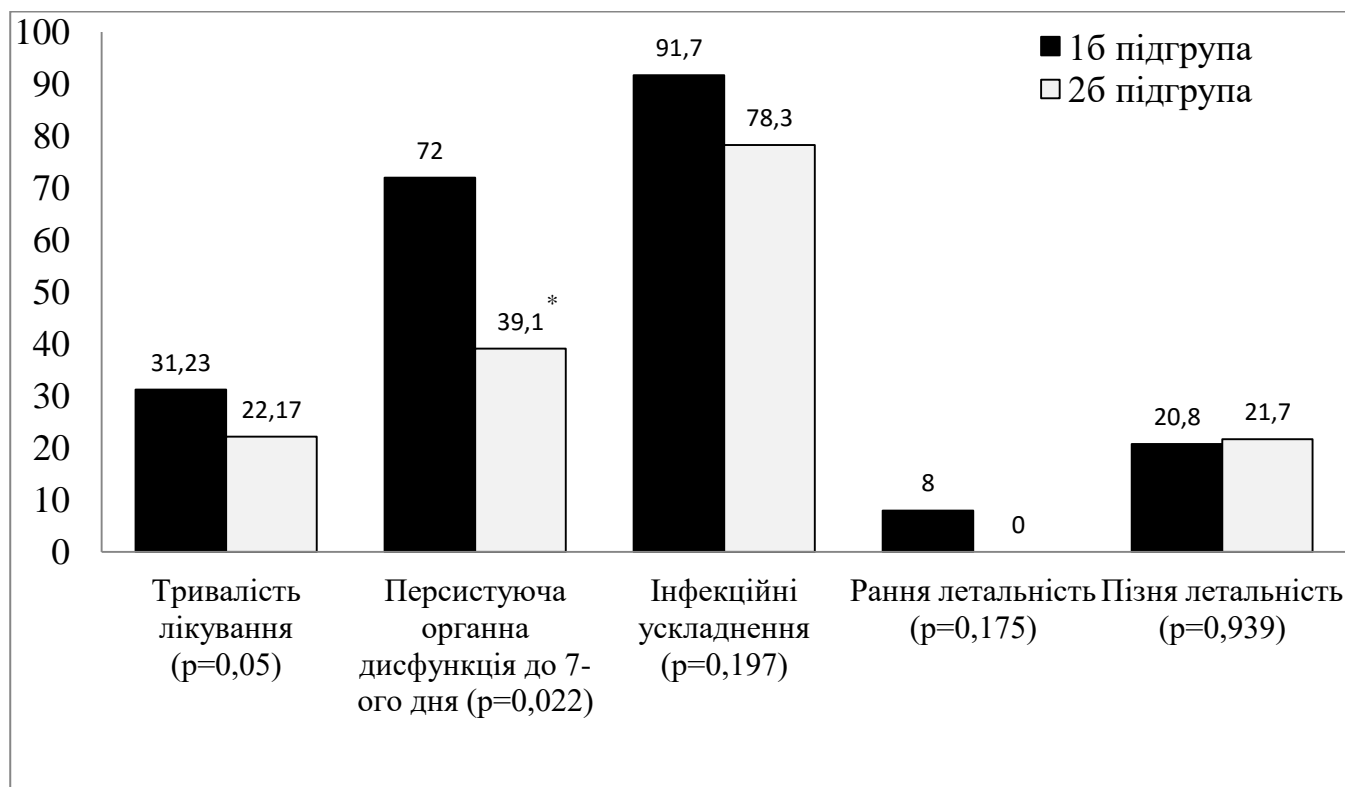


Рис. 4.6 Частота розвитку ранніх органних порушень в 1б та 2б підгрупах на 7-у добу лікування.

Протягом першого тижня захворювання (рання летальність) було зареєстровано 2 летальних випадки в підгрупі 1б (7,7%), причиною смерті був ендотоксичний шок із розвитком прогресуючої ПОН. В більш пізні терміни захворювання (пізня летальність) в 1б підгрупі померло 5 з 24 хворих, що склало 20,8%, а в підгрупі 2б – 5 з 23 хворих (21,7%). Причини летальності в 1б підгрупі: сепсис – 3 хворих, ерозивна кровотеча – 1 хворий, масивна тромбоемболія легеневої артерії – 1 хворий. Причиною смерті у хворих 2б підгрупи був сепсис.

Оцінка результатів лікування за кінцевими пунктами виявила достовірні відмінності, пов'язані з проведеним видом терапії. Тривалість лікування, частота інфекційних ускладнень та летальність відрізнялися, але не були достовірними, тоді як виявлені відмінності в частоті органних порушень за шкалою SOFA до 7-ої доби лікування (39,1% в 2б підгрупі проти 72% в 1б підгрупі;  $p=0,022$ ) ймовірно були визначальними для виживання хворих в ранній фазі захворювання (рис. 4.7).



**Рис. 4.7 Оцінка результатів лікування в 1б та 2б підгрупах за кінцевими точками.**

Порівнюючи кінцеві й початкові дані хворих з НП у підгрупі 1б та підгрупі 3б, отримано значущі відмінності в динаміці тільки рівнів МДА в плазмі крові. Відмінностей між підгрупами в концентрації БКГ, ГПО, ГР та СОД в сироватці крові встановлено не було ( $p>0,05$ ) (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

**Відмінності динаміки показників оксидативного стресу та антиоксидантного захисту у хворих з некротичним панкреатитом в 1б та 3б підгрупах**

Показники	Підгрупа 1б (n=24)	Підгрупа 3б (n=19)	Значення $t_{st}$
	М $\pm$ $\mu$ різниці	М $\pm$ $\mu$ різниці	
БКГ, мкмоль/г білка	-0,79 $\pm$ 0,14	-0,78 $\pm$ 0,16	-0,023
МДА, мкмоль/л	-0,86 $\pm$ 0,45	-4,8 $\pm$ 0,44*	2,395
ГПО, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	-8,24 $\pm$ 1,73	-6,34 $\pm$ 1,81	1,741
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	-1,41 $\pm$ 0,23	-1,49 $\pm$ 0,55	-0,606
СОД, % гальм\окисл\кврцт	0,13 $\pm$ 2,69	0,88 $\pm$ 1,89	-1,398

Примітки:

1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні помилки середніх ( $\mu$ );
2. \* – рівень значущості відмінностей показників порівняно з 1б підгрупою  $p<0,05$ ;
3. \*\* – рівень значущості відмінностей показників порівняно з 1б підгрупою  $p<0,01$ .

Під час аналізу показників ССЗВ на етапах дослідження відмічається, що включення в інтенсивну терапію аскорбінової кислоти істотно на динаміку даних показників не вплинуло. Проте, слід зазначити достовірно нижчі на 7-му добу лікування в 3б підгрупі показники температури тіла ( $37,1\pm 0,67^{\circ}\text{C}$  проти  $37,61\pm 0,62^{\circ}\text{C}$  в 1б підгрупі;  $p=0,012$ ) та лейкоцитозу крові ( $9,01\pm 2,77$  Г/л проти  $11,46\pm 4,36$  Г/л;  $p=0,034$ ) (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

**Відмінності змін показників синдрому системної запальної відповіді у хворих з некротичним панкреатитом в 1б та 3б підгрупах**

Показники	Підгрупа 1б, М±σ			Підгрупа 3б, М±σ		
	вихідне	на 3-ю добу	на 7-у добу	вихідне	на 3-ю добу	на 7-у добу
Температура тіла, °С	37,7±0,84	37,45±0,55	37,61±0,62	37,53±0,67	37,61±0,62	37,1±0,67*
ЧСС, уд.за 1 хв.	90,04±13,17	87,19±9,77	89,61±10,01	87,43±10,24	80,96±9,28	82,15±9,1
ЧД, за 1 хв.	20,23±4,24	17,96±3,7	16,48±2,77	22,76±6,2	16,48±2,77**	18,8±5,12
Кількість лейкоцитів, Г/л	12,9±3,29	10,99±4,42	11,46±4,36	10,19±4,09	11,46±4,36	9,01±2,77*
Кількість незрілих форм лейкоцитів, %	16,85±11,13	12,62±9,72	13,54±11,8	17,38±11,06	13,54±11,8	14,15±8,42

Примітки:

- У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і середні квадратичні відхилення (σ);
- \* – рівень значущості відмінностей показників на ідентичних етапах порівняно з 1б підгрупою  $p < 0,05$ ;
- \*\* – рівень значущості відмінностей показників на ідентичних етапах порівняно з 1б підгрупою  $p < 0,01$ .

В цілому ж, включення аскорбінової кислоти в інтенсивну терапію пацієнтів з некротичною формою ГП суттєво не змінило ступінь вираженості ССЗВ і частоту розвитку органних порушень (рис 4.8).

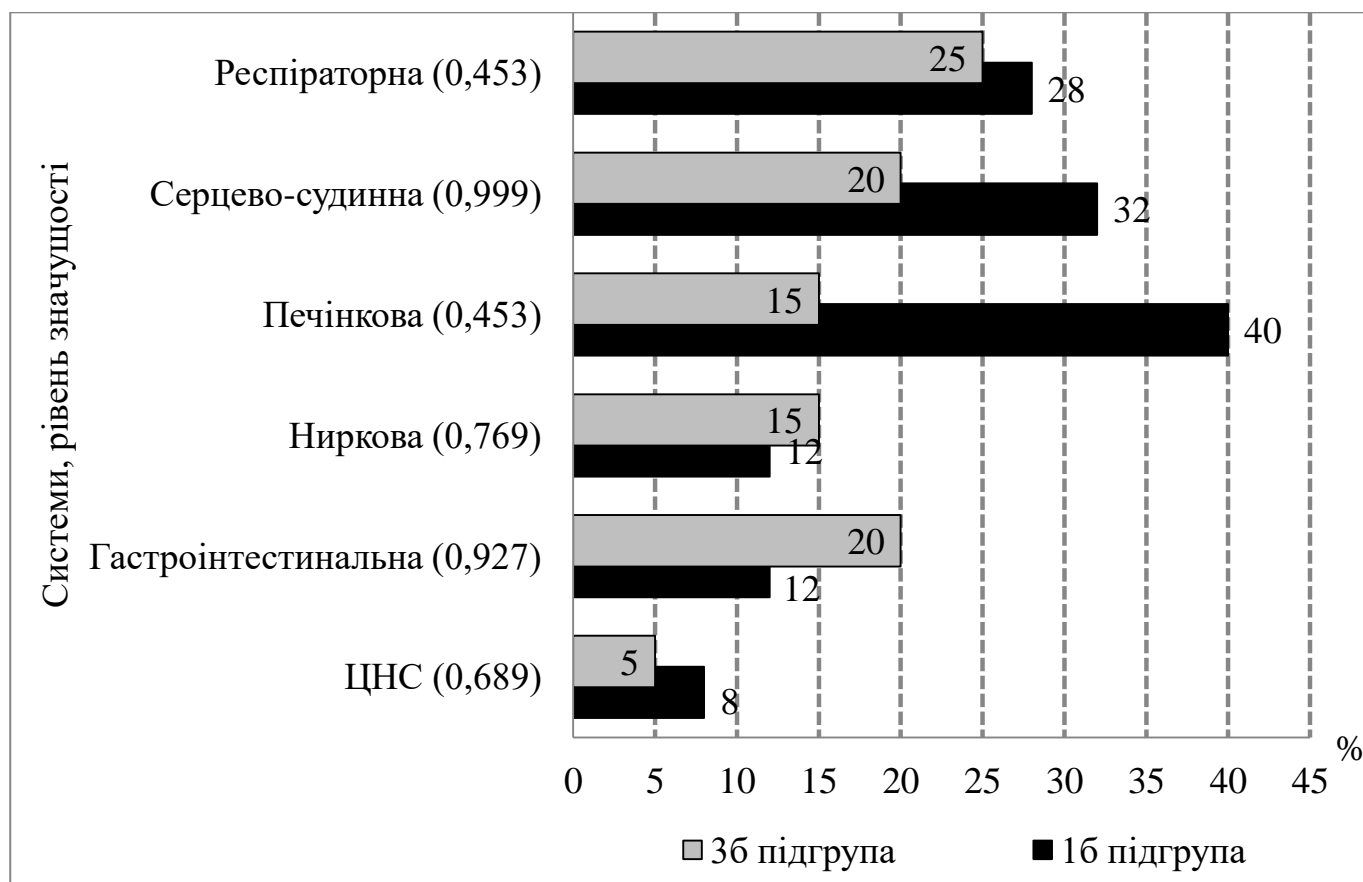
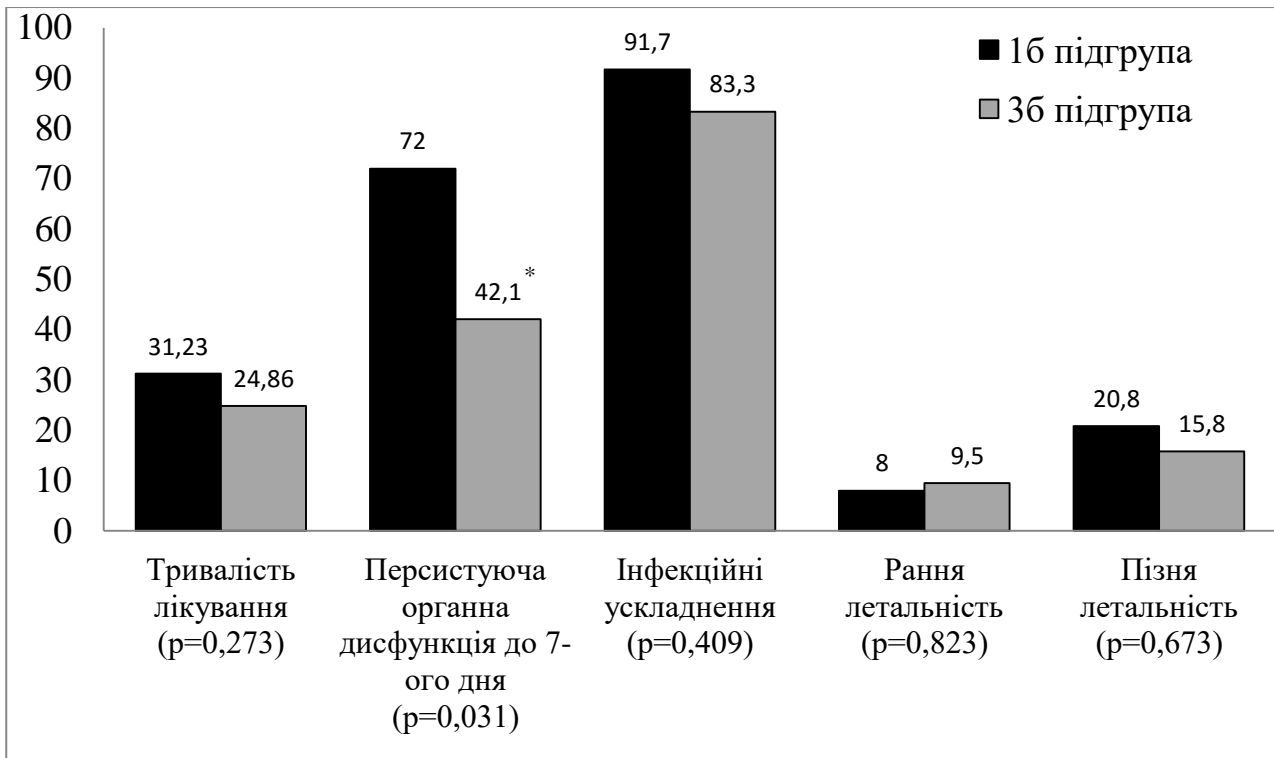


Рис. 4.8 Частота розвитку ранніх органних порушень в 16 та 36 підгрупах на 7-у добу лікування.

Протягом першого тижня захворювання від прогресуючої ПОН померло 2 (9,5%) з 21 хворих в підгрупі 36, в більш пізні терміни захворювання (пізня летальність) померло 3 з 19 хворих, що склало 15,8%, що достовірно не відрізнялося від показників 16 підгрупи ( $p > 0,05$ ). Причиною пізньої летальності у хворих 36 підгрупи був розвиток сепсису та септичного шоку.

Оцінка результатів лікування за кінцевими пунктами також не виявила достовірних відмінностей, пов'язані з включення в комплекс інтенсивної терапії аскорбінової кислоти, за виключенням меншої частоти органних порушень до 7-ої доби лікування (42,1% в підгрупі 36 проти 72% в 16 підгрупі;  $p = 0,031$ ) (рис. 4.9).



