

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

*Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису*

ЗАЦЕРКОВНА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА

УДК 616-37-002.4-036.11-089

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ**

14.01.03 – хірургія

22 – Охорона здоров'я; 222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.М. Зацерковна

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Іщейкін Костянтин Євгенович, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2019

АНОТАЦІЯ

Зацерковна О.М. Патогенетичне обґрунтування ефективності антибактеріальної терапії гострого панкреатиту (експериментально-клінічне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія» (22 – Охорона здоров'я; 222 – Медицина). – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2019.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 05.600.01 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України», Вінниця, 2019.

Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел.

У вступі обґрунтовано актуальність теми дослідження, сформульовано мету, завдання, об'єкт та методи дослідження, наведено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, зв'язок роботи з науковими темами та особистий внесок здобувача, а також вказано де апробовані та опубліковані основні результати дисертації.

У розділі 1 наведено огляд літератури, що стосується теми дисертації та визначено проблеми, які потребують вирішення.

У розділі 2 наведено характеристику об'єктів та методів дослідження. Робота носить експериментально-клінічний характер, що зумовлено завданнями, частину з яких можна було виконати тільки в умовах експерименту. Експериментальний розділ роботи проводили експериментальне дослідження запропонованої моделі гострого панкреатиту на 30 лабораторних щурах обох статей масою 150-200 грам, які були розподілені на три групи: дослідна (n=12), контрольна (n=12), щурі-донори підшлункової залози (n=6). З метою забезпечення спорожнення шлунку, перед

дослідами тварини залишалися на 12 годин без доступу до їжі, але із вільним доступом до води. Всі досліди проводилися в умовно стерильних умовах під кетаміновим наркозом із розрахунку 0,22 мл на 100 грам маси тіла піддослідної тварини. Для отримання фільтрату гомогенату підшлункової залози виконували прижиттєвий забір тканини підшлункової залози у щура-донора, який гомогенізували із додаванням буферного розчину. Якісно (біуретова реакція) та кількісно (методика Ерлангера-Шатернікова) підтверджували наявність активного трипсину та амілази (реакція із крохмалем та реактивом Люголя) у фільтраті гомогенату. Отриманий фільтрат ін'єкційно вводили щурам дослідної групи інтраопераційно по ходу протока підшлункової залози в 3-5 точках у об'ємі, який розраховували індивідуально, виходячи із необхідної дози трипсину 25 мг/кг, що складало 0,075–0,1 мл (рис. 1). Щурі контрольної групи не піддавалися оперативному втручанню. На 1, 3, 7 та 14 добу експерименту оцінювали результати досліду макроскопічно, мікроскопічно та за результатами біохімічного дослідження (кількісне визначення амілази сечі).

На другому етапі дослідження проводилась оцінка інтенсивності розвитку імунної відповіді і функціонально-метаболічної активності нейтрофілів периферичної крові.

У якості антигенів в дослідах використовувалися еритроцити барана (ЕБ), які вводили внутрішньочеревно одноразово з розрахунку 2×10^9 клітин на 1 кг маси тіла. Виразність гуморального імунної відповіді оцінювали на п'яту добу після імунізації шляхом визначення в селезінці числа антитілоутворюючих клітин (АУК) і розеткоутворюючих клітин (РУК). Гіперчутливість сповільненого типу (ГСТ) у щурів індукували внутрішньоочеревинним введенням 10^9 ЕБ в 0,5 мл 0,15 М розчину натрію хлориду (сенсibiliзуюча доза). Через 4 доби в подушечку стопи правої лапки вводили 10 ЕБ в 0,4 мл фізрозчину (роздільна доза). Через 24 год виділяли регіонарний (за місцем введення ЕБ) і контрлатеральний підколінно-м'язовий лімфовузли. Про виразність ГСТ судили за різницею мас регіонарного і

контрлатерального лімфатичних вузлів (РМЛ) і за різницею кількості в них каріоцитів (РКМ).

Полінуклеари виділяли з крові в розчині трилону Б, розведенням культурального середовища за допомогою фіколл-верографіна ($d = 1, 077$). Фагоцитарну активність нейтрофілів крові оцінювали по фагоцитарному індексу (ФІ, відсоток фагоцитуючих з 100 підрахованих нейтрофілів), фагоцитарному числу (ФЧ, середня кількість спожитих частинок латексу на один фагоцит) і індексу активності фагоцитозу (ІАФ).

Кисневу активність нейтрофілів визначали за реакцією відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест). Вміст імуноглобулінів класів М, G, А і секреторного імуноглобуліна А визначали методом радіальної імунодифузії.

В основу клінічного дослідження покладено аналіз лікування 86 хворих з ГП відділення абдомінальної хірургії ВОКЛ ім. М.І. Пирогова у віці від 35 до 55 років. Група контролю складала 48 здорових донорів-добровольців того ж віку. Клінічний діагноз встановлювали на підставі скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного і лабораторного обстеження, параклінічних даних (УЗД, ФГДС, оглядової рентгенографії органів черевної порожнини).

В основу клінічного дослідження покладено аналіз лікування 86 хворих з ГП відділення абдомінальної хірургії ВОКЛ ім. М.І. Пирогова у віці від 35 до 55 років. Група контролю складала 48 здорових донорів-добровольців того ж віку. Клінічний діагноз встановлювали на підставі скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного і лабораторного обстеження, параклінічних даних (УЗД, ФГДС, оглядової рентгенографії органів черевної порожнини).

Всі хворі були розділені на 2 групи рандомізовані за статтю, віком і проведеним лікуванням.

І група - склали пацієнти, які отримували стандартизоване лікування згідно протоколу (спазмолітики, анальгетики, гістамінові блокатори, і інфузійна терапія);

II група - пацієнти, які в складі комплексного лікування додатково отримували фторхінолони. Та група контролю.

Також проводилась оцінка імунного статусу. В роботі досліджено імунний статус хворих і здорових осіб за допомогою наборів тестів I і II рівнів по Р.В. Петрову. Фенотип лімфоцитів визначався методом імуноферментного аналізу за допомогою моноклональних антитіл (ТОВ «Сорбент») до структур CD3 (загальні Т-лімфоцити), CD22 (В-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери), CD8 (цитотоксичні клітини), CD16 (NK-клітини), CD25 (rIL-2).

Вміст імуноглобулінів класів М, G, А і секреторного імуноглобуліна А визначали методом радіальної імунодифузії, використовуючи діагностичний набір ТОВ НВЦ «Медична імунологія».

Кількісна оцінка рівнів ФНПа, ІЛ-1а, ІЛ-6, ІЛ-4 в сироватці крові проводилась за допомогою набору реагентів PгоСоп (ТОВ «Протеїновий контур») методом твердофазного імуноферментного аналізу.

У розділі 3 описано оцінку ефективності запропонованої експериментальної моделі гострого панкреатиту. Встановлено зміни імунної реактивності і функціональної активності нейтрофілів в умовах експериментального гострого панкреатиту. Проведено корекцію імунних порушень антибіотиками в умовах експериментального гострого панкреатиту.

У розділі 4 встановлено, що використання ципрофлоксацину нормалізувало в крові кількість лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів, індекси знижувалися ЛІ і ІСЛ, при цьому зберігався помірний моноцитоз.

При вивченні впливу даної схеми лікування на утримання імунофенотипованих лімфоцитів встановлено, що її використання нормалізувало всі змінені показники Т-ланки імунітету (CD3-45,2±4,9(p<0,05), CD4-51,30±3,7(p<0,05), CD8-30,1±4,1 (p<0,05), CD16-12,1±1,3(p<0,05), CD25-9,0±0,4 (p<0,05)). Щодо гуморальної ланки імунітету спостерігаються наступні зміни: нормалізація вмісту CD22-лімфоцитів - 14,0±1,0 (p<0,05),

концентрації sIgA- $106,1 \pm 41,2$ ($p < 0,05$), та часткова корекція вмісту IgG- $784,3 \pm 93,3$ ($p < 0,05$) і IgA- $682,5 \pm 198,5$ ($p < 0,05$).

Включення ципрофлоксацину в комплексне лікування нормалізує концентрацію цитокінів (ІЛ-1, ФНП, ІЛ-6 та ІЛ-4), але не впливає на вміст С3 і С4 компонентів комплементу, нормалізує показники фагоцитарної, так і киснезалежної активності нейтрофілів периферичної крові, крім ФЧ.

Крім цього, стандартизована терапія, що включає ципрофлоксацин, нормалізує концентрацію МДА і збільшує активність каталази в сироватці крові.

При інтегральній оцінці показників, що характеризують стан тяжкості хворих гострим панкреатитом до і після лікування виявлено що до лікування у 35% хворих стан було оцінено як важкий, у 30% – середнього ступеня тяжкості, після традиційного лікування хворих в тяжкому стані не було, у 25% пацієнтів стан оцінювався як середньої ступені важкості, після застосування ципрофлоксацину пацієнтів зі станом середньої ступеня тяжкості було 5%, стан решти пацієнтів було оцінено як задовільний.

За допомогою матриці множинних кореляцій нами був оцінений зв'язок між змінами показників оцінки тяжкості стану хворих і лабораторними показниками на тлі проведених схем лікування. Виявлена позитивна кореляційна залежність між змінами кількості В-лімфоцитів, концентрації ІЛ-1в, ФНПа, ІЛ-6, ІЛ-4, МДА, АГП і всіма клінічними критеріями (вираженість больового синдрому, блювоти, перитонеальних симптомів, іктеричність склер, частоти пульсу, ступені здуття живота і розмірів підшлункової залози), тоді як між вмістом CD16-лімфоцитів, концентрацією С3 і С4 компонентів комплементу і критеріями оцінки ступеня тяжкості стану - негативний кореляційний взаємозв'язок. Позитивний взаємозв'язок між змінами концентрації IgG та больовим синдромом, вираженістю перитонеальних симптомів, забарвленням шкірних покривів і частотою пульсу. З показників ФМА нейтрофілів периферичної крові виявлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між показниками НСТ-сп. і частотою пульсу.

Таким чином, використання ципрофлоксацину в комплексній фармакотерапії ГП дозволяє досить максимально ефективно нормалізувати стан імунної системи, цитокінового і антиоксидантного статусів.

Проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів.

Ключові слова: гострий панкреатит, гуморальна імунна система, експериментальний гострий панкреатит, функціонально-метаболічна активність нейтрофілів, імунна відповідь.

ANNOTATION

Zatserkovna O. M. Pathogenetic substantiation of the effectiveness antibacterial therapy for acute pancreatitis (experimental study).

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in the specialty 14.01.03 "Surgery". - Vinnitsa National Medical University. WE. Pirogov, Vinnytsia, 2019.

The defense will be held in the specialized scientific council D 05.600.01 Vinnitsa National Medical University named after NI. Pirogov Health Ministry of Ukraine ”, Vinnitsa, 2019.

The dissertation consists of introduction, four chapters, analysis and generalization of results of research, conclusions, practical recommendations, the list of used literature sources.

The introduction substantiates the relevance of the research topic, formulates the purpose, objectives, object and methods of the research, presents the scientific novelty, practical significance of the results obtained, the connection of work with scientific topics and personal contribution of the applicant, as well as indicates where the main results of the dissertation are tested and published.

Section 1 provides an overview of the literature on the topic of the thesis and identifies the problems that need to be addressed.

Section 2 describes the characteristics of objects and methods of study. The work is experimental and clinical in nature, which is caused by tasks, some of which could be performed only in the experimental conditions. The experimental section of the work was an experimental study of the proposed model of acute pancreatitis on 30 laboratory rats of both sexes weighing 150-200 grams, which were divided into three groups: research (n = 12), control (n = 12), pancreatic donor rats (n = 6). In order to ensure gastric emptying, animals were left without food before access, but with free access to water, before the experiments. All experiments were performed under conditionally sterile conditions under ketamine anesthesia at the rate of 0.22 ml per 100 grams of body weight of the test animal. To obtain the

pancreatic homogenate filtrate, a lifetime pancreatic tissue sampling was performed in a rat donor, homogenized with the addition of a buffer solution. Qualitatively (biuret reaction) and quantitatively (Erlanger-Shaternikov method) confirmed the presence of active trypsin and amylase (reaction with starch and Lugol reagent) in the homogenate filtrate. The resulting filtrate was injected into the rats of the study group intraoperatively in the course of the pancreatic duct at 3-5 points in a volume that was calculated individually based on the required trypsin dose of 25 mg / kg, which was 0.075-0.1 ml (Fig. 1). The rats of the control group were not subjected to surgery. On days 1, 3, 7 and 14 of the experiment, the results of the experiment were evaluated macroscopically, microscopically and by the results of biochemical study (quantitative determination of urine amylase).

In the second stage of the study, the intensity of the development of the immune response and the functional and metabolic activity of peripheral blood neutrophils were evaluated.

As antigens in experiments were used ram erythrocytes (EB), which were injected intraperitoneally once at the rate of 2×10^9 cells per 1 kg of body weight. The expressiveness of the humoral immune response was evaluated on the fifth day after immunization by determining in the spleen the number of antibody-forming cells (AUC) and rosette-forming cells (RUC). Slow-type hypersensitivity (HRT) in rats was induced by intraperitoneal injection of 10^9 EC in 0.5 ml of 0.15 M sodium chloride solution (sensitizing dose). After 4 days in the foot pad of the right paw was injected 10 EB in units of ml saline solution (dose resolution). After 24 h, regional (at the site of EB) and contralateral popliteal-muscular lymph nodes were isolated. The expressiveness of the GST was judged by the difference in mass of the regional and contralateral lymph nodes (RML) and by the difference in the number of karyocytes (RCM) in them.

Polynuclei were isolated from blood in a solution of trilon B, by diluting the culture medium with ficoll-verographin ($d = 1,077$). The phagocytic activity of blood neutrophils was evaluated by phagocytic index (FI, percentage of phagocytic

of 100 counted neutrophils), phagocytic number (FC, average number of latex particles consumed per phagocyte) and phagocytosis activity index (IAF).

The neutrophil oxygen activity was determined by the nitrosine tetrazolium reduction reaction (HCT test). The content of M, G, A, and secretory immunoglobulin A immunoglobulins was determined by radial immunodiffusion.

The clinical study is based on the analysis of treatment of 86 patients with GP of the Department of Abdominal Surgery Voklen them. WE. Pirogov in the age from 35 to 55 years. The control group consisted of 48 healthy volunteers of the same age. Clinical diagnosis was established on the basis of complaints, medical history, objective and laboratory examination data, paraclinical data (ultrasound, FGDS, examination of the radiography of the abdominal organs).

All patients were divided into 2 groups randomized by sex, age and treatment.

Group I consisted of patients who received standardized treatment according to the protocol (antispasmodics, analgesics, histamine blockers, and infusion therapy);

Group II - patients who additionally received fluoroquinolones as part of complex treatment. And the control group.

Immune status was also assessed. The immune status of sick and healthy individuals was investigated in the work by means of sets of tests of I and II levels by RV. Petrov. Lymphocyte phenotype was determined by enzyme immunoassay using monoclonal antibodies (LLC "Sorbent") in the structures of CD3 (common T-lymphocytes), CD22 (B-lymphocytes), CD4 (T helper cells), CD8 (cytotoxic cells), CD16 (NK cells), CD25 (rIL-2).

The content of immunoglobulins of classes M, G, A and secretory immunoglobulin A was determined by the method of radial immunodiffusion, using the diagnostic set of OOO NPC "Medical Immunology".

Quantitative assessment of the levels of TNF α , IL-1a, IL-6, IL-4 in the serum was performed using a set of RgSop reagents (LLC "Protein contour") by the method of enzyme-linked immunosorbent assay.

Section 3 describes the effectiveness of the proposed experimental model of acute pancreatitis. Changes in the immune reactivity and functional activity of neutrophils in experimental acute pancreatitis have been established. Correction of immune disorders with antibiotics in experimental acute pancreatitis was performed.

Section 4 found that the use of ciprofloxacin normalized in the blood the number of leukocytes, rod-like neutrophils, eosinophils, indices decreased LI and ISL, while maintaining moderate monocytosis.

When studying the effect of this treatment regimen on the content of immunophenotyped lymphocytes, it was found that its use normalized all the changed parameters of the T-link of immunity (CD3- $45,2 \pm 4,9$ ($p < 0,05$), CD4- $51,30 \pm 3,7$ ($p < 0,05$), CD8- $30,1 \pm 4,1$ ($p < 0,05$), CD16- $12,1 \pm 1,3$ ($p < 0,05$), CD25- $9,0 \pm 0,4$ ($p < 0,05$)). The following changes were observed in the humoral immunity link: normalization of CD22 lymphocyte content - $14,0 \pm 1,0$ ($p < 0,05$), sIgA- $106,1 \pm 41,2$ concentrations ($p < 0,05$), and partial correction content of IgG- $784,3 \pm 93,3$ ($p < 0,05$) and IgA- $682,5 \pm 198,5$ ($p < 0,05$).

The inclusion of ciprofloxacin in complex treatment normalizes the concentration of cytokines (IL-1, TNF, IL-6 and IL-4), but does not affect the content of C3 and C4 components of the complement, normalizes the indicators of phagocytic and oxygen-dependent activity of peripheral blood neutrophils, except

In addition, standardized therapy, including ciprofloxacin, normalizes the concentration of MDA and increases the activity of catalase in serum.

Integral evaluation of the indicators characterizing the severity of patients with acute pancreatitis before and after treatment revealed that 35% of patients were treated as severe before treatment, 30% had moderate severity, and 25% after traditional treatment. the condition was rated as moderate in patients; after the use of ciprofloxacin in patients with a median severity of 5%, the condition of the other patients was considered satisfactory.

Using the matrix of multiple correlations, we evaluated the relationship between changes in indicators of the severity of patients and laboratory indicators against the background of treatment regimens. Positive correlation between the

changes in the number of B lymphocytes, the concentration of IL-1c, TNF α , IL-6, IL-4, MDA, AGP and all clinical criteria (severity of pain syndrome, vomiting, peritoneal symptoms, icteric scleritis, revealed , the degree of abdominal distension and pancreatic size), whereas there is a negative correlation between the content of CD16 lymphocytes, the concentration of C3 and C4 components of the complement and the criteria for assessing the severity of the condition. Positive relationship between changes in IgG concentration and pain, severity of peritoneal symptoms, skin coloration, and heart rate. From the FMA indicators of peripheral blood neutrophils, a positive correlation relationship was found between the HCT-spa indices. and heart rate.

Thus, the use of ciprofloxacin in the complex pharmacotherapy of GP allows to normalize the immune system, cytokine and antioxidant status sufficiently effectively.

The analysis and generalization of the obtained results is carried out.

Key words: acute pancreatitis, humoral immune system, experimental acute pancreatitis, functional and metabolic activity of neutrophils, immune response.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. **Зацерковна О.М.** Розробка патогенетичних моделей асептичного та інфікованого гострого панкреатиту / О.М. Зацерковна, О.О. Яковлева, В.В. Петрушенко, І.В. Таран, Д.І. Гребенюк, К.М. Паньків, О.М. Білик // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – № 1, Ч. 2. (Т. 20). – С. 162–165. – ISSN 1817-7883.
2. **Zatserkovna O.M.** Activity of TNF- α in patients with acute and chronic pancreatitis / K.Ie. Ishcheikin, D.I. Grebeniuk, N.A.Liakhovchenko, O.M. Zatserkovna, O.M. Bilyk// Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – № 3 (Т. 22). – С. 529–531. – ISSN 1817-7883.
3. **Zatserkovna O.M.** Levels of TNF- α and IL-8 in patients with acute and chronic pancreatitis / K. Ie. Ishcheikin, D.I. Grebeniuk, O.M. Zatserkovna, N.A. Liakhovchenko// Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – № 4 (Т. 22). – С. 666-668. – ISSN 1817-7883.
4. **Зацерковна О.М.** Динаміка змін показників імунної системи та антиоксидантного захисту при лікуванні гострого панкреатиту / Іщейкін К. Є., Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Зацерковна О. М., Малик Л. М. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – №1 (Т. 23). – С. 110-113. - ISSN 1817-7883.
5. **Зацерковна О.М.** Оцінка ефективності застосування плазмаферезу в комплексній терапії гострого некротичного панкреатиту / Іщейкін К. Є., Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Зацерковна О. М., Таран І.В, Паньків К.М. // Клінічна хірургія.- 2019.- №3 (Т.86). – С. 7-10. – ISSN 0023 -2130.
6. **Зацерковна О.М.** Розробка експериментальної моделі гострого асептичного панкреатиту / Зацерковна О.М., Яковлева О.О., Петрушенко В.В., Таран І.В., Гребенюк Д.І. // Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії – На шляхах доказової медицини – Матеріали VIII Всеукраїнської конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології Вінниця.- 2015. – С. 132–134.

7. **Зацерковна Е.Н.** Экспериментальная модель острого инфицированного панкреатита / В.В. Петрушенко, Е.Н. Зацерковная, Д.И. Гребенюк, И.В. Таран, А.Н. Билык // *Материалы XXIII Международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ “Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии”*, 14–16 сентября 2016 года. – г. Минск, Республика Беларусь. – Минск, Республика Беларусь, 2016. – С. 100–101.
8. **Зацерковна О.М.** Ефективність карбапенемів у лікуванні панкреонекрозу / О.М. Білик, О.М. Зацерковна // *Матеріали I наукової конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю пам’яті професора, лауреата державної премії України І.І. Мітюка, 20 березня 2017 року, м. Вінниця, Україна.* – м. Вінниця, 2017. – С. 5–7.
9. **Зацерковна О.М.** Кореляційний зв’язок між рівнем прозапальних цитокінів та важкістю гострого некротичного панкреатиту / О.М. Зацерковна, В.В. Петрушенко, Д.І. Гребенюк, О.М. Білик, Н.А. Ляховченко, А.С. Леванчук, К.М. Паньків // *Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції “Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров’я”*, 26-27 жовтня 2017 року, м. Запоріжжя, Україна. – м. Запоріжжя, 2017. – С. 43–44.
10. **Зацерковна О.М.** Роль мутації в гені PRSS1 у розвитку гострого некротичного панкреатиту / О.М. Зацерковна, В.В. Петрушенко, Д.І. Гребенюк, О.М. Білик, Н.А. Ляховченко, А.С. Леванчук, К.М. Паньків // *Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції “Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров’я”*, 26-27 жовтня 2017 року, м. Запоріжжя, Україна. – м. Запоріжжя, 2017. – С. 44.
11. **Zatserkovna O.M.** Correlations Between the Hematocrit, Leucocytosis and Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Acute Necrotic Pancreatitis / V.V. Petrushenko, D.I. Grebeniuk, K.M. Pankiv, A.S. Levanchuk, O.M. Bilyk, O.M. Zatserkovna // *Book of abstracts of The 27th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO 2017), November 15-17, 2017 in Lyon, France.* – France, Lyon, 2017. – P. 139.

12. **Zatserkovna O.M.** Correlation between the level of proinflammatory cytokines and the severity of necrotising pancreatitis / V. Petrushenko, D. Grebeniuk, N. Liakhovchenko, O. Zatserkovna, O. Levadnyi, V. Sobko // *HPB*. – 2018. – Volume 20, Supplement 2. – P. 517.
13. **Зацерковна О.М.** Динаміка маркерів оксидативного стресу та антиоксидантного захисту у хворих на набряковий та некротичний панкреатит / О.М. Зацерковна, В.В. Петрушенко, О.В. Столярчук, Д.І. Гребенюк, О.М. Білик, Н.А. Ляховченко, А.С. Леванчук, К.М. Паньків // *Хірургія України*. – 2017. – №4 (64). – С. 327–332.
14. Патент на корисну модель № 111147 Україна МПК (2016.01) А61В 17/00 А61К 35/39 (2015.01). Спосіб моделювання гострого асептичного панкреатиту у щурів / Петрушенко В.В., **Зацерковна О.М.**, Таран І.В., Гребенюк Д.І., Паньків К.М., Білик О.М.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № u 2015 11512; заявл. 23.11.2015; опубл. 10.11.2016.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	25
1.1. Гострий панкреатит, патогенез та патоморфологічні зміни при гострому панкреатиті	25
1.2 Сучасна класифікація та діагностика гострого панкреатиту	29
1.3 Лікування гострого панкреатиту	33
1.3.1 Антибактеріальна терапія	37
1.3.2. Імуномодуюча терапія при гострому панкреатиті.	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1. Характеристика груп експериментальних тварин	51
2.2. Характеристика обстежуваного контингенту	52
2.3. Характеристика методів експериментальних досліджень	53
2.4. Характеристика методів оцінки інтенсивності розвитку імунної відповіді і функціонально-метаболічної активності нейтрофілів периферичної крові	56
2.5. Характеристика методів оцінки імунного статусу	58
2.6. Характеристика методів статистичної обробки отриманих в ході дослідження даних	60
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ У ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ	61
3.1. Оцінка ефективності запропонованої експериментальної моделі гострого панкреатиту	61

	17
3.2. Імунна реактивність і функціональна активність нейтрофілів в умовах експериментального гострого панкреатиту	70
3.3. Корекція імунних порушень антибіотиками в умовах експериментального гострого панкреатиту	78
РОЗДІЛ 4. ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ У КОМПЛЕКСНІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ	92
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ	105
ВИСНОВКИ	121
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	123
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	124

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГП	– Ацилгідроперекис
АУК	– антитілоутворюючі клітини
ГІВ	– гуморальна імунна відповідь
ГП	– гострий панкреатит
ГСТ	– гіперчутливість сповільненого типу
ЕБ	– еритроцити барана
ІАФ	– індекс активності фагоцитів
ІЗЛ	– індекс зсуву лейкоцитів за М.І. Ябучинським
ІСН	– індекс стимуляції нейтрофілів
ІІ-1 α	– інтерлейкін 1 альфа
ІІ-1 β	– інтерлейкін 1 бета
ІІ-4	– інтерлейкін 4
ІІ-6	– інтерлейкін 6
ЛІ	– лейкоінтоксикаційний індекс
МДА	– малоновий диальдегід
МПК	– мінімальна пригнічуюча концентрація
НСТ	– тест відновлення нітросинього тетразолію
НСТ-сп.	– спонтанний тест відновлення нітросинього тетразолію
НСТ-ст.	– стимульований тест відновлення нітросинього тест тетразолію
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
РКЛ	– різниця кількості каріоцитів в регіонарних і контрлатеральних лімфатичних вузлах
РМЛ	– різниця маси регіонарного і контрлатерального лімфатичного вузлів
РУК	– розеткоутворюючі клітини
ФАН	– функціональна активність нейтрофілів
ФІ	– фагоцитарний індекс

ФНП- α	–	фактор некрозу пухлин альфа
ФРІС	–	формула розладів імунної системи
ФРН	–	функціональний резерв нейтрофілів
ФЧ	–	фагоцитарне число
С3	–	компонент комплементу С3
С4	–	компонент комплементу С4
sIg	–	секреторний імуноглобулін

ВСТУП

Актуальність теми. Неухильне зростання захворюваності на гострий панкреатит, особливо з його деструктивними формами, високий рівень летальності (70-75%) і велика кількість ускладнень (до 35% випадків), нерідко призводять до важких порушень функції органу аж до інвалідизації, а також існуючі складнощі діагностики і відсутність єдиного підходу до лікування цього захворювання змушують звертати особливу увагу на вивчення даної патології [14, 25, 107, 144, 165, 167].

Не менше 50% хворих, що перебувають у хірургічних клініках, мають ті чи інші порушення в різних ланках імунної системи. Кількість хворих з імунодефіцитами зростає при генералізованих формах хірургічної інфекції (перитоніті, сепсисі тощо). У плановій хірургії є обґрунтованим профілактичне застосування імунокоректорів для зниження післяопераційної імуносупресії та зниження ризику розвитку післяопераційних гнійно-септичних ускладнень. На сьогоднішній день, у відповідності з сучасними вимогами і можливостями медицини, імунокоригуюча терапія в хірургічній клініці є обов'язковим компонентом на всіх стадіях лікування [21, 33, 158].

На думку деяких дослідників, застосування антибіотиків в якості лікарського засобу є необхідністю в комплексній терапії гострого панкреатиту (ГП), більшість з яких мають виражену імуномодулюючу дію, в основному із супресивною активністю щодо імунної системи [19, 39, 40, 103]. Разом з тим існує думка, що розвиток гострого панкреатиту супроводжується розвитком вторинних імунодефіцитних станів, що може серйозно змінити перебіг і результат основного захворювання [1, 15, 39].

Причинами імунодефіциту при гострому панкреатиті є: значна втрата білків з ексудатом, гноем; недостатнє надходження повноцінних білків з ентеральним харчуванням (вимушене голодування хворих в перший тиждень захворювання); токсичне пригнічення всіх функцій печінки, в тому числі білково-синтезуючої; медикаментозна імунодепресія [148].

В даний час цефалоспорини, фторхінолони та карбапенеми є групами антибіотиків з найбільш динамічним розвитком. Ці препарати мають широкий спектр антибактеріальної активності, а також бактерицидну дію на мікроорганізми. Антимікробну дію фторхінолонів та карбапенемів виявлено щодо ентеробактерій, кишкової палички, сальмонел, шигел, ієрсиній, кампілобактерій, синьо-гнійної палички, золотистого стафілокока, гонококів і менінгококів. Препарати створюють високі концентрації в крові і тканинах, мають виражений постантибіотичний ефект [179, 79]. Важливою обставиною є імуностимуюча активність деяких представників, виявлена в експериментальних дослідженнях [160, 182]. Усі наведені вище факти зумовлюють необхідність подальшого вивчення імуномодулюючих та інших ефектів представників різних груп антибіотиків з метою їх раціонального та ефективного використання в комплексній терапії ГП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Тема дисертації обговорена та затверджена на засіданні вченої ради Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (протокол №4 від 09.04.2015 року).

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова «Розробка та удосконалення нових технологій у лікуванні хірургічних хворих із шлунково-кишковими кровотечами» (№ державної реєстрації 0117U000437, термін виконання 2014-2018) та кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова «Органопротекторна ефективність та безпека метаболічних коректорів у терапії коморбідних патологічних станів» (№ державної реєстрації 0114U000195).

Мета дослідження: покращення результатів лікування гострого панкреатиту за рахунок обґрунтування ефективності застосування препаратів групи цефалоспоринів, фторхінолонів та карбапенемів в лікуванні гострого панкреатиту.

Завдання дослідження:

1. Уточнити в динаміці характер порушень імунної реактивності і функціональної активності нейтрофілів периферичної крові в умовах експериментального гострого асептичного панкреатиту;
2. Встановити можливості використання антибіотиків для корекції порушень імунітету у експерименті;
3. Оцінити характер і ступінь порушень імунного та антиоксидантного статусів у хворих на гострий панкреатит;
4. Вивчити імуномодулюючі та антиоксидантні властивості антибіотиків у хворих на гострий панкреатит.

Об'єкт дослідження - гострий панкреатит.

Предмет дослідження - антибактеріальна терапія гострого панкреатиту.

Методи дослідження: експериментальний, клінічний, лабораторний, статистичний.

Наукова новизна. Проведено науковий аналіз результатів використання антибактеріальної терапії у хворих на ГП. Встановлено можливість корекції антибіотиками порушень гуморальної імунної відповіді, гіперчутливості уповільненої типу, фагоцитарної та киснезалежної активності нейтрофілів периферичної крові у тварин з експериментальним гострим панкреатитом. Уточнено характер і ступінь порушень імунного, цитокінового та антиоксидантного статусів у хворих гострий панкреатит. Встановлено імуномодулюючу та антиоксидантну активність фторхінолонів. Виявлено взаємозв'язок метаболічних та імунологічних ефектів, що викликаються фторхінолонами, зі змінами тяжкості стану хворих на гострий панкреатит.

Удосконалена модель експериментального панкреатиту, наукова новизна роботи підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель № 111147, А61К 35/39 «Спосіб моделювання гострого асептичного панкреатиту у щурів» / Петрушенко В.В., Зацерковна О.М. / ВНМУ заявл. 23.11.2015 опуб. 10.11.2016 бюл. № 21.

Практичне значення отриманих результатів. Експериментально обґрунтовано доцільність включення фторхінолонів в комплексну терапію гострого панкреатиту. Поглиблені існуючі уявлення про роль імунної системи і антиоксидантного статусу в патогенезі гострого панкреатиту. Клінічно підтвержені імуномодулюючі та антиоксидантні ефекти ципрофлоксацину при лікуванні гострого панкреатиту.

Розроблені рекомендації впроваджено в роботу Військово-медичного клінічного центру центрального регіону, Вінницької клінічної міської лікарні швидкої медичної допомоги та Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання дослідження. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з обраної проблеми. Також особисто проведено всі експериментальні дослідження. Було проведено лікування хворих. Спільно з науковим керівником виконано етапи планування дисертації, впровадження результатів у практику. Співавтори наукових праць, опублікованих за результатами дослідження, забезпечували переважно консультативно-технічну допомогу. Інтерпретація та аналіз отриманих результатів, основні наукові положення, обґрунтування, висновки та практичні рекомендації, що відображені в дисертації, сформульовані автором спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації та результати проведених досліджень доповідались на симпозіумах, науково-практичних конференціях і наукових конгресах з міжнародною участю: VIII Всеукраїнська конференція з міжнародною участю з клінічної фармакології «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії – На шляхах доказової Медицини» (Вінниця, 2015); XIII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2016» (Вінниця, 2016); Міжнародний конгрес асоціації гепатопанкреатобіліарних хірургів країн СНГ

«Актуальные проблемы гепатопакреатобилиарной хирургии» (г. Минск, 2016); I наукова конференція студентів і молодих вчених з міжнародною участю пам'яті професора, лауреата державної премії України І.І. Мітюка (м. Вінниця, 2017); Всеукраїнська науково-практична конференція «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я» (м. Запоріжжя, 2017); The 27th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (Lyon, France, 2017), 13th World Congress of International Hepato-Pancreato Biliary Association (Switzerland, Geneva, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 друкованих праць, із них 5 статей – у фахових журналах, які рекомендовані ДАК України, 8 – у вигляді тез в збірниках матеріалів з'їздів та науково-практичних конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель.

Обсяг та структура роботи. Дисертаційна робота викладена на 148 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів проведених досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Вказівник літератури містить 205 літературних джерела, з них кирилицею – 48, латиницею – 157. Робота ілюстрована 19 таблицями і 25 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Гострий панкреатит, патогенез та патоморфологічні зміни при гострому панкреатиті

З грецького коріння “pan” (все) і “kreatis” (м’ясо) термін “підшлункова залоза” вперше був придуманий Rurphos of Ephesus (близько 100 р. н.е.), щоб описати орган, який не мав хрящів або кісток. Незважаючи на свої ранні корені, перший клінічний опис гострого панкреатиту належить голландському анатомісту Nicholaes Tulp (1593-1674) [146]. Проте серед численних гіпотез причинності, перша системна оцінка гострого панкреатиту була висвітлена автором Reginald Fitz (1843-1913) в його роботі "Гострий панкреатит: геморагічний, гнійний, гангренозний панкреатит та жировий некроз", підкреслюючи алкоголь, жовчні камені та інші етіологічні чинники. Claude Bernard (1813-1878) рахується як один з перших піонерів фізіології підшлункової залози, визначаючи здатність панкреатичного соку перетворювати крохмаль на цукор та емульгувати ліпіди в їх складові.

Частота гострого панкреатиту у Великобританії становить ~ 56 випадків на 100 000 чоловік на рік [146], тоді як у США понад 220 000 випадків госпіталізацій щорічно припадають на гострий панкреатит [201]. Епідеміологічне дослідження, в якому використовувались дані Великобританії та Європи, демонструвало зростання захворюваності у всіх країнах світу [158]. Частота гострого панкреатиту також зростає з віком [154, 158]. Захворюваність чоловічого населення становить на 10% -30% вище, ніж жіночого [154]. Незважаючи на вивченість проблематики, кількість випадків смертності не змінився [158]. З усіх випадків госпіталізації при гострих панкреатитах близько 20% -30% пацієнтів мають серйозний перебіг [146], тоді як у 25% цих хворих розвиваються

важкі ускладнення, що загрожують життю [154]. Смертність від важкого гострого панкреатиту може досягати 70%, але загальна смертність від гострого панкреатиту становить 5% [146].

Гострий панкреатит - це номер один у захворюваннях шлунково-кишкового тракту, що веде до стаціонарного лікування і посідає 21 місце у списку усіх діагнозів, які потребують госпіталізації. Частота гострого панкреатиту коливається від 13 до 45/100 000 з рівною спорідненістю для кожного статі (хоча і з різними етіологіями) [201]. Гострий панкреатит, що є вторинним при алкоголізмі, частіше зустрічається у чоловіків, тоді як жовчно-кам'яний панкреатит частіше зустрічається у жінок та частіше є в афро-американців з незрозумілих причин. У 2013 році в США виявлено 274 119 осіб, які виписані з діагнозом гострий панкреатит, що на 30% більше, ніж 2000 року, і потребує середньої тривалості перебування 4 дні. Гострий панкреатит спричинив 8653 смертельних випадків у 2013 році, що є основною причиною смертності, з показником 1 на 100 000 чоловік, а також його класифікують як 14-ю причину смертності від шлунково-кишкових захворювань, вартістю 2,6 млрд. доларів США в стаціонарних витратах [154]. Прогноз для пацієнта з гострим панкреатитом багато в чому визначається наявністю органної недостатності та інфікованого панкреонекрозу з відповідним рівнем смертності від 15 до 30% [201]. Інші ускладнення панкреатиту включають синдром системної запальної відповіді (SIRS), сепсис та гострий респіраторний дистрес синдром (ARDS).

