

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ»**

Должковий Сергій Вікторович

УДК: 616.37-002.31-089.168-084

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ
УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З ТЯЖКОЮ ФОРМОЮ ГОСТРОГО
ПАНКРЕАТИТУ**

14.01.03 - хірургія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового
ступеня кандидата медичних наук

Запоріжжя - 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава)

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Шейко Володимир Дмитрович,

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава),
завідувач кафедри хірургії № 2

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Милиця Миколай Миколайович,

Державний заклад «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»,
завідувач кафедри хірургії та проктології

лауреат Державної премії України,

доктор медичних наук, професор

Сипливий Василь Олексійович,

Харківський національний медичний університет
МОЗ України,
завідувач кафедри загальної хірургії № 2

Захист відбудеться «___» _____ 2014 року о _____ на засіданні
Спеціалізованої вченої ради Д 17.600.01 при ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України» за адресою: 69096, м. Запоріжжя,
б-р. Вінтера, 20

З дисертацією можна ознайомитися у ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України» за адресою: 69096, м. Запоріжжя,
б-р. Вінтера, 20

Автореферат розісланий «___» _____ 2014 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент

О.В. Трибушний

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Протягом останніх десятиліть летальність при гострому панкреатиті коливається в межах від 3 до 15 % та залежить головним чином від питомої ваги тяжких форм у структурі захворюваності, які характеризуються розвитком некротичних процесів у підшлунковій залозі та системними ускладненнями (Савельєв В.С. и соавт., 2009; Ганжий В.В. и соавт., 2011; Ничитайло М.Ю. і співавт., 2011). Незважаючи на наявність великої кількості досліджень, присвячених вивченню тяжкої форми гострого панкреатиту, суттєвого поліпшення результатів лікування цієї категорії хворих не спостерігається. Питання комплексної діагностики та лікування даної патології, прогнозування та профілактики ГСУ є актуальними досьогодні (Велігоцький М.М. і співавт., 2010; Кондратенко П.Г. і співавт., 2011; Дронов О.І. і співавт., 2011).

Згідно з останніми літературними даними ТГП виникає у 10-30% хворих (Лысенко М.В. и соавт., 2010; Бобров О.Е., Мендель М.А., 2010, Wu V. U., Banks P.A., 2013). Тяжкість стану пацієнтів корелює з ступенем поширеності некротичних змін (DiMugno M. J. et al., 2007; Parachistou G. I. et al., 2010). Найбільш тяжка форма гострого панкреатиту характеризується бактеріальним інфікуванням вогнищ некрозу та виникає у 30-40% хворих на некротичний панкреатит. Від 50 % до 80 % таких пацієнтів помирають через розвиток ГСУ на пізніх стадіях перебігу захворювання (Криворучко І.А., Тесленко С.М., 2008; Beger H.G. et al., 2008). В той же час, призначення антибіотикопротекції не впливає на зменшення летальності та частоти інфікування вогнищ некрозу (Jafri N.S. et al., 2009, Wittau M. et al. 2011). Проблема об'єктивної оцінки ступеню тяжкості гострого панкреатиту та прогнозування виникнення ГСУ є першочерговим завданням у лікуванні цієї категорії пацієнтів, яку не завжди вдається адекватно вирішити навіть незважаючи на застосування з цією метою комплексних багатокомпонентних шкал, таких як APACHE II, Ranson, Imrie (Васильченко С.Л. и соавт., 2010; Сипливий В.О. і співавт., 2011; Vollen T.L. et al., 2012).

Таким чином, покращення результатів діагностики, достовірне прогнозування виникнення ГСУ при ТГП та їхня профілактика є багатокомпонентною, складною та актуальною проблемою ургентної абдомінальної хірургії, вирішення якої має велике економічне та соціальне значення.

Незважаючи на наявність великої кількості інформації щодо діагностики та лікування ТГП, питання прогнозування розвитку ГСУ та профілактики їхнього виникнення на сьогодні недостатньо вивчені.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є складовою частиною науково-дослідницької роботи кафедри хірургії №2 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» «Прогнозування та профілактика ускладнень при гострій абдомінальній хірургічній патології» (держреєстрація № 0111U006299) та складовою науково-дослідницької роботи НДІ Генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України

«Українська медична стоматологічна академія» «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у механізмі розвитку імунітоопосередкованих захворювань» (держреєстрація № 0109U001629).

Мета дослідження. Покращити результати лікування хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту шляхом прогнозування та профілактики розвитку гнійно-септичних ускладнень.

Завдання дослідження:

1. Вивчити патоморфологічну структуру, клініку та особливості розвитку гнійно-септичних ускладнень у хворих на тяжку форму гострого панкреатиту.

2. Визначити ранні клінічні, лабораторні, ультрасонографічні та комп'ютерно-томографічні ознаки розвитку гнійно-септичних ускладнень та оцінити їхню прогностичну значимість при тяжкій формі гострого панкреатиту.

3. Оцінити прогностичну інформативність загальноновживаних багатокомпонентних бальних шкал (Ranson, Imrie, APACHE II, MODS, SOFA, Balthazar) щодо розвитку гнійно-септичних ускладнень при тяжкій формі гострого панкреатиту.

4. Вивчити стан вродженого імунітету шляхом визначення TLR мононуклеарів периферичної крові та оцінити їхню прогностичну значимість у розвитку гнійно-септичних ускладнень при тяжкій формі гострого панкреатиту.

5. Визначити мікробіологічний пасаж та чутливість мікрофлори у хворих на інфікований тяжкий гострий панкреатит, оцінити роль внутрішньолікарняної інфекції у розвитку гнійно-септичних ускладнень та запропонувати підхід до емпіричної антибактеріальної терапії.

6. Розробити алгоритм диференційованої хірургічної тактики, базуючись на основі прогнозу розвитку гнійно-септичних ускладнень та летальності.

Об'єкт дослідження – тяжкі форми гострого панкреатиту.

Предмет дослідження – гнійно-септичні ускладнення, стан вродженого імунітету (поліморфізм та експресія TLR2 та TLR4 на мононуклеарах периферичної крові), мікробіологічний пасаж та чутливість мікрофлори, особливості тактики лікування.

Методи дослідження: клінічні; лабораторні, імуногенетичні (визначення поліморфізму та експресії TLR2 та TLR4 на мононуклеарах периферичної крові); мікробіологічні; інструментальні (рентгенологічний, ультрасонографічний; комп'ютерної томографії, ендоскопічний), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів:

Проведено оцінку факторів, які мають вплив на розвиток гнійно-септичних ускладнень у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом.

Вивчено особливості експресії та поліморфізму Toll-рецепторів типу 2 та типу 4 у хворих на тяжкий гострий панкреатит.

Виявлено можливість прогнозування виникнення ГСУ у хворих на ТГП та ефективності проведення ПДВ у цієї категорії хворих за допомогою аналізу результатів комплексу стандартних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень.

Розроблено алгоритм диференційованої хірургічної тактики у пацієнтів з ТГП, який враховує наявність у хворого ПОН, гострих рідинних скупчень, та ризику виникнення гнійно-септичних ускладнень.

