

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Чанцев Віктор Анатолійович

УДК: 616.37-002-036.11-089 (043.3)

**ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ  
БІЛІАРНИЙ ПАНКРЕАТИТ**

(клініко-експериментальне дослідження)

14.01.03 – хірургія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у медичному інституті Сумського державного університету.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор  
**Леонов Василь Васильович,**  
медичний інститут Сумського державного університету МОН України,  
завідувач кафедри хірургії з дитячою хірургією з курсом урології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**Мамчич Володимир Іванович,**  
Національна медична академія післядипломної  
освіти імені П.Л. Шупіка МОЗ України,  
професор кафедри хірургії та проктології;

доктор медичних наук, професор  
**Тарабан Ігор Анатолійович,**  
Харківський національний медичний університет МОЗ України,  
професор кафедри хірургії №1.

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_р. о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України за адресою: 61022, м. Харків, проспект Леніна, 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, проспект Леніна, 4).

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014р.

Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради, д.мед.н., професор

О.В. Мерцалова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Частота розвитку гострого панкреатиту (ГП) у світі коливається від 20 до 120 на 100 000 населення (Dahl B., 2011; Vakman Y., 2012). За даними автопсій, в США поширеність ГП складає в середньому 0,5%, а смертність від нього – близько 1,5:100 000 на рік (щорічно від панкреатиту гине близько 4000 чоловік) (Levy P., 2007). В Україні захворюваність на ГП – 46-67 на 10 000 населення, 80% мають визначену біліарну або алкогольну етіологію (Русин В. І., 2011; Сипливий В. О., 2011; Шевчук І. М., 2012; Березницький Я. С., 2012). ГП складає від 8 до 12% у структурі нозологічних форм екстреної абдомінальної хірургії, займає за частотою 4 місце, а в світі впродовж останніх 20 років ГП залишається на третьому (Копчак А. В., 2012; Дронов О. І., 2013). У структурі невідкладної абдомінальної хірургічної патології панкреатит виходить на лідируючі позиції. Смертність від гострого панкреатиту складає 2,08 на 1000 чол. населення, післяопераційна летальність досягає 23-45% (Бойко В. В., 2009, Лупальцов В. І., Тамм Т. І., 2012). У хворих летальність при панкреонекрозі досягає 20-45% (Haney J. C. і співавт., 2007; Lankisch P. G. і співавт., 2010). На ці цифри впливає середній вік та рівень вживання алкоголю у популяції (Андрющенко В. П., Бобров О. Е., 2011, Криворучко І. А., Тарабан І. А., 2014).

Головна роль у розвитку гострого панкреатиту належить цитокінам. Доведено участь таких цитокінів, як ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  (прозапальні), ІЛ-4, ІЛ-10, (протизапальні) і інших у розвитку та прогресуванні захворювання, а також у формуванні ускладнень (Винокурова Л. В., 2003, Мамчич В. І., 2011).

Вивчення геному людини призвело до якісно нового етапу медичної науки – передбачувальної медицини, основу якої складає ідентифікація головних генів-модифікаторів в генній сітці та пошук асоціації поліморфізму таких генів з даними захворюваннями, що в свою чергу дозволяє прогнозувати ступінь ризику розвитку, перебіг, важкість захворювання. Наявність спадкової схильності при ГП беззаперечна. Хоча на разі детальних досліджень спадкових факторів ГП мало, особливо в Україні (Маєв І. В., 2010, Наумов А. В., 2011).

Відомі системи прогнозування перебігу ГП мають певні недоліки, для їх використання необхідно проводити складні дослідження, що не завжди можливо в умовах надання невідкладної хірургічної допомоги. Тому є необхідність у подальшому удосконаленні методів прогнозування перебігу захворювання та виникнення ускладнень ГП, зокрема біліарного генезу (Сипливий В. О., 2004, Ranson, B., 2007, Berger H., 2011).

Одним із методів оцінки стану біологічних процесів на молекулярному рівні, за допомогою якого можна швидко отримати об'єктивну інформацію про зміни окисно-відновних процесів у клітинах, є редокс-метрія. Вимірювання змін редокс-потенціалу підшлункової залози (ПЗ) визнається об'єктивним методом, бо свідчить перш за все про стан дихальних ферментних систем, які забезпечують клітини енергією (Кононенко М. Г., Даниленко І. А., 2010).

Таким чином актуальність теми вказує на необхідність проведення наукових досліджень, спрямованих на уточнення особливостей тактики хірургічного лікування хворих на гострий біліарний панкреатит (ГБП), вивчення спадкових

чинників, таких як, поліморфізму генів запальних цитокінів, із розробкою діагностичного та лікувального алгоритму.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості тактики та хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит» (державна реєстрація №0110U007571) медичного інституту Сумського державного університету.

**Мета дослідження.** Покращити результати лікування хворих на гострий біліарний панкреатит шляхом розробки діагностично-лікувального алгоритму, впроваджуючи визначення поліморфізму генів запальних цитокінів та основних прогностичних коефіцієнтів.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити в динаміці морфологічні зміни в підшлунковій залозі, печінці у щурів з модельованим гострим біліарним панкреатитом.

2. Оцінити за допомогою редоксометрії динаміку перебігу окислювально-відновлювальних процесів в підшлунковій залозі, печінці у щурів з модельованим гострим біліарним панкреатитом.

3. Визначити діагностичну цінність поліморфізму генів прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на гострий біліарний панкреатит.

4. Встановити прогностичну цінність основних факторів важкого перебігу гострого біліарного панкреатиту.

5. Розробити алгоритм тактики лікування хворих на гострий біліарний панкреатит з урахуванням діагностичної цінності поліморфізму генів прозапальних та протизапальних цитокінів і прогностичного коефіцієнту, провести аналіз впровадженого діагностично-лікувального алгоритму.

**Об'єкт дослідження** - гострий біліарний панкреатит.

**Предмет дослідження** - тактика хірургічного лікування у хворих на ГБП, поліморфізм генів запальних цитокінів у хворих на ГБП, окислювально-відновлювальні процеси підшлункової залози (ПЗ), печінки при модельованому гострому біліарному панкреатиті.

**Методи дослідження:** клінічний, інструментальний, лабораторний, експериментальний, морфологічний, генетичний, статистико-аналітичний.

**Наукова новизна.** В умовах експерименту модельованого ГБП уточнені наукові дані, щодо динаміки морфологічних змін в ПЗ. Визначено, що значні зміни в печінці та ПЗ виникають вже через 6 годин від початку експерименту та послідовно становлять три періоди з переважанням набрякових (до 6 год), геморагічних (до 12 годин) і некротичних змін (після 24 годин), підтверджено достовірне зниження редокс-потенціалу в паренхімі печінки після моделювання гострого біліарного панкреатиту

На підставі комплексного клінічного дослідження доповнено наукові дані про діагностичну цінність визначення поліморфізму генів запальних цитокінів у хворих на ГП. Достовірно встановлено зв'язок поліморфізму генів запальних цитокінів з причинами та перебігом ГП. При аналізі генотипів ІЛ-10 С-592А (rs 1800872) у групах пацієнтів хворих на гострий біліарний та аліментарний панкреатити, зафіксовано достовірно ( $p < 0,05$ ) менша 26,8% частота носіїв гетерозиготного алелю (генотип С/А) серед осіб з ГБП, на противагу 45,5% у пацієнтів з аліментарними

причинами. Встановлено достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищену частоту носіїв гетерозиготного алелю (генотип А/Т) серед осіб з деструктивними формами ГП 57,7% та зменшення частоти цього генотипу у хворих на набрякову форму ГП 42,2%, що може вказувати на прогностичний зв'язок генотипу А/Т з деструкцією підшлункової залози.