Ембріологічно підшлункова залоза є ендодермальною структурою, яка є продуктом злиття вентральної та дорзальної підшлункової залози приблизно на 8 тижні вагітності.

Функціонально підшлункова залоза ділиться на ендокринні та екзокринні компоненти. Екзокринна підшлункова залоза (що складається з ацинарних клітин і тканини пухлини) становить приблизно 85% тканини підшлункової залози [154]. Ендокринна підшлункова залоза (що

складається з острівців Лангерганса, яка сама складається з альфа-, бета- та дельта-клітин) відповідає за гормональну секрецію (глюкагон, інсулін і соматостатин тощо) [196].

Серед причин розвитку гострого панкреатиту виділяють три тісно взаємопов'язаних групи чинників: механічні (порушення евакуації панкреатичного секрету по протоковій системі підшлункової залози); нейрогуморальні (порушення інервації і метаболічних функцій органів панкреатогепатобіліарної зони інфекційної і неінфекційної етіології) та токсичні (присутність екзо- і ендогенних метаболітів різної природи) [105, 183, 195].

Найбільш поширеними причинами гострого панкреатиту в країнах західної Європи є алкоголь та жовчні камені, але були також описані багато інших причин і незалежно від тригера, існує загальний патогенний результат [68, 126]. Гострий панкреатит, як вважається, є місцевим запальним процесом, що включає передчасну внутрішньоклітинну активацію травних ферментів в ацинарних клітинах, що приводить до аутодигезії тканин, які можуть прогресувати з використанням віддалених органів. Також вважається, що секреторні ацинарні клітини вивільняють хемокіни та цитокіни, які набирають лейкоцитів, що викликають запальні реакції, що викликають набряк підшлункової залози та накопичення нейтрофілів [184]. Цей інтерстиціальний набряк іноді може прогресувати до некрозу в частинах підшлункової залози та можливій бактеріальній інфекції. Гострий панкреатит також може впливати на мікросудинну циркуляцію та компромісну перфузію та оксигенацію тканини [203].

У патогенезі гострого панкреатиту, як правило, виділяють декілька етапів панкреатичної агресії. Спочатку в кровоносне русло транслокується велика кількість активних ферментів підшлункової залози. Це призводить до активації калікреїн-кінінової системи з появою в тканинах значної кількості вільних кінінів. Одночасно відбувається стимуляція синтезу простагландинів та активація перекисного окислення ліпідів і зниження

антиоксидантного захисту, що підсилює секреторну функцію підшлункової залози. Все це призводить до появи ендотоксинів панкреатичного походження, які зумовлюють розвиток і поглиблення поліорганної дисфункція [140, 192, 67].

В основі патоморфологічних змін при гострому біліарному панкреатиті є послідовна і синхронна зміна процесів запалення, некробіозу, некрозу і інфікування. Найбільш часто гістологи спостерігають комбіновані ураження окремих частин підшлункової залози [57, 58]. При прогресуючому тяжкому стерильному гострому панкреатиті запальні та некротичні зміни виявляють не тільки в підшлунковій залозі, а й у різних відділах заочеревинної клітковини, очеревині, великому і малому чепці, чіпцевій сумці, жовчному міхурі і холедоуху. Залежно від домінуючого спектру ферментів ациарної секреції розвивається або протеоліз паренхіми підшлункової залози (геморагічний некроз), або ліполіз (жировий некроз залози). В ряді випадків можна спостерігати одночасно обидва типи некротичного процесу (мішаний панкреонекроз) [73, 109].

Надалі дрібні вогнища некрозу і секвестрації в абактеріальному середовищі під впливом макрофагів лізуються і організуються. Натомість, великі зони некрозу і секвестрації частіше інфікуються, що призводить до формування різних патоморфологічних форм панкреатогенної інфекції. Серед них виділяють інфікований панкреонекроз, інфікований панкреонекроз, в поєднанні з панкреатогенним абсцесом та власне панкреатогенний абсцес. При неефективності комплексного хірургічного лікування, як правило, на другий-третій тижні захворювання, на фоні зон інфікованого некрозу і секвестрації, локалізованих в одній або кількох частинах підшлункової залози, в парапанкреатичній клітковині і чепцевій сумці формуються вогнища інфекції, які містять детрит і гній. Така патоморфологічна картина відповідає, фазі інфекційних ускладнень гострого панкреатиту. Власне,

при розвитку заочеревинних панкреатогенних абсцесів або флегмони заочеревинного простору знову зростає імовірність летального наслідку при гострому панкреатиті [109, 192].

Інфіковані форми гострого панкреатиту зустрічаються практично у половини хворих на другому тижні захворювання та у кожного третього пацієнта з тяжким панкреатитом в період між третім і четвертим тижнями.

Переважає більшість збудників панкреатогенної інфекції є грамнегативними. Зустрічається кишкова паличка (26 %), синьогнійна паличка (16 %), стафілококи (15 %), клебсієла (10 %), стрептококи, ентеробактер і анаероби [101, 191].

1.2 Сучасна класифікація та діагностика гострого панкреатиту

В Україні користуються класифікацією гострого панкреатиту, запропонованої в 1992 році на Міжнародному симпозіумі в м. Атланта (США). На даний час існують її доповнення, подані Міжнародною робочою групою в 2007 та 2012 рр. [27].

За етіологією розрізняють алкогольний, біліарний, аліментарний, постравматичний та ідіопатичний гострий панкреатит. За ступенем тяжкості виділяють легкий панкреатит, панкреатит середнього ступеня тяжкості, тяжкий та вкрай тяжкий гострий панкреатит [5, 159]. До системних ускладнень, що можуть розвиватись внаслідок гострого панкреатиту відносять синдром системної запальної відповіді та поліорганну дисфункцію (респіраторну, кардіоваскулярну, гепаторенальну).

До тяжких системних ускладнень гострого панкреатиту, які в більшості випадків є причиною летального наслідку відносять: панкреатогенний шок (при стерильному панкреонекрозі і ферментативному перитоніті); септичний (інфекційно-токсичний) шок (при інфікованому панкреонекрозі і його внутрішньочеревних та

заочеревинних скупченнях інфікованої рідини); поліорганна дисфункція (як при стерильному, так і інфікованому панкреонекрозі) [30, 162, 203]. При огляді відмічають вздуття живота, при пальпації він болючий, більше у верхніх відділах. При перкусії характерним є тимпаніт за рахунок вздуття петель тонкого та товстого кишечника. Притуплення перкуторного звуку у відлогих місцях є свідченням появи в черевній порожнині випоту і розвитку ферментативного перитоніту. При аускультації відмічається відсутність перистальтичних рухів.

Інструментальна діагностика відіграє важливу роль в установленні діагнозу і виборі хірургічної тактики в пацієнтів з гострим біліарним панкреатитом. З цією метою застосовують комплекс інструментальних методик, який включає в себе ультрасонографію (УЗД), лапароскопію, компютерну томографію (КТ), магнітно резонансну томографію (МРТ), черезшкірні пункції порожнистих рідинних утворів, ендоскопічні діагностичні маніпуляції на поза печінкових жовчних шляхах [32, 35, 93, 159, 162].

УЗД на даний час залишається найбільш доступним і неінвазійним методом візуальної діагностики жовчнокам'яної хвороби і гострого біліарного панкреатиту. Цей метод можна використовувати як на етапі первинної діагностики захворювання, так і в якості інструментального моніторингу перебігу гострого панкреатиту і розвитку його ускладнень. У багатьох роботах вказується, що при гострому біліарному панкреатиті діагностична цінність УЗД є досить високою, досягаючи 86 %. Поряд з тим, ультрасонографія не завжди дозволяє оцінити поширення некротичного процесу в паренхімі залози та заочеревинному просторі. Діагностична цінність цього методу різко знижується при наявності гострої паралітичної кишкової непрохідності. Ультрасонографія дозволяє точно верифікувати формування об'ємних рідинних скупчень заочеревинного простору, абсцесів і панкреатогенних кіст, встановити наявність рідини в черевній порожнині [59, 65, 174, 200]. КТ є більш точним методом в порівнянні з

ультрасонографією. Цей метод є найважливішим для диференціальної діагностики гострого інтерстиціального набряку підшлункової залози і панкреонекрозу. Оптимальними термінами вважається 7-10 доба від початку захворювання [66, 71].

Доцільність широкого застосування ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії та ендоскопічної папілотомії у хворих на гострий біліарний панкреатит тривалий час була предметом дискусій. Однак, при наявності обтураційної жовтяниці, вклиненого в усті великого дуоденального соска конкремента, розширені позапечінкових жовчних шляхів та мікрохолелітіазу її використання дозволяє значно оптимізувати лікувальну тактику [65, 131]. Залишається ефективною рентгенологічна діагностика. Її застосовують як в умовах приймального відділення, з метою диференціації гострого біліарного панкреатиту, перфоративної гастродуоденальної виразки та гострої кишкової непрохідності, так і в динаміці лікування пацієнтів для виявлення панкреатогенного плеврального випоту чи базального ателектазу [65, 96]. Найбільшою точністю в характеристиці ступеня тяжкості стану хворого на гострий панкреатит є застосування систем бальної оцінки, які об'єднують чимало лабораторних критеріїв. Слід зазначити, що у умовах хірургічного стаціонару через громіздкість ці системи застосовують вкрай рідко, однак в дослідницьких роботах їх використовують широко для отримання об'єктивних даних [7, 17, 157, 161, 162].

Шкала Ranson є найбільш відомою. До неї входять одинадцять прогностичних критеріїв, з яких 5 оцінюють одразу після госпіталізації пацієнта у стаціонар, а решту - через 48 год. При наявності в хворого більше 3-х балів з'являється ймовірність виникнення ускладнень і летального наслідку. Однак ця прогностична система базується на даних аналізу факторів ризику у хворих на гострий алкогольний панкреатит, а у пацієнтів з біліарним генезом гострого панкреатиту її цінність є набагато нижчою [89].

Більш придатною до стасування в клінічних умовах вважають шкалу APACHE II (Acute Physiologic And Chronic Evaluation). Незважаючи на велику кількість клінічних і лабораторних показників, вона є досить точною. В продовж 24 годин захворювання її чутливість щодо визначення тяжкості гострого панкреатиту становить 70 %, а специфічність - понад 80 %. Значення APACHE II більше 6 балів є ознакою тяжкого гострого панкреатиту, а понад 13 балів - летального наслідку захворювання.

Застосування шкал Ranson і APACHE II з 1992 року постійно рекомендується ведучими експертами в керівництвах з лікування гострого панкреатиту [150, 161, 205].

Більшість дослідників відзначають прогностичну цінність системи Glasgow (Imrie), запропонованої у 1984 році, яка є модифікованою шкалою Ranson та включає в себе ряд параметрів: вік пацієнтів, кількість лейкоцитів у периферичній крові, рівень глюкози в крові, концентрацію сечовини, альбуміну і кальцію у сироватці крові, насичення артеріальної крові киснем при кімнатній температурі, активність ЛДГ. Якщо сума балів шкали Glasgow становить 3 і більше, це свідчить про високу ймовірність у хворого тяжкого гострого панкреатиту. Ця шкала підходить для оцінки стану хворих як з біліарним, так і з аліментарним гострим панкреатитом.

Шкала SAPS складається із 14 клініко-лабораторних критеріїв, які оцінюються в перші 24 години з часу поступлення хворого в стаціонар: вік, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, температура тіла, частота дихальних рухів, добовий діурез, рівень сечовини, показник гематокриту, кількість лейкоцитів у периферичній крові, рівень глюкози в крові, концентрація калію, натрію, PaCO₂ та бали по шкалі Glasgow. Доведений кореляційний зв'язок між рівнем летальності та прогнозом по шкалі SAPS із кількістю балів прогнозованої летальності від 0 до 81 % [161].

Для визначення дисфункції респіраторної, кардіоваскулярної, гепаторенальної систем, гемокоагуляції та центральної нервової системи здебільшого застосовують критерії поліорганної дисфункції (MODS).

Недоліком цієї шкали поліорганної дисфункції є невелика вибірка хворих з однопрофільного відділу, що призводить до заниження розрахунку летальності у порівнянні з екстраполяцією даних відділень загального профілю [9, 162]. Лабораторна діагностика гострого панкреатиту займає важливе місце у діагностичному алгоритмі. Кардинальним проявом гострого панкреатиту є функціональні розлади підшлункової залози, зокрема, гіпер- і дисферментемія. Цю особливість патогенезу використовують в діагностиці, проводячи визначення в плазмі крові активності ферментів підшлункової залози (амілази, ліпази, трипсину, еластази) [118, 202, 204].

Традиційним діагностичним тестом в багатьох лікувальних закладах залишається визначення амілази в сечі. В якості додаткового тесту визначають цей фермент в перитонеальному ексудаті при лапароскопії. Метод Вольгемута, який є найбільш поширеним і дозволяє виявити різні рівні підвищення амілази (від 128 до 1024 од. і більше), є недостатньо інформативним саме щодо панкреатичної альфа-амілази, оскільки відображає сумарний характер гліколітичних ферментів, які наявні в біологічному середовищі, що надіслане на дослідження [56, 169].

1.3 Лікування гострого панкреатиту

За останні два десятиліття з'явилися значні докази, які змінили деякі аспекти лікування гострого панкреатиту. Хоча більшість випадків гострого панкреатиту є легкими, завдання залишається у вирішенні важких випадків та ускладнень, пов'язаних з гострим панкреатитом. Жовчні камені залишаються найпоширенішою причиною епідеміологічних тенденцій, що свідчать про зростання захворюваності. Хірургічне лікування гострого жовчнокам'яного панкреатиту розвинулося.

Початкове лікування гострого панкреатиту в основному підтримується заміною рідини та оптимізацією електролітного балансу,

забезпечує адекватну підтримку калорійності та запобігання або виявлення та лікування місцевих та системних ускладнень.

Місцева та системна запальна реакція при гострому панкреатиті призводить до виснаження рідини у вигляді блювоти, зменшення прийому всередину рідини та збільшення втрати у поті та диханні. Заміна рідини при гострому панкреатиті може бути здійснена за допомогою кристалоїдів, колоїдів або комбінації обох. Лактат Рінгера є переважною кристалоїдною рідиною [198, 202], проте пацієнтам із гіперкальціємією слід застосовувати з обережністю. Проте на сьогоднішній день немає чіткого узгодженого консенсусу щодо ідеального типу рідини [113, 117, 193]. Метою є досягнення виходу сечі $\geq 0,5$ мл / кг / год, а частота серцевих скорочень < 120 / хв і підтримка гематокриту від 35% до 44% [193]. Додатковий кисень повинен доповнювати рідину для підтримання насичення артеріального кисню $> 95\%$.

Гострий панкреатит призводить до швидкого обміну жирів і білка через гіперкатаболічний стан. Харчова підтримка спрямована на забезпечення адекватного споживання калорій та модуляцію реакції окислювального стресу на початковій стадії гострого панкреатиту, тим самим протидіяючи катаболічним ефектам [138, 142]. Крім того, ентеральне харчування підтримує рухливість кишечника, що зберігає функцію бар'єру кишечника, а згодом знижує ризик розвитку вторинного інфекції. Було висунуто гіпотезу про те, що інфекційні ускладнення гострого панкреатиту виникають через транспортування бактерій з кишечника, внаслідок зміни моторики кишечника, надлишків бактерій та підвищеної проникності кишечника [130, 193]. Ентеральне харчування в порівнянні з загальним парентеральним харчуванням при гострому панкреатиті показує кращі клінічні результати [55, 170, 181].

Негайне пероральне харчування з введенням легкої дієти [166], низько жирного твердого раціону [122, 141], або повного твердого раціону [145] є безпечним у пацієнтів з легким гострим панкреатитом. Пероральне

харчування при помірному гострому панкреатиті скорочувало тривалість госпіталізації без значного рецидиву больового синдрому [145, 166, 177].

У пацієнтів з важким гострим панкреатитом існує достовірне свідчення того, що ентеральне харчування є кращим за загальне парентеральне харчування. Повне парентеральне харчування пов'язане із значним збільшенням місцевих та системних інфекційних ускладнень, поліорганної недостатності та смерті [86, 137, 186, 199]. Ентеральне харчування протягом 48 годин після поступлення модулює запальні та сепсисні реакції [85, 136, 142, 194]. Однак у двох рандомізованих клінічних випробуваннях, що порівнювали раннє ентеральне харчування та затримку ентерального харчування при гострому важкому панкреатиті, не продемонструвало перевагу раннього ентерального харчування для зменшення ускладнень, органної недостатності та смертності у цих пацієнтів [60, 69, 133, 168, 180].

Робоча група Великобританії з приводу гострого панкреатиту рекомендує використовувати ентеральний шлях харчування у пацієнтів з важким гострим панкреатитом. Вона також визнає, що докази, які підтверджують використання ентерального харчування у всіх пацієнтів з важким гострим панкреатитом, не є остаточними.

Вторинні інфекційні ускладнення від гострого панкреатиту пов'язані із збільшенням смертності [70, 146, 189, 197]. Широке застосування антимікробної терапії у всіх сферах охорони здоров'я призвело до необхідності цілеспрямованої антибактеріальної терапії для досягнення кращих результатів, одночасно мінімізуючи ризик розвитку антимікробної резистентності. Як і дискусії навколо харчування при гострому панкреатиті, існують суперечності з використанням антимікробних препаратів при гострому панкреатиті.

Хірургічне лікування гострого панкреатиту можна розділити на хірургічне лікування гострого жовчнокам'яного панкреатиту та хірургічне лікування ускладнень гострого панкреатиту.

У пацієнтів з легким гострим жовчнокам'яним панкреатитом, які підходять для холецистектомії, рекомендовано в ідеалі проводити процедуру при індексу 62, і не слід відкладати на термін > 2 тижнів [51, 60, 64, 189, 200]. Рання лапароскопічна холецистектомія в цій групі пацієнтів може скоротити загальну тривалість перебування в стаціонарі [50, 125]. З іншого боку, дослідження, що проводились з пацієнтами, які мають легкий гострий жовчнокам'яний панкреатит та відклали холецистектомією, спостерігали високий ризик ремісії [61, 72, 189, 190]. Для пацієнтів, які мають високий ризик ускладнення або знаходяться в центрах, де стаціонарна холецистектомія не є можливим варіантом, може бути достатньо ЕРХПГ та ендоскопічної сфінктеротомії (ЕС). ЕС може скоротити ризик повтору панкреатиту щонайменше на 50% [4, 34, 62].

Усім пацієнтам з гострим жовчнокам'яним панкреатитом слід оглядати загальний жовчний проток, щоб оцінити холедохолітіаз. Передопераційний огляд може бути здійсненим неінвазивними методами досліджень, такими як трансабдомінальний ультразвук, тоді як інтраопераційна холангіографія забезпечує зображення в реальному часі загального жовчного протоку. Управління холедохолітіазом залежить від наявності місцевої карини і може бути широко класифікований в 1) одностадійний підхід - лапароскопічна або відкрита холецистектомія з інтраопераційною холангіографією, або 2) двоступеневий підхід - передопераційна ЕРХПГ з або без ЕС з наступною лапароскопічною або відкритою холецистектомією. Не існує істотної різниці між двома підходами для лікування холедохолітіазу [66, 67, 119, 153, 188].

У центрах, де доступність відповідної хірургічної експертизи дозволяє одностадійне остаточне лікування легкого гострого жовчнокам'яного панкреатиту, були надані багатообіцяючі результати. Невисокі ускладнення та перебігу спостерігаються, хоча вибір пацієнтів з неускладненим легким гострим жовчнокам'яним панкреатитом може призвести до цього [3, 31, 114, 185]. Комбінація лапароскопічної

холецистектомії та передопераційної ЕС також продемонструвала безпечний і надійний підхід у боротьбі з холедохолітіазом під час гострого жовчнокам'яного панкреатиту [2, 23, 135, 187].

У хворих з важким гострим жовчнокам'яним панкреатитом з холедохолітіазом та / або холангітом виконання ЕРХПГ протягом 72 годин після прийому знижує захворюваність та смертність у цієї групи пацієнтів [6, 8, 71, 77, 78]. Крім того, ЕРХПГ зменшує тривалість перебування в лікарні у пацієнтів з гострим важким жовчнокам'яним панкреатитом. На сьогодні не існує доказів за або проти ранньої лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів з важким гострим жовчнокам'яним панкреатитом.

Місцевими ускладненнями гострого панкреатиту є панкреонекроз із інфекцією або без неї, формування псевдоцисти підшлункової залози, порушення панкреатичного протоку та судинні ускладнення. Ці місцеві ускладнення можна регулювати, використовуючи комбінацію ендоскопічних, рентгенологічних та хірургічних методів, і їх було попередньо переглянуто [10, 16, 44, 48, 72, 106].

1.3.1 Антибактеріальна терапія

У цьому розділі ми розглянемо різне ставлення щодо профілактичного застосування антибіотиків для запобігання інфекційних ускладнень та зниження смертності від гострого панкреатиту, а також окреслимо ситуації, коли антибіотики можуть мати визначну роль, і їх слід використовувати.

Незважаючи, на умовно стерильний характер запалення підшлункової залози в перші доби захворювання, в комплекс консервативної терапії рекомендують включати антибіотики. Їхній вибір повинен базуватися на рядів факторів. По перше, спектр дії обраного антибактеріального препарату повинен охоплювати грам від'ємні і грам позитивні аеробні та

анаеробні збудники панкреатогенної інфекції, що забезпечить раціональний емпіричний режим антимікробної профілактики. По друге, антибіотик повинен селективно проникати в тканину підшлункової залози через гематопанкреатичний бар'єр [11, 54, 88, 113, 126, 133, 134].

Виходячи з цього, в сучасній літературі виділяють три групи антибіотиків які дозволяють ефективно ліквідувати панкреатогенну інфекцію. До першої групи відносять аміноглікозиди, амінопеніциліни і цефалоспорини першого покоління, концентрація яких при парантеральному уведенні в тканині підшлункової залози є достатньою однак, для ряду мікроорганізмів не досягає мінімальної пригнічувальної концентрації. Захищені пеніциліни, тетрацикліни, цефалоспорини третього четвертого покоління вважають більш ефективними - їхня концентрація після внутрішньовенного уведення перевищує мінімальну пригнічувальну концентрацію у відношенні практично всіх збудників. І нарешті , третю групу складають фторхінолони і карбапенеми які створюють концентрацію у тканині підшлункової залози, яка значно підвищує мінімальну концентрацію для багатьох мікроорганізмів [12, 74, 120, 135, 136].

Спектр мікроорганізмів, відповідальних за інфікований некроз, змінюється [4, 13, 147]. Хоча грамнегативні аеробні бактерії зазвичай отримують у культурах інфікованого панкреонекрозу, також виділяють грампозитивні бактерії, анаероби та гриби [18, 55, 80, 84]. Пеніциліни, цефалоспорини першої генерації, аміноглікозиди та тетрацикліни неефективні при гострому панкреатиті. Антибіотики, які активні проти грамнегативних бактерій, таких як імipенем, кліндаміцин, піперацилін, фторхінолони та метронідазол, мають адекватне проникнення в тканини і бактерицидні властивості при інфікованому панкреонекрозі [20, 22, 29, 56, 82, 87]. Порівняно з іншими внутрішньовенними антибіотиками карбапенеми асоціюються з суттєвим зниженням смертності, в той час як

використання імпіпенему значно знизило частоту інфікування панкреатогенного некрозу [24, 26, 55, 57].

Дослідження, проведені два десятиліття тому, зосереджені на використанні антибактеріальної терапії у профілактиці інфекційних ускладнень при важкому гострому панкреатиті. Систематичні огляди та метааналіз цих досліджень продемонстрували зниження смертності при профілактиці антибіотиками [28, 36, 58, 59]. Крім того є погляди, що профілактичні антибіотики не пов'язані з суттєвим зниженням інфекційних ускладнень панкреонекрозу [37, 57, 60, 61].

Використання та ефективність профілактичної терапії антибіотиками при гострому панкреатиті вже давно є суперечливою. Роль профілактичних антибіотиків для запобігання інфікування та зменшення смертності при панкреатиті спочатку була оцінена в 1970-х роках, коли проводились декілька рандомізованих контрольованих досліджень (РКТ), і висновок про те, що профілактичні антибіотики ефективні для профілактики вторинних інфекцій підшлункової залози, а отже, і зменшення пов'язаної з ними смертності [4-6, 41, 49]. Однак у 2000-х роках було проведено декілька великих контрольних досліджень, з суперечливими результатами та різними рекомендаціями щодо застосування профілактичних антибіотиків [10, 43, 63, 75]

Гострий панкреатит є самообмежувальним захворюванням. Він варіюється від легкого ступеня, який триває протягом декількох днів до важкого панкреатиту, що є серйозним та небезпечним для життя станом, та потребує тісного спостереження і лікування, особливо при наявності множинної органної недостатності або важких інфекцій підшлункової залози.

Тяжкий панкреатит включає дві фази [12, 76, 90, 139]. Рання стадія - перші 14 днів від початку захворювання - характеризується синдромом системної запальної відповіді (SIRS), та може бути ускладнена синдромом множинної органної дисфункції (MODS). У 15-20% випадків за цим може

стояти стадія вторинної бактеріальної інфекції під час запалення підшлункової залози, як правило, через 2-3 тижні від початку панкреатиту [13, 42, 45-47, 127].

Патогенез вторинної бактеріальної інфекції підшлункової залози все ще обговорюється. Патогени можуть потрапляти до підшлункової залози через гематогенний шлях, через біліарну систему, висхідну від дванадцятипалої кишки через головний канал підшлункової залози або через трансмуральну міграцію кишечника шляхом транслокації кишкових бактерій до лімфатичних. Більшість збудників захворювання підшлункової залози являють собою шлунково-кишкові грамнегативні бактерії (*Escherichiacoli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*), які виникають при порушенні кишкової флори та пошкодження слизової оболонки кишечника. Порушення захисту організму спричиняє транслокацію шлунково-кишкових організмів і токсинів з наступною вторинною інфекцією підшлункової залози. Але також були виявлені грампозитивні бактерії (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Enterococcus*), анаероби та іноді гриби [14-16, 52, 53]. Інфекція стерильного некрозу приписується бактеріям кишкового походження в 70% випадків [17, 38, 81, 83].

При легкому панкреатиті рівень смертності складає менше 5% [12, 91, 97, 175, 176], на відміну від важкого панкреатиту, який коливається від 10% у випадках стерильного некрозу підшлункової залози до 70% з інфікованим некрозом [17, 94, 110, 171]. Отже, інтерес зосереджений на ідентифікації некрозу підшлункової залози та потенційної переваги профілактичних антибіотиків для запобігання вторинної некротичної інфекції тканини підшлункової залози.

Інфекція при гострому панкреатиті зустрічається у 30-40% хворих. Найбільш небезпечним є некротичний панкреатит, який складає близько 30% цієї групи, з повідомленням про поганий прогноз та високу смертність. Крім того, 80% випадків смертності від гострого панкреатиту

обумовлені вторинною інфекцією підшлункової залози [18, 98, 108, 143]. Проте профілактичне застосування антибіотиків при гострому панкреатиті є предметом суперечки. Багато авторів виступали за їхнє використання в повсякденному режимі, а інші засудили цю практику.

Керівні принципи та рекомендації у Великобританії виступали за швидке та обґрунтоване застосування антибіотикопрфілактики при застосуванні важкого гострого панкреатиту [19, 92, 102, 104]. Роль профілактичних антибіотиків при важкому гострому панкреатиті з пов'язаним некрозом залишається неясною. Виявлено вісімнадцять мета-аналізів РКТ між 1998 і 2018 роками, в яких було встановлено, чи профілактичні антибіотики знижують смертність та частоту інфекції при панкреонекрозі у пацієнтів з важким гострим панкреатитом та некротичним панкреатитом. Кількість досліджень у кожному мета-аналізі варіювало від 3 до 11, при загальній кількості досліджуваних - від 160 до 1279 пацієнтів. Загалом, 6 із 18 досліджень дійшли висновку, що профілактичні антибіотики значно знижують загальну смертність [20-24, 99, 100], а 4 дослідження показали, що профілактичне застосування антибіотиків значно знижують частоту панкреонекрозу [18,20,25,26]. Ці досліджень [20, 95, 112] підтримують застосування антибіотиків.

Ukai et al [20, 111, 116] включали шість РКД, в яких антибіотики (протягом 72 годин) були введені пацієнтам з гострим некротичним панкреатитом, за винятком досліджень із затримкою або невизначеним терміном призначення антибіотиків. Цей мета-аналіз показав значне зниження смертності та частоту інфікованого некрозу підшлункової залози, якщо профілактичні антибіотики вводять на ранній стадії. Проте в цьому дослідженні було кілька обмежень, оскільки РКД, включені до цього дослідження, порівнювали використання та невикористання антибіотиків, а не терміни введення. Дослідження виступає за подальші РКЗ, щоб визначити вплив часу введення антибіотиків на смертність та інфекцію некрозу підшлункової залози.

Lim et al [21, 115, 124] проаналізовано 9 РКД та 2 когортних дослідження для визначення переваг профілактичних антибіотиків. Дослідження не показало суттєвого зниження частоти некрозу підшлункової залози у загальній популяції досліджень, популяції РКТ чи популяції когорти. Проте загальна смертність була значно зменшена в названих групах. Важливо відзначити, що аналіз дев'яти РКД не показав значного зниження смертності з профілактичними антибіотиками. Суттєвим обмеженням дослідження було неоднорідність проведених досліджень з схемами змішаної терапії та популяціями. Незважаючи на те, що дослідження показало переваги профілактичного введення антибіотика при смерті від усіх причин, ми повинні знати, що це не було значним у популяції РКТ. Крім того, дослідження не показало зменшення інфекції при панкреонекрозі у будь-якій досліджуваній популяції.

Найбільшим мета-аналізом, проведеним Dambrauskas et al [18, 120, 129] у 2007 році, було використано 10 РКТ із загальним вивченням населення 1279, що показало значне зниження смертності та частоти інфікованого панкреонекрозу з профілактичними антибіотиками. Це дослідження включало РКД, використані в попередніх дослідженнях Sharma et al [23, 121, 164] та Golub et al [24, 128, 172], які обидва виступали за використання профілактичних антибіотиків для значного зниження рівня смертності. Dambrauskas et al [18, 132, 134, 178] виключили попередню роботу, присвячену оцінці ролі пеніцилінів, оскільки вона була "окремо оцінена і не показала жодного сприятливого ефекту в цьому мета-аналізі". Дослідження з використанням пеніцилінів були також виключені, оскільки вони мають поганий панкреатичний пенетранс. У дослідженні було зроблено висновок, що карбапенем асоціюється з суттєвим зниженням смертності та частотою інфікованого некрозу підшлункової залози у порівнянні з іншими внутрішньовенними антибіотиками.

Villatoro et al [22, 163] провели мета-аналіз у 2006 році, включаючи п'ять РКД із загальним обстеженням 294 пацієнтів, що показало значне

зниження смертності, але не частоти інфекції при панкреонекрозі. Villatoro et al [27, 155] провели повторний аналіз даних у 2010 р., Включаючи ще два РКД та збільшення кількості мета-аналізу до 404 пацієнтів [28, 156]. Це не показало суттєвого зниження смертності та частоти інфекції при некрозі підшлункової залози. Аналіз підгрупи показав значне зниження пацієнтів з інфекційним панкреонекрозом, які отримували імipенем. Мета-аналіз також дійшов висновку, що РКД, які використовувались для аналізу, не були адекватно використані.

В даний час більша кількість доказів не підтримує застосування профілактичних антибіотиків. Як згадувалося вище, 6 з 18 досліджень, включених до поточного огляду, були пов'язані з зниженням смертності при використанні профілактичних антибіотиків, а решта 12 мета-аналізу не рекомендували застосування профілактичного антибіотика, оскільки не було значного зниження смертності з ними [25-27,30-38]. У цих мета-аналізів було використано загальну суму 14 РКД з загальним досліджуванним населенням від 329 до 841 пацієнта.

Багато авторів стверджують, що профілактичне застосування антибіотики у всіх пацієнтів з гострим панкреатитом не пов'язане з суттєвим зниженням вторинної панкреатичної інфекції та смертності.

З іншого боку, при лікуванні пацієнтів з важким гострим панкреатитом слід враховувати багато факторів: стан харчування пацієнта, терміни введення антибіотиків, терміни та тип хірургічного втручання, необхідність у дренажі або лапароскопії, лікування жовчнокам'яного панкреатиту. Рекомендується застосування профілактичних антибіотиків при гострих панкреатитах у пацієнтів з клінічними ознаками сепсису (гіпотонія, лихоманка, колапс - після адекватної реанімації).

Хірургічне втручання у пацієнтів з вторинним сепсисом при гострому панкреатиті пов'язане з дуже поганим результатом; отже, було зроблено спробу ранньої ідентифікації інфекції підшлункової залози з хорошими результатами, отриманими шляхом акуратної обробки тонкої

голкою з використанням радіологічної спрямованості. Ультрасонографічно керована аспіраційна цитологія тонкої голки є безпечною, швидкою та надійною методикою для діагностики інфікованого некрозу, і рекомендується диференціювати інфіковані від стерильного панкреонекрозу, а синдром системної запальної реакції зберігається після першого тижня після настання симптомів [41, 149, 173].

Антибіотики при панкреатиті: акцент на типові антимікробних препаратів. Ідеальний препарат для використання повинен:

- мати специфічну активність проти бактерій, відповідальних за панкреатичні інфекції,
- вміти проникати в тканину підшлункової залози, екзокринну секрецію підшлункової залози при терапевтичних середніх інгібуючих концентраціях,
- проникати в підшлункову залозу під час гострого панкреатиту;
- мати чітко визначену клінічну спроможність зменшити розвиток інфікованого некрозу.

Немає ніяких доказів, щоб підтвердити попередні критерії ідеальних антибіотиків, і лікарі повинні розуміти, що зараження підшлункової залози звичайно починається з некротичної тканини. Ніякі антибіотики ефективно не проникають в некротичну тканину без кровопостачання, тому інфекції підшлункової залози іноді дуже стійкі до антибіотиків.

Імпіпенем, кліндаміцин, піперацилін, фторхінолони і метронідазол, як відомо, мають адекватне проникнення тканини та бактерицидні властивості, на відміну від пеніцилінів, цефалоспоринів першого покоління, аміноглікозидів і тетрацикліну, які є неефективними при гострому панкреатиті [43, 151-153]. Меропенем показано, такий спектр як імпіпенему у запобіганні септичних ускладнень при гострому панкреатиті [45, 103]. Використання системних антибіотиків при інфекціях

підшлункової залози повинно супроводжуватися дренажем, як хірургічним, так і через шкірним.

Однією з основних проблем тривалого введення антибіотиків при важкому гострому панкреатиті є розвиток бактеріальної та грибової інфекції, що стримує багатокomпонентну лікарську дію, що пов'язано з тривалим перебуванням у стаціонарі та поганим результатом [46]. Отже, кожен випадок повинен бути оцінений індивідуально. Мікробіологи з особливим інтересом до панкреатиту повинні бути залучені до таких рішень, і дуже рекомендується культура крові, оскільки вона може виявити інфекції крові, пов'язані з панкреатитом.

Можливість ідентифікувати біомаркери, що вказують на інфекцію підшлункової залози, і чи вона чутлива до антибіотиків, значно підвищить рівень лікування гострого панкреатиту. Значні розбіжності серед пацієнтів ускладнюють пошук рішень у клінічних випробуваннях, використовуючи стандартні когорти з середніми станами.

1.3.2. Імуномодулююча терапія при гострому панкреатиті

Поточне лікування ГП залишається неспецифічним і підтримуючим і в основному спрямоване на агресивне запобігання системних ускладнень інтенсивним лікуванням. Протягом останнього десятиліття ряд нових терапевтичних методів змінили лікування гострого панкреатиту, включаючи ентеральне харчування, використання раннього антибіотикотерапії при некротичному панкреатиті та терапевтична ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія з ендоскопічною сфінктеротомією при важкому жовчному панкреатиті. [10,11]. Однак, незважаючи на те, що коефіцієнт смертності для ГП зменшувався з часом, загальна смертність населення залишалася незмінною [12].

Останні дані свідчать про те, що на ранній стадії ГП надлишкова активація лейкоцитів і, як наслідок, вивільнення медіатора запалення є критичними для розвитку ранньої органної недостатності [13-16]. В

результаті, поточні експериментальні та клінічні дослідження були обумовлені необхідністю пригнічувати системну запальну реакцію таким чином.

