

УДК 616.37-002.4-036.11:815.032.13

© С. М. ЧУКЛІН, О. Б. ГРАНАТ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Пролонгована внутрішньоартерійна терапія у лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатит

S. M. CHUKLIN, O. B. HRANAT

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

PROLONGED INTRA-ARTERIAL THERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH AN ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

На підставі комплексного дослідження доведена доцільність застосування у лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатит внутрішньоартерійного введення антиоксидантів, антибіотиків та інгібіторів протеаз.

Based on a comprehensive study there was proved the expediency of the use in treatment of patients with an acute necrotizing pancreatitis of intra-arterial infusion of antioxidants, antibiotics, and proteases inhibitors.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Незважаючи на розвиток інтенсивної терапії в лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатит (ГНП), кількість ускладнень і летальність залишаються високими. Тяжкий гострий панкреатит характеризується, передусім, органною дисфункцією і панкреатичним і/або перипанкреатичним некрозом, з можливим розвитком інфекції. На жаль, медикаментозна терапія, включаючи протизапальні препарати, антиоксиданти, антицитокінові препарати, інгібітори протеаз і пробіотики, часто не дає очікуваного позитивного результату [10]. Профілактичне застосування антибіотиків також залишається спірним при гострому некротичному панкреатиті [3].

Ішемія підшлункової залози з вазоспазмом передують некротичним змінам підшлункової залози на ранній стадії гострого панкреонекрозу [8]. Мікроциркуляторні розлади внаслідок ішемії і підвищення внутрішньосудинного згортання крові, які пов'язані з ГНП, можуть легко викликати формування мікротромбозів, призводячи до оклюзії дрібних судин і некрозів.

Таким чином, терапевтична стратегія, спрямована на пригнічення основних чинників, які призводять до таких змін, може запобігти розвитку ішемії і некрозам. Регіонарна артерійна інфузія може забезпечити достатню концентрацію необхідних препаратів у зоні ураження підшлункової залози і перипанкреатичних тканинах.

Ранній початок безперервної регіонарної артерійної інфузії (БРАІ) інгібіторів протеаз та антибіотиків при ГНП був рекомендований в Японських

принципах з лікування хворих на ГНП [5]. У 2010 році М. Piascik зі співавт. [16] на підставі рандомізованого контрольованого дослідження повідомили, що БРАІ інгібітора протеаз (нафамостат) й антибіотика (іміпенем) була ефективною у запобіганні ускладненням і зниженні смертності при ГНП.

Мета роботи: визначити ефективність внутрішньоартерійної терапії у комплексному лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатит.

Матеріали і методи. Проведено проспективний аналіз лікування 276 хворих на гострий некротичний панкреатит. Діагноз гострого панкреатиту встановлювали на підставі анамнестичних даних, об'єктивного обстеження, результатів лабораторного, рентгенологічного, ультрасонографічного (УСГ) обстежень, комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Основний критерій у встановленні діагнозу – дві позитивні ознаки з трьох: 1) сильний біль у животі; 2) активність сироваткової амілази і/або ліпази принаймні у три рази вища за верхню межу норми; 3) характерні ознаки гострого панкреатиту при трансабдомінальній УСГ, КТ або МРТ.

У формулюванні діагнозу використовували Міжнародну класифікацію гострого панкреатиту, яку прийнято в Атланті (США) у 1992 році [4], із запропонованими змінами робочої групи з перегляду класифікації гострого панкреатиту, які прийняті у 2007 і опубліковані у 2008 році [12].

Органну дисфункцію оцінювали за шкалою SOFA [17].

При комплексному обстеженні хворих на аналізаторах Cobas e 411 (Roche Diagnostics Ltd., Швейцарія), HumaLyzer 3000 (Human GmbH, ФРН), COBAS INTEGRA 400 plus (Roche Diagnostics Ltd., Швейцарія) визначали активність у сироватці крові лактатдегідрогенази, АсАТ, АлАТ, γ -глутамілтрансферази, панкреатичної амілази, ліпази, концентрацію С-реактивного білка, сечової кислоти, С3а-фрагмента комплементу. Іонізований кальцій вимірювали методом прямої іоноселективної потенціометрії на аналізаторі електролітів АЕК-01 (Квертемед, Російська Федерація).