**Рис. 4.9 Оцінка результатів лікування в 16 та 36 підгрупах за кінцевими точками.**

Таким чином, як показали результати дослідження, викладені в даному розділі дисертаційного дослідження, при некротичній формі ГП має місце накопичення продуктів ПОЛ та ПОБ в периферичній крові, що відбувається на тлі вираженої депресії ферментативної ланки АОС в крові: рівень БКГ збільшувався на 48,8% з  $1,03 \pm 0,06$  мкмоль/г білка до  $1,87 \pm 2,14$  мкмоль/г білка, а МДА – на 30,9% з  $5,30 \pm 0,29\%$  мкмоль/л до  $7,71 - 7,66$  мкмоль/л.

При набряковій формі ГП застосування аскорбінової кислоти у поєднанні із стандартизованим лікуванням не поступається за ефектом мексидолу, зменшуючи впродовж ранньої (ферментативної) фази рівень МДА та мінімізує декомпенсаторні зміни активності глутатіонзалежної ферментної системи ( $p < 0,05$ ).

Натомість призначення антиоксидантів при некротичних формах ГП не усуває депресію ферментів АОС, однак, на тлі застосування мексидолу спостерігається менший ступінь депресії функціонального стану глутатіонзалежної АОС ( $p < 0,05$ ), дозволяючи знизити ступінь вираженості

проявів ССЗВ, що корелює із зниженням інтенсивності ПОБ ( $r=0,441$ ;  $p=0,035$ ) та ПОЛ ( $r=0,564$ ;  $p=0,005$ ).

Матеріали розділу викладені у наступних публікаціях:

1. Столярчук О. В. Показники оксидативного стресу у диференціації різних форм гострого панкреатиту / О. В. Столярчук // Харківська хірургічна школа. – 2015. – №4 (73). – С. 54-57

2. Столярчук А. В. Особенности течения оксидативного стресса у пациентов с острым отечным панкреатитом / А. В. Столярчук // Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия. Сборник материалов международной научной конференции [Электронный ресурс] / под ред. проф. Т. Н. Зариповой. – Киров: МЦНИП, 2014. – С. 207-213.

3. Столярчук А. В. Динамика изменений оксидативного стресса у пациентов с панкреонекрозом при лечении антиоксидантами / А. В. Столярчук // Современные исследования медико-биологических наук. Сборник материалов международной научной конференции [Электронный ресурс] / под ред. проф. В. В. Петрушенко. – Киров: МЦНИП, 2014. – С. 49-57.

4. Петрушенко В. В. Оксидативний стрес у хворих на гострий панкреатит: асоціації з синдромом системної запальної відповіді та органною дисфункцією // В. В. Петрушенко, О. В. Столярчук / Медицина неотложных состояний. – 2016 – № 2 (73). – С. 128-132.



## РОЗДІЛ 5

### ПРОГНОЗУВАННЯ ВІРОГІДНОСТІ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ ІЗ КОРЕКЦІЄЮ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ

Збільшення ефективності інтенсивної терапії ГП є резервом для зниження летальності в ранній (ферментативній) фазі захворювання, котра пов'язана з розвитком поліорганної дисфункції/ПОН. На теперішній час більшість летальних наслідків захворювання пов'язано з пізніми гнійно-септичними ускладненнями на стадії секвестрації, що є, як правило, безпосередньою причиною летальних наслідків при цій патології.

Як з'ясувалось, ми спостерігали тенденцію до зниження частоти інфекційних ускладнень з 46,8% до 42,7% ( $p > 0,05$ ). Розвиток інфекційних ускладнень є провідною причиною оперативних втручань в стадії секвестрації в септичних умовах. Крім цього, ускладнення є факторами, що істотно підвищують ризик летального наслідку. Так, при порівнянні груп виживших та померлих пацієнтів в нашому дослідженні, летальність у випадках панкреатичного інфікування була достовірно вищою, ніж без такого та склала 84,2% проти 15,8% (СШ: 8,98; ДІ: [2,465-32,68],  $p < 0,001$ ).

Таким чином, летальність хворих на ГП, у яких розвинулись інфекційні ускладнення, перевищувала летальність пацієнтів з асептичним перебігом захворювання більше ніж в 8 раз. Крім цього, розвиток гнійно-септичних ускладнень у хворих з ГП значно збільшує вартість та тривалість стаціонарного лікування. Остання у хворих з ГП, прооперованих з приводу інфікованого панкреонекрозу, складає  $28,3 \pm 17,94$  діб проти  $11,8 \pm 6,66$  діб у пацієнтів з асептичним перебігом НП ( $p < 0,001$ ).

В зв'язку з цим метою нашого наступного етапу дослідження став аналіз структури оперативних втручань у хворих з ГП та ідентифікація факторів ризику оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу.

Панкреатичну інфекцію було діагностовано у 55 з 65 (84,6%) хворих із НП, з них: у 22 (91,7%) пацієнтів 1-ої групи, 18 (78,3%) та 15 (83,3%) хворих 2-ої та 3-

ої групи ( $p>0,05$ ). Асептичне крупновогнищеве ураження ПЗ спостерігалось у 2 (8,4%) хворих у 1-ій групи, у 5 (21,8%) – в 2-ій та у 3 (16,7%) – в 3-ій групі ( $p>0,05$ ). Розподіл пацієнтів у залежності від форми НП у досліджуваних групах наведений на рисунку 5.1.

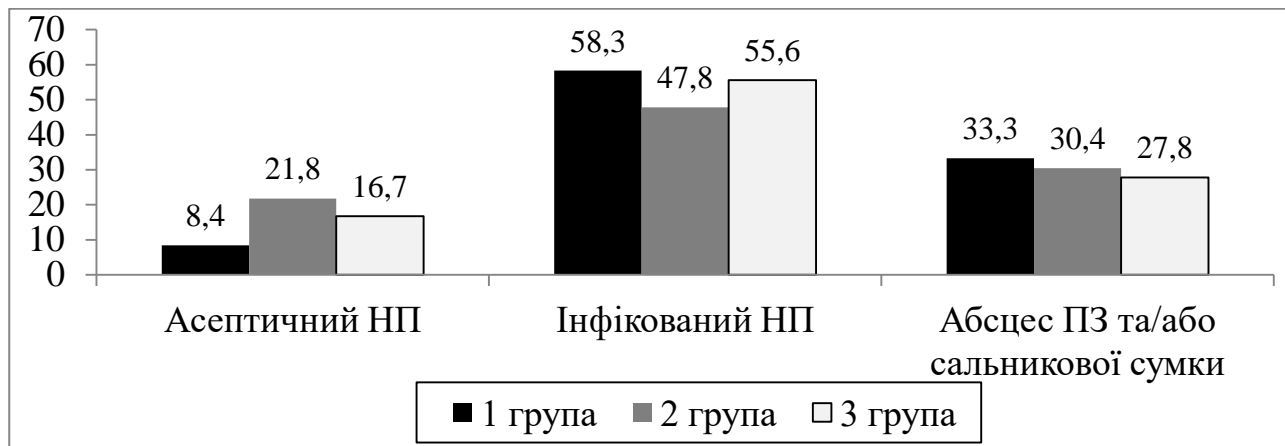


Рис. 5.1 Розподіл хворих у групах порівняння в залежності від форми некротичного панкреатиту.

Достовірних відмінностей за структурою інфекційних ускладнень, котрі розвинулися у хворих із некротичним панкреатитом у групах порівняння виявлено не було ( $p>0,05$ ) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Інфекційні ускладнення, що розвинулися у хворих із некротичним панкреатитом у групах порівняння**

Вид інфекційного ускладнення	Кількість хворих, n (%)		
	1 група (n=24)	2 група (n=23)	3 група (n=18)
Панкреатогенний інфільтрат	14 (58,3%)	11 (47,8%)	10 (55,6%)
Абсцес ПЗ та/або сальникової сумки	8 (33,3%)	7 (30,4%)	5 (27,8%)
Заочеревинна флегмона	5 (20,8%)	3 (13,0%)	3 (16,7%)
Гостра псевдокіста ПЗ	2 (8,3%)	1 (4,3%)	1 (5,6%)
Оментобурсит	4 (16,7%)	1 (4,3%)	2 (11,1%)

Як видно з таблиці 5.1, в структурі ускладнень, котрі розвинулися у пацієнтів на тлі НП, переважали панкреатогенний інфільтрат (53,9%), абсцес ПЗ та/або сальникової сумки (30,8%) та заочеревинна флегмона (19,6%). У 4 (6,2%) випадках була діагностовано гостра псевдокіста ПЗ, в 7 (10,8%) – оментобурсит. У 3 (5,2%) хворих (2 з 1-ої групи та 1 з 2-ої групи) в післяопераційному періоді розвинулася ерозивна внутрішньочеревна кровотеча, яка вимагала невідкладної релапаратомії. Після проведених операцій в різні строки виникали формування норниць: у 1 (4,2%) хворого з 1-ої групи та 1 (5,6%) пацієнта 3-ої групи.

Оперативні втручання були проведені у 38 з 55 пацієнтів з гнійно-інфекційними ускладненнями НП та клінічними проявами сепсису, що склало 69,1%. В 1-ій групі хірургічне лікування отримали 17 (77,3%) з 22 хворих із інфікованим НП, в 2-ій – 12 (66,7%) з 18 пацієнтів, в 3-ій – 9 (60%) з 15 хворих ( $p>0,05$ ).

Хірургічні втручання виконувались з 14 по 52 добу від початку захворювання, середній показник в 1-ій групі  $17,6\pm 9,1$  діб, в 2-ій та 3-ій групах –  $20,3\pm 10,3$  та  $19,1\pm 10,7$  діб ( $p>0,05$ ).

В усіх групах порівняння у переважної більшості прооперованих хворих – 31 (81,6%) з 38 пацієнтів були проведені відкриті порожнинні операції, а у решти 7 (18,4%) – мініінвазивні втручання. Значущої різниці в структурі оперативних втручань в між групами знайдено не було (табл. 5.2).

Релапаратомії потребувало 9 хворих: 5 (29,4%) хворих на НП 1-ої групи, 2 (16,7%) – у 2-ій групі та 2 (22,2%) – в 3-ій групі. Потреба у виконанні першої релапаратомії у хворих з НП суттєво не відрізнялася ( $p>0,05$ ). Необхідність повторного оперативного втручання визначалася наявністю ознак прогресуючого гнійно-некротичного процесу в ПЗ та заочеревинному просторі, секвестрацією некротичних тканин ПЗ та ППК, при інфікуванні яких утворювались вторинні гнійники, неадекватністю дренивання або санаційних заходів.

Таблиця 5.2

**Характеристика виконаних оперативних втручань у групах n=38)**

Вид оперативного втручання	Кількість прооперованих хворих, n (%)		
	1 група (n=17)	2 група (n=12)	3 група (n=9)
Некрсеквестрэктомія	9 (52,9%)	5 (41,7%)	4 (44,4%)
Холецистектомія (зовнішнє дренування холедоха за Піковським)	1 (5,9%)	–	1 (11,1%)
Дренування кіст та абсцесів	10 (58,8%)	8 (66,7%)	5 (55,6%)
Розкриття та дренування заочеревинного простору	5 (29,4%)	3 (25%)	3 (33,3%)
Закрите дренування сальникової сумки	11 (64,7%)	9 (75%)	6 (66,7%)
Відкрите дренування сальникової сумки	3 (17,6%)	1 (8,3%)	1 (11,1%)
Мініінвазивні втручання:	3 (12,5%)	2 (8,6%)	2 (11,1%)
- дренування абсцесу	1 (4,2%)	1 (4,3%)	1 (5,6%)
- дренування сальникової сумки	2 (8,3%)	1 (4,3%)	1 (5,6%)

Для вирішення завдання дослідження ми виділили 2 групи хворих, в одній з них на стадії секвестрації проводилися оперативні втручання в зв'язку з розвитком панкреатичного інфікування (n=38), а в іншій вони не використовувалися (n= 27). Одночасно був проведений кореляційний аналіз з урахуванням ряду клініко-лабораторних даних перш за все показників оксидативного стресу, враховуючи факт проведення антиоксидантної терапії.

Аналіз сироваткових рівнів показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми у хворих із корекцією оксидативного стресу показав, що достовірно більш високі значення як БКГ та МДА, так й істотне

пригнічення активності глутатіонзалежної ферментної системи крові, відмічались у прооперованих пацієнтів, порівняно з тими, котрим оперативне лікування не проводилося (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Сироваткові рівні показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми у обстежених осіб**

Показники	Пацієнти без оперативного втручання (n=27)	Прооперовані пацієнти (n=38)	Значення $t_{st}$
	M±σ	M±σ	
БКГ, мкмоль/г білка	0,98±0,3	1,45±0,67 <sup>e</sup>	5,232
МДА, мкмоль/л	3,55±1,5	4,63±1,62 <sup>e</sup>	3,892
ГПО, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	12,52±4,55	8,46±3,39 <sup>e</sup>	-5,763
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	6,12±1,46	5,24±1,64 <sup>**</sup>	-3,176
СОД, % гальм\окисл\кврцт	44,4±13,01	55,83±10,33 <sup>e</sup>	5,518

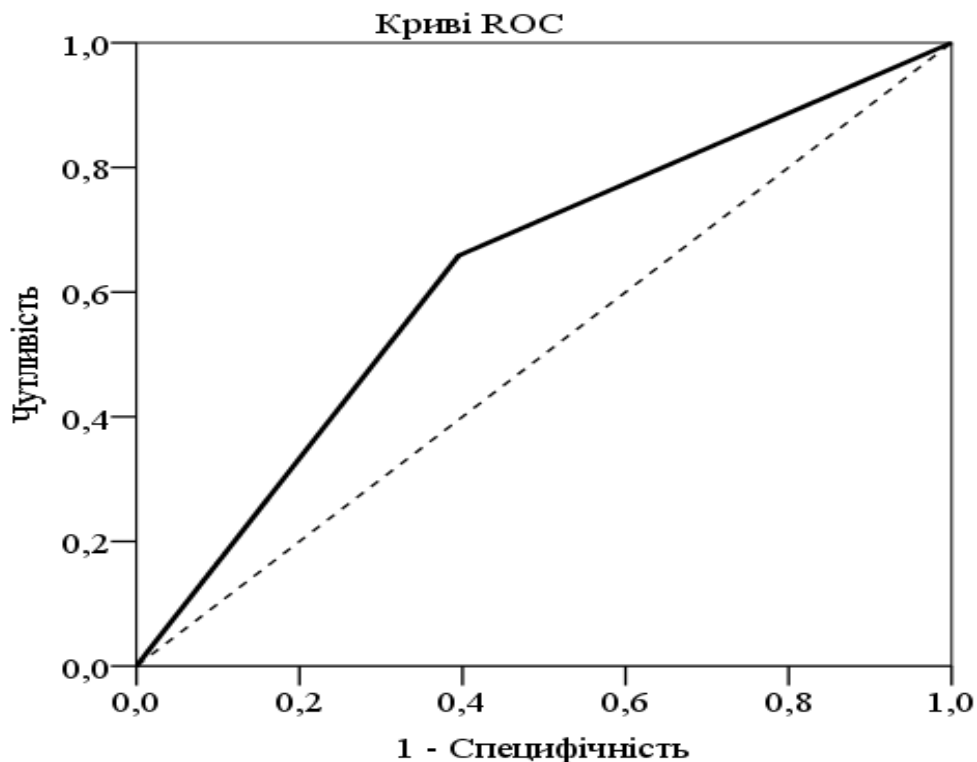
Примітки:

- <sup>\*\*</sup> – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою хворих, котрі оперативного втручання не проводились  $p<0,01$ ;
- <sup>e</sup> – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою хворих, котрі оперативного втручання не проводились  $p<0,001$ .