Гострий панкреатит являє собою запальний розлад; отже, складний каскад імунологічних явищ впливає на патогенез і прогресування захворювання. Незалежно від причини, ініціюючі події призводять до передчасної активації панкреатичних протеаз в результаті внутрішньоклітинної локалізації з лізосомальними ферментами [17,18]. Збільшення внутрішньоклітинного кальцію викликає активацію трипсиногену та індукує локальне запалення [19], що ще більше призводить до автоматичного травлення, руйнування паренхіми і, нарешті, некрозу підшлункової залози [17,20-23].

Пошкоджені ацинарні клітини вивільняють молекули структури, пов'язані з пошкодженням, і прозапальні медіатори, що залучають лейкоцити в місці запалення. Активація лейкоцитів призводить до підвищення агрегації лейкоцитів за рахунок підвищеної експресії молекул адгезії і інфільтрації тканин в межах мікроциркуляції. Там ці клітини збільшують продукцію цитокінів та інших медіаторів запалення, включаючи простагландини, лейкотрієни, тромбокساني, фактор активації тромбоцитів, вільні радикали, оксид азоту і протеази. Ці субстрати збільшують проникність судин, що призводить до екстравазації і активації нейтрофілів, набряку і мікросудинних порушень, які в кінцевому підсумку призводять до відсутності кисню і травми тканин. Прозапальні медіатори сприяють порушенню функції кишкового бар'єру і транслокації мікрофлори кишечника або їх продуктів в судинне русло.

Ендогенні молекули, що виділяються в результаті травми тканини, пов'язані з молекулярними структурами, є первинними активаторами імунної системи [38-40].

Нещодавно був ідентифікований підтип моноцитів, що походять з кісткового мозку і експресують TNF- α , який, як видається, визначає набряк

підшлункової залози і ацинарну клітинну травму / некроз [61]. Т-клітини також присутні в меншій кількості в запаленій підшлунковій залозі і виявляються необхідними для прогресування ГП [62]. По мірі прогресування ГП спостерігалися зміни в кількості та співвідношенні CD4 + і CD8 + Т-клітин, ймовірно, тому, що CD4 + Т-клітини сприяють активації макрофагів за допомогою антигенної презентації та вивільнення запальних цитокінів [63]. На відміну від повного виснаження CD4 + Т-клітин і відповідно до функціональної гетерогенності CD4 + Т-клітин, останні дані вказують на те, що підгрупа CD4 + IL22 + Т-клітин, ймовірно, захищає від ГП у мишей, хоча точні механізми залишаються невидимими [64].

Величина запального процесу посилюється після подальшої секреції медіаторів запалення шляхом інфільтрації імуно-асоційованих клітин [65-67], а також надмірної експресії молекул адгезії, включаючи молекули міжклітинної адгезії і молекули судинної адгезії [68].

Виявляються різні молекули і механізми, які завершують повний спектр проявів в ГП, головним чином пояснюються порушенням мікроциркуляції, включаючи оксид азоту, ендотелін, вільні радикали кисню, брадикінін, простагландин і ендотелін [81]. Медіатори запалення індукують порушення мікроциркуляції головним чином за рахунок збільшення проникності капілярів і зменшення швидкості капілярного кровотоку, сприяючи скороченню артерій і вен (таких як ендотелін), а також сприяючи агрегації тромбоцитів і індукції тромбозу. В останньому випадку проявляє свою біологічну активність через зв'язування зі своїми специфічними рецепторами на поверхні лейкоцитів, ендотеліальних клітин і тромбоцитів, що призводить до порушення мікроциркуляції в ГП [82-85]. Крім того, зростаюча кількість доказів виявляє прозапальну роль тромбоцитів, за винятком їх встановленої функції при тромбозі і гемостазі [86-88]. Під час ГП дані показали, що тромбоцити регулюють накопичення нейтрофілів у тканині підшлункової залози [89], хоча точні механізми, що

лежать в основі залучення тромбоцитарних лейкоцитів, залишаються невловимими.

Прозапальні цитокіни, такі як IL-6, IL-1 і TNF, вивільняються при гострому панкреатиті, в той час як їх рівень в плазмі добре корелює з тяжкістю захворювання і виникненням мультиорганної недостатності [124-126]. На противагу цьому, протизапальні медіатори, такі як IL-10, пом'якшують наслідки запальної реакції, і їхній рівень, здається, обернено пропорційний тяжкості панкреатиту [127,128].

Як було виявлено для TNF, органоспецифічна експресія IL-1 є раннім ознакою експериментального гострого панкреатиту і виявляється як в підшлунковій залозі, так і в інших органах [129, 130]. Блокада рецептора IL-1 шляхом цілеспрямованого генетичного порушення або фармакологічних агентів однорідно зменшувала ступінь внутрішньо панкреатичного ушкодження, системного ускладнення і смертності [131-135].

IL-10 - незалежно від того, чи була його активність заблокована або збільшена - було показано, що він чинить захисний ефект у ряді моделей гострого панкреатиту в минулому [143-149]. Цитокінові маніпуляції, судячи з усього, значно полегшують пошкодження органів у підшлунковій та периферичній тканинах, включаючи легені та печінку, а смертність значно знижується. Цікаво, що захисний ефект IL-10 досі спостерігався, навіть коли втручання відбувалося терапевтично після того, як вже був викликаний гострий панкреатит [144,145,149]. Однак ці дані не підтверджені в клінічних умовах. Не було виявлено достовірних відмінностей між введенням IL-10 і плацебо протягом 36 год від появи симптомів, у дні перебування в стаціонарі, балів КТ, оцінки недостатності органів і місцевих ускладнень [150]. Конфліктні результати з'явилися в результаті рандомізованих подвійних сліпих досліджень щодо здатності IL-10 запобігати ГП. У своєму дослідженні Devière et al. [149] повідомили, що IL-10 знижує частоту ускладнень панкреатиту, а також тривалість

перебування в стаціонарі незалежно від інших факторів ризику. Це не було підтверджено пізнішим американським випробуванням, в якому було відзначено лише тенденцію, а не значне зниження колишніх показників [151]. Недавній мета-аналіз, включаючи пацієнтів, які отримували рекомбінантний ІЛ-10 або плацебо, показав, що ІЛ-10 значно знижує ризик ускладнень панкреатиту [152].

ІЛ-18 являє собою новий ключовий регулятор Th-1-відповіді, через його здатність індукувати IFN-продукцію в Т і природних кілерах [158]. Незначні дані про цей цікавий цитокін показали, що внутрішньо панкреатичне пошкодження більш ефективно знижувалося після нейтралізації активності ІЛ-18 моноклональними антитілами, ніж нейтралізація активності [159]. Подальші дослідження в ІЛ-18 та його ролі під час ГП зараз тривають.

Незважаючи на численні клінічні дослідження, які досліджували роль ІЛ-6 у розвитку запального синдрому, на жаль, лише деякі з них досліджували роль цього інтерлейкіну як потенційної мішені для модулювання тяжкості захворювання. Незважаючи на те, що ІЛ-6 виявився хорошим предиктором при прогнозуванні ускладнень, пов'язаних з панкреатитом, включаючи органну недостатність [160], обмежені експериментальні дані виявили, що генетична делеція або профілактичне пригнічення ІЛ-6 значно погіршило результати, ніж захисна дія про тяжкість захворювання та смертність [161-162].

Тим не менш, в даний час прогрес у дослідженні ГП є повільним, головним чином через недоступність підшлункової залози людини до безпосереднього спостереження або біопсії, а також саморуйнівного характеру самої хвороби, яка не дозволяє розрізняти ініціюючі події від супутньої або послідовної запальної реакції.

Ключ до майбутніх досягнень полягає в отриманні даних про реальних пацієнтів, використання правильних наукових методів і кращого моделювання клінічних випробувань [161]. Необхідно фіксувати запис

інших значущих параметрів, крім смертності, включаючи час від початку симптомів до типу втручання, постійного пошкодження органу-мішені, якості життя, оцінки болю або перебування в стаціонарі. Лікування ГП імунною модуляцією в даний час являє собою привабливу і дуже перспективну концепцію. Проте в майбутньому чекає подальша ретельна робота для подолання фундаментальних концептуальних проблем, що оточують складну патофізіологію цієї важкої хвороби.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до мети та завдань дослідження носить експериментально-клінічний характер.

2.1. Характеристика груп експериментальних тварин

Експериментальне дослідження проводилося з дозволу комітету з біоетики на базі віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

При виконанні роботи дотримувались основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001р.), ICHGCP (1996р.), Конвенцій Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментальних та інших наукових цілях (від 18.03.1986р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013рр.). Комісія з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (протокол № 9 від 01.11.2018р.) встановила, що робота виконана з дотриманням основних морально-правових правил проведення клінічно-експериментальних медичних наукових досліджень.

У дослідження було включено 191 лабораторного щура обох статей масою 150-200 грам.

Першу серію дослідів, яка полягала у дослідженні запропонованої моделі гострого панкреатиту проводили на 30 лабораторних щурах, які були розподілені на три групи: дослідна група (модель гострого панкреатиту) – 12 щурів, шам-група (лапаротомія) – 12 щурів, щурі-донори підшлункової залози – 6 щурів.

У другій серії дослідів вивчали імунну реактивність і функціональну активність нейтрофілів в умовах експериментального гострого панкреатиту. У даному дослідженні було 63 лабораторних щурів. Групу контролю складала 7 щурів, шам-групу (лапаротомія) – 7 щурів, основну групу (гострий панкреатит) – 49 щурів.

У третій серії експериментів вивчали можливості корекції імунних порушень антибіотиками в умовах експериментального гострого панкреатиту. У даному експерименті було 98 лабораторних щурів. Групу контролю складала 7 щурів, шам-групу (лапаротомія) – 7 щурів, групу порівняння (гострий панкреатит) – 21 щур, основну групу 1 (гострий панкреатит + Цефтріаксон) – 21 щур, основну групу 2 (гострий панкреатит + Меропенем) – 21 щур, основну групу 3 (гострий панкреатит + Ципрофлоксацин) – 21 щур.

2.2. Характеристика обстежуваного контингенту

Дослідження виконувалося на кафедрі ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на базі Клінічного високоспеціалізованого хірургічного Центру з малоінвазивними технологіями Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова.

Під постійним наглядом знаходилося 86 хворих з гострим панкреатитом у віці від 35 до 55 років. Клінічний діагноз встановлювали згідно класифікації МКБ-10 та на підставі скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного і лабораторного обстеження, параклінічних даних (УЗД, ФГДС, оглядової рентгенографії органів черевної порожнини).

Всі хворі були розділені на 2 рандомізовані за статтю, віком і проведеним лікуванням групи.

I група – склали пацієнти, які отримували традиційне лікування (спазмолітики, анальгетики, гістамінові блокатори, інфузійна терапія).

II група – хворі, які в складі комплексного лікування додатково отримували ципрофлоксацин у терапевтичних дозах.

III група – група контролю, яка включала 48 умовно здорових донорів-добровольців того ж віку.

2.3. Характеристика методів експериментальних досліджень

Моделювання панкреатиту за запропонованою методикою (Патент України на корисну модель № 111147 від 10.11.2016) виконують наступним чином.

Тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі, в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

З метою забезпечення спорожнення шлунку, перед дослідом тварини залишалися на 12 годин без доступу до їжі, але із вільним доступом до води.

Всі досліді проводилися в умовно стерильних умовах під кетаміновим наркозом із розрахунку 0,22 мл на 100 грам маси тіла піддослідної тварини.

Під загальним знеболенням із лапаротомного доступу виконували прижиттєвий забір тканини підшлункової залози у щура-донора. Отриманий донорський матеріал гомогенізують у фарфоровій ступці при кімнатній температурі, після чого, до гомогенату додають буферний розчин та центрифугують. В окрему стерильну пробірку відбирають супернатантну рідину, яка і є фільтратом гомогенату підшлункової залози. Наявність активного трипсину підтверджують якісною біуретовою реакцією, яку виконують по стандартній методиці. Після підтвердження наявності активного трипсину, кількісно визначають його активність в отриманому гомогенаті за стандартною методикою Ерлангера-Шатернікова. Якісну реакцію на амілазу проводять за стандартною методикою із використанням крохмалю та реактиву Люголя.

Також у щурів-донорів підшлункової залози виконували прижиттєвий забір крові для визначення нормальних значень основних біохімічних показників.

Під загальним знеболенням виконували верхньо-серединну лапаротомію щурам-реципієнтам дослідної групи. В операційну рану виводили шлунок, підшлункову залозу та селезінку (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Моделювання гострого панкреатиту. Вигляд операційного поля після виведення в лапаротомну рану шлунку, підшлункової залози та селезінки.

Шляхом транслюмінації в затемненому операційному полі візуалізували протокову систему середньої частини підшлункової залози.

По ходу протока в 3–5 точках ін'єкційно вводили фільтрат гомогенату підшлункової залози у об'ємі, який розраховували індивідуально, виходячи із необхідної дози трипсину 25 мг/кг, що складало 0,075–0,1 мл (рис. 2.2, 2.3).

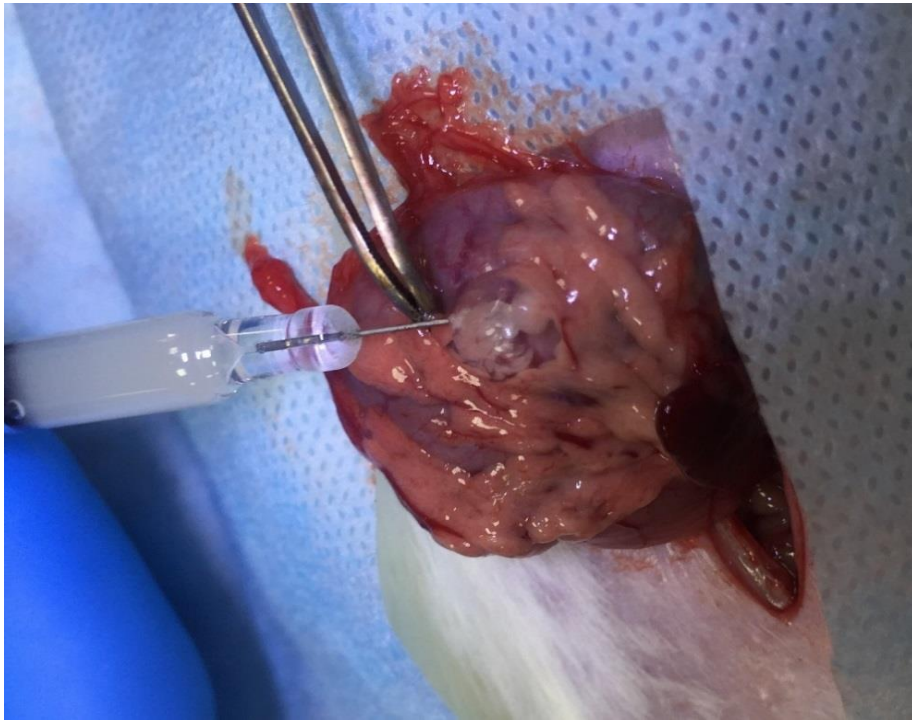


Рис. 2.2. Моделювання гострого панкреатиту. Перша ін'єкція фільтрату гомогенату підшлункової залози по ходу панкреатичного протока.

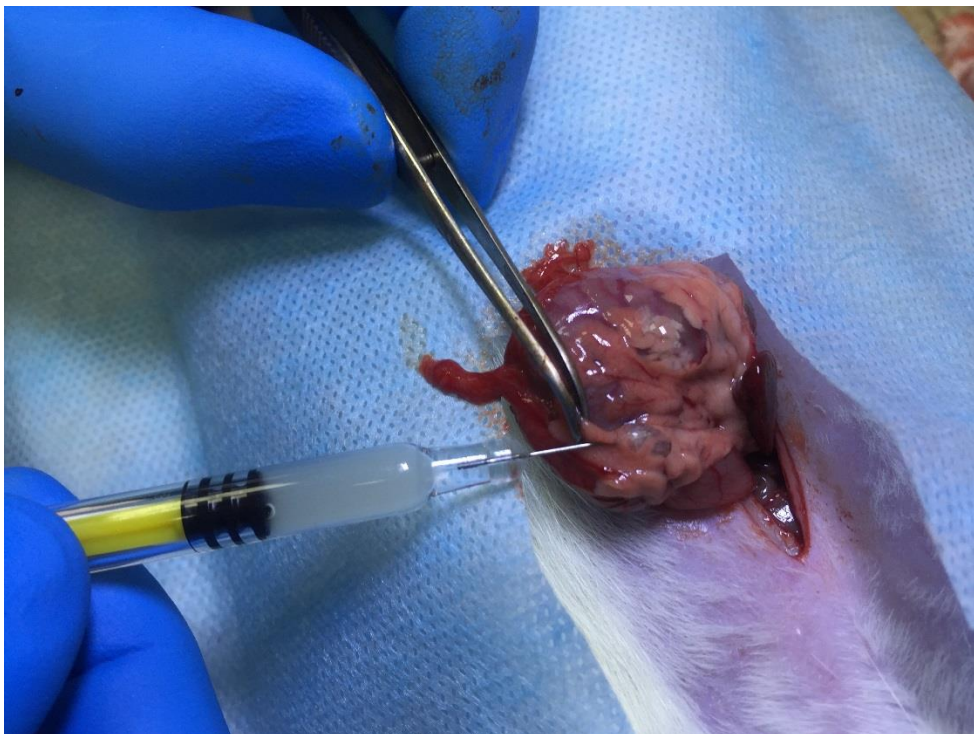


Рис. 2.3. Моделювання гострого панкреатиту. Серія ін'єкцій фільтрату гомогенату підшлункової залози по ходу панкреатичного протока.

Виконували ревізію черевної порожнини та промивання її розчином

декасану. Лапаротомну рану ушивали пошарово наглухо.

Щурам шам-групи гострий панкреатит не моделювали.

В першій серії експериментів на 1, 3 та 7 добу оцінювали результати досліджу макроскопічно, мікроскопічно та за результатами біохімічного дослідження (кількісне визначення амілази сечі, амілази, ліпази, глюкози, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази крові).

В другій серії експериментів досліджувані показники у групі контролю та шам-групі (лапаротомія) вивчалися одномоментно, у основній групі (гострий панкреатит) – на 1, 3, 5, 7, 9, 12, 17 добу. На кожному терміні дослідження для дотримання статистичної репрезентативності вибірок виводили з експерименту по 7 лабораторних щурів.

В третій серії експериментів досліджувані показники у групі контролю та шам-групі (лапаротомія) вивчалися одномоментно, у групі порівняння (гострий панкреатит), основній групі 1 (гострий панкреатит + Цефтріаксон), основній групі 2 (гострий панкреатит + Меропенем), основній групі 3 (гострий панкреатит + Ципрофлоксацин) – на 5, 9, 12 добу. На кожному терміні дослідження для дотримання статистичної репрезентативності вибірок виводили з експерименту по 7 лабораторних щурів.

Препарати експериментальним тваринам вводили внутрішньоочеревинно 2 рази на добу з інтервалом 12 годин протягом 5 днів в дозах: цефтріаксон – 30 мкг/кг, ципрофлоксацин – 12 мкг/кг, меропенем – 15 мкг/кг. Схема експерименту розписана таким чином, що останнє введення здійснювали за 12 години до умертвіння.

2.4. Характеристика методів оцінки інтенсивності розвитку імунної відповіді і функціонально-метаболічної активності нейтрофілів периферичної крові

У якості антигенів в дослідах використовувалися еритроцити барана, які вводили внутрішньоочеревинно одноразово з розрахунку 2×10^9 клітин на

1 кг маси тіла. Виразність гуморального імунної відповіді оцінювали на п'яту добу після імунізації шляхом визначення в селезінці числа антитілоутворюючих клітин (АУК) і розеткоутворюючих клітин (РУК). Гіперчутливість сповільненого типу (ГСТ) у щурів індукували внутрішньоочеревинним введенням 10^9 ЕБ в 0,5 мл 0,15 М розчину натрію хлориду (сенсibiliзуюча доза). Через 4 доби в подушечку стопи правої лапки вводили 10^6 ЕБ в 0,4 мл фізрозчину (роздільна доза). Через 24 год виділяли регіонарний (за місцем введення ЕБ) і контралатеральний підколінно-м'язовий лімфовузли. Про виразність ГСТ судили за різницею мас регіонарного і контралатерального лімфатичних вузлів (РМЛ) і за різницею кількості в них каріоцитів (РКМ).

Полінуклеари виділяли з крові в розчині трилону Б, розведенням культурального середовища за допомогою фіколл-верографіна ($d = 1,077$). Фагоцитарну активність нейтрофілів крові оцінювали по фагоцитарному індексу (ФІ, відсоток фагоцитуючих з 100 підрахованих нейтрофілів), фагоцитарному числу (ФЧ, середня кількість спожитих частинок латексу на один фагоцит) і індексу активності фагоцитозу (ІАФ). Для визначення фагоцитарного числа підраховували загальну кількість частинок латексу, захоплених фагоцитуючими нейтрофілами, і ділили це число на фагоцитарний індекс. Індекс активності фагоцитозу – число фагоцитованих частинок латекса, яке множили на відсоток фагоцитуючих клітин, а потім ділили на число підрахованих клітин.

Кисневу активність нейтрофілів визначали за реакцією відновлення нітросинім тетразолію (НСТ-тест). НСТ-тест заснований на поглинанні фагоцитами нітросинім тетразолію з середовища з подальшим його відновленням всередині клітини в диформазан. Реакція з інтактними нейтрофілами характеризує ступінь «функціонального роздратування» цих клітин *in vivo* (НСТ-спонтанний); показники НСТ-тесту у нейтрофілів, стимульованих *in vitro* зимозаном, можна розглядати як критерій ефективності їх бактерицидних функцій (НСТ-стимульований). Індекс стимуляції

нейтрофілів (ІСН): відношення диформазан-позитивних клітин в стимульованій реакції до диформазан-позитивних клітин в спонтанній реакції НСТ-тесту.

2.5. Характеристика методів оцінки імунного статусу

Вміст імуноглобулінів класів М, G, А і секреторного імуноглобуліна А визначали методом радіальної імунодифузії.

В роботі досліджено імунний статус хворих і здорових осіб за допомогою наборів тестів I і II рівнів по Р.В. Петрову. Фенотип лімфоцитів визначався методом імуноферментного аналізу за допомогою моноклональних антитіл (ТОВ «Сорбент») до структур CD3 (загальні Т-лімфоцити), CD22 (В-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери), CD8 (цитотоксичні клітини), CD16 (NK-клітини), CD25 (rIL-2).

Вміст імуноглобулінів класів М, G, А і секреторного імуноглобуліна А визначали методом радіальної імунодифузії, використовуючи діагностичний набір ТОВ НВЦ «Медична імунологія».

Кількісна оцінка рівнів ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-4 в сироватці крові проводилася за допомогою набору реагентів ProCon (ООО «Протеїновий контур») методом твердофазного імуноферментного аналізу.

З використанням деяких отриманих показників імунного статусу вираховували наступні індекси:

- індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ) – відношення суми (еозинофіли \pm базофіли \pm паличкоядерні \pm сегментоядерні лейкоцити) до суми (лімфоцити \pm моноцити);
- лейкоінтоксикаційний індекс (ЛІІ) – відношення суми (мієлоцити \pm юні \pm плазматичні \pm паличкоядерні \pm сегментоядерні лейкоцити) до суми (еозинофіли \pm базофіли \pm лімфоцити \pm моноцити).

Ступінь імунних розладів для імунологічних показників розраховували за формулою:

$$\left(\frac{\text{Показник конкретного хворого}}{\text{Показник, прийнятий за норму}} - 1 \right) * 100\%$$

Якщо розрахована величина має знак “мінус”, у пацієнта визначається імунна недостатність, при знаку “плюс” – гіперфункція імунної системи. Коли отримана величина лежить в інтервалі від 1 до 33%, то це відповідає першого ступеня імунних розладів, від 34 до 66% – другий, більш 66% – третьої. В останніх двох випадках усунення імунних розладів обов’язкове.

За всіма показниками розраховували коефіцієнт діагностичної цінності:

$$Kj = \frac{2(\sigma_1^2 \pm \sigma_2^2)}{(M_1 - M_2)^2}$$

де σ_1 , σ_2 – середнє квадратичне відхилення, M_1 і M_2 – середня арифметична величина показника.

За допомогою коефіцієнта діагностичної цінності визначали формулу розладів імунної системи (ФРІС) шляхом вибору з усіх вивчених параметрів трьох основних, що відрізняються від рівня норми.

Рейтинговий алгоритм встановлювали за величиною ступеня імунних розладів, для чого досліджені параметри імунного статусу вибудовувалися в порядку зниження значимості відмінностей від заданих значень.

Ступінь зміни імунологічних показників під впливом фармакологічних засобів і фізіотерапевтичних чинників визначався за формулою:

$$\left(1 - \frac{a}{b} \right) * 100\%$$

де a – % хворих з 2–3 ступенем розладів показників після лікування розробленими методами, b – % хворих з 2–3 ступенем розладів показників після базисного лікування.

Якщо отримана величина має знак (\pm) і лежить в інтервалі від 1 до 33% – це перша ступінь імуномодуляції, 34-66% – друга, більше 66% – третя.

2.6. Характеристика методів статистичної обробки отриманих в ході дослідження даних

Статистичне обчислення результатів досліджень проводилось з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703) та програми для статистичного обчислення Statgraphics Plus 5.1 Enterprise edition (©Statistical Graphics corp, 2001). Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили при кількості варіант до 50 за допомогою критерію Шапіро–Вілкі, при кількості варіант більше за 50 – за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова. Для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували критерій Стьюдента–Фішера для нормально розподілених вибірок і критерії Уїлкоксона та Уїлкоксона–Манна–Уїтні – для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального. Порівняння якісних параметрів проводили із застосуванням точного критерію Фішера. Статистичну залежність між величинами перевіряли за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном для нормально розподілених вибірок та за Спірменом – для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального, у тому числі відповідність розподілу генотипів рівновазі Харді–Вайнберга.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ У ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

3.1. Оцінка ефективності запропонованої експериментальної моделі гострого панкреатиту

У дослідній групі (гострий панкреатит) з 1 доби відмічалися зміни у поведінці тварин – в'ялість, гіподинамія, спрага. Дані зміни дещо прогресували із часом.

При макроскопічному дослідженні на 3 добу експерименту відмічалася наявність незначної кількості серозно-геморагічного випоту в черевній порожнині. По поверхні очеревини спостерігалися окремі вогнища стеатонекрозів. Органи черевної порожнини переважно без змін.

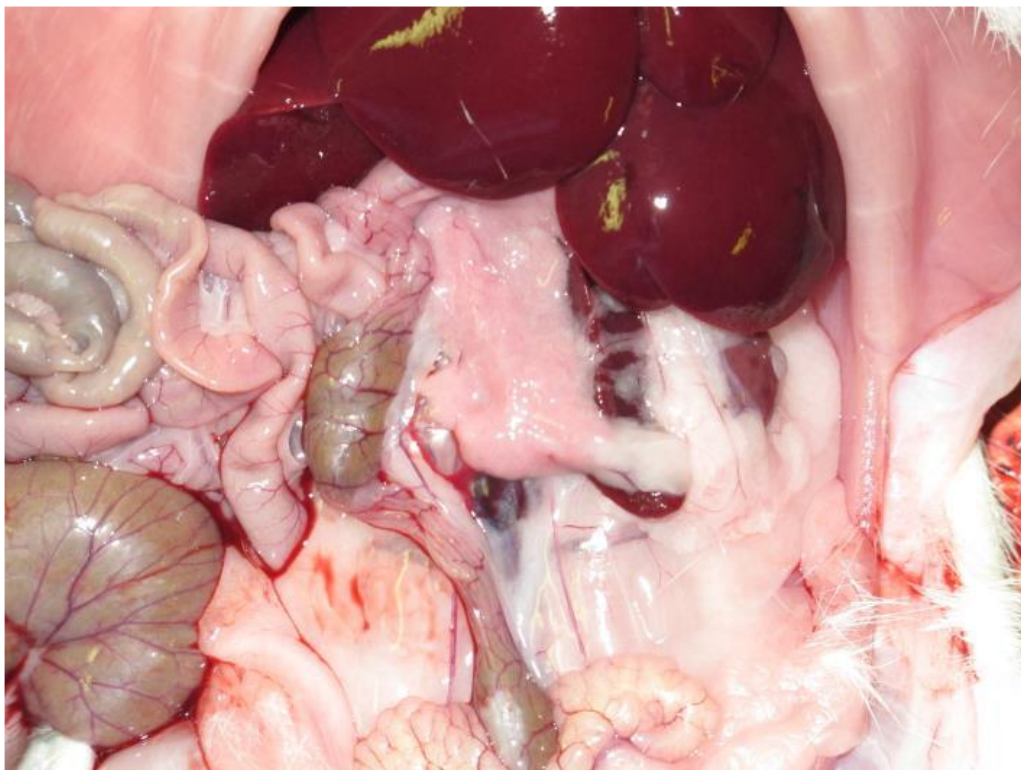


Рис. 3.1. Органи черевної порожнини на 3 добу після моделювання гострого панкреатиту

Паренхіма підшлункової залози набрякла переважно в дуоденальній та шлунково-селезінковій частинах, рихла, зі зглаженими межами дольок, помірно повнокривна, в окремих випадках відмічалася геморагічна її імбібіція (рис. 3.2).



Рис. 3.2. Паренхіма підшлункової залози на 3 добу після моделювання гострого панкреатиту.

При мікроскопічному дослідженні підшлункова залоза змінена за рахунок інтерстиційного набряку (рис. 3.3). Відмічається периваскулярна лейкоцитарна інфільтрація, масивні зони крововиливів. Крім того, відмічається порушення структури ацинусів із наявністю як окремих невеликих долькових некрозів, так і великих дифузних некротично змінених ділянок паренхіми підшлункової залози. В судинній системі підшлункової залози спостерігаються множинні судинні стази та тромбози.

Отримані нами результати біохімічного дослідження також вказували на наявність гострого панкреатиту в дослідній групі щурів.

Динаміка змін основних біохімічних показників у піддослідних щурів наведена в таблиці 3.1 та на рис. 3.4–3.9.

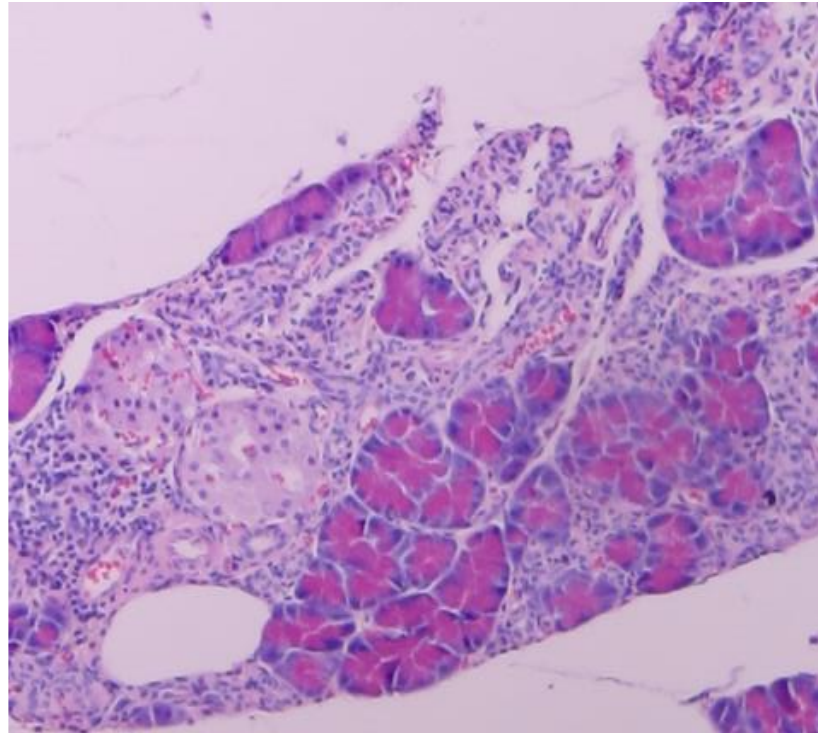


Рис. 3.3. Мікрофото тканини підшлункової залози, забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 220$.

Таблиця 3.1

Динаміка змін основних біохімічних показників у піддослідних щурів

Доба	Шам-група	Дослідна група	Нормальні значення
1	2	3	4
Активність амілази сечі, г/л/год			
1 доба	19,06 \pm 4,17	73,48 \pm 5,13	12,1 \pm 2,17
3 доба	13,14 \pm 4,38	76,49 \pm 21,75	
7 доба	10,63 \pm 4,93	79,65 \pm 3,16	
Амілаза крові, Од/л			
1 доба	370,32 \pm 19,01	529,51 \pm 48,73	250,01 \pm 27,22
3 доба	293,71 \pm 37,35	545,22 \pm 28,95	
7 доба	263,31 \pm 21,05	562,80 \pm 46,72	

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
Ліпаза крові, Од/л			
1 доба	20,30±2,90	26,31±5,64	17,14±4,23
3 доба	19,65±1,21	27,92±9,55	
7 доба	17,74±3,02	28,66±9,39	
Глюкоза крові, мМоль/л			
1 доба	6,23±0,24	7,04±0,25	5,46±0,22
3 доба	6,01±0,43	7,65±0,34	
7 доба	5,89±0,37	7,83±0,43	
Аланінамінотрансфераза, Од/л			
1 доба	56,02±8,61	70,40±8,06	51,01±5,59
3 доба	54,03±5,67	84,01±11,94	
7 доба	51,81±3,68	90,83±17,16	
Аспаратамінотрансфераза, Од/л			
1 доба	258,51±69,57	365,71±18,53	209,01±13,68
3 доба	210,80±32,96	371,38±29,85	
7 доба	210,50±55,47	385,64±17,95	

Як видно із таблиці 3.1 та рисунку 3.4 в шам-групі протягом всього експерименту відмічалася тенденція до зниження активності амілази сечі. Так, на 1 добу рівень її був дещо вищим за норму, що можна пояснити реакцією на операційну травму. Проте вже на третю добу даний показник наближався до нормальних значень і залишався в межах норми до 7 доби включно.

Щодо показників активності амілази у щурів дослідної групи, то її активність підвищувалася від першої (73,48±5,13 г/л/год) до 3 доби (76,49±21,75 г/л/год) та досягала пікових значень на 7 добу (79,65±3,16 г/л/год).

Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження показники активності амілази сечі у дослідній групі достовірно відрізнялися від аналогічного показника в шам-групі.

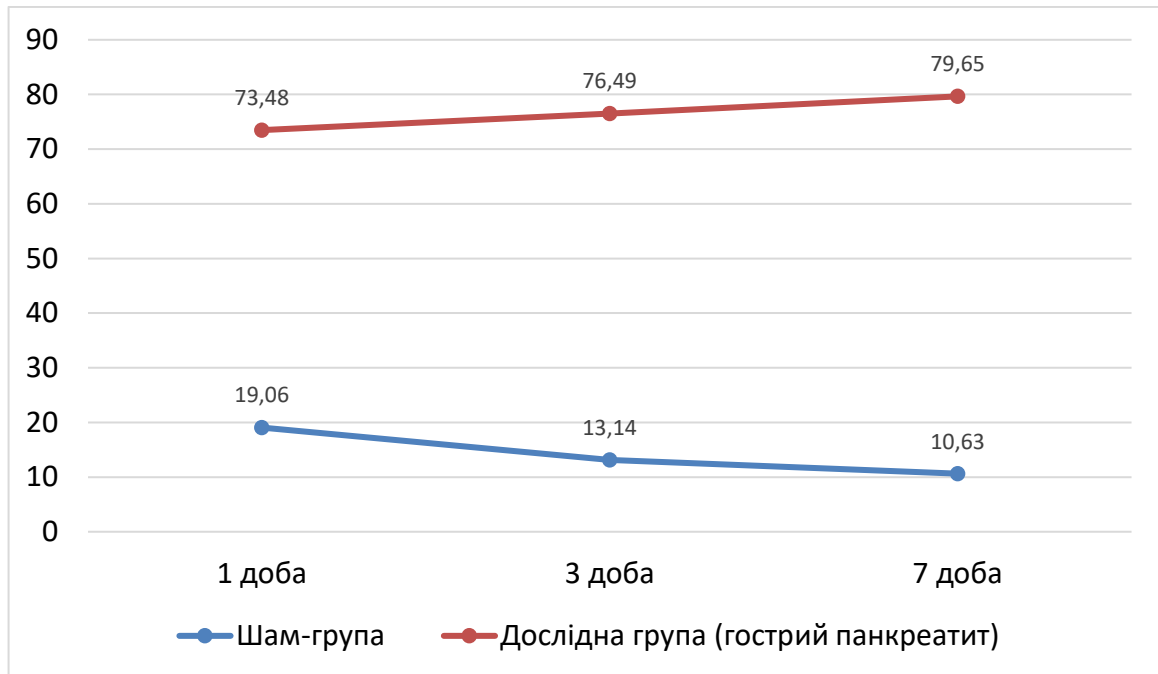


Рис. 3.4. Динаміка змін показників активності амілази сечі у досліджуваних групах

Щодо показників амілази крові, то як видно із таблиці 3.1 та рисунку 3.5 в шам-групі протягом всього експерименту відмічалася тенденція до зниження даного показника. Так, на 1 добу рівень амілази крові був дещо вищим за норму, що можна пояснити реакцією на операційну травму. Проте вже на третю добу даний показник наближався до нормальних значень і достовірно не відрізнявся від нормальних значень до 7 доби включно.