Розширено наукові поняття про те, що застосування розробленої бальної оцінки прогностичних факторів ризику розвитку гострого деструктивного біліарного панкреатиту та діагностично-лікувального алгоритму з використанням результатів визначення поліморфізму генів ІЛ-8 і ІЛ-10 ефективно сприяє поліпшенню результатів лікування хворих на ГБП.

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі отриманих показників основних чинників ризику ГБП, параметрів прогностичного коефіцієнту для вибору тактики лікування, а також спадкових показників – поліморфізму генів запальних цитокінів був розроблений діагностично-лікувальний алгоритм, що дало змогу скоротити терміни перебування у стаціонарі, збільшити оперативну активність, при цьому летальних завершень не було у КУ СМКЛ №5.

Запропоновано та застосовано у клінічній практиці спосіб корекції ентеральної недостатності при гострому деструктивному панкреатиті (патент України № 66586 від 10.01.2012); Спосіб хірургічного лікування хворих на післянекротичні кісти підшлункової залози (патент України № 66587 від 10.01.2012); Спосіб подвійного лапароскопічно-асистованого зовнішнього дренивання псевдокіст підшлункової залози (марсупілізація) великих розмірів (патент України № 66585 від 10.01.2012).

Матеріали дисертації впроваджено в практику лікувальних закладів м. Суми та області (хірургічного відділення КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня», КУ «Сумська МКЛ №5», КЗ Сумська клінічна центральна районна лікарня, КУ Путивльська ЦРЛ).

Основні положення дисертаційного дослідження внесені до навчальної програми на кафедрі хірургії з дитячою хірургією з курсом урології медичного інституту Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно провів патентний пошук, аналіз літературних джерел, разом із керівником сформулював мету і завдання дослідження. Самостійно провів аналіз архівного матеріалу і порівняльну оцінку клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження хворих на ГБП. Особисто зібрав матеріал для проведення генетичних досліджень у 100 хворих, провів обстеження хворих, інтерпретував отримані дані. Частина оперативних втручань виконана за безпосередньої участі здобувача. Виконав статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію результатів.

**Апробація роботи.** Основні положення дисертаційної роботи були представлені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю в доповідях і публікаціях: науково-практичної міжнародної конференції «Гепатопанкреатодуоденальний альянс – фізіологія, патологія, клінічні прояви, шляхи корекції» (Ужгород, 2011); науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання клінічної медицини» (Суми, 2011); науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, присвяченої 20-річчю заснування медичного інституту СумДУ

«Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (Суми, 2012); науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 2012-2013); науково-практичної конференції лікарів Росії «Актуальные проблемы современной хирургии» (Тверь, 2012).

**Публікації:** За темою дисертації опубліковано 15 робіт: 6 – у фахових виданнях, затверджених МОН України, 1 – у міжнародному фаховому журналі, що реферується базою SCOPUS, 5 – у матеріалах і тезах конференцій та з'їздів, отримано 3 патенти України.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 171 сторінці машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Робота ілюстрована 12 рисунками, містить 51 таблицю. Список літератури налічує 256 джерел, із них 100 – іноземних авторів.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи досліджень.** Дисертаційна робота є комплексним клініко-експериментальним дослідженням і виконана у відділеннях клінічної бази кафедри хірургії з дитячою хірургією з курсом урології медичного інституту Сумського державного університету.

В експерименті 30 лабораторних білих щурів лінії “Vistar” вагою 200-230 г. були розподілені на контрольну – 6 тварин та 2 дослідні групи – по 12 тварин у кожній групі.

Під час дослідження лабораторних тварин утримували відповідно до правил, прийнятих Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин, яких використовують для експерименту і наукових завдань (Страсбург, 1986), «Загальних етичних правил експериментів над тваринами», затверджених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Експериментальним тваринам під комбінованим внутрішньовенним наркозом виконували лапаротомію. У першій дослідній групі експериментальних тварин проводили перев'язку біліопанкреатичної протоки прошивною лігатурою. Після цього безпосередньо у товщу тканин ПЗ на всьому її протязі ін'єкційним шляхом вводили медичну жовч. Для цього виконували 4-5 тонкоголкових ін'єкцій вказаного розчину у паренхіму всіх відділів підшлункової залози з розрахунку 0,4-0,5 мл/кг. Черевна порожнина зашивалася наглухо.

У другій дослідній групі експериментальних тварин у товщу тканин ПЗ на всьому її протязі ін'єкційним шляхом вводили медичну жовч.

У контрольній групі експериментальних тварин виконували лише лапаротомію.

Даний спосіб гострого панкреатиту має своє обґрунтування. Виділення біліопанкреатичної протоки та її повна перев'язка прошивною лігатурою забезпечує адекватне відтворення довготривалої внутрішньопротокової гіпертензії. Введення розчину медичної жовчі у паренхіму всіх відділів підшлункової залози забезпечує раннє відтворення тотального аутокаталітичного ураження її тканин. Поєднане використання перев'язки біліопанкреатичної протоки та ін'єкційного

інтрапанкреатичного введення медичної жовчі забезпечує ініціацію гострого панкреатиту, шляхом одночасного поєданого впливу на підшлункову залозу найбільш поширених етіологічних чинників.

Для реєстрації редокс-потенціалів застосовували рН-метр із функцією редоксметрії рН 150 МІ. Визначали редокс-потенціал на 6, 12, 24 години.

Морфофункціональний стан органів вивчали за допомогою гістологічного методу дослідження. Для гістологічного дослідження забирали ПЗ, печінку, фіксували її в 10% розчині нейтрального формаліну впродовж 24 годин. Проводку і виготовлення парафінових блоків здійснювали за загальноприйнятою методикою. На санному мікротомі МС-2 виконувалися парафінові серійні зрізи товщиною 7-9 мкм, що відповідали поперечному зрізу ПЗ, забарвлювали гематоксилін-еозином.

У клінічному розділі дослідження виконано аналіз 212 клінічних випадків ГБП, які лікувалися в КУ СМКЛ №5. З них 134 – клінічні випадки на ГБП, склали групу порівняння (ретроспективна) і були взяті з архівного матеріалу, а 78 пацієнтів з ГБП склали основну групу (проспективна) та були нами куrowані (таблиця 1).

Таблиця 1.

Розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння за статтю та віком

Вік, роки	Група порівняння (ретроспективна)			Основна група (проспективна)		
	Чоловіки	Жінки	Всього	Чоловіки	Жінки	Всього
18 - 30	1(0,7%)	3(2,2%)	4(3,0%)		2(2,6%)	2(2,6%)
31 – 40	3(2,2%)	2(1,5%)	5(3,7%)	2(2,6%)	1(1,3%)	3(3,8%)
41 – 50	6(4,5%)	12(9,0%)	18(13,5%)	2(2,6%)	7(9,0%)	9(11,5%)
51 – 60	14(10,4%)	15(11,2%)	29(21,6%)	7(9,0%)	10(12,8%)	17(21,8%)
61 – 70	17(12,7%)	16(12,0%)	33(24,6%)	9(11,5%)	9(11,5%)	18(23,1%)
71 – 80	5(3,7%)	21(15,7%)	26(19,4%)	3(3,8%)	15(19,2%)	18(23,1%)
81 та більше	4(3,0%)	15(11,2%)	19(14,2%)	2(2,6%)	9(11,5%)	11(14,1%)
Всього	50 (37,3%)	84 (62,7%)	134 (100%)	25 (32,1%)	53 (67,9%)	78 (100%)

Характер операцій при ГБП у пацієнтів групи порівняння (ретроспективна) та основної групи (проспективна) та їх результати наведено у таблиці 2.

Лабораторні методи включали загальноприйняті аналізи крові та сечі, визначення діастази сечі, біохімічні методи визначення білка крові, глюкози, АЛАТ, АсАТ, лужної фосфатази, сечовини, креатиніну, білірубінів.

Ступінь вираженості ендогенної інтоксикації визначали за допомогою лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), який розраховувався за формулою Кальф-Каліфа і за сучасними уявленнями відображав гостроту запалення в організмі і реакцію на ендогенну інтоксикацію.

Таблиця 2

## Характер операцій при гострому біліарному панкреатиті

Показник	Група порівняння (ретроспективна)		Основна група (проспективна)	
	абс. число	%	абс. число	%
З них з деструктивним панкреатитом	31	100	22	100
Оперовано всього з деструктивним панкреатитом	4	12,9	9	40,9
Холецистектомія та зовнішнє дренування загальної жовчної протоки	4	12,9	4	18,2
Холецистостомія	-	-	5	22,7
А) з мінідоступу			3	
Б) лапароскопічна			2	
Померли після операції	2	6,4	0	0

УЗД виконували на сканері НОМОВ-ЕХЕСТРОНІХ NS-2000. Дослідження проводили під час первинного огляду на 3-тю, 7-му та 14-ту добу після госпіталізації, а також за клінічними показаннями. Вивчали розміри, структуру ПЗ, наявність ділянок некрозу та обмежених рідинних утворень в ПЗ та заочеревинній жировій клітковині, виявляли вільну рідину у чепцевій сумці та черевній порожнині, з'ясовували стан протокової системи ПЗ та біліарного тракту.

ФГДС виконували відеогастродуоденоскопом фірми PENTAX ERH-100p хворим з механічною жовтяницею та диспепсичними розладами.

Для виконання лапароскопії використовували набір інструментів фірми «Ендомедіум».

З метою вивчення генетичного матеріалу були відібрані проби для визначення поліморфізму генів прозапального цитокіну ІЛ-8 та протизапального ІЛ-10 у 200 осіб. З них 100 пацієнтів з ГП, що перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «СМКЛ №5», склали основну групу та 100 практично здорових осіб, без панкреатиту в анамнезі – контрольну групу.



Серед пацієнтів основної групи було 59 (59%) чоловіків і 41 (41%) жінка віком від 18 до 83 років. За ступенем важкості та оперативною активністю хворі умовно поділені на 3 групи:

- перша – 74 (74%) пацієнти з неважким панкреатитом (набрякова форма),
- друга – 15 (15%) пацієнти з некротичною формою не оперовані (важкий панкреатит),
- третья – 11 (11%) пацієнти з некротичною формою оперовані (важкий панкреатит).

Поліморфізм промотору гена ІЛ-8 А-251Т (rs 4073) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (PCR) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Для цього ампліфікували ділянку промотора вказаного гена за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5' АТТGGCTGGCTТАТСТТС 3' і зворотного (antisense) – 5' TTCCTGGCTCTTGTCСТА 3'. Праймери було синтезовано фірмою “Metabion” (Німеччина). Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора ("Біоком", Росія).

Поліморфізм промотора гена ІЛ-10 С-592А (rs 1800872) визначали тим же методом з використанням пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5' TGGTGTACAGTAGGGTGAGGAA 3' і зворотного (antisense) – 5' CCTTAGGTCTCTGGGCCTTAGT 3'.

Статистична обробка кількісних характеристик даних виконана з використанням середнього показника та середньої похибки середнього показника; середньоквадратичне відхилення обчислювали на проміжних етапах. Дані представлені у вигляді  $M \pm m$ .

Визначення статистичної суттєвості різниці отриманих даних проводили після перевірки нормальності розподілу результатів у групах, що порівнювалися. Різницю вважали достовірною за умови  $p < 0,05$ . Достовірність розходження експериментальних і контрольних даних оцінювали за критеріями Ст'юдента, Фішера.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дисертаційній роботі експериментально обґрунтовано і теоретично узагальнено результати вивчення ефективності застосування діагностично-лікувального алгоритму у комплексному лікуванні хворих на гострий біліарний панкреатит.

Експериментальний розділ дослідження був спрямований на вивчення морфологічних змін в паренхімі ПЗ та в печінці в динаміці прогресування експериментального ГБП у щурів.

Нами встановлено, що у процесі розвитку модельованого ГБП морфологічні зміни в ПЗ виникають вже через 6 годин після початку експерименту.

На гістограмі через 6 годин зафіксовано: набряк ацинозних та острівцевих клітин з ознаками значних морфологічних змін окремих елементів чи їх комплексів; збільшення кількості екзокринних панкреатоцитів з пікнотичними ядрами; без'ядерні клітини; дрібні запальні змішаноклітинні інфільтрати; у

кровоносних судинах явища застою, сладжування, мікротромбування; набряк інтерстиційної тканини, з поодинокими лейкоцитарними інфільтратами.

Після 12 годин спостереження переважна частина паренхіми ПЗ, зокрема більшість панкреатичних островців, характеризувалися набряком строми, повнокрів'ям судин, порушенням типової структури – клітини розташовані без чіткого порядку. Окремі островці зберігали свою типову структуру сферичної форми з чіткими межами. Клітинні елементи таких островців розташовувались у вигляді переплєтених між собою тяжів, які створювали враження сітчастості будови. У тканині ПЗ також виявлені поширені ділянки крововиливів, накопичення еритроцитів, ознаки порушення мікроциркуляції.

При мікроскопічному дослідженні ПЗ після 24 годин експерименту на переважній площі, чітка часточкова будова паренхіми відсутня. Спостерігали набряк частини екзокринних клітин з морфологічними змінами різного ступеню – зустрічались ділянки стеатонекрозів, без'ядерні клітини, відмічалась балонна дистрофія поодиноких ацинозних клітин, серед яких були клітини з пікнотично зміненими ядрами, ацинарні клітини без видимих змін. У стромальному компоненті ПЗ виявляється виражений набряк та розволокнення строми, повнокров'я судин, поширені крововиливи.