Практичне значення отриманих результатів. Застосування розробленого способу прогнозування виникнення гнійно-септичних ускладнень у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту дозволяє із високою вірогідністю визначати категорії пацієнтів із низьким, помірним та високим ризиком розвитку ГСУ (патент України на корисну модель № 79514 від 25.04.13).

Розроблений спосіб оцінки ефективності пункційно-дренуючих санаційних втручань в лікуванні інфікованого гострого панкреатиту дозволяє оцінити необхідність проведення повторних санаційно-дренуючих втручань або наявність показань до відкритої некроеквестректомії (патент України на корисну модель №81583 від 10.07.13).

Використання розробленого алгоритму диференційованої хірургічної тактики лікування хворих з ТГП дозволяє значимо знизити частоту розвитку ГСУ та рівень летальності від ТГП.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику та використовуються в роботі хірургічних відділень лікувальних закладів міста Полтави та Полтавської області: Полтавській обласній клінічній лікарні ім. М.В. Скліфософського, 1-ї міській клінічній лікарні м. Полтава, Полтавській центральній районній лікарні, Диканьській центральній районній лікарні.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто було проведено аналіз вітчизняної та закордонної наукової літератури за темою, проведено патентно-інформаційний пошук, сформульовано мету та визначено основні теоретичні та практичні напрямки дослідження. Автором особисто було проведено набір клінічного матеріалу, виконано статистичну обробку даних, написано та підготовлено до друку низку наукових статей, розроблено спосіб прогнозування виникнення гнійно-септичних ускладнень у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту. У наукових статтях, які були опубліковані у співавторстві здобувачу належать ідея роботи, фактичний матеріал, формулювання висновків.

Планування, організація та проведення дослідження здійснювались під керівництвом завідувача кафедри хірургії № 2 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», доктора медичних наук, професора Шейко В.Д.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та матеріали дисертаційної роботи були викладені й обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука-2010» (Полтава, 2010), Всеукраїнській науково-практичній та навчально-методичній конференції «VI Скліфосовські читання» (Полтава, 2011), засіданні Полтавської обласної асоціації хірургів (Полтава, 2011), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука-2011» (Полтава, 2011), науково-практичній конференції «Актуальні аспекти абдомінальної хірургії» (Київ, 2012), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2012).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт. В українських фахових виданнях опубліковано 6 статей (в тому числі у виданнях, що цитуються міжнародними наукометричними базами — 1 публікація; 4 – моноstatті). У збірниках та матеріалах конференцій опубліковано 4 роботи (з них 1- у закордонних виданнях). Отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків. Список літератури нараховує 206 джерел (58 українсько- та російськомовних, 148 — іноземних). Текст дисертації викладений на 133 сторінках машинопису та містить 58 таблиць, 5 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали та методи досліджень. Було проведено двоетапний ретро- та проспективний аналіз перебігу ТГП у 143 пацієнтів, які знаходилися на лікуванні у хірургічних відділеннях та відділеннях анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфософського, 1-ї і 2-ї міських лікарень м. Полтава та Полтавської центральної районної лікарні протягом 2005-2013 років.

На першому етапі з метою виявлення основних критеріїв, які значимо корелюють з розвитком ГСУ при подальшому перебігу захворювання ретроспективно проаналізовано 98 карт стаціонарних хворих (група порівняння) з розподілом їх на 2 підгрупи. Першу підгрупу склали пацієнти, перебіг захворювання у яких ускладнився виникненням ГСУ (1 підгрупа; n=40). У пацієнтів 2 підгрупи ТГП мав асептичний перебіг (n=58).

Під час другого етапу дослідження проаналізовано особливості перебігу ТГП у 45 хворих (основна група), тактика лікування яких була змінена з врахуванням даних, отриманих на першому етапі дослідження. При цьому у 10 пацієнтів (1а підгрупа) спостерігали розвиток ГСУ, у 35 (2а підгрупа) захворювання мало асептичний перебіг. Після цього було проведено порівняння результатів лікування пацієнтів групи порівняння, під час ведення яких використовували традиційні тактичні підходи, та пацієнтів основної групи.

Критеріями включення до дослідження були: 1) вік хворих 18 років та більше; 2) встановлення діагнозу ТГП згідно загальноприйнятої класифікації, (Атланта, США, 1992 р.); 3) наявність у медичних картках достатньої інформації для обрахунку балів згідно використаних багатокомпонентних шкал; 4) у випадках використання методів обстеження, не затверджених чинним нормативними документами МОЗ України (забір крові для визначення параметрів системи TLR) — одержання згоди на проведення діагностичних маніпуляцій.

Критеріями не включення були: 1) невідповідність критеріям включення; 2) одночасна участь в іншому клінічному дослідженні; 3) вагітність; 4) онкологічна

патологія II або IV клінічних груп; 5) ВІЛ-позитивний статус хворого; 6) хвороби системи гемопоезу; 7) термінальний стан хворих при госпіталізації.

Критеріями виключення були: 1) наявність у пацієнта фульмінантної форми ТГП; 2) наявність супутніх хронічних захворювань у стані субкомпенсованих та декомпенсованих функціональних розладів, які не були пов'язані з панкреатогенною ПОН; 3) відмова хворого від участі в дослідженні.

В складі основної групи та групи порівняння переважали пацієнти працездатного віку до 50 років (66,67% — основна група; 64,29% — група порівняння). Співвідношення чоловіків та жінок становило 2,29:1. Більшість пацієнтів госпіталізовано протягом перших 24 годин з початку захворювання (55,56 % у основній групі; 52,03% — у групі порівняння).

В якості етіологічних чинників ТГП переважали вживання алкоголю (66 пацієнтів – 46,15%), та жовчо-кам'яна хвороба без ознак прогресуючої жовчної гіпертензії (44 хворих – 30,77%). Харчовий ексцес (вживання жирної або смаженої їжі) констатовано у 27 хворих (18,18%). Виникнення ТГП мало ідіопатичний характер у 5 пацієнтів (3,50%), у 1 хворого (0,70%) ТГП розвинувся внаслідок тупої травми органів черевної порожнини.

У 98 (68,53%) пацієнтів була виявлена супутня патологія, при чому наявність та кількість окремих нозологічних форм прямо корелювало з віком пацієнтів. Найбільш поширеними були захворювання серцево-судинної системи (68 хворих — 47,55%), хвороби органів травлення — 34 (23,78 %) хворих, захворювання ендокринної системи - 9 (6,29 %) хворих, захворювання видільної системи (сечокам'яна хвороба, пієлонефрит) — 4 (2,80 %) хворих; неврологічні захворювання — 4 (2,80 %) хворих, інші захворювання (хронічний алкоголізм, офтальмологічні захворювання, захворювання опорно-рухового апарату) — 12 (8,39 %) хворих. У 48 (33,57 %) пацієнтів констатовано наявність ожиріння

У більшості пацієнтів ГСУ виникли протягом 2-го тижня перебігу ТГП (30,0%). У 6,0 % випадків розвиток ГСУ спостерігали на 1-му тижні захворювання. Під час 3-го тижня захворювання ГСУ були зареєстровано у 24,0 % хворих, протягом 4-го тижня частота виникнення ГСУ складала 16,0 %. Для 5-го тижня перебігу захворювання частота виникнення ГСУ становила 8,0 %, для 6-го — 10,0 %. Більш ніж через 6 тижнів захворювання розвиток ГСУ було зареєстровано у 6,0 % випадків.

