

6

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ  
ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ

*На правах рукопису*


ЛІГОНЕНКО Олексій Вікторович

**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ  
ГОСТРИХ ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБ  
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ  
(Клініко-експериментальне дослідження)**

14.01.03 — хірургія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

КИЇВ — 1997



Дисертація в рукописі.

Робота виконана на базі ІНЦДЛ Української медичної стоматологічної академії (ректор — Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор М.С. Скрипніков) та на базі кафедри загальної хірургії Національного медичного університету (доктор Академик НАН та АНУ України, Академік РАМН).

#### НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ:

Заслужений діяч науки і техніки, доктор медичних наук, професор СКРИПНИКОВ Микола Сергійович

Заслужений діяч науки, Лауреат Державної премії, доктор медичних наук, професор ЗЕМСЬКОВ Володимир Сергійович

#### ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:

Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України, доктор медичних наук професор Радзіковський Анатолій Павлович

Лауреат Державної премії України, доктор медичних наук, професор Скиба Володимир Вікторович

Доктор медичних наук Медвецький Євген Болеславович

Провідна організація: Харківський НДІ загальної і невідкладної хірургії МОЗ України

Захист дисертації відбудеться "\_\_\_"\_\_\_\_\_ 1997 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 01.12.03 при Київській медичній академії післядипломної освіти (254112 м.Київ, вул. Дорогожицького 9).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці академії (м.Київ, вул. Дорогожицького,9).

Автореферат розісланий "\_\_\_"\_\_\_\_\_ 1997 р.

Вчений секретар спеціалізованої  
ради, к.м.н., доцент

Гвоздяк М.М.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Гострий панкреатит - це тяжка патологія черевної порожнини, яка відноситься до однієї з найважливіших проблем екстреної хірургії. Серед гострих захворювань органів черевної порожнини ця недуга зустрічається більше ніж у 11% хворих (Земсков В.С. 1980; Савельєв В.С. і співавт. 1983; Шалимов С.А. і співавт. 1990; Томашук И.П. 1992; Филин В.И. і співавт. 1994; Данилов В.Д. і співавт. 1995; Larvin M. 1992; Niederau C. et al. 1995).

На гострий панкреатит припадає стільки хворих, скільки на зашемлену грижу, гостру кишкову непрохідність і проривну виражку разом узяті (Савельєв В.С. і співавт. 1983).

Загальна летальність при гострому панкреатиті залишається високою - від 4,5% до 21% (Королев Б.А. і співавт. 1988; Шалимов С.А. і співавт. 1990; Зайцев В.Т. і співавт. 1991; Томашук И.П. 1992; Филин В.И. і співавт. 1994; Potts I.R. 1988), а при деструктивних формах гострого панкреатиту вона досягає 50-80% (Земсков В.С. 1980; Чумак П.Я. 1983; Шалимов А.А. і співавт. 1996; Ranson J.H.C. 1990; Fan S.T. et al. 1993).

До цього часу відмічається значна кількість діагностичних помилок при панкреатиті, які за спостереженнями авторів досягає 10-15% (Белый И.С. і співавт. 1986). Такий стан ускладнює проведення адекватної комплексної терапії на ранніх стадіях захворювання, що несприятливо відбивається на результатах лікування цієї складної патології.

Неухильне зростання захворюваності гострим панкреатитом осіб працездатного віку та ускладнень, які виникають після нього, відсутність результативної профілактики і невтішні показники лікування висувають цю проблему в ряд найактуальніших

соціально-економічних проблем.

Мета дослідження. Метою нашої роботи було вивчення динаміки лабораторних і патоморфологічних змін при комплексному лікуванні гострого панкреатиту в клініці для створення нових лікарських засобів, які коригують порушення вуглеводного обміну і знижують летальність при цьому захворюванні.

У відповідності з метою роботи нам належало вирішити такі задачі :

1. Вивчити динаміку лабораторних і патоморфологічних змін у хворих гострим панкреатитом з метою виявлення характерних ускладнень, що виникають в процесі комплексного лікування гострого панкреатиту.

2. Провести аналіз комплексного методу лікування гострого панкреатиту.

3. Отримати нову біологічно активну речовину (БАР) для введення її у комплексне лікування гострого панкреатиту для корекції вуглеводного обміну та зменшення летальності.

4. Вивчити лікувальний ефект біологічно активної речовини на перебіг аутоімунного панкреатиту у щурів та коригуючу дію БАР на вуглеводний обмін після резекції підшлункової залози.

5. Вивчити лікувальний ефект біологічно активної речовини у комплексній терапії гострого деструктивного панкреатиту у собак.

6. Обґрунтувати можливість клінічного застосування біологічно активної речовини у комплексному лікуванні гострого панкреатиту.

Наукова новизна. Вперше проведено обстеження клінічних, біохімічних аналізів крові і патоморфологічних

досліджень підшлункової залози, печінки, шлунка, дванадцятипалої кишки, нирок та слинних залоз для виявлення характерних змін у хворих, які загинули при комплексному лікуванні гострого панкреатиту.

При виконанні оперативних втручань на підшлунковій залозі використали спосіб (А.С.1516834), який дозволив вірогідно визначати життєздатність тканин залози, що дозволило уточнювати діагноз та обсяг оперативного втручання.

Вперше отримана біологічно активна речовина за "Способом отримання речовини для лікування захворювань підшлункової залози", на який видано патент України N94042070 від 23.03.95 р. Встановлено, що ця речовина нормалізує показники вуглеводного обміну при гострому панкреатиті шляхом гіпертрофії острівкового апарату залози.

Вперше досліджено динаміку біохімічних аналізів крові і патоморфологічних досліджень підшлункової залози, печінки, шлунка, дванадцятипалої кишки, нирок та слинних залоз у щурів при лікуванні аутоімунного панкреатиту біологічно активною речовиною.

Вперше досліджено динаміку біохімічних аналізів крові і патоморфологічних досліджень підшлункової залози, печінки, шлунка, дванадцятипалої кишки, нирок та слинних залоз при комплексному лікуванні гострого деструктивного панкреатиту у собак з додаванням біологічно активної речовини.

Обґрунтовано можливість використання біологічно активної речовини в комплексному лікуванні гострого панкреатиту в клініці.

Теоретичне значення результатів дослідження. Автором досліджена динаміка лабо-

раторних амін у хворих при консервативному і оперативному лікуванні і у хворих, що померли. На цьому тлі вивчені патоморфологічні зміни вищезначених органів разом з зафіксованими лабораторними порушеннями, що дає можливість прогнозувати перебіг гострого панкреатиту і запобігти можливим ускладненням.

Комплексне лабораторне і патоморфологічне обстеження тварин з аутоімунним і деструктивним панкреатитом у щурів і собак при різних методах лікування дають цілісне уявлення про динаміку порушень при цьому захворюванні. Використання у комплексному лікуванні біологічно активної речовини з патоморфологічним контролем у динаміці дає можливість рекомендувати її для використання в гастроентерологічній практиці.

**П р а к т и ч н а ц і н н і с т ь.** Виявлена в роботі динаміка клінічних, біохімічних та морфологічних змін дозволяє передбачити ускладнення, які виникають у процесі комплексного лікування гострого панкреатиту. Вчасно проведені лікувальні заходи у визначень строки дозволять знизити кількість ускладнень і зменшити летальність.

Використання запропонованого методу визначення життєдатності залози дозволить запобігти непотрібним радикальним втручанням при лікуванні гострого панкреатиту в ранні терміни. При проведенні оперативних втручань в пізні строки, цей спосіб допоможе визначити межі некротизованої тканини підшлункової залози для її видалення.

Після завершення клінічних досліджень отримана нами біологічно активна речовина може бути рекомендована в склад комплексу лікувальних заходів для проведення терапії гострого панкреатиту.

**А п р о б а ц і я.** Основні положення дисертаційної роботи

опубліковані в пресі і викладені на Всесоюзній науковій конференції "Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы" (Київ, 1988), науково-практичній конференції "Новое в диагностике и лечении патологии органов брюшной полости" (Київ, 1990), науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті проф. Т.В.Золотарьової (Полтава, 1993), науково-практичній конференції "Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии" (Харьков, 1993, 1994), I Національному конгресі анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів (Івано-Франківськ, 1994), науково-практичній конференції "Эндокринопатии в клинике внутренних болезней" (Харків, 1994), на I Міжнародному конгресі інтегративної антропології (Тернопіль, 1995), на обласних науково-практичних конференціях (Полтава, 1990-1996), на республіканській конференції "Актуальные проблемы невідкладної хірургії черевної порожнини та уrogenітального тракту" (Київ, 1996), на засіданні обласного наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів (Полтава, 1996), на сумісному засіданні хірургічних кафедр Української медичної стоматологічної академії (Полтава, 1996), на апробаційній раді Київської медичної академії післядипломної освіти (Київ, 1997).