У ході гістологічного дослідження тканини печінки після 6 годин моделювання ГБП виявлено, що мікроархітектоніка органу, в цілому, збережена, незважаючи на помірний набряк печінкової паренхіми, який проявляється розширенням простору Діссе. Помітна незначна дисконкомплексація печінкових балок, невелика кількість двоядерних гепатоцитів. У портальних трактах виявляється помірна лімфо-лейкоцитарна інфільтрація.

Через 12 годин гістологічна структура печінки порушена більш значно: печінкові балки дисконкомплексовані набряком паренхіми, у розширених портальних трактах та перипортальній ділянці наявні запальні мікроінфільтрати лейколімфоцитарного складу. Гепатоцити в перипортальних ділянках знаходяться у стані помірної жирової (переважно дрібнокраплинної) і гідропічної дистрофії. Запальний інфільтрат у поодиноких випадках має поширення у порто-портальному напрямі. Наявні внутрішньочасточкові запальні інфільтрати і фокальні некрози. Виявлялася помірна кількість двоядерних гепатоцитів.

Після 24 годин дослідження в портальних трактах наявна помірна вогнищева змішана лімфо-лейкоцитарна інфільтрація. Печінкова паренхіма у перипортальній ділянці ушкоджена помірною лімфоцитарною інфільтрацією, проявами набряку, виявляються вогнища некрозів, за типом ступінчастих. В портальних трактах спостерігаються деструкція жовчних протоків, ендотелій портальних судин з дистрофічними змінами, набряком, десквамацією. Портальні судини розширені. Запальний інфільтрат має внутрішньочасточкову та порто-портальну локалізацію. Відносно попереднього терміну спостереження збільшилася кількість двоядерних гепатоцитів.

Опираючись на морфологічні патологічні зміни в підшлунковій залозі у щурів з моделювання ГБП ми зазначили, що у процесі розвитку модельованого гострого панкреатиту послідовно можна виділити періоди: до 6 годин з

переважанням набрякових, до 12 годин - геморагічних та після 24 годин - некротичних змін.

При вимірюванні редокс-потенціалу паренхіми підшлункової залози, вже через 6 годин після введення жовчі в паренхіму спостерігали достовірне зниження значення в порівнянні з вихідним ( $-73,2 \pm 0,5$  мВ): через 6 годин – до  $-78,2 \pm 0,6$  мВ ( $p < 0,001$ ), через 12 годин – до  $-78,8 \pm 0,7$  мВ ( $p < 0,001$ ), через 24 години – до  $-79,7 \pm 0,6$  мВ ( $p < 0,001$ ).

В паренхімі печінки після введення жовчі у паренхіму ПЗ також спостерігали достовірне зниження значення редокс-потенціалу в порівнянні з вихідним ( $-64,4 \pm 0,2$  мВ): через 6 годин – до  $-75,2 \pm 0,5$  мВ ( $p < 0,001$ ), через 12 годин – до  $-76,2 \pm 0,5$  мВ ( $p < 0,001$ ), через 24 години – до  $-78,2 \pm 0,6$  мВ ( $p < 0,001$ ).

Отримані дані експериментального дослідження підтверджують рекомендації авторів про якнайшвидшу корекцію перешкод для жовчевідтоку пацієнтам з біліарним панкреатитом.

Генетичний розділ. Нами проведено аналіз поліморфізмів генів ІЛ-8 А-251Т (rs 4073) та ІЛ-10 С-592А (rs 1800872) у хворих на ГП.

При аналізі частот алельних варіантів гену цитокіну ІЛ-8 А-251Т визначено, що алель Т/Т складала 37%, алель А/Т – 47%, алель А/А – 16%. Зафіксовано достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищену частоту носіїв гетерозиготного алелю (генотип А/Т) серед осіб з деструктивними формами ГП (57,7%) та зменшення частоти цього генотипу у хворих на набрякову форму ГП (42,2%), що може вказувати на прогностичний зв'язок генотипу А/Т з деструкцією підшлункової залози. Спостерігається достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищена частота носіїв гомозиготи за алелем Т/Т серед осіб з деструктивними формами ГП, у яких виникли показання до оперативного лікування (54,5%) та зменшення частоти цього генотипу у хворих без показань до оперативного лікування (20,0%). Серед хворих на деструктивну форму ГП, у яких не було показань до оперативного лікування (73,3%), частота гетерозиготної алелі А/Т достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувала показник у оперованих хворих (36,4%). Це може вказувати на прогностичний зв'язок генотипу А/Т з успіхом консервативного лікування пацієнтів з гострим деструктивним панкреатитом.

Результати дослідження поліморфізму гену ІЛ-10 С-592А демонструють, що генотип С/С зустрічався у 63,0 % хворих на ГП, генотип С/А – 32,0%, генотип А/А – 4,0%. В ході дослідження встановлено, що серед осіб з деструктивними формами ГП, носії мінорного алелю А/А взагалі відсутні у порівнянні з набряковою формою, що може вказувати на протекторний вплив генотипу А/А щодо розвитку некрозу.

При аналізі генотипів ІЛ-10 С-592А (rs 1800872) у групах пацієнтів хворих на гострий біліарний та аліментарний панкреатити, зафіксовано достовірно ( $p < 0,05$ ) менша частота носіїв гетерозиготного алелю (генотип С/А) 26,8% на противагу аліментарному – 45,5%.

Клінічний розділ. Завдяки проведеним дослідженням нами запропоновано зручну у використанні бальну оцінку прогностичних факторів ризику розвитку гострого деструктивного біліарного панкреатиту.

Рангову (бальну) оцінку прогностичним факторам надано з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Для зручності розрахунків значенню коефіцієнту

кореляції в діапазоні від -0,2 до -0,9 було присвоєно 1 бал, значенню коефіцієнту кореляції в діапазоні від -1,0 до -1,9 присвоєно 2 бали, значенню коефіцієнту кореляції в діапазоні від -2,0 присвоєно 3 бали (таблиця 3).

Таблиця 3

## Бальна оцінка факторів ризику деструктивного ГБП

Фактор		Коефіцієнт кореляції Пірсона	Бали
назва	значення		
ШОЕ	> 20 мм год.	-2,54	3
Діастаза сечі	> 128 ОД	-2,896	3
Ділянки підшлункової залози різної ехогенності під час УЗД	+	-2,714	3
Білірубін	> 60 мкмоль/л	-2,412	3
ЛШ	> 2,0	-1.10	2
алкогольна залежність	+	-1.10	2
нікотинозалежність	+	-1,00	2
Цукор крові	> 5,5 ммоль/л	-1,541	2
Вільна рідина в черевній порожнині	+	-1,330	2
Креатинін	> 97 мкмоль/л	-0,746	1
Сечовина	> 6 ммоль/л	-0,715	1

Проведений аналіз впливу зазначених факторів ризику на перебіг ГБП виявив наступну залежність між важкістю ГБП та сумою балів вищезазначених прогностичних факторів у групі порівняння (ретроспективна) (таблиця 4).

При значенні суми прогностичних факторів, до 10 включно, ми спостерігали лише набрякову форму ГБП з абортивним перебігом та хорошою ефективністю базисної протипанкреатитної терапії. Прогноз у цій групі хворих ми вважали сприятливим.

