

ЗАЩИЩЕННЫЕ ДИССЕРТАЦИИ

© ПЕРВОВА О.В.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕОТИТ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ (экспериментально-клиническое исследование)

О.В. Первова

21 марта 2006 года состоялась защита диссертации О. В. Перовой на диссертационном совете Д 208.037.02 при ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия (КрасГМА) Росздрава» по специальности 14.00.27 – хирургия на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Работа выполнена на кафедре общей хирургии ГОУ ВПО «КрасГМА», научный консультант д.м.н., проф. Ю. С. Винник.

Выполнены клинические наблюдения у 179 больных острым панкреатитом и 69 – здоровых лиц. Были проведены исследования: клиничко-лабораторные, генетические, УЗИ гепатопанкреатодуоденальной зоны, МРТ, диагностика лапороскопическая, интраоперационная и морфологическая. При различных формах (отечный, деструктивный) панкреатита. У них применялись в ранние сроки видеолапароскопические, а позже лапоротомические операции, с коррекцией окислительного стресса и иммунологического статуса, с использованием традиционной или в сочетании с внутривенной, или внутривисцеральной инфузией гепатопротектора цитофлавина, без или с иммуномодулирующим препаратом «Галавит». Полученный материал был подвергнут параметрическим и непараметрическим (с использованием уравнения Вайнберга) и др. статистическим методам анализа.

Впервые изучалась роль молекулярно-генетических механизмов в зависимости от тяжести и распространенности деструктивного процесса в поджелудочной железе у больных с алкогольным и идиопатическим панкреатитом. Установлено, что роль «главного» гена в патогенезе острого алкогольного панкреатита у больных, проживающих на территории г. Красноярск, принадлежит GSTM1, который участвует в биотрансформации ксенобиотиков. Гены GSTT1, PRSS1, SPINK1 и CFRT являются генетическим фоном заболевания. Наличие таких мутаций в сочетании с алкогольной агрессией на 51 % увеличивает риск развития острого панкреатита. Протяженные делеции генов GSTM1, GSTT1 и их сочетанные варианты ассоциированы с тотальным поражением поджелудочной железы. В 77,7% случаев формирование идиопатического панкреонекроза связано с мутациями генов, регулирующих активность панкреатических ферментов, из которых ведущая роль принадлежит мутантному гену SPINK1. Исследована активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ при различных генотипах ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков. Обоснована диагностическая и прогностическая значимость генотипирования у больных острым панкреатитом.

Впервые в эксперименте исследовано влияние лапаротомии и модели панкреатита на активность энергопродуцирующих ферментов в паренхиме поджелудочной железы и крови, ферментов глутатионовой антиоксидантной системы и интегральная токсичность крови животных. Установлено, что при моделировании панкреонекроза в ткани поджелудочной железы экспериментальных животных наблюдались более тяжелые нарушения энергетического гомеостаза, чем в системном кровотоке. Уже в первые часы после моделирования в паренхиме органа происходил срыв процессов энергопродукции, а также угнетение активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ и синтеза АТФ. В крови непосредственно после моделирования повышалась активность метаболических процессов, а затем наступала декомпенсация системы энергетического метаболизма.

Впервые исследованы особенности нарушения энергетического и окислительно-восстановительного гомеостаза у больных отечным и деструктивным панкреатитом. Абортивное течение процесса у больных отечным панкреатитом обеспечивается за счет

повышения активности плазменных ферментов системы глутатиона, препятствующих прогрессированию воспалительного процесса. Деструктивные формы острого панкреатита сопровождаются глубокими гипоксическими нарушениями, системными расстройствами микроциркуляции, развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, интенсификацией свободнорадикальных процессов и массивным выбросом в кровеносное русло провоспалительных цитокинов.

Впервые у больных деструктивным панкреатитом изучен механизм формирования вторичного иммунного дефицита с учетом фазовых изменений иммуномодуляции, состояния нитроксидергической системы, активности свободнорадикальных процессов и ферментов энергетического метаболизма. Установлено, что нарастающая гипоксия и энергодефицит стимулируют увеличение активности процессов ПОЛ и продукцию медиаторов воспаления, при этом высокие концентрации фактора некроза опухоли (TNF- α) и NO интенсифицируют процессы апоптоза иммунокомпетентных клеток, что ведет к функциональной иммунодепрессии. Возникает дисбаланс цитокиновой регуляции, способствующий развитию неадекватного иммунного ответа, который клинически проявляется в ареактивном течении воспалительного процесса и неспособности организма противостоять инфекции.

Впервые исследована эффективность применения цитофлавина и галавита у больных острым панкреатитом. Изучено влияние цитофлавина на активность энергопродуцирующих реакций, дезинтоксикационная функция печени, редоксравновесие, иммунная система и микроциркуляция. Установлено, что лечебный эффект цитофлавина реализуется благодаря непосредственному улучшению активности ферментов энергетического обмена, стимуляции антиоксидантной системы и опосредованному повышению функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Иммуномоделирующая терапия галавитом обеспечивает снижение концентрации провоспалительных цитокинов, оксида азота, апоптоза иммунокомпетентных клеток, что способствует восстановлению показателей Т-клеточного иммунитета. Разработаны рациональные схемы антигипоксантной и иммунокорректирующей терапии у больных острым панкреатитом с различной степенью выраженности метаболических нарушений.

Исследованы особенности нарушения микроциркуляции и системы поддержания агрегатного состояния крови у больных деструктивным панкреатитом. Доказано, что деструктивный панкреатит сопровождается развитием тромбинемии, которая обуславливает снижение органной и периферической перфузии. Блокада микрососудистого русла, являясь циркуляторным компонентом смешанной гипоксии, приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений в легких, уменьшению сатурации артериальной крови кислородом и способствует снижению активности ферментов энергетического обмена в крови.

Предложена методология лечения гипоксических нарушений у больных деструктивным панкреатитом, основанная на комплексном воздействии на тканевой, циркуляторный и гемический компоненты смешанной гипоксии, позволяющая в относительно короткие сроки стабилизировать метаболические и окислительно-восстановительные процессы.

Результаты работы позволили снизить риск развития тяжелых форм заболевания, уменьшить количество ранних и поздних осложнений, на 2-⁰% снизить летальность. Для внедрения в практику передовых технологий по лечению острого панкреатита изданы пособия для врачей «Диагностика и лечение иммунных нарушений острого панкреатита», «Имунокорректирующая терапия с использованием галавита в лечении больных деструктивным панкреатитом», «Современные технологии диагностики и лечения острого панкреатита», «Принципы антигипоксантной терапии острого панкреатита» и методические рекомендации «Имунокорректирующая терапия при панкреонекрозе», «Диагностика окислительного стресса при остром панкреатите», «Диагностика ДВС-синдрома при остром панкреатите», «Особенности хирургического лечения панкреонекроза у лиц старшей возрастной группы», «Диагностика и лечение закрытой травмы поджелудочной железы».

Диссертация изложена на 390 страницах, иллюстрирована 51 таблицей и 72 рисунками.

**ACUTE PANCREATITIS: CLINICOGENETIC PARALLELS, PROPHYLAXIS
AND TREATMENT OF COMPLICATIONS**

(Experimental and clinical research)

O.V. Pervova