Показники кислотно-основного балансу визначали аналізатором ACID-BASE CART ABC1 (Radiometer, Данія).

При обстеженні частини хворих на ГНП також визначали рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-18), молекул адгезії (міжклітинна молекула адгезії 1 – ICAM-1, Е-селектин), С3а-фрагмента комплементу, ендотеліну-1.

Також визначали концентрацію пероксидів в еквівалентах H_2O_2 , кінцевих продуктів окиснення білків у плазмі крові.

Для визначення пероксидів використали комерційні набори "OXYSTAT" (Biomedica, Австрія), кінцевих продуктів окиснення білків – "AOPP Kit" (Immunodiagnostik AG, ФРН), ІЛ-6 – набори фірми "Boehringer Mannheim" (ФРН), ІЛ-18 – набір фірми "Medical and Biological Laboratories Co., Ltd" (Японія), ICAM-1 і Е-селектину – набори фірми "Diacclone" (Франція), ендотеліну-1 – набір фірми "Biomedica" (Австрія). Методики проводили згідно з інструкціями. Оптичну щільність вимірювали на стриповому імуоферментному аналізаторі Stat Fax 303+ (Awareness Technology, США). Калібрувальні графіки будували за допомогою комп'ютерної програми "Origin 8" (OriginLab Corporation, США).

У 88 хворих на гострий некротичний панкреатит у комплексній терапії застосований метод внутрішньоартерійної регіонарної медикаментозної інфузії. Групою порівняння слугували 188 хворих на гострий некротичний панкреатит, в яких проводили стандартну внутрішньовенну консервативну терапію без застосування інших специфічних методів лікування, які запропоновані в клініці.

Катетеризацію проводили через стегову артерію за методом Seldinger. Під місцевою анестезією проводили пункцію голкою правої або лівої стегової артерії. Далі через її просвіт вводили металевий ангиографічний провідник, по якому встановлювали рентгеноконтрастний катетер для селективної катетеризації та ангиографії діаметром 6 Fr, кінчик якого спеціально модельований для проведення селективної катетеризації вісцеральних гілок

черевної аорти. Під контролем рентгенотелебачення здійснювали постановку кінчика катетера в гирлі черевного стовбура або верхньої брижової артерії. Потім виконували селективну ангиографію введенням рентгеноконтрастних водорозчинних препаратів із ресстрацією артеріальної, паренхіматозної і венозної фази кровотоку. На ангиограмах визначали архітектоніку артерійного і венозного русла підшлункової залози, документували місце розташування катетера, кінчик якого залишали в гирлі черевного стовбура або верхній брижовій артерії для проведення подальшої регіонарної інфузії. Для профілактики тромбозу просвіт катетера заповнювали гепаринізованим фізіологічним розчином, його периферійний кінець розташовували на шкірі і фіксували шкірним швом, недалеко від місця пункції. До периферійного кінця катетера підключали автоматичний дозатор, за допомогою якого здійснювали регіонарну медикаментозну інфузію. У деяких випадках ангиографію проводили двічі – при постановці та при видаленні катетера, після проведення курсу інфузії.

Протокол дослідження і лікування був схвалений університетською комісією з біоетики відповідно до норм Гельсінської декларації; дослідження виконані з інформованої згоди пацієнтів.

Статистичне обчислення показників проводили непараметричними методами за допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.; SPSS Statistics 17.0, IBM) з визначенням середнього арифметичного (М), стандартного відхилення (SD). Різницю між незалежними групами обчислювали за Mann-Whitney, залежними – за Wilcoxon. Використовували також критерій χ^2 Pearson. Різницю вважали істотною при $p < 0,05$. При малих частотах для поліпшення точності χ^2 -квадрат використовували поправку Yates. Проводили також кореляційний аналіз Spearman з обчисленням R, дисперсійний аналіз (ANOVA).

Результати досліджень та їх обговорення.

Внутрішньоартерійно вводили три види препаратів: антибіотики (фторхінолони IV покоління або карбапенеми), інгібітори протеаз (апротинін) і антиоксиданти (кверцетин).

Катетеризацію черевного стовбура проведено у 26 (29,55 %) хворих, верхньої брижової артерії – у 62 (70,45 %). Тривалість внутрішньоартерійної терапії – від 12 до 14 діб. Ускладнень при катетеризації і проведенні лікування ми не спостерігали.