При значенні суми прогностичних факторів від 11 до 17 у пацієнтів діагностували як набрякову, так і некротичну форму ГБП. Слід зауважити, що в даній групі показань до оперативного лікування не виявляли, всі хворі одужали. Прогноз в цій групі хворих ми вважали невизначеним.

Таблиця 4

Частота розвитку гострого деструктивного біліарного панкреатиту в залежності від суми балів прогностичних факторів.

Форма ГБП	Сума балів						Разом
	≤ 10		11 - 17		18 - 24		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Набрякова форма	89	86,4	14	13,6	-	-	103
Деструктивна Форма	-	-	10	32,3	21	67,7	31
Всього	89	66,4	24	17,9	21	15,7	134

При значенні суми прогностичних факторів від 18 до 24 у всіх хворих розвився гострий деструктивний біліарний панкреатит, 4 пацієнти були оперовані, з них 2 (50%) померли. Прогноз у цій групі хворих ми вважали несприятливим.

У залежності від суми балів виділені прогностичні групи: сприятливий прогноз (до 10 балів включно), невизначений прогноз (від 11 до 17 балів), несприятливий прогноз (18 – 24 бали).

Нами розроблено та впроваджено наступний алгоритм у виявлених групах ризику з урахуванням поліморфізму генів ІЛ-8 А-251Т та ІЛ-10 С-592А у хворих на ГБП (рис.1).

При сприятливому прогнозі (до 10 балів включно) всім хворим проведено базисну консервативну протипанкреатитну терапію: інфузійна терапія, ненаркотичні анальгетики, спазмолітики, антиоксиданти, блокатори панкреатичної секреції, антибактеріальні перепарити, блокатор цитокінової агресії, стимулятори моторики кишківника. Корекцію біліарної патології виконували в плановому порядку в середньому через 4 тижні після завершення нападу ГБП.

В групі невизначеного прогнозу (від 11 до 17 балів) кожного хворого розцінювали як пацієнта з потенційно деструктивним панкреатитом. Консервативну терапію призначали одразу - як при важкому панкреатиті, лікування проводили у відділенні інтенсивної терапії. Для встановлення подальшої тактики проводили визначення алельних варіантів генів цитокінів ІЛ-8 А-251Т, ІЛ-10 С-592А.

Враховуючи те, що у носіїв гомозиготи гену ІЛ-8 А-251Т за алелем Т/Т достовірно частіше виникали показання до оперативного лікування, хірургічне

лікування за вищезазначеними принципами вважали показаним протягом 24 годин після госпіталізації, «на упередження» прогресуючої деструкції та ускладнень ГБП.

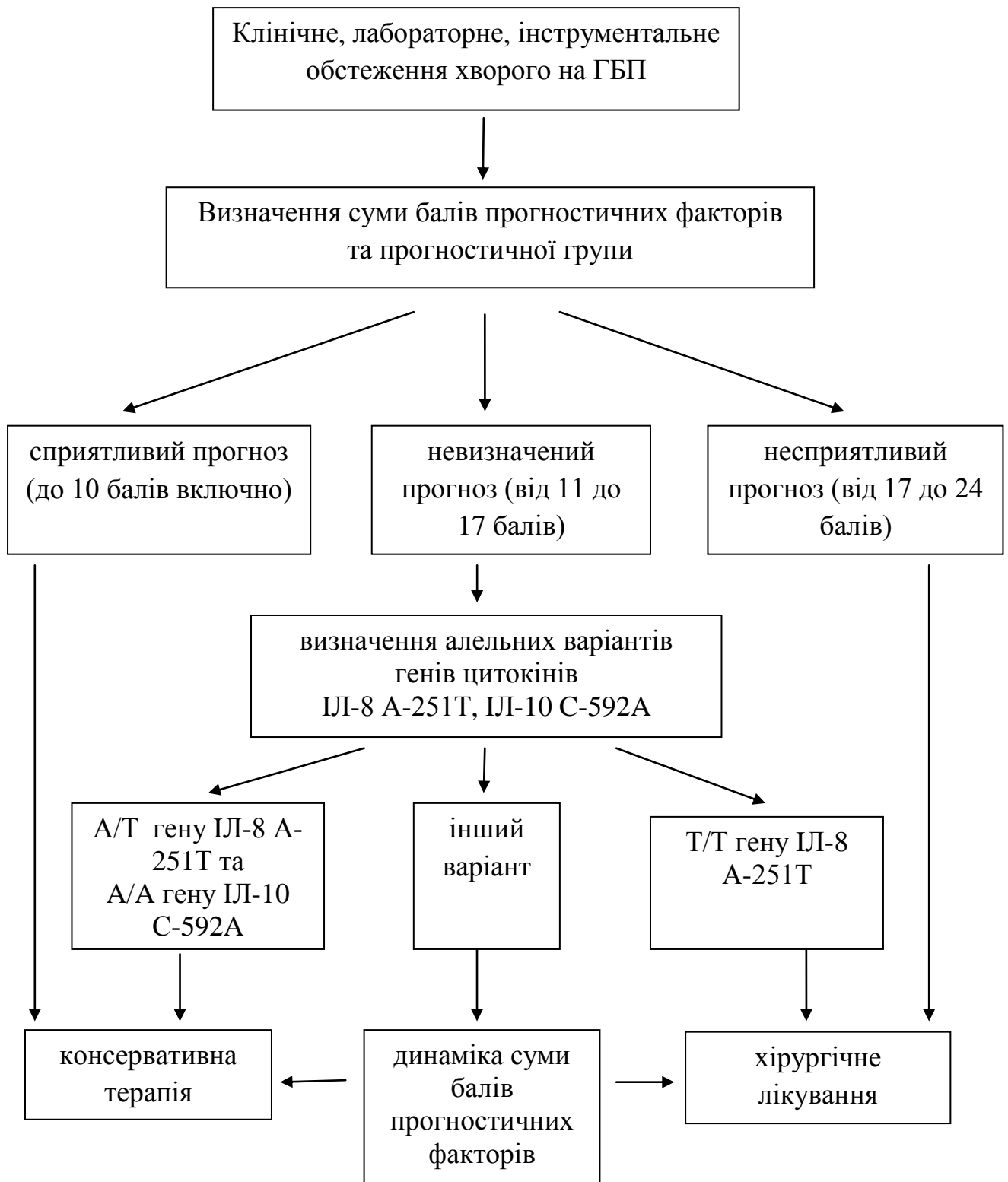


Рис. 1 Алгоритм лікування хворих на ГБП з урахуванням діагностичної цінності поліморфізму генів цитокінів

Серед хворих на деструктивну форму ГП, у яких не було показань до оперативного лікування, частота гетерозиготної алелі А/Т гену ІЛ-8 А-251Т та носії мінорного алелю А/А гену ІЛ-10 С-592А достовірно перевищувала показник у оперованих хворих. Тому пацієнтам – носіям наведених варіантів поліморфізму генів ІЛ-8 А-251Т та ІЛ-10 С-592А, ми рекомендували консервативну терапію.