Особистий внесок автора полягає у самостійному плануванні і проведенні клінічних і експериментальних досліджень, розробці та одержанні нової біологічно-активної речовини (БАР). Автором проведено аналіз усього отриманого фактичного матеріалу. Розробка всіх положень та висновків роботи належить автору.

Основні положення, що виносяться на захист:

1. Гострий панкреатит супроводжується порушенням вуглеводного обміну і виникненням панкреатогенного цукрового діабету.

2. Тяжкість порушень вуглеводного обміну залежить від об'єму і топографоанатомічного розташування патологічного процесу в підшлунковій залозі.

3. Використання біологічно активної речовини при експериментальному аутоімунному панкреатиті дає можливість запобігти виникненню панкреатогенного цукрового діабету.

4. Використання біологічно активної речовини в комплексному лікуванні гострого деструктивного панкреатиту у собак суттєво знизило летальність.

В п р о в а д ж е н н я в п р а к т и к у. Робота є самостійним фрагментом конкурсної науково-дослідної теми МОЗ України NO19511026214 "Проведення доклінічних іспитів та вивчення основних механізмів дії нових лікарських засобів, видобутих з тваринної сировини для лікування аутоімунних, травматичних та онкологічних захворювань організму".

"Способ определения зон некроза поджелудочной железы при деструктивном панкреатите" (А.С.1516834), впроваджений в центрі хірургії печінки, жовчних протоків та підшлункової залози м. Київ, в міській клінічній лікарні № 30 м. Київ, Полтавській центральній районній клінічній лікарні, відділковій заліанічній лікарні м. Полтави.

Отримано патент України на "Спосіб отримання речовини для лікування захворювань підшлункової залози" 94042070 від 23.03.95 р. Випущена перша партія біологічно активної речовини для проведення клінічної апробації для лікування гострого панкреатиту.



Отримані експериментальні і клінічні матеріали використовуються в науково-дослідній і клінічній роботі Центральної науково-дослідної лабораторії, на кафедрах топографічної анатомії і оперативної хірургії, на кафедрах загальної хірургії Української медичної стоматологічної академії (м.Полтава) і Українського медичного університету ім. акад. О.О.Богомольця (м.Київ).

П у б л і к а ц і я. За темою дисертації надруковано 28 праць, отримано авторське свідоцтво і патент України.

О б с я г р о б о т и. Дисертацію викладено на 360 сторінках друкованого тексту, вона складається з вступу, огляду літератури, шести глав власних досліджень, висновків, списку літератури. Робота включає 39 таблиць і 16 мікрофото. Список літератури містить 174 вітчизняних і 154 робіт іноземних авторів.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Клінічні обстеження хворих проведено в центрі хірургії печінки, підшлункової залози і позапечінкових жовчних протоків (м. Київ). Керівник центру, завідуючий кафедрою загальної хірургії Національного медичного університету, професор В.С.Земськов.

Клінічні дослідження проведені у 263 хворих з гострим панкреатитом у віці 18-80 років. Розподіл хворих за віком і статтю представлений в табл.1.

Таблиця 1  
Розподіл хворих за віком і статтю

Вік	:20	:21-30:	32-40:	41-50:	51-60:	61-70:	71-80:	старші:	Усього :
Жінок	: 1 :	9 :	41 :	45 :	42 :	37 :	8 :	1 :	184 :
Чоловік.:	- :	3 :	19 :	27 :	23 :	6 :	1 :	- :	79 :
Усього	: 1 :	12 :	60 :	72 :	65 :	43 :	9 :	1 :	263 :
%	:0,4:	4,6 :	22,8 :	27,4 :	24,7 :	16,4 :	3,4 :	0,4 :	100 :

Усім хворим при надходженні, через 1,3,5,7 діб і при виписці визначали загальний аналіз крові і сечі, концентрацію білірубіну в крові, білків та їх фракції, трансамінази, глюкози, залишкового азоту, сечовини, креатиніну, калію, натрію, хлоридів, активність  $\alpha$ -амілази в сироватці крові, загальну протеолітичну активність і інгібіторів трипсину.

Порушення гомеостазу і лікувальну дію БАР при аутоімунному панкреатиті вивчали на 110 щурах-самцях лінії Wistar (табл. 2). Ми відтворили "чисту" алергічну модель панкреатиту. Упродовж 15 діб тричі вводили щурам підшкірно суміш, що складається з 50% гомогенату ПЗ і ад'юванта Фрейнда.

Таблиця 2  
Розподіл експериментальних тварин за серіями

N серії :	Мета дослідження	Кількість тварин:
1	Контрольна	10
2	:Вивчення дії БАР на інтактну тварину:	20
3	:Вивчення порушень в організмі, що виникли після резекції ПЗ	20
4	:Вивчення коригуючої дії БАР на організмі тварин після РЕЗ	20
5	:Вивчення порушень в організмі при аутоімунному панкреатиті	20
6	:Вивчення терапевтичної дії БАР на протікання аутоімунного панкреатиту	20

Порушення гомеостазу і лікувальну дію БАР при гострому деструктивному панкреатиті (ГДП) вивчали на 25 безпородних собаках (табл. 3). ГДП викликали за нашою методикою (Лігоненко О.В., Скрипніков М.С.) шляхом введення в підшлункову залозу суміші дванадцятипалої кишки і жовчі у співвідношенні 1:2.

Таблиця 3

Розподіл експериментальних тварин за серіями

Тварини з гострим		деструктивним		панкреатитом	
I серія	II серія	III серія	IV серія	V серія	
Без лікування	Традиційна терапія	Традиційна терапія+БАР	РПЗ+традиційна терапія	РПЗ+традиційна терапія+БАР	
Всього: 5	5	5	5	5	5
Померло: 5(100%)	5(100%)	4(80%)	4(80%)	2(40%)	

Для лікування хвороб ПЗ і ускладнень, що виникають в процесі хвороби, ми розробили "Спосіб отримання речовини для лікування захворювань підшлункової залози", на який отримали державний патент України N 94042070 від 23.03.1995 р.

Проводили гістологічне дослідження ПЗ, печінки, нирок, шлунка, дванадцятипалої кишки і слинних залоз хворих, що померли і всіх експериментальних тварин. Підготовку і заливання тканини в парафін проводили за загальноприйнятими схемами, детально викладеними у керівництві Г.О.Меркулова (1969). Гістологічні зрізи, отримані з парафінових блоків, фарбували гематоксиліном і еозином і за Ван-Гізоном.

Клінічні і біохімічні дослідження здійснювали за такими методиками:

1. Кількість еритроцитів (10x12/л) і лейкоцитів (10x9/л) визначали у лічильній камері Горяєва.
2. Кількість гемоглобіну (за Салі) г/л.
3. Швидкість осідання еритроцитів визначали методом Панченкова (мм/ч).
4. Загальний білок сироватки крові (г/л) досліджували за біуретовою реакцією (Меншиков В.В. і співавт. 1987).
5. Білкові фракції визначали методом електрофорезу на папері (В.В.Меньшиков, 1987).
6. Вміст залишкового азоту сироватки крові (ммоль/л) визначали гіпобромідним методом Раппопорта-Ейхгорна (Колб В.Г.,

Камишников В.С. 1976).

7. Концентрацію креатиніну у сироватці крові (ммоль/л) визначали за методом Поппера (Колб В.Г., Камишников В.С. 1976).

8. Вміст сечовини сироватки крові (ммоль/л) визначали за гіпобромідним методом (Колб В.Г., Камишников В.С. 1976).

9. Концентрацію глюкози крові (ммоль/л) визначали за методом Хагедорна-Йенсена (Колб В.Г., Камишников В.С. 1976).

10. Активність а-амілази у сироватці та ексудаті визначали із стійким крохмальним субстратом за методом Караваєва (Колб В.Г., Камишников В.С. 1976).

11. Вміст кальцію у сироватці крові (ммоль/л) визначали уніфікованим методом по кольоровій реакції з крезолфталейнком-плексом (Меньшиков В.В. 1977).

12. Вміст калію у сироватці крові (ммоль/л) визначали методом полум'яної фотометрії (Меньшиков В.В. 1977).

13. Вміст натрію у сироватці крові (ммоль/л) визначали методом полум'яної фотометрії (Меньшиков В.В. 1977).

14. Вміст хлоридів у сироватці крові (ммоль/л) визначали уніфікованим меркуриметричним методом визначення хлору (Меньшиков В.В. 1977).

15 Вміст ALT і AST у сироватці крові (Young D.S., Pestaner I.C. and Gibberman V. 1975).

16 Концентрацію білірубіну визначали за методом Ендрассека (1987).

Для визначення ступеня вірогідності результатів досліджень застосовували варіаційно-статистичний аналіз для зв'язаних і незв'язаних між собою спостережень з визначенням показника вірогідності розбіжностей по Ст'юденту. Дані були

оброблені на комп'ютері IBM PC/AT.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під нашим спостереженням знаходились 263 хворих ГП у віці від 18 до 80 років. Ми поділили їх на три групи: перша, в якій хворі отримували тільки консервативне лікування; друга, в якій хворим виконали оперативні втручання; третя, - хворі, які загинули від ГП.