Останніми роками перевагу взагалі віддаємо введенню медикаментозних препаратів у верхню брижову артерію, оскільки вважаємо, що їх додаткове накопичення у параколярних просторах і

вплив на стінку кишок дозволяє запобігти бактерійній транслокації і розвитку та посиленню поліорганної дисфункції, вважаючи, що кишки є “потужним двигуном” у цьому процесі. Це підтверджується також експериментальними [7, 14] дослідженнями інших авторів.

Результати лікування були оцінені за такими критеріями:

- відсоток інфікування некрозів підшлункової залози і/або парапанкреатичних некрозів;
- корекція системних ускладнень гострого панкреатиту;
- потреба у хірургічному лікуванні;
- динаміка параметрів запалення;
- динаміка біохімічних показників;
- динаміка концентрації біологічно активних субстанцій;
- летальність.

Померли 10 хворих, в яких проводилась внутрішньоартерійна терапія, летальність склала 11,36 %. У групі порівняння померли 43 хворих зі 188, а отже, летальність була 22,87 %. Отримані результати вказують, що проведення пролонгованої внутрішньоартерійної інфузії вірогідно знизило смертність у хворих на гострий некротичний панкреатит – $\chi^2=5,12$, $p=0,0237$ (з поправкою Yates $\chi^2=4,40$, $p=0,0359$).

Ниркова дисфункція діагностована у 57 (30,32 %) зі 188 хворих групи порівняння на гострий некротичний панкреатит і у 25 (28,41 %) хворих при внутрішньоартерійній терапії. При стандартному лікуванні вона була корегована у 35 (61,41 %) з 57 пацієнтів, а при внутрішньоартерійному – у 19 (76,0 %) з 25 ($\chi^2=1,65$, $p=0,1994$).

Легенева дисфункція була верифікована у 42 (47,72 %) хворих основної групи і у 31 (16,49 %) – групи порівняння. У 8 (19,05 %) хворих основної групи легенева дисфункція посилювалася, тоді як у групі порівняння ліквідувати її не вдалося у 17 (54,84 %) пацієнтів ($\chi^2=10,15$, $p=0,0014$).

Печінкова дисфункція була визначена у 24 (27,27 %) хворих основної групи і у 49 (26,06 %) – групи порівняння. Її вдалося подолати при стандартному лікуванні у 23 (46,94 %) хворих, а при внутрішньоартерійному – у 21 (87,5 %) ($\chi^2=11,07$, $p=0,0009$).

Виразена гіперглікемія, яка характеризувала метаболічну дисфункцію, супроводжувала клінічну картину гострого некротичного панкреатиту в 29 (32,95 %) хворих основної групи і у 38 (20,21 %) – групи порівняння. Добитися нормалізації рівня глюкози у сироватці крові вдалося у 17 (44,74 %) хворих групи порівняння і в 20 (68,97 %) пацієнтів основної групи ($\chi^2=3,90$, $p=0,0482$).

Синдром поліорганної дисфункції розвинувся у 39 (44,32 %) хворих основної групи і у 52 (27,66 %) пацієнтів групи порівняння. Подолати СПОД вдалося у 25 (48,08 %) хворих при стандартному лікуванні і у 30 (76,92 %) пацієнтів при внутрішньоартерійному ($\chi^2=7,76$, $p=0,0054$).

Інфікування некрозів підшлункової залози і парапанкреатичних некротичних вогнищ виникло у 23 (26,14 %) пацієнтів при внутрішньоартерійному введенні медикаментозних препаратів і у 82 (43,61 %) при внутрішньовенному ($\chi^2=7,77$, $p=0,0053$). Треба зауважити, що при цьому інфікований процес був значно обмежений при внутрішньоартерійному лікуванні (12 (52,17 %) хворих проти 17 (20,73 %)) ($\chi^2=8,88$, $p=0,0029$), рідше розповсюджувався на брижу кишок і по параколярних просторах.