Серед видів ГСУ при ТГП переважали панкреатичний абсцес (39,22 %) та ГРС з нагноєнням (31,37 %). Інфікований панкреонекроз виявлено у 29,41 % випадків. Слід також відмітити більшу питому вагу ГРС нагноєнням у основній групі (35,0 % та 18,18 % для основної групи та групи порівняння відповідно).

Всім госпіталізованим пацієнтам з ТГП проведено комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження згідно діючих нормативно-правових документів МОЗ України (наказ № 297 від 02.04.2010 року).

Проводилася комплексна динамічна оцінка стану хворого з інтервалом у 24 години з моменту госпіталізації до констатації факту наявності ГСУ або вираженого регресу клінічних, лабораторних та інструментальних ознак захворювання. В

залежності від термінів госпіталізації з моменту дебюту панкреатичної атаки та термінів розвитку ГСУ період оцінки складав від 3-х до 21 доби.

Протягом вищезазначеного періоду визначали основні параметри гомеостазу організму пацієнтів. Проводили динамічну оцінку за шкалою ком Glasgow, визначали індекс маси тіла.

З метою визначення стану дихальної системи вимірювали частоту дихальних рухів, насичення крові киснем (SaO_2), фракційну концентрацію кисню в дихальній суміші (FiO_2) та співвідношення SaO_2/FiO_2 . Використовували пульсоксиметр «Ohmeda». Вважали, що FiO_2 становить 0,21 при диханні атмосферним повітрям, 0,3 - при диханні киснем через носові катетери або інгаляційну маску. Використовували також фізикальні методи обстеження: перкусію та аускультацию легень.

Стан серцево-судинної системи визначали, реєструючи ЧСС, характеристики пульсу, систолічного, діастолічного та середнього артеріального тиску. Також проводили реєстрацію електрокардіограми, вимірювання центрального венозного тиску, за індивідуальними показаннями — ехокардіоскопію.

Стан видільної системи визначали шляхом вимірювання діурезу, об'єму інфузії та перорально прийнятої рідини, патологічних втрат (блювання, виділення через нориці, по дренажах) з подальшим вирахуванням водного балансу. За необхідності використовували ультразвукове дослідження нирок та сечового міхура.

Проводили фізикальне обстеження органів травлення (пальпація, перкусія, аускультация), виконували фіброезофагогастродуоденоскопію, ультрасонографію та комп'ютерну томографію органів черевної порожнини. При наявності показань проводилися лапароцентез або лапароскопія.

Необхідним елементом обстеження було проведення загальноклінічних лабораторних та біохімічних досліджень. У загальному аналізі крові стандартними методами визначали загальну кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, концентрацію гемоглобіну, кольоровий показник, швидкість зсідання еритроцитів, гематокрит, лейкоцитарну формулу, уніфікованим методом визначали також концентрацію глюкози.

Низку біохімічних параметрів крові (протеїнограма, креатинін, сечовина, залишковий азот, білірубін загальний та його фракції, α -амілаза, С-реактивний протеїн, тимолова проба, активність амінотрансфераз, лактатдегідрогенази) та показники системи гемостазу (фібриноген, протромбіновий індекс, протромбіновий час, міжнародне нормалізоване співвідношення, активований частковий тромбoplastиновий час, толерантність плазми до гепарину, час згортання крові за Лі-Уайтом) визначали уніфікованими методами. Фотометричним методом проводили визначення концентрації електролітів крові (Ca^{2+} , Na^+ , Cl^-).

Визначення якісного спектру збудників інфекції у хворих з ГСУ проводили згідно наказу МОЗ СРСР № 535 від 22 квітня 1985 року. Матеріалом для проведення дослідження були: вміст гострих рідинних скупчень, інтраопераційно отримані вміст черевної порожнини та ділянки м'яких тканин, відділяємо з дренажів. Збір

проводили двома тампонами, один з яких використовували для мікроскопії, а інший — для посіву.

Рідкі і щільні поживні середовища інкубували в термостаті при 37°C протягом 18-24 годин. При виявленні росту проводили відсів окремих колоній на елективні середовища з метою їхньої подальшої ідентифікації. При виявленні асоціації на щільному поживному середовищі відзначали переважний ріст будь-якого представника асоціації, якщо це спостерігалось.

Визначення антибіотикочутливості мікроорганізмів проводили згідно наказу МОЗ України № 167 від 05 квітня 2007 року за допомогою диско-дифузійного методу. При цьому після приготування інокулюму з отриманих після інкубації колоній мікроорганізмів, останній засівали на чашки Петрі з поживним середовищем та проводили аплікацію стандартизованих дисків з антибіотиками. Відразу після аплікації дисків чашки Петрі поміщали до термостату догори дном і інкубували при температурі 35 °C протягом 18–24 годин в залежності від виду досліджуваного мікроорганізму. В процесі подальшого дослідження визначали діаметр затримки зони росту, який порівнювали із референтними для кожного виду мікроорганізмів та антибактеріального препарату значеннями. На основі отриманих даних мікробний штам вважали стійким, чутливим або помірно стійким до того чи іншого антибактеріального засобу.

Для визначення експресії та поліморфізму TLR2 та TLR4 проводили забір крові в об'ємі 8 мл натщесерце за допомогою одноразових вакутайнерів з ектилендіамінтетраотцтовою кислотою (Terumo, Бельгія) та гепарином (Vacutest Kima, Італія) із кубітальної вени. Дослідження були виконані на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «УМСА», м. Полтава.

Після надходження проб крові до лабораторії з них виділяли МНПК в асептичних умовах на градієнті густини фікол-верографіну (густина 1,077 г/мл) за методикою Веум А., 1968 із наступним відмиванням у фосфатно-сольовому буфері з подальшим ресуспензуванням.

Для подальшого дослідження лімфоцити у кінцевій концентрації $2 \cdot 10^6$ /мл культивували у середовищі RPMI-1640 з глютаміном (Sigma, США), 10% інактивованою телячою сироваткою („Bio Mark Inc”, Львів Україна), 100 мкг/мл гентаміцину сульфату (ГНЦЛС, Україна) при 37°C в атмосфері 5% CO₂ з стимулюючим агентом або з стерильним ізотонічним розчином. Для стимуляції TLR до інкубаційного середовища додавали ліпополісахарид (*Escherichia coli* 0127:B8, Sigma) у кінцевій концентрації 0,1 мкг/мл, час інкубації складав 24 години згідно використовуємої в лабораторії методики.

По закінченню інкубації МНПК осаджали центрифугуванням при 1,5 тис.об./хв. протягом 10 хвилин. Отриманий осад МНПК двічі відмивали стерильним фізіологічним розчином. Після цього проводили визначення поліморфізму TLR4 (Asp299Gly) та TLR2 (Arg753Gln) та експресію гену TLR4.