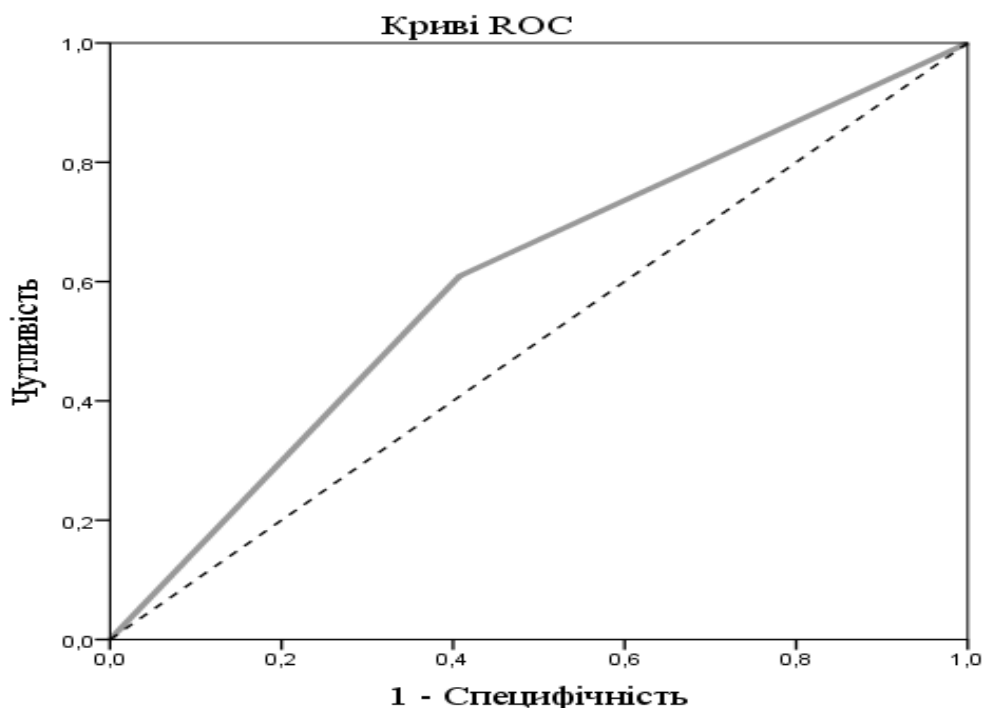
Як видно, у прооперованих хворих рівень БКГ був в 1,5 разів, МДА – в 1,3 разів в крові вище ( $p<0,001$ ), а рівні ГПО та ГР – відповідно в 1,5 та 1,2 рази нижче ( $p<0,01$ ), порівняно з тими пацієнтами, які оперативного втручання не проводились. Звертає увагу той факт, що середні значення СОД у прооперованих

хворих були майже в 1,3 рази вищими ( $55,83 \pm 10,33\%$  гальм\окисл\кврцт), ніж у не оперованих ( $44,4 \pm 13,01\%$ ,  $p < 0,001$ ).

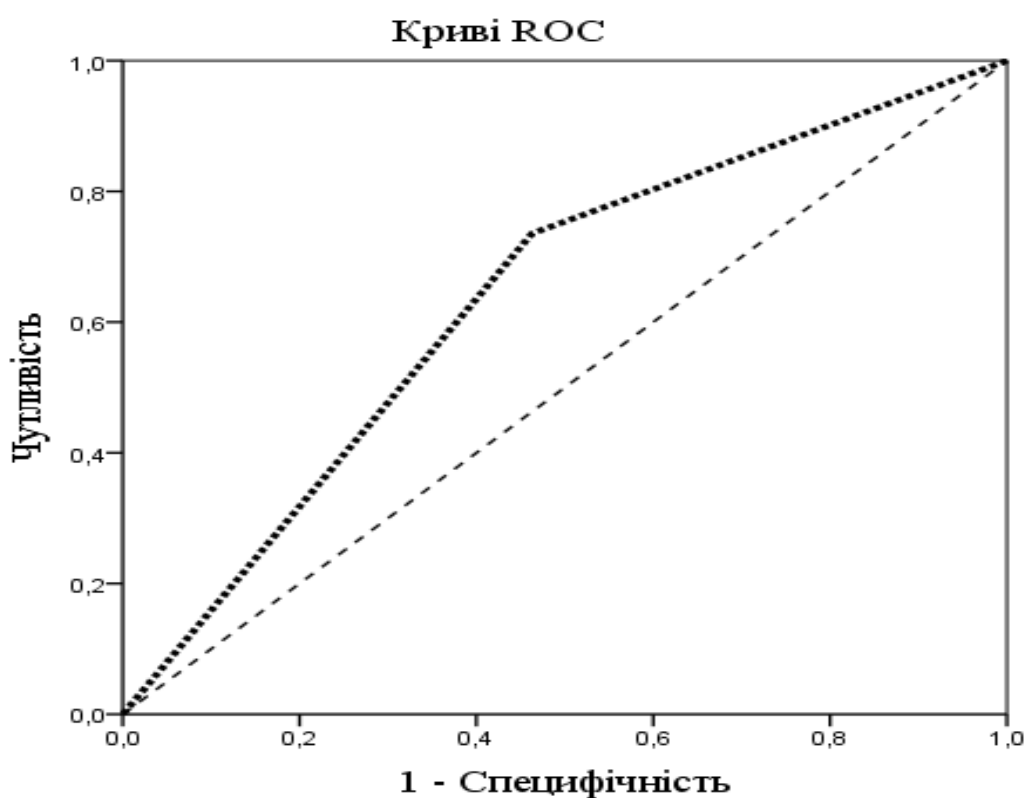
Для оцінки ефективності використання показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми в якості критерію прогнозування вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу проведений ROC-аналіз. На рисунках 5.2 – 5.4 представлені графічні данні ROC-аналізу, з яких видно, що визначення тільки рівнів МДА (рис. 5.2), ГПО (рис. 5.3) та ГР (рис. 5.4) наприкінці ранньої (ферментативної) фази ГП є достатньо чутливим і специфічним методом для прогнозування вірогідності оперативних втручань у хворих з приводу інфекційних ускладнень в пізній стадії (секвестрації) (табл. 5.4).



**Рис. 5.2 ROC - крива вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу від рівня малонового діальдегіду в крові.**



**Рис. 5.3 ROC - крива вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу від концентрації глутатіонпероксидази в крові.**



**Рис. 5.4 ROC - крива вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу від концентрації глутатіонредуктази в крові.**

Таблиця 5.4

**Характеристики ROC-кривих показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми для прогнозування вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу**

Показник	Площа (AUC)	p	95% довірчий інтервал
МДА	0,632	0,017	0,528-0,735
ГПО	0,601	0,049	0,504-0,697
ГР	0,636	0,007	0,540-0,732

В таблиці 5.5 наведені обрані діагностичні рівні (точка відсічення, cut-off) інтегральних показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми із зазначенням відповідних їм показниками діагностичної значущості. Слід зазначити, що діагностичний поріг ми обрали у відповідності з найбільш актуальними клінічними вимогами. В нашому випадку за критерій вибору порогу прийнятим був рівень показників з максимальною сумою чутливості та специфічності.

Таблиця 5.5

**Діагностичний поріг, чутливість та специфічність показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми для прогнозування вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу**

Показник	Величина cut-off	Чутливість	Специфічність
МДА	Вище 3,68 мкмоль/л	65,9%	60,5%
ГПО	Нижче 8,49 мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	70,7%	63,2%
ГР	Нижче 5,18 мкмоль НАДФН <sub>2</sub> год/мг білка	85,4%	46,5%



Як видно, граничне значення (cut-off), при якому реєструється достовірне збільшення вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу, склало для МДА  $\geq 3,68$  мкмоль/л, ГПО  $\leq 8,49$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка та ГР  $\leq 5,18$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка. Отримані прогностичні моделі мають помірний ступінь точності (AUC = 0,632; 0,601 та 0,636 відповідно), що вимагає використання цих показників в комплексі з іншими клініко-лабораторними даними.

Таким чином, дослідження рівнів продукту ПОЛ – МДА та ферментів глутатіонзалежної системи крові (ГПО, ГР) може бути використано для прогнозування вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу. Отримані результати дослідження відображають участь цих агентів в прогресуванні патологічного процесу, підтриманні ССЗВ, та, ймовірно, у створенні умов для інфікування панкреатичної тканини.

З прогностичних моделей витікає, що при перевищенні сироваткової концентрації МДА  $\geq 3,68$  мкмоль/л (чутливість – 65,9%, специфічність – 60,5%), а також пригніченні активності ГПО  $\leq 8,49$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка (чутливість – 70,7%, специфічність – 63,2%) та ГР  $\leq 5,18$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка (чутливість – 85,4%, специфічність – 46,5%) кумулятивний ризик розвитку панкреатичного інфікування зростає (відносний ризик збільшується у 2,09; 2,16 і 3,31 відповідно), що вимагає проведення оперативного втручання у хворих із корекцією оксидативного стресу.

Матеріали розділу викладені у статті:

Столярчук О. В. Сучасні підходи при лікуванні гострого панкреатиту / О. В. Столярчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 538-541.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини ГП на сьогодні займає провідне місце, оскільки, не зважаючи на численні спроби покращення стратегій, які ґрунтуються на доказах, це захворювання й до теперішнього часу характеризуються швидким прогресуванням ПОН та рівнем летальності при ускладнених формах в межах від 50 до 85% [78, 110]. Саме тому проблема ГП є актуальною для сучасної хірургії та інтенсивної терапії. Слід визнати, що на сьогодні немає відповідей на ряд питань, і, напевно, головним із них є: чому у одних хворих панкреатит зупиняється у набряковій формі, у інших виникають вогнища некрозу, а у найгіршому випадку з прогресуванням та подальшим збільшенням вогнищ некрозу, з можливим виникненням ускладнень та інфікуванням. Тривало існуюча теорія аутолізу ПЗ та ферментної токсемії не пояснює в повній мірі як пускові механізми розвитку ГП, так і тяжкість стану хворих. Деякі автори вважають, що провідна роль у патогенезі ГП належить окислювальному стресу, суть якого полягає в посиленні вільнорадикальних процесів в умовах гострої локальної гіпоксії. При цьому протеолітичні та ліполітичні ферменти, що знаходяться в неактивному стані всередині панкреатоцитів, можуть активуватися в середині клітини, спонукаючи утворення АФК. Подальше підтримання ПОЛ на значно вищому рівні, ніж у нормі, забезпечує гіпоксія тканини ПЗ, а також гальмування АОС, що, безперечно, є підставою для призначення антиоксидантів на початкових стадіях ГП [43, 52, 72, 122, 135, 208].

Хоча в теорію вже ввійшов термін «вільнорадикальна патологія», а у практику в якості лікарських засобів, впроваджується велика кількість антиоксидантів [45, 167, 180], однак оцінка значущості активації процесів ПОЛ та недостатності АОС в патогенезі ГП є недостатньо вивченою ланкою цього захворювання. Також слід визнати, що в літературі досі немає кінцевого поняття щодо ролі вільнорадикальних форм кисню та стану антиоксидантного захисту на

різних етапах розвитку захворювання, відсутнє й чітке уявлення про місце та ефективність різних антиоксидантів у лікуванні цього захворювання.

Крім цього, враховуючи значне зростання захворюваності на ГП, недостатню ефективність існуючих методів його лікування, що обумовлює високий рівень летальності, а також неоднозначність підходів до вибору обсягу і компонентів інтенсивної терапії, актуальним є дослідження патогенетичних механізмів цієї патології й пошук методів діагностики доступних для клінічної біохімії (особливо для диференціації набрякової та некротичної форми патогенезу).

Тому встановлення та патогенетичне обґрунтування ефективності корекції оксидативного стресу у хворих на ГП стало основною метою проведеного нами дослідження.

Для з'ясування патоморфологічних змін ПЗ при використанні антиоксидантів та вивчення ефективності антиоксидантної терапії в умовах експериментального панкреатиту виконано 3 серії дослідів на 13 безпородних статевозрілих самцях собак, яким була здійснена індукція експериментального ГП за методикою професора Костюка Г.Я. (1988), шляхом введення в панкреатичну протоку аутожовчі.

Наші дослідження показали, що в модельованих умовах патоморфологічні зміни в ПЗ зводяться до вираженого набряку, жирової дистрофії, некробіозу та некрозу ацинарних клітин, а також епітелію вивідних протоків. Поява вогнищ некрозу паренхіми та строми органа відіграє важливу роль у розвитку ГП, що підтверджують й інші дослідники [11, 181].

У відповідності із завданнями дослідження в I серії дослідів (контрольній) 3 собакам забезпечували знеболення без антиоксидантної терапії. II серія дослідів (основна) була розділена на дві підгрупи. Експериментальним тваринам II-А серії дослідів через 12 години від початку експерименту та потім щоденно впродовж 5 днів вводили мексидол, тваринам II-Б серії – аскорбінову кислоту.

Відмінності в основній групі тварин були зафіксовані вже на етапі дослідження макроскопічних змін. Так, у тварин II (основної) серії, котрим

застосовувалась антиоксидантна терапія (мексидол або аскорбінова кислота), макроскопічно ПЗ в більшості випадків мала збережену структуру, капсула ПЗ була збережена, діapedезних крововиливів не виявлено, у більшості тварин ознак різкого венозного повнокров'я не спостерігалось на відміну від I (контрольної) серії дослідів. Важливо, що у всіх тварин II серії ППК була набряклою, але в ній крововиливів та некрозів виявлено не було, тоді як у переважної більшості собак I серії дослідів ППК була повнокровна, інфільтрована з вогнищами стеатонекрозу.

Одержані нами результати вказують на те, що запальні процеси в ПЗ призводять до зростання в плазмі піддослідних тварин БКГ, концентрація яких в 2 рази є вищою за показник інтактних тварини ( $p=0,023$ ), та концентрації вторинного продукту ПОЛ – МДА (в 1,8 рази вище за показник інтактних тварини,  $p=0,007$ ). Збільшення рівня цих сполук у крові свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ та ПОБ. За даними літератури, пошкодження клітин ПЗ, порушення мікроциркуляції та виражений внутрішньотканинний набряк в умовах експериментального ГП стають причинними факторами інтенсифікації процесів ліпопероксидації та розпаду білків, котрі сприяють утворенню вторинних продуктів ПОЛ та ПОБ, інактивуючи катіонні помпи, мембранні протеїни, ензими крові [75, 81, 126].

Важливу роль у захисті еритроцитів від продуктів ПОЛ та ПОБ відіграє відновлений глутатіон, оскільки його SH-групи окислюються набагато легше, ніж SH-групи протеїнів, захищаючи, тим самим, останні від окислювальної модифікації [35, 47, 125].

Вивчення показників АОС виявило істотне зниження активності глутатіонзалежних ензимів, зокрема, рівнів ГПО та ГР у сироватці крові піддослідних тварин порівняно з показниками інтактних тварин відбувається в 1,8 та 1,6 рази відповідно ( $p=0,111$  та  $p=0,028$ ). Це свідчить про зменшення компенсаторних можливостей глутатіонової ланки в еритроцитах. Згідно з даними літератури порушення мікроциркуляції, проникності клітинних мембран та реологічних властивостей крові істотно знижують концентрацію ендогенних біоантиоксидантів у вогнищі оксидативного стресу. Доведений у ряді

експериментальних досліджень зв'язок оксидативного стресу з тяжкістю ураження ПЗ, а також дані щодо меншої стійкості ПЗ до оксидативного стресу в порівнянні з іншими органами, обумовлюють необхідність введення екзогенних антиоксидантів і мембрано-стабілізуючих препаратів при ГП, особливо при некротичній формах захворювання [35].

Фактом, який не співпадає з даними літератури, слід вважати відсутність у нашому дослідженні зниження рівня антиоксидантного ферменту СОД, що є характерним для ішемії, гіпоксії тканин, метаболічного ацидозу і т.п. У піддослідних тварин нами виявлено зростання концентрації СОД в 1,3 рази порівняно з показником інтактних тварин. Зростання СОД ймовірно слід розглядати в аспекті його провідної функції – детоксикації АФК. Закономірно, що із зростанням останніх відбувається й збільшення рівня СОД, до того моменту, як утворення активних радикалів, особливо гідроксильного, не вийде з під контролю системи ферментативного АОС захисту.

Таким чином, нами була виявлена описана іншими авторами [60, 75, 124, 228] динаміка щодо інверсії по ходу розвитку патологічного процесу співвідношення продуктів ПОЛ / ПОБ та антиоксидантних ферментів у бік підвищення продуктів ліпопероксидації та розпаду білків. Так, виражений окислювальний дисбаланс у крові розвивається вже на початковому етапі розвитку ГП, його першим проявом є зниження активності глутатіонзалежних ензимів (ГПО та ГР), тоді як виснаження ендogenous запасу СОД відбувається ймовірно пізніше та може свідчити про швидкість прогресування патологічного процесу. Останнє виглядає перспективним в аспекті моніторингу перебігу ГП.