Різноманітних хірургічних втручань потребували 32 (36,36 %) хворих на гострий некротичний панкреатит, яким проводили внутрішньоартерійну пролонговану терапію, і 97 (51,60 %) – при стандартній терапії ($\chi^2=5,59$, $p=0,0181$). При цьому малоінвазивними втручаннями вдалося обмежитися у 10 (31,25 % від оперованих) хворих основної групи і 13 (13,40 %) – групи порівняння ($\chi^2=5,23$, $p=0,0222$), особливо чітко це проявлялося при інфікованому панкреонекрозі ($\chi^2=7,27$, $p=0,0070$). Водночас треба зазначити, що попередня внутрішньоартерійна терапія не впливала на рівень післяопераційної летальності – 28,13 % проти 28,87 %.

Напрямок внутрішньоартерійного введення препаратів на летальність не вплинув, проте при інфузії у верхню брижову артерію інфікування панкреонекрозу виникло у 12 (19,35 %) з 62 хворих, а в черевний стовбур – в 11 з 26 (42,31 %) ($\chi^2=5,00$, $p=0,0254$).

Внутрішньоартерійну терапію старалися розпочинати якнайшвидше від початку захворювання і госпіталізації хворого в лікарню. Проте це не завжди вдалося, що пов'язано з пізньою госпіталізацією, а іноді й складнощами організаційного порядку. У перші три доби (72 год) внутрішньоартерійне лікування було розпочато 44 (50 %) пацієнтам, пізніше – також 44 (50 %). Померло 2 (4,55 %) хворих при ранній терапії, а при запізнілій – 8 (18,18 %) ($\chi^2=4,06$, $p=0,0439$). Таким чином, ранній початок внутрішньоартерійного лікування сприяв істотному зниженню летальності при гострому некротичному панкреатиті.

При ранньому початку регіонарної терапії інфікування панкреонекрозу виникло в 7 хворих (15,91 %), а при запізнілому – в 16 (36,36 %) ($\chi^2=4,77$, $p=0,029$), що знову ж таки вказує на значні переваги найшвидшого початку специфічного лікування.

Для оцінки впливу пролонгованої внутрішньоартерійної терапії були також оцінені деякі основні біохімічні показники перед початком терапії і через 10–14 діб. При органічній дисфункції значно швидше вдавалося зменшити рівень креатиніну і концентрацію глюкози в сироватці крові (табл. 1). Водночас вміст білірубину зменшувався однаково – в основній групі і групі порівняння. Не відзначено також суттєвих змін у рівнях панкреатичної амілази і ліпази. Проте при внутрішньоартерійному лікуванні значно пришвидшувалася ліквідація запального процесу – істотно зменшувався С-реактивний білок.

Таблиця 1. Деякі біохімічні показники (M±SD) у крові хворих на гострий некротичний панкреатит до і після внутрішньоартерійної і стандартної терапії

Показники	Основна група		Група порівняння	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Креатинін (ммоль/л)	213,28±86,37	105,82±73,78*♦	213,79±97,78	175,38±135,07*
Білірубін (мкмоль/л)	53,37±27,18	15,45±21,61*	51,65±41,62	16,07±12,51*
Глюкоза (ммоль/л)	10,80±3,14	6,48±3,25*♦	11,85±4,65	9,14±5,05*
Панкреатична амілаза (од/л)	648,28±778,20	114,17±170,51*	474,190±520,837	125,53±68,73*
Ліпаза (од/л)	1041,00±1295,26	99,43±107,65*	1014,74±1020,08	200,24±170,98*
С-реактивний білок (нг/мл)	280,54±131,70	60,44±63,34*♦	328,79±104,73	205,24±97,43*

Примітка. * – істотність різниці порівняно з початком лікування ($p < 0,05$); ♦ – істотність різниці порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

– ICAM-1 ($Z=3,723555$, $p=0,000196$) і E-селектину ($Z=3,636455$, $p=0,000276$), ендотеліну-1 ($Z=2,665570$, $p=0,007686$), пероксидів ($Z=3,723555$, $p=0,000196$) і кінцевих продуктів окиснення білків ($Z=3,723555$, $p=0,000196$) (табл. 2).