Щодо рівнів амілази крові у дослідній групі, то їх значення підвищувалася від першої ($529,51 \pm 48,73$ Од/л) до 3 доби ($545,22 \pm 28,95$ Од/л) та досягали пікових значень на 7 добу ($562,80 \pm 46,72$ Од/л).

Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження показники амілази крові у дослідній групі достовірно відрізнялися від аналогічних показників у шам-групі.

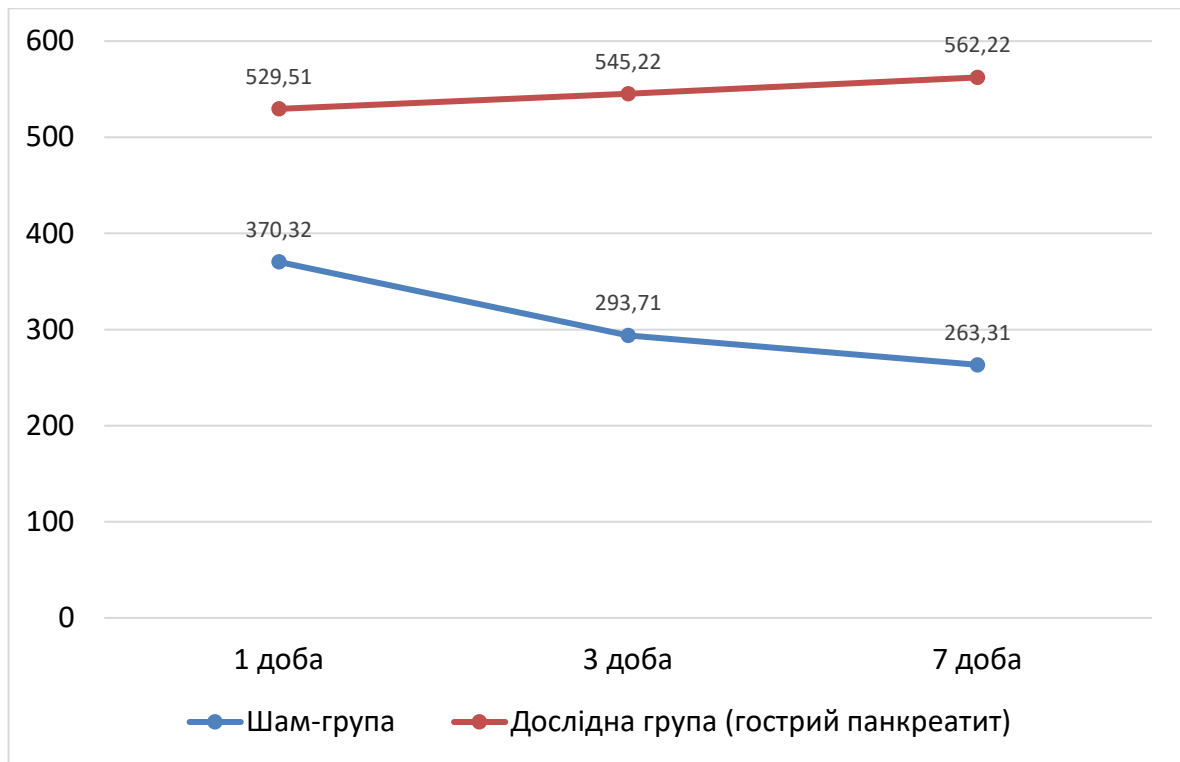


Рис. 3.5. Динаміка змін показників амілази крові у досліджуваних групах

Як видно із таблиці 3.1 та рисунку 3.6 в шам-групі протягом всього експерименту відмічалася тенденція до зниження показників ліпази крові. Так, ініціальні значення даного показника на 1 добу були дещо вищими за нормальні значення, що можна пояснити реакцією організму піддослідних щурів на операційну травму. Проте вже на третю добу дослідження рівні ліпази крові наближалися до нормальних показників та достовірно не відрізнялися від нормальних значень до 7 доби включно.

Рівні ліпази крові у щурів дослідної групи характеризувалися тенденцією до зростання. Так, їх значення підвищувалися від першої ($26,31 \pm 5,64$ Од/л) до 3 доби ($27,92 \pm 9,55$ Од/л) та досягали пікових значень на 7 добу ($28,66 \pm 9,39$ Од/л).

Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження показники ліпази крові у дослідній групі достовірно відрізнялися від аналогічних показників у шам-групі.

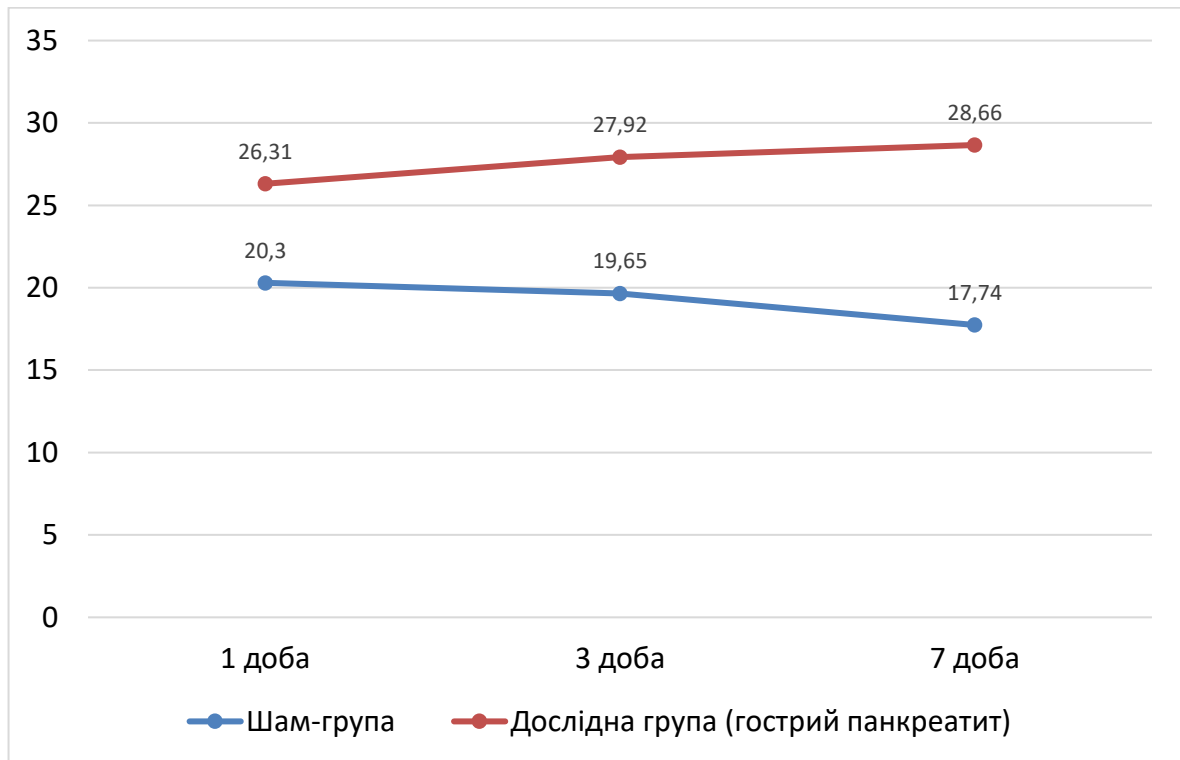


Рис. 3.6. Динаміка змін показників ліпази крові у досліджуваних експериментальних групах

Щодо показників глюкози крові, то як видно із таблиці 3.1 та рисунку 3.7 в шам-групі протягом всього експерименту відмічалася тенденція до зниження даного показника. Так, на 1 добу рівень її був дещо вищим за норму, що можна пояснити реакцією на операційну травму. Проте вже на третю добу даний показник наближався до нормальних значень і залишався в межах норми до 7 доби включно.

Щодо показників глюкози крові у щурів дослідної групи, то її значення підвищувалися від першої ($7,04 \pm 0,25$ мМоль/л) до 3 доби ($7,65 \pm 0,34$ мМоль/л) та досягала пікових значень на 7 добу ($7,83 \pm 0,43$ мМоль/л).

Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження показники глюкози крові у дослідній групі достовірно відрізнялися від аналогічних показників у шам-групі.

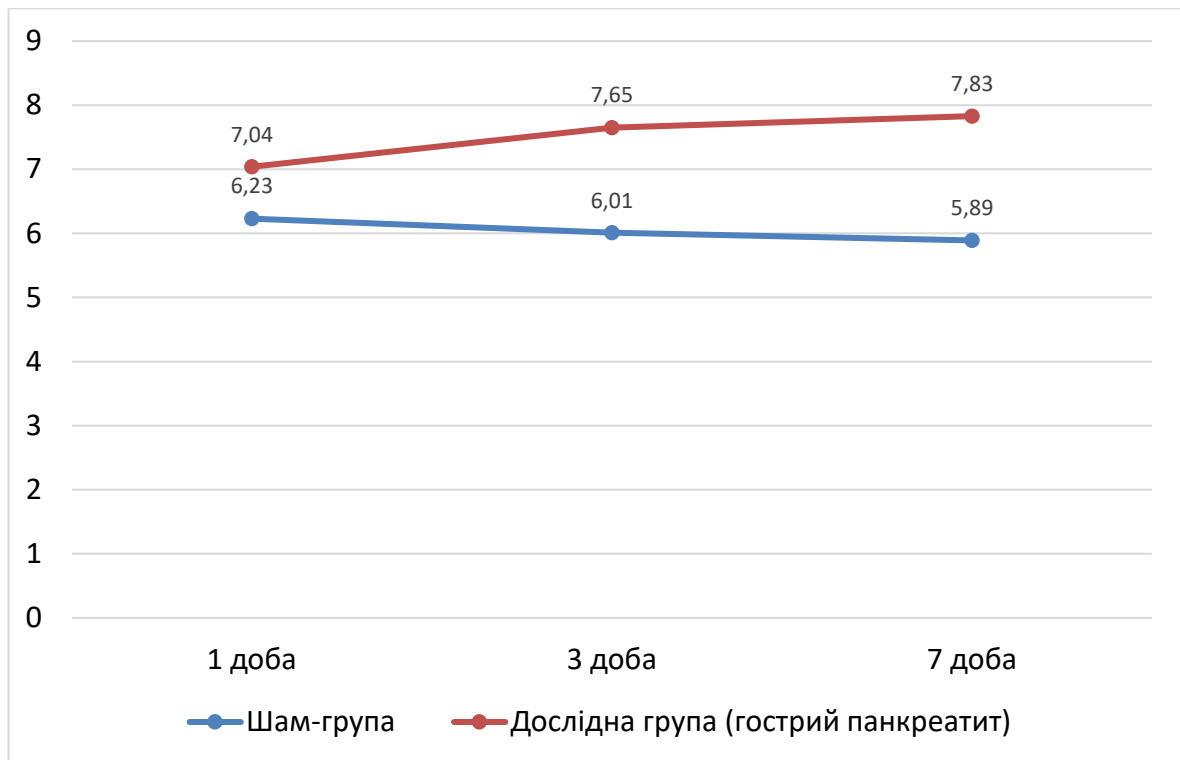


Рис. 3.7. Динаміка змін показників глюкози крові у досліджуваних експериментальних групах

Як видно із таблиці 3.1 та рисунку 3.8 в шам-групі протягом всього експерименту відмічалася тенденція до зниження показників аланінамінотрансферази крові. Так, ініціальні значення даного показника на 1 добу були дещо вищими за нормальні значення, що можна пояснити реакцією організму піддослідних щурів на операційну травму. Проте вже на третю добу дослідження рівні аланінамінотрансферази крові наближалися до нормальних показників та достовірно не відрізнялися від нормальних значень до 7 доби включно.

Рівні аланінамінотрансферази крові у щурів дослідної групи характеризувалися тенденцією до зростання із часом. Так, її значення підвищувалися від першої ($70,40 \pm 8,06$ Од/л) до 3 доби ($84,01 \pm 11,94$ Од/л) та досягали пікових значень на 7 добу ($90,83 \pm 17,16$ Од/л).

Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження показники аланінамінотрансферази крові у дослідній групі достовірно відрізнялися від аналогічних показників у шам-групі.

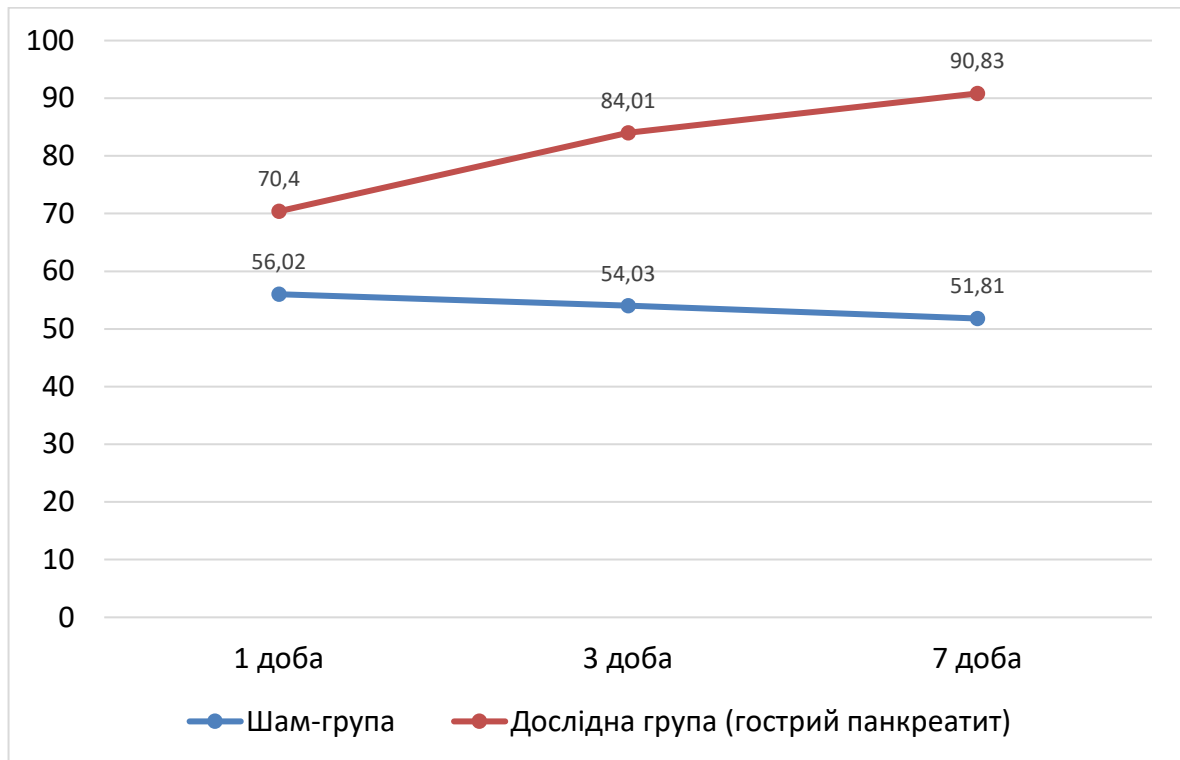


Рис. 3.9. Динаміка змін показників аланінамінотрансферази крові у досліджуваних експериментальних групах

Щодо показників аспартатамінотрансферази крові, то як видно із таблиці 3.1 та рисунку 3.10 в шам-групі протягом всього експерименту відмічалася тенденція до зниження даного показника, аналогічно до показника аланінамінотрансферази. Так, на 1 добу рівень її був дещо вищим за норму, що можна пояснити реакцією на операційну травму. Проте вже на третю добу даний показник наближався до нормальних значень і залишався в межах норми до 7 доби включно.

Щодо показників аспартатамінотрансферази крові у щурів дослідної групи, то її значення підвищувалися від першої ($365,71 \pm 18,53$ Од/л) до 3 доби ($371,38 \pm 29,85$ Од/л) та досягала пікових значень на 7 добу ($385,64 \pm 17,95$ Од/л).

Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження показники аспартатамінотрансферази крові у дослідній групі достовірно відрізнялися від аналогічних показників у шам-групі.

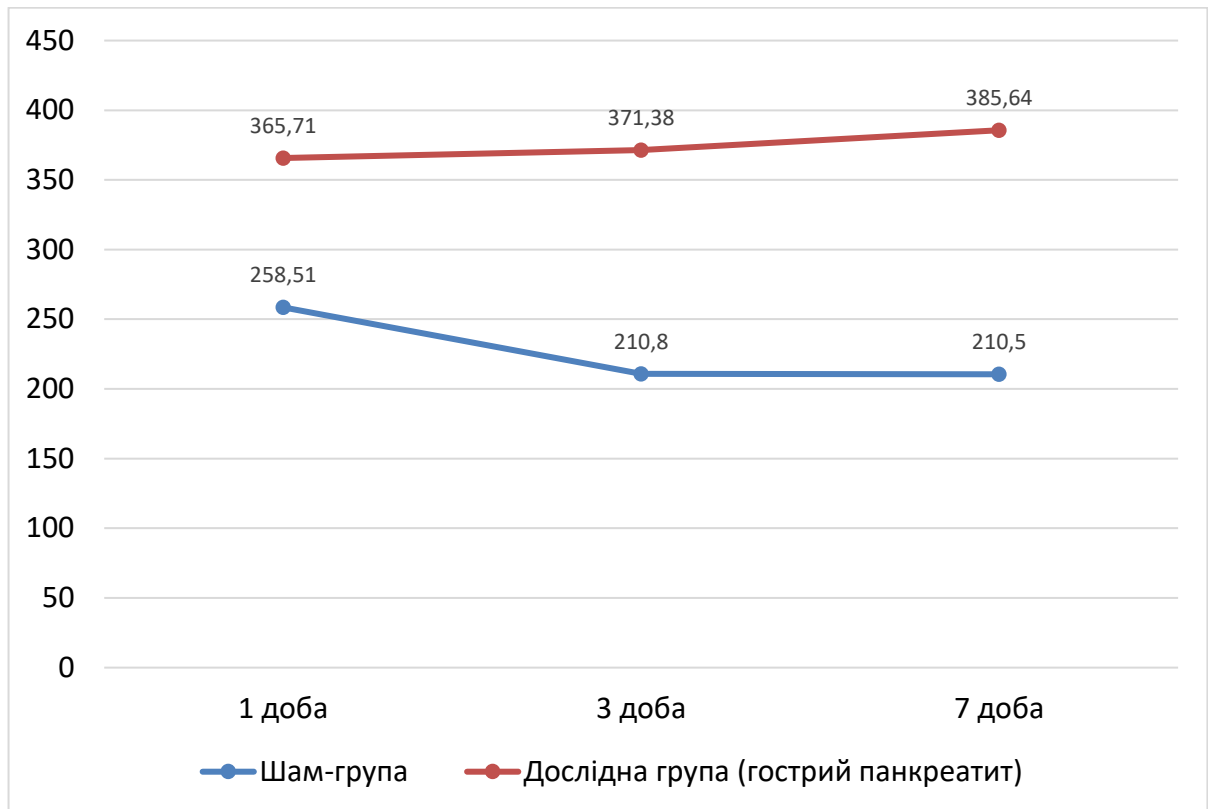


Рис. 3.10. Динаміка змін показників аспартатамінотрансферази крові у досліджуваних експериментальних групах

3.2. Імунна реактивність і функціональна активність нейтрофілів в умовах експериментального гострого панкреатиту

Для оптимального вибору антибактеріальних препаратів для імюнокорекції і зниження небезпеки приєднання інфекційних ускладнень необхідно спочатку визначити ступінь і характер порушень гуморальної та клітинної ланок імунної відповіді та основної ланки протиінфекційного захисту – функціональну активність нейтрофілів в стандартних умовах експериментального гострого панкреатиту.

При оцінці формування гуморальної імунної відповіді на еритроцити барана у шурів в умовах експериментального гострого панкреатиту виявлено зниження антитілоутворюючих клітин і розеткоутворюючих клітин вже починаючи з 3 дня після розвитку гострого панкреатиту, досягаючи

мінімальних значень на 5–7 добу (зниження кількості антитілоутворюючих клітин в 3,6 рази та розеткоутворюючих клітин в 2,5 рази).

Таблиця 3.2

Формування гуморальної імунної відповіді на еритроцити барана в умовах експериментального гострого панкреатиту

№	Умови дослідю	Доба після моделювання ГП	АУК, 10^3 /селезінку	РУК, 10^6 /селезінку
1.	Контроль	–	26,3±2,4	109,4±8,1
2.	Лапаротомія	–	27,1±3,3	111,3±10,3
3.	Гострий панкреатит	1	23,2±3,7	96,7±6,7
4.	Гострий панкреатит	3	19,4±2,5* ^{1,2}	90,1±8,0* ^{1,2}
5.	Гострий панкреатит	5	8,2±1,5* ¹⁻⁴	51,3±5,6* ¹⁻⁴
6.	Гострий панкреатит	7	7,0±2,0* ¹⁻⁴	43,2±4,7* ¹⁻⁴
7.	Гострий панкреатит	9	14,3±1,7* ¹⁻⁶	70,3±6,9* ¹⁻⁶
8.	Гострий панкреатит	12	17,2±2,3* ^{1,2,5,6}	84,2±7,1* ^{1,2,5,6}
9.	Гострий панкреатит	17	25,3±4,1* ⁵⁻⁸	108,2±9,0* ⁵⁻⁸

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

При оцінці імунологічної реактивності на ЕБ у щурів в умовах експериментального гострого панкреатиту виявлено зниження АУК – 19,4±2,5 ($p < 0,05$) і РУК – 90,1±8,0 ($p < 0,05$) вже починаючи з 3-го дня після розвитку ГП, досягаючи мінімальних значень на 7-ту добу, АУК склали 7,0±2,0 ($p < 0,05$), РУК – 43,2±4,7 ($p < 0,05$). При цьому нормалізація показників розвитку ГП на ЕБ у тварин з ГП відбувалася тільки на 17-у добу, АУК – 25,3±4,1 ($p > 0,05$), РУК – 108,2±9,0 ($p < 0,05$), що вказує на пригнічення гуморального ланки імунної відповіді на Т-залежний антиген в умовах

експериментального гострого панкреатиту. При цьому відсоток тих, що вижили на 17-ту добу склав 25,3%.

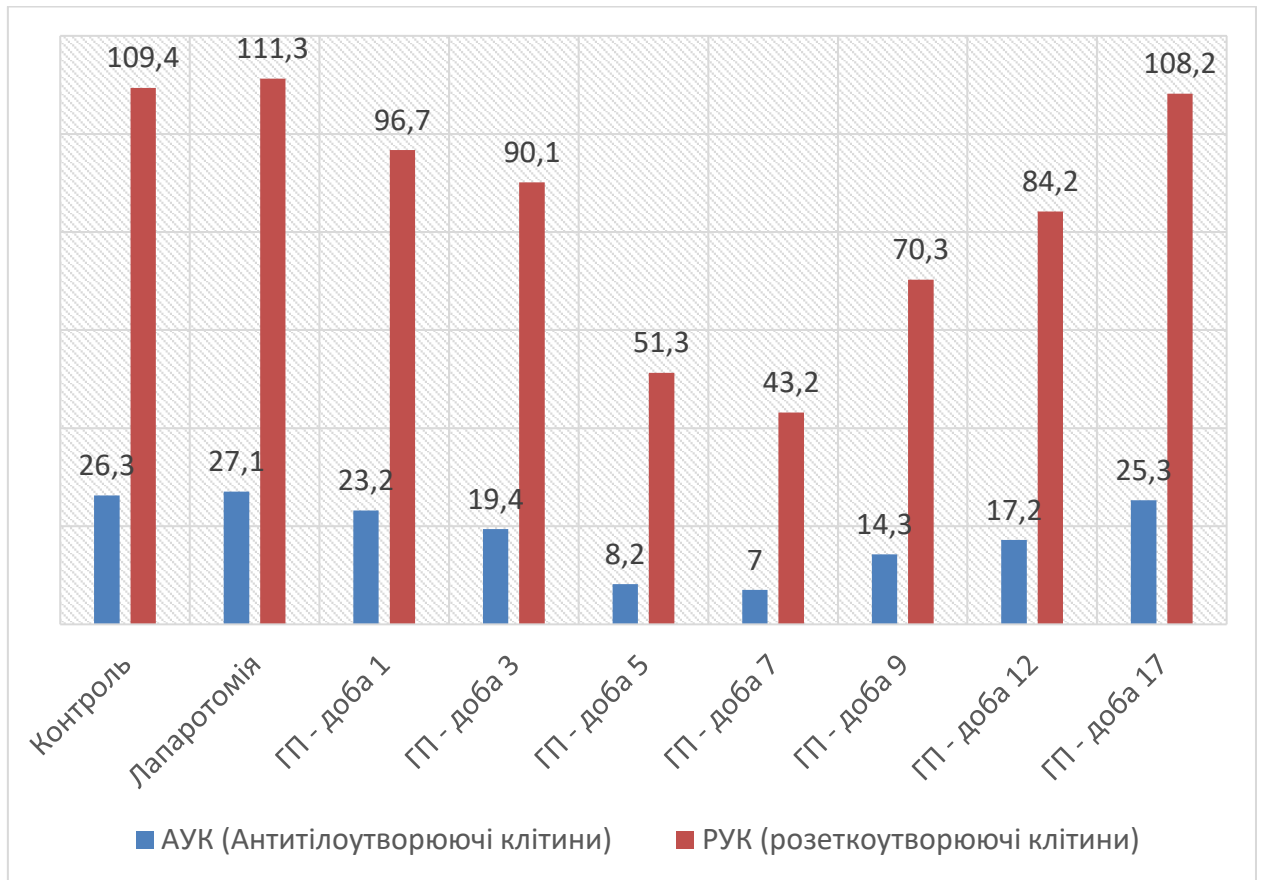


Рис. 3.10. Формування гуморальної імунної відповіді на еритроцити барана в умовах експериментального гострого панкреатиту

При цьому нормалізація показників розвитку гуморальної імунної відповіді на еритроцити барана у тварин з гострим панкреатитом відбувалася тільки на 17 добу, що вказує на пригнічення гуморальної ланки імунної відповіді на Т-залежний антиген в умовах експериментального гострого панкреатиту (табл. 3.2, рис. 3.10). При цьому відсоток тих, що вижили тварин на 17 добу склав 25,0%.

При цьому нормалізація показників розвитку гіперчутливості сповільненого типу у тварин з гострим панкреатитом відбувалася тільки на 17 добу, що вказує на пригнічення гуморальної ланки імунної відповіді на Т-

залежний антиген в умовах експериментального гострого панкреатиту (табл. 3.3, рис. 3.11).

Таблиця 3.3

**Розвиток ГСТ на ЕБ в умовах експериментального гострого
панкреатиту**

№	Дослід	Доба після моделювання ГП	РМЛ	РКЛ
1.	Контроль	–	3,75±0,13	1,9±0,08
2.	Лапаротомія	–	3,6±0,1	2,0±0,08
3.	ГП	1	3,55±0,1	1,85±0,07
4.	ГП	3	3,65±0,12	1,88±0,08
5.	ГП	5	3,0±0,09* ¹⁻⁴	1,5±0,07* ¹⁻⁴
6.	ГП	7	2,2±0,07* ¹⁻⁵	1,3±0,06* ¹⁻⁵
7.	ГП	9	2,3±0,06* ¹⁻⁵	1,05±0,07* ¹⁻⁵
8.	ГП	12	2,9±0,08* ^{1-4,6,7}	1,47±0,08* ^{1-4,6,7}
9.	ГП	17	3,6±0,3* ⁵⁻⁸	1,8±0,03* ⁵⁻⁸

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

В умовах експериментального гострого панкреатиту відбувається пригнічення розвитку гіперчутливості сповільненого типу на еритроцити барана, починаючи з 5-го дня від початку розвитку ГП, де показники різниці маси регіонарного і контрлатерального лімфатичного вузлів становлять $3,0 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), а різниця кількості каріоцитів в регіонарних і контрлатеральних лімфатичних вузлах – $1,5 \pm 0,07$ ($p < 0,05$), досягаючи найменших значень на 7 добу : РМЛ – $2,2 \pm 0,07$ ($p > 0,05$) та РКЛ – $1,3 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) і 9 добу: РМЛ – $2,3 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) та РКЛ – $1,05 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

Відновлення РМЛ до контрольних значень – $3,6 \pm 0,3$ ($p > 0,05$), так само як і показників ГСТ, відбувається тільки на 17-й день від розвитку ГП, на відміну від РКЛ – $1,8 \pm 0,03$ ($p > 0,05$), не досягає контрольних значень.

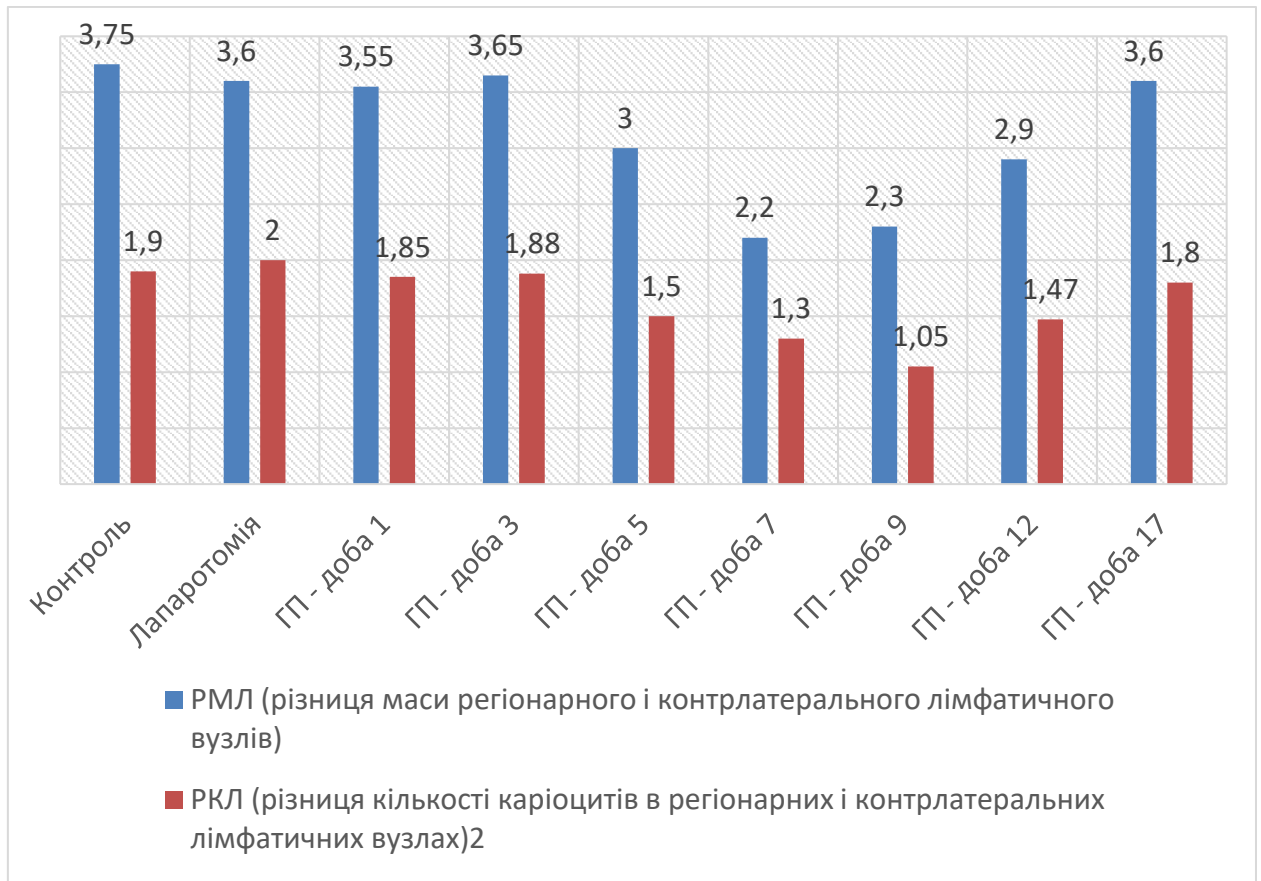


Рис. 3.11. Розвиток ГСТ на ЕБ в умовах експериментального гострого панкреатиту.

Відновлення різниці маси регіонарного і контрлатерального лімфатичного вузлів до контрольних значень, так само як і показників ГВ, відбувається тільки на 17 день від розвитку ГП, на відміну від різниці кількості каріоцитів в регіонарних і контрлатеральних лімфатичних вузлах, не досягає до цього часу контрольних значень (табл. 3.3).

Вивчення стану неспецифічної резистентності на системному рівні показало, що в умовах експериментального ГП спостерігається зниження всіх показників фагоцитарної активності нейтрофілів: ФІ, ФЧ і ІАФ (табл. 3.4, рис. 3.12.).

Таблиця 3.4

**Стан нейтрофільної ланки антиінфекційного захисту при
експериментальному гострому панкреатиті**

№	Умови досліджу	Доба після розвитку ГП	ФІ	ФЧ	ІАФ	НСТ-сп.	НСТ-ст.	ФРН
1.	Контроль	–	39,4± 4,3	4,1± 0,09	1,6± 0,1	13,8± 1,1	45,5± 4,9	31,7± 3,4
2.	Лапаротомія	–	41,2± 5,3	4,4± 0,2	1,8± 0,1	14,4± 1,3	46,9± 5Д	32,5± 3,7
3.	ГП	1	37,0± 3,7	3,9± 0,3	1,4± 0,09	13,1± 1,2	43,5± 5,0	30,0± 3,3
4.	ГП	3	30,1± 3,3* ^{1,2}	3,7± 0,2* ¹⁻³	1,1± 0,07* ¹⁻³	10,11± 0,9* ¹⁻³	34,5± 4,2	24,0± 4,2* ¹⁻³
5.	ГП	5	20,3± 2,3* ¹⁻⁴	2,1± 0,09* ¹⁻⁴	0,4± 0,02* ¹⁻⁴	6,1± 1,2* ¹⁻⁴	25,2± 4,3* ¹⁻⁴	19,1± 2,8* ¹⁻³
6.	ГП	7	20,7± 3,0* ¹⁻⁴	2,0± 0,05* ¹⁻⁴	0,4± 0,03* ¹⁻⁴	5,9± 0,8* ¹⁻⁴	23Д± 3,3* ¹⁻⁴	17,2± 2,1* ¹⁻⁴
7.	ГП	9	28,2± 2,2 * ^{1,3,5,6}	2,2± 0,09* ¹⁻⁴	0,6± 0,02* ¹⁻⁶	9,9± 1,2 * ^{1,3,5,6}	26,1± 2,8* ¹⁻³	16,2± 2,2* ¹⁻⁴
8.	ГП	12	30,2± 2,8 * ^{1,2,5,6}	3,8± 0,2 * ^{1,2,5-7}	1,05± 0,02 * ^{1-3,5-7}	10,4± 1,7 * ^{1,2,5-7}	35,0± 13,9* ⁵⁻⁷	24,6± 3,3* ^{6,7}
9.	ГП	17	37,4± 4,0* ⁴⁻⁷	4,2± 0,1* ⁵⁻⁷	1,6± 0,2* ⁴⁻⁸	13,0± 1,05* ⁵⁻⁷	37,2± 3,7* ⁵⁻⁷	24,5± 3,0* ^{6,7}

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

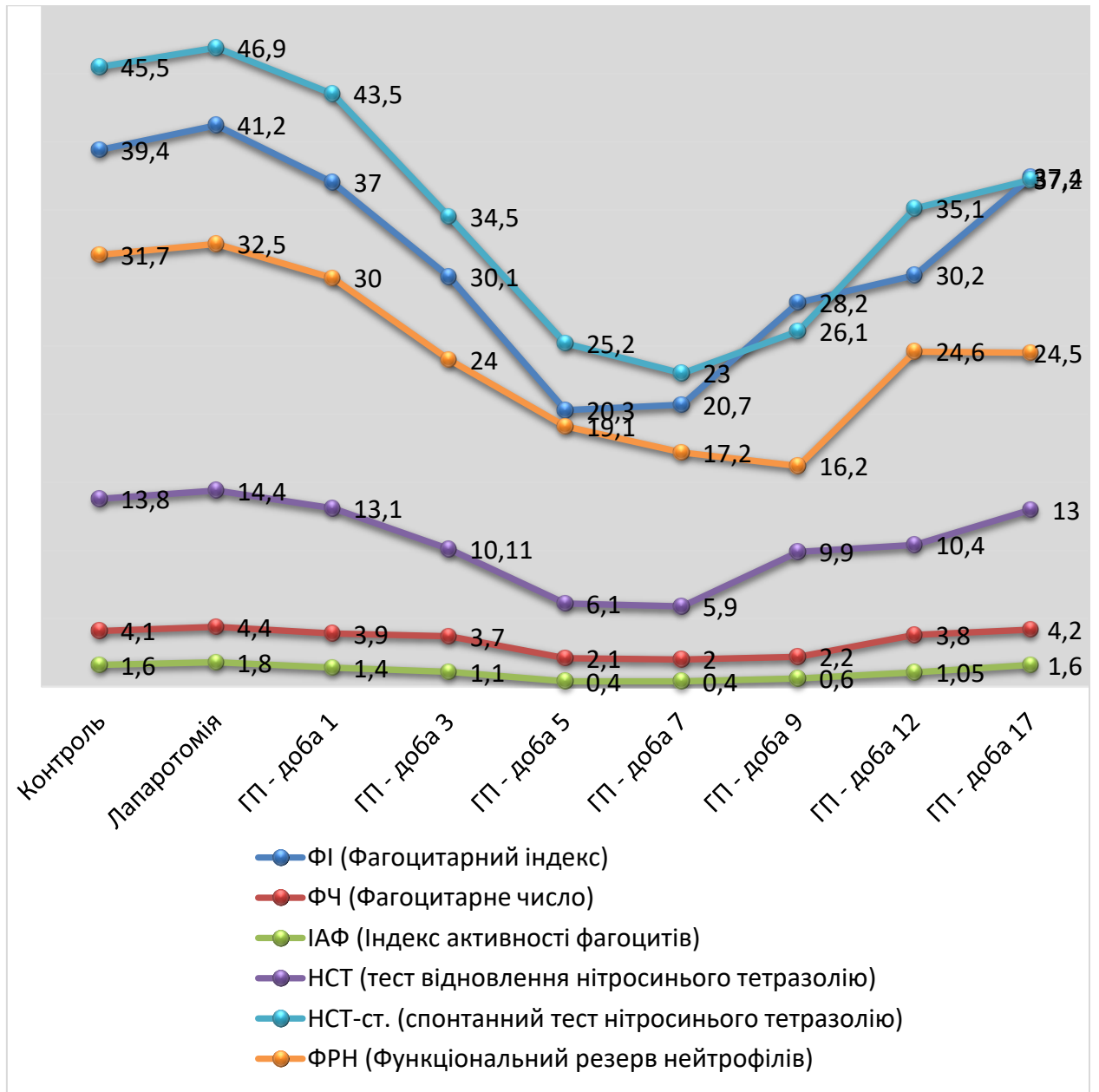


Рис. 3.12. Стан нейтрофільної ланки антиінфекційного захисту при експериментальному гострому панкреатиті.