Хворим групи «невизначеного прогнозу» з іншими варіантами поліморфізму генів ІЛ-8 А-251Т та ІЛ-10 С-592А протягом 48-72 годин після початку консервативної терапії, оцінювали в динаміці суму балів прогностичних факторів. При її зменшенні, консервативну терапію продовжували. У разі зростання – ставили показання до хірургічного лікування.

Основною метою хірургічного втручання вважали декомпресію позапечінкових жовчних шляхів за допомогою зовнішнього дренивання. Так при ЖКХ, виконували холецистектомію, дренивання загальної жовчної протоки. У хворих без візуалізації конкрементів у жовчному міхурі, пацієнтам у важкому стані застосовували холецистостомію. Останню - виконували шляхом крізьшкірної крізьпечінкової пункції жовчного міхура під відеолапароскопічним контролем або застосовували міні-доступ у проекції дна жовчного міхура.

Хворим з несприятливим прогнозом (18-24 бали) хірургічне лікування за вищезазначеними принципами вважали показаним протягом 24 годин після госпіталізації. Консервативну протипанкреатитну терапію проводили як передопераційну підготовку з корекцією функцій життєво важливих органів та систем.

Під час хірургічного втручання проводили декомпресію позапечінкових жовчних шляхів. Можливість одночасної корекції біліарної патології з'ясовували індивідуально, з урахуванням стану хворого.

Завдяки застосуванню запропонованого алгоритму у хворих основної групи кількість оперативних втручань збільшилася з 12,9% до 40,9%, при цьому не було летальних завершень лікування хворих, тривалість лікування - зменшилася за рахунок ліжко-дня до операції (з 7,4 до 3,1).

## ВИСНОВКИ

1. В Україні захворюваність на гострий панкреатит – 46-67 на 10 000 населення, 30-50% мають визначену біліарну етіологію. У хворих летальність при панкреонекрозі досягає 20-45%. Головна роль у розвитку гострого панкреатиту належить цитокінам. Вивчення геному людини призвело до ідентифікації головних генів-модифікаторів в генній сітці та асоціації поліморфізму таких генів з прогнозом ризику розвитку, перебігом та важкістю захворювання. Тому вивчення гострого біліарного панкреатиту та ролі поліморфізму генів ІЛ-8, ІЛ-10 є актуальним питанням сучасної хірургії.

2. Гострий біліарний панкреатит, модельований у щурів, супроводжується морфологічними змінами в підшлунковій залозі та в печінці щурів (набряк ацинозних та острівцевих клітин; збільшення кількості екзокринних панкреатоцитів з пікнотичними ядрами; збільшення без'ядерних клітин; у

кровоносних судинах явища застою, сладжування, мікротромбування; набряк інтерстиційної тканини з поодинокими лейкоцитарними інфільтратами), які виникають вже через 6 годин від початку експерименту. Послідовно можна виділити три періоди: до 6 годин - з переважанням набрякових, до 12 годин - геморагічних та після 24 годин - некротичних змін. Морфологічні зміни в підшлунковій залозі та печінці щурів супроводжуються зниженням значень редокс-потенціалу тканини підшлункової залози та печінки, що свідчить про уповільнення процесів відновлення та накопичення у тканинах іонів  $H^+$ .

3. При аналізі частот алельних варіантів гену цитокіну ІЛ-8 А-251Т зафіксовано достовірно підвищену частоту носіїв алелю А/Т серед осіб з деструктивними формами гострого біліарного панкреатиту, у яких не було показань до операції – 73,3%, що свідчить про успішність консервативної терапії у носіїв алелю А/Т. Спостерігали достовірно підвищену частоту носіїв гомозиготи за алелем Т/Т серед осіб з деструктивними формами гострого панкреатиту, у яких виникли показання до оперативного лікування – 54,5%, що вказує на необхідність оперативного втручання у носіїв Т/Т. Визначено, що при дослідженні поліморфізму гену ІЛ-10 С-592А серед осіб з деструктивними формами гострого біліарного панкреатиту, носії алелю А/А відсутні, що вказує на протекторний вплив генотипу А/А щодо розвитку некрозу.

4. При прогнозування деструктивного панкреатиту виділені предиктори: діастаза сечі  $>128$  ОД (3 бали), ділянки підшлункової залози різної ехогенності під час УЗД (3 бали), білірубін  $> 60$  мкмоль/л (3 бали), ШОЕ  $>20$  мм год. (2 бали), ЛП  $> 2,0$  (2 бали), цукор крові  $>5,5$  ммоль/л (2 бали), вільна рідина у черевній порожнині (2 бали), рівень креатиніну  $> 97$  мкмоль/л (1 бал), рівень сечовини  $> 6$  ммоль/л (1 бал) алкогольна залежність (1 бал), ніотинозалежність (1 бал). У залежності від суми балів, виділені прогностичні групи: сприятливий прогноз (до 10 балів), невизначений прогноз (11 – 17 балів), несприятливий прогноз (18 – 24 бали).

5. Запропонований діагностично-лікувальний алгоритм у хворих з гострим біліарним панкреатитом із застосуванням поліморфізму генів ІЛ-8 А-251Т та ІЛ-10 С-592А, дає змогу прогнозування, діагностики та лікування стандартизованими хірургічними методиками. Застосування у пацієнтів групи несприятливого прогнозу, протягом перших 24 годин, активної хірургічної тактики дозволило покращити безпосередні результати лікування хворих на гострий біліарний панкреатит: скоротити термін перебування хворих у стаціонарі (за рахунок ліжкодня до операції з 7,4 до 3,1).

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для визначення тактики лікування у хворих на гострий біліарний панкреатит необхідно враховувати суму балів предикторів важкого перебігу: діастаза сечі  $>128$  ОД (3 бали), ділянки підшлункової залози різної ехогенності під час УЗД (3 бали), білірубін  $> 60$  мкмоль/л (3 бали), ШОЕ  $>20$  мм год. (2 бали), ЛП  $> 2,0$  (2 бали), цукор крові  $>5,5$  ммоль/л (2 бали), вільна рідина у черевній порожнині (2 бали), рівень креатиніну  $> 97$  мкмоль/л (1 бал), рівень сечовини  $> 6$  ммоль/л (1



бал) алкогольна залежність (1 бал), нікотинозалежність (1 бал). У залежності від суми балів, виділені прогностичні групи: сприятливий прогноз (до 10 балів), невизначений прогноз (11 – 17 балів), несприятливий прогноз (18 – 24 бали).

2. В групі невизначеного прогнозу (від 11 до 17 балів) кожного хворого рекомендовано розцінювати як пацієнта з потенційно деструктивним панкреатитом. Консервативну терапію призначати одразу як при важкому панкреатиті, лікування проводити у відділенні інтенсивної терапії. Для встановлення подальшої тактики проводити визначення алельних варіантів генів цитокінів ІЛ-8 А-251Т, ІЛ-10 С-592А. При виявленні носіїв гомозиготи гену ІЛ-8 з алелем Т/Т хірургічне лікування вважати показаним протягом 24 годин після госпіталізації «на упередження» прогресуючої деструкції та ускладнень ГБП. При виявленні гетерозиготної алелі А/Т гену ІЛ-8 А-251Т та мінорного алелю А/А гену ІЛ-10 С-592А ми рекомендуємо консервативну терапію. Хворим групи невизначеного прогнозу з іншими варіантами поліморфізму генів ІЛ-8 А-251Т та ІЛ-10 С-592А протягом 48-72 годин після початку консервативної терапії оцінювати в динаміці суму балів прогностичних факторів. При її зменшенні консервативну терапію продовжувати. У разі зростання – ставити показання до хірургічного лікування.