Проте концентрація інтерлейкіну-6, E-селектину і пероксидів все ж залишалася ще вірогідно вищою за норму, у середньому в 3,88, 1,89 і 1,42 раза відповідно. Водночас у 4 хворих основної групи концентрація інтерлейкіну-6 досягнула референтних значень норми у 4 (22,22 %) хворих, E-селектину – у 9 (50 %), пероксидів – у 10 (55,56 %) пацієнтів. У групі порівняння таких хворих було 1 (4,35 %) ($\chi^2=3,01$, $p=0,0826$), 2 (11,11 %) ($\chi^2=6,41$, $p=0,0113$) і 3 (13,04 %) ($\chi^2=8,43$, $p=0,0037$) відповідно.

Усі показники при цьому були істотно нижчими за дані групи порівняння, а концентрації ІЛ-18, С3а, ICAM-1, ендотеліну-1 і АОРР досягнули значень показників здорових осіб.

Питання ефективності антибіотикопрофілактики у випадках ГНП залишається відкритим [1, 11, 19, 20]. Деякі автори стверджують про ефективність профілактичного застосування антибіотиків [18], тоді як інші мають протилежний погляд [1]. Якщо мета дослідження полягає у профілактичному призначенні антибіотиків для запобігання інфікуванню некрозу підшлункової залози, найтяжчого прояву тяжкого гострого панкреатиту, ан-

важливо було також простежити вплив внутрішньоартерійної терапії на показники цитокінів та інших біологічно активних субстанцій. Аналіз був проведений у 18 хворих при внутрішньоартерійному лікуванні (основна група) і у 23 – при стандартній внутрішньовенній терапії (група порівняння) до початку і на 10–12-ту добу від початку лікування. Групи були тотожні за статтю і віком.

При внутрішньоартерійній терапії суттєво зменшився у крові вміст прозапальних інтерлейкінів – ІЛ-6 ($Z=3,723555$, $p=0,000196$) і ІЛ-18 ($Z=2,765448$, $p=0,005685$), С3а-компонента комплекменту ($Z=3,723555$, $p=0,000196$), молекул адгезії

тибіотики повинні, звичайно, вводитися до розвитку панкреонекрозу. Дійсно, M. G. Besselink зі співавт. [18] повідомили, що в досліджуваній ними групі були випадки раннього інфікування, яке мало значний вплив на смертність, і припустили, що антибіотикопрофілактику слід розглядати як ранню інтервенцію. Усі попередні дослідження були пов'язані з введенням антибіотиків пацієнтам, у яких некроз підшлункової залози вже був діагностований [1, 18]. Ішемія підшлункової залози передусім панкреонекрозу. Тому введення антибіотиків до розвитку некрозу може бути ефективним профілактичним заходом.

Підставою для застосування апротиніну були його антифібринолітична і антипротеолітична дія. Він пригнічує протеолітичні ферменти (трипсин, хімоїтрипсин, калікреїн, плазмін та ін.) у крові і тканинах. $T_{1/2}$ з плазми крові – близько 150 хв. Інгібуючи плазмін, він знижує фібринолітичну активність крові, гальмує фібриноліз і має гемостатичну дію при коагулопатіях [13].

Апротинін належить до групи природних інгібіторів і має широкий спектр дії: за рахунок інгібування калікреїну і трипсину втручається в кінінову систему; калікреїну і факторів згортання – у систему згортання крові; плазміну – у фібринолітичну систему, а завдяки інгібуванню калікреїну і плазміну – у систему комплекменту [2]. Основ-

Таблиця 2. Рівень біологічно активних речовин (M±SD) у крові хворих на гострий некротичний панкреатит при проведенні внутрішньоартерійної і стандартної терапії