З'ясовано, що застосування антиоксидантів у II серії тварин дозволило істотно зменшити рівні продуктів ПОЛ та ПОБ в крові – МДА та БКГ на 12,4% та 39,8% ( $p < 0,05$ ). Відмічено й менш виражене зниження активності глутатіонзалежних ензимів крові в II серії тварин: рівень ГПО був на 15,7% нижчим за середній показник інтактних тварин; ( $p > 0,05$ ), а зниження рівня ГР відбувалося на 11,9% в порівнянні з середнім показником у інтактних тварин;

( $p > 0,05$ ). Слід зазначити, що між I та II серіями експериментальних тварин різниця активності глутатіонзалежних ензимів крові була достовірною ( $p < 0,05$ ).

Аналіз отриманих даних дозволяє стверджувати, що використання антиоксидантної терапії істотно зменшило оксидативний стрес у тканині ПЗ та мінімізувало пригнічення активності глутатіонзалежних ензимів – ГПО та ГР в ході розвитку патологічного процесу.

Описані відмінності середніх концентрацій продуктів ПОЛ та ПОБ, а також активності АОС у піддослідних тварин I та II серій дослідів можуть пояснити значущі відмінності деяких морфометричних характеристик. Так, у тварин II серії дослідів виявлено істотне зменшення некробіотичних та некротичних змін ацинарних клітин ( $p = 0,005$ ) та паренхімі ( $p = 0,026$ ), запальної інфільтрації лейкоцитами і макрофагами ( $p < 0,05$ ), порівняно з I серією дослідів. Отримані нами результати співвідносяться з результатами інших досліджень, в яких був продемонстрований виражений мембранопротективний ефект антиоксидантів, завдяки якому відбувається прискорення демаркації та зменшення об'єму деструкції ПЗ [45, 167, 180].

Зменшення кількості тромбованих та складжійованих судин мікроциркуляторного русла в II-Б серії дослідів, де використовувалася аскорбінова кислота, ймовірно позначилося на меншій частоті геморагій ( $p = 0,043$ ), порівняно з I серією тварин.

З'ясовано також достовірні відмінності у виразності фіброзу ( $p = 0,009$ ), атипової реактивної регенерації ( $p < 0,001$ ) та вакуолізації клітин ( $p = 0,043$ ). Це, з одного боку, свідчить про збереження функціональної активної тканини ПЗ на тлі антиоксидантної терапії, яка дозволяє зменшити пошкодження мембран, органел та самих клітин продуктами ПОЛ та ПОБ. З іншого боку, отримані дані доводять адекватну реалізацію структурами ураженої ПЗ своїх гістотипових потенцій. Отже, можна стверджувати, що використання антиоксидантів дозволяє перервати каскад патогенетичних реакцій та агресивність перебігу експериментального ГП.

Нарешті, при використанні мексидолу та аскорбінової кислоти в умовах експериментального ГП спостерігалася активізація проліферації, посилення

регенерації епітеліальних, сполучнотканинних структур ПЗ, судин мікроциркуляторного русла. Це свідчить про те, що завдяки антигіпоксантичному ефекту цих препаратів відбувається не тільки купірування оксидативного стресу із зниженням ступеня вираженості дистрофічних змін у ПЗ, але й реалізуються необхідні умови для оптимізації репаративних процесів у ПЗ.

Клінічне дослідження ефективності антиоксидантів у комплексній терапії ГП проводилося впродовж 2009-2011 рр. У дослідженні взяли участь 129 хворих з ГП, які лікувалися в хірургічному відділенні та/або відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова.

Усі хворі на підставі матеріалів робочої групи з перегляду класифікації Атланта, 2012 [83, 174] були розподілені за формами ГП: інтерстиціальний набряковий панкреатит – 59 (45,7%) хворих, некротичний панкреатит – 70 (54,3%). 1 (контрольну) групу склали 47 хворих: 21 хворий з набряковим ГП (1а підгрупа) та 26 хворих з НП (1б підгрупа), котрі отримували базисну інтенсивну терапію без антиоксидантів. 2 групу склали 18 хворих з набряковим ГП (2а підгрупа) та 23 хворих з НП (2б підгрупа), котрі отримували базисну інтенсивну терапію з додаванням мексидолу. Хворі 3 групи (3а підгрупа – 20 хворих з набряковим ГП, 3б підгрупа – 21 хворий з НП) отримували базисну інтенсивну терапію з додаванням аскорбінової кислоти. Пацієнти 1-ої групи були порівнянні за більшістю клініко-демографічних характеристик (стать, вік, соматичний статус, тривалістю захворювання до початку дослідження, формами ГП, оцінкою тяжкості ССЗВ та органних дисфункцій) з хворими 2 та 3 груп. Усі пацієнти пройшли ідентичне обстеження на момент включення у дослідження, на 3 та 7 добу лікування.

Аналіз середніх значень лабораторних показників показав, що у хворих на ГП на момент поступлення до стаціонару рівень БКГ збільшувався на 48,8%, а МДА – на 30,9% в порівнянні з показниками здорових добровольців. Нагромадження маркерів оксидативного стресу свідчить про виражену інтенсифікацію процесів ПОЛ та ПОБ в ранній фазі ГП. Як було показано вище, проведене нами попереднє експериментальне дослідження показало зростання

продуктів ПОЛ та ПОБ в плазмі крові, вірогідно через пошкодження тканини ПЗ вільними радикалами кисню. Такі спостереження співпадають й з даними літератури, у якій представлено значну кількість досліджень про зв'язок збільшення АФК у ПЗ та загибелі ацинарних клітин залози [91, 118, 202]. Істотна активація ПОЛ та ПОБ на початку ГП вірогідно обумовлена порушенням мікроциркуляції ПЗ, що виникає на тлі стиснення судин при вираженому набряку залози. В цих умовах розвиток гіпоксії ацинарних клітин спричиняє перехід гліколізу на анаеробний шлях окислення з утворенням АФК та зсувом тканинного балансу антиоксидантів і прооксидантів на користь останніх, таким чином відбувається формування «оксидативного стресу» [52, 135, 180]. Поряд з цим вже в перші години розвитку некротичного ГП з'являються вогнища некрозів, навколо яких накопичуються нейтрофіли. В ході фагоцитозу загиблих клітин відбувається так званий респіраторний вибух із утворенням надлишку сполук і вільно радикальних форм кисню.

Накопичення продуктів ПОЛ та ПОБ в периферичній крові відбувалося на тлі компенсаторної активації глутатіонзалежної ферментної системи та СОД. Так, рівні ГПО та ГР у сироватці крові хворих на ГП перевищували такі у здорових осіб в середньому на 24,3% та 46,9% відповідно. Відмічено й зростання концентрації СОД в середньому на 21,7% порівняно з групою порівняння. У літературі можна знайти підтвердження того, що активація ферментів АОС, зокрема, СОД, відбувається тільки на початкових стадіях захворювання, а згодом їх активність швидко падає, особливо при тяжкому перебігу [47, 112, 118, 205].

Аналіз динаміки маркерів оксидативного стресу показав, що середні значення МДА та БКГ на 3-ю та 7-у добу спостереження та лікування знижувалися, при цьому вони були значно вищими по відношенню до нормативних показників здорових осіб, але й достовірно нижчими в порівнянні з вихідним своїм значенням. Отже, висока інтенсивність процесів ПОЛ і ПОБ зберігається впродовж всієї ранньої (ферментативної) фази ГП із тенденцією до зниження до кінця цієї фази у хворих з неускладненим асептичним перебігом захворювання. Водночас, у випадках ускладненого НП, як буде показано нижче,



динаміка ПОБ і ПОЛ буде характеризуватися другою хвилею зростанням рівнів МДА та БКГ до 7-ої доби захворювання. Ймовірно, що активовані поліморфноядерні нейтрофіли та моноцити, які інфільтрують панкреатичний інтерстицій, являються подальшим джерелом активних радикалів кисню.

Рівень глутатіонзалежної АОС впродовж всієї ранньої фази ГП залишався нижчим за нормативні показники здорових добровольців, впродовж 3-ої та 7-ої доби від початку розвитку ГП відбувалося достовірне зниження рівнів ГПО, ГР в порівнянні з їх вихідними значеннями ( $p < 0,05$ ), а найбільш виражене на 7-у добу у пацієнтів з ускладненим перебігом НП.

Таким чином, ранню (ферментативну) фазу ГП слід розглядати як яскраву модель оксидативного стресу, коли в умовах запалення та ішемії порушується баланс перекисних реакцій, запускається анаеробний шлях гліколізу, зростає кількість недоокислених метаболітів, концентрація вільних радикалів кисню значно збільшується, а АОС швидко виснажуються. Ситуація погіршується ще й тим, що на відміну від інших органів, ПЗ має один із самих низьких рівнів вмісту антиоксидантів.

Висока інтенсивність ПОЛ та ПОБ корелює із ступенем тяжкості ГП, що визначає важливу роль вільнорадикальних форм кисню та продуктів ПОЛ у патогенезі некротичних форм ГП. Так, у хворих із НП рівень БКГ був у 1,4 рази вище, ніж у групі набрякового ГП ( $p < 0,001$ ), а концентрація МДА в 1,5 рази перевищувала аналогічний показник хворих із набряковим ГП ( $p < 0,001$ ).

За нашими даними, реакцію організму на оксидативний стрес при ГП відображає активність ГПО та СОД, рівень цих ферментів у сироватці крові при некротичній формі захворювання був відповідно у 1,3 та 1,2 рази вищим, ніж при набряковому ГП ( $p < 0,001$ ).

Виявлені відмінності між показниками ПОЛ та ПОБ та антиоксидантної активності плазми хворих з набряковими та некротичними формами ГП, які зберігалися і впродовж 3 доби спостереження та лікування. Це, з одного боку, підтверджує важливу роль вільнорадикальних форм кисню, продуктів ПОБ і ПОЛ у патогенезі розвитку некротичних форм ГП. З іншого боку, рекомендацією для

диференційної діагностики форми ГП може бути визначення рівнів БКГ, МДА, ГПО, ГР та СОД у сироватці крові, що може бути інформативним впродовж перших 3-х діб захворювання. Нарешті, виявлені закономірності стану ПОЛ, ПОБ та АОС визначають строки проведення антиоксидантної терапії, при цьому незалежно від форми захворювання ранню (ферментативну) фазу захворювання слід вважати абсолютним показом для проведення модуляції оксидативного стресу.

Роль оксидативного стресу в патогенезі ГП підтверджено й при аналізі показників ПОЛ, ПОБ та АОС у хворих із різним ступенем тяжкості ССЗВ. Виходячи з проаналізованих даних, вміст БКГ достовірно зростав по мірі зростання тяжкості ССЗВ. Більш тісний зв'язок з тяжкістю ССЗВ мав маркер ліпопероксидації – МДА, вміст якого також зростав. Активність ГПО достовірно збільшувалася по мірі зростання тяжкості ССЗВ. Нарешті, вміст СОД у сироватці крові хворих зменшувався по мірі збільшення тяжкості ССЗВ. Остання найсильніше корелювала з рівнем МДА ( $r=0,257$ ,  $p<0,05$ ) та СОД ( $r=-0,272$ ,  $p<0,05$ ), дещо слабше – з вмістом БКГ ( $r=0,217$ ,  $p<0,05$ ) та ГПО ( $r=0,204$ ,  $p<0,05$ ) у сироватці крові. Дані ефекти в цілому були очікуваними, оскільки за існуючими даними пошкоджені ацинарні клітини вивільняють вільні радикали кисню та продукти ПОЛ, які здатні активувати нейтрофіли з подальшим розвитком і потенціюванням ССЗВ і мікроциркуляторними розладами [186, 216]. Отже, дисбаланс в окислювальному статусі з накопиченням великого надлишку продуктів ПОЛ поглиблюється із збільшенням тяжкості ССЗВ, визначає розвиток синдрому ендогенної інтоксикації, сприяє прогресуванню ГП і розвитку ускладнень, таких як ураження легень [47, 60, 112, 118, 140, 223].

Для визначення ефективності корекції оксидативного стресу у хворих на ГП та обґрунтування вибору антиоксиданту в залежності від форми ГП нами проведена порівняльна оцінка мексидолу та аскорбінової кислоти. Для цього на 1, 3 і 7-у добу лікування проведено вивчення вмісту у плазмі крові БКГ, МДА та ферментів АОС (СОД та показників глутатіонзалежної ферментної системи – ГПО і ГР) в досліджуваних групах хворих з різними формами ГП.

При набряковому ГП наявні на початку захворювання явища оксидативного стресу частково купуються до 7 доби лікування, про що свідчить достовірне зниження концентрації БКГ та МДА в сироватці крові ( $p < 0,001$ ), хоча активність глутатіонзалежної ферментної системи крові все ж не має тенденції до відновлення.

Для визначення відмінностей між 1а, 2а та 3а підгрупами хворих з набряковим ГП проведено розрахунок різниць середніх значень досліджуваних параметрів і їхнє порівняння для двох незалежних вибірок.

У процесі порівняння кінцевих і початкових рівнів показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми у хворих з підгрупи 1а, що не отримувала антиоксидантної терапії, та у 2а підгрупі, в якій призначався мексидол, отримано значущі відмінності в динаміці рівнів МДА та СОД в сироватці крові. При порівнянні аналогічних даних між 1а підгрупою та хворими 3а підгрупи, які отримували аскорбінову кислоту, виявлено значущі відмінності тільки в динаміці рівнів МДА плазми крові. Відмінностей між підгрупами в концентрації БКГ, ГПО та ГР сироватки крові встановлено не було ( $p > 0,05$ ). Не виявлено також достовірних відмінностей між цими підгрупами й в середніх значеннях показників та тяжкості ССЗВ, а також тяжкості органної дисфункції через 7 діб лікування.

Таким чином, з'ясовано, що при набряковій формі ГП застосування аскорбінової кислоти у поєднанні із стандартизованим лікуванням в цілому не поступається за ефектом антиоксиданту мексидолу. При застосуванні антиоксидантів впродовж ранньої (ферментативної) фази ГП відбувається зменшення рівнів МДА та мінімізація декомпенсаторних змін активності глутатіонзалежної ферментної системи ( $p < 0,05$ ).

Достовірних відмінностей між групами хворих з набряковим ГП встановлено не було: в 1а підгрупі був зареєстрований 1 (4,8%) летальний випадок, в 3а підгрупі також був 1 летальний випадок, що склало 5%. Це вірогідно свідчить про відсутність впливу антиоксидантної терапії на результат лікування набрякових форм даного захворювання.

У процесі порівняння кінцевих і початкових рівнів маркерів оксидативного стресу у хворих з НП в 1б та 2б підгрупах отримано значущі відмінності в динаміці рівнів МДА та ГПО в сироватці крові, тоді як зміни в концентрації БКГ, ГР та СОД в сироватці крові були незначущими ( $p > 0,05$ ). Водночас, порівняння показників хворих з НП у 1б та 3б підгрупах, виявило значущі відмінності тільки в динаміці рівнів МДА.

Істотні відмінності виявлені в динаміці показників ССЗВ: в 2б підгрупі на 7-му добу лікування спостерігалися достовірно нижчі показники температури тіла та ЧСС ( $p < 0,01$ ). Лейкоцитоз крові також швидше нормалізувався в 2б підгрупі та до 7-ої доби лікування кількість лейкоцитів та кількість їх незрілих форм була менше на 20,1% та 47,3% відповідно, у порівнянні з 1б підгрупою ( $p = 0,042$  та  $p = 0,019$ ).

Під час аналізу показників ССЗВ на етапах дослідження відмічається, що включення в інтенсивну терапію аскорбінової кислоти істотно на динаміку даних показників не вплинуло.

Отже, можна стверджувати, що у хворих з НП мексидол має певні переваги, оскільки його включення в програму інтенсивної терапії пацієнтів з ГП продемонструвало більш виражений компенсаторний зсув із підвищення активності СОД та менш виражені декомпенсаторні зміни активності глутатіонзалежної ферментної системи крові. Крім цього, при застосуванні мексидолу нами виявлено зниження ступеня вираженості ССЗВ, що корелювало із зниженням інтенсивності ПОБ ( $r = 0,441$ ;  $p = 0,035$ ) та ПОЛ ( $r = 0,564$ ;  $p = 0,005$ ), а також із підвищенням активності ферменту АОС – СОД ( $r = -0,480$ ;  $p = 0,020$ ). На нашу думку, дані результати продемонстрували полікомпонентність спектру фармакологічних ефектів мексидолу та мультифакторність механізму його дії, а також є свідченням патогенетичної спрямованості цього препарату на ранніх етапах розвитку ГП.