Вивчення стану неспецифічної резистентності на системному рівні показало, що в умовах експериментального гострого панкреатиту спостерігається зниження всіх показників фагоцитарної активності нейтрофілів: фагоцитарний індекс, фагоцитарне число та індекс активності фагоцитів. Зниження ФІ – $30,1 \pm 3,3$ ($p < 0,05$), ФЧ – $3,7 \pm 0,2$ ($p > 0,05$) і ІАФ – $1,1 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) починається з 3-го дня від початку розвитку ГП, при цьому мінімальні значення ФІ – $20,3 \pm 2,3$ ($p < 0,05$) спостерігаються на 5-й день, тоді

як ФЧ на 9-й день. Відновлення показників фагоцитарної активності нейтрофілів відбувається на 17-ту добу (рис.3): ФІ – $37,4 \pm 4,0$ ($p < 0,05$), ФЧ – $4,2 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) і ІАФ – $1,6 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

Зниження фагоцитарного індекса, фагоцитарного числа та індексу активності фагоцитів починається з 3 дня від початку розвитку ГП, при цьому мінімальні значення ФІ спостерігаються на 5 добу, тоді як ФЧ на 9 день. Відновлення показників фагоцитарної активності нейтрофілів відбувається на 17 добу.

Що стосується кисневої активності нейтрофілів, то після розвитку у тварин ГП спостерігається зниження НСТ – $10,11 \pm 0,9$ ($p < 0,05$), НСТ-ст. – $34,5 \pm 4,2$ ($p < 0,05$) і ФРН – $24,0 \pm 4,2$ ($p < 0,05$) починаючи з 3-ї доби, досягаючи мінімальних значень на 7-му добу: НСТ – $5,9 \pm 0,8$ ($p < 0,05$), НСТ-ст. – $23,0 \pm 3,3$ ($p < 0,05$) і ФРН – $17,2 \pm 2,1$ ($p < 0,05$), а нормалізація показників НСТ-тесту в умовах експериментального гострого панкреатиту відбувається так само на 17-ту добу: НСТ – $13,0 \pm 1,0$ ($p < 0,05$), НСТ-ст. – $37,2 \pm 3,7$ ($p < 0,05$) і ФРН – $24,5 \pm 3,0$ ($p < 0,05$).

Результати проведених експериментів свідчать про те, що в умовах експериментальної моделі гострого панкреатиту відбувається пригнічення імунної реактивності і функціональної активності нейтрофілів, що проявляється зниженням показників гуморальної імунної відповіді, гіперчутливості сповільненого типу, фагоцитарної та кисневої активності нейтрофілів периферичної крові, починаючи вже з 3 доби від початку розвитку ГП, досягаючи мінімальних значень на 7-9 день. При цьому нормалізація змінених показників відбувається тільки на 17 добу. Дане явище диктує необхідність ранньої імунокорекції. Для ранньої профілактики гнійно-деструктивних ускладнень в комплексне лікування гострого панкреатиту повинні включатися антибактеріальні засоби. Разом з тим, більшість антибіотиків мають виражену імуномодулюючу дію, більшою мірою супресивного характеру щодо імунної системи. За даними літератури, фторхінолони в умовах іншої патології мають імуностимулюючу активність.

Але даний факт вимагає експериментального підтвердження на моделі гострого панкреатиту.

3.3. Корекція імунних порушень антибіотиками в умовах експериментального гострого панкреатиту

Широке застосування в останні роки в клінічній практиці фторхінолонів, цефалоспоринів та карбапенемів обумовлено їх високою терапевтичною ефективністю. Антимікробні речовини на основі хінолонів є групою синтетичних препаратів, що швидко розвивається. Інтенсивність розвитку цих лікарських препаратів обумовлена особливостями їх властивостей: незвичайним механізмом дії, досить доброю переносимістю препаратів при тривалому використанні, можливістю перорального і парентерального застосування, широким антимікробним спектром і активністю щодо стійких мікроорганізмів, деяких внутрішньоклітинних паразитів, а також багатьох збудників небезпечних інфекцій.

Більшість захворювань, при яких показано призначення цих лікарських засобів, супроводжується розвитком вторинних імунодефіцитних станів, що може серйозно змінити перебіг і результат основного захворювання. За даними літератури, фторхінолони в умовах різної патології мають імуностимулюючу активність.

Однак відомості про імуотропну активність хінолонів, а також по їх взаємодії з імунокомпетентними клітинами в умовах гострого панкреатиту в літературі взагалі відсутні.

Беручи до уваги вищевикладене, нами були вивчені закономірності імуномодулюючої дії деяких антибіотиків в умовах експериментального гострого панкреатиту.

Спочатку нами вивчався вплив цих препаратів на розвиток гуморального імунної відповіді у тварин на 5, 7 і 12 добу після розвитку гострого експериментального панкреатиту.

Таблиця 3.5

**Корекція ГІВ до ЕБ цефтріаксоном в умовах експериментального
гострого панкреатиту**

№	Умови дослідю	Час після розвитку ГП	АУК	РУК
1.	Контроль	–	26,3±2,4	109,4±8,1
2.	Лапаротомія	–	27,1±3,3	111,3±0,3
3.	ГП	5	8,2±1,5* ^{1,2}	51,3±5,6* ^{1,2}
4.	ГП	9	143±1,7* ¹⁻³	70,3±6,9* ¹⁻³
5.	ГП	12	17,2±2,3* ¹⁻³	84,2±7,1* ¹⁻³
6.	ГП+Цефтріаксон	5	8,4±1,1* ^{1,2}	56,7±4,1* ^{1,2}
7.	ГП+Цефтріаксон	9	18,1±2,4* ¹⁻³	80,6±6,6* ¹⁻³
8.	ГП+Цефтріаксон	12	27,8±2,7* ³⁻⁷	120,1±9,9* ³⁻⁷

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

Встановлено, що цефтріаксон стимулює розвиток гуморальної імунної відповіді на еритроцити барана тільки на 12 день від розвитку гострого панкреатиту, відновлюючи кількість антитілоутворюючих клітин – $27,8 \pm 2,7$ ($p < 0,05$) і розеткоутворюючих клітин – $120,1 \pm 9,9$ ($p < 0,05$) до контрольних значень.

На 5 і 9 добу у цефтріаксона відсутній подібний ефект (табл. 3.5, рис. 3.13), при цьому до 12 доби виживало 43,0% експериментальних тварин.

Тоді як меропенем, на відміну від цефтріаксона, підвищує кількість антитілоутворюючих клітин – $8,2 \pm 1,5$ ($p < 0,05$) і розеткоутворюючих клітин – $51,3 \pm 5,6$ ($p < 0,05$) вже на 5 добу. Слід зазначити, що таке підвищення відбувається не до рівня здорових тварин. Крім того, відсутній вплив на 9 і 12 день від початку розвитку гострого панкреатиту на розвиток гуморальної імунної відповіді, індукованої еритроцитами барана (табл. 3.6, рис. 3.14).

Відсоток виживших до 12 доби щурів склав 51,0%.

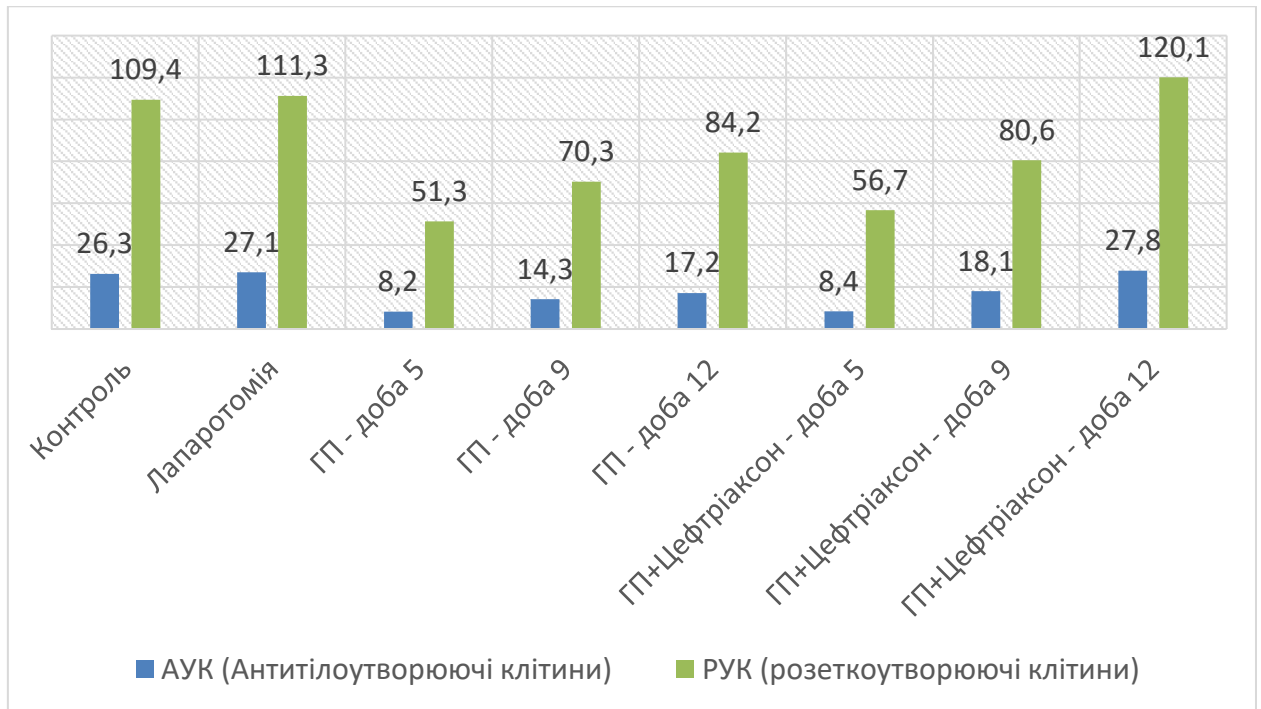


Рис. 3.13. Корекція гуморальної імунної відповіді на еритроцитів барана застосуванням цефтріаксону в умовах експериментального гострого панкреатиту.

Таблиця 3.6

Корекція порушень гуморальної імунної відповіді на еритроцитів барана меропенемом в умовах гострого експериментального панкреатиту

№	Умови дослідження	Доба після розвитку ГП	АУК	РУК
1.	Контроль	—	26,3±2,4	109,4±8,1
2.	Лапаротомія	—	27,1±3,3	111,3±10,3
3.	ГП	5	8,2±1,5* ¹⁻²	51,3±5,6* ¹⁻²
4.	ГП	9	14,3±1,7* ¹⁻³	70,3±6,9* ¹⁻³
5.	ГП	12	17,2±2,3* ¹⁻³	84,2±7,1* ¹⁻³
6.	ГП+Меропенем	5	13,9±1,6* ¹⁻³	74,2±5,1* ¹⁻³
7.	ГП+Меропенем	9	15,0±1,3* ¹⁻³	81,9±8,0* ¹⁻³
8.	ГП+Меропенем	12	18,9±2,3* ¹⁻³	86,3±8,4* ¹⁻³

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

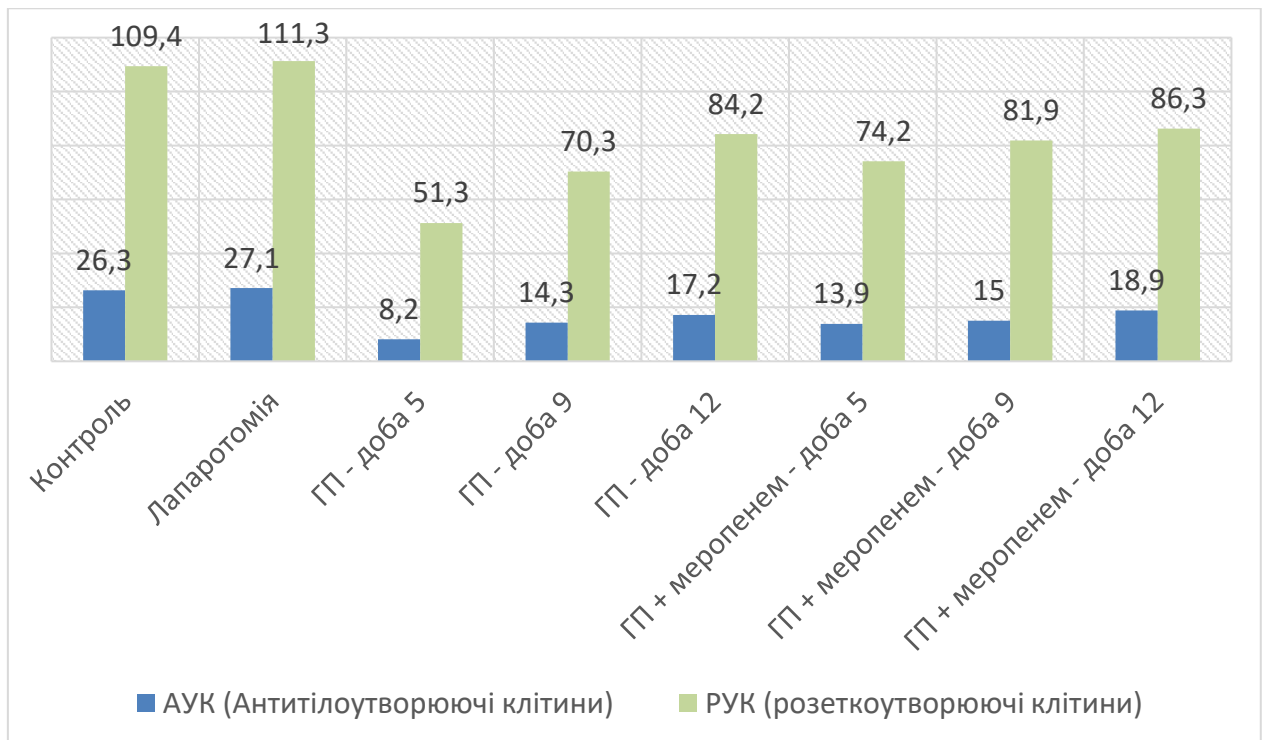


Рис. 3.14. Корекція порушень гуморальної імунної відповіді на еритроцити барана меропенемом в умовах гострого експериментального панкреатиту.

Найбільший стимулюючий ефект на розвиток гуморальної імунної відповіді у відповідь на введення еритроцитів барана спостерігається у ципрофлоксацина.

У тварин з експериментальним гострим панкреатитом на фоні введення ципрофлоксацину відбувається підвищення, але не до рівня здорових тварин, кількості антитілоутворюючих клітин – $8,2 \pm 1,5$ ($p < 0,05$) і розеткоутворюючих клітин – $51,3 \pm 5,6$ ($p > 0,05$) на 5-ту добу, а вже на 9-й день кількість антитілоутворюючих клітин – $14,3 \pm 1,7$ ($p < 0,05$) і розеткоутворюючих клітин – $70,3 \pm 6,9$ ($p > 0,05$) досягає норми (табл. 3.7, рис. 3.15).

При цьому процент щурів, що вижили з гострим експериментальним панкреатитом на 12 день склав 74,0%.

На 12 день кількість антитілоутворюючих клітин – $29,1 \pm 4,9$ ($p < 0,05$) і розеткоутворюючих клітин – $119,8 \pm 10,3$ ($p > 0,05$) виявлено на фоні введення ципрофлоксацину.

Таблиця 3.7

**Корекція порушення гуморальної імунної відповіді на еритроцити
барана ципрофлоксацином в умовах гострого експериментального
панкреатиту**

№	Модель	Доба після розвитку ГП	АУК	РУК
1.	Контроль	–	26,3±2,4	109,4±8,1
2.	Лапаротомія	–	27,1±3,3	111,3±10,3
3.	ГП	5	8,2±1,5* ^{1,2}	51,3±5,6* ^{1,2}
4.	ГП	9	14,3±1,7* ¹⁻³	70,3±6,9* ¹⁻³
5.	ГП	12	17,2±2,3* ¹⁻³	84,2±7,1* ¹⁻³
6.	ГП+Ципрофлоксацин	5	13,9±2,2* ¹⁻³	74,0±6,3* ¹⁻³
7.	ГП+Ципрофлоксацин	9	25,6±4,1* ³⁻⁶	115,7±4,9* ³⁻⁶
8.	ГП+Ципрофлоксацин	12	29,1±4,9* ³⁻⁶	119,8±10,3* ³⁻⁶

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

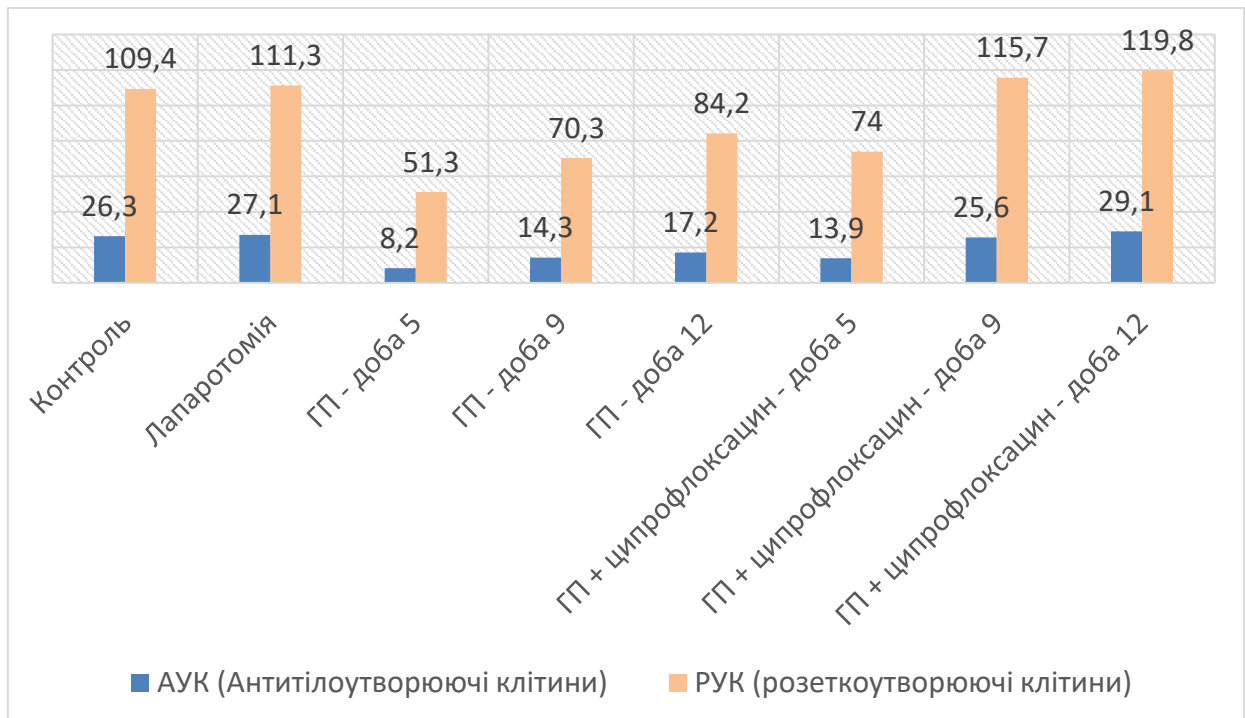


Рис. 3.15. Корекція порушення гуморальної імунної відповіді на еритроцити барана ципрофлоксацином в умовах гострого експериментального панкреатиту.

Загальновідомо, що реакції ГСТ відіграють важливу роль в реалізації антиінфекційного захисту, а так само є істотним компонентом аутоімунних процесів, протипухлинного і трансплантаційного імунітету.

Тому в наступній серії дослідів досліджували вплив антибіотиків на розвиток гіперчутливості сповільненого типу в умовах гострого панкреатиту (табл. 3.8–3.10).

Таблиця 3.8

Корекція цефтріаксоном ГСТ індукованої в умовах гострого експериментального панкреатиту

№	Модель	Доба після розвитку ГП	РМЛ	РКЛ
1.	Контроль	–	3,75±0,13	1,9±0,08
2.	Лапаротомія	–	3,6±0,1	2,0±0,08
3.	ГП	5	3,0±0,09* ^{1,2}	1,5±0,07* ^{1,2}
4.	ГП	9	2,3±0,06* ¹⁻³	1,05±0,07* ¹⁻³
5.	ГП	12	2,9±0,08* ^{1,2,4}	1,47±0,08* ^{1,2,4}
6.	ГП+Цефтріаксон	5	2,7±0,07* ^{1,2,4}	1,35±0,06* ^{1,2,4}
7.	ГП+Цефтріаксон	9	2,75±0,06* ^{1,2,4}	1,4±0,06* ^{1,2,4}
8.	ГП+Цефтріаксон	12	3,3±0,1* ¹⁻⁷	1,7±0,07* ¹⁻⁷

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

Встановлено, що цефтріаксон і ципрофлоксацин лише коригують РМЛ і РКЛ, починаючи з 9 дня від початку розвитку ГП, тоді як меропенем взагалі не впливає на розвиток ГСТ у тварин з ГП.

У тварин з експериментальним гострим панкреатитом на фоні введення меропенему відбувається підвищення, але не до рівня здорових тварин, кількості АУК – $2,7 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) і РУК – $1,4 \pm 0,07$ ($p > 0,05$) на 5-ту добу, а вже на 12-й день кількість АУК – $2,75 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) і РУК – $1,45 \pm 0,08$ ($p > 0,05$).

Таблиця 3.9

**Корекція меропенемом порушень ГСТ, індукованих ЕБ в умовах
експериментального гострого панкреатиту**

№	Модель	Доба після розвитку ГП	РМЛ	РКЛ
1.	Контроль	–	3,75±0,13	1,9±0,08
2.	Лапаротомія	–	3,6±0,1	2,0±0,08
3.	ГП	5	3,0±0,09* ^{1,2}	1,5±0,07* ^{1,2}
4.	ГП	9	2,3±0,06* ¹⁻³	1,05±0,07* ¹⁻³
5.	ГП	12	2,9±0,08* ^{1,2,4}	1,47±0,08* ^{1,2,4}
6.	ГП+Меропенем	5	2,7±0,07* ^{1,2,4}	1,4±0,07* ^{1,2,4}
7.	ГП+Меропенем	9	2,2±0,05* ^{1-3,5,6}	1,1±0,07* ^{1-3,5,6}
8.	ГП+Меропенем	12	2,75±0,08* ^{1,2,4,7}	1,45±0,08* ^{1,2,4,7}

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

Таблиця 3.10

**Корекція ципрофлоксацином порушень ГСТ, індукованих ЕБ в умовах
експериментального гострого панкреатиту**

№	Модель	Доба після розвитку ГП	РМЛ	РКЛ
1.	Контроль	–	3,75±0,13	1,9±0,08
2.	Лапаротомія	–	3,6±0,1	2,0±0,08
3.	ГП	5	3,0±0,09* ^{1,2}	1,5±0,07* ^{1,2}
4.	ГП	9	2,3±0,06* ¹⁻³	1,05±0,07* ¹⁻³
5.	ГП	12	2,9±0,08* ^{1,2,4}	1,47±0,08* ^{1,2,4}
6.	ГП+ Ципрофлоксацин	5	3,2±0,1* ^{1-3,5}	1,4±0,07* ^{1,2,4}
7.	ГП+ Ципрофлоксацин	9	3,15±0,09* ¹⁻⁵	1,38±0,07* ^{1,2,4}
8.	ГП+ Ципрофлоксацин	12	3,5±0,09* ¹⁻⁷	1,7±0,08* ¹⁻⁷

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

Таким чином, встановлено наявність стимулюючого впливу деяких антибіотиків на розвиток ГВ і ГСТ в умовах експериментального гострого панкреатиту на Т-залежний антиген. Максимальним ефектом в розвитку ГВ володіє ципрофлоксацин, мінімальним – меропенем, він же не впливав на розвиток ГСТ.

Більш наглядно дані залежності наведені на рис. 3.16 та 3.17.

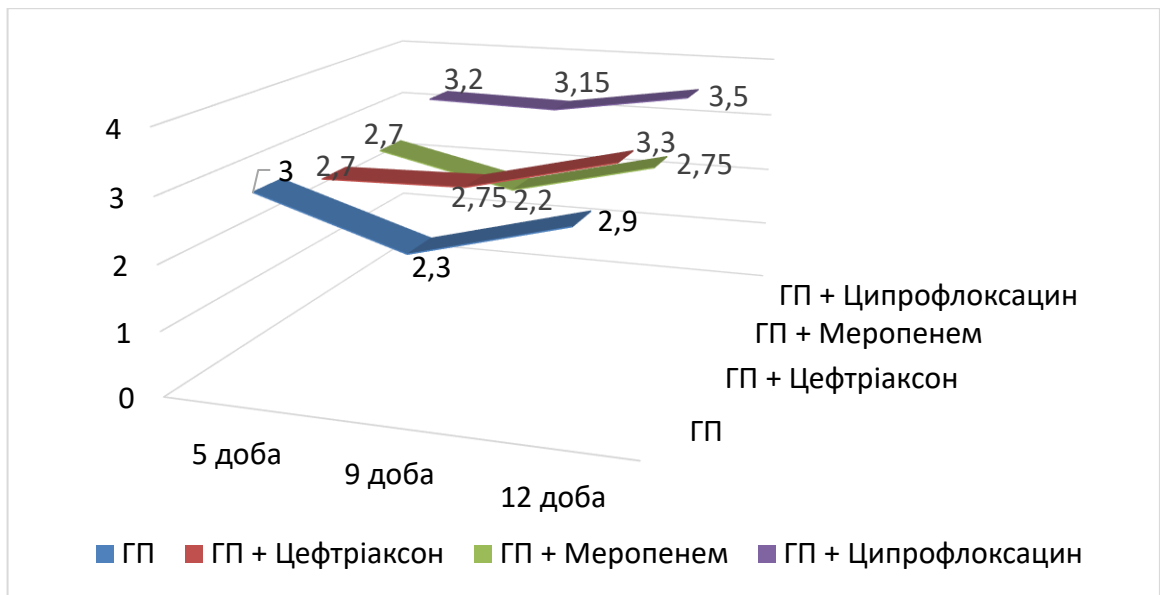


Рис. 3.16. Динаміка змін показників РМЛ у досліджуваних групах

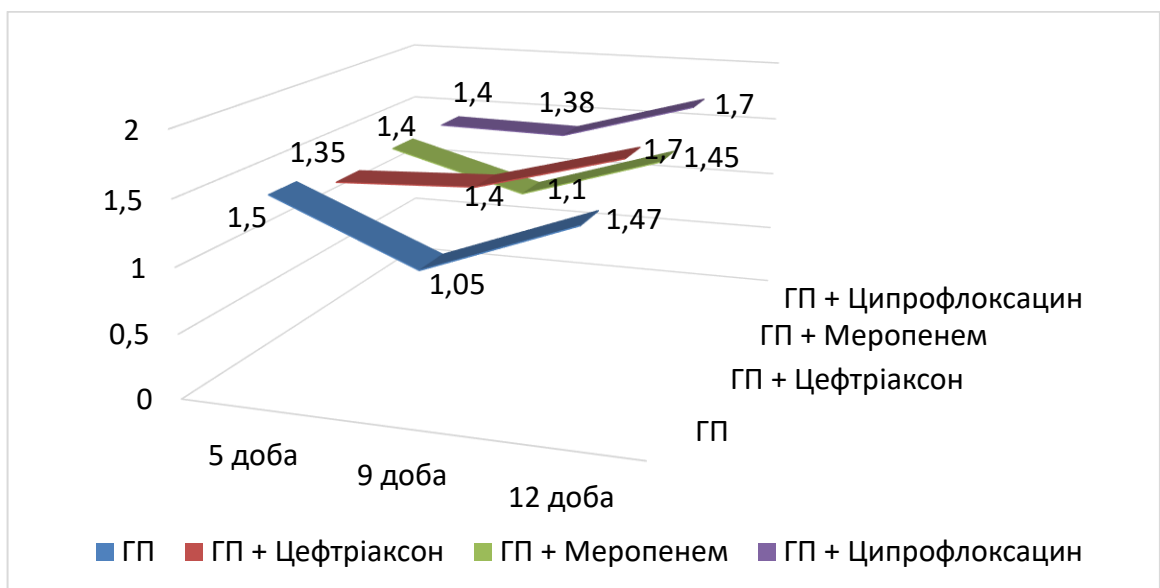


Рис. 3.17. Динаміка змін показників РКЛ у досліджуваних групах

За останнє десятиліття відмічається зростання інтересу до вивчення впливу антибактеріальних хіміопрепаратів на функції фагоцитів, окремі ланки і фази імунної відповіді в нормі і при різних патологічних станах. У разі внутрішньоклітинної локалізації агента, нейтрофіли і макрофаги виступають в якості головних ефекторів в боротьбі з інфекційним агентом. Саме тому вивчення дії антибактеріальних препаратів на функції нейтрофілів і макрофагів набуває першочергового значення.

При вивченні показників фагоцитарної активності нейтрофілів встановлено, що при введенні тваринам з експериментальним гострим панкреатитом цефтріаксон фагоцитарний індекс залишається на 5 добу без змін на 9 і 12 добу, і фагоцитарне число і індекс активності фагоцитів на 9 день від початку розвитку експериментального гострого панкреатиту, але не до рівня контролю (табл. 3.11).

Меропенем підвищує фагоцитарне число та індекс активності фагоцитів на 5 і 9 день від розвитку гострого панкреатиту майже до контрольних значень, не впливаючи на фагоцитарний індекс (табл. 3.12).

Тоді як ципрофлоксацин, підвищуючи фагоцитарний індекс вже з 5 дня, нормалізує його на 12 день від початку розвитку у тварин із експериментальним гострим панкреатитом, коригуючи фагоцитарне число на 9 добу (табл. 3.13).

При вивченні кисневої активності нейтрофілів були отримані дещо відмінні результати. Цефтріаксон підвищував показник НСТ-сп. на 5 день від розвитку ГП, не впливаючи на НСТ-ст. (табл. 3.11). Введення меропенему ще більше підвищувало НСТ-сп., Але не до рівня тварин контрольної групи, не змінюючи НСТ-ст. (табл. 3.12). Використання ципрофлоксацину підвищувало НСТ-сп., починаючи з 5 дня, нормалізувало на 12 добу та і коригувало НСТ-ст. на 5 і 9 день від початку розвитку ГП (табл. 3.13).

Таблиця 3.11

Корекція порушень функціональної активності цефтріаксоном в умовах гострого панкреатиту

№	Модель	Доба після розвитку ГП	ФІ	ФЧ	ІАФ	НСТ-сп.	НСТ-ст.	ФРН
1.	Контроль	–	39,4± 4,3	4,1 ±0,09	1,6± 0,1	13,8± 2,1	45,5± 4,9	31,7± 3,4
2.	Лапаротомія	–	41,2± 5,3	4,4± 0,2	1,8± 0,1	14,4± 1,3	46,9± 5,1	32,5± 3,7
3.	ГП	5	20,3± 2,3* ^{1,2}	2,01± 0,09* ^{1,2}	0,4± 0,02* ^{1,2}	6,1± 1,2* ^{1,2}	25,2± 4,3* ^{1,2}	19,1± 2,8* ^{1,2}
4.	ГП	9	28,2± 2,2* ¹⁻³	2,2± 0,09* ^{1,2}	0,6± 0,02* ¹⁻³	9,9± 1,2* ¹⁻³	26,2± 2,8* ^{1,2}	16,2± 2,2* ^{1,2}
5.	ГП	12	30,2± 2,8* ¹⁻³	3,8± 0,1* ¹⁻⁴	1,1± 0,2* ¹⁻⁴	10,4± 1,7* ¹⁻³	35,0± 3,9* ¹⁻⁴	24,6± 3,3* ^{1,2,4}
6.	ГП+ Цефтріаксон	5	28,4± 2,3* ¹⁻²	2,2± 0,08* ^{1,2}	0,6± 0,03* ^{1-3,5}	8,2± 1,4* ¹⁻³	26,3± 3,7* ^{1,2}	11,9± 2,6* ^{1,2,5}
7.	ГП+ Цефтріаксон	9	31,8± 3,0* ¹⁻³	3,6± 0,7* ^{1-4,6}	0,6± 0,02* ^{1-4,6}	10,0± 1,3* ^{1-3,5}	28,7± 4,0* ^{1,2}	18,7± 2,7* ^{1,2,5}
8.	ГП+ Цефтріаксон	12	32,1± 2,8* ¹⁻³	3,5± 0,1* ^{1-4,6}	1,1± 0,09* ^{1-4,6}	10,5± 1,1* ^{1-3,6}	32,4± 3,1* ^{1,2}	21,9± 0,09* ^{1,2,4,6,7}

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

Таблиця 3.12

Корекція порушень функціональної активності нейтрофілів меропенемом в умовах експериментального гострого панкреатиту

№	Модель	Доба після розвитку ГП	ФІ	ФЧ	ІАФ	НСТ-сп.	НСТ-ст.	ФРН
1.	Контроль	–	39,4± 4,3	4,1± 0,09	1,6± 0,1	13,8± 1,1	45,5± 4,9	31,7± 3,4
2.	Лапаротомія	–	41,2± 5,3	4,4± 0,2	1,8± 0,1	14,4± 1,3	46,9± 5,1	32,5± 3,7
3.	ГП	5	20,3± 2,3* ^{1,2}	2,1± 0,09* ^{1,2}	0,4± 0,02* ^{1,2}	6,5± 3,1* ^{1,2}	25,2± 4,3* ^{1,2}	19,1± 2,8* ^{1,2}
4.	ГП	9	28,2± 2,2* ¹⁻³	2,2± 0,09* ^{1,2}	0,6± 0,02* ¹⁻³	9,9± 1,2* ¹⁻³	26,1± 2,05* ^{1,2}	16,2± 2,2* ^{1,2}
5.	ГП	12	30,2± 2,8* ¹⁻³	3,8± 0,7* ¹⁻⁴	1,1± 0,1* ¹⁻⁴	10,4± 1,7* ¹⁻³	35,0± 3,9* ¹⁻⁴	24,6± 3,3* ^{1,2,4}
6.	ГП+ Меропенем	5	19,6± 2,0* ^{1,2}	3,7± 0,08* ¹⁻⁴	0,7± 0,03* ^{1-3,5}	10,3± 1,2* ¹⁻³	26,1± 3,3* ^{1,2}	15,8± 1,9* ^{1,2,5}
7.	ГП+ Меропенем	9	29,3± 3,1* ^{1,2,6}	3,8± 0,1* ¹⁻⁴	1,1± 0,1* ^{1-4,6}	11,5± 1,1* ¹⁻³	27,5± 2,9* ^{1,2}	16,4± 2,1* ^{1,2,5}
8.	ГП+ Меропенем	12	28,4± 3,1* ^{1,2,6}	3,9± 0,09* ¹⁻⁴	1,1± 0,09* ^{1-4,6}	10,5± 1,3* ¹⁻³	31,4± 3,3* ^{1,2}	20,9± 2,8* ^{1,2}

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

Таблиця 3.13

Корекція порушень функціональної активності нейтрофілів ципрофлоксацином в умовах експериментального гострого панкреатиту

№	Модель	Доба після розвитку ГП	ФІ	ФЧ	ІАФ	НСТ-сп.	НСТ-ст.	ФРН
1.	Контроль	–	39,4± 4,3	4,1± 0,09	1,6± 0,1	13,8± 1,1	45,5± 4,9	31,7± 3,4
2.	Лапаротомія	–	41,2± 5,3	4,4± 0,2	1,8± 0,1	14,4± 1,3	46,9± 5,1	32,5± 3,7
3.	ГП	5	20,3± 2,3* ^{1,2}	2,1± 0,09* ^{1,2}	0,4± 0,02* ^{1,2}	6,1± 1,1* ^{1,2}	25,2± 4,3* ^{1,2}	19,5± 2,8* ^{1,2}
4.	ГП	9	28,2± 2,2* ¹⁻³	2,2± 0,09* ^{1,2}	0,6± 0,02* ¹⁻³	9,9± 1,2* ¹⁻³	26,2± 2,3* ^{1,2}	16,2± 2,2* ^{1,2}
5.	ГП	12	30,2± 2,8* ¹⁻³	3,8± 0,1* ¹⁻⁴	1,1± 0,2* ¹⁻⁴	10,4± 1,7* ¹⁻³	35,0± 3,9* ¹⁻⁴	24,6± 3,3* ^{1,2,4}
6.	ГП+ Ципрофлоксацин	5	27,4± 2,2* ¹⁻³	2,3± 0,05* ^{1,2}	0,6± 0,02* ^{1-3,5}	10,1± 1,2* ¹⁻³	30,2± 3,1* ^{1,2}	20,4± 2,7* ^{1,2}
7.	ГП+ Ципрофлоксацин	9	29,1± 2,1* ¹⁻³	3,7± 0,2* ¹⁻⁴	1,1± 0,09* ^{1-4,6}	13,3± 2,8* ¹⁻⁴	35,2± 2,8* ¹⁻⁴	21,8± 2,9* ^{1,2}
8.	ГП+ Ципрофлоксацин	12	38,3± 3,2* ³⁻⁷	3,8± 0,2* ¹⁻⁴	1,4± 0,1* ^{2-4,6}	14,1± 3,1* ^{3,6}	42,2± 4,3* ³⁻⁶	28,3± 3,2* ^{3,4}

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

Виходячи з отриманих даних, було встановлено, що при використанні вивчених антибіотиків у тварин із гострим панкреатитом відбувається імуностимуляція ГІВ і ГСТ різного ступеня: нормалізація ГІВ і корекція ГСТ ципрофлоксацином на 9 добу, нормалізація ГІВ і корекція ГСТ меропенемом на 12 день і відсутність впливу цефтріаксону на імунну реактивність.