Аналіз причин, що привели до виникнення захворювання, виявив дві основні: порушення дієти (44,49%) і приймання алкоголю (35,74%), лише у 7,6% хворих захворювання виникло на тлі повного благополуччя. Цією недугою частіше уражалися хворі з зайвою вагою. Таких, за нашими спостереженнями, було 71,7%.

Головним симптомом ГП був біль, що у 70,7% хворих виник раптово, носив оперізуючий характер (49%), локалізувався в епігастральній правій чи лівій підреберній ділянці з іррадіацією в праву лопатку у 49%. У 198 (75%) обстежених нами хворих блювота виникла зразу після появи болю.

Лабораторні дослідження у співставленні з клінічними показниками мають велике значення у період ранньої діагностики ГП. В клінічному аналізі крові відмічали лейкоцитоз у всіх досліджуваних групах, проте в першій групі підвищення цього показника спостерігали протягом трьох діб. Гіперлейкоцитоз, відмічений у другій і особливо у третій групі свідчив про тяжке протікання хвороби. У оперованих хворих нормалізацію кількості лейкоцитів зафіксували після п'ятої доби. Кількість паличкоядерних форм лейкоцитів змінювалась адекватно зростанню загальної кількості лейкоцитів.

Типовою для ГП є лімфоцитопенія. За нашими даними відхи-

лень цього показника у першій групі не спостерігали. У другій групі лімфоцитопенію спостерігали протягом першої доби, а у померлих хворих прогресуюча лімфоцитопенія відмічалася упродовж усього дослідження і на сьому добу склала  $17,2 \pm 2,89\%$  ( $P < 0,01$ ) до контролю. ШОЕ була підвищеною протягом дослідження у всіх хворих.

Для виявлення стану гемодинаміки ми дослідили зміни АТ у динаміці. Гіпертонію у наших хворих спостерігали лише у 11% випадків, АТ в нормальних межах був у 24%, у переважній більшості (65%) спостерігали гіпотонію.

Глибокі гемодинамічні розлади аж до колаптоїдного стану та шоку - характерні ознаки деструктивного панкреатиту. За нашими спостереженнями, шок є ранньою і вірогідною ознакою деструкції ПЗ, це підтвердили наші патоморфологічні дослідження.

Важливим показником оцінки гемодинаміки при ГП є дослідження центрального венозного тиску. Це обстеження ми провели у 126 хворих. У хворих першої групи значних коливань цього показника не зареєстровано. У 24 з числа прооперованих хворих в до- і ранньому післяопераційному періодах зафіксовано зниження до  $31,4 \pm 6,21$  мм.вод. ст. ( $P < 0,01$ ), у 15 хворих у ці ж часові проміжки венозний тиск був значно вищий -  $96,8 \pm 9,41$  мм.вод.ст. ( $P < 0,001$ ). Після коригуючої терапії тиск до третьої доби стабілізувався і вірогідно не відрізнявся від контрольного. У групі померлих виявлено різке пониження в до- і ранньому післяопераційному періоді до  $23,9 \pm 8,41$  мм.вод.ст. ( $P < 0,001$ ) з наступним підвищенням з третьої доби до  $115,6 \pm 9,41$  мм. вод.ст. ( $P < 0,001$ ).

У хворих гострим панкреатитом рано і суттєво порушувався електролітний обмін. В першій групі хворих вірогідні зміни

відбулися лише з хлоридами. Так, гіпохлоремію -  $95,41 \pm 2,54$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ) ми спостерігали протягом першої доби, її виникнення пов'язано з блювотою у більшості хворих.

У другій групі зростаючу гіпокальціємію відмічали протягом перших трьох діб після оперативного втручання  $3,14 \pm 0,27$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ), після чого цей показник поступово зростав, але й при виписці був зменшеним -  $3,98 \pm 0,21$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ) відносно контролю. Гіпонатріємію -  $125,6 \pm 3,63$  ммоль/л і гіпокаліємію -  $2,91 \pm 0,13$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ) та гіпохлоремію -  $90,44 \pm 2,54$  ммоль/л ( $P < 0,02$ ) спостерігали протягом трьох діб, після чого відмічено їх повернення до вихідного рівня.

Найбільші порушення електролітного обміну зафіксовані у групі хворих, що померли. При надходженні у хворих цієї групи відмічалася вірогідно низька концентрація кальцію, яка постійно зменшувалась і на сьому добу становила  $1,91 \pm 0,23$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). Пониження концентрації кальцію у плазмі крові, очевидно, пов'язане з різким зниженням альбумінів плазми крові, з яким кальцій знаходиться у тісних синергічних стосунках і їх дефіцит зростав паралельно.

Незважаючи на коригуючу інтенсивну терапію, з першої доби зростала гіпокаліємія -  $2,87 \pm 0,29$  ( $P < 0,05$ ), гіпонатріємія -  $119,6 \pm 4,68$  ммоль/л і гіпохлоремія -  $91,6 \pm 3,56$  ммоль/л ( $P < 0,02$ ). Ці показники підвищувались до загибелі хворих.

Зміни у білковому обміні при ГП виникали рано і протікали інтенсивно. Вірогідне зменшення концентрації загального білка в першій групі спостерігали протягом третьої-п'ятої доби. При вивченні протеїнограми відмічена гіпсальбумінемія та гіперглобулінемія. Процес конвергенції цих показників мав місце до третьої доби. Гіперглобулінемія відбувалася за рахунок підви-

ження  $\alpha_1$  і  $\gamma$ -глобулінових фракцій.

В групі оперованих хворих з першої післяопераційної доби зафіксована гіпопротеїнемія -  $65,2 \pm 2,32$  г/л ( $P < 0,01$ ), яку спостерігали протягом п'яти діб, після чого відмічено зростання цього показника. На момент виписки зафіксована гіпопротеїнемія -  $68,6 \pm 2,87$  г/л ( $P < 0,05$ ). Процес конвергенції білкових фракцій зростав до третьої післяопераційної доби, після чого наступала стабілізація цих показників, але й на момент виписки вони вірогідно відрізнялися від контролю. Зниження альбумін/глобулінового індексу зареєстровано одноразово -  $0,86 \pm 0,19\%$  ( $P < 0,05$ ) на третю добу. Зростання глобулінів відбувалося за рахунок  $\alpha_1$  і  $\gamma$ -фракцій, які залишилися вірогідно збільшеними і на момент виписки.

В групі померлих хворих гіпопротеїнемія виявлена при надходженні, у подальшому цей процес наростав і на сьому добу становив  $53,6 \pm 2,11$  г/л ( $P < 0,001$ ). Процес конвергенції білкових фракцій спостерігали з першої доби захворювання і до сьомої. Він становив: альбумінів -  $39,6 \pm 2,87\%$  ( $P < 0,001$ ), глобулінів -  $60,4 \pm 2,13\%$  ( $P < 0,001$ ). З п'ятої доби вірогідно знизився альбумін/глобуліновий індекс. Зростання глобулінів, як і в попередніх групах відбувалося за рахунок  $\alpha_1$  і  $\gamma$ -фракцій, а п'ятої доби підвищились і  $\alpha_2$ -глобуліни.

Гіпопротеїнемія та гіпоальбумінемія обтяжує прогноз захворювання, про що свідчить їх вираженість у померлих хворих. Це стало обґрунтуванням для широкого застосування нами білкових препаратів, особливо альбумінів.

На нашу думку, зміни вмісту білка і його фракцій, що виявлені у хворих, не можуть повною мірою відобразити динаміки цих показників при ПП у зв'язку з тим, що дослідження прово-



дяться на тлі лікування з застосуванням різних білкових препаратів. Саме тому без лікування зміни протеїнограми носять ще більш виражений характер, що підтверджують наші експериментальні дослідження.

При панкреонекрозі відмічали підвищення як прямого, так і непрямого білірубину. В першій групі хворих зафіксовано одноразову гіпербілірубінемію на п'яту добу і вірогідний зріст її прямої фракції упродовж першої доби.

У групі оперованих хворих гіпербілірубінемія із збільшенням обох фракцій зафіксована вже при надходженні з піком цього показника протягом першої післяопераційної доби. У подальшому відмічалася вірогідне зниження відносно попереднього часового проміжку, але й до п'ятої доби -  $23,6 \pm 4,23$  ммоль/л ( $P < 0,02$ ) він був підвищеним. Після операції відбувся різкий спад і нормалізація непрямої фракції і більш повільний - прямої, збільшеної на час виписки.

У хворих, які померли, гіпербілірубінемія з підвищенням прямої і непрямої фракцій зареєстрована від часу надходження. Ці показники зростали в процесі недуги.