Статистичну обробку отриманих даних проводили на IBM-сумісному персональному комп'ютері з встановленою операційною системою Windows XP SP3

із застосуванням прикладних пакетів програм Statistica for Windows v.6 та Microsoft Office Excel 2003. Використовувалися методи параметричної (критерій Ст'юдента) та непараметричної (критерій Манна-Уїтні, точний двобічний критерій Фішера, критерій Пірсона з поправкою Йейтса) статистики, дисперсійний аналіз, кореляційний аналіз, метод логістичної регресії, побудова лінії тренду за допомогою методу найменших квадратів, побудова ROC-кривої з визначенням площі під нею.

Обговорення результатів дослідження. З метою виявлення основних критеріїв, які дозволяють прогнозувати розвиток ГСУ при подальшому перебігу захворювання було проведено порівняння пацієнтів групи порівняння з ГСУ (1 підгрупа) та асептичним перебігом захворювання (2 підгрупа) за низкою параметрів: даними об'єктивного обстеження, показниками лабораторних методів обстеження, та кількістю балів прогностичних багатокомпонентних шкал.

Враховуючи терміни розвитку ГСУ та зважаючи на потребу якомога більш раннього прогнозування даного типу ускладнень, співставлення пацієнтів групи порівняння проводилося протягом першої і другої діб після госпіталізації а також на 6-7, 13-14 та 20-21 добу перебігу захворювання.

При порівнянні даних об'єктивного обстеження у 1 та 2 підгрупах протягом першої доби після госпіталізації статистично значимих відмінностей між ними виявлено не було.

Аналіз даних, отриманих протягом другої доби після госпіталізації виявив тенденцію до статистичної значимості відмінностей показників температури тіла.

Протягом 6-7 доби перебігу захворювання було виявлено статистично значиму різницю між групами щодо показників ЧСС, температури тіла, ознак порушення кишкового пасажу, загальної частоти виявлення плевриту та частоти виявлення рецидивного плевриту, а також частоти виявлення ГРС та тенденція до статистичної значимості відмінностей між показниками частоти дихальних рухів і частоти виникнення лівобічного плевриту.

При порівняльному аналізі параметрів між підгрупами протягом 13-14 доби перебігу захворювання виявлено статистично значимі відмінності показників частоти дихальних рухів та температури тіла.

Протягом 20-21 доби перебігу захворювання при порівнянні груп виявлено статистично значиму різницю між ними щодо показників ЧДР, ЧСС, та температури тіла, а також тенденцію до статистичної значимості щодо наявності реактивного плевриту.

Співставлення підгруп за показниками індексу маси тіла виявило наявність статистично значимої різниці між ними протягом всього періоду спостереження.

Вивчення динаміки показників загального аналізу крові свідчить про наявність значимих відмінностей між 1 та 2 підгрупами пацієнтів при порівнянні значень кількості еритроцитів та лейкоцитів, концентрації гемоглобіну та гематокритного числа а також питомої ваги нейтрофілів та лімфоцитів. Максимальна вираженість відмінностей між підгрупами спостерігалась протягом 6-7 доби перебігу захворювання.

При аналізі показників глікемії виявлено статистично значиму різницю між підгрупами протягом 6-7 доби перебігу захворювання та тенденцію до статистичної значимості відмінностей протягом 13-14 доби захворювання.

Порівняння показників коагулограми виявило, що протягом всього терміну дослідження окрім 13-14 та 20-21 діб перебігу захворювання в обох підгрупах спостерігалася гіперфібриногенемія та тенденція до гіпокоагуляції. Протягом 13-14 доби перебігу захворювання відбувалася нормалізація згортальних властивостей крові та зниження концентрації фібриногену в обох підгрупах.

При аналізі показників амілази сечі виявлено перевищення нормальних значень протягом першої та другої доби після госпіталізації в обох підгрупах. Статистично значимих відмінностей між підгрупами протягом всього періоду спостереження виявлено не було.

Таким чином порівняння даних об'єктивного та лабораторних методів обстеження пацієнтів групи порівняння дозволило виявити ряд критеріїв, що можуть бути обраними в якості можливих предикторів розвитку ГСУ.

На думку деяких авторів, при стерильному панкреонекрозі ступінь деструкції підшлункової залози корелює з ступенем органної дисфункції, в той час як при інфікованому панкреонекрозі спостерігаються більш виражені органні порушення. Тому для прогнозування гнійно-септичних ускладнень можливе використання шкал динамічного визначення функціонального стану пацієнта — SAPS II, APACHE II та ступеня органної дисфункції — MODS, SOFA та ін.

У нашому дослідженні було проведено співставлення пацієнтів групи порівняння за показниками шкал Ranson, Imrie, APACHE II, SOFA, MODS та Balthazar з метою визначення можливості їхнього застосування для прогнозування розвитку ГСУ у хворих на ТГП протягом перших трьох тижнів перебігу захворювання.

Співставлення пацієнтів групи порівняння з використанням шкал Ranson та Imrie не виявило статистично значимої різниці між ними. Оцінка стану пацієнтів на різних етапах перебігу ТГП за шкалою APACHE II дозволяє відмітити наявність тенденції до достовірності між показниками цієї шкали протягом 6-7 доби перебігу захворювання. Однак рівень відмінностей між підгрупами все ж не є статистично значимим. З іншого боку наявність статистично значимих відмінностей між підгрупами при підрахунку балів на 13-14 добу захворювання також не дозволяє застосовувати шкалу APACHE II для прогнозування розвитку ГСУ, адже протягом цього часу вони вже розвинулися у більшості пацієнтів 1 підгрупи.

Показники шкал SOFA та MODS у пацієнтів 1 підгрупи також перевищували значення у 2 підгрупі лише із тенденцією до статистичної значимості відмінностей тільки на 13-14 добу перебігу захворювання, коли ГСУ вже розвинулися у переважної кількості пацієнтів.

Показники шкали Balthazar не дозволяють диференціювати пацієнтів 1 та 2 підгруп протягом перших двох тижнів захворювання, що, можливо, пов'язано з відсутністю достовірних ознак інфікування підшлункової залози та прилеглих структур при комп'ютерно-томографічному дослідженні.

Таким чином, жодна із проаналізованих шкал не дозволяє впевнено прогнозувати розвиток ГСУ у хворих на ТГП протягом перших двох тижнів перебігу захворювання.

Для вивчення можливостей прогнозування виникнення ГСУ у хворих на ТГП також було проведено дослідження параметрів системи вродженого імунітету. Як відомо, швидкий розвиток імунних реакцій забезпечується вродженою ланкою імунітету, яка розпізнає патогени за допомогою спеціальних рецепторів широкої специфічності. Ці рецептори розпізнають молекулярні структури, спільні для цілих груп патогенних мікроорганізмів. В першу чергу до таких рецепторів відносяться Toll-подібні рецептори. Не викликає сумнівів, що на сьогодні вивчення системи вродженого імунітету і, зокрема, групи Toll-подібних рецепторів є актуальним та одним з найбільш перспективних напрямів розвитку сучасної імунології. TLR взаємодіють з молекулярними структурами, які не існують у людини, але присутні в складі патогенних мікроорганізмів. Активация TLR обумовлює експресію великої кількості генів хемокінів і прозапальних цитокінів. Крім того, посилюється експресія молекул адгезії, протимікробних пептидів, білків гострої фази запалення, NO-синтази, циклооксигенази. Вся сукупність вищеописаних процесів призводить до розвитку запальної реакції з подальшим розвитком адаптивної імунної відповіді.