Протягом 1-го тижня захворювання (рання летальність) було зареєстровано 2 (7,7%) летальних випадки в 1б підгрупі та 2 (9,5%) в 3б підгрупі. В більш пізні терміни захворювання (пізня летальність) в 2б підгрупі померло 5 (21,7%)

пацієнтів, в підгрупі 3б –3 (15,8%) хворих, що достовірно не відрізнялося від показників 1б підгрупи, де померло 5 (20,8%) хворих ( $p>0,05$ ).

Тривалість лікування, частота інфекційних ускладнень та летальність відрізнялися, але не були достовірними. Водночас, до 7-ої доби лікування встановлено зниження частоти органних порушень, визначених згідно критеріїв модифікованої шкали SOFA, з 72% до 39,1% при застосуванні мексидолу ( $p=0,022$ ) та до 42,1% при застосуванні аскорбінової кислоти ( $p=0,031$ ). Отримані дані ймовірно можна пояснити здатністю цих препаратів посилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окислювальних процесів у циклі Кребса в умовах гіпоксії із збільшенням вмісту АТФ та креатинфосфату із стабілізацією клітинних мембран, що зрештою призвело до зниження частоти розвитку системних ускладнень ГП.

Наведені дані є важливими та клінічно значущими. Вони свідчать про ефективність застосування антиоксидантів у ранній (ферментативній) фазі ГП, але вони демонструють необхідність диференційованого підходу до вибору корегуючої терапії з урахуванням як форми ГП, так і механізмів дії антиоксиданту. Зроблено висновок, що для медикаментозної корекції оксидативного стресу всім пацієнтам з набряковою формою захворювання показано включення до складу комплексної терапії аскорбінової кислоти або мексидолу, а пацієнтам з некротичним панкреатитом – мексидолу. Отримані висновки та рекомендації мають стати плідним ґрунтом для подальших наукових розробок.

На останньому етапі клінічної частини дослідження проведено аналіз частоти та структури хірургічних втручань у хворих з ГП, а також досліджено фактори ризику оперативних втручань у пацієнтів із корекцією оксидативного стресу.

Аналіз перебігу захворювання показав, що асептичне крупновогнищеве ураження ПЗ спостерігалось у 2 (8,4%) хворих у 1-ій групи, у 5 (21,8%) – в 2-ій та у 3 (16,7%) – в 3-ій групі ( $p>0,05$ ). Панкреатичну інфекцію було діагностовано у

55 з 65 (84,6%) хворих із НП, з них: у 22 (91,7%) пацієнтів 1-ої групи, 18 (78,3%) та 15 (83,3%) хворих 2-ої та 3-ої групи ( $p>0,05$ ).

При подальшому вивченні структури ускладнень, котрі розвинулися у пацієнтів на тлі НП, з'ясовано переважання панкреатогенного інфільтрату (53,9%), абсцесу ПЗ та/або сальникової сумки (30,8%) та заочеревинної флегмони (19,6%). У 4 (6,2%) випадках була діагностовано гостра псевдокіста ПЗ, в 7 (10,8%) – оментобурсит. У 3 (5,2%) хворих (2 з 1-ої групи та 1 з 2-ої групи) в післяопераційному періоді розвинулася ерозивна внутрішньочеревна кровотеча, яка вимагала невідкладної релапаратомії. Після проведених операцій в різні строки формувалися нориці: у 1 (4,2%) хворого з 1-ої групи та 1 (5,6%) пацієнта 3-ої групи.

При порівнянні груп виживших та померлих пацієнтів в нашому дослідженні, летальність у випадках панкреатичного інфікування була достовірно вищою, ніж без такого та склала 84,2% проти 15,8% (СШ: 8,98; ДІ: [2,465-32,68],  $p<0,001$ ), що співвідноситься з даними літератури [78, 83, 110, 126].

Розвиток інфекційних ускладнень є провідною причиною оперативних втручань в стадії секвестрації в септичних умовах. Оперативні втручання були проведені у 38 (69,1%) з 55 пацієнтів з гнійно-інфекційними ускладненнями НП та клінічними проявами сепсису. В 1-ій групі хірургічне лікування отримали 17 (77,3%) з 22 хворих із інфікованим НП, в 2-ій – 12 (66,7%) з 18 пацієнтів, в 3-ій – 9 (60%) з 15 хворих ( $p>0,05$ ). Оперативні втручання виконувались з 14-ої по 52-у добу від початку захворювання, середній показник в 1-ій групі  $17,6\pm 9,1$  діб, в 2-ій та 3-ій групах –  $20,3\pm 10,3$  та  $19,1\pm 10,7$  діб ( $p>0,05$ ).

В усіх групах в переважній більшості прооперованих хворих – 31 (81,6%) з 38 пацієнтів були проведені відкриті порожнинні операції, а у решти 7 (18,4%) – мініінвазивні втручання. Значущої різниці в структурі оперативних втручань між групами знайдено не було.

Релапаратомії потребувало 9 хворих: 5 (29,4%) хворих на НП 1-ої групи, 2 (16,7%) – у 2-ій групі та 2 (22,2%) – в 3-ій групі. Потреба у виконанні першої релапаратомії у хворих з НП суттєво не відрізнялася ( $p>0,05$ ). Необхідність

повторного оперативного втручання визначалася наявністю ознак прогресуючого гнійно-некротичного процесу в ПЗ та заочеревинному просторі, секвестрацією некротичних тканин ПЗ та ППК, при інфікуванні яких утворювались вторинні гнійники, неадекватністю дренивання або санаційних заходів.

Для вирішення завдання дослідження ми виділили 2 групи хворих, в одній з них на стадії секвестрації проводилися оперативні втручання в зв'язку з розвитком панкреатичного інфікування (основна група,  $n=38$ ), а в іншій вони не використовувалися (контрольна група,  $n=27$ ), одночасно був проведений кореляційний аналіз з урахуванням ряду клініко-лабораторних даних, перш за все, показників оксидативного стресу, враховуючи факт проведення антиоксидантної терапії.

Аналіз сироваткових рівнів показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми у хворих із корекцією оксидативного стресу показав, що достовірно більш високі значення як БКГ та МДА, так й істотне пригнічення активності глутатіонзалежної ферментної системи крові, відмічались у прооперованих пацієнтів, порівняно з тими, котрим оперативне лікування не проводилося. Так, у прооперованих хворих рівень БКГ був в 1,5 разів, МДА – в 1,3 разів в крові вище ( $p<0,001$ ), а рівні ГПО та ГР – відповідно в 1,5 та 1,2 рази нижче ( $p<0,01$ ), порівняно з тими пацієнтами, яким оперативне втручання не проводились. Звертає увагу той факт, що середні значення СОД у прооперованих хворих були майже в 1,3 рази вищими, ніж у неоперованих ( $p<0,001$ ).

Для оцінки ефективності використання показників оксидативного стресу та антиоксидантної активності плазми в якості критерію прогнозування вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу проведений ROC-аналіз. З'ясовано, що визначення тільки рівнів МДА, ГПО та ГР наприкінці ранньої (ферментативної) фази ГП є достатньо чутливим і специфічним методом для прогнозування вірогідності оперативних втручань у хворих з приводу інфекційних ускладнень в пізній стадії (секвестрації).

Слід зазначити, що діагностичний поріг ми обрали у відповідності з найбільш актуальними клінічними вимогами. В нашому випадку за критерій

вибору порогу прийнятим був рівень показників з максимальною сумою чутливості та специфічності. Граничне значення (cut-off), при якому реєструється достовірне збільшення вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу, склало для МДА  $\geq 3,68$  мкмоль/л, ГПО  $\leq 8,49$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка та ГР  $\leq 5,18$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка. Отримані прогностичні моделі мають помірний ступінь точності (AUC = 0,632; 0,601 та 0,636 відповідно), що вимагає використання цих показників в комплексі з іншими клініко-лабораторними даними.

Таким чином, дослідження рівнів продукту ПОЛ – МДА та ферментів глутатіонзалежної системи крові (ГПО, ГР) може бути використано для прогнозування вірогідності оперативних втручань у хворих із корекцією оксидативного стресу. Отримані результати дослідження відображають участь цих агентів в прогресуванні патологічного процесу, підтриманні ССЗВ, та, ймовірно, у створенні умов для інфікування панкреатичної тканини.

З прогностичних моделей витікає, що при перевищенні сироваткової концентрації МДА  $\geq 3,68$  мкмоль/л (чутливість – 65,9%, специфічність – 60,5%), а також пригніченні активності ГПО  $\leq 8,49$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка (чутливість – 70,7%, специфічність – 63,2%) та ГР  $\leq 5,18$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка (чутливість – 85,4%, специфічність – 46,5%) до 7-ї доби лікування ГП, асоціюється з підвищенням ризику панкреатичного інфікування, що потребує оперативного втручання, у 2,09; 2,16 і 3,31 рази, відповідно.

Таким чином, на нашу думку, проблема лікування ГП може бути наближена до розв'язання лише на підставі максимально глибокого розуміння біохімічних та фізіологічних механізмів його розвитку. Результати нашого експериментального дослідження продемонстрували, що серед біохімічних механізмів, які лежать в основі розвитку ГП, особливе місце займають процеси вільнорадикального та перекисного окислення. Останнє вимагає розглядати ранню (ферментативну) фазу захворювання як типову модель оксидативного стресу.

Результати проведеного клінічного дослідження показали, що на сьогоднішній день поряд з природними антиоксидантами, такими як, наприклад,



аскорбінова кислота, існують ефективні сукцинатовмісні засоби корекції оксидативного стресу, котрі крім модуляції оксидативного стресу мають також детоксикаційний ефект, знижують вираженість ендогенної інтоксикації та одночасно поліпшують енергетичний метаболізм. Подальше вивчення функціонування АОС, її адаптаційних можливостей, а також корекції її стану сприятимуть розробці нових методів терапії ГП та його ускладнень.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів клініко-лабораторного дослідження впливу антиоксидантної терапії на перебіг ГП та прогнозуванні його інфікування.

1. Встановлено, що антиоксидантна терапія сприяє зменшенню деструкції ацинарних клітин ( $p=0,005$ ), некрозу паренхіми ( $p=0,026$ ), запальної інфільтрації лейкоцитами і макрофагами ( $p<0,05$ ), атипової реактивної регенерації ( $p<0,001$ ) в умовах експериментального ГП; виявлено активізацію проліферації, посилення регенерації епітеліальних, сполучнотканинних структур підшлункової залози, судин мікроциркуляторного русла, асоційовані із впливом застосованих антиоксидантних препаратів (мексидол, аскорбінова кислота).

2. З'ясовано, що застосування антиоксидантів при експериментальному ГП істотно зменшує рівні продуктів ПОЛ та ПОБ в крові – МДА та БКГ на 12,4% та 39,8% ( $p<0,05$ ) та мінімізує пригнічення активності глутатіонзалежних ензимів – ГПО на 15,7% та ГР еритроцитів на 11,9% в ході розвитку патологічного процесу ( $p<0,05$ ).

3. Визначено, що у хворих на ГП в ранній фазі захворювання спостерігається виражена інтенсифікація процесів ПОЛ та ПОБ із значним нагромадженням маркерів оксидативного стресу: рівень БКГ збільшувався на 48,8% з  $1,03\pm 0,06$  мкмоль/г білка до  $1,87\pm 2,14$ , а МДА – на 30,9% з  $5,30\pm 0,29$  мкмоль/л до  $7,71-7,66$ , що асоціюється зі ступенем тяжкості ССЗВ. У хворих з некротичним ГП на тлі депресії ферментів АОС крові рівні БКГ та МДА були відповідно у 1,4 та 1,5 рази вищим, ніж при набряковій формі захворювання ( $p<0,001$ ).

4. Виявлено, що при набряковій формі ГП застосування аскорбінової кислоти у поєднанні із стандартизованим лікуванням не поступається за ефектом мексидолу, зменшуючи впродовж ранньої (ферментативної) фази рівень МДА та мінімізує декомпенсаторні зміни активності глутатіонзалежної ферментної системи ( $p<0,05$ ). У хворих з НП модуляція оксидативного стресу з

використанням мексидолу сприяє зменшенню проявів ССЗВ, що корелює із зниженням інтенсивності ПОБ ( $r=0,441$ ;  $p=0,035$ ) та ПОЛ ( $r=0,564$ ;  $p=0,005$ ), та менш вираженій депресії функціонального стану глутатіонзалежної АОС ( $p<0,05$ ), ніж застосування аскорбінової кислоти. Встановлено, що модуляція оксидативного стресу зменшує частоту органних порушень до 7-ої доби лікування з 72% до 39,1% при застосуванні мексидолу ( $p=0,022$ ) та до 42,1% при застосуванні аскорбінової кислоти ( $p=0,031$ ).

5. Підвищення сироваткової концентрації МДА  $\geq 3,68$  мкмоль/л (чутливість – 65,9%, специфічність – 60,5%), пригнічення активності ГПО  $\leq 8,49$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка (чутливість – 70,7%, специфічність – 63,2%) та ГР  $\leq 5,18$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка (чутливість – 85,4%, специфічність – 46,5%) до 7-ої доби лікування ГП, асоціюється з підвищенням ризику панкреатичного інфікування, що потребує оперативного втручання, у 2,09; 2,16 і 3,31 рази, відповідно.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При проведенні інтенсивної терапії хворим з гострим панкреатитом, для об'єктивізації ступеня тяжкості стану необхідно застосовувати комплексне обстеження, яке включає: динамічне визначення показників оксидативного стресу (білкові карбонільні групи, малоновий діальдегід) та активності глутатіонзалежних ензимів (глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза еритроцитів).

2. Для диференційної діагностики форми ГП доцільно використовувати БКГ, МДА, ГПО, ГР та СОД.

3. Для медикаментозної корекції оксидативного стресу в ранній фазі гострого панкреатиту всім пацієнтам з набряковою формою захворювання показано включення до складу комплексної терапії антиоксидантів (аскорбінової кислоти або мексидолу), а пацієнтам з некротичним гострим панкреатитом – мексидолу.

4. Доцільним є визначення показників оксидативного стресу та активності системи антиоксидантного захисту крові на 7-му добу з моменту клінічної маніфестації гострого панкреатиту.