3. Основною метою хірургічного втручання вважати декомпресію позапечінкових жовчних шляхів за допомогою зовнішнього дренивання. Так при ЖКХ виконувати холецистектомію, дренивання загальної жовчної протоки. У хворих без візуалізації конкрементів у жовчному міхурі, пацієнтам у важкому стані застосовувати холецистостомію.

## СПИСОК ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чанцев В. А. Перший досвід застосування відеолапароскопічних втручань у лікуванні хворих на гострий панкреатит/ [Леонов В. В., Ситнік О. Л., Чанцев В. А., Хачапурідзе Г. В., Солодовик О. В.] // Науковий вісник Ужгородського університету-2011. - №2(41).-С. 170-172. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у опрацюванні та аналізі результатів дослідження, брав участь у оформленні статті.*

2. Чанцев В. А. Застосування підвісної мікроєюности у хірургічному лікуванні хворих на гострий панкреатит / [Ситнік О. Л., Леонов В. В., Хачапурідзе Г. В., Чанцев В. А.] // Харківська хірургічна школа. -2012.- № 2(53).- С.23-25. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у опрацюванні та аналізі результатів дослідження.*

3. Чанцев В. А. Динаміка лабораторних показників у хворих на гострий панкреатит / [Леонов В. В., Чанцев В. А., Хачапурідзе Г. В., Маюра Н. А.] // Харківська хірургічна школа. – 2012. – №2. – С.39-41. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у наборі клінічного матеріалу частині статистичної обробки, участі у написанні основної частини статті.*

4. Чанцев В. А. Результати хірургічного лікування хворих на гострі після некротичні рідинні утворення підшлункової залози / [Леонов В. В., Ситнік О. Л., Чанцев В. А., Хачапурідзе Г. В. ] // Медичні перспективи. – 2012. – №1 – С. 108-

110. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає узагальнив результати дослідження.*

5. Чанцев В. А. Аналіз клінічних випадків та хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит/ [Леонов В. В., Ситнік О. Л., Чанцев В. А., Хачапурідзе Г. В. ] // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 2(59). – С.77-79. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у пропозиції та впровадженню ідеї роботи, оформленню матеріалів та методів, статистичній обробці результатів.*

6. Чанцев В. А. Сучасні пошуки в діагностиці панкреатиту/ [Леонов В. В., Чанцев В. А., Хачапурідзе Г. В.] // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2012. – №2 (Том 2). – С. 63-67. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у опрацюванні та аналізі матеріалів, у написанні статті.*

7. Чанцев В. А. Полиморфизм гена IL-8 (A-25IT) у пациентов с острым панкреатитом / [Чанцев В. А., Леонов В. В.] //Georgian Medical News. – 2014. – №6 (231). – С. 35-38. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у опрацюванні та аналізі матеріалів, у написанні статті.*

8. Спосіб подвійного лапароскопічно асистованного зовнішнього дренивання псевдокіст підшлункової залози (патент на корисну модель України №66585 МПК А61В 17/00 від 10.01.2012.). Леонов В. В., Ситнік О. Л., Чанцев В. А., Хачапурідзе Г. В. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у проведенні патентного пошуку, висуванні ідеї способу, оформленні заявки на корисну модель.*

9. Спосіб корекції ентеральної неостаточності при гострому деструктивному панкреатиті (патент на корисну модель України №66586 МПК А61В 17/00. А61М 25/01 от 10.01.2012.). Леонов В. В., Ситнік О. Л., Чанцев В. А., Хачапурідзе Г. В. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у проведенні патентного пошуку, висуванні ідеї способу, оформленні заявки на корисну модель.*

10. Спосіб хірургічного лікування на після некротичні кісти підшлункової залози (патент на корисну модель України №66587 МПК А61.01.2012.). Леонов В. В., Ситнік О. Л., Чанцев В. А., Хачапурідзе Г. В. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у проведенні патентного пошуку, висуванні ідеї способу, оформленні заявки на корисну модель.*

11. Чанцев В. А. Лапароскопически ассистированные операции у больных острым панкреатитом / [Сытник А. Л., Леонов В. В., Чанцев В. А., Хачапурідзе Г. В.] // Научно-практическая конференция врачей России с международным участием 20-21 декабря 2012. – Тверь. – С. 106. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у пропозиції та впровадженню ідеї роботи, оформленню матеріалів та методів, статистичній обробці результатів.*

12. Чанцев В. А. Результаты хирургического лечения больных с острым некротическим панкреатитом / [Сытник А. Л., Леонов В. В., Чанцев В. А., Хачапурідзе Г. В.] // Научно-практическая конференция врачей России с международным участием. 20-21 декабря 2012. – Тверь. – С. 96. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у пропозиції та впровадженню ідеї роботи, оформленню матеріалів та методів, статистичній обробці результатів.*

13. Чанцев В. А. Возможности оценки уровня эндогенной интоксикации при острым панкреатите по уровню С-реактивного белка и лейкоцитарного индекса

интоксикации / [Маюра Н. А., Кононенко Н. Г., Чанцев В. А.] // Научно-практическая конференция врачей России с международным участием. 20-21 декабря 2012. – Тверь. – С. 82. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у пропозиції та впровадженню ідеї роботи, оформленню матеріалів та методів, статистичній обробці результатів.*

14. Чанцев В. А. Лейкоцитарний індекс інтоксикації при гострому панкреатиті / [Чанцев В. А., Маюра Н. А.] // Матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів. 10-12 квітня 2012. – Суми. – С. 219. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у пропозиції та впровадженню ідеї роботи, оформленню матеріалів та методів, статистичній обробці результатів.*

15. Чанцев В. А. Диагностика, прогнозирование и клиническое лечение деструктивного панкреатита / [Леонов В. В, Ситнік О. Л., Чанцев В. А., Богачев Д. В.] // Матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів. 20-22 квітня 2011. – Суми. – С. 25. *Особистий внесок здобувача у цій роботі полягає у пропозиції та впровадженню ідеї роботи, оформленню матеріалів та методів, статистичній обробці результатів.*

#### АНОТАЦІЯ

**Чанцев В. А. Особливості хірургічної тактики у хворих на гострий біліарний панкреатит.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.03 – хірургія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України. – Харків. – 2014.

Проведене на моделі гострого біліарного панкреатиту у щурів експериментальне дослідження показало швидкий розвиток некробіотичних процесів. Послідовно можна виділити три періоди: до 6 годин - з переважанням набрякових, до 12 годин - геморагічних та після 24 годин - некротичних змін.