Насьогодні вважається, що основними тригерами імунних реакцій при розвитку бактеріальних інфекцій в тому числі ГСУ при ТГП є TLR2 та TLR4. При цьому TLR2 є медіатором відповіді на компоненти клітинної стінки грампозитивних бактерій (пептидоглікан), TLR4 — на структурні елементи грамнегативних бактерій (ліпополісахарид).

Як виявилось, у пацієнтів з ГСУ в порівнянні з пацієнтами з асептичним перебігом захворювання спостерігаються менша питома вага гетерозигот TLR2 та TLR4. Також у серед пацієнтів 1а підгрупи відзначаються більш високі рівні експресії TLR4.

Крім того, факт наявності поліморфізму TLR2 або TLR4 а також рівень експресії TLR4 не можуть бути використані в якості предикторів смерті пацієнта з ТГП та не дозволяють спрогнозувати розвиток у хворого сепсису із статистично значимим рівнем достовірності.

Таким чином, отримані при вивченні показників вродженого імунітету дані свідчать про меншу вірогідність виникнення ГСУ та розвитку сепсису у пацієнтів з ТГП, які є гетерозиготами у локусі Arg753Gln TLR2 та у локусі Asp299Gly TLR4. Вищезазначені особливості пов'язані з «гіперреактивним» типом імунної відповіді на наявність збудників інфекції серед пацієнтів-гомозигот в порівнянні з гетерозиготами.

ГСУ при ТГП, як і інші інтраабдомінальні інфекції, як правило, мають полімікробну етіологію за участю широкого спектру грам-негативних та грам-позитивних мікроорганізмів. Провідну роль при цьому відіграють грам-негативні збудники, головним чином ентеробактерії (*E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. та ін.).

В той же час, у мікробіологічній структурі ГСУ, що розвиваються у пацієнтів під час тривалого перебування у стаціонарі, особливого значення набувають нозокоміальні штами коагулазонегативних стафілококів та ентерококів, а також *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*. Ці мікроорганізми відрізняються високою полівалентною резистентністю до антимікробних препаратів. Всі ці факти надають актуальності питанням вивчення видового спектру та чутливості до антибактеріальних препаратів збудників ГСУ у хворих на ТГП з метою оптимізації схем антибактеріальної терапії.

У первинному БП превалювала грам-позитивна флора (61,91%), яка була представлена *S. epidermidis* (23,81%), *Enterococcus* spp (14,29%) та *Streptococcus* pp (14,29%), а також *S. aureus* (9,52%). Грам-негативна флора була представлена *E. coli* (33,33%) та неферментуючими грам-негативними бактеріями (4,76%). У 56,25 % випадків росту аеробних мікроорганізмів на поживному середовищі виявлено не було.

У повторному БП спостерігалось домінування грам-негативної флори (68,82%), яка була представлена *E. coli* (20,43%), бактеріями роду *Klebsiella* (16,13%), неферментуючими грам-негативними бактеріями (9,68%), *P. aeruginosa* (8,60%). Грам-позитивна флора була представлена *S. aureus* (6,45%), *S. epidermidis* (11,83%) та бактеріями роду *Enterococcus* (12,90%). На відміну від первинного БП, росту аеробних мікроорганізмів на поживних середовищах не отримано лише у 8,16 % випадків.

Найбільша чутливість мікроорганізмів первинного БП спостерігалась до ванкоміцину (91,66 %), цефепіму (83,33 %), мінімальна - до амоксициліну (64,29 %), ципрофлоксацину (66,67 %).

Найвища чутливість грам-позитивної мікрофлори повторного БП відмічена до ванкоміцину (83,3%). До АБП, які діють на грам-негативну флору, яка превалює у повторному БП, спостерігається більш виражена резистентність. Так, чутливість до цефоперазону/сульбактаму становить 70,83%; до меропенему - 57,78%. Мінімальна чутливість відмічена до левофлоксацину (1,61%), амоксициліну (11,11%), цефуроксиму (14,29%).

Як виявилось, в переважній більшості випадків, гнійні ускладнення ТГП виникають пізніше часу забору первинного БП (перші 4-5 днів перебігу захворювання). Про це свідчать незначна варіабельність видового спектру та мала питома вага результатів дослідження біологічного матеріалу з концентрацією мікробних тіл, яка перевищує 10^5 КУО/мл, у посівах первинного БП.

Також у повторному БП пацієнтів з ГСУ спостерігається підвищення рівня антибіотикорезистентності мікрофлори в порівнянні з первинним БП. Відмічено низьку чутливість збудників до найбільш поширених груп антибактеріальних препаратів: пеніциліні, аміноглікозидів, фторхінолонів II покоління. Враховуючи полімікробний характер флори повторного БП, доцільним для лікування ГСУ при ТГП є препарати з широким спектром активності, направленим на грам-позитивну та грам-негативну флору: карбапенеми, захищені цефалоспорини, та фторхінолони III покоління.

При вирішенні питання об'єктивізація хірургічної тактики у хворих на ТГП в першу чергу нашу увагу привернула необхідність розробки способів прогнозування виникнення ГСУ у даного контингенту пацієнтів. При цьому в якості можливих предикторів виникнення ГСУ використовували параметри, різниця за якими при співставленні підгруп групи порівняння виявилася статистично значимою. Враховуючи наявність максимальної кількості таких відмінностей протягом 6-7 доби перебігу захворювання даний часовий проміжок було обрано в якості відправної точки для прогнозування виникнення ГСУ. Кожний з цих показників в подальшому був використаний в якості незалежної змінної в рівнянні одномірної логістичної регресії, в результаті чого виявилось, що 11 з них мали прогностичну значимість щодо розвитку ГСУ ($p < 0,05$).

Для визначення референтного значення, за яким можливо буде диференціювати пацієнтів з ГСУ та асептичним перебігом захворювання, для кожної змінної було застосовано функцію локально зважених найменших квадратів LOWESS. Після цього кожна змінна була трансформована у категоріальну в залежності від референтного рівня, характерного для розвитку ГСУ.

Отримані категоріальні змінні були використані в рівнянні множинної логістичної регресії, що дало змогу отримати для кожної з них відповідні коефіцієнти. До шкали включено одинадцять параметрів: температура тіла, ЧСС, кількість лейкоцитів в загальному аналізі крові, індекс маси тіла, наявність гострих рідинних ПП скупчень без секвестрів або гострих ПН рідинних скупчень з секвестрами, концентрація глюкози, наявність клінічних або рентгенологічних ознак тривалого порушення кишкового пасажу, наявність реактивного ексудативного плевриту.

Кожному критерію відповідає певна кількість балів від 1 до 4 (табл. 1). Мінімальна кількість балів становить 0; максимальна — 27. В залежності від набраної кожним конкретним пацієнтом кількості балів, його можна віднести до одної з трьох груп ризику виникнення ГСУ: до 8 балів (розвиток ГСУ маловірогідний — 0-15%); 8-15 балів (розвиток ГСУ можливий — 15-48%) та більше 15 балів (розвиток ГСУ вірогідний — більше 48%).