Аналогічна картина спостерігається і щодо ФАН: нормалізація кисневої і фагоцитарної активності нейтрофілів ципрофлоксацином на 12 добу, корекція ФІ, ФЧ і НСТ-сп. меропенемом на 5-9 день і ФЧ і НСТ-сп. цефтріаксоном на 5 день від початку розвитку гострого панкреатита.

Отже, сумарно ефективність впливу на показники ГІВ, ГСТ і ФАН досліджуваних антибактеріальних препаратів у напрямку зниження можна представити у вигляді наступної послідовності: ципрофлоксацин – меропенем – цефтріаксон.

Виходячи з результатів експериментів, була виявлена імуностимулююча активність фторхінолонів в умовах моделі гострого панкреатита, що виявляється нормалізацією імунних порушень на 5-9 день, тоді як без їх використання нормалізація відбувалася не раніше, ніж на 17 добу, що було описано в попередньому розділі. Це диктує перспективність використання фторхінолонів як імуностимулюючих препаратів в комплексному лікуванні гострого панкреатита. Результати, отримані на моделі гострого панкреатита, можуть бути екстрапольовані і на пацієнтів з гострим панкреатитом, що вимагає проведення додаткових досліджень.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені у наступних наукових публікаціях:

1. Зацерковна О.М. Розробка патогенетичних моделей асептичного та інфікованого гострого панкреатиту / О.М. Зацерковна, О.О. Яковлева, В.В. Петрушенко, І.В.Таран, Д.І. Гребенюк, К.М. Паньків, О.М. Білик // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – № 1, Ч. 2. (Т. 20). – С. 162–165.

2. Патент на корисну модель № 111147 Україна МПК (2016.01) А61В 17/00 А61К 35/39 (2015.01). Спосіб моделювання гострого асептичного панкреатиту у щурів / Петрушенко В.В., Зацерковна О.М., Таран І.В., Гребенюк Д.І., Паньків К.М., Білик О.М.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № u 2015 11512; заявл. 23.11.2015; опубл. 10.11.2016.
3. Зацерковна Е.Н. Экспериментальная модель острого инфицированного панкреатита / В.В. Петрушенко, Е.Н. Зацерковная, Д.И. Гребенюк, И.В. Таран, А.Н. Билык // Материалы XXIII Международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ “Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии”, 14–16 сентября 2016 года. – г. Минск, Республика Беларусь. – Минск, Республика Беларусь, 2016. – С. 100–101.

РОЗДІЛ 4
ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ У КОМПЛЕКСНІЙ
ФАРМАКОТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Результати, отримані на моделі ГП, відкривають перспективність використання фторхінолонів як імуностимулюючих препаратів в комплексному лікуванні ГП. Тому ці дані можуть бути екстрапольовані і на пацієнтів з ГП, що вимагало проведення відповідних експериментів з вивчення змін та можливості корекції порушень імунного, цитокинового та антиоксидантної статусів у даних хворих. У хворих ГП виявлено збільшення загального вмісту в крові лейкоцитів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів, при цьому у таких пацієнтів знижений абсолютний і відносний вміст еозинофілів, тому ЛШ і ІСЛ у цих пацієнтів знижено в порівнянні з контрольною групою хворих. Після традиційного лікування нормалізується вміст сегментоядерних нейтрофілів і лімфоцитів, знижується, але не до рівня здорових донорів ЛШ і ІСЛ (табл. 4.1, рис. 4.1).

Таблиця 4.1

Лейкоцитарна формула хворих на гострий панкреатит

Показники		Одиниці виміру	Групи			
			1	2	3	4
			Контроль	До лікування	Традиційне лікування	Традиційне лікування +антибіотик
1	2	3	4	5	6	
Лейкоцити		10 ⁹ /л	5,9±0,3	9,7±0,8* ¹	7,5±1,2* ¹	6,5±1,1* ^{2,3}
Нейтрофіли	П/я	%	4,3±0,2	5,7±1,0* ¹	5,5±0,5* ¹	3,7±0,5* ^{2,3}
		10 ⁹ /л	0,25±0,02	0,4±0,1* ¹	0,41±0,05* ¹	0,24±0,22* ^{2,3}
	С/я	%	51,4±2,3	92,7±3,0* ¹	54,7±2,2* ²	47,6±3,2* ²
		10 ⁹ /л	3,0±0,1	5,5±0,7* ¹	4,1±0,07* ²	3,1±0,3* ²

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6
Лімфоцити	%	34,0±3,1	42,0±2,7* ¹	31,6±2,0* ²	32,3±3,4* ²
	10 ⁹ /л	2,0±0,1	2,4±0,2* ¹	2,37±0,1* ¹	2,1±0,16* ¹
Еозинофіли	%	4,0±0,3	1,9±0,5* ¹	1,6±0,2* ¹	2,9±0,6* ¹
	10 ⁹ /л	0,22±0,01	0,1±0,3* ¹	0,12±0,02* ¹	0,19±0,03* ^{2,3}
Моноцити	%	6,3±0,2	7,8±1,1* ¹	6,7±1,5* ²	13,5±0,8* ¹⁻³
	10 ⁹ /л	0,37±0,01	0,4±0,08	0,5±0,03* ¹	0,88±0,09* ¹⁻³
ЛП	–	1,2±0,07	1,9±0,03* ¹	1,51±0,03* ^{1,2}	1,05±0,42* ^{2,3}
ІЗЛ	–	1,48±0,08	2,01±0,01* ¹	1,61±0,06* ^{1,2}	1,18±0,24* ^{2,3}

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

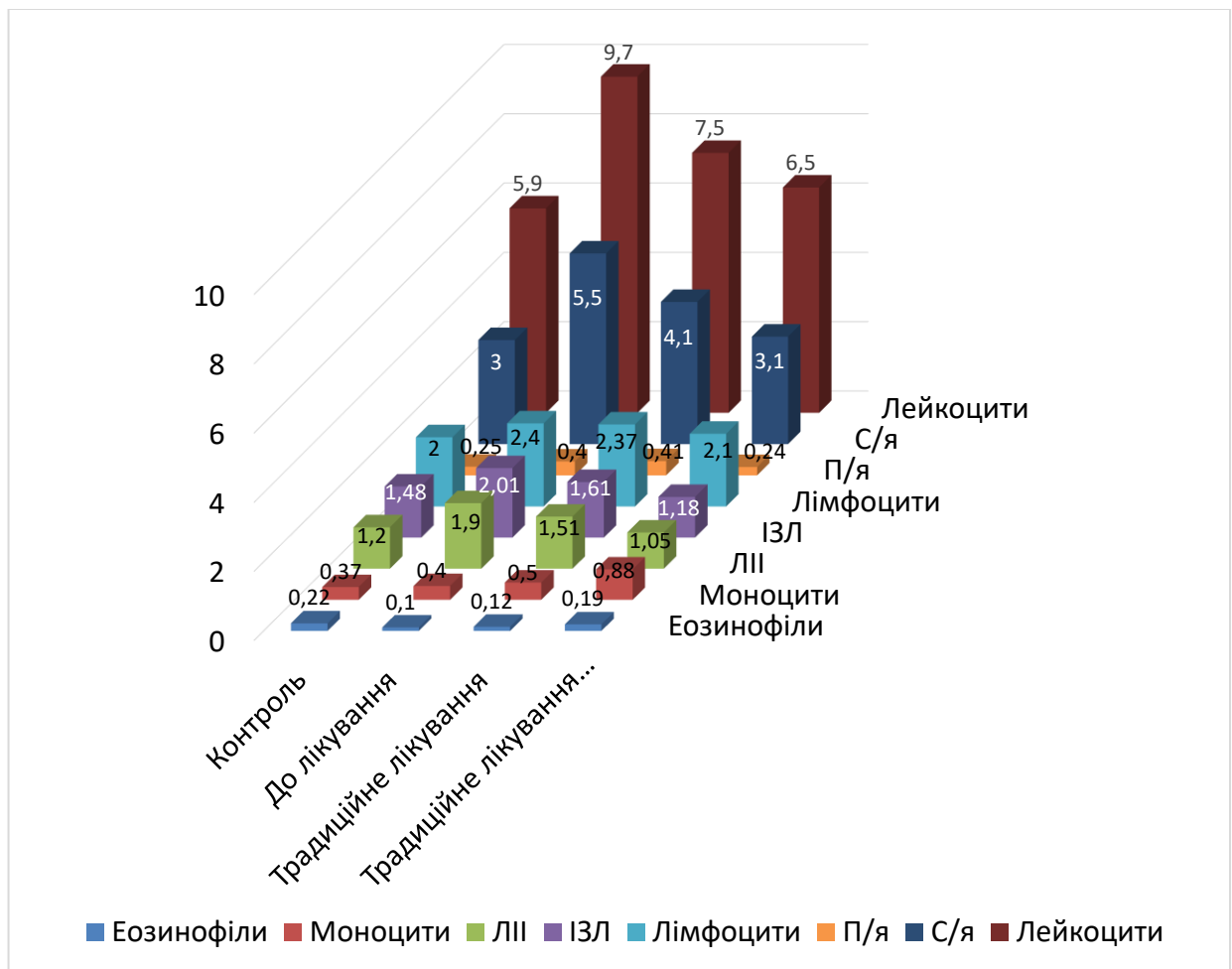


Рис. 4.1. Лейкоцитарна формула хворих на гострий панкреатит.

При вивченні імунофенотипованих лімфоцитів у пацієнтів із гострим панкреатитом, у порівнянні зі здоровими донорами, встановлено зменшення відносного і абсолютного вмісту CD3, CD4, CD8-лімфоцитів, процентного вмісту NK-клітин (CD16), але підвищення клітин маркерів ранньої активації (CD25).

Тоді як використання традиційної схеми лікування різко підвищує загальний вміст Т-клітин (CD3-лімфоцитів), нормалізує вміст CD4, CD8-лімфоцитів, не впливаючи на CD16 і CD25 клітини (табл. 4.2, рис. 4.2).

Таблиця 4.2

Імунофенотиповані лімфоцити у хворих на гострий панкреатит

Показники	Одиниці виміру	Групи			
		1	2	3	4
		Контроль	До лікування	Традиційне лікування	Традиційне лікування +антибіотик
CD3	%	58,6±5,9	33,75±5,5* ¹	70,0±3,6* ^{1,2}	45,2±4,9* ^{2,3}
	10 ⁹ /л	1,17±0,1	0,81±0,07* ¹	1,66±0,08* ^{1,2}	0,95±0,04* ^{2,3}
CD4	%	49,8±2,7	17,08±1,2* ¹	46,15±2,6* ²	51,30±3,7* ²
	10 ⁹ /л	1,0±0,04	0,41±0,02* ¹	1,09±0,03* ²	1,08±0,04* ²
CD8	%	36,0±2,7	15,0±3,2* ¹	33,91±2,8* ²	30,1±4,1* ²
	10 ⁹ /л	0,72±0,04	0,36±0,03* ¹	0,38±0,02* ²	0,63±0,03* ^{2,3}
CD16	%	13,8±1,4	8,2±1,2* ¹	8,4±1,0* ¹	12,1±1,3* ^{2,3}
CD25	%	9,6±0,7	14,4±1,1* ¹	13,8±1,4* ¹	9,0±0,4* ^{2,3}

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

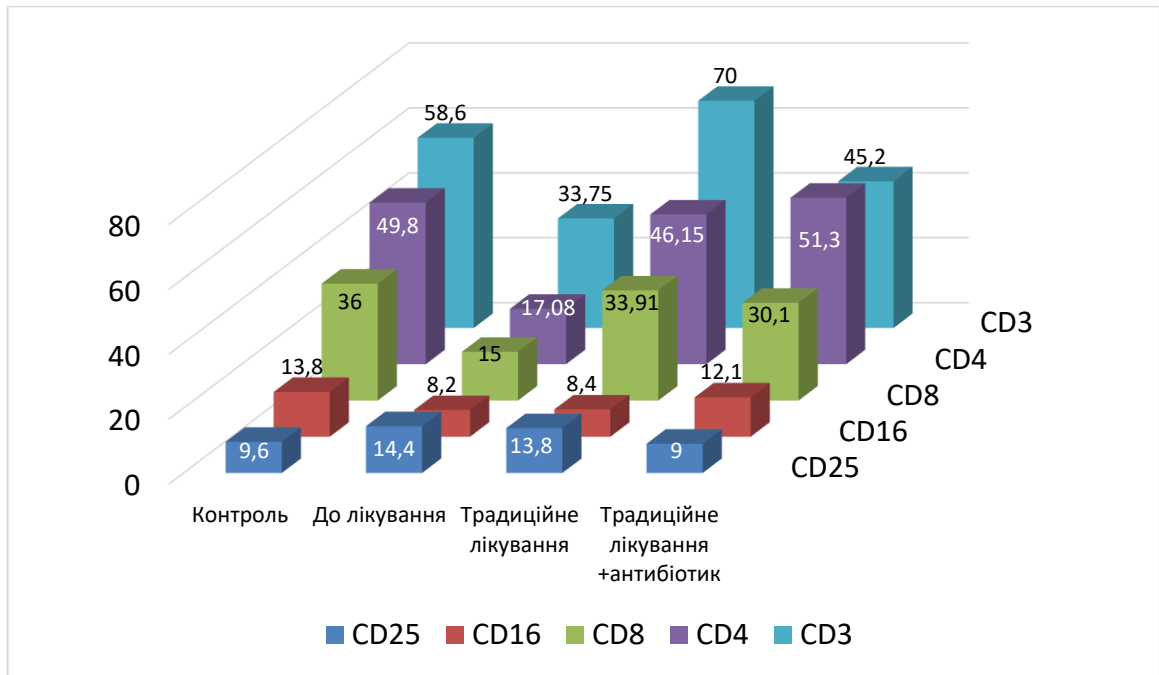


Рис. 4.2. Імунофенотиповані лімфоцити у хворих на гострий панкреатит.

При дослідженні показників В-системи імунітету у хворих із гострим панкреатитом виявлено значне підвищення абсолютного і відносного вмісту В-лімфоцитів (CD22), IgG, IgA і sIgA, тоді як концентрація IgM не змінена. Традиційна терапія лише незначно коригує концентрацію IgG і sIgA (табл. 4.3, рис. 4.3).

Таблиця 4.3

Стан В-системи у хворих на гострий панкреатит

Показники	Одиниці виміру	Групи			
		1	2	3	4
		Контроль	До лікування	Традиційне лікування	Традиційне лікування +антибіотик
1	2	3	4	5	6
CD22	%	15,0±1,1	21,3±3,1* ¹	24,62±1,8* ¹	14,0±1,0* ^{2,3}
	10 ⁹ /л	0,3±0,02	0,51±0,03* ¹	0,58±0,02* ¹	0,29±0,04* ^{2,3}

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6
IgM	мг/л	168,3±31,0	205,0±12,1	179,5±51,7	120,3±14,3* ²
IgG	мг/л	145,2±39,2	975,4±72,6* ¹	715,4±83,3 * ^{1,2}	784,3±93,3 * ^{1,2}
IgA	мг/л	147,5±21,5	616,1±201,5* ¹	792,6±286,9 * ¹	682,5±198,5 * ¹
sIgA	мг/л	63,7±19,2	1228,7±199,7 * ¹	592,9±180,5 * ^{1,2}	106,1±41,2 * ^{2,3}

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

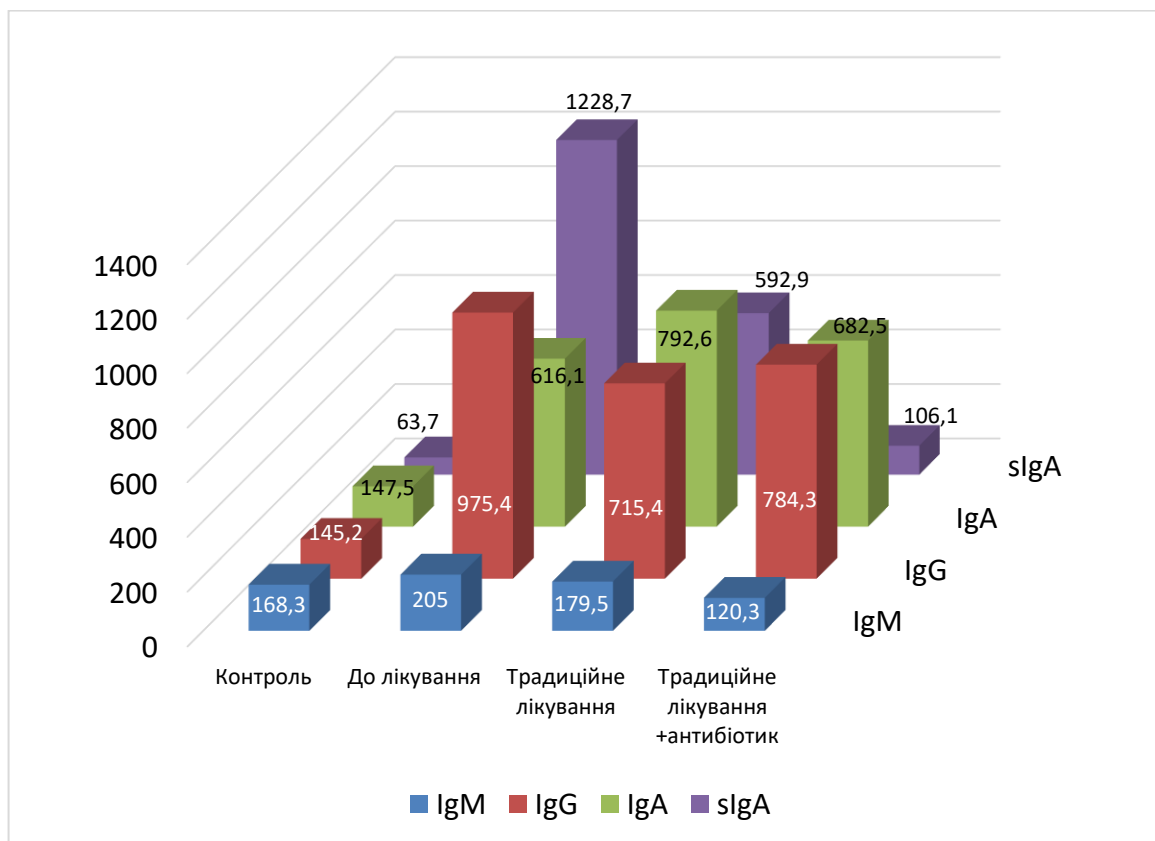


Рис. 4.3. Стан В-системи у хворих на гострий панкреатит.

При вивченні стану активності нейтрофілів периферичної крові виявилось, що у хворих із гострим панкреатитом спостерігаються

різноспрямовані зміни: зниження показників фагоцитарної активності (фагоцитарний індекс, фагоцитарне число та індекс активності фагоцитів) і підвищення показників кисневої активності нейтрофілів (спонтанний тест відновлення нітросинього тетразолію, стимульований тест відновлення нітросинього тест тетразолію, функціональний резерв нейтрофілів) (табл. 4.4, рис. 4.4, 4.5).

Таблиця 4.4

Стан нейтрофільної ланки у хворих на гострий панкреатит

Показники		Одиниці виміру	Групи			
			1	2	3	4
			Контроль	До лікування	Традиційне лікування	Традиційне лікування +антибіотик
Фагоцитарна активність нейтрофілів	ФИ	%	65,7±1,2	36,6±2,2* ¹	18,1±18,9 * ^{1,2}	51,9±7,1* ^{2,3}
	ФЧ	абс.	9,0±0,9	7,5±0,4* ¹	2,9±0,9* ^{1,2}	7,26±1,4* ³
	ІАФ	–	6,0±0,7	2,8±0,2* ¹	0,5±0,5* ²	3,7±0,8* ^{2,3}
Киснезалежна активність нейтрофілів	НСТ-сп.	%	15,5±2,1	19,4±1,1* ¹	8,5±2,4* ^{1,2}	13,9±2,2* ^{2,3}
	НСТ-ст.	%	45,7± 1,8	55,5±1,6* ¹	24,5±4,6* ^{1,2}	42,3±8,4* ^{2,3}
	ФРН	%	30,2±1,6	36,1±1,7* ¹	16,0±1,1* ^{1,2}	28,4±4,1* ^{2,3}
	ІСН	–	3,2±0,3	3,0±0,2	3,1±0,2	3,2±0,3

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

Після проведеної традиційної терапії виявлено різке зниження всіх досліджуваних показників як фагоцитарної, так і кисневої активності нейтрофілів периферичної крові.

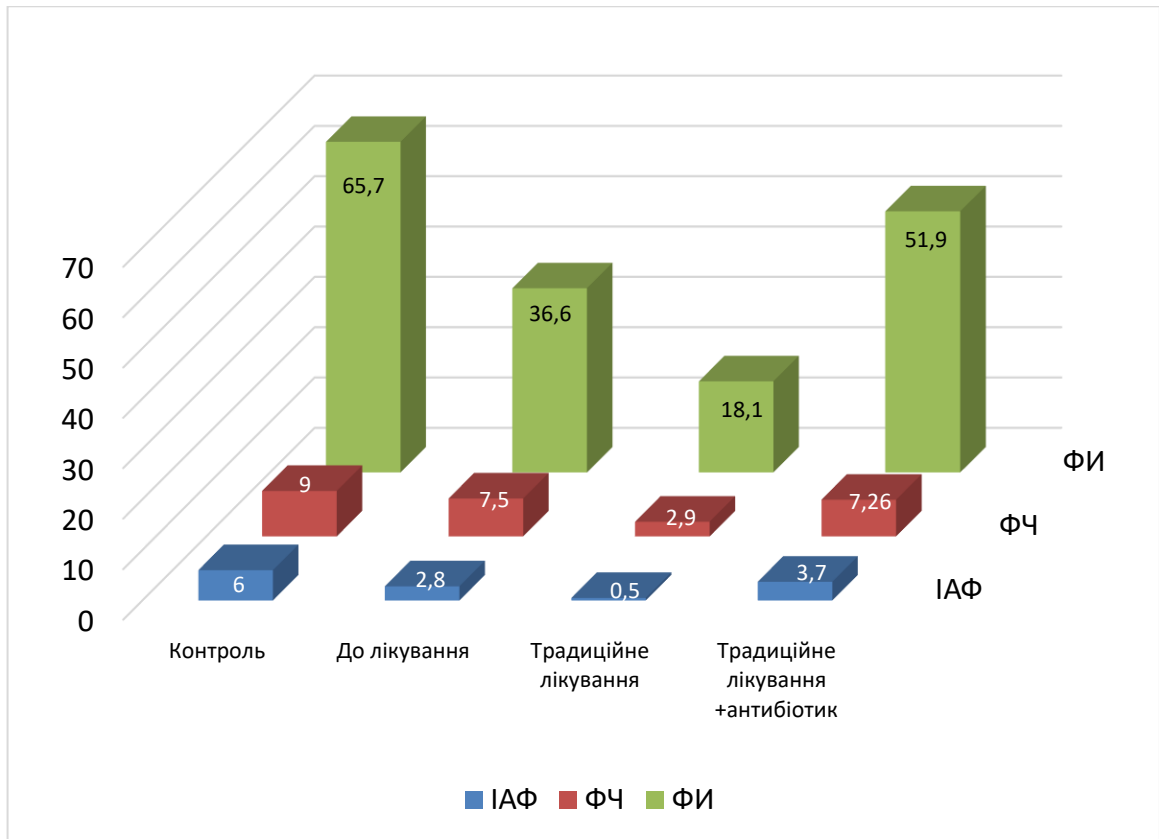


Рис. 4.4. Фагоцитарна активність нейтрофілів.

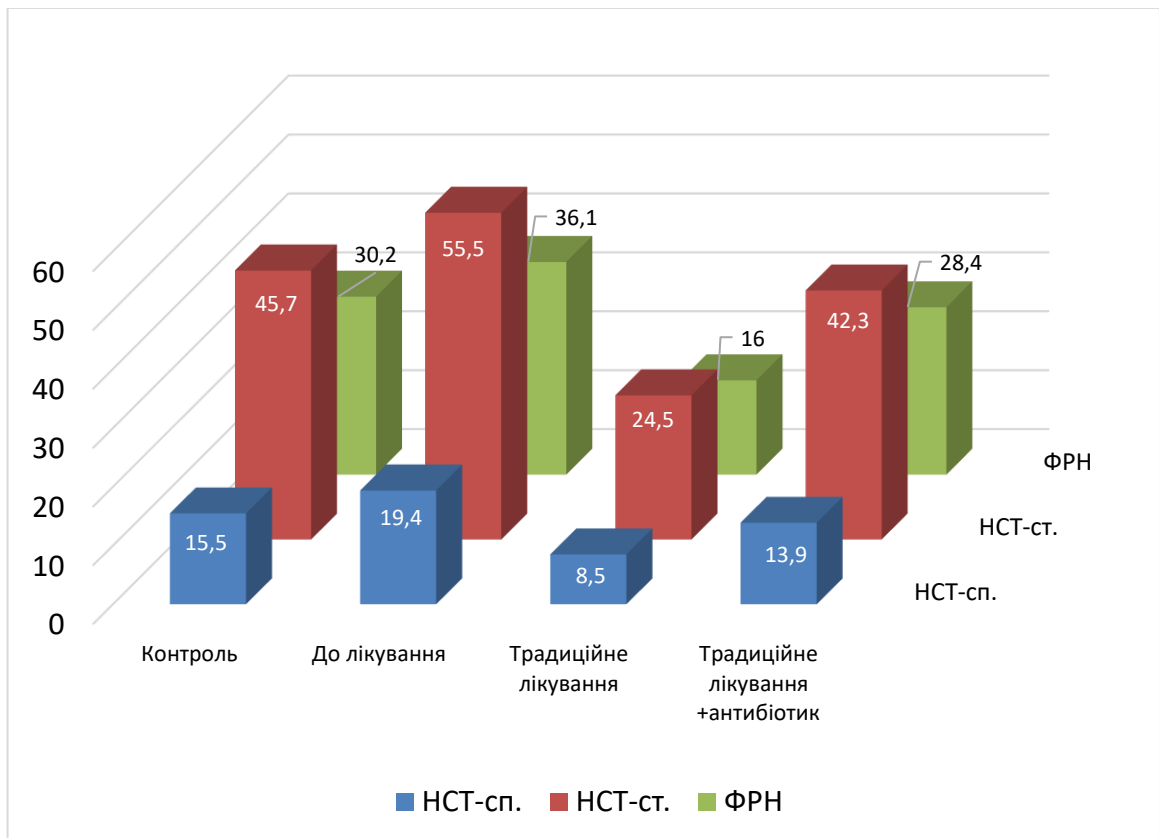


Рис. 4.5. Киснезалежна активність нейтрофілів.

Дослідження цитокинового статусу і системи комплементу встановило, що у таких хворих відбувається підвищення концентрації всіх досліджуваних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-4) і зниження концентрації С3 і С4 компонентів системи комплементу, а після застосованої традиційної схеми лікування відбувається незначна корекція деяких, з досліджуваних показників: зниження ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-4 і підвищення С4 компонента комплементу (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Цитокіни і система комплементу у хворих на гострий панкреатит

Показники	Одиниці виміру	Групи			
		1	2	3	4
		Контроль	До лікування	Традиційне лікування	Традиційне лікування +антибіотик
ІЛ-1 β	пкг/мл	1388,6 \pm 390,7	2832,6 \pm 321,2 *1	2388,6 \pm 335,4 *1	1189,3 \pm 958,2 *2,3
ФНП- α	пкг/мл	65,7 \pm 9,7	439,5 \pm 58,8*1	247,8 \pm 33,2*1,2	81,6 \pm 31,0*2,3
ІЛ-6	пкг/мл	87,9 \pm 23,4	234,2 \pm 61,2*1	146,0 \pm 34,3*1,2	71,7 \pm 11,8*2,3
ІЛ-4	пкг/мл	96,0 \pm 11,5	533,2 \pm 94,7*1	168,3 \pm 41,0*1,2	68,7 \pm 26,6*2,3
С3	мг/л	94,3 \pm 11,3	37,2 \pm 8,1*1	40,5 \pm 10,2*1	44,3 \pm 10,1*2
С4	мг/л	728,1 \pm 103,7	293,5 \pm 47,3*1	487,3 \pm 101,3 *1,2	501,3 \pm 99,1*2

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

З огляду на важливу роль окислювального стресу в розвитку гострого панкреатиту, нами було вивчено стан процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту сироватки крові при гострому панкреатиті.

Виявлено, що при гострому панкреатиті у хворих відзначається підвищення вмісту в крові малонового диальдегіду при незмінній активності одного з найважливіших ферментів антиоксидантного захисту – каталази. При використанні традиційної терапії відбувається нормалізація ацилгідроперекису, без зміни активності каталази та малонового диальдегіду (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Вплив лікування на активність каталази та вміст продуктів перекисного окислення ліпідів у хворих на гострий панкреатит

Показники	Одиниці виміру	Групи			
		1	2	3	4
		Контроль	До лікування	Традиційне лікування	Традиційне лікування +антибіотик
Малоновий диальдегід	мкмоль/л	7,28±3,06	10,45±3,06 ^{*1}	9,11±1,93 ^{*1}	7,8±0,5 ^{*2,3}
Ацилгідроперекис	мкмоль/л	0,27±0,08	0,45±0,08 ^{*1}	0,20±0,07 ^{*2}	0,22±0,04 ^{*2}
Каталаза	ум. од.	47,32±7,7	58,42±8,5	40,07±3,8 ^{*2}	80,6±11,1 ^{*1-3}

Примітка. * – $p < 0,05$, цифра поруч із зірочкою вказує, по відношенню до показника якої групи відмінності достовірні.

Таким чином, у хворих на гострий панкреатит виявлені зміни показників імунного статусу, які проявляються імуносупресією, що так само було відзначено і на експериментальній моделі гострого панкреатиту в розділі 3. Дані зміни проявляються зниженням показників Т-системи імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16), фагоцитарної активності нейтрофілів, компонентів системи комплементу і підвищенням показників В-системи (CD22, IgG, IgA, sIgA),

кисневої активності нейтрофілів, цитокинового статусу і вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів.

При цьому традиційне лікування таких пацієнтів нормалізує лише невелику кількість з показників імунного статусу (CD4, CD8), при цьому різко супресує фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові.

Все вищевикладене свідчить на користь необхідності використання в комплексній терапії хворих на гострий панкреатит додаткових фармакологічних імунокоригуючих засобів.

Фторхінолони можуть бути використані, як імунокоригуючі агенти, що володіють крім високої антибактеріальної ще й імуномодулюючою активністю, що було підтверджено на експериментальній моделі гострого панкреатиту. Тому є всі підстави припустити і про імунологічну ефективність щодо хворих із гострим панкреатитом.

На експериментальній моделі гострого панкреатиту було встановлено, що з трьох вивчених препаратів з цефтріаксон, меропенем, ципрофлоксацин найбільш ефективний виявився ципрофлоксацин, тому в подальшому нами вивчалася ефективність традиційної схеми лікування, доповненої ципрофлоксацином.

Використання ципрофлоксацину додатково нормалізувало кількість лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів, лейкоїнтотоксикаційного індексу та індекс зсуву лейкоцитів за М.І. Ябучинським, при цьому зберігався помірний моноцитоз (табл.4.1).

При вивченні впливу даної схеми лікування на утримання імунофенотипових лімфоцитів встановлено, що її використання нормалізувало всі змінені показники Т-ланки імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16, CD25) (табл. 4.2).

Відносно гуморального ланки імунітету спостерігаються такі зміни: нормалізація вмісту CD22-лімфоцитів і концентрації sIgA і корекція концентрації IgG і IgA (табл. 4.3).

Ципрофлоксацин у пацієнтів із гострим панкреатитом знімає супресію фагоцитарної активності нейтрофілів, викликану просто традиційним лікуванням, нормалізує всі змінені показники як фагоцитарної, так і кисневої активності нейтрофілів периферичної крові, крім фагоцитарного числа (табл. 4.4).

Дана схема нормалізує, на відміну традиційної схеми, концентрацію всіх змінених цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-4), але не впливає на С3 і С4 компоненти комплементу (табл. 4.5).

Крім цього традиційна терапія, що включає ципрофлоксацин, нормалізує концентрація малонового диальдегіду та ще більше збільшуючи активність каталази (табл. 4.6).

При інтегральній оцінці показників, що характеризують стан важкості хворих на гострий панкреатит до і після лікування, виявлено, що до лікування у 35% хворих стан був оцінений як важкий, у 30% – середнього ступеня тяжкості, після традиційного лікування хворих у важкому стані не було, у 25% пацієнтів стан оцінювався як середнього ступеня важкості, після застосування ципрофлоксацину пацієнтів зі станом середнього ступеня тяжкості було 5%, стан решти пацієнтів було оцінено як задовільний.

За допомогою матриці множинних кореляцій нами була оцінено зв'язок між змінами показників оцінки тяжкості стану хворих і лабораторними показниками на тлі проведених схем лікування. Виявлений позитивний кореляційний взаємозв'язок між змінами кількості В-лімфоцитів, концентрації ІЛ-1, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-4, малонового диальдегіду та всіма клінічними критеріями (вираженість больового синдрому, блювоти, перитонеальні симптоми, іктеричність склер, частота пульсу, ступінь здуття живота і розміри підшлункової залози), тоді як між вмістом CD16-лімфоцитів, концентрацією С3 і С4 компонентів комплементу і критеріями оцінки ступеня тяжкості стану – негативна кореляційна взаємозв'язок. Позитивна взаємозв'язок між змінами концентрації IgG та больовим синдромом, вираженістю перитонеальних симптомів, забарвленням шкірних покривів і частотою пульсу. З показників

фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові виявлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між показниками спонтанного тесту відновлення нітросинього тетразолію та частотою пульсу.