Показники	Основна група (n=18)		Група порівняння (n=23)		Контроль
	до лікування	при лікуванні	до лікування	при лікуванні	
Інтерлейкін-6 (нг/мл)	523,45±391,20 [#]	131,00±96,70 ^{*♦}	669,77±476,77 [#]	339,33±222,86 [#]	33,76±8,36 (n=17)
Інтерлейкін-18 (нг/мл)	664,22±260,49 [#]	398,94±154,56 ^{*♦}	681,22±247,52 [#]	749,48±279,36 [#]	279,22±106,86 (n=9)
Інтерлейкін-10 (нг/мл)	6,10±1,09 [#]	6,21±1,23 ^{#♦}	6,02±1,17	7,27±1,47 ^{*#}	5,18±1,24 (n=17)
ІСАМ-1 (нг/мл)	217,96±58,89 [#]	130,07±36,26 ^{*♦}	217,81±79,40 [#]	180,95±57,18 [#]	114,44±20,04 (n=9)
Е-селектин (нг/мл)	159,96±57,18 [#]	112,57±43,02 ^{*♦}	165,22±50,22 [#] (n=18)	151,83± 46,10 [#] (n=18)	59,41±23,87 (n=9)
С3а-компонент комплементу (нг/мл)	159,75±33,93 [#]	96,59±25,58 ^{*♦}	150,88±37,67 [#]	136,53±36,49 [#]	102,75±16,92 (n=11)
Ендотелін-1 (фмоль/мл)	0,850±0,120 [#] (n=9)	0,334±0,094 ^{*♦} (n=9)	0,848±0,101 [#] (n=8)	0,578± 0,254 ^{*#} (n=8)	0,336±0,118 (n=9)
Пероксиди (мкмоль/л)	273,33±85,34 [#]	114,42±32,23 ^{*#♦}	262,58±103,16 [#]	195,49±56,08 ^{*#}	80,36±26,46 (n=14)
АОРР (мкмоль/л)	314,89±69,53 [#]	105,78±38,21 ^{*♦}	290,78±89,88 [#]	164,46±36,91 ^{*#}	84,76±21,14 (n=14)

Примітка. * – істотність різниці порівняно з початком лікування (p<0,05); ♦ – істотність різниці порівняно з групою порівняння (p<0,05); # – істотність різниці порівняно з контролем (p<0,05).

ний гемостатичний механізм апротиніну пов'язаний із безпосереднім або непрямим захистом тромбоцитів на молекулярному рівні. Також можливий специфічний ефект препарату на мембрану тромбоцитів, що виражається в збереженні функційної активності (адгезії й агрегації) тромбоцитів. Оскільки апротинін не є антитромбіном, він не впливає на перетворення фібриногену в фібрин під впливом тромбіну, і таким чином не відбувається повного пригнічення згортання. Інгібуючи внутрішній механізм коагуляції, препарат не активує згортання і не стимулює фібриноліз, отже, не викликає споживання факторів згортання. Разом з тим продемонстровано, що антипротеази володіють антиагрегаційною і дезагрегантною дією. У середніх і великих лікувальних дозах вони не тільки перешкоджають агрегації тромбоцитів, але й викликають дезагрегацію тромбоцитів, які вже прореагували під дією аденозиндифосфату.

Враховуючи патофізіологічні зміни при розладах мікроциркуляції, останні роки внутрішньоартерійну інфузію розпочинали з введення 1 г кверцетину, який має такі властивості [6, 15]:

1. Найбільш потужна антиоксидативна активність серед флавоноїдних сполук за рахунок пригнічення процесів не тільки неферментативного, а й ферментативного пероксидного окиснення ліпідів.

2. Зменшує синтез прозапальних цитокінів.

3. Пригнічення 5-ліпоксигенази, що позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів C₄ і V₄.

4. Висока протиатеросклеротична активність за рахунок блокування окиснення ліпопротеїдів, стабілізації атероматозної бляшки.

5. Протиопухлинна активність, зумовлена пригніченням фосфорилювання білків у клітинах пухлини.

6. Попереджує блокаду судин мікроциркуляції лейкоцитарними пробками.

7. Зменшує проникність капілярів.

8. Зменшує агрегаційні та адгезивні властивості крові завдяки підвищенню деформованості або плинності мембран формених елементів крові.

9. Збільшує синтез простагліну, оксиду азоту з одночасним зменшенням вироблення тромбоксану A₂, ендотеліну-1.

10. Має протинабрякову дію завдяки відновленню функції ендотеліоцитів, стабілізації судинної проникності, що сприяє адекватній перфузії тканин.

11. Має спазмолітичну дію на артерії, підвищує тонус вен.

12. Блокує експресію білка теплового шоку HSP70 і пригнічує активність серинових протеаз (трипсин, тромбін і урокіназа) *in vitro*.

Порівняно з монотерапією застосування мультимедикаментозного підходу, яке б дало змогу перервати різноманітні шляхи розвитку гострого некротичного панкреатиту, є корисним. Крім того, потрібні адекватне дозування препаратів [9, 13, 21] і безпосередній доступ до патологічного вогнища [16].