З метою оцінки якості моделі було побудовано її ROC-ламану. Площа під ROC-ламану складала 0,81 в основній групі та 0,84 у групі порівняння. Чутливість шкали для групи порівняння при референтному значенні більше 15 балів складала 62,5%; специфічність — 87,93%; для основної групи вищезначені показники становили 60,0% та 88,57% відповідно. На використання розробленого способу прогнозування виникнення гнійно-септичних ускладнень у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту отримано патент України на корисну модель №79514 від 25.04.13.

Розроблена шкала прогнозування виникнення ГСУ при ТГП дозволяє виділити три категорії пацієнтів, кожна з яких має різну вірогідність виникнення даного типу ускладнень. Базуючись на виявленій закономірності, наявності у пацієнта ПОН та ГРС а також даних щодо видового спектру і антибіотикочутливості

збудників ГСУ, було розроблено алгоритм диференційованої лікувальної тактики у пацієнтів з ТГП (рис. 1).

Таблиця 1

Шкала для прогнозування виникнення ГСУ у пацієнтів з ТГП

Змінна	Референтне значення	Бали
Температура тіла, град	> 38	4
Частота серцевих скорочень, уд/хв.	> 95	4
Кількість лейкоцитів кл/л	>16,0*10 ⁹	4
Індекс маси тіла, кг/м ²	> 30	2
Гострі рідинні скупчення без секвестрів	Наявність	2
Гострі рідинні скупчення з секвестрами	Наявність	4
Глікемія, ммоль/л	>10	1
Анорексія, здуття живота	Наявність	2
Рентгенологічні ознаки порушення кишкового пасажу	Наявність	4
Реактивний ексудативний плеврит	Наявність	2
Рецедивуючий реактивний ексудативний плеврит	Наявність	4
Вірогідність розвитку ГСУ	Кількість балів	
розвиток ГСУ маловірогідний (0-15%)	< 8	
розвиток ГСУ можливий (15-48%)	8-15	
розвиток ГСУ вірогідний (більше 48%)	> 15	

На першому етапі при наявності у пацієнта ПОН на момент госпіталізації проводиться агресивна інтенсивна терапія з протезуванням порушених функцій в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії з одночасним моніторингом панкреатогенного інфільтрату та рідинних скупчень. У випадках, коли у хворого з ПОН протягом 72 годин визначаються ознаки прогресування панкреатогенного інфільтрату та наявні асцит-перитоніт, гідроторакс, ПН або ПП рідинні скупчення, наявні показання до призначення антибактеріальних препаратів та дренивання рідинних скупчень.

На другому етапі протягом 6-7 доби з початку захворювання за допомогою розробленої шкали визначається вірогідність розвитку ГСУ. При цьому, якщо кількість балів становить 7 або менше, проводиться клініко-лабораторний та ультрасонографічний моніторинг без застосування інтервенційних заходів та призначення антибіотикотерапії. У випадках, коли сума балів при оцінці стану пацієнта з ТГП за запропонованою шкалою становить 15 та більше балів, лікувальна тактика полягає у негайному призначенні профільної антибіотикотерапії, при наявності гідротораксу, ПП або ПН рідинних скупчень, асцит-перитоніту визначаються показання до їх дренивання із застосуванням розробленого нами способу оцінки ефективності пункційно-дренуючих санаційних втручань в лікуванні інфікованого гострого панкреатиту (патент України на корисну модель №81583 від 10.07.13).

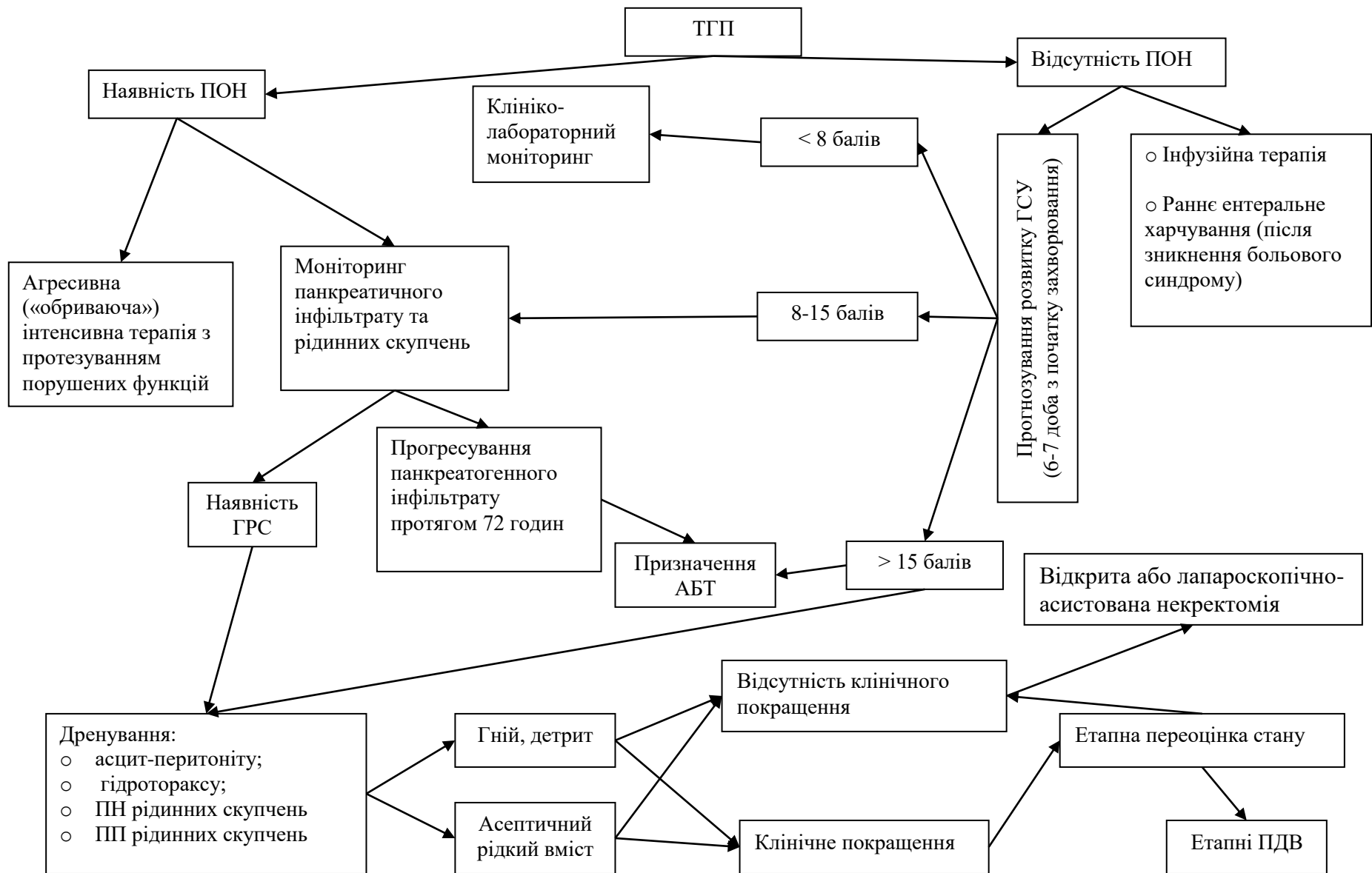


Рисунок 1. Алгоритм диференційованої хірургічної тактики у пацієнтів з ТГП

У випадку клінічного покращення після проведення малоінвазивного втручання показано проведення відкритої або лапароскопічно-асистованої некректомії. За умови покращення стану хворого проводиться етапна переоцінка його стану із виконанням ПДВ у разі необхідності.