Таким чином, використання ципрофлоксацину в комплексній фармакотерапії гострого панкреатиту дозволяє досить максимально ефективно нормалізувати стан імунної системи, цитокінового та антиоксидантної статусів.

Результати досліджень, які представлені в даному розділі дисертації, відображені у наступних наукових публікаціях:

1. Zatserkovna O.M. Activity of TNF- α in patients with acute and chronic pancreatitis / K.Ie. Ishcheikin, D.I. Grebeniuk, N.A.Liakhovchenko, O.M. Zatserkovna, O.M. Bilyk// Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – № 3 (Т. 22). – С. 529–531.
2. Zatserkovna O.M. Levels of TNF- α and IL-8 in patients with acute and chronic pancreatitis / K. Ie. Ishcheikin, D.I. Grebeniuk, O.M. Zatserkovna, N.A. Liakhovchenko// Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – № 4 (Т. 22). – С. 666-668.
3. Динаміка змін показників імунної системи та антиоксидантного захисту при лікуванні гострого панкреатиту / Іщейкін К. Є.1, Петрушенко В. В., Гребенюк Д. І., Зацерковна О. М., Малик Л. М. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – №1 (Т. 23). – С. 110-113.
4. Зацерковна О.М. Динаміка маркерів оксидативного стресу та антиоксидантного захисту у хворих на набряковий та некротичний панкреатит / О.М. Зацерковна, В.В. Петрушенко, О.В. Столярчук, Д.І. Гребенюк, О.М. Білик, Н.А. Ляховченко, А.С. Леванчук, К.М. Паньків // Хірургія України. – 2017. – №4 (64). – С. 327–332.
5. Зацерковна О.М. Ефективність карбапенемів у лікуванні панкреонекрозу / О.М. Білик, О.М. Зацерковна // Матеріали І наукової конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю пам'яті

професора, лауреата державної премії України І.І. Мітюка, 20 березня 2017 року, м. Вінниця, Україна. – м. Вінниця, 2017. – С. 5–7.

6. Зацерковна О.М. Кореляційний зв'язок між рівнем прозапальних цитокінів та важкістю гострого некротичного панкреатиту / О.М. Зацерковна, В.В. Петрушенко, Д.І. Гребенюк, О.М. Білик, Н.А. Ляховченко, А.С. Леванчук, К.М. Паньків // Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції “Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я”, 26-27 жовтня 2017 року, м. Запоріжжя, Україна. – м. Запоріжжя, 2017. – С. 43–44.

7. Зацерковна О.М. Роль мутації в гені PRSS1 у розвитку гострого некротичного панкреатиту / О.М. Зацерковна, В.В. Петрушенко, Д.І. Гребенюк, О.М. Білик, Н.А. Ляховченко, А.С. Леванчук, К.М. Паньків // Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції “Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я”, 26-27 жовтня 2017 року, м. Запоріжжя, Україна. – м. Запоріжжя, 2017. – С. 44.

8. Zatserkovna O.M. Correlations Between the Hematocrit, Leucocytosis and Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Acute Necrotic Pancreatitis / V.V. Petrushenko, D.I. Grebeniuk, K.M. Pankiv, A.S. Levanchuk, O.M. Bilyk, O.M. Zatserkovna // Book of abstracts of The 27th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO 2017), November 15-17, 2017 in Lyon, France. – France, Lyon, 2017. – P. 139.

9. Zatserkovna O.M. Correlation between the level of proinflammatory cytokines and the severity of necrotising pancreatitis / V. Petrushenko, D. Grebeniuk, N. Liakhovchenko, O. Zatserkovna, O. Levadnyi, V. Sobko // HPB. – 2018. – Volume 20, Supplement 2. – P. 517.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ

В даний час все більшу увагу дослідників і практичних лікарів привертає проблема діагностики та лікування ГП. Це обумовлено тим, що за останні роки ГП вийшов на третє місце в структурі гострої патології, при цьому перше і друге місце займають такі захворювання, як апендицит і холецистит (182, 187).

Особливо помітно збільшення числа хворих на деструктивні форми захворювання, переважно серед пацієнтів молодого і середнього віку. Аналіз літературних даних показує, що летальність при ГП становить від 5-10%, досягаючи 30% при панкреонекрозі, що висуває ГП в ряд актуальних проблем сучасної гастроентерології (4). Багатьма дослідниками відзначається, що за останнє десятиліття частота розвитку захворювань підшлункової залози різко зросла і становить на сьогоднішній день 1 людина з 10000 населення Землі (23, 24).

У сучасних роботах вказується на важливу роль стану та змін імунної системи при ГП (67). Прогноз перебігу ГП залежить як від обсягу ураження підшлункової залози, поширеності гнійно-некротичного процесу в самому органі та оточуючих тканинах, так і від ступеню імунних порушень у пацієнта.

Причинами імунодефіциту при гострому панкреатиті є: значні втрати білків з ексудатом, гноєм; недостатнє надходження повноцінних білків з їжею (вимушене голодування хворих в перший тиждень захворювання); токсичне пригнічення всіх функцій печінки, в тому числі білково-синтезуючої; медикаментозна імунодепресія в результаті тривалого призначення антибіотиків, 5-фторурацилу і ін. (71).

У аналізованій нами літературі є розрізнені дані про вивчення стану субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ГП. При вивченні в динаміці (на 1, 7 і 14 добу) захворювання було виявлено, що при ГП вміст CD3 і CD 19-клітин прогресивно знижується до 14 доби хвороби, а рівні CD4 і CD8-лімфоцитів виявилися максимально знижені на 7 добу захворювання. На 14 добу виявлено

незначне підвищення останніх. Дослідники відзначають, що співвідношення CD4 / CD8 при ГП НЕ змінюється (67).

В інших роботах проведено порівняльний аналіз змісту Т і В-лімфоцитів у хворих з ГП і їх місце в розвитку супутньої інфекції (167). Виявилось, що у пацієнтів, які страждають ГП із інфекційними ускладненнями зміст Т і В-лімфоцитів було знижено в більшій мірі, ніж у пацієнтів з ГП, у яких інфекційні ускладнення не розвинулися.

Дослідження гуморальної та клітинної ланок імунітету у хворих з ГП показали, що у даної категорії хворих посилюється продукція IgG і IgA в сироватці крові, а рівень IgM практично не змінюється, також дослідники відзначили, що зміни зберігаються і під час клінічного видужання.

Комплексне дослідження імунного статусу у хворих з ГП (86) дозволило виділити наступні фази захворювання:

- виражена імуносупресія (1-3 добу);
- відносна компенсація (3-5 добу);
- помірно виражений імунодефіцит (5-7 добу).

У літературі є нечисленні дані про розвиток гуморальної імунної відповіді до тканин підшлункової залози. В окремих роботах дається аналіз розвитку гуморального імунної відповіді до структурних і секреторних компонентів підшлункової залози при гострому панкреатиті. Грунтуючись на дослідження автори визначили два варіанти хвороби - імунний і неімунний, які мають велике значення в діагностиці і лікуванні гострого панкреатиту і для призначення імунокоригуючих засобів.

Дезінтеграція системи неспецифічної резистентності організму у хворих панкреатитом, безсумнівно, має важливе значення в генезі гнійно-септичних процесів при ГП. Це обумовлено тим, що поліморфноядерні лейкоцити беруть безпосередню участь в першій фазі запалення, а продукти, що виділяються при їх активації можуть бути причиною пошкодження ендотелію. В результаті «дихального вибуху» утворюються перекис водню, гідроксильні радикали, відбувається вивільнення лактоферрину, лізоциму,

мієлопероксидази, еластази, колагенази. Всі ці речовини викликають важке ушкодження ендотелію судин, мітохондрій і волокон колагену навіть у дуже низьких концентраціях.

Інтенсифікація процесів ПОЛ є, за словами авторів (1), не тільки неспецифічним індикатором ГП в перші години, а й компонентом пускового механізму перебудови метаболізму в органі. Одночасно з інтенсифікацією процесу відбувається послідовна активація факторів антиоксидантної захисту.

Доведено (27, 75), що бактеріальна транслокація з кишки до лімфатичних вузлів брижі та інших позакишкових ділянок - важливе джерело інфекції при гострому панкреатиті. Бактеріальну транслокацію викликає знижений імунітет організму.

Таким чином, вивчення порушень імунного статусу при ГП є дуже перспективним завданням, рішення якого дозволить розробити найбільш ефективні схеми лікування таких хворих.

Застосування сучасних імунокоректорів у хворих з даною патологією відкрило нові можливості для підвищення ефективності проведення консервативної терапії, зменшення летальності та термінів перебування в стаціонарі. Основою застосування цих препаратів є клінічний перебіг тієї чи іншої патології (тяжкість і тривалість захворювання, клініко-лабораторні передумови для розвитку гнійно-запальних ускладнень тощо), а також результати спеціального імунологічного обстеження спрямовані на діагностику вторинної імунної недостатності. При застосуванні імунокоректорів необхідний облік не тільки патогенетичних механізмів хвороби, але й факторів, що впливають прямо або опосередковано на показник здоров'я пацієнта, а також арсенал лікарських засобів, застосовуваних для корекції даної патології.

Критеріями призначення імунокоректорів слід визнати як клініко-імунологічну динаміку, так і результати сучасних досягнень імунологічних та біохімічних досліджень (69, 92, 93).

Не менше 50% хворих, що перебувають у хірургічних клініках, мають ті чи інші порушення в різних ланках імунної системи. Кількість хворих з імунодефіцитами зростає при генералізованих формах хірургічної інфекції (перитоніті, панкреатиті, сепсисі тощо). У плановій хірургії є обґрунтованим профілактичне застосування імунокоректорів для зниження післяопераційної імуносупресії і зниження ризику розвитку післяопераційних гнійно-септичних ускладнень. На сьогоднішній день, у відповідності з сучасними вимогами і можливостями медицини, імунокоригуюча терапія в хірургічній клініці є обов'язковим компонентом на всіх стадіях лікування (91). Сучасні підходи до лікування інфекційної і неінфекційної патології, в тому числі і панкреатиту та його ускладнень, у клінічній практиці передбачають обов'язкове використання антибактеріальних засобів (92, 93, 112, 193). Ера антибактеріальної терапії ознаменувався видатними досягненнями у всіх областях медицини у зв'язку зі зниженням тяжкості перебігу, частоти розвитку ускладнень і смертності при різних захворюваннях, зменшенням їх поширення (80, 85, 106).

Пошук природних антимікробних засобів вимагає колосальних економічних витрат і розтягується на багато років, можливості ж біосинтезу при створення антимікробних препаратів безмежні (85). Хімічна трансформація природних молекул з отриманням напівсинтетичних препаратів стала головним напрямком при створенні нових лікарських речовин (80). Багато синтезованих препарати перевершують природні за низкою властивостей: особливостям фармакокінетики, спектру дії, частоті побічних реакцій, швидкості формування до них резистентних штамів мікроорганізмів (25, 26, 51). У зв'язку, з чим кількість синтетичних антибактеріальних препаратів, що застосовуються в клінічній практиці досить велика (2, 80). Разом з тим, спостереження останніх десятиліть свідчать про значне зниження ефективності застосовуваних у терапевтичній і хірургічній практиці антибактеріальних засобів (5, 11, 20, 26). Причиною цього є викликані ними алергічні реакції, зміни з боку нервової, кровотворної, травної,

видільної та особливо імунної системи (3, 87). На сьогоднішній день не викликає сумніву той факт, що різні фактори, що пригнічують нормальну функцію імунної системи, істотно знижують ефективність використання препаратів етіотропної антимікробної терапії (87).

Взаємодія антибактеріальних засобів з імунною системою і впливу мікробних агентів на імунний статус приділяється менше уваги, ніж питанням резистентності мікроорганізмів або характеристики фармакокінетики препарату (3, 5, 25, 26). Тим часом, характер цих процесів може мати вирішальне значення в результаті захворювання. У зв'язку з цим дослідження дії хіміопрепаратів на імунну систему вважається особливо важливим (51, 56, 57).

В останні роки розуміння і значення чинників імунітету в реалізації антимікробної дії препаратів значно розширилося. Визначено значення гуморальних і клітинних механізмів захисту проти багатьох збудників. Різнобічний аналіз імунної відповіді дозволяє сьогодні розширити розуміння впливу протимікробних засобів на імунну систему (57, 66, 70, 80, 106). Дія хіміопрепаратів на імунну систему може бути негативним (імуносупресія), нейтральним і позитивною (стимуляція) (80, 85). Імунологічна дія хіміопрепаратів є складним багатофакторним процесом. Тому інформація про імуотропний вплив препарату при його застосуванні є обов'язковою (18, 52, 80).

Експериментальне дослідження проводилося з дозволу комітету з біоетики на базі віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

У дослідження було включено 191 лабораторного щура обох статей масою 150-200 грам.

Першу серію дослідів, яка полягала у дослідженні запропонованої моделі гострого панкреатиту проводили на 30 лабораторних щурах, які були розподілені на три групи: дослідна група (модель гострого панкреатиту) – 12

щурів, шам-група (лапаротомія) – 12 щурів, щурі-донори підшлункової залози – 6 щурів.

У другій серії дослідів вивчали імунну реактивність і функціональну активність нейтрофілів в умовах експериментального гострого панкреатиту. У даному дослідженні було 63 лабораторних щурі. Групу контролю склали 7 щурів, шам-групу (лапаротомія) – 7 щурів, основну групу (гострий панкреатит) – 49 щурів.

У третій серії експериментів вивчали можливості корекції імунних порушень антибіотиками в умовах експериментального гострого панкреатиту. У даному експерименті було 98 лабораторних щурі. Групу контролю склали 7 щурів, шам-групу (лапаротомія) – 7 щурів, групу порівняння (гострий панкреатит) – 21 щур, основну групу 1 (гострий панкреатит + Цефтріаксон) – 21 щур, основну групу 2 (гострий панкреатит + Меропенем) – 21 щур, основну групу 3 (гострий панкреатит + Ципрофлоксацин) – 21 щур.

Для проведення експериментального дослідження нами було запропоновано патогенетичну модель гострого асептичного панкреатиту (Патент України на корисну модель № 111147 від 10.11.2016) та оцінено її ефективність та можливість використання.

Запропонована експериментальна модель передбачає ін'єкційне введення в тканину підшлункової залози активних панкреатичних ферментів. Активні панкреатичні ферменти вводили у формі фільтрату гомогенату підшлункової залози, що прижиттєво забиралася у щурів-донорів та готувався у стерильних умовах. Отриманий фільтрат гомогенату підшлункової залози вводили піддослідним щурам інтраопераційно ін'єкційно по ходу протока підшлункової залози в 3–5 точках.

Результати експерименту на 1, 3 та 7 добу оцінювали результати дослідів макроскопічно, мікроскопічно та за результатами біохімічного дослідження (кількісне визначення амілази сечі, амілази, ліпази, глюкози, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази крові).

Для порівняння у дослідженні була введена шам-група, щурам якої

гострий панкреатит не моделювали.

Зміни у поведінці піддослідних тварин, характерні для гострого панкреатиту, відмічалися з першої доби – в'ялість, гіподинамія, спрага. Дані зміни дещо прогресували із часом.

При макроскопічному дослідженні на 3 добу експерименту відмічалася наявність незначної кількості серозно-геморагічного випоту в черевній порожнині. По поверхні очеревини спостерігалися окремі вогнища стеатонекрозів. Паренхіма підшлункової залози набрякла переважно в дуоденальній та шлунково-селезінковій частинах, рихла, зі згладженими межами дольок, помірно повнокрівна, в окремих випадках відмічалася геморагічна її імбібіція. При мікроскопічному дослідженні підшлункова залоза змінена за рахунок інтерстиційного набряку. Відмічається периваскулярна лейкоцитарна інфільтрація, масивні зони крововиливів. Крім того, відмічається порушення структури ацинусів із наявністю як окремих невеликих долькових некрозів, так і великих дифузних некротично змінених ділянок паренхіми підшлункової залози. В судинній системі підшлункової залози спостерігаються множинні судинні стази та тромбози.

Отримані нами результати біохімічного дослідження (кількісне визначення амілази сечі, амілази, ліпази, глюкози, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази крові) також вказували на наявність гострого панкреатиту в дослідній групі щурів.

В шам-групі протягом всього експерименту відмічалася тенденція до зниження рівнів всіх досліджуваних показників. Так, на 1 добу їх рівні були дещо вищими за норму, що можна пояснити реакцією на операційну травму. Проте вже на третю добу значення досліджуваних показників наближалися до нормальних значень і залишався в межах норми до 7 доби включно.

Щодо значень досліджуваних показників у щурів дослідної групи, то їх рівні підвищувалися від першої до 3 доби та досягали пікових значень на 7 добу дослідження.

Слід зазначити, що на всіх термінах дослідження показники активності

амілази сечі у дослідній групі достовірно відрізнялися від аналогічного показника в шам-групі.

Нами було вивчено стан ГІВ, ГСТ і ФАН у тварин з експериментальним гострим панкреатитом. При оцінці імунологічної реактивності на ЕБ у щурів в умовах експериментального гострого панкреатиту виявлено зниження АУК і РУК вже починаючи з 3 дня після розвитку ГП, досягаючи мінімальних значень на 6 добу. При цьому нормалізація показників розвитку ГІВ на ЕБ у тварин з ГП відбувалася тільки на 17 добу, що вказує на пригнічення гуморального ланки імунної відповіді на Т-залежний антиген в умовах експериментального гострого панкреатиту. При цьому відсоток тих, що вижили тварин на 17 добу склав 25,0%.

В умовах експериментального гострого панкреатиту відбувається пригнічення розвитку ГСТ на ЕБ, починаючи з 5 дня від початку розвитку ГП, досягаючи найменших значень на 7 і 9 добу.

Відновлення РМЛ до контрольних значень, так само як і показників ГІВ, відбувається тільки на 17 день від розвитку ГП, на відміну від РКЛ, не досягає контрольних значень.

Вивчення стану неспецифічної резистентності на системному рівні показало, що в умовах експериментального ГП спостерігається зниження всіх показників фагоцитарної активності нейтрофілів: ФІ, ФЧ і ІАФ. Зниження ФІ, ФЧ і ІАФ починається з 3 дня від початку розвитку ГП, при цьому мінімальні значення ФІ спостерігаються на 5 день, тоді як ФЧ на 9 день. Відновлення показників фагоцитарної активності нейтрофілів відбувається на 17 добу.

Що стосується кисневої активності нейтрофілів, то після розвитку у тварин ГП спостерігається зниження НСТ-сп., НСТ-ст. і ФРН починаючи з 3 доби, досягаючи мінімальних значень на 7 добу нормалізація показників НСТ-тесту в умовах експериментального гострого панкреатиту відбувається так само на 17 добу.

Результати проведених експериментів свідчать про те, що в умовах експериментальної моделі гострого панкреатиту відбувається пригнічення

імунної реактивності і ФАН, що виявляється зниженням показників ГІВ, ГСТ, фагоцитарної та кисневої активності нейтрофілів периферичної крові, починаючи вже з 3 доби від початку розвитку ГП, досягаючи мінімальних значень на 7-9 день. При цьому нормалізація змінених показників відбувається тільки на 17 добу. Дане явище диктує необхідність включення в лікування гострого панкреатиту імуномодулюючих препаратів.

Широке застосування в останні роки в клінічній практиці хінолонів зумовлено їх високою терапевтичною ефективністю (9, 13, 21). Інтенсивність розвитку цих лікарських препаратів зумовлена особливостями їх властивостей: незвичайним механізмом дії, достатньо висока переносимість препаратів при тривалому використанні і можливістю перорального і парентерального застосування (130, 134, 142, 194), широким антимікробним спектром і активністю щодо стійких мікроорганізмів, деяких внутрішньоклітинно паразитів, а також багатьох збудників небезпечних інфекцій (33, 82, 96). В даний час найбільш активно застосовуються такі препарати, як ципрофлоксацин, пefлоксацин, офлоксацин (13, 62, 132).

Більшість захворювань, при яких показано призначення цих медикаментів, супроводжується розвитком вторинних імунодефіцитних станів, що може серйозно змінити перебіг і результат основного захворювання (62, 143). За даними літератури, фторхінолони в умовах іншої патології мають імуностимулюючу активність (121).

Однак відомості про імуотропну активність хінолонів, а також про їх взаємодії з імунокомпетентними клітинами в умовах гострого панкреатиту в літературі взагалі відсутні.

Беручи до уваги вищевикладене, нами були вивчені закономірності імуномодулюючої дії деяких антибактеріальних препаратів в умовах експериментального гострого панкреатиту.

Спочатку нами вивчався вплив цефтріаксону, меропенему та ципрофлоксацину на розвиток гуморальної імунної відповіді у тварин, у яких експериментально був змодельований гострий панкреатит.

Встановлено, що цефтріаксон стимулює розвиток ГІВ на ЕБ тільки на 12 день від розвитку ГП, відновлюючи кількість АУК і РУК до контрольних значень. На 5 і 9 добу у меропенемі відсутній подібний ефект, при цьому до 12 доби виживало 43,0% експериментальних тварин. Тоді як меропенем, на відміну від цефтріаксону, підвищує кількість АУК і РУК вже на 5 добу, але не до рівня здорових тварин, не впливаючи на 9 і 12 день від початку розвитку ГП на розвиток ГІВ, індукованого ЕБ, відсоток тих, хто вижив до 12 доби щурів склав 51,0%. Найбільший стимулюючий ефект на розвиток ГІВ у відповідь на введення ЕБ спостерігається у ципрофлоксацину.

У тварин з експериментальним гострим панкреатитом на тлі введення ципрофлоксацину відбувається підвищення, але не до рівня здорових тварин, кількості АУК і РУК на 5 добу, а вже на 9 день кількість АУК і РУК досягає норми, при цьому відсоток щурів, що вижили з гострим експериментальним панкреатитом на 12 день склав 74,0%.

Загальновідомо, що реакції ГСТ відіграють важливу роль в реалізації протиінфекційного захисту і є істотним компонентом аутоімунних процесів, протипухлинного і трансплантаційного імунітету (47, 105). Тому в наступній серії дослідів досліджували вплив антибіотиків на розвиток гіперчутливості сповільненого типу в умовах експериментального гострого панкреатиту.

Встановлено, що меропенем і ципрофлоксацин лише коригує РМЛ і РКЛ, починаючи з 9 дня від початку розвитку ГП, тоді як цефтріаксон взагалі не впливає на розвиток ГСТ у тварин з ОГ.

Таким чином, встановлено наявність стимулюючого впливу певних представників групи антибактеріальних препаратів на розвиток ГІВ і ГСТ в умовах експериментального гострого панкреатиту на Т-залежний антиген. Максимальним ефектом в розвиток ГІВ володіє ципрофлоксацин, мінімальним - цефтріаксон, він же не впливав на розвиток ГСТ.

За останнє десятиліття відзначається зростання інтересу до вивчення наслідків впливу антибактеріальних хіміопрепаратів на функції фагоцитів, окремі ланки і фази імунної відповіді в нормі і при різних патологічних станах

(85). У разі внутрішньоклітинної локалізації агента, нейтрофіли і макрофаги виступають в якості головних ефektorів в боротьбі з інфекційним агентом (85). Саме тому вивчення дії антибактеріальних синтетичних препаратів на функції нейтрофілів і макрофагів набуває першочергового значення.

При вивченні показників фагоцитарної активності нейтрофілів встановлено, що при введенні тваринам з експериментальним гострим панкреатитом меропенему підвищується ФІ на 5 добу без змін на 9 і 12 добу і ФЧ і ІАФ на 9 день від початку розвитку ГП, але не до рівня контролю.

Цефтріаксон підвищує ФЧ і ІАФ на 5 і 9 день від розвитку ГП практично до контрольних значень, не впливаючи на ФІ. Тоді як ципрофлоксацин, підвищуючи ФІ вже з 5 дня, нормалізує його на 12 день від початку розвитку у тварин ГП, коригуючи ФЧ на 9 добу.

При вивченні кисневої активності нейтрофілів були отримані дещо відмінні результати. Меропенем підвищував показник НСТ-сп. на 5 день від розвитку ГП, не впливаючи на НСТ-ст. Введення цефтріаксону ще більше підвищувало НСТ-сп., але не до рівня тварин контрольної групи, не змінюючи НСТ-ст. Використання ципрофлоксацину підвищувало НСТ-сп., Починаючи з 5 дня, нормалізуючи на 12 добу, і коригуючи НСТ-ст. на 5 і 9 доби від початку розвитку ГП.

Ці дані свідчать про виражений стимулюючий вплив монофторхінолонов на фактори неспецифічного захисту і функціональний резерв нейтрофілів, що може бути пов'язано з високою проникаючою здатністю всередину клітини, відсутністю небажаних побічних ефектів на фагоцитуючі клітини і посиленням фагоцитозу.

Виходячи з отриманих даних, було встановлено, що при використанні досліджуваних антибіотиків у тварин з ГП відбувається імуностимуляція ГІВ і ГСТ різного ступеня: нормалізація ГІВ і корекція ГСТ ципрофлоксацином на 9 добу, нормалізація ГІВ і корекція ГСТ меропенемом на 12 день і відсутність вплив цефтріаксону на імунну реактивність.

Аналогічна картина спостерігається і щодо ФАН: нормалізація

кисневої і фагоцитарної активності нейтрофілів ципрофлоксацином на 12 добу, корекція ФІ, ФЧ і НСТ-сп. меропенемом на 5-9 день і ФЧ і НСТ-сп. цефтріаксоном на 5 день від початку розвитку ГП.

Отже, сумарно ефективність впливу на показники ГІВ, ГСТ і ФАН досліджуваних антибіотиків у напрямку зниження можна представити у вигляді наступної послідовності: ципрофлоксацин - мернонем- цефтріаксон.

Це диктує перспективність використання фторхінолонів як імуностимулюючих препаратів в комплексному лікуванні ГП. Результати, отримані на моделі ГП, можуть бути екстрапольовані і на пацієнтів з ГП, що вимагає проведення додаткових досліджень.

Клінічна частина дисертаційного дослідження виконувалася на кафедрі ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на базі Клінічного високоспеціалізованого хірургічного Центру з малоінвазивними технологіями Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова.

Під постійним наглядом знаходилося 86 хворих з гострим панкреатитом у віці від 35 до 55 років. Клінічний діагноз встановлювали згідно класифікації МКБ-10 та на підставі скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного і лабораторного обстеження, параклінічних даних (УЗД, ФГДС, оглядової рентгенографії органів черевної порожнини).

Всі хворі були розділені на 2 рандомізовані за статтю, віком і проведеним лікуванням групи.

I група – склали пацієнти, які отримували традиційне лікування (спазмолітики, анальгетики, гістамінові блокатори, інфузійна терапія).

II група – хворі, які в складі комплексного лікування додатково отримували ципрофлоксацин у терапевтичних дозах.

III група – група контролю, яка включала 48 умовно здорових донорів-добровольців того ж віку.

У хворих з ГП виявлено збільшення загального вмісту в крові лейкоцитів за рахунок паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів і

моноцитів, при цьому у таких пацієнтів знижений абсолютний і відносний вміст лімфоцитів і еозинофілів. Індeksi ЛПІ і ІСЛ виявилися підвищеними порівняно зі здоровими донорами, що свідчить про наявність інтоксикації у даних хворих.

При вивченні імунофенотипованих лімфоцитів у пацієнтів з ГП, у порівнянні зі здоровими донорами, встановлено зниження відносного і абсолютного вмісту CD3, CD4, CD8-лімфоцитів, процентного вмісту НК-клітин (CD16), але підвищення клітин маркерів ранньої активації (CD25).

При дослідженні показників В-системи імунітету у хворих з ГП виявлено значне підвищення абсолютного і відносного вмісту В-лімфоцитів (CD22), IgG, IgA і sIgA, тоді як концентрація IgM виявилася не змінена.

Вивчення функціональної активності нейтрофілів периферичної крові показало, що у хворих ГП спостерігаються різноспрямовані зміни: зниження показників фагоцитарної активності (ФІ, ФЧ і ІАФ) і підвищення показників кисневої активності нейтрофілів (НСТ-сп., НСТ-стим., ФРН).

При дослідженні цитокінового статусу і компонентів комплементу встановили, що у таких хворих відбувається підвищення концентрації всіх вивчених цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-4) і зниження концентрації С3 і С4 компонентів системи комплементу.

Після традиційного лікування нормалізувався зміст сегментоядерних нейтрофілів і лімфоцитів, знизився (не до рівня здорових донорів) індeksi ЛПІ і ІСЛ, зріс загальний вміст Т-клітин (CD3-лімфоцитів), нормалізувався вміст CD4 і CD8-лімфоцитів, залишається без зміни кількість CD16 і CD25 клітин.

Крім цього, після проведеної традиційної терапії виявлено зниження всіх досліджуваних показників як фагоцитарної, так і кисневої активності нейтрофілів периферичної крові, зниження концентрації IgG, sIgA, ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-4 і підвищення С4 компонента комплементу, але не до рівня здорових донорів.

З огляду на важливу роль окислювального стресу в розвитку ГП, нами було досліджено стан процесів ПОЛ та антиоксидантного захисту за деякими

показниками сироватки крові хворих на гострий панкреатит. Виявлено, що у таких пацієнтів відзначається підвищення вмісту в крові МДА, АГП при зниженні активності одного з найважливіших ферментів антоксидантного захисту - каталази. При використанні традиційної терапії відбувається нормалізація АГП без зміни активності каталази і вмісту МДА.

Таким чином, у хворих ГП виявлені зміни показників імунного статусу, які проявляються формуванням вторинного імунодефіциту, що так само було відзначено нами і на експериментальній моделі ГП. Дані зміни проявляються зниженням показників Т-системи імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16), фагоцитарної активності нейтрофілів, компонентів системи комплементу. При цьому відзначено активація В-системи (збільшення CD22, IgG, IgA, sIgA), підвищення ІЛ-4, що в сукупності можна розцінювати як приєднання аутоімунного компонента. Крім цього, відзначається підвищення кисневої активності нейтрофілів, концентрації прозапальних цитокінів та продуктів ПОЛ, що можна розцінювати як участь даних систем у розвитку запалення в тканинах підшлункової залози.

Обхідно зазначити, що в групі з традиційним лікуванням, ще в більшому ступені знижуються показники фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові.

Все вищевикладене свідчить про необхідність використання в комплексній терапії хворих ГП додаткових фармакологічних імунокоригуючих засобів, в якості якого ми використовували ципрофлоксацин, що володіє, крім високої антибактеріальної, ще й певною імуномодулюючою активністю, виявленої нами на експериментальній моделі ГП.

Використання ципрофлоксацину нормалізувало в крові кількість лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів, індекси знижувалися ЛПІ і ІСЛ, при цьому зберігався помірний моноцитоз.

При вивченні впливу даної схеми лікування на утримання імунофенотипованих лімфоцитів встановлено, що її використання

нормалізувало всі змінені показники Т-ланки імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16, CD25). Щодо гуморальної ланки імунітету спостерігаються наступні зміни: нормалізація вмісту CD22-лімфоцитів і концентрації sIgA і часткова корекція вмісту IgG і IgA.

Включення ципрофлоксацину в комплексне лікування нормалізує концентрацію цитокінів (ІЛ-1, ФНП, ІЛ-6 та ІЛ-4), але не впливає на вміст С3 і С4 компонентів комплементу, нормалізує показники фагоцитарної, так і киснезалежної активності нейтрофілів периферичної крові, крім ФЧ.

Крім цього, традиційна терапія, що включає ципрофлоксацин, нормалізує концентрацію МДА і збільшує активність каталази в сироватці крові.

При інтегральній оцінці показників, що характеризують стан тяжкості хворих гострим панкреатитом до і після лікування виявлено що до лікування у 35% хворих стан було оцінено як важкий, у 30% – середнього ступеня тяжкості, після традиційного лікування хворих в тяжкому стані не було, у 25% пацієнтів стан оцінювався як середньої ступені важкості, після застосування ципрофлоксацину пацієнтів зі станом середньої ступеня тяжкості було 5%, стан решти пацієнтів було оцінено як задовільний.

За допомогою матриці множинних кореляцій нами був оцінений зв'язок між змінами показників оцінки тяжкості стану хворих і лабораторними показниками на тлі проведених схем лікування. Виявлена позитивна кореляційна залежність між змінами кількості В-лімфоцитів, концентрації ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-4, МДА та всіма клінічними критеріями (вираженість больового синдрому, блювоти, перитонеальних симптомів, іктеричність склер, частота пульсу, ступінь здуття живота і розміри підшлункової залози), тоді як між вмістом CD16-лімфоцитів, концентрацією С3 і С4 компонентів комплементу і критеріями оцінки ступеня тяжкості стану – негативний кореляційний взаємозв'язок. Позитивний взаємозв'язок між змінами концентрації IgG та больовим синдромом, вираженістю перитонеальних симптомів, забарвленням шкірних покривів і частотою пульсу. З показників

ФМА нейтрофілів периферичної крові виявлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між показниками НСТ-сп. і частотою пульсу.

Таким чином, використання ципрофлоксацину в комплексній фармакотерапії ГП дозволяє досить максимально ефективно нормалізувати стан імунної системи, цитокінового і антиоксидантного статусів.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання сучасної хірургії щодо вивчення ефективності застосування антибіотиків у лікуванні гострого панкреатиту.

1. Пригнічення формування імунної реактивності в умовах експериментального гострого панкреатиту представлено зниженням АУК – $19,4 \pm 2,5$ ($p < 0,05$) і РУК – $90,1 \pm 8,0$ ($p < 0,05$) вже починаючи з 3-го дня після розвитку ГП, досягаючи мінімальних значень на 7-ту добу, АУК склали $7,0 \pm 2,0$ ($p < 0,05$), РУК – $43,2 \pm 4,7$ ($p < 0,05$). При цьому нормалізація показників розвитку ГВ на ЕБ у тварин з ГП відбувалася тільки на 17-у добу, АУК – $25,3 \pm 4,1$ ($p > 0,05$), РУК – $108,2 \pm 9,0$ ($p < 0,05$), що вказує на пригнічення гуморального ланки імунної відповіді на Т-залежний антиген в умовах експериментального гострого панкреатиту. При цьому відсоток тих, що вижили на 17-ту добу склав 25,3%.

2. Використання цефтріаксону стимулює розвиток ГВ на ЕБ тільки на 12-й день від розвитку ГП, відновлюючи кількість АУК – $27,8 \pm 2,7$ ($p < 0,05$) і РУК – $120,1 \pm 9,9$ ($p < 0,05$) до контрольних значень. На 5-у і 9-у добу у меропенему відсутні поподібний ефект, при цьому до 12-ї доби виживало 43,0% експериментальних тварин. Тоді як меропенем, на відміну від цефтріаксону, підвищує кількість АУК – $8,2 \pm 1,5$ ($p < 0,05$) і РУК – $51,3 \pm 5,6$ ($p < 0,05$) вже на 5-ту добу, але не до рівня здорових тварин, не впливаючи на 9 і 12-й день від початку розвитку ГП на розвиток ГВ, індукованого ЕБ, відсоток тих, хто вижив до 12-ї доби щурів склав 51,0%. Найбільший стимулюючий ефект на розвиток ГВ у відповідь на введення ЕБ спостерігається у ципрофлоксацину.

3. Імуномодулююча активність досліджуваних антибактеріальних препаратів при експериментальному гострому панкреатиті можна представити у вигляді наступної послідовності починаючи від найсильнішого до найслабшого: ципрофлоксацин – меропенем – цефтріаксон.

4. У пацієнтів з гострим панкреатитом відзначається підвищення концентрації в крові малонового діальдегіду - $10,45 \pm 3,06$ ($p < 0,05$) і ацилгідроперикису - $0,45 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), зниження активності каталази - $58,42 \pm 8,5$ ($p > 0,05$). Після стандартизованої терапії дані показники коригуються частково: малоновий діальдегід - $9,11 \pm 1,93$ ($p < 0,05$) і ацилгідроперикис - $0,20 \pm 0,07$ ($p < 0,05$), активність каталази - $40,07 \pm 3,8$ ($p < 0,05$).