Регіонарна артеріальна інфузія може забезпечити достатню концентрацію необхідних препаратів у зоні ураження підшлункової залози і перипанкреатичних тканинах.

Висновок. Пролонгована внутрішньоартеріальна регіонарна терапія при гострому некротичному панкреатиті значно покращує результати лікування хворих внаслідок зниження летальності, відмежування некротичного процесу, зниження частоти інфікуван-

ня панкреонекрозу, зменшення потреби в операційних, зокрема і великих, втручаннях. Усе це поєднується з позитивною корекцією органної дисфункції, зменшенням запального процесу, пригніченням оксидативного стресу й активації системи комплементу, поліпшенням функції ендотелію, відновленням адекватного кровотоку у спланхнічних артеріях. Кращі результати досягаються при інфузії у верхню брижову артерію і при ранньому початку терапії – протягом 72 год від початку захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systemic review and meta-analysis / N. S. Jafri, S. S. Mahid, S.R. Idstein [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2009. – Vol. 197. – P. 806–813.
2. Aprotinin inhibits proinflammatory activation of endothelial cells by thrombin through the protease-activated receptor 1 // J. R. Day, K. M. Taylor, E. A. Lidington [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 131. – P. 21–27.
3. Banks P. A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 2379–2400.
4. Bradley E. L., 3rd A Clinically based classification system for acute pancreatitis / E. L. Bradley 3rd // *Arch. Surg.* – 1993. – Vol. 128. – P. 586–590.
5. Fundamental and intensive care of acute pancreatitis / M. Hirota, T. Takada, N. Kitamura [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreatic. Sci.* – 2010. – Vol. 17. – P. 45–52.
6. Inhibition activities of natural products on serine proteases / A. Jedinak, T. Maliar, D. Grancai, M. Nagy // *Phytother. Res.* – 2006. – Vol. 20. – P. 214–217.
7. Miyahara S. Liver Injury in Acute Pancreatitis and Mitigation by Continuous Arterial Infusion of an Antibiotic via the Superior Mesenteric Artery / S. Miyahara, S. Isaji // *Pancreas.* – 2001. – Vol. 23. – P. 204–211.
8. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis / K. Takeda, Y. Mikami, S. Fukuyama [et al.] // *Pancreas.* – 2005. – Vol. 30. – P. 40–49.
9. Petrov M. S. Therapeutic implications of oxidative stress in acute and chronic pancreatitis / M. S. Petrov // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2010. – Vol. 13. – P. 562–568.
10. Pharmacological approach to acute pancreatitis / U. C. Bang, S. Semb, C. Nojgaard [et al.] // *World J. Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 21. – P. 2968–2976.
11. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence for a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, J. Gao, D. W. Zou, Z.S. Li // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 104–110.
12. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis Classification Working Group [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.pancreasclub.com/resources/AtlantaClassification.pdf>.
13. Smith M. Aprotinin in severe acute pancreatitis / M. Smith, H. M. Kocher, B. J. Hunt // *Int. J. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 64. – P. 84–92.
14. Takagi K. Therapeutic Efficacy of Continuous Arterial Infusion of an Antibiotic and a Protease Inhibitor via the Superior Mesenteric Artery for Acute Pancreatitis in an Animal Model / K. Takagi, S. Isaji // *Pancreas.* – 2000. – Vol. 21. – P. 279–289.
15. Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators / M. Mamani-Matsuda, T. Kauss, A. Al-Kharrat [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 72. – P. 1304–1310.
16. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic a randomized controlled study / M. Piavcik, G. Rydzewska, J. Milewski [et al.] // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39. – P. 863–867.
17. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22. – P. 707–710.
18. Timing and impact of infections in acute pancreatitis / M. G. Besselink, H. C. van Santvoort, M. A. Boermeester [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2009. – Vol. 96. – P. 267–273.
19. Timing of antibiotics prophylaxis in acute pancreatitis; A controlled randomized study with meropenem / G. Manes, I. Uomo, A. Menchise [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1348–1353.
20. Tsuji Y. Are prophylactic antibiotics really ineffective in reducing the risk of pancreatic necrosis? / Y. Tsuji, T. Chiba // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 2145–2146.
21. Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / E. Villatoro, M. Mulla, M. Larvin // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – CD002941.

Отримано 18.09.12