При кількості балів 8-15 та наявності ГРС або панкреатогенного інфільтрату тактика лікування аналогічна такій, як при кількості балів більше 15. У разі, якщо вищезначені ускладнення ТГП відсутні, тактика ведення пацієнта аналогічна такій при 7 або менше балах за запропонованою шкалою.

Завдяки застосуванню вищенаведеного алгоритму лікування хворих з ТГП частота розвитку ГСУ знизилася на 18,6% ($p < 0,05$) та спостерігалось зниження рівня летальності до 11,11% ($p < 0,05$).

Таким чином, використання розробленого алгоритму диференційованої лікувальної тактики дозволило значимо знизити частоту розвитку ГСУ та рівень летальності при лікуванні пацієнтів з ТГП.

ВИСНОВКИ

Дисертаційне дослідження присвячено вирішенню конкретного науково-практичного завдання, що полягає в покращенні результатів лікування хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту шляхом прогнозування та профілактики розвитку гнійно-септичних ускладнень.

1. Гнійно-септичні ускладнення при тяжкому гострому панкреатиті характеризуються відсутністю превалювання певних патоморфологічних форм. Більшість (54,0%) гнійно-септичних ускладнень (гострі рідинні скупчення з нагноєнням, інфікований панкреонекроз) виникає протягом другого-третього тижня перебігу захворювання.

2. Комплексна оцінка показників температури тіла, частоти серцевих скорочень, кількості лейкоцитів, індексу маси тіла, рівня глікемії, наявності гострих рідинних скупчень, тривалих ознак порушення кишкового пасажу та реактивного ексудативного плевриту на 6-7 добу перебігу захворювання запропонованим способом дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати розвиток гнійно-септичних ускладнень у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом (чутливість — 62,5%; специфічність — 87,93%).

3. Жодна із проаналізованих загальноживаних багатокomпонентних прогностичних шкал не дозволяє прогнозувати розвиток гнійно-септичних ускладнень протягом перших двох тижнів захворювання, що пояснюється орієнтованістю даних шкал на прогнозування летального кінця або розвитку поліорганної недостатності.

4. Показники вродженого імунітету свідчать про наявність вірогідності виникнення гнійно-септичних ускладнень у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом, які є гомозиготами у локусі Arg753Gln TLR2 та у локусі Asp299Gly

TLR4, що є ознакою «гіперреактивного» типу імунної відповіді на наявність збудників інфекції.

5. Серед збудників гнійно-септичних ускладнень у хворих на тяжкий гострий панкреатит домінують *E.coli* (20,43%) та бактерії роду *Klebsiella* (16,13%). Антибактеріальними препаратами вибору при високій вірогідності виникнення гнійно-септичних ускладнень можуть вважатися препарати груп карбапенемів, захищених цефалоспоринів та фторхінолонів III покоління у відповідності до мікробіологічного паспорту хірургічних відділень.

6. Розробка алгоритму диференційованої хірургічної тактики на підставі бальної оцінки ризику виникнення гнійно-септичних ускладнень дозволяє поліпшити результати лікування пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом із зниженням частоти розвитку гнійно-септичних ускладнень на 18,6% ($p=0,048$; $\chi^2=3,91$), та зниженням рівня летальності до 11,11% ($p=0,048$; $\chi^2=3,90$).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Должковий С.В. Визначення лікувальної тактики при гострому тяжкому панкреатиті шляхом застосування інтегральних шкал оцінки тяжкості стану та ступеня поліорганної дисфункції / С.В. Должковий // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2011. — Т. 11, випуск 2 (34). — С. 170-173.

2. Шейко В.Д. Аналіз летальності при гострому тяжкому панкреатиті з позицій об'єктивізації тяжкості стану пацієнтів та ступеня поліорганної дисфункції / В.Д. Шейко, С.І. Панасенко, С.В. Должковий // Клінічна хірургія. — 2011. — № 7.— С. 25-27. (Дисертантом проведено пошук та аналіз наукових джерел згідно обраної теми дослідження, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

3. Должковий С.В. Оцінка ефективності шкали IPS для прогнозування гнійно-септичних ускладнень при гострому панкреатиті / С.В. Должковий // Харківська хірургічна школа. — 2012. — № 2 (53). — С. 10-13.

4. Должковий С.В. Комплексний підхід до прогнозування гнійно-септичних ускладнень при гострому панкреатиті / С.В. Должковий // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2012. — Т. 12, вип. 1-2 (37-38). — С. 91-93.

5. Шейко В.Д. Застосування динамічної оцінки клінічних параметрів з метою прогнозування розвитку гнійно-септичних ускладнень тяжкої форми гострого панкреатиту / В.Д. Шейко, С.В. Должковий, А.Г. Оганезян [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2013. — Т. 13, вип. 1 (41). — С. 195-197. (Дисертант розробив дизайн дослідження, провів аналіз наукових джерел згідно обраної теми, набір клінічного матеріалу, статистичний аналіз отриманих даних, брав участь у підготовці статті до друку).

6. Должковий С.В. Прогностична значимість реактивного плевриту у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту / С.В. Должковий // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2013. — Т. 13, вип. 2 (42). — С. 197-199.

7. Шейко В.Д. Ферментативная активность содержимого отграниченных жидкостных скоплений при тяжелом остром панкреатите как критерий динамики заболевания / В.Д. Шейко, А.Г. Оганезян, С.В. Должковий // Актуальные вопросы современной хирургии. - Красноярск, 2013. - С. 136-137. (Дисертант брав участь у наборі клінічного матеріалу, статистичній обробці, аналізі та узагальненні отриманих даних, написанні тексту статті та підготовці статті до друку).

8. Пат. 79514 Україна, МПК А 61 В 17/00. Спосіб прогнозування виникнення гнійно-септичних ускладнень у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту / Шейко В.Д., Должковий С.В., Оганезян А.Г.; заявники та патентовласники Шейко В.Д., Должковий С.В., Оганезян А.Г. — № u201212033; заявл. 19.10.2012; опубл. 25.04.2013, Бюл. № 8. (Дисертанту належить ідея способу, ним проведено розробку прогностичної шкали та її апробація під час лікування хворих на тяжкий гострий панкреатит, оформлення заявки на корисну модель).

9. Пат. 81583 Україна, МПК А 61 В 17/00 А 61 В 8/00. Спосіб оцінки ефективності пункційно-дренуючих санаційних втручань в лікуванні інфікованого гострого панкреатиту / Шейко В.Д., Оганезян А.Г., Должковий С.В.; заявники та патентовласники Шейко В.Д., Оганезян А.Г., Должковий С.В. — № u201213493; заявл. 26.11.2012; опубл. 10.07.2013, Бюл. № 13. (Дисертант брав участь в розробці прогностичної шкали, наборі клінічного матеріалу оформленні заявки на корисну модель).