ГП характеризувався змінами не тільки зовнішньосекреторної функції ПЗ, але й порушенням її інкреторного апарату. Це проявляється різними варіантами порушень вуглеводного обміну. Незаперечним залишається факт частішого і важчого порушення інкреторної функції ПЗ при деструктивних формах ГП.

У хворих першої групи на висоті больового приступу у першу добу зареєстрована вірогідна гіперглікемія, після чого значних коливань цей показник не зазнав.

В групі оперованих хворих гіперглікемія відмічена також на першу післяопераційну добу з піком  $11,31 \pm 1,87$  ммоль/л

( $P < 0,02$ ) на третю добу. У подальших дослідженнях відмічена тенденція до пониження, проте і на момент виписки стійку гіперглікемію  $8,21 \pm 1,17$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ) спостерігали у 33,8% хворих.

В групі померлих хворих гіперглікемію зафіксовано з третьої доби і практично вона не піддавалась коригуючій терапії, залишаючись вірогідно підвищеною до загибелі.

Велике значення у диференціальній діагностиці основних типів жовтяниці при ПП, крім якісної реакції на білірубін, належить визначенню вмісту ALT і AST у сироватці крові. В першій групі хворих через 24 години спостерігали вірогідне підвищення ALT, у подальшому значних змін трансферази не виявлено.

В групі оперованих вірогідне підвищення ALT -  $1,48 \pm 0,26$  ОД ( $P < 0,002$ ) і AST  $3,54 \pm 0,31$  ОД ( $P < 0,001$ ) виявлено вже при надходженні. Повернення до вихідного рівня ALT зафіксовано на третю добу, а AST - лише на момент виписування хворого.

В групі померлих показники трансамінази були підвищеними також при надходженні, але значно більше, ніж у хворих попередньої групи. Процес їх збільшення продовжувався упродовж усього дослідження.

В першій групі вірогідний підйом  $\alpha$ -амілази спостерігали протягом першої доби. В групі оперованих концентрація цього показника при надходженні була значно вищою, ніж у попередній. Максимум цього показника зафіксовано протягом трьох діб -  $36,8 \pm 2,51$  г/л/г ( $P < 0,001$ ), повернення до вихідного рівня зафіксовано на п'яту добу.

Найбільш значні зміни зареєстровані при вивченні амілази у групі померлих хворих. Значна гіперамілаземія з піком на третю добу -  $56,9 \pm 4,13$  г/л/г ( $P < 0,001$ ) спостерігалася п'ять діб,

після чого відмічено вірогідне зменшення цього показника, але й на сьому добу він був підвищеним.

Концентрація загальної протеолітичної активності та інгібіторів трипсину в першій групі суттєво не змінювалась. В другій групі процес конвергенції цих показників зафіксовано з першої доби з поверненням до вихідного рівня на п'яту.

В групі померлих загальна протеолітична активність була значно підвищеною протягом п'яти діб -  $5,63 \pm 0,56$  ОД ( $P < 0,001$ ), після чого цей показник дещо зменшився. Вірогідне зменшення концентрації інгібітора трипсину відмітили через добу, у подальшому цей показник понижився.

Велике значення у перебігу ПП має проміжний і кінцевий стан обміну білків. Значних коливань цих показників у першій групі не виявлено. В групі оперованих спостерігали підвищення концентрації залишкового азоту і креатиніну протягом п'яти діб, сечовини - протягом трьох діб. В групі померлих хворих всі досліджувані показники були вірогідно підвищеними і постійно зростали, досягши максимуму на сьому добу.

Лікування ПП - одна з найбільш актуальних проблем невідкладної абдомінальної хірургії. Лікувальні засоби були направлені на купірування патологічного процесу в ПЗ, виведення хворого із стану панкреатогенної токсемії, попередження і лікування панкреатогенного шоку, серцево-судинної, дихальної і печінково-ниркової недостатності, обмінних порушень, а також на профілактику і лікування дегенеративно-гнійних ускладнень.

Добрий анальгезуючий ефект ми отримали у хворих з вираженим больовим синдромом при проведенні новокаїнових блокад, які виконали 54 хворим. Ми віддавали перевагу блокаді круглої зв'язки печінки, здійснюючи її шляхом введення суміші з

250-300 мл 0,25% розчину папаверину або но-шпа, 1 мл 0,2% розчину платифіліну, 2-4 мл 50% розчину аналгіну і 0,1 тетрацикліну гідрохлориду.

Для зменшення кислотоутворюючої функції шлунка при тяжкому перебігу панкреатиту ми запроваджували тривале його охолодження. Для зниження зовнішньосекреторної активності ПЗ при ГП ми використовували розчин атропіну, який одночасно понижує спазм сфінктера Одді. Проте у хворих з деструктивними формами панкреатиту помітного ефекту при вживанні цього препарату не відмітили. Атропін в терапевтичних дозах підсилював перешчечника, сприяв сухості у роті, утруднював сечовипускання і порушував зір. Саме тому цей препарат ми призначали при легкому протіканні захворювання.

При тяжкому перебігу ГП ми призначали цитостатик 5-фторурацил в дозі 5-7,5 мг/кг внутрішньовенно крапельно на 500 мл 5% розчину глюкози. Стримуючим фактором для рекомендації цього препарату для широкого застосування є його висока токсичність.

Лікувальні дії на ранніх стадіях захворювання були направлені на гальмування протеолітичної естеразної активності ПЗ, які є пусковими механізмами ГП. Ми застосовували контрикал, травилол, гордокс у 136 хворих. Визначити їх клінічний ефект у комплексній терапії досить не легко, але слід відмітити, що алергічних реакцій на їх введення не спостерігали. Зарєєстрована помітна аналгезуюча дія цих препаратів. Їх вводили внутрішньовенно у дозі 50-80 тисяч одиниць на 5% розчині глюкози.

Комплексна консервативна терапія часто дає можливість усунути протокову гіпертензію, інактивувати агресивні ферменти ПЗ і крові, зменшити ендогенну інтоксикацію і пригнітити

інфекцію, але для радикального лікування у багатьох хворих у подальшому необхідно проводити оперативне втручання. Ми згодні з визначенням показань до хірургічного лікування, розроблені С.О.Шалімовим і співавт. (1990) і які ми використовували у нашій роботі.

У 65 з 233 хворих консервативна терапія виявилась малоефективною і була лише підготовкою до оперативного втручання. Метою втручань було: видалення зміненого жовчного міхура з патологічним вмістом, який був джерелом інфекції та інтоксикації; відновлення прохідності жовчних протоків і протоків ПЗ; декомпресія жовчних протоків та інактивація ферментів в оточуючій ПЗ клітковині; дренування сальникової сумки і заочеревинного простору; видалення некротизованих ділянок ПЗ і заочеревинної клітковини; відмежування вогнища запалення ПЗ від вільної черевної порожнини; санація черевної порожнини з лікувальною і профілактичною метою.

Вид і обсяг втручання ми підбирали індивідуально для кожного хворого (табл. 4), враховуючи при цьому не тільки характер патологічного процесу, але й стан хворого.

Таблиця 4

Види і результати оперативних втручань при гострому панкреатиті

Характер операції	:Кількість хворих	:Види патології підшлункової залози					:Набряк:Померло:
		:Велико-:Дрібно-:Гемо-:рагі-: : : :					
		:осеред :осеред-:рагі- : : : :	:ковий :ковий :чний :залози: : : :	:некроз :некроз :некроз: : : :			
1	2	3	4	5	6	7	
Холецистостомія	: 2	: 1	: -	: 1(1)	: -	: 1	:
Холецистектомія	: 3	: -	: -	: -	: 3	: -	:
Холецистектомія+ дренування загального жовчного протоку за Холстедтом-Ніковським	: 24	: 1(1)	: 13	: 1	: 9	: 1	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:

1	2	3	4	5	6	7
Холецистектомія+ холедохотомія + НДХ за Вишневсь- ким	9	1(1)	4	3(1)	1	2
Холецистектомія+ оментопанкреато- пексія+НДХ за Хол- стедтом-Піковсь- ким	7	2	4	1(1)	-	1
Холецистектомія+ холедохотомія+ трансдуоденальна сфінктеропласти- ка+НДХ за Холсте- дтом-Піковським+ дренування саль- никової сумки	10	2	3	5(1)	-	1
Холецистектомія+ холедохолітотомія: + резекція підшлу- нкової залози+НДХ: за Холстедтом-Пі- ковським	10	5(1)	-	5(1)	-	2
Усього %	65 100%	12(3) 18,5	24 36,9	16(5) 24,5	13 20	8 12,3
Летальність %	12,3	25	-	31,3	-	-

Оперативні втручання виконані у 65 хворих, у 61 з них операцію проведено з приводу деструктивних процесів в ПЗ, жовчному міхурі і жовчних протоках. Катаральний холецистит і набряк ПЗ виявлено у чотирьох хворих. Конкременти виявлено у 27 хворих, яким була виконана холедохотомія і видалені камені.