5. Використання ципрофлоксацину дозволяє більш ефективно коригувати всі змінені показники Т-ланки імунітету (CD3- $45,2 \pm 4,9$ ($p < 0,05$), CD4- $51,30 \pm 3,7$ ($p < 0,05$), CD8- $30,1 \pm 4,1$ ($p < 0,05$), CD16- $12,1 \pm 1,3$ ($p < 0,05$), CD25- $9,0 \pm 0,4$ ($p < 0,05$)). Щодо гуморальної ланки імунітету спостерігаються наступні зміни: нормалізація вмісту CD22-лімфоцитів - $14,0 \pm 1,0$ ($p < 0,05$), концентрації sIgA- $106,1 \pm 41,2$ ($p < 0,05$), та часткова корекція вмісту IgG- $784,3 \pm 93,3$ ($p < 0,05$) і IgA- $682,5 \pm 198,5$ ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Пацієнтам з ГП для визначення тактики лікування, поряд з загальноклінічними методами дослідження, необхідне визначення показників імунного, цитокінового та антиоксидантного статусів. Ципрофлоксацин в комплексній фармакотерапії ГП дозволяє досить максимально ефективно нормалізувати стан імунної системи, цитокінового і антиоксидантного статусів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрющенко В.П., Лисюк Ю.С., Бідюк Д.М., Кушнірук О.І. Гострий біліарний панкреатит: обґрунтування диференційованих тактичних підходів. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»* Випуск 2. 2011. С. 14-17.
2. Андрющенко В.П., Лисюк Ю.С., Бідюк Д.М., Кушнірук О.І. Принципи хірургічного лікування гострого біліарного панкреатиту: обґрунтування диференційованих тактичних підходів. *Клінічна хірургія*. 2009. № 7, С. 8-10.
3. Антонюк О.С., Украинский В.В., Ярошак С.В. Использование лейкоцитарной формулы крови для оценки тяжести острого панкреатита. *Клінічна хірургія*. 2012. №4. С.56-61.
4. Антонюк С.М., Андрієнко І.Б., Головня П.Ф., Свиридов М.В. Оцінка результатів лазеротерапії в лікуванні ускладнень гострого панкреатиту. *Медицина транспорту України, Практика і досвід*. 2014. С. 47-49.
5. Антонюк С.М., Ахрамєєв В.Б., Головня П.Ф. Деякі аспекти лікування гострого панкреатиту. *Медицина транспорту України*. 2011. С. 94-96.
6. Баранник С.І., Родинська Г.О., Солов'євська Т.М., Чабаненко Г.М. Спосіб прогнозування і профілактика ускладнень гострого панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2012. №4. С. 5-6.
7. Безродний Б.Г., Короткий В.М., Колосович І.В., Сидоренко Р.А. Хірургічне лікування захворювань підшлункової залози. Київ, 2011. 254 с.
8. Бондаренко О.М. Обґрунтування диференціального підходу до мініінвазивних та відкритих хірургічних втручань з

- приводу ускладнень гострого панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2017. №5. С. 13-16.
9. Бондарев Р.В., Сацута С.В. Диференційована інтенсивна респіраторна терапія у комплексному хірургічному лікуванні хворих на деструктивний панкреатит. *Український Медичний Альманах*. 2009. №2. С. 39-41.
 10. Василюк С.М., Іванина В.В. Біохімічні маркери сироватки крові в динаміці лікування гострого біліарного панкреатиту. *Сучасні медичні технології*. 2011. №3. С. 56-59.
 11. Велигоцкий Н.Н., Горбулич А.В., Бодрова А.Ю. Острый панкреатит. *Международный медицинский журнал*. 2009. №1. С. 63-69.
 12. Вервега Б.М. До питання етіології гострого біліарного панкреатиту. *Медицина транспорту України*. 2014. №3. С. 41-45.
 13. Вервега Б.М. Сучасний погляд на етіопатогенетичне лікування гострого біліарного панкреатиту. Актуальні проблеми сучасної медицини. *Вісн. УМСА*. 2012. С. 7-12.
 14. Годлевський А.І., Саволук С.І., Балабуєва В.В., Кацал В.А. Прогностичні предиктори гострого аліментарного панкреатиту у пацієнтів старшої вікової групи. *Харківська хірургічна школа*. 2013;13(2):60-63.
 15. Дронов А.І., Ковальська І.А., Уваров В.Ю., Горлач А.І., Особливості патогенетичного підходу до лікування гострого некротичного панкреатиту. *Український журнал хірургії*. 2013. № 3. С. 145-149.
 16. Дронов О.І., Ковальська І.О. Гострий панкреатит: визначення. Принципи діагностики та лікування. *«Здоров'я України»*. 2010. С. 28-29.

17. Дронов О.І., Ковальська І.О., Бурміч К.С. Прогнозування тяжкості стану хворих на гострий панкреатит. *Клінічна хірургія*. 2011. №1. С. 32-34.
18. Дронов О.І., Ковальська І.О., Коваленко А.П. Особливості застосування динамічної лапароскопії та етапної некректомії заочеревинного простору у хворих, оперованих з приводу гострого некротичного панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2009. № 4. С. 21-22.
19. Запорожченко Б.С., Коритна Г.Ю., Зубков О.Б. Комплексна терапія септичних ускладнень гострого деструктивного панкреатиту. *Шпитальна хірургія*. 2013. №3. С.63-64.
20. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Билиарний панкреатит. «*Ліки України*». 2012. №2. С. 52-67.
21. Каніковський О.Є., Кадощук Т.А., Росохай О.В., Мосьондз В.В. Корекція порушень системи гемостазу в комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит. *Шпитальна хірургія*. 2009. №4. С. 12-13.
22. Клименко А.В. Профілактика гострого панкреатиту після транспапілярних ендоскопічних втручань з приводу холедохолітіазу та стенозуючого папіліту. *Клінічна хірургія*. 2017. № 4. С. 18-21.
23. Кондратенко П.Г., Конькова М.В., Васильєв А.А., Епіфанцев А.А., Джанзиз І.Н., Шіршов І.В., Юдін А.А. Хірургічна тактика при гострому некротичному панкреатиті. *Український журнал хірургії*. 2013. №3. С. 150-155.
24. Кондратенко П.Г., Конькова М.В., Джансын И.Н. Хирургическое лечение острого небилиарного асептического некротического панкреатита. *Клінічна хірургія*. 2011. №2. С. 18-22.

25. Копчак В.М., Хомяк І.В. Диференційоване етапне хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту. *Вестник клуба панкреатологов.* 2011. С. 42-45.
26. Копчак В.М., Хомяк І.В., Шевченко В.М., Кіт О.В., Хомяк А.І. Алгоритм хірургічного лікування гострого панкреатиту. *Клінічна хірургія.* 2014. №2. №21-24.
27. Копчак В.М., Хомяк І.В., Шевченко В.М., Кіт О.В., Хомяк А.І. Алгоритм хірургічного лікування гострого панкреатиту. *Клінічна хірургія.* 2014;9.2:21-24.
28. Криворучко І.А., Бойко В.В., Андреещев С.А. Строки виконання хірургічного втручання у хворих на гострий некротичний панкреатит, ускладнений вторинною панкреатичною інфекцією. *Клінічна хірургія.* 2014. №7. С. 33-41.
29. Криворучко І.А., Копчак В.М., Усенко О.Ю., Гончарова Н.М. Класифікація гострого панкреатиту: перегляд інтернаціональним консенсусом у 2012 р. класифікації, прийнятої в Атланті. *Клінічна хірургія.* 2014. №9. С. 19-24.
30. Кубишкін В.А., Кригер А.Г., Козлов І.А. Тактика хірургічного лікування хворих на хронічний панкреатит. *Хірургія.* 2013. №1. С. 17-24.
31. Леонов В.В., Ситнік О.Л., Чанцев В.А., Хачапурідзе Г.В. Аналіз клінічних випадків та хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит. *Харківська 78 хірургічна школа.* 2013. № 2(59). С. 77-79.
32. Максим'юк В.В. Гострий панкреатит: механізми розвитку та нові підходи до діагностики, прогнозування перебігу і лікування. *Буковинський медичний вісник.* 2016. № 2(78). С. 81-84.

33. Міщенко В.В., Грубник В.В., Вододюк Р.Ю. Підходи до лікування гострого деструктивного інфікованого панкреатиту. *Шпитальна хірургія*. 2013. №2. С.79-81.
34. Назарчук Н.В., Бабінець Л.С. Порівняльний аналіз якості життя хворих на хронічний біліарний панкреатит після холецистектомії. *Гастроентерологія*. 2014. №4(58). С. 79-82.
35. Осадчук Д.В., Черноמידз А.В. Досвід лікування гострого деструктивного панкреатиту. *Буковинський медичний вісник*. 2016. №2(78). С. 235-240.
36. Парфенов И.П., Ярош А.Л., Солошенко А.В. Диагностика и лечение острого билиарного панкреатита. *Российский медицинский журнал*. 2015. №1. С. 19-21.
37. Пахомов К.Г., Надеев А.П., Шутов Ю.М. Роль типологического фактора в патогенезе билиарного панкреатита. *Медицинские науки*. 2014. №4. С. 1-6.
38. Радченко О.М., Радченко Л.М. Підшлункова залоза та метаболічний синдром. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. №5 (73). С. 21-26.
39. Русин В.І., Філіп С.С., Чобей С.М. Сучасні принципи лікування легкого гострого панкреатиту. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2012. №1. С. 201-205.
40. Русин В.І., Філіп С.С. Порухення функції імунної системи при стерильному ретроперитонеонекрозі. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2012; №12. Випуск 1-2(37-38). С.161-165.
41. Самедов Б.Х., Латышева А.Я., Самедов В.Б., Хомич М.В. Билиарный сладж: всегда ли мы адекватно оцениваем его значение в формировании и прогрессировании Желчнокаменной болезни? *Гастроентерологія*. Санкт-Петербург. 2012. №1. С. 10-15.

42. Сипливий В.О., Робак В.І., Конь К.В., Євтушенко Д.В. Індивідуалізований прогноз інфікованої форми гострого панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2011. №4. С. 24-27.
43. Сипливый В.А., Конь К.В., Робак В.И., Евтушенко А.В. Биофункциональная симметрия индивидуальных значений клиничко - лабораторних показателей у больных с тяжелыми формами острого панкреатита. *Клінічна хірургія*. №2. С. 26-31.
44. Хомяк І.В., Костилев М.В., Ротар О.В., Ротар В.І. Тактика хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту з використанням мініінвазивних діапевтичних втручань. *Клінічна хірургія*. 2017. №5. С. 5-8.
45. Черненко В.М., Стець М.М. Особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування гострого панкреатиту у вагітних. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2014. №2(81). С. 77-81.
46. Шевчук І.М., Кузенко Р.Т. Особливості лікування гострого панкреатиту у пацієнтів похилого та старечого віку. *Клінічна хірургія*. 2013. №11. С. 27-30.
47. Шейко В.Д., Оганезян А.Г., Шкурупій О.А., Прихідько Р.А. Прогнозування ефективності пункційно-дренувальних санаційних втручань під контролем ультразвукового дослідження з приводу важкого гострого панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2013. №11. С. 24-26.
48. Ярощук С.А., Короткевич А.Г., Леонтьев А.С. Оценка предикторов течения острого билиарного панкреатита. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2014. №4(51). С. 61-65.
49. Abdulla A, Awla D, Hartman H, Weiber H, Jeppsson B, Regnér S, Thorlacius H. Platelets regulate P-selectin expression and

- leukocyte rolling in inflamed venules of the pancreas. *Eur J Pharmacol.* 2012;682:153–160.
50. Abraham S, Rivero HG, Erlikh IV, Griffith LF, Kondamudi VK (2014, May 15) Surgical and nonsurgical management of gallstones. *Am Fam Physician* 89(10):795-802.
 51. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(48):18092–18103.
 52. Ahmed M, Aziz MU, Mansoor MA, Anwar S (2016, August) Vascular complications in cases of acute pancreatitis. CT scan based study. *J Pak Med Assoc.* 66(8):977-89.
 53. Akinosoglou K, Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: a glimpse into the future. *Thromb Res.* 2014;133:131–138.
 54. Alali A., Mosko J., May G., Teshima C. Endoscopic ultrasound-guided management of pancreatic fluid collections: update and review of the literature. *Clinical Endoscopy.* 2017;50(2):117–125.
 55. Al-Maramhy H, Abdelrahman AI, Sawalhi S (2014, November 7) Resistin is not an appropriate biochemical marker to predict severity of acute pancreatitis: a case-controlled study. *World J Gastroenterol* 20(41): 15351-15357.
 56. Al-Temimi M, Kim E, Chandrasekaran B, et al. Laparoscopic common bile duct exploration versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for choledocholithiasis found at time of laparoscopic cholecystectomy: analysis of a large integrated health care system database. *Am J Surg.* 2017; 214(6):1075–1079.
 57. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson M. A., Fisher L., et al. Complications of ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2012; 75(3):467–473.
 58. ASGE Standards of Practice Committee, Maple J. T., Ben-Menachem T., et al. The role of endoscopy in the evaluation of

- suspected choledocholithiasis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 71(1):1–9.
59. ASGE Technology Assessment Committee, Pfau P. R., Pleskow D. K., et al. Pancreatic and biliary stents. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013;77(3):319–327.
 60. Association of Upper Gastrointestinal Surgeons. Commissioning Guide: Gallstone Disease. Royal College of Surgeons: London, UK; 2016.
 61. Avakimyan SV, Zhane DA, Gedzyaun RV. [Changes of immune status in acute pancreatitis and its correction]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2015;174(1):16-9.
 62. Aydin S, Isik AT, Unal B, Comert B, Ozyurt M, Deveci S, Ozgur G, Cengiz O, Tasci I, Mas MR. Effects of infliximab on bacterial translocation in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Indian J Med Res*. 2012;135:656–661.
 63. Baal M, Besselink M, Bakker O, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg*. 2012;255(5):860–866.
 64. Baal M. C., van Santvoort H. C., Bollen T. L., et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *The British Journal of Surgery*. 2011;98(1):18–27.
 65. Baker ME, Nelson RC, Rosen MP, Blake MA, Cash BD, Hindman NM et al. (2014, December) ACR Appropriateness Criteria® acute pancreatitis. *Ultrasound Q* 30(4):267-273.
 66. Bakker OJ, van Santvoort H. C., van Brunschot S., et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association*. 2012;307(10):1053–1061.

67. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014; 371:1983–1993.
68. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C., et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–111.
69. Barlow AD, Haqq J, McCormack D, Metcalfe MS, Dennison AR, Garcea G (2013, October) The role of magnetic resonance cholangiopancreatography in the management of acute gallstonepancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl* 95(7):503-506.
70. Barreiro Alonso E, Mancebo Mata A, Varela Trastoy P, et al. (2016, July 22) Readmissions due to acute biliary edematous pancreatitis in patients without cholecystectomy. *Rev Esp Enferm Dig*: 108.
71. Beata Jablonska (2013, October 14) Hepatectomy for bile duct injuries: when is it necessary? *World gastroenterol* 19(38):6348-6352.
72. Bejarano Gonzalez N, Romaguera Monzorns A, Garda Borobia FJ, Garda Monforte N, Serra Pla S, Rebas Cladera P, Flores Clotet R, Navarro Soto S (2016, March) Influence of delayed cholecystectomy after acute gallstone pancreatitis on recurrence. Consequences of lack of resources. *Rev Esp Enferm Dig* 108(3): 117-122.
73. Bello B., Matthews J. B. Minimally invasive treatment of pancreatic necrosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(46):6829–6835.
74. Bertilsson S, Sward P, Kalaitzakis E (2015, September) Factors That Affect Disease Progression After First Attack of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13(9):1662-1669.

75. BMJ. Acute pancreatitis. BMJ Best Practice. 2017. Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/66/diagnosis/criteria.html>. Accessed October 2017.
76. Bonfrate L, Wang DQ, Garruti G, Portincasa P (2014, August) Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 28(4):623-635.
77. Borreca D, Bona A, Bellomo MP, Borasi A, DE Paolis P (2016, February) Timing of cholecystectomy in acute biliary pancreatitis: is it still reasonable to wait? *Minerva Chir* 71(1):31-37.
78. Brunshot S., van Grinsven J., Voermans R. P., et al. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711] *BMC Gastroenterology*. 2013;13(1):p. 161.
79. Cagle SD, Chopra A. Antibiotic Prophylaxis for Severe Acute Pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2019 Jan 1;99(1):49.
80. Cardoso F, Ricardo L, Oliveira A, et al. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cut-off points. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(7):784–789.
81. Cavdar F, Yildar M, Tellioglu G, Kara M, Tilki M, Titiz MI (2014, September-October) Controversial issues in biliary pancreatitis: when should we perform MRCP and ERCP? *Pancreatology* 14(5):411-414.
82. Cawich SO, Arthurs M, Murphy T, Bonadie KO, Roberts HA, Naraynsingh V (2015, January) Complications of ERCP for choledocholithiasis in a sickle cell cohort. *Trop Doct* 45(1): 15-20.

83. Chang Y, Hua-gun F, Xiao Y, Liu J. Nasogastric or nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(3):R118
84. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2387–2394.
85. Cho JH, Kim TN, Kim SB (2015, July 25) Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone. *BMC Gastroenterol* 15:87.
86. Clarke R, Cook KL, Hu R, Facey CO, Tavassoly I, Schwartz JL, Baumann WT, Tyson JJ, Xuan J, Wang Y, et al. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response, autophagy, and the integrated regulation of breast cancer cell fate. *Cancer Res*. 2012;72:1321–1331.
87. Cox MR, Budge JP, Eslick GD (2015, July) Timing and nature of presentation of unsuspected retained common bile duct stones after laparoscopic cholecystectomy: a retrospective study. *Surg Endosc* 29(7):2033-2038.
88. Cremer A, Arvanitakis M (2016, March) Diagnosis and management of bile stone disease and its complications. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 62(1):103-129.
89. Cucher D, Kulvatunyou N, Green DJ, Jie T, Ong ES (2014, April) Gallstone pancreatitis: a review. *Surg Clin North Am*, 94(2):257-280.
90. da Costa DW, Schepers NJ, Romkens TE, Boerma D, Bruno MJ, Bakker OJ (2016, April) Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. *Surgeon* 14(2):99-108.

91. Dasari B, Tan C, Gurusamy K, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD003327.
92. Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:722–737.
93. Dhaka N, Samanta J, Kochhar S, Kalra N, Appasani S, Manrai M, Kochhar R (2015, December 28) Pancreatic fluid collections: What is the ideal imaging technique? *World J Gastroenterol*, 21(48):13403-13410.
94. Dijk SM, Hallsensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017;66(11):2024–2032.
95. Dugernier J, Dewaele PF (2006) Laterre current surgical management of acute pancreatitis. *Acta chir belg* 106:165-171.
96. Dulce Cruz-Santamaria, Carlos Taxonera, Manuel Giner (2012, June 15) Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World gastrointest pathophysiol* 3(3):60-70.
97. Dupuis CS, Baptista V, Whalen G et al. Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications. *Gastrointest Interv* 2013; : 36–46.
98. Easler JJ, Sherman S (2015, October) Endoscopic Retrograde Cholangio-pancreatography for the Management of Common Bile Duct Stones and Gallstone Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 25(4):657-75.
99. Elmunzer B. J., Scheiman J. M., Lehman G. A., et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1414–1422.
100. Feng D, Park O, Radaeva S, Wang H, Yin S, Kong X, Zheng M, Zakhari S, Kolls JK, Gao B. Interleukin-22 ameliorates cerulein-

- induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway. *Int J Biol Sci.* 2012;8:249–257.
101. Ferreira, LE, Baron TH (2013, October) Acute biliary conditions. *Best Pract Res Clin Gastroentero* 127(5):745-756.
 102. Fogel E. L., Sherman S. ERCP for gallstone pancreatitis. *The New England Journal of Medicine.* 2014;370(20):p. 1956.
 103. Fura JM, Sarkar S, Pidgeon SE, Pires MM. Combatting Bacterial Pathogens with Immunomodulation and Infection Tolerance Strategies. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(3):290-304.
 104. G Sarno, AAAl-Sarira, P Ghaneh, SW Fenwick, HZ Malik and GJ Poston (2012) Cholecystectomy-related bile duct and vasculobiliary injuries. *British Journal of Surgery* 99:1129-1136.
 105. Gang Sun, Lu Han, Yun-Sheng Yang, En-Qiang Linghu (2013, August 15) Verification of the Tokyo guidelines for acute cholangitis secondary to benign and malignant biliary obstruction: experience from a Chinese tertiary hospital. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 12 4:400-407.
 106. Garda-Alonso FJ, de Lucas Gallego, M Bonillo Cambrodon, D, Algaba A, de la Poza, G et al. (2015, June) Gallstone-related disease in the elderly: is there room for improvement? *Dig Dis Sci* 60(6):1770-1777.
 107. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019 May; 156(7):2008-2023.
 108. Goyal H, Smith B, Bayer C, Rutherford C, Shelnut D (2016, February) Differences in Severity and Outcomes Between Hypertriglyceridemia and Alcohol-Induced Pancreatitis. *N Am J Med Sci* 8(2):82-87.
 109. Greenberg J. A., Hsu J., Bawazeer M., et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Canadian Journal of Surgery.* 2016; 59(2):128–140.

110. Gukovskaya AS, Gukovsky I. Autophagy and pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 303: G993–G1003.
111. Gukovsky I, Pandol SJ, Mareninova OA, Shalbueva N, Jia W, Gukovskaya AS. Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27 Suppl 2:27–32.
112. Gulen B, Dur A, Serinken M, Karcioglu O, Sonmez E (2016, March) Pain treatment in patients with acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol* 27(2):192-196.
113. Guo SB, Meng H, Duan ZJ, Li CY (2014, December 21) Small sphincterotomy combined with endoscopic papillary large balloon dilation vs sphincterotomy alone for removal of common bile duct stones. *World J Gastroenterol* 20(47): 17962-17969.
114. Gurung RB, Purbey B, Koju R, Bedi TR (2014, January-March) Endoscopic retrograde cholangiopancreatography at Dhulikhel Hospital: outcome analysis. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 12(45): 55-59.
115. Gurusamy K, Nagendran M, Davidson B. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD010326.
116. Hartman H, Abdulla A, Awla D, Lindkvist B, Jeppsson B, Thorlacius H, Regnér S. P-selectin mediates neutrophil rolling and recruitment in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2012;99:246–255.
117. Haydock M, Mittal A, Wilms H, Phillips A, Petrov M, Windsor J. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody’s guess. *Ann Surg*. 2013;257(2):182–188.
118. Hofmeyr S, Meyer C, Warren BL (2014, August 8) Serum lipase should be the laboratory test of choice for suspected acute pancreatitis. *S Afr J Surg* 52(3):72-75.

119. Holt B. A., Varadarajulu S. The endoscopic management of pancreatic pseudocysts (with videos) *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;81(4):804–812.
120. Huang H, Liu Y, Daniluk J, Gaiser S, Chu J, Wang H, Li ZS, Logsdon CD, Ji B. Activation of nuclear factor- κ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology*. 2013;144:202–210.
121. Ionescu L, Timofte D, Savin M, Fotea V, Danila R (2015, January - March) Life-threatening complications of impacted common bile duct lithiasis. A case report. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 119(1):175-178.
122. Jiang K, Huang W, Yang X-N et al. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; : 279–284.
123. Jones HG, Jardine N, Williamson J, Puntis MC, Morris-Stiff GJ (2012, January) Patients with non-diagnostic hyperamylasaemia must be investigated and managed as per acute pancreatitis. *JRSM Short Rep* 3(1):7.
124. Juan Yerandy Ramos Contreras, Ludmila Martmez Leyva, Mirtha Infante Velazquez, Maritza de la Rosa Ortega, et al. (2012). Quintanilla Utilidad de la colangiopancreatografía retrograde endoscopica para tratar la litiasis de la via biliar principal. *Revista cubana medicina military* 41(4):361-369.
125. Kang R, Zhang Q, Hou W, Yan Z, Chen R, Bonaroti J, Bansal P, Billiar TR, Tsung A, Wang Q, et al. Intracellular Hmgb1 inhibits inflammatory nucleosome release and limits acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology*. 2014;146:1097–1107.
126. Karakayali F. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13412–13423.

127. Katabathina VS, Dasyam AK, Dasyam N, Hosseinzadeh K (2014, May-June) Adult bile duct strictures: role of MR imaging and MR cholangiopancreatography in characterization. *Radiographics* 34(3):565-586.
128. Kikuta K, Masamune A, Shimosegawa T (2015, June 28) Impaired glucose tolerance in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 21(24):7367-7374.
129. Kuo VC, Tarnasky PR (2013, October) Endoscopic management of acute biliary pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 23(4):749-768.
130. Langerth A, Sandblom G, Karlson BM (2015, December) Long term risk for acute pancreatitis, cholangitis, and malignancy more than 15 years after endoscopic sphincterotomy: a population-based study. *Endoscopy* 47(12): 1132-1136.
131. Lee JY, Keane MG, Pereira S (2015, June) Diagnosis and treatment of gallstone disease. *Practitioner* 259(1783): 15-19.
132. Levenick J. M., Gordon S. R., Fadden L. L., et al. Rectal indomethacin does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive patients. *Gastroenterology*. 2016;150(4):911–917.
133. Li Y, Yu T, Chen G, et al. Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes in acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(6):e64926.
134. Lim C, Lee W, Liew Y, Tang S, Chlebicki M, Kwa A. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(3):480–491.
135. M Herreros-Villanueva, EHijona, JMBanales, Angel Cosme, Luis Bujanda (2013, February 7) Alcohol consumption on pancreatic diseases world. *Gastroenterol* 19(5):638-647.

136. Malik AM Acute pancreatitis (2015, April) A more common and severe complication of gallstones in males. *Int J Health Sci (Qassim)* 9(2): 141-145.
137. Malik AM(2015, January) Biliary pancreatitis. Deadly threat to the elderly. Is it a real threat? *Int J Health Sci (Qassim)* 9(1):35-39
138. Malledant Y, Malbrain ML, Reuter DA (2015, November) What's new in the management of severe acute pancreatitis? *Intensive Care Med* 41(11): 1957-1960.
139. Malmstrøm ML, Hansen MB, Andersen AM, Ersbøll AK, Nielsen OH, Jørgensen LN, Novovic S. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41:271–277.
140. Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends Mol Med*. 2014;20:195–203.
141. Mayer JM, Kolodziej S, Jukka Laine V, Kahl S. Immunomodulation in a novel model of experimental chronic pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2012;58:347–354.
142. McClave S. Drivers of oxidative stress in acute pancreatitis: the role of nutrition therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1):24–35.
143. MK Derpapas, JContis, GP Fragulidis, PM Lykoudis, GPolymeneas, S Ntourakis, D Voros (2013) Correlation of the icg test with risk factors and postoperative outcomes following hepatic resection. *Jbuon* 18(3):703-707.
144. Mohy-ud-din N, Morrissey S. Pancreatitis. 2019 Jan;. Review.
145. Morgan Rosenberg, Ariel Klevan, Eran Shlomovitz. Acute biliary pancreatitis. University of Toronto, University of Miami, Canada, USA:13-29.

146. Morris S, Gurusamy KS, Patel N, Davidson BR (2014, June) Cost-effectiveness of early laparoscopic cholecystectomy for mild acute gallstone pancreatitis. *Br J Surg* 101(7):828-835.
147. Mourad MM, Evans RP, Kalidindi V, Drorkin L, Dvorkin L, Bramhall SR. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99(2):107–112.
148. Myer PA, Mannalithara A, Singh G, Singh G, Pasricha PJ, Ladabaum U. Clinical and economic burden of emergency department visits due to gastrointestinal diseases in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1496–1507.
149. Nakamura T, Ito T, Igarashi H, Uchida M, Hijioka M, Oono T, Fujimori N, Niina Y, Suzuki K, Jensen RT, et al. Cytosolic double-stranded DNA as a damage-associated molecular pattern induces the inflammatory response in rat pancreatic stellate cells: a plausible mechanism for tissue injury-associated pancreatitis. *Int J Inflam.* 2012; 2012:504128.
150. Navarro-Sanchez A, Ashrafian H, Laliotis A, Qurashi K, Martinez-Isla A. (2016, June) Single-stage laparoscopic management of acute gallstone pancreatitis: outcomes at different timings. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.*,15(3):297-301.
151. Nicholas M Szary, Firas H Al-Kawas (2013, August 8) Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: how to avoid and manage them. *Gastroenterology and hepatology* 9:496-504.
152. Ozkan Z, Gul E, Kanat BH, Gundogdu Z, Gonen AN, et al. (2016, June) Is Surgery Safe in Gallstone-Related Acute Diseases in Elderly Patients? *J Coll Physicians Surg Pak* 26(6):471-475.
153. Panamonta N., Ngamruengphong S., Kijchareanchai K., Nugent K., Rakvit A. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural techniques have comparable treatment

- outcomes in draining pancreatic pseudocysts. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012;24(12):1355–1362.
154. Pandol S. J. *The Exocrine Pancreas*. San Rafael, CA, USA: Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
155. Papachristou G. I., Muddana V., Yadav D., Whitcomb D. C. Increased serum creatinine is associated with pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(6):1451–1452.
156. Parmar, AD, Sheffield KM, Adhikari D, Davee RA, Vargas GM, TamirisaNP, Kuo YF, GoodwinJS, Riall TS (2015, June) PREOP-Gallstones: A Prognostic Nomogram for the Management of Symptomatic Cholelithiasis in Older Patients. *Ann Surg*, 261(6): 1184-1190.
157. Patchen Dellinger, Christopher e. Forsmark, Peter Layer, Philippe L'evy, Enrique Marav'i-Poma, et al. (2012, December) Fracs determinant- based classification of acute pancreatitis severity. *Annals of surgery* 256 6:875-880.
158. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143:1179–1187.
159. Peter A Banks, Martin L Freeman (2006) The practice parameters committee of the american college of gastroenterology practice guidelines in acute pancreatitis. *American journal of gastroenterology*:2379-2400.
160. Pradhan S, Madke B, Kabra P, Singh AL. Anti-inflammatory and Immunomodulatory Effects of Antibiotics and Their Use in Dermatology. *Indian J Dermatol*. 2016 Sep-Oct;61(5):469-81. doi: 10.4103/0019-5154.190105.

161. Prigoff JG, Swain GW, Divino CM (2016, May) Scoring System for the Management of Acute Gallstone Pancreatitis: Cost Analysis of a Prospective Study. *J Gastrointest Surg* 20(5):905-913.
162. Quinlan JD (2014, November 1) Acute pancreatitis. *Am Fam Physician* 90(9):632-639.
163. Rana SS, Bhasin DK, Reddy YR, Sharma V, Rao C, Sharma RK, Gupta R. (2014) Morphological features of fluid collections on endoscopic ultrasound in acute necrotizing pancreatitis: do they change over time? *Ann Gastroenterol* 27(3):258-261.
164. Reiss LK, Uhlig U, Uhlig S. Models and mechanisms of acute lung injury caused by direct insults. *Eur J Cell Biol.* 2012;91:590–601.
165. Restrepo R, Hagerott HE, Kulkarni S, Yasrebi M, Lee EY. Acute Pancreatitis in Pediatric Patients: Demographics, Etiology, and Diagnostic Imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Mar;206(3):632-44.
166. Sadr Azodi O, Orsini N, Andren-Sandberg A, Wolk A (2011, November) Effect of type of alcoholic beverage in causing acute pancreatitis. *Br J Surg*, 98(11): 1609-1616.
167. Sánchez Rodríguez E, García García de Paredes A, Albillos A. Current management of acute idiopathic pancreatitis and acute recurrent pancreatitis. *Rev Clin Esp.* 2019 Feb 27;. doi: 10.1016/j.rce.2018.12.011. [Epub ahead of print] Review.
168. Sangrasi AK, Syed B, Memon AI, Laghari AA, Talpur KA, Qureshi JN (2014, May) Laparoscopic cholecystectomy in acute gallstone pancreatitis
169. Santvoort H. C., Besselink M. G., Bakker O. J., et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *The New England Journal of Medicine.* 2010;362(16):1491–1502. Bakker O. J., Issa Y., van Santvoort H. C., et al. Treatment options

- for acute pancreatitis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2014;11(8):462–469.
170. Seager A, Hall TC, Dennison AR, Garcea G (2015, August) Economic Implications of Providing Emergency Cholecystectomy for All Patients With Biliary Pathology: A Retrospective Analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 25(4):337-342.
 171. Senapati D, Debata PK, Jenasamant SS, Nayak AK, Gowda SM, Swain NN (2014, September-October) A prospective study of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) score in acute pancreatitis: an Indian perspective. *Pancreatology* 14(5):335-339.
 172. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wilkens LR, Le Marchand L, et al. (2016, July) Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking, and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort. *Pancreas*, 45(6):819-825.
 173. Sharma R, Menachery J, Choudhary NS, Kumar M, Puri R, Sud R (2015, July) Routine endoscopic ultrasound in moderate and indeterminate risk patients of suspected choledocholithiasis to avoid unwarranted ERCP: A prospective randomized blinded study. *Indian J Gastroenterol* 34(4):300-304.
 174. Shehzad Akbar Khan, Farrukh Ozair Shah, Irfan ul Islam Nasir, Jamshed Alam (2013) Timing of cholecystectomy after mild acute pancreatitis. the earlier the better. *KJMS Jan-Jun* 6 1:171-175.
 175. Singh N., Sharma B., Sharma M., et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas*. 2012;41(1):153–159.
 176. Staubli S, Oertli D, Nebiker C. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(6):273–283.

177. Stefan A Bouwense, Marc G Besselink, Sandra van Brunschot (2012) Pancreatitis of biliary origin, optimal timing of cholecystectomy (PONCHO trial): study protocol for a randomized controlled trial. Bouwense et al. *Trials* 13:225.
178. Stiefelhagen P (2014, June 12) [No alcohol and no gallstones. Finding the cause of pancreatitis]. *MMW Fortschr Med* 156(11):30.
179. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Dig Liver Dis.* 2017 Jun;49(6):585-594. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.168. Epub 2017 Feb 7.
180. Stimac D, Poropat G, Hauser G, et al. Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: a randomized clinical trial. *Pancreatology.* 2016;16(4):523–528.
181. Surlin V, Saftoiu A, Dumitrescu D. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(44):16544–16549.
182. Tauber SC, Nau R. Immunomodulatory properties of antibiotics. *Curr Mol Pharmacol.* 2008 Jan;1(1):68-79.
183. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 1400–1415; 1416.
184. Thomsen RW, Pedersen L, M Oller N, Kahlert J, Beck-Nielsen H, S0rensen HT (2015, June) Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care* 38(6)-1089-1098.
185. Tozatti J, Mello AL, Frazon O (2015, April-June) Predictor factors for choledocholithiasis. *Arq Bras Cir Dig* 28(2):109-112.
186. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative

- management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD009779.
187. Tumi A, Magadmi M, Elfageih S, Rajab AF, Azzabi M, Elzouki AN (2015, March) ERCP in a cohort of 759 cases: A 6-year experience of a single tertiary centre in Libya. *Arab J Gastroenterol* 16(1):25-28.
 188. Tyberg A., Karia K., Gabr M., et al. Management of pancreatic fluid collections: a comprehensive review of the literature. *World Journal of Gastroenterology.* 2016;22(7):2256–2270.
 189. Ukai T, Shikata S, Inoue M et al. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; : 316–321.
 190. Uomo G. Lesson from acute experimental pancreatitis: multidrug strategies is effective than single-target therapy. *JOP.* 2012;13:543–544.
 191. van Baal M, Besselink M, Bakker O, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg.* 2012;255(5):860–866.
 192. van Dijk SM, Hallsensleben ND, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut.* 2017;66(11):2024–2032.
 193. Villatoro E., Mulla M., Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;(5, article CD002941)
 194. Walter D., Will U., Sanchez-Yague A., et al. A novel lumen-apposing metal stent for endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections: a prospective cohort study. *Endoscopy.* 2015;47(1):63–67.

195. Warndorf M. G., Kurtzman J. T., Bartel M. J., et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(8):705–709.
196. Whitcomb D. C. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1292–1302.
197. Wronski M, Cebulski W, Witkowski B, et al. Comparison between minimally invasive and open surgical treatment in necrotizing pancreatitis. *J Surg Res*. 2017;210:22–31.
198. Wu B, Banks P. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1272–1281.
199. Wu B. U., Hwang J. Q., Gardner T. H., et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(8):710–717.
200. Xu H, Li Y, Yan J, Cai Y, Yang H et al. (2014, November 11) Severity analyese of acute pancreatitis based on etiology. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 94(41):3220-3223.
201. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–1261.
202. Yang S, Bing M, Chen F, Sun Y, Chen H, Chen W. Autophagy regulation by the nuclear factor κ B signal axis in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41:367–373.
203. Yuan Z, Meyerholz DK, Twait EC, Kempuraj D, Williard DE, Samuel I (2011, October) Systemic inflammation with multiorgan dysfunction is the cause of death in murine ligation-induced acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg*, 15(10): 1670-1678.
204. Zarnescu NO, Costea R, Zarnescu Vasiliu EC, Neagu S (2015, October-December) Clinico-biochemical factors to early predict

biliary etiology of acute pancreatitis: age, female gender, and ALT. J Med Life 8(4):523-526.

205. Zhulai GA, Oleinik EK, Ostrovskii KA, Oleinik VM, Kravchenko PN, Churov AV. [Alterations of lymphocyte subsets and indicators of immune suppression in patients with acute pancreatitis]. Eksp Klin Gastroenterol. 2014;(9):21-5.