10. Должковий С.В. Антибіотикочутливість та видовий спектр збудників гнійно-септичних ускладнень у хворих на гострий деструктивний панкреатит / С.В. Должковий // Медична наука – 2010: Всеукр. наук.-практ. конф. — Полтава, 2010. — С. 81.

11. Должковий С.В. Експерсія та поліморфізм TLR-4 у пацієнтів за тяжкої форми гострого панкреатиту / С.В. Должковий // Актуальні аспекти абдомінальної хірургії: Тези доповідей наук.-практ. конф., Київ, 15-16 листопада 2012 р. — Київ, 2012. — С. 19.

12. Должковий С.В. Генетично обумовлені особливості TLR-4 у пацієнтів з тяжкою формою гострого панкреатиту / С.В. Должковий, В.Д. Шейко, Л.Е. Весніна [та ін.] // Медична наука в практику охорони здоров'я: Всеукр. наук.-практ. конф. — Полтава, 2012. — С. 50. (Дисертант брав участь у розробці дизайну дослідження, проводив набір клінічного матеріалу, брав участь у статистичній обробці даних та аналізі отриманих результатів дослідження, підготував публікацію до друку).

АНОТАЦІЯ

Должковий С.В. Прогнозування та профілактика гнійно-септичних ускладнень у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія - Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Запоріжжя, 2014.

Дисертацію присвячено покращенню результатів лікування хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту шляхом прогнозування та профілактики розвитку ГСУ. З цією метою було проведено двоетапний аналіз перебігу ТПП у 143 пацієнтів.

На першому етапі шляхом співставлення пацієнтів групи порівняння з ГСУ (n=40) та асептичним перебігом захворювання (n=58) за низкою клінічних лабораторних та інструментальних показників, були виявлені основні критерії, які можна використовувати у якості предикторів розвитку ГСУ. В результаті цього було запропоновано спосіб прогнозування розвитку ГСУ у пацієнтів з ТПП, який із чутливістю у 62,5 % та специфічністю у 87,93 % дозволяє з прогнозувати розвиток цієї категорії ускладнень.

Базуючись на виявленій закономірності, наявності у пацієнта ПОН та ГРС а також даних щодо видового спектру і антибіотикочутливості збудників ГСУ, було розроблено алгоритм диференційованої хірургічної тактики, який було використано при лікуванні 45 пацієнтів основної групи. Завдяки застосуванню даного алгоритму частота розвитку ГСУ загалом знизилася на 18,6 %; та спостерігалось зниження рівня летальності до 11,11 % ($p < 0,05$).

Ключові слова: тяжка форма гострого панкреатиту, гнійно-септичні ускладнення, прогнозування, профілактика.

АННОТАЦИЯ

Должковой С.В. Прогнозирование и профилактика гнойно-септических осложнений у пациентов с тяжелой формой острого панкреатита – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия – Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины», Запорожье, 2014.

Диссертация посвящена улучшению результатов лечения больных с тяжелой формой острого панкреатита путем прогнозирования и профилактики развития гнойно-септических осложнений (ГСО). С этой целью был проведен двухэтапный про- и ретроспективный анализ течения тяжелого острого панкреатита (ТОП) у 143 пациентов.

На первом этапе исследования для выявления основных критериев, которые значимо коррелируют с развитием ГСО при дальнейшем течении заболевания ретроспективно проанализировано истории болезни 98 пациентов (группа сравнения) с разделением их на 2 подгруппы. В первую подгруппу (n=40) были

включены пациенты с ГСО; во вторую (n=58) – больные с асептическим течением заболевания.

При проведении второго этапа исследования изучены особенности течения ТОП у 45 пациентов (основная группа), тактика лечения которых была изменена с учетом данных, полученных на первом этапе. После этого было проведено сопоставление результатов лечения больных группы сравнения, при ведении которых использовались традиционные тактические подходы, и пациентов основной группы.

Сопоставление данных объективного обследования, показателей лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов с ГСО и асептическим течением заболевания, включенных в группу сравнения, позволило выделить наиболее значимые из них и разработать прогностическую модель возникновения ГСО у пациентов с ТОП. В шкалу включено одиннадцать параметров, каждому из которых параметру соответствует определенное количество баллов от 1 до 4.

В зависимости от набранного при оценке состояния пациента количества баллов, его можно отнести к одной из трех групп риска развития ГСО: до 8 баллов (развитие ГСО маловероятно – 0 5-15 %); 8-15 баллов (развитие ГСО возможно – 15 %-48 %) и более 15 баллов (развитие ГСО ожидаемо – более 48 %).

Основываясь на разработанной шкале балльной оценки риска развития ГСО, наличия у пациента полиорганной недостаточности и острых жидкостных скоплений а также данных о видовом спектре и антибиотикочувствительности возбудителей ГСО, был разработан алгоритм дифференцированной хирургической тактики у пациентов с ТОП, благодаря использованию которого частота развития ГСО снизилась на 18,6 %, а также наблюдалось снижение уровня летальности до 11,11 % (p<0,05).

Ключевые слова: тяжелая форма острого панкреатита, гнойно-септические осложнения, прогнозирование, профилактика.

SUMMARY

Dolzhkovyy S.V. Prognostication and prophylaxis of purulent and septic complications among patients with severe acute pancreatitis. Manuscript.

Dissertation on the receipt of scientific degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.03 - surgery - State Institution “Zaporizhia medical academy of post-graduate education ministry of health of Ukraine”, Zaporizhia, 2014.

The dissertation is dedicated to the improvement of the patients' with severe acute pancreatitis (SAP) results of treatment with the help of prognostication and prophylaxis of purulent and septic complications' (PSC) development. Analysis of clinical course of 143 patients with SAP was made to obtain this aim. The study consisted of two stages. On the first (retrospective) stage the most significant predictors of PSC development were found out with the help of comparison of 40 patients with PSC and 58 patients with aseptic course of SAP. The multiple scoring system for predicting the development of PSC that

consisted of 11 clinical, laboratorial and instrumental indexes was proposed. It can predict the development of PSC with sensitivity of 62,5 % and specificity of 87,93 %. After that the algorithm of differential surgical tactics of patients' with SAP treatment was proposed. On the second (prospective) stage the algorithm was used in the process of treatment of 45 patients with SAP. As a result the frequency of PSC was reduced on 18,6 % and the level of lethality was reduced to 11,11 % ($p < 0,05$).

Key words: severe acute pancreatitis, purulent complications, septic complications, prognostication, prophylaxis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БП	- бактеріальний пасаж
ГРС	- гострі рідинні скупчення
ГСУ	- гнійно-септичні ускладнення
КУО	- колонієутворюючі одиниці
МНПК	- мононуклеари периферійної крові
ПДВ	- пункційно-дренуючі втручання
ПН	- післянекротичні
ПОН	- поліоргана недостатність
ПП	- парапанкреатичні
ТГП	- тяжкий гострий панкреатит
ЧСС	- частота серцевих скорочень
TLR	- Toll-подібні рецептори
TLR2	- Toll-подібний рецептор 2 типу
TLR4	- Toll-подібний рецептор 4 типу