Двом хворим, що надійшли до хірургічного відділення більш ніж через 72 години після початку захворювання і були у надзвичайно тяжкому стані, накладено розвантажувальну холецистостомію.

Шести хворим з різко вираженим набряком ПЗ і при наявності у ній стеатонекрозів проведені оперативні втручання,

направлені на декомпресію жовчовивідних шляхів, які доповнені оментопанкреатопексією.

У шістьох хворих після виконання операційної холангіографії був діагностований вклинений камінь великого дуоденального сосочка. Цим хворим зроблена папілосфінктеротомія.

РПЗ у ранні терміни захворювання ми виконали шести хворим. Візуально визначали межі некрозу ПЗ. Але далеко не завжди була можливість визначити життєдатність тканини залози та межі її некрозу. У таких випадках використовували розроблений нами "Способ определения границ некроза поджелудочной железы при деструктивном панкреатите" (А.С.1516834). Впровадження цього способу дозволило 22 хворим запобігти невиправдані радикальні втручання на ПЗ.

Згідно з показниками наших клінічно-експериментальних досліджень ми прийшли до висновку, що раннє видалення некротизованих тканин залози значно знижує ступінь ендогенної інтоксикації. У подальшому стан хворих визначався характером патологічного процесу у залишеній ПЗ та заочеревинній клітковині. Рання резекція дала можливість досягти сприятливих результатів у дуже тяжких хворих.

У всіх померлих хворих проводили патоморфологічні дослідження органів для визначення змін при цьому захворюванні.

ПЗ і оточуюча її жирова тканина просякнуті кров'ю, залоза значно збільшена, щільна при пальпації, досить часто темно-червоного кольору. Зміни строми характеризувалися набряком внутрішньочасточкової і особливо міжчасточкової сполучної тканини з просяканням свіжими незміненими еритроцитами. Численні крововиливи частіше були навкруги затромбованих вен і капілярів. У проясненні вивідних протоків усіх калібрів

зустрічалися невеликі скупчення лейкоцитів серед білкових мас ексудату. В артеріях усіх калібрів відмічено неоднакове потовщення внутрішньої оболонки і розростання сполучної тканини. Досить часто виявляли тромбоз вен, переважно малого калібру і капілярів. Ураження паренхіми полягало в осередкових, широко розповсюджених дистрофічних, некробіотичних і некротичних змінах, які виявлялися у ІІ дисконплектації. Серед ацинозної тканини розкидані невеликі зморщені неправильної форми острівки Лангерганса з крововиливами і лейкоцитарною інфільтрацією.

При дослідженні інших органів були виявлені розповсюджені циркуляторні розлади, особливо на рівні мікроциркуляторного русла у вигляді васодилатації, венозного повнокров'я, стазу, підвищення проникненості судин з розвитком набряку і осередкових периваскулярних крововиливів. Крім того, відмічено дистрофічні і осередкові некротичні зміни із загальною реакцією цих органів, обумовлені ендогенним токсикозом і вищеназваними судинними розладами.

Результати лікування хворих ГПІ не могли задовольнити нас. Велика післяопераційна летальність і важкість ускладнень, що виникають в процесі комплексного лікування сформували наші дослідження на пошук нової лікарської речовини, яка суттєво впливала б на перебіг ГПІ і дозволила б уникнути тяжкого ускладнення - панкреатогенного цукрового діабету.

З цією метою нами розроблено "Спосіб отримання біологічно активної речовини для лікування захворювань підшлункової залози", на який отримано патент України N 94042070 від 23.03.95 р.

Лікувальні властивості отриманої ВАР для корекції порушень вуглеводного обміну при ГПІ ми дослідили в експериментах,



які провели на щурах-самцях лінії Wistar.

Проведено шість серій дослідів по 20 тварин у кожній. Досліджували лабораторні показники і вивчали морфологічні зміни на 3, 7, 14 і 90 добу. Органи для морфологічних досліджень попередньо зважували.

Перша серія (10 тварин) була контрольною. У другій серії вивчали дію БАР на інтактну тварину, якій щоденно, упродовж 14 діб внутрішньом'ягово вводили 0,1 мг/кг речовини на 0,5 мл дистильованої води.

Введення БАР суттєво вплинуло на вуглеводний обмін. На третю добу зафіксована гіпоглікемія  $5,0 \pm 0,16$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), яка зростала протягом усього періоду введення речовини і досягла найнижчого рівня на чотирнадцяту добу -  $4,79 \pm 0,1$  ммоль/л ( $P < 0,002$ ). Звертає увагу те, що після відміни БАР концентрація глюкози повернулася до вихідного рівня  $5,65 \pm 0,17$  ммоль/л ( $P < 0,5$ ).

Зафіксовано вплив призначеної речовини на масу органів. Через три доби маса ПЗ становила  $539,8 \pm 11,76$  мг ( $P < 0,05$ ) до вихідного рівня. Це явище спостерігали увесь період дії БАР. Після відміни ін'єкцій цей показник повернувся до вихідного рівня.

При патоморфологічному дослідженні ПЗ виявлено помірне повнокров'я судин та капілярів. Архітектоніка ацинусів була нормальної будови, значно збільшені островки Лангерганса з елементами фрагментації, цим ми пояснюємо виявлений гіпоглікемічний ефект у інтактних тварин. Морфологічна будова інших органів не відрізнялась від контролю.

Лікувальний вплив БАР на вуглеводний обмін організму тварини дав підстави випробувати цю речовину для корекції пору-

шень, які виникають при захворюваннях ПЗ і операціях на ній.

Для вивчення змін в організмі після РІЗ, була проведена третя серія дослідів. Порушення вуглеводного обміну ми викликали шляхом резекції хвоста і тіла залози.

Резекція залози привела до значних порушень вуглеводного обміну. На третю добу гіперглікемія становила  $10,23 \pm 0,35$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ) і збереглася у цих межах до закінчення експерименту.

При патоморфологічному дослідженні ПЗ на 90 добу ацинозна тканина оточена щільною фіброзною капсулою. У сполучній тканині виявляються великі островки жирової клітковини, судини з гіпертрофованою і склерозованою стінкою. Дрібні островки Лангерганса були заточені у фіброзних прошарках.

Отже, можна констатувати, що після РІЗ виникають значні порушення всіх видів обміну, але найбільш помітні зміни створюються з порушенням вуглеводного обміну - у всіх тварин виник стійкий цукровий діабет.

В четвертій серії провели апробацію отриманої БАР для корекції порушень вуглеводного обміну у тварин після резекції залози. Речовину вводили протягом 14 діб у тій же дозі, що і інтактним тваринам.

Гіперглікемія трималася упродовж семи діб -  $6,43 \pm 0,19$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ), після чого вірогідних коливань у порівнянні з контрольною групою не зареєстровано.

При патоморфологічному дослідженні залози на 90 добу виявлено помірний набряк міжчасточкових прошарків, периваскулярної та перидуктальної тканини. Серед звичайної ацинозної тканини розташовані численні гіпертрофовані островки Лангерганса.

Маса ділянок вилученої залози в III та IV серіях була од-

наковою. У тварин III серії вірогідного зростання маси залише-  
ної залози в різних часових проміжках не виявлено. У тварин IV  
серії, які у післяопераційному періоді отримували БАР, вже на  
третю добу маса залози склала  $352,6 \pm 7,57$  мг ( $P < 0,002$ ), на  
сьому добу -  $442,6 \pm 6,22$  мг ( $P < 0,001$ ), на чотирнадцяту -  $540,6 \pm$   
 $11,6$  мг ( $P < 0,001$ ), на дев'яносту -  $470,6 \pm 6,87$  мг ( $P < 0,001$ ) до  
ПЗ у попередній серії.

Таким чином, проведені дослідження дають підставу стверд-  
жувати, що БАР позитивно впливає на вуглеводний обмін, нор-  
малізує значно підвищену концентрацію глюкози у крові шляхом  
безпосереднього впливу на клітини острівків Лангерганса. До  
того, у ході експерименту виявлено, що післяопераційний період  
легше протікає у тварин, яким вводили БАР. Для визначення  
лікувальної дієвості цієї речовини при запаленні залози прове-  
ли наступні досліді.

У п'ятій серії у тварин відтворювали аутоімунний панкреа-  
тит. Постійну гіперглікемію спостерігали упродовж усього  
експерименту. Максимальне її підвищення зареєстровано на сьому  
добу -  $8,48 \pm 0,24$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ), після цього відзначалося  
деяке зниження концентрації глюкози у крові, але й на момент  
евтаназії цей показник був підвищеним  $7,28 \pm 0,34$  ммоль/л  
( $P < 0,01$ ) до контролю.

Запалення ПЗ викликало зростання загальної протеолітичної  
активності і зменшення інгібіторів трипсину. Повертались ці  
показники до вихідного рівня на третю-сьому добу.

Патогістологічне дослідження ПЗ на третю добу виявило роз-  
ширення вихідних протоків, вони були переповнені гранулами ги-  
могену. Відмічаються значні порушення кровообігу: повнокров'я  
залози, стаа, тромбоз дрібних судин. У патологічний процес втя-

гуються панкреатичні островки, це виявлялося у їх значному повнокров'ї та набряці.

В чотирнадцятій доби запалення мало тенденцію до переходу у хронічну стадію. Ми спостерігали запальні, дегенеративні і продуктивні зміни, притаманні хронічному панкреатиту: потовщення капсули, повнокров'я і набряк стромы, прошарки жирової та сполучної тканини з помірною інфільтрацією. Мало місце порушення структури островків Лангерганса. Через 90 діб у всіх відділах залози відмічено масивне розростання сполучної тканини між часточками та у них. Спостерігалась атрофія залогистих елементів часточок, деформація та зменшення островків Лангерганса. У рубцево зміненій стромі органа виявлялися дисеміновані вогнища жирового некрозу. Сполучна тканина проліферує навкруги судин, протоків і островкової тканини, едавлює і деформує їх.

Аналогічні патоморфологічні порушення ми спостерігали у хворих з хронічним панкреатитом, обтяженим цукровим діабетом, що в значній мірі дозволяє провести екстраполяцію на людину морфологічних даних про динаміку і механізм порушень, які призводять до виникнення панкреатогенного цукрового діабету у експерименті.

Виходячи з аналізу досліджень, констатуємо, що запалення ПЗ приаоводить до значних порушень білкового, вуглеводного та електролітного обміну, які спостерігаються як у гострий період хвороби, так і при її стиханні і переході у хронічну стадію. Вказані порушення вуглеводного обміну призвели до виникнення панкреатогенного цукрового діабету, який потребує лікарської корекції. Для терапії цього ускладнення ми використали отриману нами БАР, яку вводили тваринам з аутоімунним панкреатитом

протягом 14 діб внутрішньом'ягово у дозі 0,1 мг/кг сухої речовини, розчиненої в 0,5 мл дистильованої води один раз на добу (VI серія).

Протікання аутоімунного панкреатиту супроводжувалося гіперглікемією упродовж семи діб, максимальне підвищення концентрації глюкози зареєстровано у перші три доби -  $6,59 \pm 0,21$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ). На чотирнадцяту добу цей показник вірогідно не відрізнявся від вихідного рівня, хоча у попередній серії гіперглікемія спостерігалася і на 90 добу.

При патоморфологічному дослідженні ПЗ спостерігався набряк ацинозної тканини, наявні часточки нерівномірної величини. Вивідні протоки залози розширені і переповнені зимогеном. Серед залозистої тканини розкидані гіпертрофовані острівки Лангерганса. На сьому добу виявлялося деяке розширення вивідних протоків, часточки звичайної величини, міжчасточкові прошарки потовщені, набряклі, периваскулярні і перидуктальні прошарки розпушені. Острівки Лангерганса зустрічаються у великій кількості, вони гіпертрофовані з елементами фрагментації. На 90 добу серед ацинозної тканини розташовані великі острівки Лангерганса.

Маса ПЗ від початку досліджу була вірогідно підвищеною як відносно вихідного рівня, так і попередньої групи  $553,4 \pm 7,89$  мг ( $P < 0,01$ ). Цей показник зростав до 14 доби, на 90 він повернувся до контрольного рівня, але відносно тварин, які не отримували БАР він був значно підвищеним  $501,2 \pm 6,9$  мг ( $P < 0,001$ ).

Виходячи з досліджень, можна констатувати, що використання БАР при запаленні ПЗ суттєво нормалізує стан вуглеводного, білкового та електролітного обміну. Введення БАР попередило

виникнення і розвиток панкреатогенного діабету шляхом впливу на острівкову тканину залози. Таким чином, БАР може бути рекомендована у комплексному лікуванні захворювань ПЗ, а також для корекції порушень вуглеводного обміну, які спостерігаються при цьому захворюванні.

Для вивчення дії отриманої речовини в комплексному лікуванні деструктивних форм ПЗ ми провели експериментальні дослідження на 25 собаках, поділених на 5 серій.

Виходячи з мети роботи, експериментальні дослідження передбачали вивчення у порівняльному аспекті показників гомеостазу у різні строки та при різних методах лікування деструктивного панкреатиту. Усі показники вивчалися у строки до і через 12, 24 години та через 3,7,14 та 90 діб після відтворення і комплексного лікування захворювання. Усіх тварин розгинали і проводили патоморфологічні дослідження ПЗ, печінки, шлунка, дванадцятипалої кишки, нирок та слинних залоз.

У першій серії дослідів ГДП викликали за нашою методикою (Лігоненко А.В., Скрипников Н.С. 1989). У цій серії лікування тварини не отримували, усі вони загинули у строки від 28 до 74 годин.

Порушення вуглеводного обміну зафіксовано через 12 годин -  $8,55 \pm 0,31$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ), у подальшому гіперглікемія зростала. Концентрація  $\alpha$ -амілази у сироватці крові вірогідно збільшилась через 12 годин і залишалась підвищеною до загибелі. Конвергенція показників загальної протеолітичної активності та інгібіторів трипсину зростала протягом усього експерименту.

При патоморфологічному дослідженні ПЗ зміни строми характеризувалися набряком внутрішньочасточкової та міжчасточкової сполучної тканини. Ураження паренхіми спостерігали у вигляді

широко розповсюджених дистрофічних, некробіотичних та некротичних порушень. Дистрофічні і некробіотичні зміни галогистоті тканини виражалися у її дисконплектації, ациногенні клітини і створювані ними ацинуси не мали чіткої структури. Місцями спостерігали повну загибель ациногенних клітин, які були імбібовані незмінною кров'ю. Як правило, межі мертвої тканини виявлялися досить чітко. Острівки Лангерганса були набряклі, деякі зморщені, місцями в них спостерігали загиблі клітини і свіжі крововиливи.

Таким чином, у цій серії була досліджена динаміка протікання ГДП. Виявлено значні порушення в білковому, вуглеводному та електролітному обміні. Проведено патоморфологічні дослідження у різні строки захворювання. Виявлено поширені циркуляторні розлади, особливо на рівні мікроциркуляторного русла у вигляді заасидиляції, венозного повнокров'я, стаазу, підвищення просякання судин з розвитком набряку строми та вогнищами периваскулярних крововиливів. Також мали місце дистрофічні і некротичні зміни у досліджуваних органах, які обумовлені ендогенним токсикозом та вищевказаними судинними розладами.

В другій серії дослідів вивчали зміни лабораторних показників та морфологічних даних у тварин, яким проводили традиційну консервативну терапію ГДП. Після відтворення захворювання показники тварин були аналогічні попередній серії. Через 12 годин починали консервативне лікування згідно з доктриною В.С. Савельєва і співавт. (1983), С.О.Шалімова і співавт. (1990). Введення лікарських препаратів здійснювали двічі на добу.

Вірогідне збільшення концентрації глюкози зафіксовано вже

через 12 годин після початку захворювання -  $9,11 \pm 0,5$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ). Коригувача терапія суттєво не впливала на цей показник, який в процесі захворювання зростав і на сьому добу становив  $13,93 \pm 0,66$  ммоль/л. Максимальне підвищення  $\alpha$ -амілази зафіксовано через добу -  $167,2 \pm 0,66$  г/л/г ( $P < 0,001$ ), після чого спостерігали вірогідне зменшення цього показника. Зростання загальної протесолітичної активності і зменшення концентрації інгібіторів трипсину зафіксовано у пізніші часові проміжки, ніж у попередній серії.

При патоморфологічному дослідженні ПЗ виявили вогнища дисемінованого коагуляційного некрозу. Зміни у гемоциркуляторному руслі супроводжувалися розладом мікроциркуляції на рівні капілярівенулярної ділянки і характеризувалися значним просіканням, розповсюдженням тромбозом в капілярах прикордонної зони. Острівки Лангерганса набрякли, в них спостерігали загиблі клітини. Ендокринний відділ реагував на деструктивний процес зниженням функціональної активності зрілих острівків, їх склеротичним переродженням. Морфологічні зміни інших досліджуваних органів були аналогічними з попередньою серією.

У цій серії, незважаючи на проведену терапію загинули всі тварини від панкреонекрозу, але у пізніші строки ніж тварини контрольної групи. Таким чином, призначена консервативна терапія не в змозі зупинити чи ліквідувати некроз залози, що призводить до загибелі тварин.

У третій серії відтворювали захворювання. До лікування, яке проводили у попередній серії дослідів, додавали отриману нами БАР у дозі  $0,5$  мг/кг сухої речовини, розчиненої у  $10$  мл дистильованої води. Речовину вводили внутрішньовенно двічі на добу.



Пік гіперглікемії -  $7,26 \pm 0,19$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ). Зафіксовано через добу, після чого відмічалася поступове зменшення і нормалізація цього показника  $6,73 \pm 0,47$  ммоль/л ( $P < 0,25$ ) до сьомої доби. Гіперамілаземія спостерігалася до сьомої доби.

В цій серії одужала одна тварина. Виконали розтин загиблих. Патоморфологічне дослідження ПЗ виявило розповсюджені дистрофічні, некробіотичні та некротичні зміни. Зафіксована велика кількість гіпертрофованих острівків Лангерганса. Патоморфологічна картина інших органів загиблих тварин суттєво не відрізнялася від двох попередніх серій.

При патоморфологічному дослідженні ПЗ тварини, яку вивели з експерименту на 90 добу, спостерігали екзокринну паренхіму, представлену неоднаковими часточками, велику кількість сформованих несправжніх часточок за рахунок дифузного розростання сполучної тканини. На фоні нормальних часточок з негмінними ацинусами добре видно часточки та їх фрагменти, де клітини ацинусів дисконкомплексовані. Виявляються гіпертрофовані острівки Лангерганса.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють констатувати, що у тварини, яка перенесла деструктивний панкреатит, має місце гістологічна картина, типова для хронічного панкреатиту з тими ж морфологічними порушеннями у всіх досліджуваних органах, як і у померлих хворих з цим захворюванням. На підставі суттєвого зменшення  $\alpha$ -амілази, загальної протеолітичної активності та нормалізації показників глюкози в крові, а також патоморфологічних досліджень можна стверджувати, що БАР притаманні антипротеазні та цукрознижуючі властивості і вона може бути використана у лікуванні як ГДП, так і панкреатогенного цукрового діабету. Цю тезу ми перевірили у наступних експери-

ментах.

В четвертій серії дослідів після відтворення захворювання через 12 годин проводили вищеописану терапію, яка була одночасно і передопераційною підготовкою, виконували РІЗ.

Концентрація глюкози крові зросла вже через 12 годин після втручання і склала  $11,91 \pm 0,91$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ). У подальшому цей процес зростав і до 14 доби становив  $13,83 \pm 0,39$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). Максимальну гіперамілаземію зафіксовано через добу. Протягом 14 діб була підвищена концентрація загальної протеолітичної активності і зменшена інгібіторів трипсину  $218 \pm 33$  ОД ( $P < 0,05$ ).

У цій серії загинуло чотири тварини від панкреонекрозу і його ускладнень, але це сталося значно пізніше, ніж у тварин, які отримували тільки консервативне лікування.

Всі тварини були розяті. При патогістологічному дослідженні ПЗ виявлено набряк внутрішньочасточкової та міжчасточкової сполучної тканини. Знаходили дисконкомплексовані ацинуси, деякі з них були у вигляді острівків серед екстравагатів крові. Поширені геморагії часто виявлялися навкруги гатромбованих вен та капілярів. Прилегла до вогнища жирового некрозу галозиста тканина знаходилась у стані дистрофії чи некрозу. Серед галозистої тканини, яка збереглася, розкидані дрібні нечисленні острівки Лангерганса.

Тварина, що одужала, знаходились під наглядом протягом 90 діб. Протягом 90 добового експерименту спостерігалася гіперглікемія -  $12,61 \pm 0,21$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ), яка пояснюється видаленням значної частини острівкової тканини, залишена частина у багатьох гістологічних препаратах була склерозованою внаслідок хронічного її запалення.

Евтаназія виявила патоморфологічні зміни в ПЗ: часточки різної величини, міжчасточкові сполучнотканинні прошарки товсті, потовщені периваскулярні та перидуктальні прошарки. Екзокринні клітини мали різний вміст секрету. Ацинозна тканина оточена щільною фіброзною капсулою, в сполучній тканині наявні великі островки жирової клітковини, багато судин з гіпертрофованою та склерозованою стінкою, серед залозистої тканини розкидані мілкі деформовані островки Лангерганса.

Виходячи з результатів проведених досліджень, констатуємо, що після оперативного втручання на ПЗ з приводу ГДП виникають значні порушення вуглеводного, білкового та електrolітного обміну, які потребують у подальшому корекції.

У п'ятій серії дослідів вивчали лікувальну дію БАР на перебіг ГДП після реакції підшлункової залози. Експеримент відрізнявся від попередньої серії тим, що до описаного лікування додавали БАР в описаних вище дозах.

Спостерігали гіперглікемію, пік якої зафіксовано на третю добу і становив  $8,35 \pm 0,21$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). Після цього концентрація глюкози поступово зменшувалась і досягла початкового рівня на 14 добу, на відміну від попередньої серії, де залишалась гіперглікемія. Слід відзначити, що підвищення концентрації глюкози у цій серії не було таким різким, як у попередній. Підвищення  $\alpha$ -амілази теж не досягло показників тварин, які не отримували БАР.

Протягом перших трьох діб відмічалось підвищення загальної протеолітичної активності і зменшення інгібіторів трипсину. Після третьої доби коливань цих показників не зареєстровано.

У цій серії загинуло дві тварини: перша - через 11, друга

через 18 діб від панкреонекрозу, перитоніту, інтоксикації.

Патоморфологічне дослідження ПЗ виявило зміни, як і у тварин, що загинули в попередній серії. Серед залозистої тканини, яка збереглася, спостерігали значно гіпертрофовані островки Лангерганса неправильної форми. Патогістологічна картина інших досліджуваних органів була аналогічною з загиблими тваринами попередньої серії.

За трьома тваринами що одужали, вели спостереження протягом 90 діб. Концентрація глюкози за відповідний проміжок часу коливань не зазнала і була на рівні до початку захворювання -  $5,97 \pm 0,21$  ммоль/л ( $P < 0,5$ ). Інші досліджувані показники суттєвих змін не зазнали.

Патоморфологічні дослідження ПЗ виявили часточки неоднакової величини, міжчасточкові сполучнотканинні, периваскулярні і перидуктальні прошарки потовщені. Екзокринні клітини мають рівний вміст секрету. Серед залозистої тканини видно гіпертрофовані багаточисленні островки Лангерганса з елементами фрагментації.

Виходячи з досліджень можемо стверджувати, що використання у комплексному лікуванні гострого деструктивного панкреатиту запропонованої нами біологічно активної речовини дозволило вдвічі зменшити летальність тварин і уникнути панкреатогенного цукрового діабету.

#### В И С Н О В К И

1. Загальна летальність хворих при гострому панкреатиті становила 3,77%, при консервативному лікуванні - 1,01%, при оперативному лікуванні - 12,3%.

2. При гострому панкреатиті рано і суттєво порушується

вуглеводний обмін. У 19,69% хворих, які одержували консервативну терапію зареєстрована стійка гіперглікемія. У оперованих хворих панкреатогенний цукровий діабет зареєстровано в 33,8%, в групі померлих ця патологія зустрічалася в 100% випадків.

3. Тяжкість порушень вуглеводного обміну при гострому панкреатиті залежить від топографоанатомічного розміщення патологічного процесу в підшлунковій залозі.

4. Виявлена динаміка клінічних, біохімічних і морфологічних змін дозволяє передбачати ускладнення, які можуть виникнути в процесі комплексного лікування і вчасно запобігти їм.

5. Використання запропонованого методу визначення життєздатності залози дозволило запобігти непотрібним радикальним втручанням при лікуванні гострого панкреатиту в ранні строки. При проведенні оперативних втручань у пізні строки, цей спосіб допомагає визначити межі некрозу тканини підшлункової залози для її видалення.

6. Комплексне лабораторне і патоморфологічне обстеження тварин з аутоімунним і деструктивним панкреатитом при комплексному лікуванні дає цілісне уявлення про динаміку порушень при цьому захворюванні. Використання у комплексній терапії біологічно активної речовини з динамічним патоморфологічним контролем дало можливість рекомендувати її для використання в гастроентерологічній практиці.

7. Застосування біологічно активної речовини в комплексному лікуванні гострого деструктивного панкреатиту у собак дозволило в два рази знизити післяопераційну летальність.

8. Використання біологічно активної речовини в клініці поліпшить результати лікування, зменшить летальність і

кількість ускладнень панкреатогенним цукровим діабетом. Промислове виготовлення біологічно активної речовини дасть можливість насичити вітчизняний ринок високоефективним препаратом і зменшити залежність держави від закордонних закупок.

#### СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Экспериментальное обоснование резекции поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите//Клинич. хирургия. - 1990. - N 11. - С. 21-22 (соавт. Бобров О.Е.).

2. Некоторые вопросы хирургического лечения острого билиарного панкреатита//Клинич. хирургия. - 1991. - N 5. - С. 20-23. (соавт. Бобров О.Е., Лобода Д.И., Огородник П.В., Чмель В.Б.).

3. Повторная обтурационная непроходимость кишечника у больной старческого возраста, обусловленная желчным камнем//Клинич. хирургия. - 1991. - N 9. - С. 73 (соавт. Чумак П.Я., Гирин Л.В.).\*

4. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы при остром язвенном панкреатите и желчекаменной болезни// Врачебное дело. - 1991. - N 11. - С. 59-60 (соавт. Лобода Д.И., Бобров О.Е., Земскова М.В.).

5. Рефлексотерапия в комплексном лечении больных острым билиарным панкреатитом//Мед. журнал Узбекистана. Ташкент. Иад-во им. Ибн Сины. - 1991. - N 7. - С. 72-74 (Бобров О.Е., Рустамов И.Р., Земскова М.В., Лобода Д.И.).

6. "Спосіб отримання речовини для лікування захворювань підшлункової залози" //Рішення про видачу патенту України N 94042070 від 23.03.95 р. (соавт. Скрипніков М.С., Кайдашев І.П., Катрушов О.В.).

7. Определение границ реакции железы при панкреонекрозе// Актуальные проблемы гастроэнтерологии. Материалы научно-практической конференции молодых ученых-медиков. - Харьков. - 1990. - С. 69-70.

8. Особенности ведения больных с острым холециститом и холецистопанкреатитом, осложненными механической желтухой в пожилом и старческом возрасте//Тр. Всесоюз. конфер. хирургов. - Тула. - 1991. - С. 352-353 (соавт. Чумак П.Я., Рудой М.А.).

9. Применение препаратов антиоксидантного действия при лечении острого панкреатита после реконструктивных операций на желудке и желчных протоках//Международная конференция "Проблемы медицины катастроф. - 1992. - Киев. - Т.2. - С. 48 (соавт. Бобров О.Е., Лобода Д.И., Шелемба М.В.).

10. Хирургическая анатомия протоковой системы поджелудочной железы человека//Материали міжнарод. наук. конф. "Індивідуальна анатомічна мінливість органів, систем, тканин людини і її значення для практики", присвяченої 80-річчю з дня народження проф.Т.В. Золотарьової. - Полтава. - 1994. - С. 140.

11. Влияние пептидов поджелудочной железы на гомеостаз глюкозы в эксперименте//Материалы науч. конф. "Патогенез, клиника и фармакотерапия эндокринопатий", посвященной 75-летию основания Украинского НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний (29-30 ноября 1994 г.). - Харьков. - 1994. - С. 52-53.

12. Експериментальна хірургія деструктивного панкреатиту// Матер. I Національного конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (8-10 вересня 1994). - Івано-Франківськ. - 1994. - С. 103-104.

13. Порівняльна оцінка лікування деструктивних форм панк-

реатиту в експерименті та в клініці//Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии. - Харьков. - 1994. - Т.1. - С. 69-70.

14. Лечение сахарного диабета у крыс после резекции поджелудочной железы//Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии. - Харьков. - 1994. - Т.2. - С. 6-7.

15. Морфология фазового процесса острого экспериментального панкреатита//Матеріали наук. конф. анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів "Актуальні проблеми функціональної анатомії судинної системи", присвяченої 100-річчю від дня народження проф. А.П.Любомудрова (14-15 вересня 1995р.). - Львів. - 1995. - С. 73-74.

16. Корекція порушень вуглеводного обміну при експериментальному цукровому діабеті//Республ. зб. наук. праць. - Донецьк. - 1995. - Т.2. - С. 154-157.

17. Морфологические изменения печени при экспериментальном панкреатите//Матеріали I Міжнародного конгресу з інтегративною антропологією (25-29 вересня 1995р.). - Тернопіль. - 1995. - С. 218-219.

18. К вопросу об объективизации показаний к дренированию сальниковой сумки при остром панкреатите//Респ. науково-практична конф. "Актуальні проблеми невідкладної хірургії черевної порожнини та уrogenітального тракту" (21-22 листопада 1996 р.). Матер. конференції. - Київ. - 1996. - С. 43-45.

19. Морфологические изменения печени и желудка при деструктивном панкреатите//Матер. доповідей наукової конф. "Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини на сучасному рівні" (20 травня 1996 р.). - Полтава. - 1996. - С. 232-233.

20. Порушення гігієни харчування як головна причина гост-



рого холецистопанкреатиту//Матер. доповідей наукової конф. "Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини на сучасному рівні" (20 травня 1996 р.). - Полтава. - 1996. - С. 231-232.

21. Патоморфологія травних залоз при гострому експериментальному панкреатиті//36. наукових праць "Питання ортопедичної стоматології". - Полтава. - 1997. - С. 152-153.

22. Корекція морфологічних порушень травних залоз при гострому панкреатиті за допомогою біологічно активної речовини// 36. наукових праць "Питання ортопедичної стоматології". - Полтава. - 1997. - С. 150-151.

23. Морфологічні зміни травних залоз організму при експериментальному аутоімунному панкреатиті//36. наукових праць "Питання ортопедичної стоматології". - Полтава. - 1997. - С. 151-152.

24. Способ лечения деструктивных форм острого панкреатита// Новое в диагностике и лечении патологии органов брюшной полости. Актуальные вопросы хирургии. (Тез. докл. научно-практической конференции хирургического факультета (20 декабря 1990г.). - Киев. - 1990. - С.41-42 (соавт. Бобров О.Е.).

25. Эффективность консервативного лечения деструктивного панкреатита в эксперименте//Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины. - Тез. докладов конференции посвященной 70-летию института. - 1991. - Т.2. - С. 172-173.

26. Профилактика язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и хронического гастрита методом фитотерапии в условиях промышленного предприятия//Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины. - Тез. докладов конференции, посвященной 70-летию института. - 1991. - Т.2. - С. 310-311

(соавт. Чумак П.Я., Редчиц И.В., Качура Г.А., Селихова Л.Г.).

27. Влияние биологически активного вещества на островковую часть поджелудочной железы//Фізіологія і патологія перекисного окислення гемостазу та імуногенезу. - Полтава. - 1995. - С. 29.

28. Лечение экспериментального сахарного диабета пептидами поджелудочной железы//Фізіологія і патологія перекисного окислення гемостазу та імуногенезу. - Полтава. - 1995. - С. 29-30 (соавт. Кайдашев И.П., Катрушов А.В.).

Резюме:

Лигоненко А.В. Комплексное лечение острых воспалительных заболеваний поджелудочной железы. Рукопись диссертации на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 - хирургия. Киевская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины. Киев, 1997.

Защищается 28 научных работ, которые содержат клинические и экспериментальные исследования при комплексном лечении острого панкреатита. Установлено возникновение панкреатогенного сахарного диабета при деструктивных формах острого панкреатита. Автор разработал способ и получил биологически активное вещество (БАВ) для лечения заболеваний поджелудочной железы, которое защищено патентом Украины.

Проведены экспериментальные исследования по комплексному лечению аутоиммунного и острого деструктивного панкреатита с применением БАВ. Изучены патоморфологические изменения поджелудочной железы, печени, желудка, двенадцатиперстной кишки, почек и слюнных желез при остром панкреатите. Биохимически и морфологически доказано, что применение БАВ существенно влияет на течение острого панкреатита. Применяемое вещество позволило снизить летальность при экспериментальном панкреатите, вызывало стойкую гипертрофию островков Лангерганса, что позволило избежать панкреатогенного сахарного диабета.

Ключеві слова: гострий панкреатит, цукровий діабет, комплексне лікування, біологічно активна речовина, островки Лангерганса.

Summary:

A.V.Ligonenko. Complex therapy of acute inflammatory diseases of pancreas. A monuscript of a thesis of Doctor of Medicine on the speciality 14.01.03 Surgery. Kyiv Medical Academia of Postgraduate Education Ministry of Public Health of Ukraine. Kiev, 1997.

28 scientific publications which contain clinical and under defence. A rise of pancreatogenic diabetes mellitus with destructive forms of pancreatitis was determined. The author worked out the method and has obtained biologically active substance (BAS) for treatment of the diseases of pancreas. It is protected by the patent of Ukraine.

There were conducted experimental investigations on complex therapy of autoimmune and acute destructive pancreatitis with the use of BAS.

There were studies the pathomorfological changes of pancreas, liver, stomach, duodenum, kidneys and salivary glands in case of acute pancreatitis. It was biochemically and morphologically proved that the use of BAS sufficiently influences the course of acute pancreatitis. The substance under use allowed to reduce lethality in case of experimental pancreatitis, caused steadfast hypertrophy of Langergans islands. That allowed to ovoid pancreatogenic diabetes millitus.

Key words: acute pancreatitis, diabetes mellitus, complex therapy, biologically active substance, Langergance islands.

---

Підписано до друку 03.02.97. Формат 60x84/16.  
Папір друкарський. Друк плоский. Умовн. друкар. арк. 2.0.  
Тираж 100 прим. Замовлення №41.  
Редакційно-видавничий відділ.  
Українська медична стоматологічна академія,  
м.Полтава, вул. Шевченка, 23.