5. Пацієнтів з некротичним гострим панкреатитом, у яких на 7-му добу лікування виявленні сироваткові концентрації малонового діальдегіду  $\geq 3,68$  мкмоль/л, глутатіонпероксидази  $\leq 8,49$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка та глутатіонредуктази  $\leq 5,18$  мкмоль НАДФН<sub>2</sub>год/мг білка, доцільно вважати такими, у яких вище ризик розвитку панкреатичного інфікування з необхідністю проведення оперативного втручання.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адаптована клінічна настанова: Гострий панкреатит [Електронний ресурс] / під ред. М. П. Комарова, О. Ю. Усенка, В. П. Притула [та ін.]. – Київ, 2016. – режим доступу : <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Pb4B7QWWVnYJ:www.dec.gov.ua/mtd/obgovor/GP/AKN.doc+&cd=3&hl=uk&ct=clnk&gl=ua>.
2. Алгоритм обследования и лечения больных острым панкреатитом / Г. С. Рыбаков, М. Д. Дибиров, Б. С. Брискин [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2008. – № 4. – С. 20-26.
3. Алгоритм лечения тяжелого острого некротического панкреатита / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, В. Ю. Уваров [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: Материалы XX конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ / отв. ред. В. А. Вишневский. – Донецк, 2013. – С. 165-166.
4. Анализ летальности при остром деструктивном панкреатите / М. Б. Хмара, В. В. Козлов, П. А. Гнилосоу [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 423-423.
5. Андриющенко В. П. Мініінвазивні та традиційні операційні технології в хірургічному лікуванні гострого тяжкого панкреатиту та його ускладнень / В. П. Андриющенко, Д. В. Андриющенко // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 112-113.
6. Андриющенко В. П. Принцип этапности в хирургическом лечении острого панкреатита с использованием миниинвазивных и традиционных операционных технологий / В. П. Андриющенко, Д. В. Андриющенко // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : Материалы XX конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ / отв. ред. В. А. Вишневский. – Донецк, 2013. – 149 с.
7. Андриющенко В. П. Фармакотерапія больового синдрому у хворих на гострий панкреатит / В. П. Андриющенко, Д. В. Андриющенко, В. В. Куновський // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 3. – С. 61-64.
8. Андриющенко Д. В. Новий компонент медикаментозної терапії в

- комплексному лікуванні гострого некротичного панкреатиту / Д. В. Андрющенко, Ю. Ф. Кушта, В. П. Андрющенко // Хірургія України. – 2013. – № 4 (48). – С. 15-20.
9. Антиоксидантная и магнито-лазерная терапия в комплексном лечении больных панкреонекрозом / А. Е. Климов, А. Ю. Корольков, А. В. Рыков [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 5. – С. 18-20.
10. Багдатыев В. Е. Комплексная терапия деструктивного панкреатита, определяющая роль правильного выбора инфузионной терапии (Монографический обзор) / В. Е. Багдатыев, О. А. Гольдина, Ю. В. Горбачевский // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 3. – С. 26-32.
11. Басов Ф. В. Экспериментальное обоснование применения перфторана в лечении острого панкреатита : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.27, 03.00.25 / Басов Федор Валерьевич. – Оренбург, 2008. – 24 с.
12. Березницький Я. С. Стандартизація та уніфікація підходів до діагностики та лікування гострого панкреатиту / Я. С. Березницький, Н. А. Яльченко, М. О. Кутовий / Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 200-204.
13. Бідюк Д. М. Гострий панкреатит: сучасні аспекти хірургічної тактики / Д. М. Бідюк, Ю. С. Лисюк, В. П. Андрющенко // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Т. 19, № 3. – С. 9-10.
14. Брискин Б. С. Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита / Б. С. Брискин // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 63-68.
15. Васильев А. А. Раннее прогнозирование тяжелого острого панкреатита / А. А. Васильев // Украинский журнал хирургии. – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 39-43.
16. Васильев А. А. Роль и место лапаротомии в хирургическом лечении больных с некротическим панкреатитом / А. А. Васильев // Український Журнал Хірургії. – 2011. – № 6 (15). – С. 50-54.
17. Василюк С. М. Значення шкали BISAP для оцінки перебігу гострого біліарного панкреатиту / С.М. Василюк, В. В. Іванина // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2011. – № 2 (41). – С. 36-38.
18. Винник Ю. С. Объективная оценка тяжести больных острым панкреатитом

- с помощью прогностических шкал / Ю. С. Винник, С. В. Миллер, Е. В. Онзуль // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 66, № 6. – С. 13-17.
19. Возможности комплексного лечения острого панкреатита / Я. Г. Колжин, В. В. Хацко, С. В. Межаков [и др.] // Хірургія України. – 2013. – № 4 (48). – С. 321-324.
20. Восстановление детоксикационной способности организма при эндотоксикозе под действием антиоксидантной терапии / А. П. Власов, Н. Д. Бунятян, О. Н. Быханова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – № 1. – С. 51-54.
21. Выбор состава консервативной терапии тяжелого острого панкреатита / Т. И. Тамм, И. Н. Мамонтов, А. Я. Бардюк [и др.] // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – № 1. – С. 126-130.
22. Выбор хирургической тактики при лечении осложненных форм острого панкреатита / Т. И. Тамм, С. Г. Белов, И. Н. Мамонтов [и др.] // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 61-64.
23. Ганжий В. В. Современные методы оценки тяжести острого панкреатита / В. В. Ганжий, И. П. Колесник // Клінічна хірургія. – 2008. – № 8. – С. 47-51.
24. Ганжий В. В. Стандарты лечебно-диагностического алгоритма на этапах развития острого панкреатита / В. В. Ганжий, И. П. Колесник // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 52-58.
25. Годлевський А. І. Оптимізація лікувально-діагностичних та тактичних принципів курації гострого панкреатиту біліарної етіології у хворих з цукровим діабетом / А. І. Годлевський, С. І. Саволук, Я. В. Томашевський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т.18, №1. – С. 210-214.
26. Годлевський А. І. Особливості діагностики та хірургічної тактики при гострому біліарному панкреатиті, ускладненому гострою печінковою недостатністю / А. І. Годлевський, С. І. Саволук, І. М. Вовчук // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 3-4. – С. 78-82.
27. Губергриц Н. Феномен "Запізнювання" у вітчизняній панкреатології: чи

- варто повертатися на півстоліття назад / Н. Губергриц // Ліки України. – 2005. – №10. – С. 62-67.
28. Губергриц Н. Б. Антибиотики в панкреатологии: за и против / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, Ю. А. Загоренко // Клиническая медицина. – 2006. – № 2. – С. 56-61.
29. Дацюк О. І. Порівняльна оцінка гемодинамічного статусу в залежності від перебігу гострого панкреатиту / О. І. Дацюк, І. П. Шлапак // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 2. – С. 134-137.
30. Дєєв В. А. С-реактивний білок і прокальцитонін у хворих на гострий некротичний панкреатит / В. А. Дєєв, І. В. Хом'як, О. С. Прилуцький // Лабораторна діагностика. – 2007. – №3. – С. 11-17.
31. Диагностика и лечение стерильного панкреонекроза / Е. И. Брехов, Е. А. Решетников, А. С. Миронов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2006. – № 9. – С. 31-35.
32. Диагностический алгоритм при остром панкреатите тяжелого течения / С. Н. Кононенко, И. А. Павленко, А. С. Миронов [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2006. – № 9. – С. 36-40.
33. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих : [монографія] / А. І. Годлевський, С. І. Саволук – Вінниця : Нова Книга, 2015. – 232 с.
34. До питання хірургічного лікування гнійно-некротичних ускладнень гострого панкреатиту / О. Є. Каніковський, О. А. Жупанов, В. В. Мосьондз // Український Журнал Хірургії. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 116-119.
35. Дугиева М. З. Клиническая эффективность антиоксидантной терапии в хирургической практике / М. З. Дугиева, З. З. Багдасарова // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 2. – С. 73-76.
36. Ермолов А. С. Патогенетические подходы к диагностике и лечению острого панкреатита / А. С. Ермолов, П. А. Иванов, А. В. Гришин // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2007. – № 5. – С. 4-8.
37. Значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения



- хронического панкреатита и эффективности его лечения / Л. В. Винокурова, О. И. Березина, В. Н. Дроздов [и др.] // Лечащий Врач. – 2011. – № 2. – С. 39-43.
38. Иванов Ю. В. Эффективность мексидола при остром панкреатите / Ю. В. Иванов, С. М. Чудных, А. Г. Мозгалин // Клиническая медицина. – 2002. – Т. 80, № 9. – С. 44-46.
39. Иоффе И. В. Пункции и дренирования жидкостных скоплений у пациентов с острым панкреатитом на фоне метаболического синдрома / И. В. Иоффе, В. П. Потеряхин // Харківська хірургічна школа. – 2014. – № 2 (65). – С. 36-39.
40. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2 т. / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2000. – Т. 2. – 463 с.
41. Капшитарь А. В. Перманентная лапароскопическая блокада круглой связки печени с тиотриазолином в лечении больных со стерильным некрозом / А. В. Капшитарь // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : Материалы XX конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ / отв. ред. В. А. Вишневский. – Донецк, 2013. – С. 179-180.
42. Каримов И. З. Окислительная модификация белков и перекисное окисление липидов в развитии метаболической интоксикации при патологии / И. З. Каримов // Лабораторная диагностика. – 2005. – № 1 (31). – С. 7-13.
43. Ключико Д. А. Сравнение эффективности антиоксидантных препаратов применительно к острому панкреатиту в эксперименте / Д. А. Ключико, В. Е. Корик, С. А. Жидков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – № 9. – С. 11-15.
44. Концепция "обрыва" панкреонекроза – ключ к решению проблемы деструктивного панкреатита / А. Д. Толстой, В. Б. Краснорогов, В. Р. Гольцов [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2001. – Т. 160, № 6. – С. 26-30.
45. Коробко Л. Р. Стан перекисного окислення ліпідів та оксидантної системи при панкреатитах / Л. Р. Коробко // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 2. – С. 58-59.
46. Криворучко И. А. Роль оксида азота и перекисного окисления липидов в патогенезе экспериментального острого панкреатита / И. А. Криворучко, А. А. Федорович // Клінічна хірургія. – 2005. – № 1. – С. 58-62.

47. Крючина Є. А. Стан перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи та вміст мікроелементів при гострому панкреатиті / Є. А. Крючина // Лікарська справа. – 2000. – № 2. – С. 34-37.
48. 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.
49. Лечебно-диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите / Н. Н. Велигоцкий, А. Н. Велигоцкий, С. Э. Арутюнов [и др.] // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 46-48.
50. Лечение больных некротическим панкреатитом / В. В. Бойко, Е. В. Мушенко, А. М. Тищенко [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2014. – № 2 (65). – С. 6-11.
51. Лечение деструктивного панкреатита с использованием малоинвазивных технологий / И. А. Криворучко, С. Н. Балака, Н. А. Сыкал [и др.] // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13 (41). – С. 112-114.
52. Лисагорс И. Л. Применение гипербарической оксигенации как компонента интенсивной терапии при остром панкреатите и ее влияние на гемостаз и интенсивность оксидативного стресса / И. Л. Лисагорс // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 3. – С. 49-53.
53. Литвиненко О. М. Альтернативний метод прогнозування гострого панкреатиту / О. М. Литвиненко, І. В. Гомоляко, А. С. Калюжка // Український Журнал Хірургії. – 2011. – № 2 (11). – С. 45-49.
54. 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.
55. Макарчук В. А. Системи глутатіону крові щурів та морфологічні зміни підшлункової залози в умовах експериментального гострого та хронічного панкреатиту / В. А. Макарчук, Г. О. Ушакова, О. О. Крилова // Укр. біохім. журн. – 2013. – Т. 85, № 1. – С. 71-78.
56. Максим'юк В. В. Перебіг гострого деструктивного панкреатиту у хворих з

- поліморфізмом p34s гена секреторного панкреатичного інгібітору трипсину (spink1) / В. В. Максим'юк, І. Ю. Полянський. // Сучасні медичні технології. – 2011. – №3-4. – С. 214-217.
57. Малоінвазивна хірургія асептичного та інфікованого гострого некротичного панкреатиту / О. Є. Каніковський, В. В. Мосьондз, Л. О. Федорук [та ін.] // Науковий вісник ужгородського університету, серія «Медицина». – 2011. – № 2 (41). – С. 85-88.
58. Маль С. В. О локальной антиоксидантной терапии острого холецистопанкреатита / С. В. Маль, В. В. Шинкаренко // Военно-медицинский журнал. – 2009. – № 10. – С. 67-69.
59. Маль С. В. Об апоптозе при остром панкреатите / С. В. Маль, В. В. Шинкаренко // Военно-медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 71-72.
60. Маль С. В. Преимущество антиоксидантов над ингибиторами протеаз в лечении острого панкреатита и профилактике его осложнений (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.27 / Маль Сергей Владимирович – Ростов на дону, 2007. – 42 с.
61. Межирова Н. М. Патологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Н. М. Межирова, В. В. Данилова, С. С. Овчаренко // Медицина невідкладних станів. – 2011. – № 1-2. – С. 34-40.
62. Мексидол - ефективний засіб антигіпоксичного захисту зони анастомозу при виникненні гострої непрохідності тонкого кишечника / О. В. Лігоненко, В. О. Костенко, І. О. Чорна [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2007. – № 5-6. – С. 29-30.
63. Метаболізм-коригуючі підходи в комплексному хірургічному лікуванні хворих на ускладнений гострий деструктивний панкреатит / Б. С. Запорожченко, П. Т. Муравйов, А. А. Горбунов [та ін.] // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 73-76.
64. Миниинвазивные хирургические технологии в комплексном лечении больных острым панкреатитом на различных этапах его развития / Б. С. Запорожченко, О. Б. Зубков, И. Е. Бородаев [и др.] // Харківська хірургічна школа.

– 2009. – № 2 (33). – С. 101-104.

65. Миронов П. И. Искусственные нейронные сети - новый подход в оценке тяжести и прогноза острого деструктивного панкреатита / П. И. Миронов, И. И. Лутфарахманов // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 1. – С. 11-17.
66. Михеев Ю. А. Экспресс-диагностика острого панкреатита в условиях хирургического стационара у больных сахарным диабетом / Ю. А. Михеев, А. А. Михеев // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2012. – № 2-3. – С. 67-68.
67. Міщенко В. В. Підходи до лікування гострого деструктивного інфікованого панкреатиту / В. В. Міщенко, В. В. Грубник, Р. Ю. Вододюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 112-115.
68. Ничитайло М. Ю. Панкреонекроз. Профілактика інфікування та лікування інфекційних ускладнень / М. Ю. Ничитайло, О. П. Кондратюк, Ю. В. Снопок // Український Журнал Хірургії. – 2009. – № 4. – С. 104-108.
69. Ничитайло М. Ю. Сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та медикаментозну профілактику інфікованого панкреонекрозу / М. Ю. Ничитайло, В. В. Петрушенко, Ю. В. Снопок // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2007 – Т. 11, № 1/2. – С. 446-451.
70. О влиянии антиоксидантов на течение экспериментального панкреатита / А. П. Власов, В. А. Трофимов, И. В. Мишарин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 70, № 3. – С. 25-28.
71. Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноз в хирургии / Ю. М. Гаин, Г. Я. Хулуп, Н. В. Завада [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2005. – 299 с.
72. Окисний стрес при хронічному рецидивуючому панкреатиті / В. В. Бойко, О. М. Песоцький, І. А. Кулик [та ін.] // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 4. – С. 92-95.
73. Оптимизация консервативного компонента в терапии панкреонекроза / А. П. Власов, С. В. Катков, С. Г. Анаскин [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : Материалы XX конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ / отв. ред. В. А. Вишневский. – Донецк, 2013. – 157 с.

74. Оптимизация лечения пациентов с острым панкреатитом в условиях многопрофильного хирургического стационара / Я. С. Березницкий, Р. В. Дука, И. Л. Верхолаз [та ін.] // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 58-60.
75. Орлов Ю. П. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия при критических состояниях / Ю. П. Орлов, В. Т. Долгих // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 1. – С. 73-77.
76. Особенности патогенетического подхода к лечению острого некротического панкреатита / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, В. Ю. Уваров [та ін.] // Український Журнал Хірургії. – 2013. – № 3 (22). – С. 145-149.
77. Особенности регуляции апоптоза иммунокомпетентных клеток крови при остром деструктивном панкреатите / Ю. С. Винник, Д. В. Черданцев, А. Б. Салмина [и др.] // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 37-42.
78. Острые панкреатиты: эпидемиология, этиология, патогенез, интенсивная терапия, хирургическое лечение : [монография] / Л. А. Мальцева, А. Б. Кутовой, Ю. Ю. Кобеляцкий [и др.]. – Дніпропетровськ : ЛізуновПрес, 2014. – 192 с.
79. Острый деструктивный панкреатит как актуальная проблема ургентной абдоминальной хирургии / В. А. Скутова, С. Ю. Абросимов, Ю. Я. Чайковский [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – № 1. – С. 68-70.
80. Острый панкреатит (протоколы диагностика и лечения) / А. Д. Толстой, С. Ф. Багненко, В. Б. Краснорогов [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2005. – № 7. – С. 19-23.
81. Павлинский С. Л. Роль антиоксидантов в лечении и профилактике заболеваний человека / С. Л. Павлинский, С. И. Павлинский // Российский семейный врач. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 65-73.
82. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения (результаты анкетирования хирургических клиник Российской Федерации) / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд [и др.] // Consilium Medicum – 2000. – Т. 2, № 7. – С. 34-39.
83. Перегляд класифікації гострого панкреатиту, прийнятої в Атланті:

- інтернаціональним консенсусом у 2012 р. / І. А. Криворучко, В. М. Копчак, О. Ю. Усенко [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2012. – № 9. – С. 19-24.
84. Перегляд класифікації гострого панкреатиту, що була прийнята в Атланті, інтернаціональним консенсусом в 2012 р. / О. Ю. Усенко, І. А. Криворучко, В. М. Копчак [та ін.] // Архів клінічної медицини. – 2014. – № 2. – С. 127-139.
85. Перепелица А. В. Антиоксиданты в интенсивной терапии хирургических больных / А.В. Перепелица, Л. Т. Киричек // Международный медицинский журнал. – 2007 – Т. 13, № 4. – С. 109-113.
86. Петрушенко В. В. Активність панкреатичних ферментів в умовах раннього гострого експериментального панкреатиту / В. В. Петрушенко // Вісник наукових досліджень. – 2008. – № 2.– С. 50-52.
87. Петрушенко В. В. Апоптоз після імуномодуляції синтетичним ІЛ-2 у хворих на гострий деструктивний панкреатит / В. В. Петрушенко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – № 10 – С. 87-88.
88. Петрушенко В. В. Зміни панкреоцитів при експериментальному гострому панкреатиті / В. В. Петрушенко // Вісник морфології. – 2008 – Т. 14, № 1. – С. 40-42.
89. Пилипенко К. В. Острый панкреатит / К. В. Пилипенко // Журнал практичного лікаря: спеціалізоване інформаційне видання. – 2007. – № 4. – С. 34-36.
90. Подколзин А. А. Система антиоксидантной защиты организма и старение / А. А. Подколзин, А. Г. Мегреладзе, В. И. Донцов // Профилактика старения. – 2000. – № 3. – С. 45-62.
91. Порівняльне вивчення впливу різних антиоксидантів на функціональні показники роботи шлунково-кишкового тракту / С. М. Дроговоз, Т. О. Куценко, М. І. Карташевськ [та ін.] // Ліки. – 2007. – № 1/2. – С. 46-50.
92. Порчук Ю. Д. Променеві методи дослідження в діагностиці гострого панкреатиту / Ю. Д. Порчук // Променева діагностика, променева терапія. – 2006. – № 3. – С. 34-39.
93. Причини післяопераційної летальності при гострому некротичному

панкреатиті / В. О. Сипливий, В. І. Робак, Г. Д. Петренко [та ін.] // Харківська хірургічна школа. – 2014. – № 2 (65). – С. 12-15.

94. Прогностическое значение содержания продуктов липопероксидации в тканях при панкреонекрозе / Д. Б. Демин, В. С. Тарасенко, Д. В. Волков [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2003. – № 5. – С. 47-50.

95. Прогностическое значение состояния прооксидантной и антиоксидантной систем организма у больных со стерильным панкреонекрозом / М. М. Винокуров, В. В. Савельев, Е. С. Хлебный [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 12. – С. 38-43.

96. Васильев А. А. Продленная эпидуральная анестезия как метод профилактики компартмент-синдрома у больных острым тяжелым панкреатитом / А. А. Васильев // Украинский журнал хирургии. – 2010. – № 1. – С. 107-109.

97. Радзиховский А. П. Оценка тяжести состояния больных с перитонитом с использованием модифицированной системы АРАСНЕ II / А. П. Радзиховский, О. Е. Бобров, Н. А. Мендель // Клінічна хірургія. – 1997. – № 9-10. – С. 20-22.

98. Результаты лікування пацієнтів з гострим панкреатитом в умовах багатопрофільного хірургічного стаціонару / Я. С. Березницький, Р. В. Дука, С. Л. Маліновський [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2014. – № 23 (2). – С. 54-61. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo\\_2014\\_23\(2\)\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2014_23(2)_9)

99. Роль клинических и биохимических показателей крови в сочетании с ультразвуковым исследованием в диагностике тяжести острого панкреатита / Т. И. Тамм, И. Н. Мамонтов, А. Я. Бардюк [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : Материалы XX конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ / отв. ред. В.А. Вишневский. – Донецк, 2013. – С. 208-209.

100. Роль клінічних і біохімічних показників крові в прогнозуванні летальності хворих на важкі форми гострого панкреатиту / В. О. Сипливий, В. І. Робак, К. В. Конь [та ін.] // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11 (33). – С. 115-119.

101. Русин В. І. Вибір методів лікування гострого панкреатиту / В. І. Русин, С. С.

Філіп, С. М. Чобей // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 49-52.

102. Сипливий В. А. Объективная оценка тяжести состояния больного и индивидуализированный прогноз при остром панкреатите. Насколько это необходимо? / В. А. Сипливий, Е. А Шаповалов, Д. В. Евтушенко // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2-3. – С. 103.

103. Современные аспекты диагностики и лечения острого панкреатита с использованием апрокала / Бойко В. В., Криворучко И. А., Тищенко А. М. [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2003. – № 3. – С. 61-63.

104. Современные принципы лечения острого панкреатита / В. В. Хацко, А. М. Дудин, А. Е. Кузьменко [и др.] // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13 (41). – С. 180-182.

105. Современные тенденции в лечении деструктивного панкреатита на ранних стадиях / Ю. Стойко, М. Замятин, А. Левчук [и др.] // Врач. – 2007. – № 12. – С. 18-21.

106. Сравнение шкал BISAP, APACHE-II, RANSON`S в прогнозировании тяжести заболевания и летальности при остром панкреатите / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, Т. В. Лубенец [и др.] // Український Журнал Хірургії. – 2011. – № 5 (14). – С. 39-41.

107. Тагожонов З. Ф. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза при остром панкреатите / З. Ф. Тагожонов, В. И. Панченко, Я. Ж. Жолборсов // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 4. – С. 37-40.

108. Тимченко М. Є. Прогнозування розвитку хірургічних ускладнень при оперативних втручаннях / М. Є. Тимченко // Харківська хірургічна школа. – 2014. – № 3 (66). – С. 80-84.

109. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту : (методичні рекомендації) / під ред. П. Д. Фоміна. – Київ, 2012. – 80 с.

110. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при гострому панкреатиті : [Електронний ресурс] / проекту наказу МОЗ України від 15.03.2016. Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20160315\\_2.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160315_2.html).



111. Федоровский В. В. Современная международная классификация острого панкреатита – очередной пересмотр : [Электронный ресурс] / В. В. Федоровский // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. Режим доступа - [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1781](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1781).
112. Филипенко П. С. Влияние ионола и а-токоферола на процессы перекисного окисления липидов в печени собак с острым панкреатитом / П. С. Филипенко, И. С. Салий, Г. В. Потапов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2008. – № 3. – С. 29-31.
113. Филипенко П. С. Перекисное окисление липидов у больных эпидемическим паротитом, осложненным панкреатитом / П.С. Филипенко, И. С. Салий // Клиническая медицина. – 2007. – № 12 – С. 52-54.
114. Хирургическая анатомия поджелудочной железы : [монография] / В. М. Копчак, А. Ю. Усенко, К. В. Копчак [и др.]. – Киев : Аскания, 2011. – 139 с.
115. Хирургическая тактика при остром некротическом панкреатите / П. Г. Кондратенко, М. В. Конькова, А. А. Васильев [та ін.] // Український Журнал Хірургії. – 2013. – № 3 (22). – С. 150-155.
116. Хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту: критерії, що визначають результати лікування / В. О. Сипливий, В. І. Робак, Д. В. Євтушенко [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 136-139.
117. Хірургія : підручник / О. Ю. Усенко, Г. В. Білоус, Г. Й. Путинцева. – 2-ге вид. – Київ : Медицина, 2013. – 416 с.
118. Хомерики С. Г. Фамотидин против окислительного стресса при некоторых заболеваниях пищеварительной системы / С. Г. Хомерики, Н. М. Хомерики, В. Г. Сафронов // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 5. – С. 89-94.
119. Цветкова Я. А. Вплив мексидолу на рівень вільнорадикального перекисного окислення ліпідів і активність антиоксидантних ферментів у щурів в умовах хронічного надходження аміної солі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти / Я. А. Цветкова // Одеський медичний журнал. – 2005. – №5. – С. 40-44.
120. Черноидз А. В. Маркери ендотеріальної дисфункції у діагностиці

ускладненнь важкого панкреатиту / А. В. Черноmidз // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 4 (65) – С. 147-150.

121. Чуклін С. М. Антиоксидаційні ферменти і протеїни у хворих на гострий панкреатит / С. М. Чуклін, І. Ю. Бігальський, О. Б. Гранат // Практична медицина. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 59-66.

122. Чуклін С. М. Комплексна антиоксидаційна терапія у лікуванні хворих на гострий панкреатит / С. М. Чуклін, І. Ю. Бігальський, О. Б. Гранат // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 4. – С. 9-14.

123. Чуклін С. М. Лікування панкреатичної енцефалопатії у хворих на гострий некротичний панкреатит / С. М. Чуклін, І. Ю. Бігальський, О. Б. Гранат // Практична медицина. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 102-106.

124. Чулкин С. Н. Особенности оксидативного стресса и его коррекции в комплексном лечении больных острым панкреатитом / С. Н. Чулкин // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : Материалы XX конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ / отв. ред. В. А. Вишневский. – Донецк, 2013. – С. 218-219.

125. Чуклін С. М. Пероксид водню як показник оксидаційного стресу у хворих на гострий панкреатит / С. М. Чуклін, І. Ю. Бігальський, О. Б. Гранат // Практична медицина. – 2011. – Т.17, № 2. – С. 46-50.

126. Чуклін С. М. Пролонгована внутрішньоартеріальна терапія у лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатит / С. М. Чуклін, І. Ю. Бігальський, О. Б. Гранат // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 4. – С. 23-28.

127. Чуклін С. М. Роль системи глутатіону у хворих на гострий панкреатит / С. М. Чуклін, І. Ю. Бігальський, О. Б. Гранат // Практична медицина. – 2011. – Т.17, № 1. – С. 138-142.

128. Чулкин С. Н. Сосудистые изменения и пролонгированная внутриартериальная терапия в лечении больных острым некротическим панкреатитом / С. Н. Чулкин // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : Материалы XX конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ / отв. ред. В.А. Вишневский. – Донецк, 2013. – С. 219-220.

129. Чуклін С. М. Шляхи пригнічення оксидативного стресу при гострому панкреатиті / С. М. Чуклін, І. Ю. Бігальський, О. Б. Гранат // *Acta Medica Leopoliensia*. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 90-96.
130. Шалимов А. А. Современные тенденции в диагностике и лечении острого деструктивного панкреатита / А. А.Шалимов, М. Е. Ничитайло, А. Н Литвиненко // *Клінічна хірургія*. – 2006. – № 6. – С. 12-20.
131. Шлапак И. П. Острый панкреатит: профилактика и лечение панкреатической инфекции / И. П. Шлапак, Д. Л. Мищенко, Г. А. Васильев // *Клиническая антибиотикотерапия*. – 2004. – № 4. – С. 10-14.
132. Шлапак І. П. Інфузійна терапія як обов'язковий компонент в комплексній терапії хворих на гострий панкреатит / І. П. Шлапак, Д. Л. Міщенко, Н. В. Титаренко // *Укр. хіміотерапевтичний журнал*. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 65-66.
133. Экстракорпоральная детоксикация у больных деструктивным панкреатитом / Н. А. Кузнецов, Г. В. Родоман, Л. А. Лаберко [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова* – 2005. – № 11. – С. 32-36.
134. Эффективность антиоксидантного препарата мексидол в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н. Н. Гаража, Я. Н. Гарус, А. В. Ивашова [и др.] // *Стоматология*. – 2006. – Т. 85, № 6. – С. 19-21.
135. Эффективность различных режимов гепаринотерапии и антиоксидантов у больных деструктивным панкреатитом / И. Н. Пасечник, В. Ю. Рыбинцев, Е.И. Скобелев [и др.] // *Вестник интенсивной терапии*. – 2009. – № 2. – С. 76-81.
136. Яицкий Н. А. Острый панкреатит / Н. А. Яицкий, В. М. Седов, Р. А. Сопия. – Москва : МЕДпресс-информ, 2003. – С. 44-49, 85-109.
137. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome / H. C. van Santvoort, O. J. Bakker, T. L. Bollen [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141, № 4. – P. 1254-1263.
138. A study of the levels of serum malondialdehyde, alpha tocopherol, beta carotene and vitamin c after micronutrient supplementation during alcohol rehabilitatio / R. K. Sameer, K. P. Ravindra, C. Y. Dhume [et al.] // *Journal of the Indian Society of Toxicology*. – 2010. – Vol. 6, № 1. – P. 29-34.

139. Abdominal compartment syndrome is an early, lethal complication of acute pancreatitis / B. Boone, A. Zureikat, S. J. Hughes [et al.] // *Am. Surg.* – 2013. – Vol. 79, № 6. – P. 601-607.
140. Acute lung injury in patients with severe acute pancreatitis / H. Lei, W. Minghao, Y. Xiaonan [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 24, № 6. – P. 502-507.
141. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis [Electronic resource] / S. Tenner, J. Baillie, J. De Witt [et al.] // *The American Journal of gastroenterology.* – 2013. – Mode of access : [http://gi.org/wp-content/uploads/2013/09/ACG\\_Guideline\\_AcutePancreatitis\\_September\\_2013.pdf](http://gi.org/wp-content/uploads/2013/09/ACG_Guideline_AcutePancreatitis_September_2013.pdf).
142. Anand N. Modern management of acute pancreatitis / N. Anand, J. H. Park, B. U. Wu // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 41, № 1. – P. 1-8.
143. Antioxidant activity of simvastatin prevents L-arginine-induced acute toxicity of pancreas / I. I. Matalka, N. M. Mhaidat, L. A. Fatlawi [et al.] // *International Journal Physiology, Pathophysiology and Pharmacology.* – 2013. – Vol. 5, №2. – P. 102-108.
144. Antioxidant Inhibits HMGB1 Expression and Reduces Pancreas Injury in Rats with Severe Acute Pancreatitis / Z. W. Zhang, Q. Y. Zhang, M. T. Zhou [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2529-2536.
145. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: A systematic review / S. S. M. Monfared, H. Vahidi, A. H. Abdolghaffari [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 36, № 15. – P. 4481-4490.
146. Biradar S. Screening of Natural Antioxidants by using L-Arginine induced acute Pancreatitis Model / S. Biradar, B. Veeresh // *International Journal of Drug Development & Research.* – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 284-297.
147. Bone R. C. A personal experience with SIRS and MODS / R. C. Bone // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 24, № 8. – P. 1417-1418.
148. Bradley E. L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis (Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992) / E. L. Bradley 3rd // *Archives of Surgery.* – 1993. – Vol. 128, № 5. – P. 586-590.
149. Chauhan S. S. Antioxidants as Adjunctive Therapy for Pain in Chronic

- Pancreatitis / S. S. Chauhan, D. S. Pannu, C. E. Forsmark // *Practical gastroenterology*. – 2012. – № 103. – P. 42-49.
150. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut*. – 2013. – № 62. – P. 102-111.
151. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis [Electronic resource] / A. K. Khanna, S. Meher, S. Prakash [et. al.] // *HPB Surgery*. – 2013. – Article ID 367581. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/367581>.
152. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis / J. H. Cho, T. N. Kim, H. H. Chung [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 2387-2394.
153. De Dios I. Inflammatory role of the acinar cells during acute pancreatitis / I. De Dios // *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 15-20.
154. De Waele J. Acute pancreatitis / J. De Waele // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 189-195.
155. Do the Changes in the Serum Levels of IL-2, IL-4, TNF $\alpha$ , and IL-6 Reflect the Inflammatory Activity in the Patients with Post-ERCP Pancreatitis? [Electronic resource] / G. Kilciler, U. Musabak, S. Bagci [et. al.] // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2008. – Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1155/2008/481560>.
156. Dynamic nature of organ failure in severe acute pancreatitis: the impact of persistent and deteriorating organ failure / R. B. Thandassery, T. D. Yadav, U. Dutta [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2013. – Vol. 15, № 7. – P. 523-528.
157. Effect of Ageing on Systemic Inflammatory Response in Acute Pancreatitis [Electronic resource] / M. C. C. Machado, A. M. M. Coelho, L. A. C. D'Albuquerque [et. al.] // *International Journal of Inflammation*. – 2012. – Article ID 270319. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2012/270319>.
158. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a

randomized controlled trial / P. Xue, L. H. Deng, Z. D. Zhang [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 11. – P. 118-131.

159. Effect of antioxidant therapy on hospital stay and complications in patients with early acute pancreatitis: A randomized controlled trial / S. Javvaji, B. Payal, S. Namrata [et al.] // *Tropical Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 201-206.

160. Effects of infliximab on bacterial translocation in experimental acute necrotizing pancreatitis / A. Sezai, I. A. Turan, U. Bulent [et al.] // *Indian Journal of Medical Research.* – 2012. – № 135. – P. 656-661.

161. Effects of micronutrient status on oxidative stress and exocrine pancreatic function in patients with chronic pancreatitis / B. N. Girish, K. Vaidyanathan, G. Rajesh [et al.] // *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics.* – 2012. – Vol. 49. – P. 386-391.

162. Effect of probiotics on the severity of experimental acute pancreatitis / M. A. T. Muftuoglu [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 60, № 4. – P. 464-468

163. Effects of trimetazidine in acute pancreatitis induced by L-arginine / A. Yenicierioglu, Z. Cetinkaya, M. Girgin [et al.] // *Canadian Journal of Surgery.* – 2013. – Vol. 56, №. 3. – P. 175-179.

164. Endothelial nitric oxide synthase is protective in the initiation of caerulein-induced acute pancreatitis in mice / M. J. Di Magno, J. A. Williams, Y. Hao [et al.] // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology.* – 2004. – № 287. – P. G80-G87.

165. Esrefoglu M. Experimental and clinical evidence of antioxidant therapy in acute pancreatitis / M. Esrefoglu // *World Journal of Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 18, № 39. – P. 5533-5541.

166. Evidence of oxidative stress development in pancreatic cells of rats with chronically suppressed gastric acid secretion / T. Borodina, K. Dvorshchenko, S. Vakal [et al.] // *Біологія.* – 2013. – № 2. – С. 27-31.

167. Expression of oxidative stress-responsive genes and cytokine genes during caerulein-induced acute pancreatitis / K. Fu, M. P. Sarras Jr, R. C. De Lisle [et al.] // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology.* – 1997. – Vol. 273. – P. G696-G705.

168. Generation of nitric oxide and reactive oxygen species by neutrophils and monocytes from septic patients and association with outcomes / S. S. Santos, M. K. Brunialty, O. Rigato [et al.] // *Shock*. – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 18-23.
169. Goldacre M. J. Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality / M. J. Goldacre, S. E. Roberts // *BMJ*. – 2004. – Vol. 328. – P. 1466-1469.
170. Greer S. E. Acute pancreatitis and critical illness: a pancreatic tale of hypoperfusion and inflammation / S. E. Greer, K. W. Burchard // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, № 5. – P. 1413-1419.
171. Gu W. J. Antioxidant supplementation for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / W. J. Gu, C. Y. Wei, R. X. Yin // *Nutrition journal*. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 23.
172. Gukovskaya A. S. Autophagy and pancreatitis / A. S. Gukovskaya, I. Gukovsky // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2012. – № 303. – P. G993-G1003.
173. Hydrogen-rich saline reduces the oxidative stress and relieves the severity of trauma-induced acute pancreatitis in rats / J. Ren, Z. Luo, F. Tian [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg*. – 2012. – Vol. 72, № 6. – P. 1555-1561.
174. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis [Electronic resource] / Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // *Pancreatology*. – 2013. – Vol. 13. – Mode of access : [http://www.american-pancreatic-association.org/images/stories/IAP-APA\\_Evidence-based\\_Guidelines\\_Management\\_Acute\\_Pancreatitis\\_-\\_Pancreatology\\_2013.pdf](http://www.american-pancreatic-association.org/images/stories/IAP-APA_Evidence-based_Guidelines_Management_Acute_Pancreatitis_-_Pancreatology_2013.pdf).
175. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 2: Complications of acute pancreatitis / A. Türkvatan, A. Erden, M. A. Türkoğlu [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging*. – 2015. – Vol. 96, № 2. – P. 161-169.
176. Immunoinflammatory Response in Critically Ill Patients: Severe Sepsis and/or Trauma [Electronic resource] / M. Surbatovic, M. Veljovic, J. Jevdjic [et. al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – Article ID 362793. – Mode of access :

<http://dx.doi.org/10.1155/2013/362793>.

177. Improved Outcome of Severe Acute Pancreatitis in the Intensive Care Unit [Electronic resource] / P. Pavlidis, S. Crichton, J. Lemmich [et. al.] // *Critical Care Research and Practice*. – 2013. – Article ID 897107. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/897107>.

178. Individual patient data meta-analysis of organ failure in acute pancreatitis: protocol of the PANCREA II study / S. L. Das, G. I. Papachristou, T. De Campos [et al.] // *JOP*. – 2013. – Vol. 14, № 5. – P. 475-483.

179. Inflammatory cells regulate p53 and caspases in acute pancreatitis / Y. Nakamura, J. H. Do, J. Yuan [et.al.] // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2010. – № 298. – P. G92-G100.

180. Influence of non-enzymatic antioxidants on antioxidation status in acute haemorrhagic necrotizing pancreatitis in rat / A. Marciniak, K. Lutnicki, E. Szpringer [et al.] // *Bull. Vet. Inst. Pulawy*. – 2005. – № 49. – P. 133-139.

181. Inhibition of acinar apoptosis occurs during acute pancreatitis in the human homologue F508 cystic fibrosis mouse / J. M. DiMagno, S. H. Lee, C. Owyang [et.al.] // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2010. – № 299. – P. G400-G412.

182. Interaction of complement and leukocytes in severe acute pancreatitis: potential for therapeutic intervention / W. Hartwig, M. Klafs, M. Kirschfink [et.al.] // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2006. – № 291. – P. G844-G850.

183. Interventions for Necrotizing Pancreatitis. An Overview of Current Approaches / G. Trikudanathan, M. Arain, R. Attam [et al.] // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 463-475.

184. Interventions for Necrotizing Pancreatitis. Summary of a Multidisciplinary Consensus Conference / M. L. Freeman, J. Werner, H. C. Van Santvoort [et al.] // *Pancreas*. – 2012. – Vol. 41. – P. 1176-1194.

185. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis / M. Sekimoto, T. Takada,



- Y. Kawarada [et. al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Surgery. – 2006. – № 13. – P. 10-24.
186. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis / M. Hirota, T. Takada, Y. Kawarada [et.al.] // Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery. – 2006. – № 13. – P. 33-41.
187. Kylanpaa L. The Clinical Course of Acute Pancreatitis and the Inflammatory Mediators That Drive It [Electronic resource] / L. Kylanpaa, Z. Rakonczay Jr., D. A. O'Reilly // International Journal of Inflammation. – 2012. – Article ID 360685. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2012/360685>
188. Lankisch P. G. Natural course of acute pancreatitis: what we know today and what we ought to know for tomorrow / P. G. Lankisch // Pancreas. – 2009. – Vol. 38, № 5. – P. 494-498.
189. Liver lipid peroxidation and antioxidant capacity in cerulein-induced acute pancreatitis / K. Batcioglu, M. Gul, A. B. Uyumlu [et al.] // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2009. – Vol. 42, №9. – P. 776-782.
190. Loss of parietal cell superoxide dismutase leads to gastric oxidative stress and increased injury susceptibility in mice / M. K. Jones, E. Zhu, E. V. Sarino [et.al.] // American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2011. – № 301. – P. G537-G546.
191. Lourdes R. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Pancreatitis: Effect of Antioxidant Therapy / R. Lourdes, D. V. Nosratola, I. Hirohito // Pancreatic Diseases Therapy. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 112-116.
192. Lowe M. E. Nutritional advice for prevention of acute pancreatitis: review of current opinion / M. E. Lowe, W. A. Sevilla // Nutrition and Dietary Supplements. – 2012. – № 4. – P. 71-81.
193. Madhav B. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis / B. Madhav // American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2004. – № 286. – P. G189-G196.
194. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis / F. Yi, L. Ge, J Zhao [et al.] // Intern. Med. – 2012. – Vol. 51, № 6. – P. 523-530.

195. Mitochondrial Pathway of  $\alpha$ -Tocopheryl Succinate-Induced Apoptosis in Human Epidermoid Carcinoma A431 Cells / M. A. Savitskaya, M. S. Vildanova, O. P. Kisurina-Evgenieva [et al.] // *Acta Naturae*. – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 88-94.
196. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of complex clinical outcome / J. C. Marshall, D. J. Cook, N. V. Christou [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 1638-1652.
197. Munigoti S. P. Hypertriglyceridaemia, LPL Deficiency and Pancreatitis / S. P. Munigoti, A. Rees // *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. – 2011. – Vol. 3, № 11. – P. 107-112.
198. Oxidant stress-induced liver injury in vivo: role of apoptosis, oncotic necrosis, and c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase activation / J. Y. Hong, M. Lebofsky, A. Farhood [et.al.] // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2009. – № 296. – P. G572-G581.
199. Oxidative stress-induced posttranslational modification of TRPV1 expressed in esophageal epithelial cells / E. Kishimoto, Y. Naito, O. Handa [et.al.] // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2011. – № 301. – P. G230-G238.
200. Oxygen transport and mitochondrial function in septic shock, cardiogenic shock and hypoxemia / T. Regueira, S. Djafarzadeh, S. Brandt [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2012. – Vol. 56, № 7. – P. 846-859.
201. Pancreatic tissue perfusion in experimental acute pancreatitis / P. J. Kinnala, K. T. Kuttilla, J. M. Gronroos [et al.] // *Eur. J. Surg.* – 2001. – Vol. 167, № 9. – P. 689-694.
202. Pezzilli R. Pharmacotherapy for acute Pancreatitis / R. Pezzilli // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2009 – Vol. 18, № 10. –P. 2999-3014.
203. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review / C. J. Yang, J. Chen, A. R. Phillips [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2014. – Vol. 46, № 5. – P. 446-451.
204. Preventive effects of enoxaparin and hesperidin in cerulein-induced acute pancreatitis in rats / F. N. Köksoy, Y. Yankol, S. E. Oran [et al.] // *Turk. J. Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 24, № 6. – P. 495-501.

205. Probiotics enhance pancreatic glutathione biosynthesis and reduce oxidative stress in experimental acute pancreatitis / F. Lutgendorff, L. M. Trulsson, L. P. van Minnen [et. al.] // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2008. – № 295. – P. G1111-G1121.
206. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients // N. Layios, B. Lambermont, J. L. Canivet [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40, № 8. – P. 2304-2309.
207. Protective Action of Antioxidants on Hepatic Damage Induced by Griseofulvin [Electronic resource] / M. del C. Martinez, S. G. Afonso, A. M. Buzaleh [et. al.] // *Scientific World Journal*. – 2014. – Article ID 982358. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/982358>.
208. Protective Effect of Melatonin on Acute Pancreatitis [Electronic resource] / J. Jaworek, J. Szklarczyk, A. K. Jaworek [et. al.] // *International Journal of Inflammation*. – 2012. – Art. ID 173675. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2012/173675>.
209. Protective roles of redox-active protein thioredoxin-1 for severe acute pancreatitis / S. Ohashi, A. Nishio, H. Nakamura [et.al.] // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2006. – № 290. – P. G772-G781.
210. Qihui C. Clinical Study on Acute Pancreatitis in Pregnancy in 26 Cases [Electronic resource] / C. Qihui, Z. Xiping, D. Xianfeng // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2012. – Article ID 271925. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2012/271925>.
211. Raffaele P. Pharmacotherapy for acute Pancreatitis / P. Raffaele // *Expert Opinion Pharmacotherapy*. – 2009. – Vol. 10, № 18. – P. 2999-3014.
212. Robles L. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Pancreatitis: Effect of Antioxidant Therapy / L. Robles, N. D. Vaziri, H. Ichii // *Pancreatic Diseases Therapy*. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 112.
213. Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis / B. K. Park, J. B. Chung, J. H. Lee [et al.] // *World J. Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 9, №10. – P. 2266-2269.
214. Safety and Efficacy of Vitamin-based Antioxidant Therapy in Patients with

- Severe Acute Pancreatitis: A Randomized Controlled Trial / D. Bansal, A. Bhalla, D. K. Bhasin [et al.] // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 174-179.
215. Serum Profiles of C-Reactive Protein, Interleukin-8, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Patients with Acute Pancreatitis [Electronic resource] / M. K. Digalakis, I. E. Katsoulis, K. Biliri [et. al.] // *HPB Surgery*. – 2009. – Article ID 878490. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2009/878490>.
216. Soluble complement receptor 1 preserves endothelial barrier function and microcirculation in postischemic pancreatitis in the rat / E. von Dobschuetz, O. Bleiziffer, S. Pahernik [et.al.] // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2004. – № 286. – P. G791-G796.
217. Soluble E-Cadherin: An Early Marker of Severity in Acute Pancreatitis [Electronic resource] / A. Sewpaul, J. J. French, T. K. Khoo [et. al.] // *HPB Surgery*. – 2009. – Article ID 397375. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2009/397375>.
218. Spanier B. W. M. Enteral Nutrition and Acute Pancreatitis: A Review [Electronic resource] / B. W. M. Spanier, M. J. Bruno, E. M. H. Mathus-Vliegen // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2011. – Article ID 857949. – Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/857949>.
219. Surgical management of pancreatic necrosis: towards lesser and later / M. T. Cheung, W. H. Li, P. C. Kwok [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci*. – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 338-344.
220. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis / M. S. Petrov, B. P. Loveday, R. D. Pylypchuk [et al.] // *Br. J. Surg*. – 2009. – Vol. 96, № 11. – P. 1243-1252.
221. Systemic Oxidative Stress and Conversion to Dementia of Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment [Electronic resource] / C. Cervellati, A. Romani, D. Seripa [et. al.] // *BioMed Research International*. – 2014. – Article ID 309507. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/309507>.
222. Tauroursodeoxycholic acid reduces endoplasmic reticulum stress, acinary cell damage and systemic inflammation in acute pancreatitis / E. Seyhun, A. Malo, C.

Schäfer [et.al.] // American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2011. – № 301. – P. G773-G782.

223. Thalidomide inhibits adhesion molecules in experimental acute pancreatitis-associated lung injury / L. Peng, H. Y. Li, S. S. Ji [at al.] // Drug development research. – 2015. – № 76. – P. 24-30.

224. The lesser known form of natural vitamin E / P. Viren, R. Cameron, K. Savita [et al.] // Indian Journal of Experimental Biology. – 2011. – Vol. 49. – P. 732-738.

225. The Predictivity of Serum Biochemical Markers in Acute Biliary Pancreatitis [Electronic resource] / B. Gungor, K. Caglayan, C. Polat [et. al.] // ISRN Gastroenterology. – 2011. – Art. ID 279607. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.5402/2011/279607>.

226. The Role of IL-6, 8, and 10, sTNFr, CRP, and Pancreatic Elastase in the Prediction of Systemic Complications in Patients with Acute Pancreatitis [Electronic resource] /E. Fisic, G. Poropat, L. Bilic-Zulle [et. al.] // Gastroenterology Research and Practice. – 2013. – Art. ID 282645. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/282645>

227. The use of antibiotics for acute pancreatitis: is there a role? / H. G. Beger, F. Gausauge, B. Poch [et al.] // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 101-107.

228. Thoracic epidural bupivacaine attenuates inflammatory response, intestinal lipid peroxidation, oxidative injury and mucosal apoptosis induced by mesenteric ischemia/reperfusion / N. Bedirli, N. Akyurek, O. Kurtipek [et al.] // Anesth. Analg. – 2011. – Vol. 113, № 5. – P. 1226-1232.

229. Tsuji Yoshihisa. Pancreatic Perfusion CT in Early Stage of Severe Acute Pancreatitis [Electronic resource] /Y. Tsuji, N. Takahashi, C. Tsutomu // International Journal of Inflammation. – 2012. – Article ID 497386. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2012/497386>.

230. Turner R. Acute Pancreatitis is a Chronic Disease [Electronic resource] / R. Turner // Pancreatic Disorder and Therapy. – 2013. – Vol. 3, № 2. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.4172/2165-7092.1000118>.

231. Urinary biomarker of oxidative stress correlating with outcome in critically septic patients / T. C. Hsia, W. E. Cheng, C. M. Shih [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33, № 8 – P. 1468-1472.
232. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction / failure in intensive care unit : results, prospective stude / J. L. Vincent, A. de Mendonça , F. Cantraine [et al.] // *Ibid.* – 1998. – Vol. 26, № 5. – P. 1793-1800.
233. Variations in the levels of oxidative stress and antioxidants during early acute pancreatitis / S. Thareja, P. Bhardwaj, J. Sateesh [et al.] // *Tropical Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 26-31.
234. Wong L. L. Prevention of post-ERCP pancreatitis / L. L. Wong, H. H. Tsai // *World Journal Gastrointestinal Pathophysiology.* – 2014. – Vol.5, № 1. – P. 1-10.