Нами проведено аналіз поліморфізмів генів ІЛ-8 А-251Т (rs 4073) та ІЛ-10 С-592А (rs 1800872) у хворих на гострий панкреатит. При аналізі частоти алельних варіантів гена цитокіну ІЛ-8 А-251Т зафіксовано достовірно підвищену частоту носіїв алеля А/Т, серед осіб з деструктивними формами гострого панкреатиту. При аналізі генотипів ІЛ-10 С-592А зафіксовано достовірно меншу частоту носіїв алелю С/А серед осіб з гострим біліарним панкреатитом на противагу аліментарному.

На основі рангової оцінки суми балів виділено прогностичні групи: сприятливого прогнозу, невизначеного прогнозу, несприятливого прогнозу. У групі невизначеного прогнозу кожного хворого розцінювали як пацієнта з потенційно деструктивним панкреатитом; носіїв гену ІЛ-8 А-251Т з алелем Т/Т оперували протягом 24 годин після госпіталізації.

**Ключові слова:** гострий біліарний панкреатит, поліморфізм генів, цитокіни, хірургічне лікування.

#### АННОТАЦИЯ

**Чанцев В. А. Особенности хирургической тактики у больных с острым билиарным панкреатитом.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины. – Харьков. – 2014.

Диссертационная работа посвящена научному обоснованию хирургического лечения больных с острым билиарным панкреатитом, учитывая полиморфизм генов воспалительных цитокинов. В основу работы положены результаты экспериментального, молекулярно-генетического и клинического исследований.

Проведенное на модели острого билиарного панкреатита у крыс экспериментальное исследование показало быстрое, в течение 12-24 часов эксперимента, развитие некробиотических процессов в паренхиме поджелудочной железы с замедлением восстановительных процессов и накоплением  $H^+$ .

Опираясь на морфологические патологические изменения в поджелудочной железе у крыс с моделированным острым билиарным панкреатитом отмечено, что в процессе развития моделируемого острого панкреатита последовательно можно выделить периоды: до 6 часов с преобладанием отечных, до 12 часов – геморрагических и после 24 часов – некротических изменений.

При измерении окислительно-восстановительного потенциала паренхимы поджелудочной железы, уже через 6 часов после введения желчи наблюдали достоверное снижение значения по сравнению с исходным ( $-73,2 \pm 0,5$  мВ): через 6 часов – до  $-78,2 \pm 0,6$  мВ ( $p < 0,001$ ), через 12 часов – до  $-78,8 \pm 0,7$  мВ ( $p < 0,001$ ), через 24 часа – до  $-79,7 \pm 0,6$  мВ ( $p < 0,001$ ).

Полученные данные экспериментального исследования подтверждают рекомендации авторов о скорейшей коррекцию препятствий для желчотока пациентам с билиарным панкреатитом.

При анализе частот аллельных вариантов гена цитокина ИЛ-8 A-251T (rs 4073) определено, что аллель T/T составляла 37%, аллель A/T – 47%, аллель A/A – 16%. Зафиксировано достоверно повышенная частота носителей гетерозиготного аллеля (A/T) среди лиц с деструктивными формами острого панкреатита при уменьшении частоты этого генотипа у больных с отечной формой. Наблюдается достоверно ( $p < 0,05$ ) повышенная частота носителей гомозиготы по аллелю T/T среди лиц с деструктивными формами острого панкреатита, у которых возникли показания к оперативному лечению (54,5%) и уменьшение частоты этого генотипа у больных без показаний к оперативному лечению (20,0%).

Результаты исследования полиморфизма гена ИЛ-10 C-592A (rs 1800872) показывают, что генотип C/C встречался у 63,0% больных острым панкреатитом, генотип C/A – 32,0%, генотип A/A – 4,0%. При анализе генотипов ИЛ-10 C-592A в группах пациентов с острым билиарный и алиментарный панкреатитами, зафиксировано достоверно меньше частота носителей гетерозиготного аллеля (C/A) – 26,8% среди пациентов с острым билиарным панкреатитом в отличии от алиментарного – 45,5%.

На основе ранговой оценки суммы баллов выделено прогностические группы: благоприятного прогноза, неопределенного прогноза, неблагоприятного прогноза. При благоприятном прогнозе всем больным проведено базисную консервативную протипанкреатитную терапию. Коррекцию билиарной патологии выполняли в плановом порядке. В группе неопределенного прогноза каждого

больного расценивали как пациента с потенциально деструктивным панкреатитом. Носителей гена ИЛ-8 А-251Т с алелем Т/Т оперировали в течение 24 часов после госпитализации «на опережение» прогрессирующей деструкции и осложнений острого билиарного панкреатита. Больным группы неопределенного прогноза с другими вариантами полиморфизма генов ИЛ-8 А-251Т и ИЛ-10 С-592А в течение 48-72 часов после начала консервативной терапии оценивали в динамике сумму баллов прогностических факторов. При ее уменьшении консервативную терапию продолжали. В случае роста - ставили показания к хирургическому лечению.

Применение у пациентов группы неблагоприятного прогноза предложенной тактики позволило улучшить результаты лечения больных острым билиарным панкреатитом – сократить срок пребывания больных в стационаре (за счет койко-дня до операции с 7,4 до 3,1).

В диссертационной работе экспериментально обоснованы и теоретически обобщены результаты изучения эффективности применения лечебно-диагностического алгоритма в комплексном лечении больных острым билиарным панкреатитом.

**Ключевые слова:** острый билиарный панкреатит, полиморфизм генов, цитокины, хирургическое лечение.

#### ANNOTATION

**Chantsev V. A. Aspects of surgical tactics in patients with acute biliary pancreatitis. – Manuscript.**

This is a thesis for seeking a degree of candidate of medical sciences on the speciality 14.01.03 – Surgery. Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine. – Kharkiv, 2014.

Experimental analysis model-based on acute biliary pancreatitis of rats showed quick development of necrobiotic processes. Consistently can be divided into three periods: up to 6 hours - with a predominance of swelling, 12 hours - and bleeding after 24 hours - necrotic changes.

We analyzed the polymorphisms of genes IL-8 A-251T (rs 4073) and IL-10 C-592A (rs 1800872) in patients with acute pancreatitis. While analysis of frequency of cytokine gene allelic variants IL-8 A-251T it is fixed authentically increased frequency of allele A/T carriers among patients with destructive form of acute pancreatitis. While analysis of genotypes IL-10 C-592A it is fixed authentically minor frequency of allele C/A carriers among patients with acute biliary pancreatitis, as opposed to alimentary pancreatitis.

On the basis of ordered estimate of score it is marked out prognostic groups: favorable prognosis, indeterminate prognosis, unfavorable prognosis. In the group of indeterminate prognosis every patient must be qualified as patient with potentially destructive pancreatitis; genes carriers IL-8 A-251T with allele T/T were operated during 24 hours after being hospitalized.

**Key words:** acute biliary pancreatitis, genes polymorphism, cytokines, surgical treatment.

**ПЕРЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

- ГБП – гострий біліарний панкреатит  
ГП – гострий панкреатит  
ІЛ-6 – інтерлейкін-6  
ІЛ-8 – інтерлейкін-8  
ЛП – лейкоцитарний індекс інтоксикації  
ПЗ – підшлункова залоза  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів