

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

*ხელნაწერის უფლებით*

ივანე ლათუნაშვილი

მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევა  
რედოქს-სტატუსის გათვალისწინებით

14.00.27 „ქირურგია“

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის  
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: – ნოდარ ლომიძე, მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი

სამეცნიერო კონსულტანტი: – თამარ სანიკიძე, ბიოლოგიის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი

თბილისი

2006

|   |    |
|---|----|
| შესავალი  | 4  |
| გამოკვლევის მიზანი და ამოცანები                       | 5  |
| ნაშრომის მეცნიერული სიახლე                            | 6  |
| დაცვაზე გამოსატანი ძირითადი დებულებები                | 7  |
| ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება                        | 8  |
| ნაშრომის აპრობაცია                                    | 8  |
| ნაშრომის ირგვლის გამოქვეყნებული ლიტერატურა            | 9  |
| დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა                     | 9  |
| დისერტაციაში გამოყენებული შემოკლებანი                 | 10 |
| 1. ლიტერატურის მიმოხილვა                              | 12 |
| 1.1 ისტორია   | 12 |
| 1.2 ტერმინოლოგია                                      | 13 |
| 1.3 ორგანოების დაზიანება                              | 13 |
| 1.4 მეორადი ინფიცირება                                | 14 |
| 1.5 ეპიდემიოლოგია                                     | 15 |
| 1.6 ეტიოლოგია   | 15 |
| 1.7 კლინიკური მანიფესტაცია                            | 16 |
| 1.8 კლასიფიკაცია                                      | 17 |
| 1.8.1. საშუალო სიმძიმის მწვავე პანკრეატიტი            | 17 |
| 1.8.2. მძიმე მწვავე პანკრეატიტი                       | 17 |
| 1.9 მწვავე პანკრეატიტის პათოგენეზი                    | 19 |
| 1.9.1 ტრიგერული (გამწვევი) ფაქტორები                  | 19 |
| 1.9.2 დიგესტიური ენზიმების ინტრაპანკრეასული აქტივაცია | 19 |
| 1.9.3 ანთება  | 20 |
| 1.9.3.1 ანთების უჯრედები                              | 21 |
| 1.9.3.2 ჰუმორალური მედიატორები                        | 24 |
| 1.9.3.3 ანტიანთებითი ციტოკინები                       | 26 |
| 1.9.3.4 ადგილობრივი ანთება და აცინუსის სიკვდილი       | 27 |
| 1.9.4 ჟანგვითი სტრესი                                 | 28 |
| 1.9.4.1 ჟანგვით სტრესში მონაწილე მოლეკულები           | 30 |
| 1.9.5 ანტიოქსიდანტური სისტემა                         | 33 |

|  |     |
|--|-----|
| 1.9.5.1. ვიტამინი E და ვიტამინი C                              | 34  |
| 1.9.5.2. ანტიოქსიდანტური ფერმენტები                            | 35  |
| 1.10 ორგანოთა მრავლობითი უკმარისობის სინდრომის პათოგენეზი      | 37  |
| 1.10.1 პირველადი ნიშნები                                       | 38  |
| 1.10.2 მეორად სამიზნე ორგანოთა დაზიანება                       | 39  |
| 1.9.103 კომპლექსატორული ანთების საწინააღმდეგო პასუხის სინდრომი | 40  |
| 1.11 დიაგნოზი  | 40  |
| 1.11.1 დაავადების სიმწვავის პროგნოზირება                       | 41  |
| 1.11.2 დაავადების სიმძიმის შეფასების კრიტერიუმები              | 42  |
| 1.11.3 ლაბორატორიული კვლევა                                    | 42  |
| 1.12. დაავადების გამოსავალი                                    | 44  |
| 2. გამოკვლევის მასალა და მეთოდები                              | 45  |
| 2.1 კლინიკური კვლევა   | 45  |
| 2.2 ექსპერიმენტული კვლევა                                      | 46  |
| 3. გამოკვლევის შედეგები  | 53  |
| 3.1. კლინიკური მასალის მიმოხილვა                               | 53  |
| 3.2. ექსპერიმენტის შედეგები                                    | 54  |
| 4. მიღებული შედეგების განსჯა                                   | 59  |
| დასკვნები  | 65  |
| პრაქტიკული რეკომენდაციები                                      | 66  |
| გამოყენებული ლიტერატურა  | 67  |
| ცხრილები   | 85  |
| დიაგრამები   | 96  |
| სურათები   | 105 |

## შესავალი

**თემის აქტუალობა:** მედიცინაში უახლესი თანამედროვე ტექნოლოგიებისა და ეფექტური სამკურნალო საშუალებების დანერგვის მიუხედავად გართულებების, ინვალიდობისა და ლეტალობის მაღალი მაჩვენებლების (M. Balachandra et al. 2005) გამო მწვავე პანკრეატიტი (მპ) კვლავ რჩება აქტუალურ პრობლემად. მკურნალობის შედეგების გასაუმჯობესებელი რაციონალური გზების ძიება კი ისევ წარმოადგენს აბდომინური ქირურგიის რთულ და შრომატევად ამოცანას.

მპ-ის სამკურნალოდ სხვადასხვა ტაქტიკური ვარიანტის გამოყენების ჩვენებათა ირგვლივ მსოფლიო ლიტერატურაში სადღეისოდ აზრთა დიდი სხვადასხვაობაა. მკურნალობის მუდმივად ცვალებადი სქემების (Toouli J. et al, 2002; Niederau C. et al. 2006; Sekimoto M et al. 2006), დაავადების ფორმების განსხვავებული განმარტებების, მრავალი კლასიფიკაციისა და ავადმყოფის ზოგადი მდგომარეობის შესაფასებელი ერთიანი კრიტერიუმების არარსებობის გამო მკურნალობის შედეგების ამსახველი სტატისტიკური მონაცემების ურთიერთშედარება ხშირად შეუძლებელი ხდება. ამ ცალსახა კრიტერიუმების არარსებობა წარმოადგენს სწორედ იმ დილემას, რომელიც უმეტეს შემთხვევაში გვევლინება არასწორი ქირურგიული აქტივობის თუ მისგან გაუმართლებელი თავის შეკავების მიზეზად, რასაც თავის მხრივ, ხშირად მივყავართ ფატალურ შედეგებამდე.

გამომდინარე აქედან, მპ-ის მკურნალობის ხარისხის გაუმჯობესების გზები უნდა ვეძებოთ ორგანიზმში მიმდინარე პათომორფოფუნქციური ცვლილებების დადგენასა და დაავადების სხვადასხვა სტადიაზე ეტიო-პათოგენეზური მკურნალობის დასაბუთებული ტაქტიკის შერჩევაში.

გამომწვევ ფაქტორთა მრავალრიცხოვნობა (Sekimoto M et al. 2006), მწირედ შესწავლილი რთული პათოგენეზი (Bhatia M. et al., 1995) და პოლიორგანულ დაზიანებათა ფართო სპექტრი მწვავე პანკრეატიტის პრობლემას მიმზიდველობას მატებს კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევისთვის.

მპ-ის განვითარების ადრეულ ფაზაშივე ლეტალური გამოსავლი (20-40%) პოლიორგანული უკმარისობის სინდრომითაა (პუს) განპირობებული (R. Pezzilli, et al. 2004). პუს-ის განვითარებაში უდიდეს როლს თამაშობს ტოქსიური აგრესიის ფაქტორების მოხვედრა ცირკულაციაში, რასაც შედეგად მოჰყვება ციტოკინების და ანთების მედიატორების მოჭარბებული გამოთავისუფლება, რედოქს-ჰომეოსტაზის

დარღვევა პროქსიდანტების სასარგებლოდ. უხშირესად პუს-ი, ციტოკინებთან და ანთების მედიატორებთან ერთად, სწორედ პროქსიდანტური სისტემის გააქტივებით არის განპირობებული (McKay CJ et al. 1999).

ზემოქმულიდან გამომდინარე, მპ-ის დროს განვითარებული მოლეკულური და სუბუჯრედული დარღვევების მექანიზმების უკეთ გაგებისათვის ფრიად პერსპექტიული მიმართულებაა ჟანგვით პროცესებში მონაწილე ფერმენტების, მათი მეტალოაქტიური ცენტრების და თავისუფალი რადიკალების შესწავლა.

### **კვლევის მიზანი და ამოცანები:**

კვლევის მიზანია მწვავე პანკრეატიტის დროს ჟანგვითი მეტაბოლიზმის დარღვევის თავისებურებათა დადგენა, მათი კორექციისათვის ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით მკურნალობის სქემის შემუშავება და ორგანიზმის რედოქს-სტატუსის გათვალისწინებით მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევა.

### **კვლევის ამოცანები:**

1. მწვავე პანკრეატიტით დაავადებულ პაციენტთა სისხლში პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობისა და NO-ს შემცველობის შესწავლა დაავადების სიმძიმის ხარისხის გათვალისწინებით;
2. ექსპერიმენტში მწვავე პანკრეატიტის სტერილური და ინფიცირებული ფორმების დროს:
  - I. ვირთაგვების სისხლში პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობისა და NO-ს შემცველობის შესწავლა;
  - II. პანკრეასსა და მეორად სამიზნე ორგანოებში (ღვიძლსა და ფილტვებში) ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობის (LOO<sup>•</sup>), NO-ს შემცველობის და მორფოლოგიური (ფილტვის და პანკრეასის) ცვლილებების შესწავლა;
3. მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის კომპლექსში გამოყენებული ქირურგიული მინიინვაზიური (ლაპაროსკოპია, პუნქცია და პარაპანკრეასული სივრცის და მუცლის ღრუს დრენირება ექსკოპიური და კოპიუტერულ-ტომოგრაფიული კონტროლით, მუცლის ღრუს სანაცია) მეთოდის ეფექტურობის შეფასება ექსპერიმენტში (პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის, NO-ს

შემცველობის და ფილტვების და პანკრეასის მიკრომორფოლოგიური სურათის მიხედვით);

4. მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის კომპლექსში გამოყენებული ანტიოქსიდანტური მედიკამენტების ეფექტურობის შეფასება ექსპერიმენტში (პრო-, ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობის, NO-ს შემცველობის და ფილტვების და პანკრეასის მიკრომორფოლოგიური სურათის მიხედვით).

### **შრომის მეცნიერული სიახლე:**

- კლინიკასა და ექსპერიმენტში მწვავე პანკრეატიტის დროს პირველად იქნა კომპლექსურად შესწავლილი ორგანიზმის ჟანგვითი ჰომეოსტაზის ცვლილებები ელექტრონულ-პარამაგნიტურ-რეზონანსული და სპექტროფოტომეტრული მეთოდების გამოყენებით;
- ნაჩვენებია, რომ კლინიკასა და ექსპერიმენტში მწვავე პანკრეატიტის სიმძიმის ხარისხის მომატების შესაბამისად:
  - მკვეთრად უარესდება ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა;
  - ძლიერდება პროოქსიდაციული პროცესი;
  - პანკრეასსა და მეორად სამიზნე ორგანოებში მატულობს დესტრუქციული ცვლილებები;
- ექსპერიმენტში ინფიცირებული პანკრეონეკროზის დროს ნახტომისებრი ფორმით ირღვევა ორგანიზმის ჟანგვითი ჰომეოსტაზი:
  - თითქმის ორჯერ ძლიერდება პროოქსიდაციული პროცესების ინტენსივობა;
  - ქვეითდება ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა და NO-ს კონცენტრაცია;გამომდინარე აქედან, ჟანგვითი ჰომეოსტაზის ასეთი ნახტომისებრი ცვლილება შესაძლებელია გამოყენებული იქნას პანკრეონეკროზის ინფიცირების განვითარების მარკერად.
- პირველად ნაჩვენებია, რომ მინინვაზიური ქირურგიული მკურნალობა ვერ იცავს პანკრეასს ნეკროზული დაზიანებისაგან, მაგრამ ხელს უწყობს ორგანიზმის ჟანგვითი ჰომეოსტაზის გაუმჯობესებას;

- ანტიოქსიდანტური მკურნალობა და მინიინვაზიური ჩარევები აუმჯობესებს ჟანგვით ჰომეოსტაზს, მაგრამ ეს ღონისძიებები გაცილებით უკეთესად იცავს დესტრუქციული ცვლილებებისგან მეორად სამიზნე ორგანოებს, ვიდრე თვით პანკრეასს;
- ორგანიზმის რედოქს-სტატუსის მდგომარეობის შეფასება დინამიკაში მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევის საშუალებას იძლევა.

### დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები

1. ჟანგვითი მეტაბოლიზმის დარღვევა წარმოადგენს მწვავე პანკრეატიტის პათოგენეზის უმნიშვნელოვანეს რგოლს რაც პანკრეასის და სამიზნე ორგანოების ქსოვილში პათომორფოსტრუქტურული ცვლილებების განითარებას განაპირობებს;
2. ჟანგვითი მეტაბოლიზმის კორექცია წარმოადგენს მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის აუცილებელ ეტაპს;
3. პროქსიდაციული სისტემის მდგომარეობა შესაძლოა გამოყენებული იქნას, როგორც მწვავე პანკრეატიტის კლინიკური ფორმის განმსაზღვრელ მარკერად და მკურნალობის სქემის შესარჩევად;
  - კვლევის დროს გამოვლენილი პროქსიდაციული პროცესების მაჩვენებელთა ნაკლებად გამოხატული მომატება, ინსტრუმენტული კვლევით პანკრეასსა და პარაპანკრეასულ სივრცეში ნაკლებად გამოხატული ცვლილებები, ავადმყოფთა შედარებით დამაკმაყოფილებელი კლინიკური მონაცემები – კონსერვატული მკურნალობის კომპლექსში მძლავრი ანტიოქსიდანტური პრეპარატების გამოყენების ჩვენებაა.
  - აღნიშნულ მაჩვენებელთა სწრაფი გაუარესება კონსერვატული მკურნალობის პროცესში ანტიოქსიდანტური პრეპარატების გამოყენების პარალელურად მოითხოვს დეტოქსიკაციის მიზნით ნაადრევ მინიინვაზიურ-ქირურგიულ ჩარევებს
  - ორგანიზმში ანთებითი პროცესის სხვა კერის არარსებობისას პროქსიდაციული პროცესების მაჩვენებელთა ნახტომისებრი მომატება და

პაციენტის სიმძიმის შეფასების კრიტერიუმების (APACHE II, LR4) უეცარი გაუარესება უნდა მიუთითებდეს მწვავე პანკრეატიტის სექტიურ ფაზაში გადასვლაზე, რაც საჭიროებს ოპერაციულ ჩარევას, რომლის მოცულობაც უკვე განისაზღვრება პანკრეასსა და პერიპანკრეასულ სივრცეში დესტრუქციული ცვლილებების მასშტაბით

### **ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება**

1. ორგანიზმის რედოქს-სტატუსის მდგომარეობის ნახტომისებური ზრდა შეიძლება გამოყენებული იქნას პანკრეონეკროზის ინფიცირების განვითარების მარკერად;
2. ორგანიზმის რედოქს-სტატუსის მდგომარეობის ცვლილება დინამიკაში მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევის საშუალებას იძლევა;
3. რედოქს-სტატუსის გათვალისწინებით ჩვენს მიერ შერჩეულმა ტაქტიკამ ექსპერიმენტში მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა მკურნალობის შედეგები;

### **ნაშრომის აპრობაცია**

დისერტაციის ძირითადი დებულებები მოხსენებულია:

აკად. გ. მუხაძის სახ. თბილისის ქირურგთა საზოგადოების სხდომაზე 10.03.2006 (ოქმი №29);

თსსუ-ის ქირურგიულ სნეულებათა №1 კათედრის გაფართოებულ სხდომაზე 10.04.06 (ოქმი №22;)



## **ნაშრომის ირგვლივ გამოქვეყნებული ლიტერატურა:**

დისერტაციის ძირითადი თავები ასახულია 6 პუბლიკაციაში, მათ შორის 2 - საერთაშორისო მიმოქცევის გამოცემებში.

1. ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური და პროოქსიდანტური მდგომარეობის გამოკვლევა ელექტრონულ პარამაგნიტური რეზონანსული სპექტროსკოპიის საშუალებით მწვავე გავრცელებული პერიტონიტის დროს. თსსუ-ის სამეცნიერო შრომათა კრებული ტომი XXXVI, 2000, გვ. 129-133 დემეტრაშვილი ზ., მაღალაშვილი რ., თოხაძე ლ., სანიკიძე თ., დათუნაშვილი ი.
2. Окислительные процессы при лимфогенном лечении хирургического эндотоксикоза. Georgian Medical News, N 5(74) маи 2001. с 7-9 Ахметели Л.Т., Саникидзе Т.В., Папава М.Б. Датунашвили И.В.
3. უანგვითი მეტაბოლიზმის ინტენსივობის ცვლილებები მწვავე პანკრეატიტის დროს. თსსუ-ის სამეცნიერო შრომათა კრებული ტ. XL, 163-165 2004 ი. დათუნაშვილი, ნ. ლომიძე ბ. ირემაშვილი
4. Роль окислительного стресса в патогенезе острого панкреатита. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა №4 (29) 2006, 51-53. Датунашвили И.
5. ორგანიზმის პროოქსიდაციური სისტემის მდგომარეობა მწვავე პანკრეატიტის დროს. თსსუ-ის სამეცნიერო შრომათა კრებული ტომი XLI, 2005-2006, გვ. 127-129. დათუნაშვილი ი., ირემაშვილი ბ., შანშიაშვილი გ.
6. Выбор рациональной тактики лечения при панкреонекрозе. თსსუ-ის სამეცნიერო შრომათა კრებული ტომი XLI, 2005-2006, გვ.165-167, Иремашвили Б., Датунашвили И., Дзnelადze ზ., Хარებაdze В.

## **დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა:**

სადისერტაციო ნაშრომი შეიცავს 112 ნაბეჭდ გვერდს. შედგება თავებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი გამოკვლევები, მიღებული შედეგების განხილვა, დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები. დისერტაცია ილუსტრირებულია 9 დიაგრამით, 8 ფოტოსურათით, 17 ცხრილით, 2 სქემით. გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა მოიცავს 247 წყაროს.

## დისერტაციაში გამოყენებული შემოკლებანი

- $\gamma$ -GCS - გამა-გლუტამილციისტინ სინთაზა
- ALI – ფილტვის მწვავე დაზიანება
- APACHE II – acute physiology end chronic health evaluation scoring system
- ARDS – მოზრდილთა რესპირატორული დისტრეს სინდრომი
- AST – ასპარტატამინოტრანსფერაზა
- CAPAP – კარბოქსიპეპტიდაზა B გამააქტივებელი პეპტიდი
- CRP – C რეაქტიული ცილა
- DIC – დისემინირებული სისხლძარღვშიდა შედედება
- ედრფ – ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციის ფაქტორზე
- ENA-78 – ნეიტროფილ-გამააქტივებელი პროტეინი-78
- ეპრ – ელექტრონულპარამაგნიტუტი რეზინანსი
- ერქპ – ენდოსკოპური რეტოგრადული ქოლანგიოპანკრეატოგრაფია
- GPX – გლუტათიონპეროქსიდაზა
- GR – გლუტათიონრედუქტაზა
- GRO- $\alpha$  – ზრდა-დამიკიდებული ონკოგენი- $\alpha$
- GSH – გლუტათიონი
- GSSG – დაუანგული გლუტათიონი
- ICAM – ინტრაცელულური ადჰეზიის მოლეკულა
- IL - ინტერლეიკინ
- IL-1ra – IL-1 რეცეპტორის ანტაგონისტი
- INF – ინტერფერონი
- LDH – ლაქტატდეჰიდროგენაზა
- LOO – ლიპიდების პეროქსირადიკალები
- MCP-1 – მონოციტ-ქემოატრაქციის პეპტიდი-1
- Me – ცვალებადვალენტოვანი მეტალის იონი.
- MIP-1 $\alpha$  – მაკროფაგის ანთების პროტეინი-1 $\alpha$
- MODS – ორგანოთა მრავლობითი დისფუნქციის სინდრომი
- MOF – ორგანოთა მრავლობითი უკმარისობა
- მპ – მწვავე პანკრეატიტი

NF- $\kappa$ B – ბირთვის ტრანსკრიფციის ფაქტორი- $\kappa$ B  
NO – აზოტის ოქსიდი  
O<sub>2</sub><sup>-</sup> - სუპეროქსიდი  
PAF – თრომბოციტ-აქტივაციის ფაქტორის  
PAI – პლაზმინოგენ აქტივატორის ინჰიბიტორი  
PaO<sub>2</sub> – ჟანგბადის პარციალური წნევა  
PAR – პროტეაზ-აქტივირებული რეცეპტორების  
PLA<sub>2</sub> – ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub>  
პნ - პანკრეონეკროზი  
ROS – ჟანგბადის რეაქტიული შენაერთები  
SOD – სუპეროქსიდისმუტაზა  
TAP – ტრიფსინოგენ გამააქტივებელი პეპტიდი  
TGF- $\beta$  – ტრანსფორმირებული ზრდის ფაქტორი- $\beta$   
TNF- $\alpha$  – სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი

# 1. ლიტერატურის მიმოხილვა:

1.1. ისტორია: ტერმინი პანკრეასი მოდის ბერძნული სიტყვიდან *pan*-სულ; *kreas*-ხორცი, ორგანო პირველად აღწერა პათოლოგმა Reginal Hebar Fitz-მა (1843-1913) 1889 წელს (Fitz 1889, Leach et al. 1990) მწვავე პანკრეატიტის (მპ) შემთხვევაზე, თუმცა თვით დაავადება აღწერილი იქნა 7 წლის შემდეგ Hans Chiari-ის მიერ (1896), რომელმაც აღნიშნა, რომ დაავადების პათოგენეზური მექანიზმი აუტოდოგესტია (O'Reilly, 2001). Eugene Lindsay Opie-მ (1873-1917) 1901 წელს ნაღვლკენჭოვანი დაავადება დაასახელა მპ-ის გამომწვევ მიზეზად (Opie 1901, McClusky et al. 2002). ალკოჰოლის გამოყენებასა და მწვავე პანკრეატიტს შორის კავშირი აღწერეს შედარებით მოგვიანებით 1917 წელს (Summers 1917). მეოცე საუკუნის დასაწყისში მპ-ს მკურნალობდნენ სასწრაფო ქირურგიული ჩარევით (Moynihan 1925). ამილაზა, როგორც მპ-ის მარკერი, ისახდვრება 1927 წლიდან (Elman 1927), 1934 წლიდან ოპერაციული მკურნალობის პარალელურად თანდათან გამოიყენება კონსერვატიული მკურნალობაც (Mikkelsen 1934).

ქირურგიული მკურნალობა გულისხმობდა ისეთ ქირურგიულ ჩარევებს, როგორცა: პანკრეატექტომია, ღია და დახურული პერიპანკრეასული დრენირება, ღია ტამპონადა, ბლაგვი ნეკრექტომია, მრავალეტაპიანი რენეკროზექტომია დრენაჟების თანდათანობითი ჩაკეტვით, და ნეკროზექტომია განუწყვეტლივი დახურული ადგილობრივი ლავაჟით.

რესპირატორული და თირკმლის უკმარისობა, როგორც მპ-ის ადრეული გართულება აღწერილია XX საუკუნის შუანახევარში (Paxton and Payne 1944, Stein et al. 1959, Roseman et al. 1960). მოზრდილთა რესპირატორული დისტრეს სინდრომი (ARDS) პირველად აღწერილია 1967 წელს Ashbough-ს და კოლეგების მიერ. ორგანოთა მრავლობითი უკმარისობა პირველად აღწერილია 1970-იანი წლების დასაწყისში (Tilney et.al 1973). ედმონსონმა და ბერმა პირველად გამოიყენეს შრატის კალციუმის მაჩვენებელი, როგორც მპ-ის გამოსავალის პროგნოზი (Edomnson and Berne 1944). 1974 წელს Ranson-ის და თანამშრომლების მიერ ჩამოყალიბდა მწვავე პანკრეატიტის სიმწვავის კრიტერიუმები.

1976 წლიდან მწვავე პანკრეატიტის კვლევაში ფართოდ გამოიყენება კომპიუტერული ტომოგრაფია (Haaga et al. 1976, Kivisaari et al. 1983, Balthazar et al. 1990). მპ-ის და მრავლობითი ორგანოთა უკმარისის სინდრომის პათოგენეზის უკეთ

შესწავლის შემდეგ დაავადების ქირურგიული მკურნალობა შეცვალა კონსერვატიულმა, ქირურგიულ ჩარევას მიმართავენ მხოლოდ ამ უკანასკნელის უშედეგობის ან ინფიცირებული მწვავე პანკრეატიტის დროს (Yousaf et al. 2003).

## 1.2. ტერმინოლოგია:

1992 წელს ატლანტაში მპ-ის საერთაშორისო სიმპოზიუმზე მიიღეს მეოთხე მწვავე პანკრეატიტის კლასიფიკაციის სისტემა და ტერმინოლოგია, რომელიც იქნებოდა გამოყენებული კლინიკურ პრაქტიკაში (ცხრილი 1, გვ.85)

## 1.3. ორგანოების დაზიანება:

მწვავე პანკრეატიტის 20-80% ახლავს ორგანოთა დაზიანება, რაც ამბიბებს ავადობას და ზრდის ლეტალობას (Heath et al. 1995, de Beaux et al. 1995, Tenner et al.1997). ორგანოთა უკმარისობა ვითარდება მპ-ის ადრეულ ფაზებში (Isenmann et al. 2001, Johnson et al. 2001) და იგი პასუხისმგებელია პირველი კვირის მანძილზე განვითარებულ სიკვდილიანობაზე, რაც დაავადებულთა 28% უტოლდება (R. Pezzilli, et al. 2004). მწვავე პანკრეატიტის დროს განვითარებული ორგანოთა უკმარისობა სიმძიმით უტოლდება სეფსისის, დიდი ქირურგიის და ტრავმების დროს გამვითარებულ ორგანოთა უკმარისობას (Wilson et al. 1998). ავადმყოფთა უმრავლესობას აღენიშნება ფილტვის დაზიანება, კერძოდ კი ფილტვის მწვავე დაზიანება (ALI) და მოზრდილთა რესპირატორული დისტრეს სინდრომი (ARDS) (Atabai and Matthay 2002, Vincent et al. 2002). სხვა სამიზნე ორგანოებიდან ზიანდება თირკმელები (შოკური თირკმელი), ღვიძლი, კარდიოვასკულარული სისტემა, ჰემოკოაგულაციის სისტემა, გასტროინტესტინური, ნევროლოგიური (Deitch 1992), ენდოკრინული (Marik and Zaloga 2002) და იმუნური სისტემა (Kox et al. 2000). ტერმინი „ორგანოთა მრავლობითი დისფუნქციის სინდრომი“ (MODS) მიიღეს ამერიკის გულმკერდის ექიმთა კოლეჯის და კრიტიკული მოვლის მედიცინის ასოციაციის საერთო კონფერენციაზე და ასახავს მწვავე ავადმყოფთა მდგომარეობას, როდესაც ჰემოდინამიკური მაჩვენებლების კორექცია ვერ ხერხდება ჩარევის გარეშე (Bone et al. 1992). ტერმინი „ორგანოთა მრავლობითი უკმარისობა“ (MOF) (Deitch 1992) ან უბრალოდ „ორგანოთა უკმარისობა“ (Bradley 1993) აღნიშნავს იგივე კლინიკურ ერთეულს, მაგრამ პროცესში ჩართულია ერთი რომელიმე ორგანოთა სისტემა.

დღეისათვის არ არსებობს ორგანოთა მრავლობითი უკმარისობის ერთიანი კრიტერიუმები. დაავადების მიმდინარეობის სიმწვავის სხვადასხვა გამორიცხვის მეთოდები, მათ შორის MOF კრიტერიუმები, პირველად გაოქვენებულია Goris –ის და თანაავტორების მიერ (1985), ორგანოთა მრავლობითი დისფუნქციის სინდრომი (MODS) - Marshall და თავტ. (1995), Vincent და თავტ. (1996), Le Gall და თავტ. (1996), ორგანოთა უკმარისობის კრიტერიუმების დადგენაც რთული პროცესია: ატლანტის კლასიფიკაციის სისტემაში, ორგანოთა დაზიანება მწვავე პანკრეატიტის დროს მოცემულია, როგორც შოკი (სისტემური სისხლის წნევა <90mmHg), სუნთქვის უკმარისობა (<PaO<sub>2</sub>, 60mmHg), თირკმლის უკმარისობა (კრეატინინი 177μmol/l ჰიდრატაციის შემდეგ) გასტროინტესტინური სისხლდენა (>500მლ, 24 სთ-ის განმავლობაში) (Bradley 1993).

#### 14. მეორადი ინფექციები:

მწვავე პანკრეატიტი შეიძლება გართულდეს მეორადი ინფექციებით, მათ შორის ინფიცირებული პანკრეონეკროზით, პანკრეასის აბსცესით და სეფსისის ტიპის გენერალიზებული ინფექციით. ინფიცირების რისკი 30-70%-ია (Beger et al. 1986), ინფიცირება ახანგრძლივებს პაციენტის ჰოსპიტალიზაციას და ზრდის სიკვდილიანობის პროცენტს (Rau et al. 1997b). ძირითადი გამომწვევი გრამ-უარყოფითი ბაქტერიებია, თუმცა 1/3 შემთხვევაში აღინიშნება პოლიმიკრობული კოლონიები, რომელთა შორის არის სოკო და ანაერობული ფლორა. ბაქტერიული კონტამინაცია ძირითადად ხდება ინტესტინური გზით, თუმცა არაა გამორიცხული დაინფიცირება სანადვლე გზებიდან ბილიურლი გენეზის მწვავე პანკრეატიტის დროს (Räty et al. 1998). ბაქტერიების ტრანსლოკაციის შესაძლო მექანიზმია ნაწლავის პერისტალტიკის დაქვეითება და ადგილობრივი ბაქტერიათა კოლონიების ზრდა, დაქვეითებული იმუნური სტატუსი და MODS-ით გამოწვეული ნაწლავის კედლის დაზიანება (განვლადობის მომატება). ბაქტერიების მიგრაცია შესაძლებელია, აგრეთვე, მეზენტერული ლიმფური კვანძებიდან და უშუალოდ სისხლის მიმოქცევის სისტემით (Cicalese et al. 2001).

## 1.5. ეპიდემიოლოგია:

მსოფლიოში მკ-ით ავადობა მერყეობს 2-73/100000 მოსახლეზე წელიწადში. მრავალი კვლევები შედეგებში ნაჩვენებია, რომ ათწლეულების მიხედვით ავადობის რიცხვი იზრდება (Jaakkola and Nordback 1993, Eland et al. 2000, Floyd et al. 2002), რაც ლოგიკურად შეესაბამება ორ ძირითად ეტიოლოგიურ ფაქტორის (ნაღვლკენჭოვანი და ალკოჰოლი) გათვალისწინებას (Jaakkola and Nordback 1993), და აგრეთვე კვლევის მეთოდების სრულყოფას (Eland et al. 2000). განმეორებითი შეტევები (განმეორებითი მწვავე პანკრეატიტი) აღენიშნება დაავადებულთა 1/3-ს (Appelros and Borgstrom 1999). მწვავე პანკრეატიტი საკმაოდ ხშირია მამაკაცებში და შედარებით იშვიათი ბავშვებში (Benifla and Weizman 2003).

## 1.6. ეტიოლოგია:

მწვავე პანკრეატიტი მულტიეტოლოგიური დაავადებაა, 70-80% შემთხვევაში იგი გამოწვეულია ნაღვლკენჭოვანი დაავადებით და ალკოჰოლიზმით (Sakorafas and Tsiotou 2000). მათ შორის მამაკაცები უფრო მიდრეკილები არიან ალკოჰოლური მკ-ის მიმართ (Jaakkola and Nordback 1993, Rätty et al. 2003), ხოლო ქალები ნაღვლკენჭოვანი დაავადებით გამოწვეული მკ-ის მიმართ (Lankisch et al. 2001). სხვა შედარებით იშვიათი მიზეზებია: მეტაბოლური (ჰიპერკალცემია, ჰიპერლიპიდემია, ტოქსინები, წამლები, მემკვიდრეობითი), მექანიკური ობსტრუქცია (ენდოსკოპური რეტროგრადული ქოლანგიოპანკრეატოგრაფია, პანკრეასის გაორება (Pancreas Divisum), პოსტტრავმული, პანკრეასის სიმსივნე, ნაწლავის ჭიები, უცხო სხეულები, ოდის სფინქტერის დისფუნქცია ან სტენოზი, ნაღვლის შეგუბება), ვასკულარული (იშემია, ვასკულიტი), ინფექცია და ნაწლავთა ანთებითი დაავადებები, ფესმძიმობა (Sakorafas and Tsiotou 2000). 10% შემთხვევაში საქმე ეხება იდიოპათიურ მკ-ს. თუმცა ისიც უნდა აღინიშნოს, რომ მკ-ის ეტიოლოგია მართლაც მულტიფაქტორულია, რადგან, თუ არ ჩავთვლით მემკვიდრეობით მკ-ს, ნაღვლკენჭოვანი დაავადების მქონე და ალკოჰოლიკების მხოლოდ მცირე პროცენტს ემართება მწვავე პანკრეატიტი (Singh and Simsek 1990).

## 1.7. კლინიკური მანიფესტაცია:

მწვავე პანკრეატიტის კარდინალურ კლინიკურ სიმპტომს წარმოადგენს ტკივილი მუცლის არეში, ჩვეულებრივ ეპიგასტრიუმის მიდამოში, ირადიაციით წელის, გულმკერდის, მხრების და/ან მეჯის არეში. ხასიათის მიხედვით, იგი არის მყარი და მწველი. ის იმატებს დაავადების დაწყების პირველ საათებში და გრძელდება რამდენიმე დღის მანძილზე. ზოგჯერ ტკივილი საკმაოდ ძლიერია და არ ექვემდებარება ნარკოტიკებით ანალგეზიას. იშვიათად შეიძლება გამოვლინდეს ფლანკების (გრეი ტარნერის ნიშანი) ან პერიუმბიკალური (კულენის ნიშანი) სილურჯე (Dickson and Imrie 1984). ზოგიერთ შემთხვევაში კლინიკური სურათი შეცვლილია, არ აღინიშნება აბდომინური ტკივილი (Wilson and Imrie 1988, Lankish et al. 1991). აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ 12-42% შემთხვევაში მპ-ის დიაგნოზი დაისმება სიკვდილის შემდგომი გაკვეთისას (Wilson et al 1988, Lankish et al 1991, Mann et al 1994).

სხვა დამახასიათებელი ნიშნებიდან აღსანიშნავია გულისრევა და პირღებინება. ზოგიერთ პაციენტებში ადგილი აქვს ადგილობრივ ან გენერალიზებულ პარალიზურ ილეუსს, რომელიც გამოიწვევს მუცლის შებერილობას და პირღებინებას (Toouli et al 2002).

მპ-ის კლინიკურ სურათში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სხეულის ტემპერატურის მომატებასაც (Levitt et al. 1993). ზოგიერთ პაციენტში დაავადების დასაწყისშივე იგი შეიძლება იყოს 39<sup>0</sup>c –მდე. ცხელების ფორმა დიდ დახმარებას გვიწვეს დაავადების კვლევაში, ასე მაგ: პირველ კვირაში აღმოცენებულ ცხელებაზე პასუხისმგებელია ანთების მედიატორები. ტემპერატურის მომატებას თან არ ახლავს შემცივნება. ხოლო, მწვავე ნეკროზული პანკრეატიტის მეორე კვირის ბოლოს განვითარებული ტემპერატურული რეაქცია პანკრეონეკროზის დაინფიცირების მაჩვენებელია (Rau et al. 1997).

მწვავე პანკრეატიტის დროს ადგილი აქვს მთელ რიგ დარღვევებს სხვადასხვა ორგანოთა სისტემაში. კარდიოვასკულური სისტემაში შეინიშნება ტაქიკარდია და ჰიპოტენზია, რაც განპირობებული უნდა იყოს SIRS ტიპის რეაქციით განპირობებული ჰიპოვოლემიით და ვაზოდილატაციით. გულმკერდის რენტგენოლოგიური კვლევისას შეიძლება აღინიშნებოდეს ატელექტაზი, აუსკულტაციით ბაზალური კრეპიტაცია, აგრეთვე ექსუდაციური პლევრიტი



შედარებით ხშირად მარცხენამხრივი (Lankisch et al. 1994). შეიძლება აღინიშნებოდეს ქოშინი და სუნთქვის უკმარისობა.

ხშირად აღინიშნება ჰიპოქსია და ელექტროლიტური დისბალანსი, ოლიგურია და თირკმლის მწვავე უკმარისობა.

აბდომინური ნიშნებიდან ჩვეულებრივ ადგილი აქვს მუცლის წინა კედლის საშუალო ხარისხით დაჭიმულობას, პერიტონეალური ნიშნების გამოჩენა მძიმე მწვავე პანკრეატიტისთვისაა დამახასიათებელი (Toouli et al 2002). ნაწლავის პერისტალტიკური ხმიანობა არ აღინიშნება ან შესუსტებულია. ასციტი ქიმიური პერიტონიტის განვითარებაზე მიუთითებს. ზოგიერთ პაციენტში, ელენტის ვენების თრომბოზის გამო, შეიძლება განვითარდეს მარცხენამხრივი პორტალური ჰიპერტენზია.

## **1.8. კლასიფიკაცია:**

### **1.8.1. საშუალო სიმძიმის მწვავე პანკრეატიტი**

მწვავე პანკრეატიტის კლინიკური კლასიფიკაცია დაფუძნებულია 1992 წელს ატლანტაში (აშშ) მიღებულ კლასიფიკაციაზე, რომლის მიხედვითაც დაავადებაში გამოყოფენ მიმდინარეობის მიხედვით მსუბუქ, საშუალო და მძიმე ფორმის მწვავე პანკრეატიტს (Bradley 1993). მათ შორის უმრავლესი შემთხვევა (70-80%) საშუალო სიმძიმისაა. ჰისტომორფოლოგიური კვლევით ამ დროს გამოვლენილია ნაწლავთა შეშუპება; სხვადასხვა ხარისხის პერიპანკრეასული ცხიმოვანი ნეკროზი. საშუალო სიმძიმის მწვავე პანკრეატიტი ემორჩილება კონსერვატიულ ღონისძიებებს (ფიზიკალური ნიშნების და ლაბორატორიული მაჩვენებლების ნორმალიზაცია). მისთვის დამახასიათებელია მარტივი რეაბილიტაცია, ორგანოთა მინიმალური დისფუნქცია პანკრეასული გართულებების არარსებობა (Bradley 1993).

### **1.8.2. მძიმე მწვავე პანკრეატიტი**

დაავადებულთა დაახლოებით 20-30%-ში ვითარდება მძიმე ფორმის მწვავე პანკრეატიტი (Steinberg and Tenner 1994), რომლისთვისაც დამახასიათებელია სხვა ორგანოების დაზიანება ან/და გართულებები პანკრეასის მხრიდან (Bradley 1993).

*პანკრეასის ადგილობრივი გართულებები:* პანკრეასის ადგილობრივ გართულებებს მიეკუთვნება პანკრეასის ნეკროზი, აბსცესი ან ფსევდოკისტა. პანკრეასის ნეკროზი დიფუზური ან ადგილობრივი პანკრეასის პარენქიმის კვლომაა, რომელსაც ჩვეულებრივ თან ახლავს პერიპანკრეასული ცხიმოვანი ნეკროზი; შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ჰემორაგიასაც. მიკროსკოპული კვლევისას აღინიშნება გავრცელებულ ინტერსტიციულ-ცხიმოვანი ნეკროზი სისხლძარღვების დაზიანებით, ასევე აცინური უჯრედების, პანკრეასის კუნძულაკების და სადინრების სისტემის ნეკროზი (Nevalainen and Aho 1992, Kloppel and Maillet 1993) რაც ჩვეულებრივ აღინიშნება დაავადების დაწყებიდან პირველი ოთხი დღის განმავლობაში (Isenmann et al. 1993). დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტია კონტრასტული სპირალური კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული კვლევა (აღმოაჩენს კარგად კონტრასტული ზონების ირგვლივ არაკონტრასტული (30 ჰაუსფილდზე ნაკლები) პანკრეასის პარენქიმას, იგი უნდა იყოს 3სმ-დე დიამეტრის ან იკავებდეს მთელი ქსოვილის არანაკლებ 30%-სა (Balthazar et al. 1990).

პანკრეასის აბსცესი არის მიკროორგანიზმებით დაბინძურებული შემოფარგლული ინტრააბდომინური ჩირქის დაგროვება, რომელიც მდებარეობს პანკრეასის მახლობლად. ჩირქგროვაში ზოგჯერ აღინიშნება პანკრეასის ნეკროზული ქსოვილის ნაწილები. პანკრეასის აბსცესი ყალიბდება პანკრეასის ნეკროზული ქსოვის გაჯირჯვების შედეგად, რომელიც განიცდის მეორად დაინფიცირებას, ჩვეულებრივ დაავადების დაწყებიდან არაუგვიანეს ოთხი კვირისა (Bittner et al. 1987).

პანკრეასის ფსევდოკისტა წარმოადგენს მპ-ის დროს პანკრეასის სადინრის დაზიანების გამო შემოფარგლული პანკრეასის წვენის დაგროვებას. ცისტის კედელს შეიძლება წარმოადგენდეს ფიბროზული ან გრანულაციური ქსოვილი. იგი ყალიბდება დაავადების დაწყებიდან არაუგვიანეს ოთხი კვირისა (Bradley et al. 1976). სითხე განიცდის დაგროვებას ოთხი კვირის განმავლობაში, მის გარშემო ყალიბდება კედელი და იწოდება, როგორც სითხის მწვავე დაგროვება. რეგრესია მიმდინარეობს სპონტანურად, ხოლო პროგრესის შემთხვევაში ვითარდება ფსევდოკისტა ან აბსცესი (Bradley 1993).

## 1.9. მწვავე პანკრეატიტის პათოგენეზი

მწვავე პანკრეატიტის პათოგენეზში უნდა გამოვყოთ რამდენიმე საფეხური:

პირველი – ტრიგერულმა ფაქტორებმა უნდა გამოიწვიოს აცინური უჯრედების დაზიანება (მექანიზმი დღეისათვის მწირედაა შესწავლილი);

მეორე – მრავალი ინტრაცელულური მექანიზმების შემდეგ, ხდება პანკრეასული პროენზიმების ინტრაცელულური გააქტივება, რასაც მოჰყვება უჯრედის დაზიანება. აცინური უჯრედის დაზიანებას თან ახლავს პანკრეასის ადგილობრივი ანთება, და ანთების მედიატორების გააქტივება;

### 1.9.1. ტრიგერული (გამშვები) ფაქტორები

მექანიზმი, რომლის მიხედვითაც მრავალი ეტიოლოგიური ფაქტორები იწვევენ მპ-ის ინიცირებას, უცნობია. საერთო სადინრის თეორიის მიხედვით, სანაღვლე გზებში არსებული კენჭები იწვევენ ვატერის ამპულის დაცობას ნაღვლის რეფლუქსს პანკრეასის სადინარში (Opie 1901). მომავალში, ჩატარებული კვლევების საფუძველზე გახდა ცნობილი, რომ მხოლოდ პანკრეასის სადინრის დაცობასაც შეუძლია გამოიწვიოს მწვავე პანკრეატიტი (Lerch et al. 1993). ასე რომ, მრავალი სხვადასხვა მექანიზმი, რომელიც გამოიწვევს პანკრეასის სადინრის ობსტრუქციას და შედეგად ნაღველ-პანკრეასული წველის რეფლუქსს, ან/და პანკრეასის წველის ექსკრეციის დარღვევას, შეიძლება გახდეს მპ-ის მიზეზი (Lightner and Kirkwood 2001). ალკოჰოლიზმით განპირობებული მწვავე პანკრეატიტის მექანიზმი შედარებით უფრო რთული და ნაკლებ ნათელია, ერთ-ერთი თეორიის თანახმად ალკოჰოლი ან მის ოქსიდაციური ან/და არაოქსიდაციური მეტაბოლიტები (Werner et al. 2002, Wilson and Apte 2003, Criddle et al. 2004) ზრდიან ინტრააციური ფერმენტების გააქტივების ალბათობას (Gorelick 2003).

### 1.9.2. დიგესტიური ფერმენტების ინტრაპანკრეასული აქტივაცია

პანკრეასის დიგესტიური ენზიმები გამომუშავდება აცინურ უჯრედებში არააქტიური პანკრეასის ფერმენტების – პროენზიმების (ზიმოგენების) სახით. ენდოპლაზმური რეტისკულიუმში სინთეზირებული ზიმოგენები, მოთავსებულია ზიმოგენ გრანულუმებში

აცინური უჯრედების აპიკალურ პოლუსში. ფიზიოლოგიურ პირობებში, პანკრეასის სადინრების საშუალებით გრანულები ხვდება ნაწლავებში სადაც ზიმოგენების აქტივაციას უზრუნველყოფს ენტეროპეპტიდი. მიმდინარე თეორიის მიხედვით, მპ-ის გამშვები მექანიზმი ზიმოგენების, ძირითადად კი ტრიფსინოგენის, ინტრააციური აქტივაციაა, აქტიური ტრიფსინი კი იწვევს სხვა ზიმოგენების აქტივაციას (Hofbauer et al. 1998). პროენზიმების აქტივაციის პარალელურად მიმდინარეობს დიგესტიური ფერმენტების სინთეზის ბლოკირება (Grady et al. 1998). ექსპერიმენტული კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ტრიგერის როლში შეიძლება გამოვიდეს ციტოზოლში კალციუმის იონების სიჭარბე რომელიც საჭიროა პროცესის პროგრესისათვის (Raraty et al. 2000, Krüger et al. 2000). გარდა ამისა, შესაძლოა შეცდომა გოლჯის კომპლექსში ახლად სინთეზირებული ფერმენტების სორტირებაში, რის შედეგადაც, ვეზიკულებში ერთად აღმოჩნდებიან პროენზიმები და ლიზოსომური ჰიდროლაზები (Steer and Meldolesi 1988, Otani et al. 1998, Singh et al. 2001), სადაც ტრიფსინოგენი (კატალიზურად) გააქტივდება ჰიდროლაზების საშუალებით (Halangk et al. 2000, Van Acker et al. 2002). გააქტივებული ზიმოგენები განაპირობებენ აცინური უჯრედის დაზიანებას, ხოლო გააქტივებული ფერმენტები გავრცელდება პანკრეასის ქსოვილის ინტერსტიციუმში და მოხვდება ცირკულაციაში (Gorelick 2003).

### 19.3. ანთება

ანთება ორგანიზმის დაცვითი რეაქციაა სხვადასხვა მექანიკურ (ტრავმა, დამწვრობა, ქირურგიული ჩარევა), ქიმიურ (ქიმიური დამწვრობა, ფერმენტული ლიზისი, პანკრეატიტი) ან ინფექციურ დაზიანებაზე. იგი ორგანიზმის კომპლექსურ პასუხს წარმოადგენს, რომელიც შეიძლება დაეყოს უჯრედულ და ჰუმორული კომპონენტებად. ჰუმორული ფაქტორებიდან პირველ რიგში აღსანიშნავია პლაზმური წარმოშობის ფერმენტული კასკადები: კომპლემენტი, კალიკრეინ-კინინური სისტემა, კოაგულაციისა და ფიბრინოლიზური სისტემები და სხვა. უჯრედული კომპონენტი შედგება ე.წ. „ანთებითი უჯრედებისაგან“, რომელთა მემბრანული თუ უჯრედშიდა რეცეპტორების აქტივაცია განაპირობებს სასიგნალო კასკადების ჩართვას, რაც მთელი რიგი გენების (მწვავე ფაზის პროტეინები, TNF, ქემოკინები, ინტერფერონები ალფა და ბეტა, ინტერლეიკინები) ტრანსკრიფციის გააქტივებასა თუ ინჰიბირებას იწვევს. ეს კი განაპირობებს როგორც ახალი ხსნადი

ანთების მედიატორების სინთეზს და სეკრეციას, ასევე უჯრედების მიგრატორული, ფაგოციტური თუ რეპარაციული აქტივობის ჩართვას.

ქსოვილებში არსებული „რეზიდენტი“ მაკროფაგების, პოხიერი უჯრედების და ა.შ მიერ სინთეზირებული ანთების მედიატორები ხელს უწყობენ სისხლძარღვოვან სტაზს, სისხლძარღვათა ექსტრავაზაციას, ენდოთელიუმზე ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიის გაზრდით სისხლის უჯრედების (ლიმფოციტები, მონოციტები, პოლიმორფონუკლეური გრანულოციტების) ადჰეზიას, ტრანსენდოთელურ მიგრაციას, ქემოტაქსისური გრადიენტის შექმნას, რაც საბოლოოდ ამ უჯრედთა ანთების კერაში დეპონირებასა და ანთების ლოკალიზებას იწვევს.

### **1.9.3.1. ანთების უჯრედები:**

ფაგოციტები: სისხლიში ლეიკოციტებს შორის ჭარბობს პოლიმორფონუკლეარული ლეიკოციტები, რომლებიც წარმოადგენენ ცენტრალურ რგოლს ანთებაში. ნეიტროფილების აქტივაციის მაჩვენებელია უჯრედის ზედაპირზე L-სელექტინის დაქვეითება და CD11b/CD18-ის მომატებული ექსპრესია. ეს ცვლილება განაპირობებს ნეიტროფილების ადჰეზიის უნარის შეცვლას, რაც აადვილებს მათ ექსტრავაზაციას ანთების მიდამოში (Repo and Harlan 1999). გააქტივებული ნეიტროფილები გამოიმუშავებენ რიგ ანთების მედიატორებს: პრო-ანთებით ციტოკინს ინტერლეიკინ-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი TNF- $\alpha$ , ინტერფერონი INF- $\gamma$ , აგრეთვე ანტიანთებად ციტოკინებს: IL-1 რეცეპტორის ანტაგონისტი (IL-1ra), IL-6, ტრანსფორმირებული ზრდის ფაქტორი (TGF)- $\beta$  (Davies and Hagen 1997, Opal and Depalo 2000).

ანთების ციტოკინების პარალელურად, ნეიტროფილები იწვევენ ლიპიდ მედიატორების, მაგ: თრომბოციტ-აქტივაციის ფაქტორის (PAF) და ლეიკოტრინ B<sub>4</sub>-ის პროდუქციას, ორივე მათგანი იწვევს ანთების გააქტიურებას (Bulger and Maier 2000). ამით იწვევა ნეიტროფილების დესტრუქციული ეფექტი, რომელიც ვლინდება ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთების და პროტეოლიზური ფერმენტების გამოიმუშავებაში და ფაგოციტოზში (Dallegrì and Ottonello 1997) (სურ. 1ა, გვ.105). ქსოვილებში ცირკულირებული მონოციტები განიცდიან ქსოვილოვან მაკროფაგებად ტრანსფორმაციას. ქსოვილოვანი მაკროფაგები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს

ანთების სხვა უჯრედების მოდულაციასა და ქემოატრაქციაში, და ქმნის გარემოს პროანთებითი ციტოკინებისათვის (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-12) (Norman et al. 1995b, Fink and Norman 1996), ქემოკინებისათვის (IL-8, მონოციტ-ქემოატრაქციის პეპტიდი MCP-1) (Strieter et al. 1999), დიდი ანტიანთებითი ციტოკინები (IL-1ra, IL-6, IL-10) (Opal and DePalo 2000), და ლიპიდ მედიატორები (PAF, ლეიკოტრიენები, პროსტაგლანდინები და თრომბოქსანი) (Bulger and Maier 2000). მონოციტ/მაკროფაგული ნეიტროფილების ძირითადი ამოცანა ფაგოციტოზია; ისინი გამოიმუშავენ, აგრეთვე, უანგბადის რეაქტიულ შენაერთებს.

*პოხიერი უჯრედები:* პოხიერი უჯრედები აღმოჩენილია თითქმის ყველა ქსოვილში. მის გააქტიურებას მრავალი ფაქტორი განაპირობებს, მათ შორის; სუბსტანცია P, კომპლემენტის კომპონენტები, ბრადიკინინი, ქემოკინები (MCP-1 და მაკროფაგის ანთების პროტეინი MIP-1 $\alpha$ ). აქტივაციის შედეგად პოხიერი უჯრედები გამოიმუშავენ ვაზოაქტიურ აგენტებს, მათ შორის: ჰისტამინს, პრო-ანთებით ციტოკინებს, მათ შორის TNF- $\alpha$  და პროტეოლიზურ ფერმენტებს როგორცაა ტრიპტაზა (Schwartz 1994) (სურ. 1ა). პოხიერი უჯრედების გააქტივებამ შეიძლება გამოიწვიოს ვასკულარული ენდოთელიუმის P- და E-სელექტინების და ინტრაცელულური ადჰეზიის მოლეკულის ICAM-1 ექსპრესია (Thorlacius et al. 1994, Kubes and Granger 1996). ძირითადად, პოხიერი უჯრედები მონაწილეობენ ბაქტერიული ინფექციით მოდულირებული ნეიტროფილების შეჭრაში ბაქტერიულ კერაში (Echtenacher et al. 1996, Malaviya et al. 1996).

*თრომბოციტები:* თრომბოციტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ანთების დროს ენდოთელიუმის უჯრედების და კოაგულაციური კასკადის გააქტივებისას. თრომბინი გააქტივდება თრომბოციტების PAR-1 რეცეპტორების საშუალებით, რომლის შედეგადაც ადჰეზიის მოლეკულების, როგორცაა P-სელექტინი, მომატებული ექსპრესია თრომბოციტების პლაზმურ მემბრანაზე (Coughlin 2000). გააქტივებული თრომბოციტები ხდება ადჰეზიურები, რაც იწვევს თრომბოციტების აგრეგაციას და ინტრაცელულური გრანულების დეგრანულაციას, რის შედეგადაც თრომბოციტები გამოყოფენ მრავალ ციტოკინს (Wagner and Burger 2003). გააქტივებულ თრომბოციტებს შეუძლიათ შეიწებონ მოცირკულირე ფაგოციტები და გამოიწვიონ ლეიკოციტ-ენდოთელიალურ უჯრედული ადჰეზია (Repo and Harlan 1999). ფიბრინთან შეერთების შედეგად თრომბოციტები წარმოქმნიან ჰემოსტაზურ

კოლტებს (Wagner and Burger 2003) რასაც შეუძლია გამოიწვიოს მიკროცირკულაციის დარღვევა ორგანოთა მრავლობითი დისფუნქციის სინდრომის დროს (Gawaz et al. 1997).

*ენდოთელიალური უჯრედები:* ენდოთელიუმით ამოფენილია სისხლძარღვის შიგნითა კედელი, ის უზრუნველყოფს და განაგებს მის განვლადობას, მიკროცირკულაციას, ლეიკოციტების ქსოვილებში მიგრაციას და სისხლის შედედებას. ანთების დროს ენდოთელიუმის შრე ხდება განვლადი პლაზმისა და სითხიათვის (ექსტრავაზაცია). მრავალ მედიატორს შეუძლია გამოიწვიოს მისი განვლადობის გაზრდა, ესენია: ბრადიკინინი, სუბსტანცია P, ლეიკოტრიენები და VEGF, თითოეული მათგანი კავშირშია მწვავე პანკრეატიტთან (Figini et al. 1997, Grady et al. 2000). გარდა ამისა, მრავალ სხვა სუბსტანციასაც (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PAF, თრომბინი, ტრიპსინი, ტრიპტაზა) შეუძლია ენდოთელიალური შრის უჯრედების გააქტივება, რომლებიც იწვევენ უჯრედის ზედაპირული რეცეპტორის ექსპრესიას, ზრდიან პროანთებითი ციტოკინების და ქემოკინების სეკრეციას და სისხლძარღვის კედლის განვლადობას (Zimmerman et al. 1999). ანთების სტიმულაციიდან უახლოეს დროში ენდოთელიალური უჯრედები აქტიურდებიან და გამოიმუშავენ P-სელექტინს, PAF-ს და ვონ-ვილენბრანდის ფაქტორს (Zimmerman et al. 1999, Aird 2003). ეს არის ენდოთელიალურ-უჯრედოვან დამოკიდებული პროტეაზ-აქტივირებული რეცეპტორების PAR-1 და PAR-2-ის აქტივაციის დასაწყისი (Coughlin 2000).

L-სელექტინის ექსპრესიას უზრუნველყოფენ ლეიკოციტები. ურთიერთ დამოკიდებულება ენდოთელიალური შრის და ლეიკოციტების მიერ გამოიმუშავებულ სელექტინებს შორის განსაზღვარავს ლეიკოციტების ციკლს მიკროცირკულაციაში. ციკლი იწყება ენდოთელიუმის ზედაპირ-ასოცირებული ქემოკინებით და ქემოატრაქტინებით (როგორცაა PAF და IL-8) ლეიკოციტების აქტივაციით. აქტივაციის შემდეგ, L-სელექტინი განიცდის მიგრაციას უჯრედის ზედაპირიდან და გადაადგილდება ინტეგრინ CD11b/CD18-ზე რომელიც ბმულია ICAM-1-ზე. ამ პროცესის შედეგად შედეგია ლეიკოციტები ენდოთელიუმზე მყარად ადჰეზირდება, რასაც მოჰყვება მიკროსისხლძარღვების განვლადობის მომატება (Edens and Parkos 2003). მყარად შეწყებებული ლეიკოციტები მიგრირებენ ენდოთელიუმიდან პოსტკაპილარულ ვენულებში (Repo and Harlan 1999). ფიზიოლოგიურ პირობებში, ენდოთელიუმი იწვევს სისხლის შედედების გააქტივებას მრავალი მექანიზმის

წყალობით (Hach and Zeerleder 2001). ანთეზადი ენდოთელიუმი თითქოს შემობრუნდება პროკოაგულაციური ზედაპირით და კარგავს მის ანტიკოაგულაციურ თვისებებს. შედეგად გამოიწვევს ქსოვილოვანი ფაქტორის ექსპრესიას, რომელსაც შეუძლია კოაგულაციური კასკადის ჩართვა. გააქტივებული ენდოთელიუმი ასევე აწარმოებს და გამოათავისუფლებს პლაზმინოგენ აქტივატორის ინჰიბიტორს (PAI)-1, რომელიც აბრკოლებს ფიბრინოლიზს (Aird 2003). შეცვლილი ენდოთელიური უჯრედების ადჰეზიის მოლეკულის ექსპრესიამ შეიძლება გამოიწვიოს თრომბოციტების ადჰეზია და აქტივაცია და შედეგად სისხლძარღვშიდა თრომბოციტთა აგრეგატების წარმოქმნა. სისხლის მიკროცირკულაციის რეგულაციისათვის ენდოთელიუმი გამოიმუშავებს როგორც ვაზოდილატატორებს (აზოტის ოქსიდი (NO) და პროსტაციკლინი) ასევე ვაზოკონსტრიქტორებს (ენდოთელინები). ანთების მრავალი მოლეკულა იწვევს NO-ს, როგორც ვაზოდილატატორის ბლოკირების (Hack and Zeeleder 2001). მეორეს მხრივ, სტიმულირებული ენდოთელიალური უჯრედები გამოიმუშავებენ ვაზოკონსტრიქტორ ენდოთელინებს, რომლებიც აღმოჩენილია უკიდურესად მძიმე პაციენტებში (Wanecek et al.2000). თუმცა ანთებისათვის დამახასიათებელი ნიშნები: ერითემა და სითბო, ვაზოდილატაციის შედეგია, ხოლო ვაზოკონსტრიქცია უფრო მეტად პასუხისმგებელია ორგანოთა დისფუნქციის და პანკრეონეკროზის განვითარებაში (Foitzik et al. 1998).

### **1.9.3.2. ჰუმორალური მედიატორები:**

*პროანთეზადი ციტოკინები:* ციტოკინები მცირე მოლეკულური მასის პროტეინებია, მათი სეკრეცია მიმდინარეობს ანთებითი უჯრედების მიერ და ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს იმუნური პასუხის რეგულაციაში. ციტოკინები არსებობს როგორც ანტი, ისე პროინფლამატორული, გარდა ამისა, ზოგიერთ მათგანს გამოხატული აქვს ეს ორივე თვისება. IL-1 $\beta$  და TNF- $\alpha$  არის პროანთეზადი უჯრედის ძირითადი ციტოკინები (Dinarello 2000) ამ უჯრედის წარმომადგენლებია, აგრეთვე IL-2, IL-12, IL-18, INF- $\gamma$  და GM-CSF (სურ1ა).

IL-1 $\beta$ -ს ძირითად მიზანს წარმოადგენს არაქიდონის მეჯვას მეტაბოლიზმი. IL-1 რეცეპტორების სტიმულაციის შედეგად მიმდინარეობს NF- $\kappa$ B-ს ტრანსლოკაცია, რაც იწვევს მრავალი პროანთეზადი მოლეკულის გენის (ციტოკინები, ქემოკინები, II ტიპის ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) და ადჰეზიური მოლეკულები) ექსპრესიის გაზრდას,



(Diarmello 2000, Abraham 2000). გარდა ამისა, IL-1 $\beta$  უზრუნველყოფს სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის აქტივაციას და მის შესაძლებლობას გაუკეთოს მობილიზაცია, აქტივაცია და ლეიკოციტების აკუმულაცია ლოკალური სპეციფიური იმუნური პასუხის განვითარებას (Zimmerman et al. 1999).

IL-1 $\beta$ -ს მსგავსად, TNF- $\alpha$ -ს არის მულტიფუნქციური ციტოკინი და საწყისი რგოლი პროანთებითი ციტოკინების კასკადისა (Dinarello 2000). ამასთან TNF- $\alpha$  განაპირობებს მაკროფაგების აქტივაციას.

IL-1 $\beta$  და TNF- $\alpha$  ხელს უწყობს მრავალი ანთებითი მედიატორების სინთეზს, როგორებიცაა IL-8 და PAF (Oberholzer et al. 2002). TNF- $\alpha$  მოქმედებს ორი სხვადასხვა რეცეპტორის საშუალებით. ამ ორივე რეცეპტორის გაძლიერებული ექსპრესია აღინიშნება მწვავე პანკრეატიტით ავადობის დროს (deBeaux et al. 1996a).

IL-2 გამომუშავდება გააქტივებული T ლიმფოციტების მიერ, განაგებს აუტო და პარაკრინულ ფუნქციებს IL-2-ის რეცეპტორის (IL-2R) საშუალებით, ასტიმულირებს T ლიმფოციტების ზრდას და აქტივაციას (Spellberg nad Edwards 2001).

*ქემოკინები:* ციტოკინები ქემოტაქტიკური თვისებებით ქემოკინებადაა წოდებული. აღმოჩენილია მრავალი ქემოკინი, მათ შორის ჩვენთვის მნიშვნელოვანია IL-8, ეპითელიური ნეიტროფილ-გამააქტივებელი პროტეინი-78 (ENA-78), ზრდა-დამიკიდებული ონკოგენი- $\alpha$  (GRO- $\alpha$ ), MCP-1 და MIR-1 (Strieter et al. 1999).

IL-8 ნეიტროფილების ქემოტაქსისის ერთ-ერთი უძლიერესი მედიატორ-სტიმულატორია. TNF- $\alpha$  და IL-1 $\beta$  განაპირობებენ IL-8-ის ინდუქციას (Strieter and Kunkel 1994).

სხვა ანთების მედიატორებს მიეკუთვნება კომპლემენტის კომპონენტები; ისინი ზრდიან სისხლძარღვების განვლადობას, იწვევენ ვაზოდილატაციას, ნეიტროფილების ადჰეზიას და აქტივაციას და ქემოტაქსისს (Hartwig et al. 2001). კინინები (ბრადიკინინი), არის მცირე ვაზოაქტიური პეპტიდი, იწვევენ შედედებას და კომპლემენტის კასკადს. მათი ვაზოაქტიური თვისებები ვლინდება ვაზოდილატაციასა და განვლადობის მომატებაში (Griesbacher et al. 2003).

ანთების პროცესში გამომუშავდება მრავალი ლიპიდების მედიატორებიც, ესენია: პროსტაგლანდინები, ლეიკოტრიენები და PAF. ისინი არ ინახება ქსოვილებში და მათი სინთეზი მიმდინარეობს მეორადად ანთებითი პასუხის სტიმულაციისას (Bulger and Meier 2000). PAF-ს გააჩნია პროანთებითი მრავალი

თვისება, მათ შორის ფაგოციტების, თრომბოციტების და ენდოთელიალური უჯრედების აქტივაციის, არაქილონის მეჯავას მეტაბოლიზმის დაჩქარების, და სისხლძარღვთა განვლადობის მომატების უნარი (Zhao et al. 2003). PLA<sub>2</sub> არის არაქილონის მეჯავას მეტაბოლიზმის ძირითადი მარეგულირებელი, ქმნის სუბსტრატს მრავალი ლიპიდური მედიატორებისათვის (Bulger and Meier 2000). მწვავე პანკრეატიტის დროს დაფიქსირებულია ექსტრაპანკრეასული იზოფორმის PLA<sub>2</sub>-IIA-ს მომატებული ცირკულაცია (Grönroon and Nevalainen 1992, Nevalainen et al. 2000). მკვლევართა აზრით სწორედ მას მიაკუთვნება მნიშვნელოვანი წილი სისტემური ანთების პასუხის სიმდრომის ფორმირებას (SIRS) პროცესში (Bone et al. 1992 Heitaranta et al. 1999) და დისტანციურ ორგანოთა დისფუნქციის განვითარებაში მწვავე პანკრეატიტის დროს (Grönroon and Nevalainen 1992, Tsukahara et al. 1997).

### 1.9.3.3. ანტი-ანთებითი ციტოკინები:

ანტიანთებითი ციტოკინები აკონტროლებენ პროანთებითი ციტოკინების პასუხს და მოქმედებას. ფიზიოლოგიურ პირობებში, ისინი ზღუდავენ პროანთებითი ციტოკინების დამაზიანებელ ეფექტს ან/და ანთების რეაქციის სიჭარბეს. მათი ტიპური წარმომადგენელია IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 და TGF-β (Opal and DePalo 2000) (სურბ გვ.105).

IL-10 არის ძლიერი ანტი-ანთებითი ციტოკინი (Opal et al. 1998). იგი აინჰიბირებს Th1, მონოციტების და მაკროფაგების მიერ პროანთებითი ციტოკინების სინთეზს (Opal and DePalo 2000). IL-10 აფერხებს მონოციტებზე II კლასის MHC უჯრედის ზედაპირული რეცეპტორების ექსპრესიას (Koppelman et al.1997), რის შედეგადაც ვითარდება მონოციტების ანერგია და იმუნოსუპრესია.

IL-6 აბლოკირებს IL-1β და TNF-α-ს (Xing et al. 1998) და ზრდის IL-1ra-ს სინთეზს, ხელს უწყობს ხსნადი TNF რეცეპტორების გამოთავისუფლებას (Tilg et al. 1994).

IL-1ra IL-1β-ს სპეციფიური ანტაგონისტია, იგი ჩაებმება IL-1 რეცეპტორებს და სწორედ ამ გზით აბლოკირებს IL-1 რეცეპტორ დამოკიდებულ პასუხს.

IL-4 პლეოტროპული ციტოკინია. აბრკოლებს Th1 პასუხს და აჩერებს მონოციტ/მაკროფაგების მიერ პროანთებითი ციტოკინების და ქემოკინების სინთეზს; მისი საშუალებით ძლიერდება IL-1ra-ს სინთეზი (Brown and Hural 1997).

IL-11 ანელებს პროანთებითი ციტოკინების სინთეზს მაკროფაგებში (Trepicchio et al. 1997).

IL-13 „დაუნრეგულაციის“ გზით არეგულირებს IL-1β, TNF-α, IL-8 და MIP-1α სინთეზს, IL-10-სგან განსხვავებით, ის ზრდის მონოციტებში II კლასის MHC ანტიგენს (de Waal Malefyt et al. 1993).

#### **1.9.3.4. ადგილობრივი ანთება და აცინური უჯრედების სიკვდილი**

აცინური უჯრედების დაზიანებით იწყება პანკრეასის ადგილობრივი ანთება, რომლისთვისაც დამახასიათებელია პანკრეასის ნეიტროფილებით სექვესტრაცია და ჯირკვლის შეშუპება (Nevalainen and Aho 1992). აღინიშნება აცინური უჯრედების ნეკროზი ან აპოპტოზი ან ორივე ერთად (Bhatia 2004).

აცინური უჯრედების დაზიანებისას ადგილი აქვს ტრანსკრიპციის ფაქტორის NF-κB-ს აქტივაციას, მრავალი პროანთებითი მედიატორების (მათ შორის TNF-α) ექსპრესიას, (Steinle et al. 1999). PAF-ის მიერ გენერირებული ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub> იწვევს მემბრანის ფოსფოლიპიდების ჰიდროლიზს და შედეგად PAF-ის აცინური უჯრედებიდან გამოათავისუფლებს (Zhao et al. 1993). PAF და TNF-α, ინტრააცინურად კასპაზების აქტივაციის გზით იწვევენ აცინური უჯრედების აპოპტოზს (Gukovskaya et al. 2002, Sandoval et al. 1996). ნეიტროფილები იწვევს აცინური უჯრედების ნეკროზს, გამოიმუშავენ რა პროტეოლიზურ ფერმენტებს ჟანგბადის რეაქტიულ შენაერთებს (Dallegrì and Ottonello 1997, Bhatia 2004). ნეიტროფილ-წარმოებული ჟანგბადის რეაქტიული შენაერთები აძლიერებს პანკრეასის დაზიანებას ტრიფსინოგენის გააქტივების გზით (Gukovskaya et al. 2002, Steer 2002).

შესაძლებელია, პანკრეასის ნეკროზის შესაძლო მექანიზმი ანთებით გამოწვეული მიკროცირკულაციის დარღვევაა, რაც განაპირობებს ქსოვილის იშემიას და შედეგად ნეკროზს (Sanamura et al. 1998, Foitzik et al 2002). ამჟამად დამტკიცებულია, რომ ნეიტროფილები ასრულებენ ცენტრალურ როლს მწვავე პანკრეატიტის განვითარებაში (Sandoval et al. 1996), ხოლო თვით ნეიტროფილების

აქტივაცია, ქემოატრაქციასა და ინფილტრაციაში მონაწილეობენ სხვა უჯრედებიც. ესენია მაკროფაგები, აცინური უჯრედები, ენდოთელიალური უჯრედები, T-ლიმფოციტები (Demols et al. 2000), ნერვის დაბოლოებები და პოხიერი უჯრედები (Braganza 2000). TNF- $\alpha$  და PAF აზიანებს აცინურ უჯრედებს პროტო- და ლიპოლიზური ფერმენტების (ტრიფსინის, ელასტაზას, კარბოქსიპეპტიდაზა A-ს და ლიპაზას) გამომუშავებით (Jaffray et al. 2000a). მაკროფაგები და ინფილტრირებული ნეიტროფილები წარმოადგენენ პროანთებადი ციტოკინების წყაროს პანკრეასში (Norman et al. 1995b, Frak and Norman 1996). პანკრეასული ელასტაზა იწვევს მაკროფაგ-წარმოებული ციტოკინების და ქემოკინების პროდუქციას (Zhang et al. 2003); ტრიფსინს შეუძლია ენდოთელიური შრის უჯრედების გააქტივება PAR-2 რეცეპტორების საშუალებით (Couglin 2000) და კომპლემენტის გააქტივება (Acioli et al. 1997). ექსპერიმენტული მპ-ის დროს ნაჩვენებია სუბსტანცია P-ს და ნეიროკინინის გამოყოფა ნერვის დაბოლოებიდან დაავადების ადრეულ ფაზაში, რაც ზრდის სისხლძარღვის კედლის განვლადობას, როგორც თვით ენდოთელიალურ შრეზე ურთიერთქმედებით, ასევე პოხიერი უჯრედების აქტივაციით (Grady et al. 2000, Bhatia et al. 2003). სისხლძარღვთა განვლადობის გაზრდას განაპირობებს, აგრეთვე კალიკრეინ-კინინური სისტემის აქტივაცია. შესაძლოა აცინური უჯრედები გამოათავისუფლებენ კალიკრეინს, რომელიც კინინოგენის საშუალებით განიცდის კატალიზს კინინად და ბრადიკინინად, რომლებიც ახდენენ გავლენას სისხლძარღვის ტონუსსა და განვლადობაზე (Griesbacher et al. 2003).

#### **1.9.4. ოქსიდაციური (ჟანგვითი) სტრესი:**

ჟანგვითი სტრესი ორგანელების, უჯრედების, ორგანოების და მთლიანად ორგანიზმის დაზიანების ერთ-ერთი მექანიზმია, მაგრამ ამავე დროს მისი ცხოველქმედობის აუცილებელი ეტაპი.

ჟანგვითი სტრესი წარმოადგენს მდგომარეობას, როდესაც ირღვევა ჰომეოსტაზი პროოქსიდაციულ სისტემას და ანტიოქსიდანტებს შორის. წლების განმავლობაში ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთები (Reactive Oxygen Species ROS) განიხილებოდა არასასურველ ტოქსიკურ პროდუქტებად, რომლისაგან თავის დასაცავად ორგანიზმს გამომუშავებული აქვს მთელი რიგი დამცველობითი სისტემები. ბოლო წლების მონაცემებით დადგინდა, რომ ჟანგბადის რეაქტიული

ნაერთები (სუპეროქსიდრადიკალების ( $O_2^-$ ), წყალბადის ზეჟანგის ( $H_2O_2$ ) ჰიდროქსიდრადიკალების ( $OH$ )) წარმოქმნის პროცესი იმყოფება მკაცრი რეგულაციის ქვეშ და მას ფიზიოლოგიური მნიშვნელობა გააჩნია (Finkel 1998). (გამოიყენება როგორც იარაღი პათოგენური მიკრობების საწინააღმდეგოდ, გარდა ამისა წარმოადგენს სასიგნალო მოლეკულას, ორგანელების, უჯრების, ორგანოებისა და მთელი ორგანიზმის თვითლიკვიდაციისათვის) ისინი წარმოიქმნება ოქსიგენაციის (მთელი მოხმარებული ჟანგბადის 2-3% ROS-ად გარდაიქმნება) დროს და განიცდის სწრაფ განეიტრალდებას ანტიოქსიდანტების მიერ.

ამჟამად ეჭვს აღარ იწვევს, რომ სწორედ ჟანგვითი სტრესია პასუხისმგებელი მრავალი დაავადების, მათ შორის მწვავე პანკრეატიტის, ფორმირებასა და გაჭიანურებულ მკურნალობაში (Borrelli E. et al., 1996; Chvanov M, et al. 2005). Borrelli-ს და თანაავტორების მიერ ნაჩვენებია, რომ ჟანგვითი სტრესის დროს ძლიერდება ოქსიდანტების დამაზიანებელი მოქმედება ორგანოებზე, ფილტვების მხრივ ის იწვევს მწვავე რესპირატორული სინდრომის ჩამოყალიბებას (Metnitz, P.G., et al., 1999), ორგანოთა მრავლობითი უკმარისობის სინდრომის განვითარებას, მდგომარეობის დამძიმებას და პაციენტის სიკვდილს.

უკანასკნელი წლებში ჟანგვითი სტრესი და მისი პრევენციის ძიება აქტიური კვლევის საგანია. ჟანგვით სტრესში მონაწილეობს მოლეკულები, რომელთაც გააჩნიათ ერთი ან მეტი თავისუფალი – გაუწყვილებელი ელექტრონი გარეთა ორბიტალზე (Halliwell B, et al. 1999). თავისუფალ რადიკალებს და სხვა ქიმიურ რეაქტიულ შენაერთებს მიეკუთვნება სუპეროქსიდ ანიონი ( $O_2^-$ ), ჰიდროქსიდ რადიკალი ( $OH$ ), პეროქსიდ რადიკალი ( $ROO$ ), აზოტის ჟანგი ( $NO$ ), ლიპიდების თავისუფალი რადიკალები ( $LOO$ ), წყალბადის ზეჟანგი ( $H_2O_2$ ), ოზონი და ამ ნაერთთა შენაერთები (მათ შორის  $ONOO$ ). თითოეული მათგანი დასაშვებ კონცენტრაციებში წარმოადგენს უჯრედის სასიცოცხლო ციკლის შუალედურ პროდუქტს, ასე მაგ: სუპეროქსიდ ანიონი გამომუშავდება მაკროფაგების მიერ მიკროორგანიზმების საწინააღმდეგოდ (როგორც „თავდასხმის“ იარაღი და მესენჯერი) და ხელს უწყობს ადგილობრივი ანთების განვითარებას ინფექციის ლიკვიდაციის და დაზიანებული ქსოვილების აღდგენისათვის. გარდა ამისა, ბევრი მათგანი ( $NO$ ,  $O_2^-$ ) ასრულებს მესენჯერის როლს მრავალი ინტრა და ექსტრაცელულური პროცესებისათვის, თუმცა, მეორეს მხრივ, ანტიოქსიდანტური

სისტემის უკმარისობის პირობებში ვითარდება ადგილობრივი პროცესების გენერალიზება (Bulger, et al. 2001) და შედეგად უჯრედული პროტეინების, დნმ-ის, მემბრანის ლიპიდების დაზიანება, გარდა ამისა, როგორც პირდაპირი მესენჯერი ანთებითი პროცესების ინიცირებისა, გამოიწვევს ანტების უჯრედების და მედიატორების აქტივაციას. ამ მექანიზმის ნათელი წარმომადგენელია NF-κB, რომელიც პროინფლამატორული გენების ტრანსკრიფციის ძირითადი ფაქტორია. ანთება გახდება გენერალიზებული და ჩამოყალიბდება სისტემური ანთებითი პასუხის სინდრომი (SIRS) და ორგანოებისა და ქსოვილების სხვადასხვა მექანიზმით დაზიანება (Bulger et al. 2001). მაშასადამე, ოქსიდაციური სტრესი მეორადად აზიანებს ორგანიზმს, გამოიწვევს რა გენერალიზებულ ანთებას და უჯრედების სიკვდილს.

#### **1.9.4.1. ჟანგვით სტრესში მონაწილე მოლეკულები:**

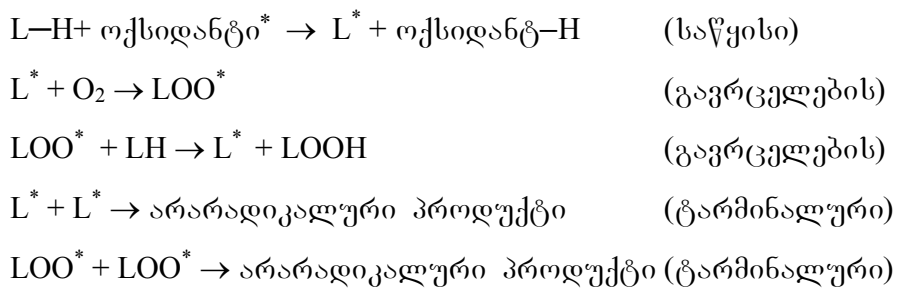
ჟანგბადის რეაქტიული შენაერთები: სუპეროქსიდი ( $O_2^-$ ) ჟანგბადის რეაქტიული შენაერთია, რომელიც წარმოიქმნება მოლეკულური ჟანგბადზე ელექტრონის გადატანით. ელექტრონის გადანაცვლება მოხდება მეტალშემცველი (ციტოქრომოქსიდაზა, ციკლოოქსიგენაზა, ლიპოოქსიგენაზა, ქსანთინოქსიდაზა) ფერმენტებიდან კატაბოლიზმის, ფაგოციტოზის ან იმუნური სისტემის აქტივაციის დროს. წარმოქმნილ  $O_2^-$ -ს სუპეროქსიდის დისმუტაზა გარდაქმნის მოლეკულურ ჟანგბადად და წყალბადის ზეჟანგად.

სუპეროქსიდის ნახევარდაშლის პერიოდი ძალიან ხანმოკლეა (0,5-7 წამი) (Hassan Y. et al. 2005). SOD-ის უკმარისობის ან მისი ფერმენტული ინაქტივაციის პირობებში სუპეროქსიდი განიცდის სპონტანურ დისმუტირებას წყალბადის ზეჟანგად და რეაქტიულ ჟანგბადად, ეს უკანასკნელი კი წარმოადგენს ძლიერ ჟანგვით აგენტს (Witztum, J.L. et al. 1994). წყალბადის ზეჟანგი საშუალო სიმძლავრის ოქსიდანტია, მიუხედავად ამისა, იგი შემწეა დააზიანოს უჯრედის მემბრანა. გარდამავალვალენტოვანი ლითონის იონის ( $Fe^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) თანაობისას  $H_2O_2$  განიცდის დისმუტირებას ჰიდროქსიდ-რადიკალად ( $OH$ ), რომელიც ბიოლოგიური სისტემებისათვის უძლიერესი ოქსიდანტია. იგი მეტად არასტაბილური მოლეკულაა და წაართმევს რა ელექტრონს სხვა მოლეკულებს, სწრაფად ჩართავს მათ თავისუფალრადიკალურ ჯაჭვში, ურთიერთქმედებს თითქმის ყველა სუბსტანციასთან, მათ შორის პირველ რიგში პოლიუჯერ ცხიმოვან მჟავებთან.

არღვევს მათ სტრუქტურას და ფუნქციას. ამ რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება ცხიმოვანი პეროქსილრადიკალები, რომლებიც თავის მხრივ ურთიერთქმედებენ სხვა უჯრედულ სუბსტანციებთან (მათ შორის: პროტეინებთან, ენზიმებთან, ნუკლეინის მჟავებთან) და იწვევს ცილების დენატურაციას და დნმ-ის დაზიანებას. ამ პროცესებს საბოლოოდ მიყვავართ უჯრედის სიკვდილამდე.

ლიპიდების თავისუფალი რადიკალები (LOO<sup>\*</sup>): ლიპიდები მემბრანის მნიშვნელოვანი კომპონენტია, მათით გარშემორტყმულია უჯრედი და უჯრედის ორგანოები. პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავები პირველნი განიცდიან ჟანგბადის და ჰიდროქსილ რადიკალების შემოტევას და ამით წარმოადგენენ თავისუფალი რადიკალების გამოთავისუფლების პროცესს (Juurlink 1997). რეაქცია მიმდინარეობს მანამ, სანამ ორი თავისუფალი რადიკალი არ შეურთდება ერთმანეთს, ან ანტიოქსიდანტური აგენტი (ამ კონკრეტულ შემთხვევაში E ვიტამინი) არ შეაჩერებს ამ რეაქციას ჯაჭვს (Kinuta et al, 1989).

ლიპიდების თავისუფალი რადიკალების სინთეზი რთული პროცესია და იგი სამი ძირითადი კომპონენტისაგან შედგება, ესენია საწყისი, მიმდინარე და ტერმინალური (Gardner, H. W. et al. 1989).

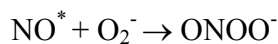


ლიპიდების პეროქსიდაციის იწყება ჟანგვითი სტრესის რთული გზა: ზიანდება უჯრედები, იზრდება მემბრანის განვლადობა, ჰიდროქსილრადიკალები წაართმევს ელექტრონს მემბრანის უჯერ ცხიმოვან მჟავებს ლიპიდების კარბონ-შემცველი რადიკალების წარმოქმნით. რკინის (Fe<sup>2+</sup>) იონის თანაობისას ეს უკანასკნელი გარდაიქმნება ალკოქსილ და პეროქსილ რადიკალებად. ამ უკანასკნელთა ხარჯზე მიმდინარეობს ლიპიდების პეროქსიდაციის შემდგომი პროცესი (Thorburne, S.K. and B.H. Juurlink, 1996)

*აზოტის ოქსიდი*: მე-20 საუკუნის განმავლობაში არაერთი შრომა მიექდვნა NO-ს კვლევას. 1980 წელს Furchgot და Zawadski-ს მიერ ნახვენებია, რომ სისხლძარღვთა კედლის აცეტილქოლინ დამოკიდებული რელაქსაცია გამოწვეული ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციის ფაქტორზე (ედრფ), 1985 წელს Stuehr და Marletta ნახეს, რომ გააქტივებული მაკროფაგები ასინთეზებენ ნიტრიტებს და ნიტრატებს. 1987 წელს Ignarro-ს მიერ აღმოჩენილია, რომ ედრფ-ს წარმოადგენს NO. დღეს უკვე ცნობილია, რომ ენდოთელიუმდამოკიდებული ვაზოდილატაციის გარდა NO მონაწილეობს ისეთი ფუნქციების განხორციელებაში, როგორცაა - თრომბოციტების აგრეგაციის შეფერხება, ენდოთელიუმთან თრომბოციტებისა და ლეიკოციტების ადჰეზიის შეზღუდვა, სისხლძარღვთა გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაცია (McMahon T.J., 2002). NO გამომუშავდება მაკროფაგების მიერ შეჭრილ მიკრობთა საწინააღმდეგო (აზიანებს რა მიკრობებს და მათ აგენტებს), მაშასადამე NO არის მნიშვნელოვანი რეგულატორი ორგანიზმის ფიზიოლოგიური პროცესების მართვაში, თუმცა ეს სურათი საპირისპიროდ იცვლება, როდესაც აზოტის ჟანგის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად გადააჭარბებს მის დასაშვებ დოზეს, რადგან მონაწილეობს ნიტროზო რადიკალების ფორმირებაში.

NO სინთეზირდება L-არგინინისაგან მთელი რიგი კოფაქტორებისა და ჟანგბადის თანხლებით. რეაქციის კატალიზატორია სამის სახის აზოტის ოქსიდის სინთაზა (NOS) – ნეირონული (nNOS), ინდუციბელური (iNOS) და ენდოთელიალური (eNOS). რეაქციის საბოლოო პროდუქტებია - 1 მოლეკულა L-ციტრულინი და NO-ს ერთი რადიკალი.

NO ხდება პათოგენური მისი მაღალი კონცენტრაციის (Joshi, M. et al. 1999) ან სუპეროქსიდთან ურთიერთქმედების შემდეგ, რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება მადააქტიური პეროქსინიტრიტი (ONOO<sup>-</sup>) (Ischiropoulos, H. et al. 1992).

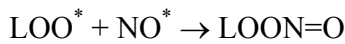


ფიზიოლოგიურ პირობებში პეროქსინიტრიტი იმყოფება მუავას (HOONO) სახით, რეაქციის დროს შეუძლია ერთ ან ორ ელექტრონიანი ჟანგვა. იგი შეიძლება დაუკავშირდეს მრავალ ბიომოლეკულას, მათ შორის: თიოლებს, ამინებს, ლიპიდებს და პროტეინებს (Feelisch M. et al. 1996). გარდა ამისა, პეროქსინიტრიტი ფენოლის



ნიტრატების გზით ახდენს SOD-ის ინაქტივაციას მათში შემავალი თიროზინის დაზიანების გამო.

გარდა ამისა NO მონაწილეობს ოქსიდაციის ინჰიბირებაში – იგი დაამთავრებს ლიპიდების თავისუფალრადიკალურ რეაქციების ჯაჭვს.



ამ რეაქციის წყალობით NO ამთავრებს თავისუფალრადიკალური რეაქციის ჯაჭვს, რაც ადასტურებს მის ანტიოქსიდანტურ თვისებას.

ისევე როგორც სხვა მრავალ ორგანოში, NO პანკრეასის ქსოვილშიც მრავალ მნიშვნელოვან ფიზიოლოგიურ პროცესს არეგულირებს, მათ შორის, იგი იღებს მონაწილეობას პანკრეასის ენდოთელის ფუნქციაში რაც Yago MD-ს შრომებში (Yago MD. et al. 2001) ქვემოთყვანილ სქემაზე ნათლად ჩანს აზოტის ჟანგის როლი ზიმოგენ-გრანულებიდან დიგესტიური ფერმენტების გამოთავისუფლებაში.

## 1.9.5. ანტიოქსიდანტური სისტემა

ჟანგბადის აქტიური ფორმების ტოქსიური მოქმედების საპასუხოდ ორგანიზმში მოქმედებს ბიოლოგიური დაცვის მექანიზმი, რომელიც პირველ რიგში მიმართულია ლიპიდების თავისუფალრადიკალური ჟანგვითი რეაქციების წინააღმდეგ - ეს არის ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემა.

ანტიოქსიდანტური სისტემა ორგანიზმში წარმოდგენილია ფერმენტული და არაფერმენტული ფორმით. ენდოგენური ანტიოქსიდანტები 3 დიდ ჯგუფად იყოფა: I ჯგუფი - ანტიოქსიდანტური ფერმენტებია, რომლებიც ძირითადად ორგანიზმის საკუთარ ანტიოქსიდაციურ დაცვას უზრუნველყოფენ. ესენია: კატალაზა, სუპეროქსიდისმუტაზა, გლუტათიონი. II ჯგუფის ანტიოქსიდანტები - არაფერმენტული ცილოვანი მოლეკულებია, რომლებიც ძირითადად სისხლის პლაზმაშია. მათი წარმომადგენელია ცილები: ტრანსფერინი, ალბუმინი, ცერულოპლაზმინი. ამ უკანასკნელს აგრეთვე ფერმენტული აქტივობაც (სუპეროქსიდისმუტაზური, ფეროქსიდაზური, პეროქსიდაზური) გააჩნია.

III ჯგუფის ანტიოქსიდანტები - ძირითადად პლაზმაში, უჯრედშიგა და უჯრედგარეთა სითხეში, და უჯრედულ მემბრანებშია ლოკალიზებული. ეს ჯგუფი

იყოფა წყალში ხსნად და ცხიმში ხსნად ანტიოქსიდანტებად. წყალში ხსნადებიდან აღსანიშნავია ასკორბინის მჟავა (ვიტამინი C), შარდმჟავა და ბილირუბინი; ცხიმში ხსნად ანტიოქსიდანტებს მიეკუთვნებიან  $\alpha$ -ტოკოფეროლი (ვიტამინი E),  $\beta$ -კაროტინი, უბიქინონი.

### 1.9.5.1. ვიტამინი E და ვიტამინი C:

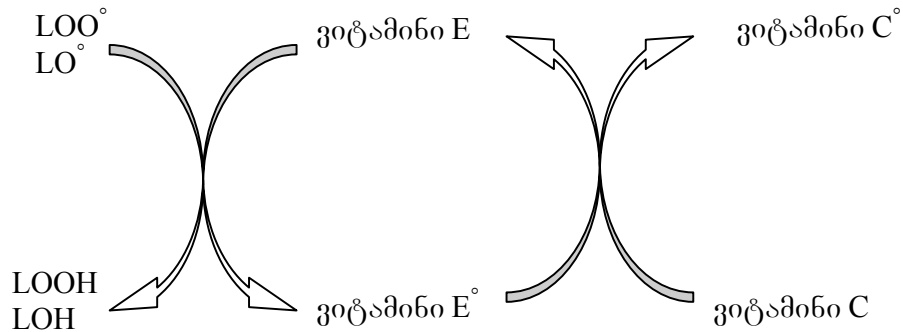
ვიტამინი E ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ცხიმში ხსნადი ფენოლის ჯგუფის ანტიოქსიდანტია, რომელიც არღვევს ჟანგით ჯაჭვს ლიპიდური ფაზის დაცვის წყალობით (Burton GW. et al 1982). E ვიტამინის ანტიოქსიდანტური თვისება მდგომარეობს მის უნარში გასცეს წყალბადის ატომები ფენოლის ბირთვის -OH ჯგუფიდან ლიპიდების თავისუფალ რადიკალებზე (Kamal-Eldin A. et al. 1996). თვით E ვიტამინი გარდაიქმნება არარეაქტიულ თავისუფალ რადიკალად, ვინაიდან გაუწყვილებელი ელექტრონი მოხვდება ფენოლის ბირთვში, რაც უზრუნველყოფს მის სტაბილურობას (Scott G. 1997.) გარდა ამისა, ვიტამინი E აქვეითებს პროტეინკინაზა C-ს აქტივობას *in vitro* კვლევებისას.

E ვიტამინის ძირითადი ბიოლოგიური როლი მდგომარეობს პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დაცვაში ჟანგითი დაზიანებისაგან. ვიტამინი E მოთავსდება უჯრედის მემბრანის ფოსფოლიპიდებზე და ავლენს ანტიოქსიდანტურ თვისებას 1 მოლექულა 2000 მოლექულა ფოსფოლიპიდზე კონცენტრაციით (Kagan, V.E. 1998).

ვიტამინი C წყალში ხსნადი ანტიოქსიდანტია, სინთეზი ხდება მცენარეების მიერ. ასკორბინის მჟავა *in vitro* კვლევებისას რკინის იონის თანაობისას ამჟღავნებს პროოქსიდაციურ თვისებებს წყალბადის ზეჟანგის სინთეზის გამო. ეს არ დასტურდება *in vivo* კვლევებით, რადგან მეტალის იონთა უდიდესი ნაწილი სისხლში ბმულია პროტეინებთან (Niki E. 1991).

ექსპერიმენტული კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ვიტამინი E და ვიტამინი C ამჟღავნებენ ანტიოქსიდანტურ ბუნებას მხოლოდ სინერგიულ მუშაობასას. დამოუკიდებლად C ვიტამინს არ აქვს უნარი შეაჩეროს ოქსიდაციის პროცესი, ხოლო  $\alpha$ -ტოკოფეროლთან ერთად იგი ახანგრძლივებს ამ უკანასკნელის მაინჰიბირებელ თვისებას (Niki E. 1991). ვიტამინი C რედუცირებს ვიტამინ E-ს

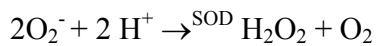
რადიკალს უკან ვიტამინ E-დ. ამიტომ ანტიოქსიდანტური ეფექტის მიღების მიზნით მიზანშეწონილია ამ ორი ვიტამინის ერთდროული გამოყენება (Bowry VW. et al 1993).



ვიტამინი E-ს და ვიტამინი C-ს ლიპიდების რადიკალებთან ურთიერთქმედების სქემა

### 1.9.5.2. ანტიოქსიდანტური ფერმენტები:

სუპეროქსიდდისმუტაზა (SOD): ამ ჯგუფის ფერმენტები აკატალიზებენ სუპეროქსიდის დისმუტირებას, რეაქციის შედეგად მიიღება წყალბადის ზეჟანგი და მოლეკულური ჟანგბადი:



ძუძუმწოვართა ორგანიზმში აღმოჩენილია სამი სახის SOD: CuZn-SOD და Mn-SOD (Nordberg and Arner, 2001) და Fe-SOD რომელთა მოლეკულის აქტიურ ცენტრს წარმოადგენს ცვალებადვალენტოვანი მეტალის იონი (სპილენძ-ცინკი, მანგანუმი და რკინა). CuZn-SOD ძირითადად მდებარეობს უჯრედის ციტოზოლში, ლიზოსომებსა და ბირთვში, ხოლო Mn-SOD-ს შეიცავს მხოლოდ მიტოქონდრია. ექსტრაცელულურ სივრცეში აღმოჩენილია სუპეროქსიდდისმუტაზა, რომელიც სტრუქტურულად CuZn-SOD-ის მსგავსია.

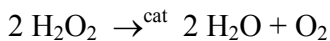
ელექტრონები, რომლებიც მონაწილეობენ ჟანგბადის სუპეროქსიდად გარდაქმნაზე, უხშირესად მიტოქონდრიული წარმოშობისაა (მოხდება ელექტრონების „გაჟონვა“ მიტოქონდრიიდან ციტოზოლში), ამიტომ ოქსიდაციური

სტრესის დროს ძირითადად მინდინარეობს Mn-SOD-ის ექსპრესიის გაზრდა, მაშინ როდესაც CuZn-SOD-ის დონე შესაძლებელია ნორმის ფარგლებში იყოს (Chan, 1994; Nordberg and Arner, 2001).

კატალაზა: კატალაზა ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ანტიოქსიდანტური ფერმენტი, რომელიც უზრუნველყოფს წყალბადის ზეჟანგის დაშლას წყლად და მოლეკულურ ჟანგბადად, გარდა ამისა იგი აწარმოებს მცირე მოლეკულების: ეთანოლის, მეთანოლის და მოლეკულური ვერცხლისწყლის პეროქსიდაციულ ჟანგვას.

ძუძუმწოვრების კატალაზა შედგება ოთხი იდენტური სუბერთეულისაგან, რომელთაგან თითოეული შეიცავს პროტოპორფინის ბირთვის, ხოლო ცენტრში მოთავსებულია რკინის იონი.

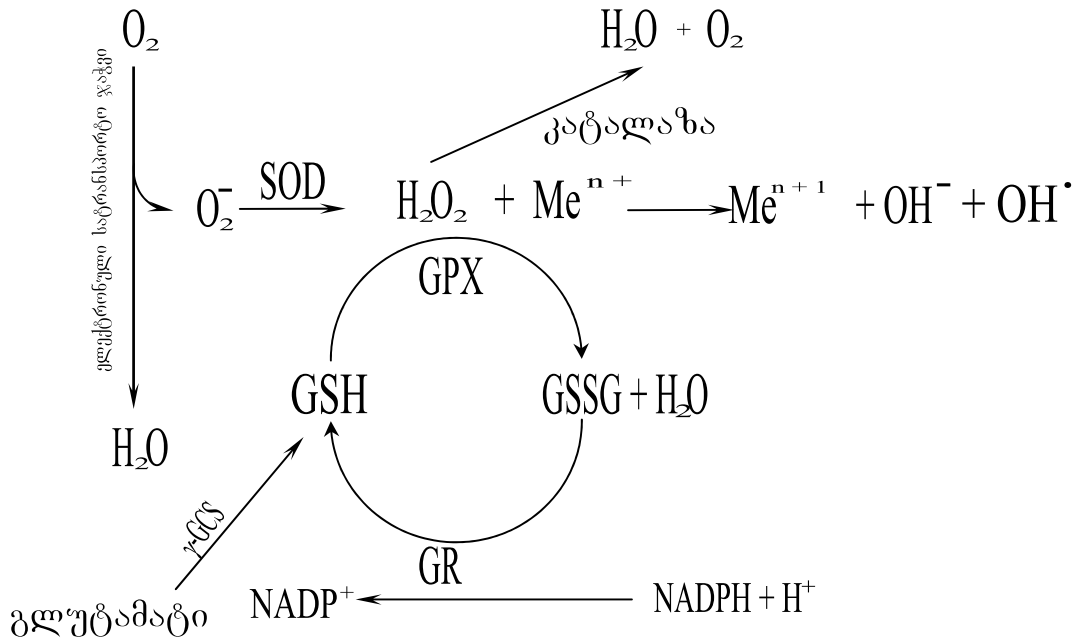
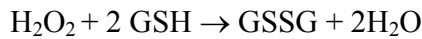
წყალბადის ზეჟანგის დაშლა მიმდინარეობს შემდეგი ფორმულით



კატალაზა უჯრედებში მოთავსებულია პეროქსისომებში (Chance B. et al 1979), რომლებიც კატალაზას გარდა შეიცავს აგრეთვე მრავალ სხვა უჯრედულ ფერმენტებს, რომლებიც იწვევენ  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ის გენერირებას. სხვადასხვა ორგანო ხასიათდება კატალაზას სხვადასხვა შემცველობით (ცხრილი 2, გვ. 85):

გლუტათიონი: გლუტათიონი ძუძუმწოვართა ორგანიზმის არაპროტეინული თიოლ/სულფჰიდრილური ერთეულია, რომელიც კატალაზას მსგავსად მონაწილეობს წყალბადის ზეჟანგის განეიტრალებაში და მისგან განსხვავებით აწარმოებს ლიპიდების ზეჟანგების განეიტრალებასაც. არსებობს ფერმენტის რამდენიმე სახეობა: ციტოზოლის გლუტათიონპეროქსიდაზა 1 და მემბრანებთან დაკავშირებული გლუტათიონპეროქსიდაზა 4. გლუტათიონპეროქსიდაზა 4-ს გააჩნია ვრცელი სპეციფიურობა მემბრანა – დაკავშირებულ ჰიდროპეროქსიდებთან, ცხიმოვანი მჟავების ზეჟანგებთან და ასევე წყალბადის ზეჟანგთან (Ursini et al. 1985). გლუტათიონ პეროქსიდაზა 2 არის გასტროინტესტინური ფორმა და გლუტათიონ პეროქსიდაზა 3 წარმოადგენს პლაზმის ფორმას (Nordberg and Arner, 2001).

გლუტათიონი აკატალიზებს  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ის დაშლას შემდეგნაირად



სქემაზე მოყვანილია ანტიოქსიდანტური ფერმენტების კო-ოპერაცია: SOD-სუპეროქსიდდისმუტაზა,  $\gamma$ -GCS - გამა-გლუტამილციისტეინ სინთაზა, GSH - გლუტათიონი, GSSG - დაუანგული გლუტათიონი, GPX - გლუტათიონპეროქსიდაზა, GR - გლუტათიონრედუქტაზა, Me - ცვალებადვალენტოვანი მეტალის იონი.

### 1.10. ორგანოთა მრავლობითი უკმარისობის სინდრომის პათოგენეზი:

მწვავე პანკრეატიტის დროს, დაავადების გამოსავალი მნიშვნელოვანწილადაა დაკავშირებული ისეთ ვერაგ სინდრომებთან, რომელთაც SIRS და MODS-სინდრომებს უწოდებენ (იხ. ცხრილი 3, გვ. 86).

მწვავე პანკრეატიტის დროს სისტემური ანთება იწვევს დისტანციურ ორგანოების დისფუნქციას. ლოკალური ანთება, ჩვეულებრივ კონტროლირდება პანკრეასის ფარგლებში, როდესაც პროცესი ხდება უმართავი აქტივდება სისტემური ანთებითი პასუხი, რომლისთვისაც დამახასიათებელია როგორც პროანთებითი ისე ანტიანთებითი ციტოკინების და მოციროკულირე ლეიკოციტების აქტივაცია. ამას თან ახლავს დაშორებული ორგანოების სისხლძარღვთა

ენდოთელიუმის გააქტივებაც. კლინიკურად ასეთი პასუხი SIRS სინდრომის სახითაა აღწერილი (Bone et al. 1992) და დამახასიათებელია ორი ან მეტი ცხრილში 3 მოყვანილი კრიტერიუმისა

### 1.10.1. პირველადი ნიშნები:

სისტემური ანთებითი რეაქცია კორელაციაშია პანკრეასის ადგილობრივ დაზიანებასთან. ადგილობრივი ანთება იწვევს სისტემურ ანთებას დრესდლეობით დაუდგენელი მექანიზმის საშუალებით, თუმცა ის შეიძლება განპირობებული იყოს პროანთებითი ციტოკინების IL-1 $\beta$  და TNF- $\alpha$ -ს სისტემური გამოთავისუფლებით (Fink and Norman 1995, Norman et al 1995b, Norman 1998) ან სხვა სხნადი პროანთებითი მედიატორებით (Denham et al. 1997). IL-1 $\beta$  და TNF- $\alpha$  დონე კორელირებს დაავადების სიმწვავესთან, როგორც ექსპერიმენტში (Gloor et al. 1998b) ასევე კლინიკური შესწავლისას (Exley et al. 1992, Chen et al. 1999a, Mayer et al. 2000), და პირიქით, მათი ინჰიბიტორი ციტოკინი IL-10 ასუსტებს სისტემურ ანთებით პასუხს და მისით გამოწვეულ ორგანოთა დისფუნქციას (Norman et al. 1995c, Hunges et al. 1996, Kusske et al. 1996).

გარდა ამისა, მრავალმა სხვა ფაქტორმაც შესაძლებელია განაპირობოს SIRS-ის განვითარებას, მაგალითად დადგენილია, რომ პანკრეასული ელასტაზა მწვავე პანკრეატიტის დროს ასტიმულირებს პროანთებითი ციტოკინების სინთეზს და ქსოვილოვან მაკროფაგებს და იწვევს სისტემური ანთების აქტივაციას (Jaffray et al. 2000b, 2000c, Murr et al. 2002). ხოლო ტრიფსინმა, რომელიც აქტივდება მწვავე პანკრეატიტის დროს, შეიძლება გამოიწვიოს ფილტვების დაზიანება (Hartwing et al. 1999).

ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მწვავე პანკრეატიტის დროს პროანთებითი ციტოკინების სინთეზი გაძლიერებულია სხვა ორგანოებშიც, და ეს პროცესი იწყება პანკრეასში დაწყებული ცვლილებების პარალელურად (Norman et al. 1997). ციტოკინები მნიშვნელოვნად ზრდის სისტემური პროანთებითი მედიატორების საერთო დონეს (Gloor et al. 2000). პანკრეასიდან პროანთებითი ციტოკინები ხვდებიან პორტული ვენის სისტემაში, ხოლო იქედან გულმკერდის სადინრის საშუალებით ლიმფურ და სისტემურ მიმოქცევაში (Montraves et al 1995). პორტული ვენური სისტემიდან სისხლი ხვდება ღვიძლში, რომელიც ასევე ჩაებმევა

ორგანიზმში განვითარებული პათომორფოლოგიურ ძვრებში (Closa et al. 1999, Dhainaut et al. 2001). მწვავე პანკრეატიტის დროს ღვიძლი არის შესაძლო წყარო PLA<sub>2</sub>-IIA-ს დონის მომატებისა (Nevalainen et al. 2000, Talvien et al. 2001). ღვიძლის მაკროფაგები (კუპერის უჯრედები) ზრდის პროანთებითი ციტოკინების პროდუქციას (Gloor et al. 2000). კუპერის უჯრედების მიერ ციტოკინების პროდუქციის ბლოკადა ან ინჰიბიცია ექსპერიმენტული მწვავე პანკრეატიტის დროს, ამცირებს სისტემური ციტოკინების დონეს, ფილტვის დაზიანებას (Folch et al. 2000, Gloor et al. 2000) და აუმჯობესებს სიცოცხლისუნარიანობას (Gloor et al. 1998). ჩქარი-მოქმედების ციტოკინების (IL-1β და TNF-α) ბლოკირება დადებით გავლენას ახდენს მეორადი სამიზნე ორგანოების დაზიანებაზე ექსპერიმენტში (Norman et al. 1995a, Hughes et al. 1996).

### **1.10.2. მეორადი სამიზნე ორგანოების დაზიანება:**

მეორადი სამიზნე ორგანოების დაზიანებაში მნიშვნელოვანი ეტაპი პროანთებითი მედიატორების მიერ ენდოთელიალური უჯრედების გააქტივებაა (Strieter and kunkel 1994). გააქტივებული ენდოთელიუმი აადვილებს ნეიტროფილების ექსტრავაზაციას და აქტივაციას (Repo and Harlan 1999) ქემოკინებთან დაკავშირებას (Strieter et al. 1999). ქსოვილებში, ნეიტროფილები იწვევენ პროანთებითი ციტოკინების პროდუქციას (Abraham 2003) და ჟანგბადის რეაქტიული შენაერთების სინთეზის და პროტეოლიზური ენზიმების საშუალებით განაპირობებს ქსოვილების დაზიანებას (Dallegrì and Ottonello 1997). ექსპერიმენტული მწვავე პანკრეატიტის დროს ფილტვებში აღინიშნება ენდოთელიური შრის ადჰეზიური მოლეკულის სინთეზის გაძიერება (Lundberg 2000) და ლეიკოციტ-ენდოთელიალური კავშირის დარღვევა, რაც ვეღარ იცავს ფილტვებს დაზიანებისაგან (Frossard et al. 1999, Lundberg et al. 2001) და ხელს უშლის გამოჯანმრთელებას (Inoue et al. 1995). სისხლძარღვთა მომატებული განვლადობის გამო ექსტრაცელულურ სივრცეში გროვდება პროტეინებით მდიდარი სითხე, რომელიც ასევე აფერხებს გაზთა ცვლას ფილტვებში (Sznajder and Wood 1991), მცირდება ქსოვილთა ჟანგბადით მომარაგება (Leach and Treacher 2002) და ვითარდება ცირკულატორული ჰიპოვოლემია ჰემოდინამიკის დარღვევით (Isenman et al. 2003). თრომბოციტების გააქტივების გამო შესაძლოა განვითარდეს სისხლის კოაგულატი (Aird 2003) და მიკროცირკულაციის დარღვევა (Menger et al. 2001, Foitzik et al.

2002) შედეგად აღვილი აქვს ქსოვილების იშემიას და ორგანოების შეუქცევად დაზიანებას.

### **1.10.3. კომპესატორული ანთების საწინააღმდეგო პასუხის სინდრომი**

პროინფლამატორული მედიატორების სინთეზის პარალელურად იწვება ანტიანთებითი და სპეციფიკური ციტოკინების სინთეზის პროდუქცია. კომპესატორული ანთების საწინააღმდეგო პასუხი იწვევს იმუნოსუპრესიას, რაც მეორადი ინფიცირების რისკს ზრდის. მწვავე პანკრეატიტით დაავადებული ადამიანების იმუნური პასუხი, ანტიგენებზე კანის ტესტირებისას, მკვეთრად შემცირებულია, რაც იმუნოსუპრესიის მაჩვენებელია (Garcia-Sabrido et al. 1989).

დაცვის მექანიზმის დარღვევა გამოიწვევს დისბალანსს მონოციტებსა და მაკროფაგებს შორის, რომელსაც მოჰყვება HLA-DR ექსპრესიის მყარ დაქვეითება და პროანთებითი ციტოკინების შემცირებული პროდუქცია (Döcke et al. 1997). საბოლოოდ ჩამოყალიბდება იმუნოსუპრესია, ვინაიდან ვითარდება T ჰელპერების აქტივაციის დათრგუნვა (Tonegawa 1988, Wolk et al. 2000). HLA-DR ექსპრესიის შემცირება აღინიშნება ორგანიზმის სხვადასხვა მძიმე დაავადებების დროს, მათ შორის სეფსისის, ტრავმის და მძიმე ქირურგიულ პათოლოგიისას დროს (Livingston et al. 1988, Hershman et al. 1990, Cheadle et al. 1991, van den Berk et al. 1997, Tschaikowsky et al. 2002). უფრო მეტიც, მპ-ით დაავადებულ პაციენტთა სისხლში HLA-DR ექსპრესიის შემცირების დონე კორელაციაშია დაავადების სიმწვავესთან (Richter et al. 1999, Gotzinger et al. 2000, Kylänpää-Bäck et al. 2001b) და მოსალოდნელ სეპტიკურ გართულებებთან (Sato et al. 2002).

## **1.11. დიაგნოზი**

მწვავე პანკრეატიტის დიაგნოსტიკისათვის მრავალი კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული კვლევის მეთოდი გამოიყენება. პლაზმის ამილაზას დონე იზრდება დაავადების დაწყებიდან 2-12 საათის შემდეგ და ნორმალიზდება მე-3-5 დღეს, ლიპაზა იზრდება 4-8 საათის განმავლობაში და რჩება მაღალ დონეზე 8-14 დღის მანძილზე (Tietz et al. 1993). ამილაზა არასპეციფიურია მწვავე პანკრეატიტისათვის (Clavien et al. 1989). დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა ეკუთვნის როდესაც მისი დონე



მომატებულია ნორმასთან შედარებით 2-3-ჯერ (Smotkin and Tenner 2002). კლინიკური ღირებულება აქვს აგრეთვე შარდის ამილაზას (უროამილაზა) და პანკრეას სპეციფიური ამილაზას იზოფერმენტის დონის განსაზღვრას (Clave et al. 1995). შარდში მომატებულია აგრეთვე შარდის ტრიფსინოგენ-2 (Hedström et al. 1996a, Hedström et al. 1996b), რომელიც შედარებით ადვილი და სწრაფი სადიაგნოსტიკო საშუალებაა (Kemppainen et al. 1997, Kylänpää-Bäck et al. 2000).

კონტრასტული კტ-ია მაღალ სპეციფიკური მეთოდია მპ-ის დიაგნოზის დასასმელად (Clavien et al. 1988), მაგრამ დაავადების საშუალო სიმძიმის დროს ცვლილებები ქსოვილში შეიძლება არც კი აღმოჩნდეს (Balthazar et al. 1994). ასევე მძიმე ფორმის დროს თირკმელების ფუნქციური უკმარისობის გამო, კონტრასტის შეყვანა არ არის რეკომენდებული მისი ნეფროტოქსიურობის გამო. ბირთვულ მაგნიტური ტომოგრაფია იძლევა იგივე შედეგებს რასაც კტ (Hirota et al. 2002, Arvanitakis et al. 2004). კონტრასტული კტ პანკრეონეკროზის დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტია (Balthazar 2002); მისი საშუალებით ვნახავთ ლოკალურ აბსცესებს (Mithöfer et al. 1997) და შესაძლოა გაზის აღმოჩენაც ნეკროზულ ქსოვილებში ან დაგროვილ სითხეში, რაც ინფექციაზე მიუთითებს. დაბოლოს, პანკრეონეკროზის დაინფიცირების შემთხვევაში, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება წვრილი ნემსით სითხის ასპირაციას და ბაქტერიულოგიურ კვლევას (Rau et al. 1997)

### **1.11.1. დაავადების სიმწვავის პროგნოზირება**

*მიმოხილვა:* მიუხედავად დიდი გამოცდილებისა, დღესდღეობით მაინც არ არსებობს ერთიანი შეხედულება მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის შესახებ, ამიტომ იმ პაციენტთა აღმოჩენა რომელთაც განუვითარდებათ დაავადების მძიმე ფორმა ფრიად მნიშვნელოვანია. ზოგიერთი ჩარევა, ისეთი როგორცაა სასწრაფო ერქპ (ენდოსკოპური რეტოგრადული ქოლანგიოპანკრეატოგრაფია) და სფინქტეროტომია კეთილმყოფელ გავლენას ახდენს არამარტო ბილიური გენეზის მწვავე პანკრეატიტზე (Neoptolemos et al. 1988, Fan et al. 1993b). პარაპანკრეასული გამონადენის მონიტორინგი გვეხმარება ავადმყოფის გამოჯანმრთელების მართვაში. დაგვიანებული ჰოსპიტალიზაცია და ინტენსიურ-თერაპიული დონისძიებების ჩატარება ზრდის ლეტალობის პროცენტს. უნდა აღინიშნოს აგრეთვე, რომ მწვავე პანკრეატიტისათვის პირველი 24 საათის განმავლობაში დამახასიათებელია

კლინიკური ნიშნების დაბალი სენსიტიურობა (34%-დან 47%-მდე), სამაგიეროდ მაღალი სპეციფიურობა (Wilson et al. 1990); ამჟამად არსებობს მრავალი მეთოდი, რომლებიც დაგეგმარება მპ-ის კლინიკური სიმძიმის პროგნოზირებაში.

### **1.11.2. დაავადების სიმძიმის შეფასების სისტემები:**

რანსონმა და მისმა თანამშრომლებმა 1974 წელს შექმნეს პირველი პროგნოზული კრიტერიუმები (ცხრილი 4, გვ. 87) მწვავე პანკრეატიტის სიმწვავის შესაფასებლად. მას შემდეგ ბილიალური ეტიოლოგიის მოდიფიკაციის გამო (Ranson 1982) დაემატა სხვა კრიტერიუმებიც Imprie-ს და თანამშრომლების მიერ (Imprie ან Glasgow კრიტერიუმები) (Imrie et al. 1978, Osborne et al. 1981, Blamey et al. 1984). ამ სისტემების უარყოფითი მხარეა ის, რომ ისინი აღრიცხავენ დაავადების სიმწვავეს დაავადების დაწყებიდან 48 სთ-ის გასვლის შემდეგ. სხვა შეფასების სისტემებიდან აღსანიშნავია APACHE II (ცხრილი 5, 88) (Williams and Simms 1999) რომლის საშუალებით შეგვიძლია ვიწინასწარმეტყველოთ დაავადების პროგნოზი. APACHE II სისტემა შესაძლებელია გამოვიყენოთ პაციენტის კლინიკაში შემოსვლისთანავე, რაც განაპირობებს მის ფართო გამოყენებას (Toh et al. 2000). ორგანოთა მრავლობითი დისფუნქციის შეფასებაც ასევე გვეხმარება მწვავე პანკრეატიტის გამოსავლის პროგნოზში (Halonen et al. 2002), მაგრამ ვინაიდან მათი აღწერა ხდება MODS-ის განვითარების შემდეგ, ამიტომ ამ კრიტერიუმებს გამოყენებას არ აქვს პროგნოზული მნიშვნელობა დაავადების სიმწვავის პროგნოზირებისათვის.

### **1.11.3. ლაბორატორიული კვლევა:**

დღეისათვის მოწოდებულია მრავალი ლაბორატორიული კვლევის მეთოდები, რომლებიც ძირითადად მოიცავენ ანთების მარკერებს და მწვავე ფაზის პროტეინებს, პანკრეასის ფერმენტებს და დერივატებს, და სხვა მრავალი.

*მწვავე ფაზის პროტეინები:* მწვავე ფაზის პროტეინებს შორის მწვავე პანკრეატიტის დროს შედარებით კარგადაა შესწავლილი CRP (Puolakkainen et al. 1987, Wilson et al. 1989). CRP-ს პიკი ჩვეულებრივ მოდის დაავადების დაწყებიდან 48-72 საათზე, შედრებით ადრეულ ვადებში ის ვერ იძლევა საშუალებას ვიმსჯელოთ დაავადების სიმწვავეზე (Sandström and Borgström 2002). თუმცა 48 სთ-ზე CRP>150 mg/l მეტყველებს მძიმე მწვავე პანკრეატიტის განვითარებაზე (Dervenis et al. 1999).

შრატის ამილოიდ-A არის მეორე მწვავე ფაზის პროტეინი, რომელიც მომატებაც მძიმე ფორმის მწვავე პანკრეატიტის მაუწყებელია.

*ანთების მედიატორები:* IL-1 $\beta$  და IL-18-ის მომატება მწვავე დაავადებისათვისაა დამახასიათებელი (Mayer et al. 2000, Rau et al. 2001, Wereszczynska-Siemiakowska 2002). კლინიკაში TNF- $\alpha$ -ს განსაზღვრა უშედეგოა, (Exley et al. 1992, Paajanen et al. 1995). IL-10-ის დონე მკვეთრად იზრდება პირველ 24 სთ-ში (Chen et al. 1999).

პროკალციტონინი, რომელიც სისტემური ანთების და სეფსისის მარკერია (Vincent 2000), ზოგიერთ ნაშრომში (Rau et al. 1997, Kylänpää-Bäck et al. 2001), მაგრამ არა ყველგან (Frasquet et al. 2003), მითითებულია, როგორც მწვავე პანკრეატიტის სიმწვავის მაჩვენებელი.

მრავალი ენდოთელიალური უჯრედების აქტივაციის მარკერები (მათ შორის E-სელექტინი, P-სელექტინი, ICAM-1) და ხსნადი თრომბომოდულინი ასევე მომატებულია მპ-ის დროს (Kaufmann et al. 1999, Powell et al. 2001, Mantke et al. 2002, Wereszczynska-Siemiakowska et al. 2003).

*პანკრეასული პროენზიმები და დერევატები:* მრავალი პანკრეასწარმოებული სუბსტანციები შესაძლებელია გამოდგეს დაავადების სიმწვავის შესაფასებლად. მათ მიეკუთვნება ტრიფსინოგენ-2 (Hedström et al. 1996, Lempinen et al. 2001), ტრიფსინოგენ გამააქტივებელი პეპტიდი (TAP) (Neoptolemos et al. 2000, Kempainen et al. 2001), კარბოქსიპეპტიდაზა B გამააქტივებელი პეპტიდი (CAPAP)(Müller et al. 2002) და კომპლექსი ტრიფსინ-2- $\alpha$ -1-ანტიტრიფსინი (Hedström et al. 2001). ამ მარკერების დადებითი მხარეა ის, რომ მათი აღმოჩენა შესაძლებელია დაავადების საწყის სტადიაზე; და გარდა ამისა, ისინი სფეციფიკურია მხოლოდ მპ-თვის. CRP-თან შედარებით შარდის TAP და ტრიფსინოგენ-2 ნაკლებ სარწმუნოა მპ-ის სიმწვავის პროგნოზისათვის (Lempinen et al. 2003, Neoptolemos et al. 2000).

*სხვადასხვა:* ლაბორატორიული მარკერები მოცემული რანსონის კრიტერიუმებში შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას დამოუკიდებლად ან კომბინაციაში მპ-ის სიმწვავის დასადგენად (Fan et al. 1993a). თრომბოციტების დაბალი რიცხვი (Ranson et al. 1977) და მომატებული შრატის კრეატინინი და ასპარტატამინოტრანსფერაზა (AST) გვეხმარება მპ-ის სიმწვავის დადგენაში (Fan et al. 1993a). ეს მარკერები მპ-ის სისტემური გართულებების მანიფესტირებაა. კრეატინინის და შარდოვანას მაღალი

დონე თირკმლების დისფუნქციის მაჩვენებელია. ჰიპერგლიცემია შესაძლოა გამოწვეული იყოს ჰეპატოციტების მიერ მომატებული გლუკონოგენეზით (Dhainaut et al. 2001) ან პანკრეასის ენდოკრინული ფუნქციის დაქვეითებით. ლაქტატდეჰიდროგენაზა (LDH) ინტრაცელულური ფერმენტია, რომელიც შესაძლოა ვნახოთ ნებისმიერ ქსოვილში. იზოენზიმ LDH-ის შესწავლამ აჩვენა, რომ მისი მომატებული დონე ძირითადად ექსტრაპანკრეასული წარმოშობისაა (Chen et al. 1992) და ის შესაძლოა მაუწყებელია მეორადი სამიზნე ორგანოების (ფილტვების) უჯრედების დაზიანებისა. ჰიპოკალცემია სეფსისის და მპ-ის დროს შესაძლოა განპირობებულია მიკროსისხლძარღვების მომატებული განვლადობით, რის გამოც ხდება მათი ექსტრაცელულურ სივრცეში გადასვლა (Bhattacharya et al. 1985, Carlstedt et al. 2000), თუმცა ეს თეორია არ გამოირიცხავს სხვა მექანიზმების არსებობასაც (Zaloga 2000). კალციუმის დაბალი დონე გვაუწყებს ორგანოების დაზიანებაზე 48 საათის განმავლობაში ERCP-ს შემდეგ (Kawa et al. 2000).

## 1.12. გამოსავალი:

ჰოსპიტალიზებულ ავადმყოფებში ლეტალობის მაჩვენებელი 2-22%-ია (Mentula 2005). აღსანიშნავია ისიც, რომ მპ-ით გარდაცვლილ პაციენტთა ერთმესამედს დიაგნოზი დაესმის სიკვდილის შემდეგ (Appelros and Borgstrom 1999, Andersson and Andren-Sandberg 2003). ამასთან, პირველად ჰოსპიტალიზირებული მძიმე ავადმყოფების 10% იღუპება დაავადების გადატანის შემდეგ პირველ წლებში (Halonen et al. 2003). სიკვდილიანობა მნიშვნელოვნად მაღალია მოხუცებში და არაა დამოკიდებული დაავადების ეტიოლოგიაზე (McKay et al. 1999, Eland et al. 2000). თუმცა ლიტერატურაში ამ მხრივ მონაცემები არაერთმნიშვნელოვანია (Gullo et al. 2002). ეპიდემიოლოგიური მონაცემებით, მპ-ით სიკვდილიანობა მერყეობს 1-3/100000 ადამიანზე წელიწადში (Wilson and Imrie 1990, Appelros and Borgstrom 1999, Floyd et al. 2002). McKay et al. 1999, Eland et al. 2000, Floyd et al. 2002 მპ-ით მონაცემებით სიკვდილიანობა მერყეობს 7-15%-მდე. მიუხედავად იმისა, რომ ამჟამად გაიზარდა მპ-ის შემთხვევები, სიკვდილიანობის მაჩვენებელი შემცირებულია, რაც შესაძლოა განპირობებულია მკურნალობის მეთოდების გაუმჯობესებით ან საშუალო სიმძიმის მპ-ის ფორმების მომატებით (Jaakkola and Nordback 1993, McKay et al. 1999, Eland et al. 2000, Floyd et al. 2002).

## 2. გამოკვლევის მასალა და მეთოდები

### 2.1. კლინიკური კვლევა:

კლინიკური კვლევისთვის შეირჩა თსსუ-ის სამკურნალო ფაკულტეტის ქირურგიულ სნეულებათა №1 კათედრის ბაზაზე მწვავე პანკრეატიტის დიაგნოზით ჰოსპიტალიზებული 32 პაციენტი, რომელთაგან 20 იყო მამაკაცი, 12 – ქალი. პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 22-68 წლის ფარგლებში. სიმძიმის მიხედვით 17 შემთხვევაში აღინიშნებოდა მძიმე, ხოლო 15 შემთხვევაში – საშუალო სიმძიმის მწვავე პანკრეატიტი. საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა 30-55 წლამდე ასაკის 10 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი. ავადობის კლასიფიკაცია და დაავადების სიმძიმის შესაფასებლად გამოყენებულია J. Toouli და თანაავტორების მიერ მოწოდებული მწვავე პანკრეატიტის მართვის გაიდლაინი (Working Party Report; Guidelines for the management of acute pancreatitis, J. Toouli, M. Brooke-Smith, C. Bassi, D. Carr-Locke, J. Telford, P. Freeny, C. Imrie and R. Tandon; Journal of Gastroenterology and Hepatology (2002) 17 (Suppl.) S15-S39) და ატლანტაში 1992 წელს გასტროენტეროლოგთა საერთაშორისო კონგრესზე მიღებული კლასიფიკაცია.

კვლევისთვის გამოყენებული იქნა:

1. ანამნეზი და ფიზიკალური მონაცემები;
2. ლაბორატორიული - შრატის ამილას მანვენებელი, სისხლის ბიოქიმიური ანალიზი, კოაგულოგრამა, ელექტროლიტები;
3. ინსტრუმენტული - ექოსკოპიური, რენტგენოლოგიური, კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული და რეტროგრადული ქოლანგიოპანკრეატოგრაფიული კვლევა; პანკრეონეკროზის დიაგნოზის დასაბუთება ხდებოდა კტ-ული კვლევით პანკრეასის ქსოვილში დაბალი სიმკვრივის (<30 ჰუსფილდზე) უბნების აღმოჩენით, და აგრეთვე, პარაპანკრეასული შეშუპების საფუძველზე;

ინფიცირებული პანკრეონეკროზის განვითარების დიაგნოზის დასაბუთება ხდებოდა ექოსკოპიური ან კტ კონტროლით ასპირირებული სითხის მიკრობიოლოგიური კვლევის საფუძველზე.

ავადმყოფის ზოგად მდგომარეობას ვსაზღვრავდით ორგანიზმის სიმძიმის შემფასებელი კრიტერიუმების სხვადასხვა სისტემების (MODS APACHE II, LR4) გამოყენებით.

სისხლის ანტიოქსიდანტურ სისტემაში ვსწავლობდით სუპეროქსიდისმ-  
უტაზას და კატალაზას.

სისხლის პროოქსიდაციურ სისტემის შესასწავლად ვაწარმოებდით  
სუპეროქსიდ რადიკალის ( $O_2^-$ ) და პეროქსილიპიდების (LOO $\cdot$ ) სპინ მონიშნულ ეპრ  
სპექტრულ ანალიზს სპინ-ხაფანგებს DMPO-ს და PBN-ს გამოყენებით (Sigma).

სისხლში თავისუფალი NO-ს განსაზღვრისთვის ვიყენებდით სპინ მონიშნულ  
ეპრ სპექტრულ ანალიზს სპინ-ხაფანგის ნატრიუმის DETC-ს (Sigma) დახმარებით.

კვლევისთვის გამოყენებული იქნა MODS კრიტერიუმები (ცხრილი 6, გვ. 89):

## 2.2. ექსპერიმენტული კვლევა

ექსპერიმენტული კვლევა ჩატარდა 81 მამრ ლაბორატორიულ ვირთაგვაზე,  
რომლებიც იმყოფებოდნენ სტანდარტულ კვებაზე (წყალი და საკვები ad libidum, 12  
სთ-იან დღის ციკლზე 30-32 $^{\circ}$ C სითბო პირობებში). ისინი განაწილდა შემდეგ  
ჯგუფობრივ ერთეულებად

|            |  |               |
|------------|--|---------------|
| I ჯგუფი    | ჯანმრთელი  | (9 ვირთაგვა)  |
| II ჯგუფი   | მწვავე პანკრეატიტი 6 სთ                                    | (9 ვირთაგვა); |
| III ჯგუფი  | მწვავე პანკრეატიტი 12 სთ                                   | (9 ვირთაგვა); |
| IV ჯგუფი   | მწვავე პანკრეატიტი 24 სთ                                   | (9 ვირთაგვა); |
| V ჯგუფი    | მწვავე პანკრეატიტი 48 სთ                                   | (9 ვირთაგვა); |
| VI ჯგუფი   | მწვავე პანკრეატიტი 72 სთ                                   | (9 ვირთაგვა); |
| VII ჯგუფი  | მწვავე პანკრეატიტი +<br>ოპერაციული მკურნალობა              | (9 ვირთაგვა); |
| VIII ჯგუფი | მწვავე პანკრეატიტი +<br>ანტიოქსიდანტური მკურნალობა         | (9 ვირთაგვა). |
| IX ჯგუფი   | ინფიცირებული პანკრეონეკროზი<br>(E. coli-ის $10^8$ მიკრობი) | (9 ვირთაგვა); |

### მწვავე პანკრეატიტის გამოწვევა:

მწვავე პანკრეატიტს ვიწვევდით L-Arginine –ს საშუალებით (Tani S. et al. 1990).  
L-Arginine–ის 20%-იანი ხსნარი მზადდებოდა უშულოდ ექსპერიმენტის დაწყების  
წინ, ფხვნილი იხსნებოდა ოთახის ტემპერატურის მქონე NaCl-ის 0,9%-იან ხსნარში,

ფხვნილის კარგად გახსნის შემდეგ მიღებული ხსნარი იფილტრებოდა Gelman Sciences ფირმის სტერილურ ფილტრში.

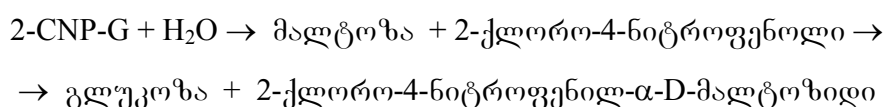
ყველა ცხოველში გამოყენებული იქნა ნემბუტალის ნარკოზი 100 მგ/კგ დოზით. გამზადდებით 10%-იან ხსნარს, რომელიც შეგვყავდა კანქვეშ სტერილურ პირობებში. საექსპერიმენტო მანიპულაციებს ვიწყებდით სანარკოზე ხსნარის შეყვანიდან 20 წთ-ის შემდეგ.

ნარკოზირებული ცხოველს ვწონდით და ვუპარსავდით მუცელს, წონის შესაბამისად ხდებოდა L-Arginine-ის 20%-იანი ხსნარის შეყვანა საბოლოო დოზით 250მგ/100გ სხეულის წონაზე. სითხე შეიყვანებოდა სტერილური შპრიცით, ორჯერადად 30 წუთიანი შუალედებით. მწვავე პანკრეატიტის გამოწვევის მარკერად იხმარებოდა ამილაზას ტესტი.

საკონტროლო ცხოველებში, ინტრაპერიტონულად შეყვანილი იქნა ოთახის ტემპერატურის მქონე NaCl-ის 0,9%-იანი ხსნარის 1,25მლ/100გ ვირთაგვის სხეულის წონაზე ორჯერადად 30 წუთიანი შუალედებით.

**ამილაზა:** რამდენიმე ათეული წელია, რაც ამილაზა გამოიყენება, როგორც მწვავე პანკრეატიტის მარკერი. ამჟამად შემოთავაზებულია მისი განსაზღვრის ასზე მეტი მეთოდი, რომელთაც აქვთ თავისი დადებითი და უარყოფითი მხარეები. დღესდღეობით, კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევებისათვის, შედარებით ფართოდ გამოიყენება სუბსტრატ 2-ქლორო-4-ნიტროფენილ მალტოტრიოზიდის (CNP-G3) ჰიდროლიზის კინეტიკური მეთოდი, რომელიც მაქსიმალურად აკმაყოფილებს ამილაზის გაზომვის მიმართ წაყენებულ კრიტერიუმებს.

ჰიდროლიზი მიმდინარეობს შემდეგი ფორმულით:



რეაქციის შედეგად მიიღება ყვითელი ფერის სუბსტრატი (2-ქლორო-4-ნიტროფენოქსიდი), რომლის გაზომვაც შესაძლებელია სპექტროსკოპული მეთოდით 405ნმ ტალღის სიგრძეზე (A. Ying Foo et al. 1998).

გამოვიყენეთ აღნიშნული რეაქტივი (SIGMA). ნიმუშები გაიზომა Microplate reader Multiscan (Finland) აპარატის საშუალებით, ოთახის ტემპერატურაზე.

ამილაზა გაიზომა სისხლის შრატში, ცხრილში 7 (გვ. 90) მოყვანილია ვადები, როდესაც ვიღებდით ნიმუშებს.

სისხლის აღების მიზნით ვიწვევდით ვირთაგვის კუდის სისხლძარღვების გაფართოებას: 48-50°C-მდე გამთბარ წყალში ვათავსებდით ვირთაგვას კუდს 1 წთ-ის მანძილზე, სისხლძარღვების გაფართოების შემდეგ კუდის დისტალურ ნაწილში, დაბოლოებიდან 1,5 სმ-ით ზევით კეთდებოდა განივი განაკვეთი (current protocols in immunology). სისხლი (500 მკლ) შეგროვდა სტერილურ სინჯარაში, რომელიც მოთავსებული იქნა 37°C-ზე, 1 საათის გასვლის შემდეგ სინჯარას ვაცენტრიფუგებდით 3000გ-ზე, მიღებული სისხლის შრატის გადაიტანებოდა პოლიეთილენის კონტეინერში (ეპენდორფში) და ინახებოდა მაცივარში -20°C-ზე.

**კატალაზა:** კატალაზა ორგანიზმის ერთერთი მნიშვნელოვანი ანტიოქსიდანტური ფერმენტია, რომელიც აკატალიზებს წყალბადის ზეჟანგის დაშლის რეაქციას. კატალაზას აქტივობას ვიკვლევდით H. Aebi-ს მეთოდით, რომელიც მოდიფიცირებულია M.A.Королюк - ისა და თანაავტორთა მიერ (1988). ის გამოიყენება ბიოლოგიურ სითხეებში, მათ შორის სისხლის შრატში კატალაზას სპექტროფოტომეტრულ განსაზღვრისთვის. მეთოდის პრინციპი ემყარება წყალბადის ზეჟანგის თვისებას მოლიბდენის მარილებთან წარმოქმნას მყარი შეფერილი კომპლექსი.

0,1 მლ სისხლის შრატს ვუმატებდით 2 მლ 0,03%-იან წყალბადის ზეჟანგს. ცრუ სინჯში შრატის ნაცვლად ვიყენებდით 0,1 მლ გამოსხილ წყალს. რეაქციას ვწყვეტდით 10 წუთის შემდეგ 1 მლ 4%-იანი ამონიუმის მოლიბდატით. წარმოქმნილი შეფერილობის ინტენსივობას ვსაზღვრავდით 410 ნმ ტალღის სიგრძეზე სპექტროფოტომეტრ CF-46 ЛОМО -ზე. საკონტროლო სინჯარაში H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ის ნაცვლად შეგვქონდა 2 მლ წყალი. კატალაზას აქტივობა ისაზღვრებოდა შემდეგი ფორმულით:

$$E = (A_{\text{ცრუ}} - A_{\text{ცდ}}) \cdot V \cdot t \cdot K \quad (\text{მ. კატ/ლ})$$

სადაც E არის კატალაზას აქტივობა მ. კატ/ლ-ში, A<sub>ცრუ</sub> და A<sub>ცდ</sub>- ცრუ და საცდელი სინჯარების ექსტინცია, V - სინჯის მოცულობა 0,1 მლ, t - ინკუბაციის დრო 600 წმ, K - წყალბადის ზეჟანგის მილიმოლარული ექსტინციის კოეფიციენტი, რომელიც ტოლია 22,2 · 10<sup>3</sup> mM<sup>-1</sup> სმ<sup>-1</sup>.

**სუპეროქსიდისმუტაზა:** სუპეროქსიდისმუტაზას (სოდ) აქტივობას ვსაზღვრავდით Fried (1975) მეთოდით, რომელიც მოდიფიცირებულია E. B. Макаренко-ს მიერ (1988 წ).



ჰეპარინიზებული (130 ერთ/მლ) სისხლიდან მოხდა ერთროციტარული მასის დამზადება. ერთროციტებს ვრეცხავდით ფიზიოლოგიური ხსნარით. 0,5 მლ ერთროციტარულ მასის ჰომოგენიზაციას ვახდენდით 0,5 mM ტრის HCL-ით (pH-7,4). ჰემოგლობინის დალექვისათვის ჰემოლიზატს ვუმატებდით 0,25 მლ 96%-იანი ეთანოლს და 0,15 მლ ქლოროფორმს, ვურევდით 5 წუთის განმავლობაში და ვაცენტრიფუგებდით 10 წუთის განმავლობაში 5000 გ -ზე.

სუპეროქსიდდისმუტაზას განსაზღვრისათვის 0,02 მლ სუპერნატანტს ვუმატებდით საინკუბაციო არეს, რომელიც შეიცავდა 2,7 მლ ბუფერს (0,05 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  და 0,1 mM 3DTA -ს) PH=7,4 100 მკლ ნიტროლურჯ ტეტრაზოლს (საწყისი კონცენტრაცია 1,5 mM) 100 მკლ მეთილფენაზონ მეთილსულფატს (საწყისი კონცენტრაცია 1,5 mM). ოპტიკურ სიმკვრივეს ვსაზღვრავდით სპექტროფოტომეტრ CD-46 JOMO -ით 540 ნმ ტალღის სიგრძეზე. შემდეგ სპექტროფოტომეტრის კიუვეტს ვუმატებდით 100 მკლ NADH-ს (საწყისი კონცენტრაცია 1,5 მ), 10 წუთის განმავლობაში ვტოვებდით სიბნელეში,  $t=30^\circ\text{C}$  და კვლავ ვზომავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს. რეაქციაზე ვმსჯელობდით შთანთქმათა შორის სხვაობით. აქტივობის ერთეულად ვიღებდით ნიტროლურჯ ტეტრაზოლის ადდენის რეაქციის დამუხრუჭების 50%-ს. ფერმენტის აქტივობას გამოვხატავდით ერთეულით 1მლ ერთროციტებზე.

**გლუტათიონი:** ისევე, როგორც კატალაზა, გლუტათიონიც წარმოადგენს ანტიოქსიდანტს, რომელიც მონაწილეობს წყალბადის ზეჟანგის დაშლაში. ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა გლუტათიონრედუქტაზას მე-3 ფორმა, Glutathione Reductase-3, რომელიც წარმოადგენს პლაზმის გლუტათონ რედუქტაზას.

ნიმუშები გაიზომა სისხლის შრატში. ცხოველის აბდომინური აორტის გადაკვეთის შემდეგ ავიღეთ ჰეპარინიზებული სისხლი, რომელსაც ვაგროვებდით სტერილურ სინჯარაში და ვაცენტრიფუგირებდით 3000გ-ზე. მიღებული სისხლის პლაზმა დაგაიტანებოდა პოლიეთილენის კონტენინერში და ინახებოდა მაცივარში  $-20^\circ\text{C}$ -ზე.

გლუტათიონრედუქტაზა გაიზომა SIGMA-ს მიერ მოწოდებული რეაქტივთა კომპლექსის საშუალებით (Glutathione Reductase Assay Kit Product Code GR-SA Technical Bulletin No. MB-765) Microplate reader Multiscan (Finland) აპარატზე ოთახის ტემპერატურის პირობებში.

NO<sub>2</sub>-ის განსაზღვრა: NO<sub>2</sub> წარმოადგენს აზოტის ჟანგის (NO) პროდუქტს, რომელიც ფიზიოლოგიურ პირობებში წარმოიქმნება უჯრედული სასიცოცხლო ციკლის დროს. NO<sub>2</sub>-ის დეტექციას მიმართავენ NO-ს არაპირდაპირი განსაზღვრის მიზნით Griss-ის რეაგენტის საშუალებით (H.Habu at all 1994), ამისათვის 0.5 მლ სისხლის პლაზმას ვუმატებდით 0.25 მლ 6 NHCIO<sub>4</sub>-ს და 0.1 მლ H<sub>2</sub>O-ს. ვაცენტრიფუგებდით 3000გ-ზე 5 წუთის განმავლობაში. შემდეგ 0.4 მლ სუპერნატანტს ვუმატებდით 0.2 მლ 20%-იან გრისის რეაგენტს, ვაყოვნებდით 10 წუთი ოთახის ტემპერატურაზე და ვზომავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს 540ნმ ტალღის სიგრძეზე Microplate reader Multiscan (Finland) აპარატზე ოთახის ტემპერატურის პირობებში. NO<sub>2</sub>-ის რაოდენობას ვითვლიდით სტანდარტული მრუდის გამოყენებით.

### **ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) სპექტროსკოპული კვლევა:**

ეპრ კვლევები ტარდებოდა რადიოსპექტრომეტრზე PЭ-1307 (რუსეთი), რომელიც ოპერირებს ზემაღალი სიხშირის არეში 9.77 GHz მოდულაციის სიხშირით 50 kHz თხევადი აზოტის (-196<sup>0</sup>C) ტემპერატურაზე.

სისხლში, ღვიძლში, პანკრეასსა და ფილტვში აზოტის ჟანგის განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს ნატრიუმის დიეთილდითიოკარბამატს (DETC) (SIGMA). DETC (დოზით 500 მგ/კგ) და Fe<sup>2+</sup>-ციტრატი (50 მგ FeSO<sup>4+</sup>·6H<sub>2</sub>O + 75 მგ ნატრიუმის ციტრატი კგ-1) შეგვყავდა თითოეული კანქვეშ ინექციით (Mikoyan V.D. et al. 1995). გამოსაკვლევ მასალას ვიღებდით სპინხაფანგის შეყვანიდან 30 წუთის შემდეგ; NO-Fe<sup>2+</sup>-(DETC)<sub>2</sub> კომპლექსების ეპრ სპექტრები ისაზღვრებოდა თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20მვტ.

სისხლში, ღვიძლში, პანკრეასსა და ფილტვში პეროქსილრადიკალების (LOO<sup>·</sup>) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინხაფანგს α-ფენილ-ტერტ-ბუტილნიტრონ (PBN) (SIGMA), რომელიც შეგვყავდა კუდის ვენაში დოზით 10მგ/კგ (Trudeau-Lame 2003). გამოსაკვლევ მასალას ვიღებდით სპინხაფანგის შეყვანიდან 30 წუთის შემდეგ. LOO<sup>·</sup>-ს ეპრ სპექტრებს ვსაზღვრავდით თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 მვტ.

სისხლში ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების (სუპეროქსიდრადიკალების) განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგს 5,5 დიმეთილ-1-პიროლინ-IV-ოქსიდი (DMPO) (SIGMA). ვაწარმოებდით სისხლის ინკუბაციას DMPO-თან (დოზით 50 მმოლ 1 მლ სისხლზე) 3 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე [17]. სუპეროქსიდრადიკალების ეპრ სპექტრებს ვსაზღვრავდით თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმძლავრეზე 20 მბტ.

## ექსპერიმენტის აღწერა:

### ოპერაცია:

ვირთაგვებში ოპერაციას მივმართავდით ექსპერიმენტის დაწყებიდან 24 სთ-ში. ოპერაციები ტარდებოდა სტერილურ საოპრაციო ბოქსში, სანარკოზე ხსნარის კანქვეშა ინექციიდან 20 წუთის შემდეგ ხდებოდა ცხოველის დაფიქსირება საოპრაციო მაგიდაზე, გაპარსული მუცლის ზედაპირის დამუშავებას ვახდენდით სპირტის (70%) და იოდის (5% სპირტხსნარი) ხსნარების საშუალებით. სტერილური იარაღებით მივმართავდით მუცლის წინა კედლის განივ განაკვეთს ნეკნთარკალიდან 0,5-1 სმ-ის მოშორებით, სიგრძით 4-5 სმ.

ოპერაციული მკურნალობა ითვალისწინებდა: მუცლის ღრუს სანაციას NaCl-ის 0,9%-იანი ხსნარით. 30-35°C-მდე გამთბარ სტერილური ხსნარის 30 მლ-ს ვასხავდით მუცლის ღრუში და ამოვამშრალავდით სტერილური მარლის საფენების საშუალებით.

მანიპულაციების ჩატარების შემდეგ მუცლის წინა კედელი იხურებოდა ყრუდ, ორ შრედ. კუნთების მთლიანობა აღსდგა კვანძოვანი ნაკერებით 4-0 აბრეშუმის სტერილური, ატრავმული ძაფის საშუალებით. კანის მთლიანობის აღსდგა გამუწვევეტელი ნაკერით აბრეშუმის ძაფის 5-0-ის გამოყენებით.

ინფიცირებული მწვავე პანკრეატიტი: ინფიცირებული პანკრეონეკროზის გამოწვევის მიზნით, ვაწარმოებდით ლაპაროტომიას მწ. პანკრეატიტის განვითარებიდან 24 სთ-ზე ზემოთაღწერილი წესის მიხედვით, პანკრეასის ქსოვილში წინასწარ გამზადებული ინსულინის შპრიცით შეგვყავდა *E. coli*-ის  $10^8$  მიკრობის 1 მლ ხსნარი (Tolga Ergin et al. 2002) ჭრილობა იხურებოდა ყრუდ ზემოთაღწერილი წესით.

როგორც ნაოპერაციები, ასევე ინფიცირებული პანკრეონეკროზის მქონე ცხოველებიდან გამოსაკვლევი მასალის აღება წარმოებდა L-Arginine-ის შეყვანიდან 72 სთ-ში.

**კონსერვატული მკურნალობა:** ამჟამად დიდი პოლემიკის საკითხია მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობა, მიღებულია არაერთი გაიდლაინი. ჩვენ ვხელმძღვანელობთ 2002 წელის გასტროენტეროლოგიის და ჰეპატოლოგიის ჟურნალში გამოქვეყნებული საერთაშორისო ნაშრომით (J. Toouli, et al. 2002), რომელშიც უანგვითი პროცესების წინააღმდეგ პროქოლას მწვავე პანკრეატიტის დროს დიდი ყურადღება ეთმობა.

კონსერვატულ მკურნალობაში გაერთიანდა IX ჯგუფის ცხოველები და მას ვიწყებდით L-Arginine-ის შეყვანიდა 20 სთ-ში. ანტიოქსიდაციური დაცვის მიზმით გამოვიყენეთ E ვიტამინის და C ვიტამინის ინექციები.

E ვიტამინი შევიყვანეთ 20, 44 და 68 სთ-ზე დოზით 50მგ/კგ, კუნთებში

C ვიტამინი შეგვყავდა 20, 44 და 68 სთ-ზე დოზით 40მგ/კგ, კუნთებში

გამოსაკვლევი მასალის აღება წარმოებდა L-Arginine-ის შეყვანიდან 72 სთ-ში.

**ექსპერიმენტში ა)პანკრეასის ინფექციის გამოწვევისა და ბ)ორგანიზმის სტერილობის დაცვის მიკრობიოლოგიური კონტროლი:** მწვავე პანკრეატიტის დროს ქსოვილის ინფიცირება დაავადების უმძიმესი გართულებაა. ექსპერიმენტის პროცესში მივმართავდით მუცლის ღრუს სტერილობის შემოწმებას მასალის მიკრობიოლოგიური კვლევის საფუძველზე.

მიკრობიოლოგიური ანალიზი ჩატარდა ექსპერიმენტის 72 სთ-ზე. ცხრილში 8 (გვ 90) მოყვანილია ამ კვლევის გეგმა.

**მორფოლოგიური კვლევა:** მორფოლოგიური კვლევისათვის ფილტვის (მარცხენა ფილტვის ქვედა სეგმენტი), ღვიძლის და პანკრეასის ნიმუშებს ვიღებდით ცხოველის დესანგვინაციის შემდეგ, ვამზადებდით 0,6-1 სმ-ის ზომის ნიმუშებს, რომელთაც ვათავსებდით ფორმალინის 12%-იან ხსნარში.

ნიმუშების სტანდარტული დამუშავების შემდეგ ვღებავდით ჰემატოქსილინ-ეოზინის საღებავში და ვსწავლობდით სინათლის მიკროსკოპის საშუალებით 4X10 გადიდებაზე.

### 3. მიღებული შედეგები:

#### 3.1. კლინიკური მასალა:

შესწავლილია 32 ავადმყოფის სისხლის ეპრ სპექტროსკოპული და ბიოქიმიური (ანტიოქსიდანტური ფერმენტები: SOD, კატალაზა) ანალიზი. დიაგნოზის დასაბუთება ხდებოდა კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე. გამოვლინდა:

- მიიმე მწვავე პანკრეატიტი 17 შემთხვევა (53,1%);
- საშუალო სიმძიმის მწვავე პანკრეატიტი 15 შემთხვევა (46,9%);

მათ შორის:

- პანკრეატიტის სტერილური ფორმა 28 შემთხვევა (87,5%);
- პანკრეონეკროზის ინფიცირებული ფორმა 4 შემთხვევა (12,5%);

ჩვენ გამოკვლევების დროს გამოვლინდა შემდეგი გართულებები:

- ენცეფალოპათიის 2 შემთხვევა (6,25%);
- სუნთქვის უკმარისობის 9 შემთხვევა (28,13%);
- ოლიგურია 3 შემთხვევა (9,38%);
- ჰიპოკოაგულაცია 1 შემთხვევა (3,13%);
- ღვიძლის უკმარისობა 4 შემთხვევა (12,5%);
- გულ-სისხლძარღვოვანი უკმარისობა 2 შემთხვევა (6,25%);

ეტიოლოგიური ფაქტორების როლში გამოვლინდა: 10 შემთხვევაში ალკოჰოლური გენეზის, 12 შემთხვევაში ბილიური გენეზის, 2 შემთხვევაში ტრავმა, 2 შემთხვევაში ქრონიკული გამწვავება, 6 შემთხვევაში ეტიოლოგიური ფაქტორი ვერ გამოვლინდა (იდიოპათიური მპ). შედეგები მოყვანილია ცხრილში 9, 10 (გვ. 91, 92);

სისხლის ბიოქიმიური კვლევისას გამოვლინდა ანტიოქსიდანტური ფერმენტების კატალაზას და სოდ-ის ინაქტივაცია საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით (ცხრილი 11, გვ. 93):

მწვავე პანკრეატიტით დაავადებულთა სისხლის ეპრ სპექტროსკოპიის დროს მიღებული მონაცემები მოყვანილია ცხრილში 12 (გვ. 93):

როგორც ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, მწვავე პანკრეატიტის დროს, მომატებულია  $Fe^{2+}$  და  $Mn^{2+}$  იონების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით, ასევე გამოვლენილია თავისუფალი რადიკალების  $O_2^-$  და  $LOO^-$  და ჰემოგლობინის პათოლოგიური ფორმების HbNO და

MetHb-ის ინტენსიური ეპრ სიგნალი. დაავადების სიმძიმის მატებასთან ერთად აღნიშნული მაჩვენებლები უარესდება. თავისუფალი აზოტის ჟანგის ინტენსივობა თანაბრად შემცირებული საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით როგორც მძიმე მწვავე პანკრეატიტის, ისევე დაავადების საშუალო სიმძიმით მიმდინარეობის დროს.

### 3.2. ექსპერიმენტული კვლევა

ვირთაგვებში შევისწავლეთ: სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების მდგომარეობა (კატალაზა, SOD, გლუტათიონი) ფოტოსპექტროსკოპული კვლევის საფუძველზე, ორგანიზმის პროოქსიდაციული სისტემა ( $\text{NO}$ ,  $\text{LOO}^*$ ,  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{HbNO}$ , Met-Hb) სისხლის, ღვიძლის, პანკრეასის და ფილტვის ქსოვილების ეპრ სპექტროსკოპული კვლევის საშუალებით.

**ამილაზა:** ჩვენს ექსპერიმენტში, როგორც მწვავე პანკრეატიტის განვითარების მარკერი, თითოეულ ცხოველში განისაზღვრა ამილაზას კონცენტრაცია ექსპერიმენტის დაწყებამდე (0 სთ) და ექსპერიმენტით გათვალისწინებული ვადის გასვლის შემდეგ. მონაცემები მოყვანილია ცხრილში 13 (გვ. 93) და დიაგრამა 1-ში (გვ. 96).

ცხრილში 13 და დიაგრამა 1-ზე მოყვანილი მონაცემებიდან ნათლად ჩანს, რომ L-არგინინის ინიექციიდან 6 სთ-ის შემდეგ ამილაზას კონცენტრაცია სისხლის შრატში სარწმუნოდ იმატებს საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით და აღწევს პიკს მპ-ის განვითარებიდან 48 სთ-ზე და 3,84-ჯერ აღემატება საწყის დონეს. 72 სთ-სთვის ამილაზას მაჩვენებელი სარწმუნოდ მცირდება საკონტროლო მაჩვენებელამდე. ინფიცირებული მპ-ის დროს დაავადების 72-ე საათზე ამილაზას დონე სარწმუნოდ უბრუნდება საკონტროლო მაჩვენებლის დონეს. მწვავე პანკრეატიტის ოპერაციული მკურნალობის დროს ამილაზა საკმაოდ მაღალი რჩება 72-ე სთ-ზე და იგი 5-ჯერ აღემატება საკონტროლო მაჩვენებლის დონეს, ხოლო დაავადების ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით მკურნალობის ფონზე 72-ე სთ-ზე არასარწმუნოდ აჭარბებს 2,15-ჯერ საკონტროლო დონეს.

**ექსპერიმენტში პანკრეასის ინფექციის გამოწვევისა და ორგანიზმის სტერილობის დაცვის მიკრობიოლოგიური კონტროლი:** ექსპერიმენტის დაინფიცირების კონტროლის მიზნით ავიღეთ მასალა მუცლის ღრუდან (პანკრეასის და ბადექონის ნაწილები) სტერილურ პირობებში, სტერილურ სინჯარებში. მიკრობიოლოგიურ

პასუხს გამოწმენდის მასალის საკვებ არეზე გადატანიდან 48 სთ-ში. ექსპერიმენტის შედეგად მიღებული შედეგები განთავსებულია ცხრილში 14 (გვ. 94):

**სისხლის ბიოქიმიური კვლევა:** სისხლის ბიოქიმიური ანალიზის სპექტრში ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა ანტიოქსიდანტური ფერმენტები: SOD – ერ. მასაში, კატალაზა და გლუტათიონი სისხლის პლაზმაში. ექსპერიმენტის შედეგად მიღებული მონაცემები მოყვანილია ცხრილში 15 (გვ. 94) და დიაგრამაში 2,3,4 (გვ. 97,98,99):

ცხრილში 15 და დიაგრამაზე 2 მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, რომ მწვავე პანკრეატიტის განვითარების ადრეულ საწყის სტადიაზე (12 სთ) ადგილი აქვს ანტიოქსიდანტური ფერმენტის SOD-ის აქტივობის სარწმუნო შემცირებას 36,4%-ით საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. SOD-ის აქტივობა შემცირებულია მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში, იგი განსაკუთრებით დაბალია დაავადების 72-ე სთ-ზე, ოპერაციული მკურნალობის დროს და ინფიცირებული მკ-ის დროს შესაბამისად 75%, 77,7% და 82,8%-ით, ხოლო ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით თერაპიის ფონზე მისი მაჩვენებელი იზრდება და უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებელს (შემცირებულია 15%-ით).

ანტიოქსიდანტური ფერმენტის, კატალაზას (ცხრილი 15, გვ. 94, დიაგრამა 3, გვ.98) შემცირება აღინიშნება მკ-ის განვითარების 6 სთ-ზე და არასარწმუნოდ მცირდება საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით 72,6%-ით. დაავადების განვითარების 72 სთ-სთვის მისი დონე უბრუნდება ნორმის მაჩვენებელს. მკ-ის ოპერაციული მკურნალობის დროს 72-ე სთ-ზე კატალაზა მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ განიცდის და რჩება საკონტროლო მაჩვენებლის დონეზე, ინფიცირებული პანკრეონეკროზის და ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით მკურნალობის ფონზე მისი მაჩვენებელი სარწმუნოდაა შემცირებული საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით 32,8% და 25,2%-ით.

ჩვენი ექსპერიმენტის პირობებში, არაფერმენტული ანტიოქსიდანტის, პლაზმის გლუტათიონრედუქტაზის (ცხრილი 15, გვ. 94, დიაგრამა 4, გვ.99) დონე სისხლის პლაზმაში არასარწმუნოდაა მომატებული საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით დაავადების განვითარების ადრეულ ვადებზე და 12 სთ-სთვის იგი აღემატება 67,8%-ით. 24 და 48 სთ-სთვის Gr განიცდის ნორმალიზაციას, ხოლო დაავადების განვითარების 72 სთ-თვის იგი კვლავ სარწმუნოდ იმატებს 89,6%-ით საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. პანკრეონეკროზის ოპერაციული და ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით მკურნალობის და მისი დაინფიცირების ფონზე გლუტათიონი

მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ განიცდის და სარწმუნოდ რჩება საკონტროლო მაჩვენებლის დონეზე.

**NO<sub>2</sub>-ის ცვლილებები:** აზოტის დიოქსიდს ვსწავლობდით გრისის რეაქციის საშუალებით, მისი ცვლილებები ექსპერიმენტის დროს მოყვანილია ცხრილში 16 (გვ. 95) და დიაგრამაზე 5 (გვ. 100):

როგორც ცხრილში და დიაგრამაზე მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს აღინიშნება NO<sub>2</sub>-ის შემცირება დაავადების განვითარების 24 სთ-მდე, ხოლო 72 სთ-თვის მისი მაჩვენებელი იზრდება კონტროლთან შედარებით 44,8%-ით. მკ-ის ოპერაციული მკურნალობის ფონზე NO<sub>2</sub>-ის შემცველობა ძლიერ არის მომატებული და იგი აღემატება საკონტროლო მაჩვენებელს 82,7%-ით, ინფიცირებული პანკრეონეკროზის და ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით მკურნალობის ფონზე აზოტის დიოქსიდის შემცველობა საკონტროლო მაჩვენებლის ფარგლებში მერყეობს.

**ეპრ სპექტროსკოპული კვლევა:** ეპრ სპექტროსკოპული კვლევის დროს მიღებული შედეგები მოცემულია ცხრილში 17 (გვ.97) და დიაგრამაზე 6,7,8,9 (გვ.101,102,103,104)

როგორც ცხრილში 17 (გვ.96) და დიაგრამაზე 6 (გვ.101) მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს მწვავე პანკრეატიტის დროს სისხლის ეპრ სპექტრში დაკვირვების უკვე მე-6 სთ-ზე იზრდება პეროქსილიპიდების (LOO') ეპრ სპექტრის ინტენსივობა და მაქსიმუმს აღწევს 72 სთ-თვის, დაავადების ოპერაციული და ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით მკურნალობა პეროქსილიპიდების ინტენსივობას ამცირებს, მაგრამ არა საკონტროლო მაჩვენებელამდე. ინფიცირებული პნ-ის დროს ეს მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად აღემატება 72 სთ-თვის არსებული LOO' ეპრ სიგნალის ინტენსივობას.

ასევე, დაავადების განვითარების ადრეულ სტადიაზე, მნიშვნელოვნად იმატებს რეაქტიული ჟანგბადის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა, რომლის პიკიც მდებარეობს დაავადების განვითარების 72-ე სთ-ზე. ლიპიდების პეროქსირადიკალების ეპრ სიგნალის მსგავსად, O<sub>2</sub><sup>-</sup>-ის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა შემცირებულია, მაგრამ არა საკონტროლო მაჩვენებლის დონემდე მკ-ის ქირურგიული და ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით მკურნალობის ფონზე, ხოლო ინფიცირებული პნ-ის დროს მისი მაჩვენებელი ასე საკმაოდ მაღალია.



სისხლში თავისუფალი აზოტის ჟანგის (NO) ინტენსივობა მომატებულია საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით მხოლოდ მე-6 სთ-ზე, ხოლო ექსპერიმენტის სხვა ვადებზე რჩება ნორმის ფარგლებში, გარდა ინფიცირებული პნ-სა, როდესაც მისი ინტენსივობა სარწმუნოდ დაბალია საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით.

პანკრეასის ეპრ სპექტრში (ცხრილი 17 გვ. 95, დიაგრამა 7 გვ. 102) პეროქსილიპიდების ინტენსივობა მომატებულია დაავადების განვითარების მე-6 სთ-ზე, 12 და 24 სთ-ზე იგი არ იცვლება საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით, ხოლო 48 და 72 სთ-ზე, ასევე ოპერაციული და ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით მკურნალობის და ინფიცირებული პნ-ის ფონზე მისი მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად აღემატება საკონტროლს.

აზოტის ოქსიდის შემცველობა დაავადების განვითარების ადრეულ სტადიაზე განიცდის სარწმუნო შემცირებას მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში: 24 და 72 სთ-იან ვადებზე მისი მაჩვენებელი 64% და 50%-ითაა დაქვეითებული შესაბამისად, ხოლო დაავადების ოპერაციული მკურნალობის ფონზე მისი მაჩვენებელი შემცირებული 18%-მდე. ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით მკურნალობისას აზოტის ჟანგის მაჩვენებელი თითქმის უბრუნდება საკონტროლო დონეს (წარმოადგენს მის 92%-ს). ინფიცირებული პანკრეონეკროზის დროს NO-ს შემცველობა შემცირებულია 52%-ით.

ღვისლის ეპრ სპექტრის შესწავლისას გამოვლინდა (ცხრილი 17 გვ. 95, დიაგრამა 8 გვ. 103), რომ მპ-ის განვითარების ყველა ვადაზე ლიპოპეროქსიდების ეპრ სიგნალის ინტენსივობა მომატებულია საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით, მხოლოდ ანტიოქსიდანტებით მკურნალობის ფონზე, მისი მაჩვენებელი შემცირებულია, მაგრამ არ უბრუნდება საკონტროლოს.

აზოტის ჟანგის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა მნიშვნელოვნად იმატებს დაავადების განვითარების 6 სთ-ზე (45%-ით), ხოლო დანარჩენ ვადებში, ასევე ინფიცირებული პნ-ის დროს, მისი ინტენსივობა მხოლოდ მცირედ არის შემცირებული საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. დაავადების ოპერაციული მკურნალობის დროს NO-ს შემცველობა მცირდება 35%-მდე, ხოლო ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით მკურნალობის ფონზე იგი იზრდება 175%-მდე საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით.

ფილტვის ეპრ სპექტრის შესწავლისას (ცხრილი 17 გვ. 95, დიაგრამა 9 გვ. 104), ისევე როგორც ღვიძლში, დაავადების განვითარების ყველა ვადაზე აღინიშნება პეროქსილიპიდების ეპრ სპექტრის ინტენსივობის მომატება.

თავისუფალი აზოტის ჟანგის სპექტრში თავიდან აღინიშნება მიზი ზრდის ტენდენცია და 12 სთ-თვის იგი აღწევს 232%-ს საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. 24 და 48 სთ-ზე ის შემცირებულია 41% და 35,8%-ით შესაბამისად, ხოლო 72-სთ-თვის უბრუნდება საკონტროლო მაჩვენებლის დონეს. როგორც ოპერაციული, ასევე ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით მკურნალობის ფონზე, NO-ს შემცველობა მცირედ მომტებულია კონტროლთან შედარებით 28,6% და 42,9%-ით შესაბამისად, ხოლო ინფიცირებული პნ-ის დროს მცირედ შემცირებულია საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით 22,5%-ით.

**მორფოლოგიური კვლევა:** პანკრეასის ქსოვილში გამოხატულია დეგრადაციული ცვლილებები, წაშლილია აცინუსის სტრუქტურა, აღინიშნება ჰემორაგია და ცხიმოვანი ნეკროზი (სურ. 3,4 გვ. 107, 108).

მწვავე პანკრეატიტის განვითარების 72 სთ-ზე ფილტვის ქსოვილში მნიშვნელოვანი სტრუქტურული ცვლილებები აღინიშნება, სახეზეა ფილტვის ქსოვილის დესტრუქცია, უმეტეს შემთხვევაში აღინიშნება ალვეოლების ღრუების გაფართოება და გაერთიანება, ალვეოლათაშორისი ძვიდების ზომაში მომატება, გამოხატულია ლეიკოციტური ინფილტრაცია (სურათი 5,6 გვ. 109, 110).

მწვავე პანკრეატიტის განვითარებიდან 72 სთ-ზე და ოპერაციული მკურნალობიდან 48 სთ-ის გასვლის შემდეგ ფილტვის ქსოვილის დესტრუქციის ცვლილებები ძლიერ არის გამოხატული, ფილტვის ჩვეული შენება დარღვეულია. ალვეოლათაშორისი კავშირები გამოხატული არ არის. ალვეოლური ძვიდები ძალიან არის გასქელებული. მკვეთრად არის გამოხატული ლეიკოციტური უჯრედებით ინფილტრაცია (სურ. 7 გვ. 111).

პანკრეონეკროზის დაინფიცირებიდან 48-ე სთ-ზე ფილტვის ქსოვილში აღინიშნება მძიმე დესტრუქციის სურათი. მკვეთრად არის გამოხატული ლეიკოციტური რიგის უჯრედებით ინფილტრაცია.

ანტიოქსიდანტური მედიკამენტებით მკურნალობის ფონზე (სურ. 8 გვ. 112) ფილტვის ქსოვილში ღრმა დესტრუქციული ცვლილებები შენარჩუნებულია. ალვეოლათაშორისი ძვიდები გასქელებულია, თუმცა ლეიკოციტური რიგის უჯრედებით ინფილტრაცია ნაკლებად არის გამოხატული.

#### 4. მიღებული შედეგების განსჯა

ლიტერატურული წყაროებიდან ცნობილია, რომ მწვავე პანკრეატიტის დროს ადგილი აქვს სისტემური ანთებითი რეაქციის სინდრომის (SIRS) განვითარებას და ციტოკინემიას. ჩვენი კლინიკურ-ექსპერიმენტული კვლევიდან გამოვლინდა პროოქსიდაციული სისტემის მომატებული აქტივობა და აზოტის ჟანგის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის დაქვეითება საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. აღნიშნული ფაქტორები შესაძლოა განაპირობებენ სისხლძარღვთა განვლადობის მომატებას (Hartwig et al. 2001). კვლევის დროს პაციენტთა უმრავლესობაში დადგენილი ჰიპოპროტეინემია და ჰიპოკალციემია, საფიქრებელია, განპირობებული უნდა იყოს ამ სუბსტრატების ექსტრაცელულურ სივრცეში გადასვლით. ინსტრუმენტული კვლევის (კტ, ექოსკენირება) დროს გამოვლინდა პანკრეასის ზომაში მომატება. რამდენიმე შემთხვევაში კი – პანკრეასში და პარაპანკრეასულად სითხოვანი ჩანარები.

დაავადების მძიმე ფორმის დროს აღინიშნა სხეულის სუბფებრილური ტემპერატურა და მცირედ გამოხატული ლეიკოციტოზი, რაც მწვავე პანკრეატიტისათვის დამახასიათებელი ანთების რეაქციის მიზეზით და ენდოტოქსინების ცირკულაციაში მოხვედრით უნდა იყოს გამოწვეული.

სისხლის ბიოქიმიური და ეპრ სპექტრული კვლევების შედეგად მიღებული მონაცემები მეტყველებენ ჟანგვითი სტრესის განვითარებაზე, რაც დაკავშირებულია პროოქსიდაციული სისტემის აქტივაციასთან, უჯრედული დესტრუქციის პროდუქტების, მათ შორის  $Mn^{2+}$  და  $Fe^{2+}$  იონების, და Met-Hb-ის დაგროვებასა და სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ინაქტივაციასთან. სისხლის ეპრ სპექტრში გამოვლენილი  $Mn^{2+}$  იონების ინტენსიური ეპრ სიგნალი მიუთითებს აგრეთვე მიტოქონდრიული SOD-ის ინაქტივაციაზე. თავის მხრივ,  $Mn^{2+}$ -ისა და  $Fe^{2+}$ -ის ცვალებადვალენტოვანი იონები თავისუფალრადიკალური რეაქციების ძლიერი პრომოტორები არიან. მათ მიერ წყალბადის ზეჟანგის დისმუტირების რეაქციის კატალიზირების გზით წარმოიქმნება ძლიერი პროოქსიდანტები: - ჰიდროქსილრადიკალები (Witztum, J.L et al 1994).

ზემოხსენებულის გარდა, ეპრსპექტრულ კვლევებში გამოვლენილია ნიტროზილირებული ჰემოგლობინის HbNO-ს ეპრ სიგნალი, რაც ჰიპოქსიისთვისაა

დამახასიათებელი. ოქსიდაციური სტრესი და ჰიპოქსიის განვითარება კლინიკურად აისახება SIRS რეაქციის სახით და ავადობის მიმდინარეობის მაჩვენებელია.

მსოფლიო ლიტერატურული წყაროები და ჩვენი ექსპერიმენტის შედეგები მოწმობს, რომ ამილახას ტესტი არ წარმოადგენს პანკრეასის მორფოფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესების უტყუარ მარკერს. დაავადების განვითარების 72 სთ-ზე და ინფიცირებული პანკრეონეკროზის დროს აღინიშნება მისი დონის ცრუ ნორმალიზაცია, ვინაიდან პანკრეასის მორფოლოგიური სურათის კვლევის დროს, ექსპერიმენტის ამ ვადებზე, დაფიქსირებულია პანკრეასის ქსოვილის ძლიერი ნეკროზული ცვლილებები. ავადმყოფობის ჩამოყალიბების შემდეგ, კი ქირურგიული მინიინვაზიური და კონსერვატიული მკურნალობა საშუალებს გვაძლევს ვმართოთ პათომორფოლოგიური ცვლილებები ჯირკვალში და არ მივცეთ მათ საშუალება გადრმაგებისა.

ამავე დროს, ქირურგიული ოპერაციები (პანკრეასის აბდომინიზაცია, პანკრეატობურსოსტომია და სხვ.), რომელთაც ადრე მიმართავდნენ მწვავე პანკრეატიტის სამკურნალოდ, თვითონ წარმოადგენს სტრეს-ფაქტორს ორგანიზმისთვის და იწვევს მიკროელემენტების დეფიციტს და SIRS ტიპის რეაქციის განვითარებას. აღნიშნულიდან გამომდინარე, მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობაში რაციონალურად უნდა ჩაითვალოს მკურნალობის ისეთი ტაქტიკური სქემის შექმნა, რომლებიც თავიდან აგვარიდებს პაციენტის ზოგადი მდგომარეობის დამძიმებას და გაითვალისწინებს არამარტო კლინიკური და ინსტრუმენტული კვლევების საფუძველზე მიღებულ მონაცემებს, არამედ დაავადების პათოგენეზურ რგოლის მიკრომორფოლოგიური და სუბუჯრედული დარღვევების კორექციასაც.

მწვავე პანკრეატიტის განვითარების პათოგენეზის, მისი კონსერვატიული და ქირურგიული მკურნალობის დროს სუბუჯრედული მეტაბოლიზმის ცვლილებების მოლეკულური მექანიზმების დადგენას ემსახურება ჩვენი ექსპერიმენტული კვლევა.

დადგინდა, რომ L-არგინინის ინიექციიდან 6 სთ-ის გასვლის შემდეგ ადგილი აქვს პროოქსიდაციული სისტემის გააქტივებას ჩვენს მიერ შესწავლილ ყველა ორგანოსა და ქსოვილში (სისხლში, პანკრეასში, ღვიძლსა და ფილტვებში), რაც გამოიხატება ლიპიდების პეროქსილრადიკალების და სუპეროქსიდის ინტენსიური ეპრ სიგნალის გამოჩენით.

აღსანიშნავია, რომ ყველა ქსოვილში, გარდა პანკრეასისა, ადგილი აქვს თავისუფალი აზოტის ჟანგის მკვეთრ მომატებას. სისხლსა და ღვიძლში იგი

ვლინდება დაკვირვების დაწყებიდან 6 საათის შემდეგ, ხოლო ფილტვებში - 12 საათის შემდეგ. ეს გარემოება გამოწვეული უნდა იყოს NO-ს სინთეზის აქტივაციით სხვადასხვა NO-სინთაზების იზოფორმების მიერ (Ca დამოკიდებული კონსტიტუციური e-NOS ღვიძლსა და სისხლში და ინდუციბელური iNOS იზოფორმები ფილტვებში), რომლებიც აპროდუცირებენ აზოტის ჟანგს დიდი რაოდენობით.

ცნობილია, რომ ფიზიოლოგიურ პირობებში პანკრეასული eNOS-ს მიერ მცირე კონცენტრაციებით წარმოქმნილი თავისუფალი აზოტის ჟანგი აუმჯობესებს პანკრეასის მიკროცირკულაციას, ამცირებს თრომბოციტების ადჰეზიას და აგრეგაციას (Matthew J. 2004). სხვადასხვა ანთებითი პროცესების განვითარების დროს ადგილი აქვს ინდუციბელური iNOS აქტივაციას და დიდი რაოდენობით NO-ს წარმოქმნას (Takács T., et al. 1992). არ არის გამორიცხული, რომ ჭარბად წარმოქმნილმა NO-მ (ექსპერიმენტული კვლევის დროს მიღებულია NO-ს პიკური მომატება სისხლსა და ღვიძლში) სუპეროქსიდრადიკალთან ( $O_2^-$ ) ურთიერთქმედებისას განაპირობოს პეროქსინიტრატის ( $ONOO^-$ ) და ჰიდროქსილ-რადიკალის სინთეზი, ეს უკანასკნელი კი გამოიწვევს თავისუფალი აზოტის ჟანგის კონცენტრაციის შემცირებას. გარდა ამისა, NO-ს კონცენტრაციის შემცირება შესაძლოა გამოწვეული იყოს ჰიპოკალციემითაც (რომელიც მწვავე პანკრეატიტის თანმხლები გართულებაა, რაც ჩვენი კლინიკური კვლევის დროსაც დაფიქსირდა) Ca დამოკიდებული NOS-ას მიერ NO სინთეზის დეფიციტის გამო. ზემოთქმულიდან გამომდინარე, პანკრეასის ქსოვილში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცირება, ეპრ სპექტროსკოპული კვლევის დროს, ჯირკვლის ანტიოქსიდანტური დაცვის უნარიანობის შესუსტებას და მისი სისხლმომარაგების გაუარესების მაუწყებელი უნდა იყოს.

ორგანიზმში განვითარებული ოქსიდაციური სტრესი მრავალი ტრანსკრიფციის ფაქტორის და მათ შორის NF- $\kappa$ B აქტივაციას იწვევს. ეს უკანასკნელი კი, თავის მხრივ, მრავალი პროანთებითი გენის (ინტერლეიკინების, ქემოკინების, ადჰეზიის მოლეკულის და ფერმენტების) ექსპრესიას განაპირობებს (Barnes, P. et al. 1997).

ყოველივე ზემოაღნიშნულს საბოლოოდ ორგანიზმში ძლიერი ოქსიდაციური პროცესების განვითარება მოჰყვება. რეაქციაში ჩაერთვება მემბრანის ლიპიდები,

დნმ და თავისუფალი რადიკალები. ანთების მედიატორები გავრცელდება სისხლის და ლიმფის საშუალებით, რაც არამარტო ადგილობრივად, არამედ სისტემურად უძლიერესი დაზიანებების წყარო გახდება.

აღნიშნულის ნათელი გამოხატულებაა ჩვენი ექსპერიმენტული კვლევის დროს ფილტვებში გამოვლენილი პათომორფოლოგიური ცვლილებები.

ცნობილია, რომ მწვავე პანკრეატიტის დროს ადგილი აქვს ფილტვის ქსოვილის ნეიტროფილებით ინფილტრაციას. ისინი ფილტვის მაკროფაგებთან ერთად აპროდუცირებენ ანთების მედიატორებს, ციტოკინებს და პროოქსიდანტებს ჭარბი რაოდენობით (Closa D. et al 1999, Rocksén D et al. 2003). უკანასკნელი კი იწვევს ფილტვის სისხლძარღვთა განვლადობის მომატებას და სისხლის ფორმინ ელემენტების, პროტეინების და მიკროელემენტების ექსტრაცელულურ სივრცეში გადასვლას. ამას შედეგად მოჰყვება ფილტვების შეშუპება, რაც მიკრომორფოლოგიურად ჩვენ კვლევაში აისახა ალვეოლათაშორისი ძვიდის გასქელებით და მათი დესტრუქციით. აღნიშნული ცვლილებები უდაოდ შეამცირებს ფილტვის სასუნთქ ზედაპირს, რაც კლინიკურად გამოვლინდა რესპირატორული უკმარისობის სახით. კლინიკური კვლევისას მძიმე მწვავე პანკრეატიტის დროს გამოვლინდა ქოშინი და სისხლის ჟანგბადით გაჯერების დეფიციტი.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 6 სთ-ის შემდეგ ფილტვის ქსოვილის ეპრ სპექტრში ვლინდება პეროქსილიპიდების მაღალი ინტენსივობის სიგნალები, რაც ფილტვებში მიმდინარე ძლიერი ოქსიდაციური პროცესებითაა განპირობებული. როგორც ცნობილია, პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავები პირველნი განიცდიან ჟანგბადის და ჰიდროქსილრადიკალების შემოტევას და ამით იწყებენ თავისუფალი რადიკალების გამოთავისუფლების პროცესს (Juurlink 1997). თვით ჟანგბადის და ჰიდროქსილრადიკალების სინთეზს ახორციელებენ გააქტივებული მაკროფაგები და ლეიკოციტები. მაშასადამე, ფილტვის ქსოვილში გამოვლენილი პეროქსილიპიდების მაღალი ინტენსივობა, განპირობებულია ანთების უჯრედების ჰიპერაქტივობით და ორგანიზმში მიმდინარე სისტემური ანთებითი რეაქციით.

ამავე დროს, ექსპერიმენტში ფილტვის ქსოვილის ეპრ-სპექტრში 24 სთ-იან ვადაზე, ასევე ინფიცირებული პანკრეონეკროზის დროს, აღინიშნება NO-ს მკვეთრი შემცირება სხვა ქსოვილებთან შედარებით. ეს კი უარყოფითად აისახება მიკროცირკულაციაზე. ამ უკანასკნელმა გამოხატულება ჰპოვა ჩვენ ექსპერიმენტში მორფოლოგიური კვლევის დროს. მწვავე პანკრეატიტის 72 სთ-ზე და

ინფიცირებული პანკრეონეკროზის დროს ფილტვის მცირე კალიბრის სისხლძარღვებში გამოხატულია სლაჯფენომენი. ერთროციტები შეგროვილია აგრეგატების სახით. ბუნებრივია, იგივე ცვლილებები იქნება სხვა ორგანოებსა და ქსოვილებშიც.

Rocksén D., და თანაავტორების მიერ დადგენილია, რომ ექსპერიმენტში E ვიტამინის ინიექციები ამცირებს ARDS-ის განვითარებას, ვინაიდან ზღუდავს ნეიტროფილების მიგრაციას ფილტვის ქსოვილში. ჩვენს მიერ ნანახი იქნა, რომ ექსპერიმენტში ანტიოქსიდანტებით მკურნალობის დროს ფილტვის ქსოვილში ლეიკოციტური რივის უჯრედებით ინფილტრაცია არ აღინიშნება. თუმცა ალვეოლათაშორისი ძგიდეები კვლავ გაფართოებულია და დესტრუქციულ ცვლილებებს განიცდის. ექსპერიმენტში როგორც ქირურგიული, ასევე ანტიოქსიდანტური მკურნალობის ფონზე თავისუფალი აზოტის ჟანგი განიცდის ნორმალიზაციას ფილტვის ქსოვილის ეპრ სპექტრში და უბრუნდება საკონტროლო მაჩვენებელს.

ყოველივე ზემოთაღნიშნული საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ ფილტვებში არსებული პათომორფოლოგიური ცვლილებები გამოწვეული უნდა იყოს ორგანიზმში მიმდინარე ოქსიდაციური სტრესით. ხოლო ანტიოქსიდანტური პრეპარატების „უეფექტობა“ კონსერვატიული მკურნალობის დროს ჩვენს ექსპერიმენტში – მისი მოხმარების მცირე ვადებით.

კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევის მონაცემებთან გამომდინარე პათომორფოფუნქციური და სუბმლეკულური მექანიზმების ცვლილებების გათვალისწინებით შეგვიძლია შევქმნათ მწავავე პანკრეატიტის მკურნალობის ალგორითმი და რეკომენდაცია გაუწიოთ მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევას:

ავადმყოფის ზოგადი მდგომარეობა, მათი სიმძიმის ხარისხის შეფასება (კლინიკური კრიტერიუმებით APACHE II, Glasgow), სისხლში ლიპიდების და სუპეროქსიდრადიკალების ეპრ სიგნალების ინტენსიურობის მომატება, რომელთა მაჩვენებელი დაავადების სიმძიმის პარალელურად იცვლება, გვაძლევს საშუალებას დავადგინოთ: კვლევის დროს გამოვლენილი პროოქსიდაციული პროცესების მაჩვენებელთა ნაკლებად გამოხატული მომატება, ინსტრუმენტული კვლევის დროს პანკრეასსა და პარაპანკრეასულ სივრცეში ნაკლებად გამოხატული ცვლილებები, ავადმყოფთა შედარებით დამაკმაყოფილებელი კლინიკური მონაცემები კონსერვატიული მკურნალობის კომპლექსში მძლავრი ანტიოქსიდანტური

პრეპარატების გამოყენების ჩვენებაა. აღნიშნულ მაჩვენებელთა სწრაფი გაუარესება კონსერვატული მკურნალობის პროცესში ანტიოქსიდანტური პრეპარატების გამოყენების პარალელურად მოითხოვს დეტოქსიკაციის მიზნით ნაადრევ მინინვაზიურ-ქირურგიულ ჩარევებს, ხოლო ორგანიზმში ანთებითი პროცესის სხვა კერის არარსებობისას პროქსიდაციული პროცესების მაჩვენებელთა ნახტომისებრი მომატება და პაციენტის სიმძიმის შეფასების კრიტერიუმების (APACHE II, LR<sub>4</sub>) უეცარი გაუარესება უნდა მიუთითებდეს მწვავე პანკრეატიტის სეპტიურ ფაზაში გადასვლაზე, რაც საჭიროებს ადექვატურ ოპერაციულ ჩარევას, რომლის მოცულობაც უკვე განისაზღვრება პანკრეასსა და პერიპანკრეასულ სივრცეში დესტრუქციული ცვლილებების მასშტაბით.



## დასკვნები

1. მწვავე პანკრეატიტისათვის დაავადების დასაწყისშივე დამახასიათებელია ჟანგვითი პროცესების ინტენსიფიკაცია. ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნა და ორგანიზმში სისტემური ოქსიდაციური სტრესის განვითარება. სისხლში და შინაგან ორგანოებში (პანკრეასში, ღვიძლში და ფილტვებში) აღინიშნება ლიპიდების პეროქსიდების დაგროვება და ანტიოქსიდანტური სისტემის დეფიციტი;  
მწვავე პანკრეატიტის სიმძიმის ხარისხის მომატების შესაბამისად: მკვეთრად უარესდება ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა; ძლიერდება პროოქსიდაციული პროცესი; პანკრეასსა და მეორად სამიზნე ორგანოებში მატულობს დესტრუქციული ცვლილებები;
2. მინინვაზიური ქირურგია წარმოადგენს ენდოტოქსინების მოშორების საშუალებას, რასაც მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის სქემაში უაღრესად დიდი მნიშვნელობა ენიჭება;
3. მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის კონსერვატიულ სქემაში ანტიოქსიდანტური პრეპარატების (ვიტამინები C და E) ჩართვისას აღინიშნება დადებითი ძვრები ფილტვის ქსოვილის მორფოლოგიური სტრუქტურის აღდგენისკენ, ეს კი მწვავე პანკრეატიტისათვის დამახასიათებელი რესპირაციული უკმარისობის პრევენციას შეუწყობს ხელს;
4. როგორც მინინვაზიური ქირურგიული, ასევე ანტიოქსიდანტური კონსერვატიული მკურნალობის შემთხვევაში ადგილი აქვს ორგანიზმში დაავადებით გამოწვეული ჟანგვითი ჰომეოსტაზის აღდგენას, მაგრამ ეს ღონისძიებები გაცილებით უკეთესად იცავს დესტრუქციული ცვლილებებისგან მეორად სამიზნე ორგანოებს, ვიდრე თვით პანკრეასს;
5. ექსპერიმენტული ინფიცირებული პანკრეონეკროზის დროს ნახტომისებრი ფორმით ირღვევა ორგანიზმის ჟანგვითი ჰომეოსტაზი;
6. ორგანიზმის რედოქს-სტატუსის მდგომარეობის ცვლილებები დინამიკაში, კლინიკური სიმძიმის შეფასების კრიტერიუმებთან ერთად გამოყენებისას, მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის სქემის შერჩევის საშუალებას იძლევა;

### პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. მწვავე პანკრეატიტის ფონზე განვითარებული ოქსიდაციური სტრესი საჭიროებს ანტიოქსიდანტური სისტემის გამააქტივებელი მკურნალობის ჩატარებას, ან თვით ანტიოქსიდანტებით მკურნალობას;
2. მწვავე პანკრეატიტის განვითარების ადრეულ ვადებზე მინიინვაზიური ქირურგიული მკურნალობას (ტოქსინების მოშორების მიზნით) კეთილმოფუფელი გავლენა გააჩნია დაავადების გამოსავალში;
3. განკურნებაში სასურველი შედეგის მიღების მიზნით, უნდა გავითვალისწინოთ პოლიორგანული უკმარისობის სინდრომები და ვემკურნალოთ სამიზნე ორგანოთა დისფუნქციას;
4. ერთსა და იმავე ორგანიზმში უანგვითი ჰომეოსტაზის ნახტომისებრი ცვლილება შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ინფიცირებული პანკრეონეკროზის განვითარების მარკერად.

### გამოყენებული ლიტერატურა

1. Adler DG, Chari ST, Dahl TJ, Farnell MB, Pearson RK. Conservative management of infected necrosis complicating severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:98-103. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003;101:3765-3777.
2. Andersson R, Andren-Sandberg A. Fatal acute pancreatitis. Characteristics of patients never reaching hospital. *Pancreatology* 2003;3:64-66.
3. Appelros S, Borgstrom A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg* 1999;86:465-470.

4. Araki Y, Andoh A, Nakamura F, Tasaki K, Takenaka K, Komai Y, Doi H, Fujiyama Y, Bamba T. Mast cells may not play a crucial role in the pathogenesis of experimental closed duodenal loop-induced pancreatitis in rats. *Pancreas* 2002;24:298-302.
5. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*
6. Atabai K, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. *Thorax* 2002;57:452-458.
7. Balachandra M, Siriwardena S, Systematic AK, appraisal of the management of the major vascular complications of pancreatitis, *Am J Surg.* 2005 Sep;190(3):489-95
8. Balthazar E, Freeny P, van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297-306.
9. Balthazar EJ, Ranson JHC, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985;156:767-772.
10. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223:603-613.
11. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986;91:433-438.
12. Beger HG, Gansauge F, Mayer JM. The role of immunocytes in acute and chronic pancreatitis: when friends turn into enemies. *Gastroenterology* 2000;118:626-629.
13. Beger HG, Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin North Am*
14. Benifla M, Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:169-172.
15. Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31[Suppl.]:S85-S93.
16. Beutler BA, Milsark IW, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor: production, distribution, and metabolic fate in vivo. *J Immunol* 1985;135(6):3972-3977.
17. Bhatia M, Slavin J, Cao Y, Basbaum AI, Neoptolemos JP. Preprotachykinin-A gene deletion protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284:G830-G836.
18. Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G189-G196.

19. Bhatia M., Wong F.L., Cao Y., Lau H.Y. Huang J., Puneet P., Chevali L., Pathophysiology of Acute Pancreatitis *Pancreatology* 2005;5:132–144
20. Bhattacharya SK, Luther RW, Pate JW, Crawford AJ, Moore OF, Pitcock JA, Palmieri GM, Britt LG. Soft tissue calcium and magnesium content in acute pancreatitis in the dog: calcium accumulation, a mechanism for hypocalcemia in acute pancreatitis. *J Lab Clin Med* 1985;105:422-427.
21. Bittner R, Block S, Buchler M, Beger HG. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis: different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1987;32:1082-1087.
22. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25:1340-1346.
23. Bone RC. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996a;125:680-687.
24. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response
25. Bourke JB. Variation in annual incidence of primary acute pancreatitis in Nottingham 1969-1974. *Lancet* 1975;2:967-969.
26. Brown MA, Hural J. Functions of IL-4 and control of its expression. *Crit Rev Immunol* 1997;17:1-32.
27. Bulger EM, Maier R. Lipid mediators in the pathophysiology of critical illness. *Crit Care Med* 2000;28(4) Suppl.:27-36.
28. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:298-302.
29. Cantor SB, Sun CC, Tortolero-Luna G, Richards-Kortum R, Follen M. A comparison of C/B ratios from studies using receiver operating characteristic curve analysis. *J Clin Epidemiol* 1999;52(9):885- 892.
30. Carlstedt F, Eriksson M, Kiiski R, Larsson A, Lind L. Hypocalcemia during porcine endotoxemic shock: Effects of calcium administration. *Crit Care Med* 2000;28(8):2909-2914.
31. Carnovale A., P.G. Rabitti, G. Manes, P. Esposito, L. Pacelli, G. Uomo. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *JOP. J Pancreas (Online)* 2005; 6(5):438-444
32. Cavillon JM, Adib-Conquy M, Cloez-Tayarani I, Fitting C. Immunodepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon: a review. *J Endotoxin Res* 2001;7:85-93.

33. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1989 Dec;76(12):1234-43
34. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1989 Dec;76(12):1234-43
35. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:1234-1243.
36. Clavien PA, Hauser H, Mayer P, Rohner A. Value of contrast enhanced computerized tomography in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1988;155:457-466.
37. Closa D, Sabater L, Fernandez-Cruz L, Prats N, Gelpi E, Rosello-Catafau J. Activation of alveolar macrophages in lung injury associated with experimental acute pancreatitis is mediated by the liver. *Ann Surg* 1999;229:230-236.
38. Closa D., Sabater L., Fernandez-Cruz L., Prats N., Gelpi E., Rossello-Catafau J. Activation of alveolar macrophages in lung injury associated with experimental acute pancreatitis is mediated by the liver. *Annals of Surgery* 229: 230-6, 1999
39. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996;271:736-741.
40. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000;407:258-264. Criddle DN, Raraty MG, Neoptolemos JP, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R. Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10738-10743.
41. Cryer HG Leong K, McArthur DL, Demetriades D, Bongard FS, Fleming AW, Hiatt JR, Kraus JF. Multiple organ failure: by the time you predict it, it's already there. *J Trauma* 1999;46:597-606.
42. Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Centorrino T, Ciccolo A, McDonald MC, de Sarro A, Caputi AP, Thiemermann C. Absence of endogenous interleukin-6 enhances the inflammatory response during acute pancreatitis induced by cerulein in mice. *Cytokine* 2002;18(5):274-285.
43. Deitch, E. Multiple organ failure. *Ann Surg* 1992;216:117-134.
44. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343:37-49.
45. Demols A, Le Moine O, Desalle F, Quertinmont E, Van Laethem JL, Deviere J. CD4(+)T cells play an important role in acute experimental pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2000;118(3):582-590.

46. Denham W, Yang J, Fink G, Zervos EE, Carter G, Norman J. Pancreatic ascites as a powerful inducer of inflammatory cytokines: the role of known vs unknown factors. *Arch Surg* 1997;132:1231-1236.
47. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini Consensus Conference. *Int J Pancreatol* 1999;25:195–210.
48. Deviere J, Le Moine O, Van Laethem JL, Eisendrath P, Ghilain A, Severs N, Cohard, M. Interleukin 10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2001;120(2):498-505.
49. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C. Hepatic response to sepsis: Interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 2001; 29[Suppl.]:S42–S47.
50. Dib M, Zhao X, Wang X, Andersson R. Mast cells contribute to early pancreatitis-induced systemic endothelial barrier dysfunction. *Pancreatology* 2002a;2(4):396-401.
51. Dib M, Zhao X, Wang XD and Andersson R. Role of mast cells in the development of pancreatitis-induced multiple organ dysfunction. *Br J Surg* 2002b;89:172-178.
52. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynaecol Obstet* 1984;159:343-347.
53. Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* 1998;16:457-499.
54. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000;118:503-508.
55. Dirix LY, Vermeulen PB, Hubens G, Benoy I, Martin M, De Pooter C, Van Oosterom AT. Serum fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor and tumor growth kinetics in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996;7:843-848.
56. Ditschkowski M, Kreuzfelder E, Rebmann V, Ferencik S, Majetschak M, Schmid EN, Obertacke U, Hirche H, Schade UF, Grosse-Wilde H. HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma. *Ann Surg* 1999;229:246-254.
57. Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis *Pancreas* 2003;27:286-290.
58. Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X, Roeseler J, Latinne D, Reynaert MS, Pugin J. Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:148–157.

59. Dumot JA, Conwell DL, Zuccaro G Jr, Vargo JJ, Shay SS, Easley KA, Ponsky JL. A randomized, double blind study of interleukin 10 for the prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2098-2102.
60. Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS. Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis: comparative analysis of the Ranson score and the APACHE III score. *Arch Surg* 2002;137:730-736.
61. Elsässer HP, Adler G, Kern HF. Fibroblast structure and function during regeneration from hormoneinduced acute pancreatitis in the rat. *Pancreas* 1989;4:169-178.
62. Elsässer HP, Adler G, Kern HF. Time course and cellular source of pancreatic regeneration following acute pancreatitis in the rat. *Pancreas* 1986;1:421-429.
63. endothelial growth factor in human neutrophils. *Blood* 1997;90:4153–4161.
64. Exley AR, Leese T, Holliday MP, Swann RA, Cohen J. Endotoxaemia and serum tumour necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis. *Gut* 1992;33:1126-1128.
65. Fan S, Lai E, Mok FPT, Lo C, Zheng S, Wong J. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1993a; 166(3):262-268.
66. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993b; 328: 228-232.
67. Fang XM, Schroder S, Hoeft A, Stuber F. Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: Interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:1330-1334
68. Fantuzzi G, Dinarello CA. Interleukin-18 and interleukin-1 beta: two cytokine substrates for ICE (caspase-1). *J Clin Immunol* 1999;19:1-11.
69. Figini M, Emanuelli C, Grady EF, Kirkwood K, Payan DG, Ansel J, Gerard C, Geppetti P, Bunnett N. Substance P and bradykinin stimulate plasma extravasation in the mouse gastrointestinal tract and pancreas. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1997;272:G785-G793.
70. Fink GW, Norman JG. Intrapancreatic interleukin-1 gene expression by specific leukocyte populations during acute pancreatitis. *J Surg Res* 1996;63:369-373.
71. Fisher CJ, Dhainut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slouman GJ. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: results from randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;271:1836-1843.
72. Fitz RH. Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis and of disseminated fat necrosis. *Boston Med Surg J* 1889;120:181-187,205- 207,229-235.

73. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336: 237-242.
74. Formela LJ, Galloway SW, Kingsnorth AN. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995;82:6-13.
75. Frasquet J, Saez J, Trigo C, Martinez J, Such J, Perez-Mateo M. Early measurement of procalcitonin does not predict severity in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003;90:1129-1130.
76. Freeman BD, Natanson C. Clinical trials in sepsis and septic shock in 1994 and 1995. *Curr Opin Crit Care* 1995;1:349-357.
77. Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ. Platelet function in septic multiple
78. Gecelter G, Fahoum B, Gardezi S, Schein M. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis: an indication for a decompressing laparotomy? *Dig Surg* 2002;19(5):402-405.
79. Genovese A, Stellato C, Marcella CV, Adt M, Marone G. Role of mast cells, basophils and their mediators in adverse reactions to general anaesthetics and radiocontrast media. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110:13-22.
80. George ML, Eccles SA, Tutton MG, Abulafi AM, Swift RI. Correlation of plasma and serum vascular endothelial growth factor levels with platelet count in colorectal cancer: clinical evidence of platelet scavenging? *Clin Cancer Res* 2000;6:3147-3152.
81. Gloor B, Blinman TA, Rigberg DA, Todd KE, Lane JS, Hines OJ, Reber HA. Kupffer cell blockade reduces hepatic and systemic cytokine levels and lung injury in hemorrhagic pancreatitis in rats. *Pancreas* 2000;21:414-420.
82. Gloor B, Todd KE, Lane JS, Lewis MPN, Reber HA. Hepatic Kupffer cell blockade reduces mortality of acute hemorrhagic pancreatitis in mice. *J Gastroints Surg* 1998a;2:430-435.
83. Gloor B, Todd KE, Lane JS, Rigberg DA, Reber HA. Mechanism of increased lung injury after acute pancreatitis in IL-10 knockout mice. *J Surg Res* 1998b;80:110-114.
84. Gorelick FS. Alcohol and zymogen activation in the pancreatic acinar cell. *Pancreas* 2003;27:305-310.
85. Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985;120(10):1109-1115.



86. Gotzinger P, Sautner T, Spittler A, Barlan M, Wamser P, Roth E, Jakesz R, Fugger R. Severe acute pancreatitis causes alterations in HLA-DR and CD14 expression on peripheral blood monocytes independently of surgical treatment. *Eur J Surg* 2000;166:628-632.
87. Grad S, Ertel W, Keel M, Infanger M, Vonderschmitt DJ, Maly FE. Strongly enhanced serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) after polytrauma and burn. *Clin Chem Lab Med* 1998;36(6):379-383.
88. Grady EF, Yoshimi SK, Maa J, Valeroso D, Vartanian RK, Rahim S, Kim EH, Gerard C, Gerard N, Bunnet NW, Kirkwood KS. Substance P mediates inflammatory oedema in acute pancreatitis via activation of the neurokinin-1 receptor in rats and mice. *Br J Pharmacol* 2000;130:505-512.
89. Grady T, Mah'moud M, Otani T, Rhee M, Lerch M, Gorelick FS. Zymogen proteolysis within pancreatic acinar cell is associated with cellular injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1998;275:G1010-G1017.
90. Griesbacher T, Rainer I, Tiran B, Fink E, Lembeck F, Peskar BA. Mechanism of kinin release during experimental acute pancreatitis in rats: evidence for pro- as well as anti-inflammatory roles of oedema formation. *Br J Pharmacol* 2003;139:299-308.
91. Grönroos JM, Nevalainen TJ. Increased concentrations of synovial-type phospholipase A2 in serum and pulmonary and renal complications in acute pancreatitis. *Digestion* 1992;52:232-236.
92. Gukovskaya AS, Vaquero E, Zaninovic V, Gorelick FS, Lusa AJ, Brennan ML, Holland S, Pandol SJ. Neutrophils and NADPH oxidase mediate intrapancreatic trypsin activation in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2002;122:974-984.
93. Gullo L, Migliori M, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002;24:223-227.
94. Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H. An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1959-1962.
95. Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or =6). *Pancreatology* 2003;3(5):406-413.
96. Haaga J, Alfidi R, Zelch M, Meany T, Boller M, Gonzales L, Jelden G. Computed tomography of the pancreas. *Radiology* 1976;120:589-595.

97. Haapiainen R, Repo H. Cellular markers of systemic inflammation and immunosuppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2001b;36(10):1100-1107.
98. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29[Suppl.]:S21–S27.
99. Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, Kempainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002;30:1274-1279.
100. Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, Kempainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Longterm health-related quality of life in survivors of severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 2003;29:782-786.
101. Hartwig W, Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Kelliher A, Jones R, Warshaw AL. Expression of the adhesion molecules Mac-1 and L-selectin on neutrophils in acute pancreatitis is protease- and complement-dependent. *Ann Surg* 2001;233:371-378.
102. Hartwig W, Werner J, Jimenez RE, Z'graggen K, Weimann J, Lewandrowski KB, Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Trypsin and activation of circulating trypsinogen contribute pancreatitis-associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1999;277:G1008–G1016.
103. Heath D, Alexander D, Wilson C, Larvin M, Imrie C, McMahon M. Which complications of acute pancreatitis are most lethal? A prospective multicenter clinical study of 719 episodes. *Gut*
104. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993;34:41-45.
105. Hershman MJ, Chaedle WG, Wellhausen SR, Davidson PF, Polk HC. Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patients. *Br J Surg* 1990;77:204-207.
106. Hietaranta AJ, Kempainen E, Puolakkainen P, Sainio V, Haapiainen R, Peuravuori H, Kivilaakso E, Nevalainen T. Extracellular phospholipases A2 in relation to systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and systemic complications in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 1999;18:385-391.
107. Hippenstiel S, Krüll M, Ikemann A, Risau W, Clauss M, Suttrop N. VEGF induces hyperpermeability by a direct action on endothelial cells. *Am J Physiol* 1998;274:678-684.

108. Hirota M, Kimura Y, Ishiko T, Beppu T, Yamashita Y, Ogawa M. Visualization of the heterogeneous internal structure of so-called 'pancreatic necrosis' by magnetic resonance imaging in acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2002;25:63-67.
109. Hofbauer B, Saluja AK, Lerch MM, Bhagat L, Bhatia M, Lee HS, Frossard JL, Adler G, Steer ML. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. *Am J Physiol* 1998;275:G352-G362.
110. Kaufmann P, Hofmann G, Smolle KH, Lueger A, Pieber T, Brunner G, Krejs GJ. Intensive care management of acute pancreatitis: recognition of patients at high risk of developing severe or fatal complications. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108(1):9-15.
111. Kaufmann P, Smolle KH, Brunner GA, Demel U, Tilz GP, Krejs GJ. Relation of serial measurements of plasma-soluble intercellular adhesion molecule-1 to severity of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2412-2416.
112. Kivilaakso E, Korvuo A, Stenman UH. Reliable screening for acute pancreatitis with rapid urine trypsinogen-2 test strip. *Br J Surg* 2000;87:49-52.
113. Kivilaakso E, Stenman UH. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:1788-1793.
114. Kivisaari L, Somer K, Standertskjöld-Nordenstam C, Schröder T, Kivilaakso E, Lempinen M. Early detection of acute fulminant pancreatitis by contrast-enhanced computed tomography. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:39-41.
115. Klava A, Windsor A, Farmery SM, Woodhouse LF, Reynolds JV, Ramsden CW, Boylston AW, Guillou PJ. Interleukin-10: A role in the development of postoperative immunosuppression. *Arch Surg* 1997;132:425-429.
116. Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1993;8:659-670.
117. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
118. Knaus WA., Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos BG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, Harrell Jr FE. The APACHE III prognostic scoring system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-1636.
119. Koivisto T, Kaihovaara P, Salaspuro M. Acetaldehyde induces histamine release from purified rat peritoneal mast cells. *Life Sci* 1999;64:183-190.
120. Kylänpää-Bäck M-L, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Leppäniemi A, Karonen S-L, Orpana

121. Lampariello F, Aiello A. Complete mathematical modeling method for the analysis of immunofluorescence distributions composed of negative and weakly positive cells. *Cytometry* 1998;32:241-254.
122. Lampariello F. Evaluation of the number of positive cells from flow cytometric immunoassays by mathematical modelling of cellular autofluorescence. *Cytometry* 1994;15:294-301.
123. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute Pancreatitis. Does gender matter? *Dig Dis Sci* 2001;46:2470-2474.
124. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol* 1991;86:322-326.
125. Larvin M, McMahon M. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2(8656):201-205.
126. McClusky III DA, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. Harbinger or hermit? Pancreatic anatomy and surgery through the ages – Part 3. *World J Surg* 2002;26:1512-1524.
127. McKay C, Curran F, Sharples C, Baxter J, Imrie C. Prospective placebo-controlled randomised trial of lexipafant in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1997;84:1239-1243.
128. McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg* 1999; 86:1302-6
129. McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg* 1999; 86:1302-6
130. McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg* 1999;86:1302-1305.
131. Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:187-194.
132. Mikoyan V.D., Voevodskaya N.V., Kubrina L.N., Malenkova I.V., Vanin A.F. (1995) *Biochem. et Biophys. Acta.*, **1269**, 19-24
133. Mithöfer K, Mueller PR, Warshaw AL. Interventional and surgical treatment of pancreatic abscess. *World J Surg* 1997;21:162-168.
134. Molino M, Barnathan ES, Numerof R, Clark J, Dreyer M, Cumashi A, Hoxie JA, Schechter N,
135. Montravers P, Chollet-Martin S, Marmuse JP, Gougerot-Pocidallo MA, Desmots JM. Lymphatic release of cytokines during acute lung injury complicating severe pancreatitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1527-1533.

136. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17:138-146.
137. Moynihan B. Acute pancreatitis. *Ann Surg* 1925;81:132.
138. Mukundan C, Gurish MF, Austen KF, Hechtman HB, Friend DS. Mast cell mediation of muscle and pulmonary injury following hindlimb ischemia-reperfusion. *J Histochem Cytochem* 2001;49(8):1055- 1056.
139. Nevalainen TJ, Grönroos JM, Kortesoja PT. Pancreatic and synovial type phospholipases A2 in serum samples from patients with severe acute pancreatitis. *Gut* 1993;34:1133-1136.
140. Nevalainen TJ, Haapamäki MM, Grönroos JM. Roles of secretory phospholipases A2 in inflammatory diseases and trauma. *Biochim Biophys Acta* 2000;1488:83-90.
141. Newcombe RG. Simultaneous comparison of sensitivity and specificity of two tests in the paired design: a straightforward graphical approach. *Stat Med* 2001;20:907-915.
142. Newcombe RG. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Stat Med* 1998;17:857-872.
143. Niederau C., Hippenstiel J. Conservative Management of Acute Pancreatitis: Complications and Outcome in a Community-Based Hospital. *Pancreas* 32(1) January 2006;
144. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis – a single-center study. *J Gastrointest Surg* 2001;5:113-120.
145. Norman J, Franz M, Messina J, Riker A, Fabri PJ, Rosemurgy AS, Gower WR Jr. Interleukin-1-
146. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998;175:76-83.
147. Norman JG, Fink GW, Denham W, Yang J, Carter G, Sexton C, Falkner J, Gower WR, Franz MG.
148. Norman JG, Fink GW, Franz MG. Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor necrosis factor gene expression. *Arch Surg* 1995b;130:966-970.
149. Norman JG, Franz MG, Fink GS, Messina J, Fabri PJ, Gower WR, Carey LC. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockage. *Ann Surg* 1995c;221:625-634.
150. Nupponen I, Andersson S, Järvenpää AL, Kautiainen H, Repo H. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2001;108(1):E12

151. O'Reilly DA, Kingsnorth AN. A brief history of pancreatitis. *J R Soc Med* 2001;94:130-132.
152. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 2002;30:S58-63.
153. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162-1172.
154. Opal SM, Wherry JC, Grint P. Interleukin-10: Potential benefits and possible risks in clinical infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1998;27:1497-1507.
155. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Johns Hopks Hosp Bull* 1901;12:182-188.
156. Osborne DH, Imrie CW, Carter DC. Biliary surgery in the same admission for gallstone-associated acute pancreatitis. *Br J Surg* 1981;68:758-761.
157. Otani T, Chepilko SM, Grendell JH, Gorelick FS. Codistribution of TAP and the granule membrane protein GRAMP-92 in rat caerulein-induced pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1998;275:G999-G1009.
158. Pezzilli R, Miniero R, Cappelletti O, Barakat B. Behavior of serum interleukin 12 in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1999;18:247-251.
159. Piani A, Hossle JP, Birchler T, Siegrist CA, Heumann D, Davies G, Loeliger S, Seger R, Lauener RP. Expression of MHC class II molecules contributes to lipopolysaccharide responsiveness. *Eur J Immunol* 2000;30(11):3140-3146.
160. Pober JS, Gimbrone MA jr, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R, Springer TA.
161. Powell JJ, Siriwardena AK, Fearon KCH, Ross JA. Endothelial-derived selectins in the development of organ dysfunction in acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2001;29:567-572.
162. Puolakkainen P, Valtonen V, Paananen A, Schröder T. C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of severity of acute pancreatitis. *Gut* 1987;28:764-771.
163. Qu Z, Liebler JM, Powers MR, Galey T, Ahmadi P, Huang XN, Ansel JC, Butterfield JH, Planck SR, Rosenbaum JT. Mast cells are a major source of basic fibroblast growth factor in chronic inflammation and cutaneous hemangioma. *Am J Pathol* 1995;147:564-573.
164. Quist RG, Ton-Nu HT, Lillienau J, Hofmann AF, Barrett KE. Activation of mast cells by bile acids. *Gastroenterology* 1991;101:446-456.
165. Ranson J, Rifkind K, Roses D, Fink S, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81.
166. Ranson JH, Lackner H, Berman IR, Schinella R. The relationship of coagulation factors to clinical complications of acute pancreatitis. *Surgery* 1977;81(5):502-511.

167. Ranson JHC. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg* 1997;21:136-142.
168. Ranson JHC. Etiologic and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982;77:633-638.
169. Raraty M, Ward J, Erdemli G, Vaillant C, Neoptolemos JP, Sutton R, Petersen OH. Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:13126-13131.
170. Rätty S, Sand J, Alho H, Nordback I. Alcoholic, but not biliary, pancreatitis varies seasonally in occurrence. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:794-797.
171. Repine JE. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992;339:466-469.
172. Repo H, Harlan JM. Mechanism and consequences of phagocyte adhesion to endothelium. *Ann Med* 1999;31:156-65.
173. Repo H, Jansson S-E, Leirisalo-Repo M. Flow cytometric determination of CD11b upregulation in vivo. *J Immunol Meth* 1993;164:193-202.
174. Richter A, Nebe T, Wendl K, Schuster K, Klaebisch G, Quintel M, Lorenz D, Post S, Trede M. HLADR expression in acute pancreatitis. *Eur J Surg* 1999;165:947-951.
175. Rocksén D, Ekstrand-Hammarström B, Johansson L and Bucht A. Vitamin E reduces transendothelial migration of neutrophils and prevents lung injury in endotoxin-induced airway inflammation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 28; 199-207.
176. Roseman DM, Kowlessar OD, Sleisenger MH. Pulmonary manifestations of pancreatitis. *N Engl J Med* 1960;263:294.
177. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME. Soluble interleukin-2 receptors are released from activated human lymphoid cells *in vitro*. *J Immunol* 1985;135:3172-3177.
178. Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Ann Intern Med* 1990;113:619-627.
179. Sachs M. Study of the pancreas and its inflammatory diseases from the 16th-19th century. *Zentralbl Chir* 1993;118:702-711.
180. Sachse C, Prigge M, Cramer G, Pallua N, Henkel E. Association between reduced human leukocyte antigen (HLA)-DR expression on blood monocytes and increased plasma level of interleukin-10 in patients with severe burns. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(3):193-198.
181. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, Haapiainen R, Schroder T, Kivilaakso E. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet*

182. Salven P, Anttonen K, Repo H, Joensuu H, Orpana A. Endotoxins induce and interferon  $\alpha$  suppresses vascular endothelial growth factor (VEGF) production in human peripheral blood mononuclear cells. *FASEB J* 2001;15(7):1318-1320.
183. Sanamura M, Yamauchi J, Shibuya K, Chen H-M, Ding L, Takeda K, Kobari M, Matsuno S. Pancreatic microcirculation in acute pancreatitis. *J Hep Bil Pancr Surg* 1998;5:62-68.
184. Sandberg ÅA, Borgström A. Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible? *JOP. J Pancreas (Online)* 2002;3:116-125.
185. Sandoval D, Gukovskaya A, Reavey P, Gukovsky S, Sisk A, Braquet P, Pandol SJ, Poucell-Hatton S. The role of neutrophils and platelet-activating factor in mediating experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 1996;111:1081-1091.
186. Satoh A, Miura T, Satoh K, Masamune A, Yamagiwa T, Sakai Y, Shibuya K, Takeda K, Kaku M, Shimosegawa T. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral monocytes as a predictive marker of sepsis during acute pancreatitis. *Pancreas* 2002;25:245-250.
187. Scher I, Berning AK, Kessler S, Finkelman FD. Development of B lymphocytes in the mouse; studies of frequency and distribution of surface IgM and IgD in normal and immune-defective CBA/N F1 mice. *J Immunol* 1980;125:1686-1693.
188. Schwartz LB, Metcalfe MD, Miller JS, Earl HE, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987;316:1622-1626.
189. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989;83:1551-1555.
190. Schwartz LB. Mast cells: functions and contents. *Curr Opin Immunol* 1994;6:91-97.
191. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S; JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* (2006) 13:10–24
192. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-985.
193. Shokuhi S, Bhatia M, Christmas S, Sutton R, Neoptolemos JP, Slavin J. Levels of the chemokines growth-related oncogene  $\alpha$  and epithelial neutrophil-activating protein 78 are raised in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:566-572.



194. Shweiki D, Neeman M, Itin A, Keshet E. Induction of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and by glucose deficiency in multicell spheroids: Implications for tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:768-772.
195. Simovic MO, Bonham MJ, Abu-Zidan FM, Windsor JA. Anti-inflammatory cytokine response and clinical outcome in acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999;27:2662-2665.
196. Singh M, Simsek H. Ethanol and the pancreas: current status. *Gastroenterology* 1990;98:1051-1062.
197. Singh VP, Saluja AK, Bhagat L, Van Acker GJD, Song AM, Soltoff SP, Cantley LC, Steer ML. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of trypsinogen modulates the severity of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2001;108:1387-1395.
198. Smotkin J, Tenner S. Laboratory Diagnostic Tests in Acute Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:459-462.
199. Spellberg B, Edwards JE Jr . Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2001;32:76-102.
200. Steer M, Meldolesi J. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Annu Rev Med* 1988;39:95-105.
201. Steer M. Pancreatitis severity: Who calls the shots? *Gastroenterology* 2002;122:1168-1172.
202. Stein GN, Kalser MH, Sarian NN, Finkelstein A. An evaluation of the roentgen changes in acute pancreatitis; correlation with clinical findings. *Gastroenterology* 1959;36:354.
203. Steinberg W, Tenner S. Medical progress: Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330:1198-1210. Steinle AU, Weidenbach H, Wagner M, Adler G, Schmid RM. NF-kappaB/Rel activation in cerulein pancreatitis. *Gastroenterology* 1999;116:420-430.
204. Strieter RM, Kunkel SL, Keane MP, Standiford TJ. Chemokines in lung injury. *Chest* 1999;116:103S- 110S.
205. Strieter RM, Kunkel SL. Acute lung injury: The role of cytokines in the elicitation of neutrophils. *J Invest Med* 1994;42:640-651.
206. Swank DW, Moore SB. Roles of the neutrophil and other mediators in adult respiratory distress syndrome. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1118-1132.
207. Symmers W. Acute alcoholic pancreatitis. *Dublin J Med Sci* 1917;143:244-247.
208. syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996b;24:163-172. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.
209. Sznajder JI, Wood LD. Beneficial effects of reducing pulmonary edema in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1991;100:890-892

210. Takala A, Jousela I, Takkunen O, Kautiainen H, Jansson SE, Orpana A, Karonen SL, Repo H. A prospective study of inflammation markers in patients at risk of indirect acute lung injury. *Shock* 2002;17:252-257.
211. Talvinen KA, Kemppainen EA, Nevalainen TJ. Expression of group II phospholipase A2 in the liver in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1217-1221.
212. Tanaka N, Murata A, Uda K, Toda H, Kato T, Hayashida H, Matsuura N, Mori T. Interleukin-1 receptor antagonist modifies the changes in vital organs induced by acute necrotizing pancreatitis in a rat experimental model. *Crit Care Med* 1995;23:901-908.
213. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, Banks PA. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:899-903.
214. Thickett DR, Armstrong L, Christie SJ, Millar AB. Vascular endothelial growth factor may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1601-1605.
215. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. A role for vascular endothelial growth factor in acute and resolving lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1332-1337.
216. Toouli J., Brooke-Smith M., Bassi C., Carr-Locke D., Telford J., Freeny P., Imrie C., Tandon R. Guidelines for the management of acute pancreatitis; *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2002) **17** (Suppl.) S15–S39
217. Tsukahara Y, Morisaki T, Horita Y, Torisu M, Tanaka M. Phospholipase A2 mediates nitric oxide production by alveolar macrophages and acute lung injury in pancreatitis. *Ann Surg* 1999;229:385-392.
218. Tudor RM, Flook BE, Voelkel NF. Increased gene expression for VEGF and the VEGF receptors
219. Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-elastase in comparison with CRP, anti-proteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1991;6:253- 259.
220. van den Berk JM, Oldenburger RH, van den Berg AP, Klompmaker IJ, Mesander G, van Son WJ, van der Bij W, Sloof MJ, The TH. Low HLA-DR expression on monocytes as a prognostic factor in acute pancreatitis. *Gut* 1998;43(3):408-413.
221. Van Laethem J, Marchant A, Delvaux A, Goldman M, Robberecht P, Velu T, Deviere J. Interleukin 10 prevents necrosis in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1917-1922. Viedma JA, Perez-Mateo M, Dominiquez JE, Carballo F. Role of interleukin

- 6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut* 1992;33:1264-1267.
222. Villatoro E, Larvin M, Bassi C. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;3.
223. Vincent J-L, Akca S, Mendonca A, Haji-Michael P, Sprung C, Moreno R, Antonelli M, Suter PM. The epidemiology of acute respiratory failure in critically ill patients. *Chest* 2002;121:1602-1609.
224. Wakefield CH, Carey PD, Foulds S, Monson JRT, Guillou PJ. Changes in major histocompatibility complex class II expression on monocytes and T-cells of patients developing infection after surgery. *Br J Surg* 1993;80:205-209.
225. Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, Oldner A. The endothelin system in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 2000;407:1-15.
226. Watson JV. Proof without prejudice revisited: Immunofluorescence histogram analysis using
227. Webb NJ, Bottomley MJ, Watson CJ, Brenchley PE. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is released from platelets during blood clotting: implications for measurement of circulating VEGF levels in clinical disease. *Clin Sci* 1998;94:395-404.
228. Williams M, Simms HH. Prognostic usefulness of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999;27(5):901-907.
229. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie C. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:177-181.
230. Wilson C, Heath D, Imrie C. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990;77:1260-1264.
231. Wilson C, Imrie CW. Changing patterns of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961-1985. *Br J Surg* 1990;77:731-734.
232. Wilson C, Imrie CW. Deaths from acute pancreatitis: why do we miss the diagnosis so frequently? *Int J Pancreatol* 1988;3:273-281.
233. Wilson JS, Apte MV. Role of alcohol metabolism in alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:311-315.
234. Wilson PG, Manji M, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis as a model of sepsis. *J Antimicrob Chemther* 1998;41 suppl. A:51-63.

235. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998;42(3):431-435.
236. Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet* 2000;355:1924-1925.
237. Wolk K, Döcke W-D, von Baehr V, Volk HD, Sabat R. Impaired antigen presentation by human monocytes during endotoxin tolerance. *Blood* 2000;96:218-223.
238. Woolkalis M, Brass LF. Interactions of mast cell tryptase with thrombin receptors and PAR-2. *J Biol Chem* 1997;7:4043-4049.
239. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK. IL-6 is an anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998;101:311-320.
240. Yonetci N, Oruc N, Ozutemiz AO, Celik HA, Yuce G. Effects of mast-cell stabilization in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 2001;29:163-171.
241. Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003;90:407-420.
242. Zaloga GP. Ionised hypocalcemia during sepsis. [Editorial] *Crit Care Med* 2000;28:266-268.
243. Zhang H, Patel SA, Kandil E, Mueller CM, Lin YY, Zenilman ME. Pancreatic elastase is proven to be a mannose-binding protein-implications for the systemic response to pancreatitis. *Surgery*
244. Zhao H, Chen JW, Zhou YK, Zhou XF, Li PY. Influence of platelet activating factor on expression of adhesion molecules in experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9(2):338-341.
245. Zhou W, Levine BA, Olson MS. Platelet-activating factor: a mediator of pancreatic inflammation during cerulein hyperstimulation. *Am J Pathol* 1993;142:1504-1512.
246. Zimmerman GA, Albertine KH, Carveth HJ, Gill EA, Grissom CK, Hoidal JR, Imaizumi T, Maloney CG, McIntyre TM, Michael JR, Orme JF, Prescott SM, Topham MS. Endothelial Activation in ARDS. *Chest* 1999;116 [Suppl]:18S-24S.
247. Zimmerman JJ. Congenital heart disease, cardiopulmonary bypass, systemic inflammatory response syndrome, compensatory anti-inflammatory response syndrome, and outcome: evolving understanding of critical care inflammation immunology. *Crit Care Med* 2002;30(5):1178-1179.

ცხრილი 1 (მწვავე პანკრეატიტის ტერმინოლოგია)

| ტერმინი                 | განმარტება  |
|-------------------------|---|
| მწვავე პანკრეატიტი      | პანკრეასის მწვავე ანთება  |
| საშუალო სიმძიმის მპ     | ორგანოს მინიმალური დისფუნქცია   |
| მძიმე ფორმის მპ         | <i>ერთ-ერთი ქვემოთ ჩამოთვლილი</i><br>ადგილობრივი გართულებები (პანკრეასის ნეკროზი, პანკრეასის ფსევდოკისტა, პანკრეასის აბსცესი)<br>ორგანოთა დისფუნქცია<br>≥3 რანსონის კრიტერიუმი<br>≥8 APACHE II ქულა |
| სითხის მწვავე დაგროვება | სითხის დაგროვება პანკრეასში ან მის მახლობლად აღინიშნება ადრეულ ფაზაში<br>დამახასიათებელია კედლების არარსებობა   |
| პანკრეასის ნეკროზი      | არასიცოცხლისუნარიანი პანკრეასის ქსოვილი<br>დიაგნოზის დასმა ხორციელდება <i>i/v</i> კონტრასტული კტ-ით   |
| მწვავე ფსევდოკისტა      | გადროვილი სითხე წარმოადგენს პანკრეასის წვენს გამოხატულია კედელი   |
| პანკრეასის აბსცესი      | ჩირქის დაგროვება<br>ჩვეულებრი პანკრეასში ან მის მახლობლად   |

ცხრილი 2: სხვადასხვა ორგანოთა ქსოვილში კატალაზას შემცველობა

| ქსოვილი      | კატალაზას აქტივობა (მგ <sup>-1</sup> პროტეინზე) |
|--------------|---|
| ღვიძლი       | 1300-1500                                       |
| ერითროციტები | 990-1300  |
| პანკრეასი    | 100-120   |
| ფილტვები     | 180-210   |

ცხრილი 3: SIRS და MODS სინდრომის კრიტერიუმები

|   | SIRS სინდრომი   |
|---|---|
| <p>სხეულის ტემპერატურა</p> <p>გულის დარტყმების სიხშირე</p> <p>სუნთქვის სიხშირე</p> <p>ლეიკოციტები</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math> ან <math>&lt;36^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• <math>&gt;90</math> დარტყმა წუთში</li> <li>• <math>&gt;20</math> სუნთქვითი აქტისა წუთში</li> <li>• <math>\text{PaCO}_2 &lt; 4,3\text{kPa}^*</math></li> <li>• <math>&gt;12 \times 10^9/\text{l}</math> ან <math>&lt;4 \times 10^9/\text{l}</math> ან 10% უმწიფარი ფორმები</li> </ul> |
|   | MODS სინდრომი   |
| <p><math>\geq</math> ერთერთი ვიტალური ორგანოს დისფუნქცია</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი (ARDS)</li> <li>• თირკმლის მწვავე უკმარისობა</li> <li>• ჰიპოტენზია</li> <li>• დისემინირებული სისხლძარღვშიდა შედეგების (DIC) სინდრომი</li> <li>• თირკმელზედა ჯირკვლის მწვავე უკმარისობა</li> <li>• მწვავე პეპტიტი</li> <li>• მეტაბოლური ენცეფალოპათია</li> <li>• ილეუსი</li> </ul>  |

\* $\text{PaCO}_2$  – არტერიულ სისხლში ნახშირორჟანგის დაძაბულობა

ცხრილი 4: რანსონის კრიტერიუმები

| ჰოსპიტალიზაციისას                      |                              |
|--|------------------------------|
| ასაკი                                  | >55 წელი                     |
| ლეიკოციტების რ-ბა                      | $16 \times 10^9/\text{ლ}$    |
| გლუკოზა სისხლში                        | 200 მგ/ლ (> 11.1 მმოლ/ლ)     |
| შრატის ლაქტინ-დიჰიდროგენაზას კონც.     | > 350 IU/l                   |
| შრატის გლუტამინ ოქსოაცეტო ტრანსამინაზა | > 250 Sigma-Frankel units/dl |
| 48 საათის შემდეგ                       |                              |
| ჰემატოკრიტის დაქვეითება                | > 10%                        |
| შარდოვანა                              | > 5 mg/dl (> 1.8 mmol/l)     |
| შრატის კალციუმის დონე                  | < 8 mg/dl (< 2 mmol/l)       |
| PaO <sub>2</sub>                       | < 60 mmHg (< 8 kPa)          |
| ბაზური დეფიციტი                        | > 4 mmol/l                   |
| სითხის სავარაუდო დანაკარგი             | > 6000 ml                    |

ცხრილი 5: APACHE II სისტემა

| ქულა  | ნორმის მაღლა |          |         |           | 0         | ნორმის ქვევით |           |           |       |
|---|--------------|----------|---------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|-------|
|   | +4           | +3       | +2      | +1        |           | +1            | +2        | +3        | +4    |
| t°C   | >41          | 39-40,9  |         | 38,5-38,9 | 36-38,4   | 34-35,9       | 32-33,9   | 30-31,9   | <29,9 |
| სისტოლური<br>წნევა (mm/hg)                                      | >160         | 130-159  | 110-129 |           | 70-109    |               | 50-69     |           | <49   |
| პულსი   | >180         | 140-179  | 110-139 |           | 70-109    |               | 55-69     | 40-54     | <39   |
| R (სუნთქვის სიხშირე)  | >50          | 35-49    |         | 25-34     | 12-24     | 10-11         | 6-9       | <5        |       |
| შეფარდება<br>ალვეოლურ/არტერიული<br>O <sub>2</sub> -ის სხვაობისა | >500         | 350-499  | 200-349 |           | <200      |               |           |           |       |
| Pa O <sub>2</sub>   | >7.7         | 7.6-7.69 |         | 7.5-7.59  | 7.33-7.49 |               | 7.25-7.32 | 7.15-7.24 | <7.15 |
| შრატის Na (mmol/L)  | >180         | 160-179  | 155-159 | 150-154   | 130-149   |               | 120-129   | 110-119   | <110  |
| შრატის K (mmol/L)   | >7           | 6-6.9    |         | 5.5-5.9   | 3.5-5.4   | 3-3.4         | 2.5-2.9   |           | <2.5  |
| შრატის კრეატინინი<br>(mg/100ml)                                 | >3.5         | 2-3.4    |         | 1.5-1.9   | 0.6-1.4   |               | <0.6      |           |       |
| ჰემატოკრიტი   | >60          |          | 50-59.9 | 46-49.9   | 30-45.9   |               | 20-29.9   |           | <20   |
| ლეიოციტები<br>(X10 <sup>3</sup> /მმ <sup>3</sup> )              | >40          |          | 20-39.9 | 15-19.9   | 3-14.9    |               | 1-2.9     |           | <1    |

დამატებით გასათვალისწინებელია: ავადმყოფის ასაკი 0 - <44; 2 - 45-54; 3 - 55-64; 5 - 65-74; და 7 - >75. ქრონიკული გადატანილი დაავადებები: 5 - სასწრაფო-გადაუდებელი ჩვენებით ნაოპერაციები პაციენტები, 2 - გეგმიურად ნაოპერაციები პაციენტები; ორგანოთა უკმარისობა და იმუნოსუპრესია დგინდება კინიკური კვლევებისას (დვიდლის ციროზი; პორტული ჰიპერტენზია; ენცეფალოპათია; კარდიოვასკულარული უკმარისობა; სუნთქვის ქრონიკული უკმარისობა; თირკმლის ქრონიკული უკმარისობა და სხვა)

>9 ქულა მძიმე მწვავე პანკრეატიტის მიმანიშვნებელია (J. Toouli et al., 2002).



ცხრილი 6: მრავლობით ორგანოთა დისფუნქციის სინდრომის შეფასება (Marshall et al. 1995)

| ორგანოთა სისტემები   | ქულები |         |         |         |      |
|--|--------|---------|---------|---------|------|
|  | 0      | 1       | 2       | 3       | 4    |
| რესპირატორული<br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg | >300   | 226-300 | 151-225 | 76-150  | <75  |
| თირკმლის<br>შრატის კრეატინინი,<br>ηmol/l                   | ≤100   | 101-200 | 201-350 | 351-500 | >500 |
| ღვიძლის<br>შრატის ბილირუბინი,<br>ηmol/l                    | ≤20    | 21-60   | 61-120  | 121-240 | >240 |
| კარდიოვასკულური<br>PAR, 1/min                              | ≤10    | 10.1-15 | 15.1-20 | 20.1-30 | ≤30  |
| ჰემატოლოგიური<br>თრომბოციტები, x 10 <sup>9</sup> /l        | >120   | 81-120  | 51-80   | 21-50   | ≤20  |
| ნევროლოგიური<br>Glasgow-ს კომის სკალა                      | 15     | 13-14   | 10-12   | 7-9     | <6   |

PaO<sub>2</sub> ჟანგბადის პარციალური წნევა არტერიულ სისხლში; FiO<sub>2</sub> ჟანგბადის პარციალური წნევა შესუნთქულ ჰაერში;  
PAR, წნევა რეგულირებადი გულის სისხრით = გულის სისხირცენტრალურ ვენურ წნევაზე

ცხრილი 7: ამილაზას სინჯის აღების ვადები

|                                    | 0 სთ | 6 სთ | 12 სთ | 24 სთ | 48 სთ | 72 სთ |
|------------------------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| კონტროლი                           | √    |      |       |       |       |       |
| მპ 6 სთ                            | √    | √    |       |       |       |       |
| მპ 12 სთ                           | √    |      | √     |       |       |       |
| მპ 24 სთ                           | √    |      |       | √     |       |       |
| მპ 48 სთ                           | √    |      |       |       | √     |       |
| მპ 72 სთ                           | √    |      |       | √     |       | √     |
| მპ + ოპერაცია                      | √    |      |       | √     |       | √     |
| მპ + პანკრეასის ინფიცირება         | √    |      |       | √     |       | √     |
| მპ + ანტიოქსიდანტური<br>მკურნალობა | √    |      |       | √     |       | √     |

ცხრილი 8: მიკრობიოლოგიური კვლევა

| საექსპერიმენტო ჯგუფი | რეოდენობა | ვადა  |
|----------------------|-----------|-------|
| I ჯგუფი              | 3 ცხოველი | 0 სთ  |
| VI ჯგუფი             | 3 ცხოველი | 72 სთ |
| VII ჯგუფი            | 3 ცხოველი | 72 სთ |
| VIII ჯგუფი           | 3 ცხოველი | 72 სთ |
| IX ჯგუფი             | 3 ცხოველი | 72 სთ |

სულ

15 ცხოველი

ცხრილი 9: ჩვენი კვლევის დროს მიღებული მპ-ის ეტიოლოგია

| ეტიოლოგია                   | მძიმე მპ    | საშუალო სიმძიმის მპ | სულ         |
|-----------------------------|-------------|---------------------|-------------|
| ალკოჰოლური                  | 7 (21,88%)  | 3 (9,37%)           | 10 (31,25%) |
| ბილიური                     | 7 (21,88%)  | 5 (15,62%)          | 12 (37,5%)  |
| ტრანსმული                   | 2 (6,25%)   | -                   | 2 (6,25%)   |
| ქრ. პანკრეატიტის გამწვავება | -           | 2 (6,25%)           | 2 (6,25%)   |
| იდიოპათიური                 | 1 (3,13%)   | 5 (15,62%)          | 6 (25%)     |
| სულ                         | 17 (53,13%) | 15 (46,87%)         | 32 (100%)   |

ცხრილში 10: კლინიკური კვლევის დროს მიღებული ავადმყოფთა ზოგადი მდგომარეობის ძირითადი მახასიათებლები

|  | ნორმა     | კვლევის შედეგები |                       |
|--|-----------|------------------|-----------------------|
|  |           | საშუალო სიმძიმის | მიმე                  |
| სხეულის t <sup>0</sup> c                       | 36,6      | 37,1±0,5*        | 38,3±0,6*             |
| ამილაზა ერთ.                                   | 32-64     | 580±123***       | 720±205***            |
| საერთო ცილა გ/ლ                                | 64-80     | 59,8±3,34*       | 56,1±2,11*            |
| კრეატინინი მმოლ/ლ                              | 35-97     | 104,0±11,4*      | 164,5±21,8*           |
| ლეიკოციტები x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> | 4-9       | 9.1±2.6*         | 11.8±3.8*             |
| შედევების დრო (წმ)                             | 5-9       | 7.6±1.3 ***      | 7.7±1.3 (ერთ 25)***   |
| Na mMol/l                                      | 130-150   | 134,6±5,8**      | 121,6±3,6**           |
| K mMol/l                                       | 3,6-5,4   | 4.1±0.61**       | 3.84±0.61**           |
| Ca mMol/l                                      | 1.17-1.29 | 1.08±0.04*       | 0.98±0.09*            |
| სისხლის გლუკოზა                                | 3,9-5,6   | 5,64±1.32**      | 5,64±1.32**           |
| ALT mMol/l                                     | 0-40      | 26±6.5 ***       | 38±8.5 (ერთ 308)***   |
| AST mMol/l                                     | 0-40      | 30,7±5.2 ***     | 36,9±4.7 (ერთ 128)*** |
| R (სუნთქვის სიხშირე)                           | 16-20     | 20-24            | >30                   |
| LR4 კრიტერიუმი                                 | 0,34      | 0,39±0.06        | 0.55±0.07             |
| პანკრეასის ზომები<br>ექსკოპიურად               | თავი      | 27-31            | 35,25±6,02***         |
|  | სხეული    | 15-18            | 29,25±14.09***        |
|  | კუდი      | 26-29            | 29±8.7***             |

\*p < 0,001; \*\*p<0,05; \*\*\*p<0,5

ცხრილი 11: სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილებები მპ-ის დროს

|                          |                      | კატალაზა                           | SOD                                  |
|--------------------------|----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| კონტროლი (ჯანმრთელი) (1) |                      | 16,6±1,0                           | 143,6±10,2                           |
| მწვავე პანკრეატიტი       | საშუალო სიმძიმის (2) | 10,3±1,3<br>p <sub>2,1</sub> <0,05 | 107,25±8,7<br>p <sub>2,1</sub> <0,05 |
|                          | მძიმე (3)            | 8,5±0,7<br>p <sub>3,1</sub> <0,05  | 75,6±6,9<br>p <sub>3,1</sub> <0,05   |

ცხრილი 12: სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები მპ-ის დროს

|          |                  | O <sub>2</sub> <sup>-</sup> | LOO <sup>·</sup> | NO       | HbNO     | Fe <sup>2+</sup> | MetHb    | Mn <sup>2+</sup> |
|----------|------------------|-----------------------------|------------------|----------|----------|------------------|----------|------------------|
| კონტროლი |                  | -                           | -                | 18.0     | -        | -                | -        | -                |
| მპ       | საშუალო სიმძიმის | 8.5±0.6                     | 8.2±0.9          | 11.5±0.5 | 8.5±1.1  | 22.8±2.5         | 12.1±0.8 | 12.7±1.2         |
|          | მძიმე            | 9.2±1.4                     | 10.8±0.6         | 11.2±0.3 | 10.5±0.9 | 19.8±1.4         | 13.3±1.4 | 14.7±0.8         |

ცხრილი 13: ექსპერიმენტის დროს ამილაზას კონცენტრაცია

|         | I ჯგ. (1) | II ჯგ. (2)             | III. ჯგ. (3)          | IV ჯგ. (4)            | V ჯგ. (5)             | VI ჯგ. (6)             | VII ჯგ. (7)           | VIII ჯგ. (8)          | IX ჯგ. (9)            |
|---------|-----------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ამილაზა | 51,2      | 93,5                   | 100,5                 | 144,4                 | 198,7                 | 59,7                   | 257,5                 | 54,2                  | 110.2                 |
| U/ml    | ±5.7      | ±11,6                  | ±27,8                 | ±29.1                 | ±35.7                 | ±9,8                   | ±28.5                 | ±3,7                  | ±45,8                 |
|         |           | p <sub>2,1</sub> <0,05 | p <sub>3,1</sub> <0,1 | p <sub>4,1</sub> <0,1 | p <sub>5,1</sub> <0,5 | p <sub>6,1</sub> <0,05 | p <sub>7,1</sub> <0,5 | p <sub>8,1</sub> <005 | p <sub>9,1</sub> <0,5 |

ცხრილი 14 მიკრობიოლოგიური კვლევის შედეგები

|                                 |                          |
|---------------------------------|--------------------------|
| ექსპერიმენტის ვადა              | მიკრობიოლოგიური კონტროლი |
| კონტროლი (ჯანმრთელი)            | სტერილური                |
| მპ 72 სთ                        | სტერილური                |
| მპ + ოპერაცია (72)              | სტერილური                |
| მპ + ინფიცირებული პნ            | E. coli                  |
| მპ + ანტიოქსიდანტური მკურნალობა | სტერილური                |

ცხრილი 15: სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების სპექტრი მპ-ის დროს

|                         | I ჯგ.         | II ჯგ.                  | III ჯგ.                | IV ჯგ.                 | V ჯგ.                   | VI ჯგ.                 | VII ჯგ.                  | VIII ჯგ.                | IX ჯგ.                  |
|-------------------------|---------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                         | (1)           | (2)                     | (3)                    | (4)                    | (5)                     | (6)                    | (7)                      | (8)                     | (9)                     |
| SOD (U/ml)              | 1.8±<br>0.14  | 1.75±<br>0.11           | 1.15±<br>0.25          | 1.25±<br>0.32          | 0.98±<br>0.19           | 0.45±<br>0.15          | 0.42±<br>0.09            | 0.31±<br>0.1            | 1.53±<br>0.14           |
|                         |               | P <sub>2,1</sub> <0,005 | P <sub>3,1</sub> <0.05 | P <sub>4,1</sub> <0.05 | P <sub>5,1</sub> <0.05  | P <sub>6,1</sub> <0,5  | P <sub>7,1</sub> <0,5    | P <sub>8,1</sub> <0,5   | P <sub>9,1</sub> <0,005 |
| კატალაზა<br>(U/mgp)     | 9.89±<br>1.04 | 2.54±<br>1.1            | 4.18±<br>0.84          | 5.18±<br>0.55          | 6.71±<br>1.11           | 12.35±<br>3.24         | 10.21±<br>3.45           | 6.25±<br>1.78           | 6.95±<br>0.69           |
|                         |               | P <sub>2,1</sub> <0,5   | P <sub>3,1</sub> <0.01 | P <sub>4,1</sub> <0.05 | P <sub>5,1</sub> <0.05  | P <sub>6,1</sub> <0,01 | P <sub>7,1</sub> <0,01   | P <sub>8,1</sub> <0,05  | P <sub>9,1</sub> <0,05  |
| გლუტათიონ-<br>რედუქტაზა | 0.87±<br>0.07 | 1.15±<br>0.78           | 1.46±<br>0.45          | 0.79±<br>0.04          | 0.97±<br>0.14           | 1.65±<br>0.19          | 0.88±<br>0.04            | 0.80±<br>0.09           | 0.95±<br>0.11           |
|                         |               | P <sub>2,1</sub> <0,5   | P <sub>3,1</sub> <0.1  | P <sub>4,1</sub> <0.01 | P <sub>5,1</sub> <0.005 | P <sub>6,1</sub> <0,05 | P <sub>7,1</sub> <0,0005 | P <sub>8,1</sub> <0,001 | P <sub>9,1</sub> <0,005 |

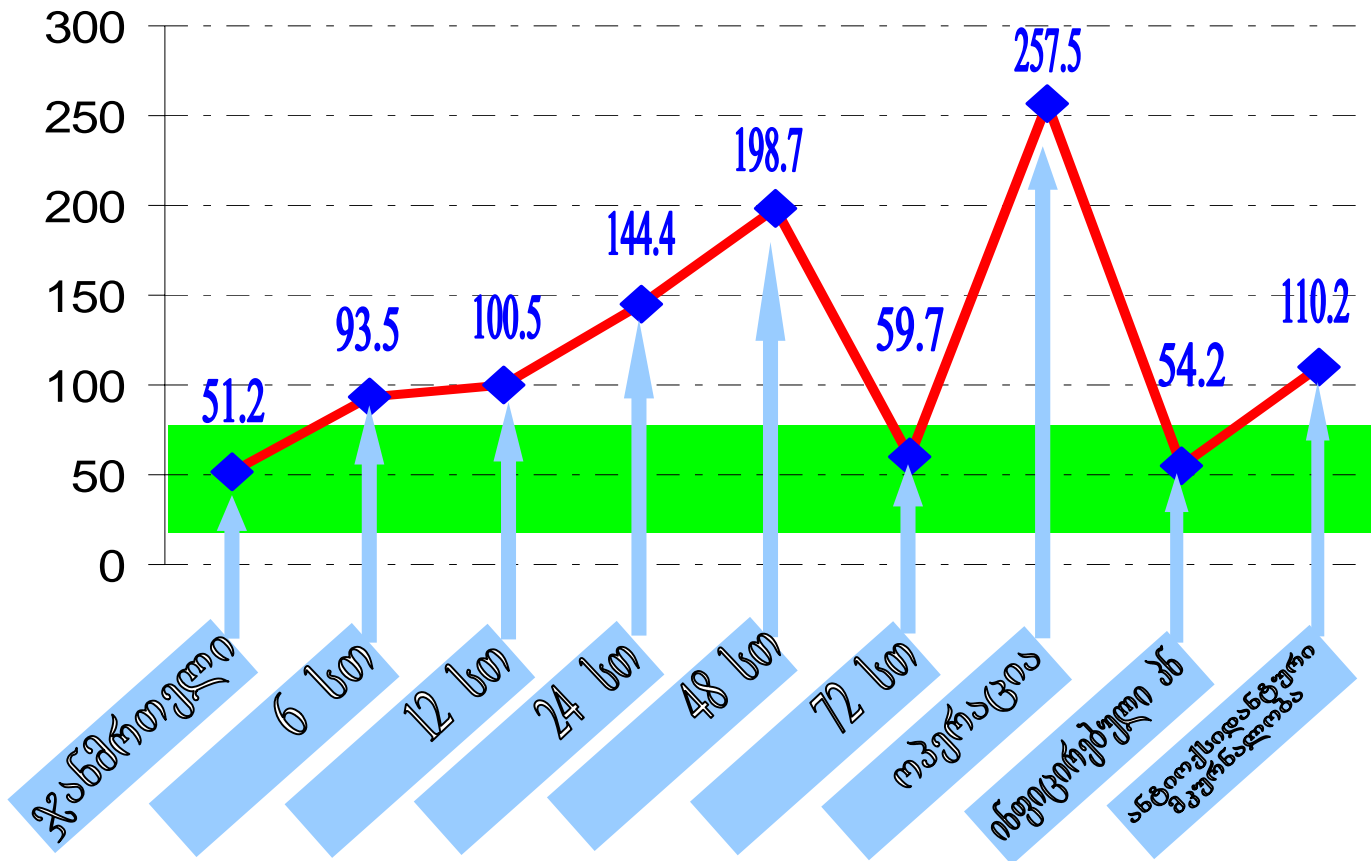
ცხრილი 16 აზოტის დიოქსიდის ცვლილებები მწვავე აპანკრეატიტის დროს

|                        | I ჯგ.           | II ჯგ.                  | III ჯგ.               | IV ჯგ.                 | V ჯგ.                   | VI ჯგ.                 | VII ჯგ.                | VIII ჯგ.                | IX ჯგ.                  |
|------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                        | (1)             | (2)                     | (3)                   | (4)                    | (5)                     | (6)                    | (7)                    | (8)                     | (9)                     |
| NO <sub>2</sub> (U/ml) | 0.087±<br>0.014 | 0.100±<br>0.009         | 0.074±<br>0.010       | 0.059±<br>0.008        | 0.075±<br>0.015         | 0.126±<br>0.021        | 0,159±<br>0.015        | 0,094±<br>0.018         | 0.081±<br>0.009         |
|                        |                 | p <sub>2,1</sub> <0,005 | p <sub>3,1</sub> <0.5 | p <sub>4,1</sub> <0.05 | p <sub>5,1</sub> <0.005 | p <sub>6,1</sub> <0,05 | p <sub>7,1</sub> <0,05 | p <sub>8,1</sub> <0,005 | p <sub>9,1</sub> <0,005 |

ცხრილი 17. ორგანიზმის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები მწვავე პანკრეატიტის დროს

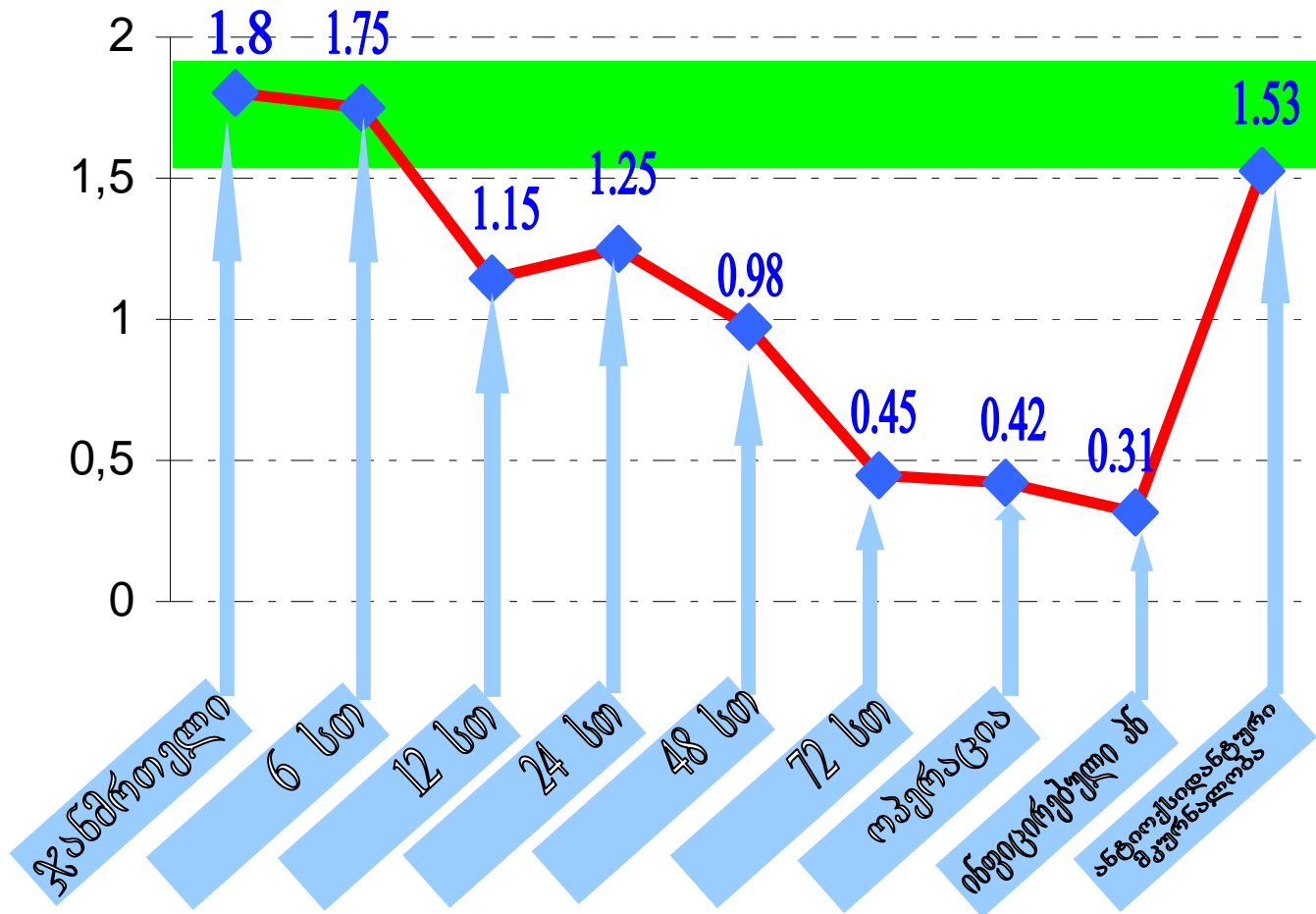
|                             | I ჯგ.   | II ჯგ.   | III ჯგ.  | IV ჯგ.   | V ჯგ.    | VI ჯგ.   | VII ჯგ. | VIII ჯგ. | IX ჯგ. |
|-----------------------------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|--------|
|                             | (1)     | (2)      | (3)      | (4)      | (5)      | (6)      | (7)     | (8)      | (9)    |
| სისხლი                      |         |          |          |          |          |          |         |          |        |
| LOO*                        | -       | 3±0.7    | 3±0.5    | 5±0.2    | 9.8±1,3  | 11.5±0.7 | 8±0.7   | 15±0,5   | 8±0.6  |
| NO                          | 7±1.4   | 14.5±1.7 | 8.75±0,4 | 11.7±1,5 | 8.5±0,3  | 9±0.7    | 10±1,5  | 4±0.5    | 8±0.5  |
| O <sub>2</sub> <sup>-</sup> | -       | -        | 6.75±0.5 | 6.5±0.6  | 6.75±0.6 | 14.5±0.4 | 6±0.7   | 18±0.9   | 6±0.7  |
| პანკრეასი                   |         |          |          |          |          |          |         |          |        |
| LOO*                        | -       | 3±0.2    | -        | -        | 11±0.5   | 8±0.7    | 5±0.5   | 8±0.7    | 9±0.4  |
| NO                          | 50±1.7  | 40±1,5   | 26±1.7   | 18±0.9   | 37.5±1,5 | 25±0.9   | 9±0.5   | 24±1.86  | 40±1.3 |
| ღვიძლი                      |         |          |          |          |          |          |         |          |        |
| LOO*                        | -       | 11±0.6   | 9±0.9    | 11±0.9   | 10±0.6   | 11±0.3   | 20±0.6  | 8±0.9    | 5±0.5  |
| NO                          | 40      | 58±1.7   | 36±1,9   | 30±1,5   | 32±1.7   | 32.5±2,5 | 14±0.6  | 37±0.9   | 70±1.7 |
| ფილტვი                      |         |          |          |          |          |          |         |          |        |
| LOO*                        | -       | 6.5±0.5  | 10±0.2   | 12±0.6   | 13±0.7   | 8±0.5    | 8±0.1   | 9±0.6    | 6±0.9  |
| NO                          | 28±1.26 | 35±2.6   | 65±1.7   | 16.5±1,5 | 18±1.7   | 38±2.6   | 36±1.7  | 22±1.6   | 40±2.6 |

დიაგრამა 1: ამილას ცვლილებები მწვავე პანკრეატიტის დროს ექსპერიმენტში

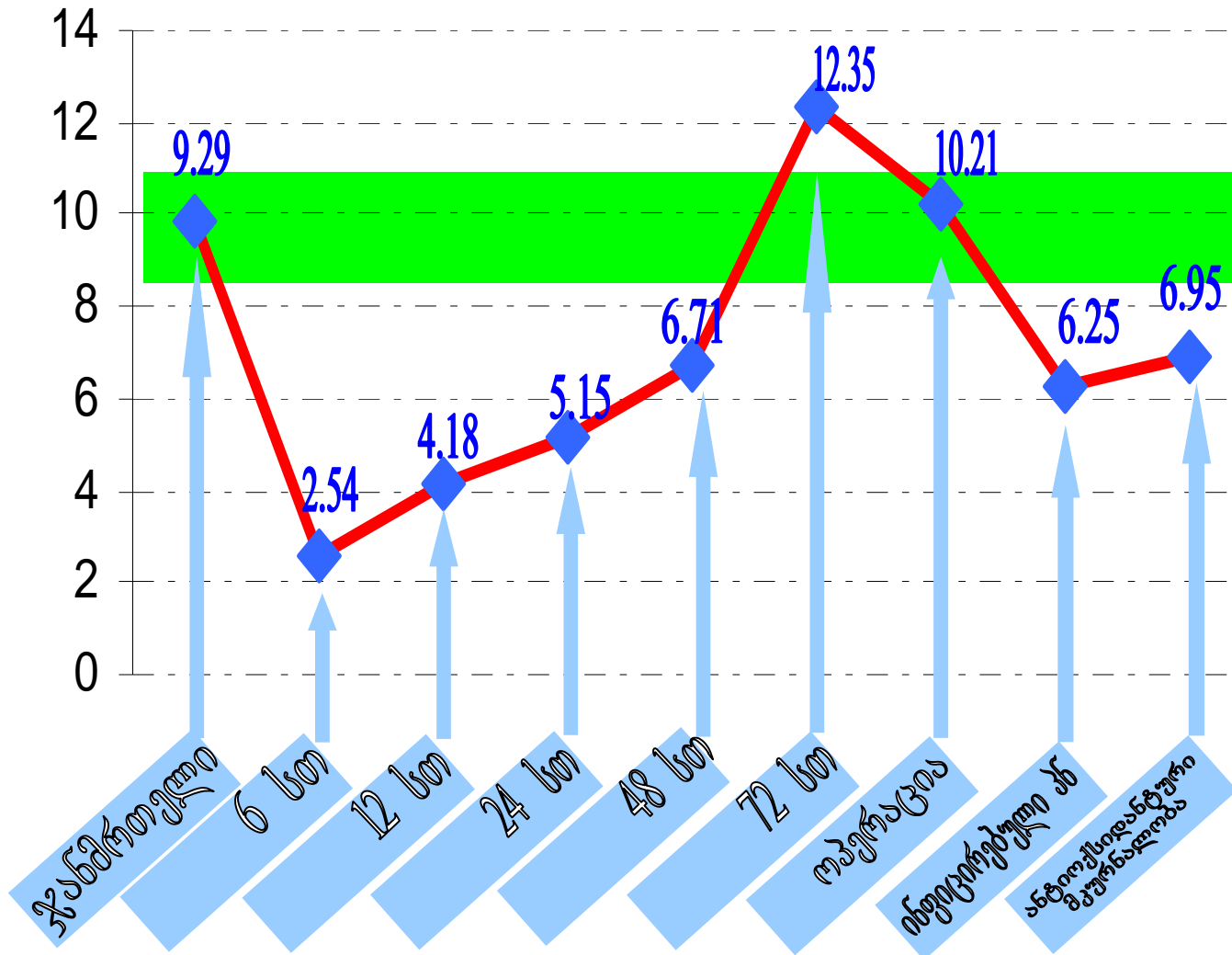




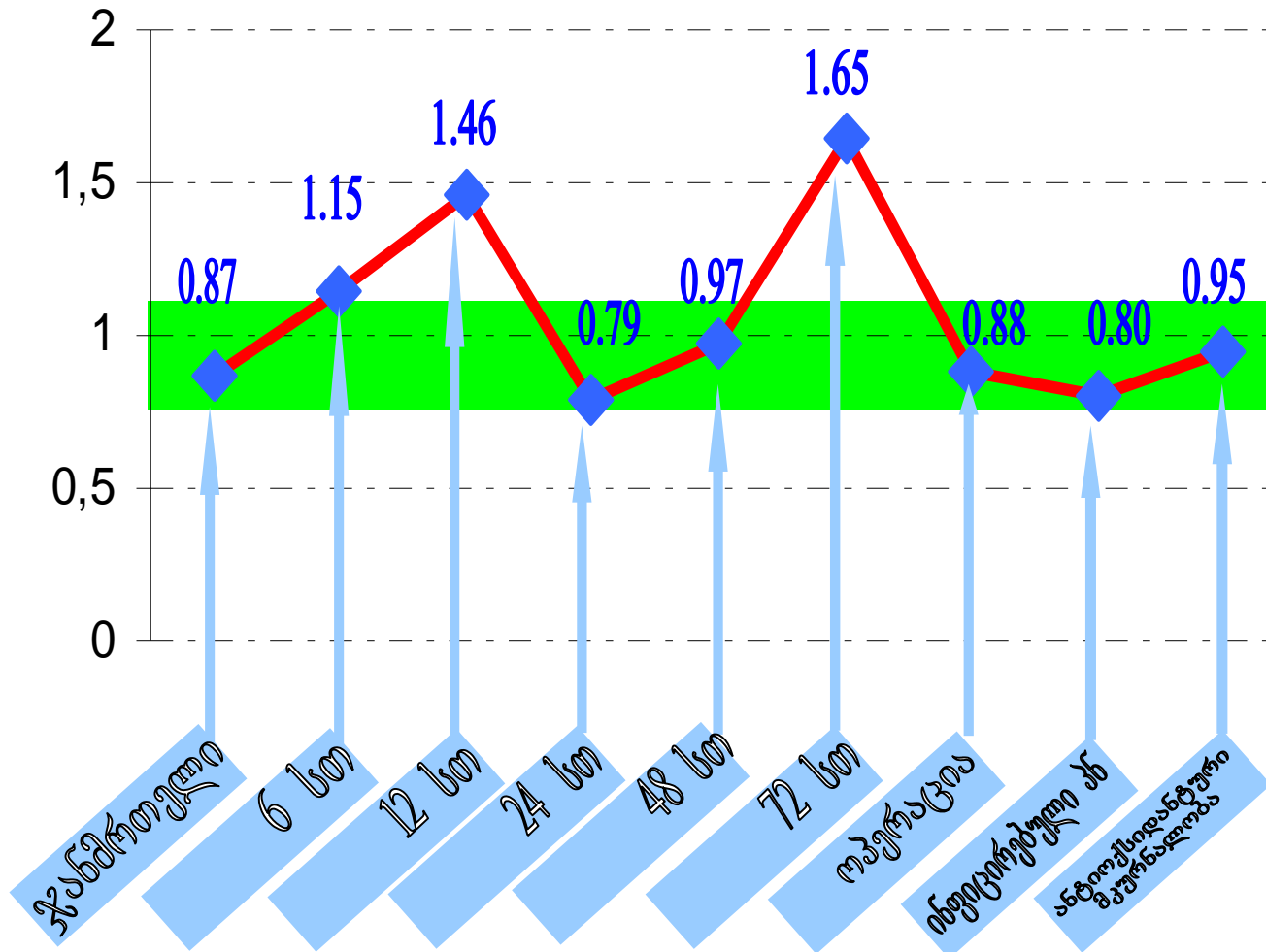
დიაგრამა 2: SOD-ის ცვლილებები მწვავე პანკრეატიტის დროს ექსპერიმენტში



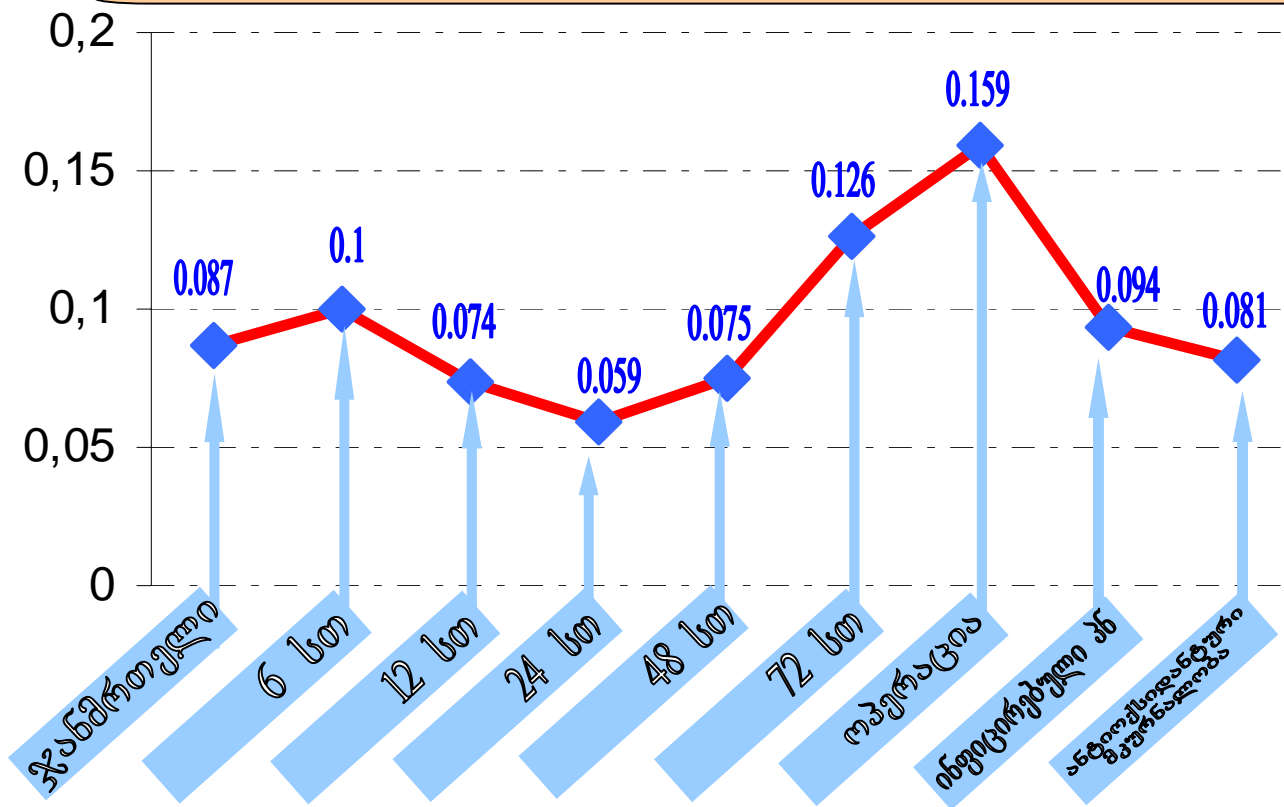
დიაგრამა 3: კატალაზას ცვლილებები მწვავე პანკრეატიტის დროს ექსპერიმენტში



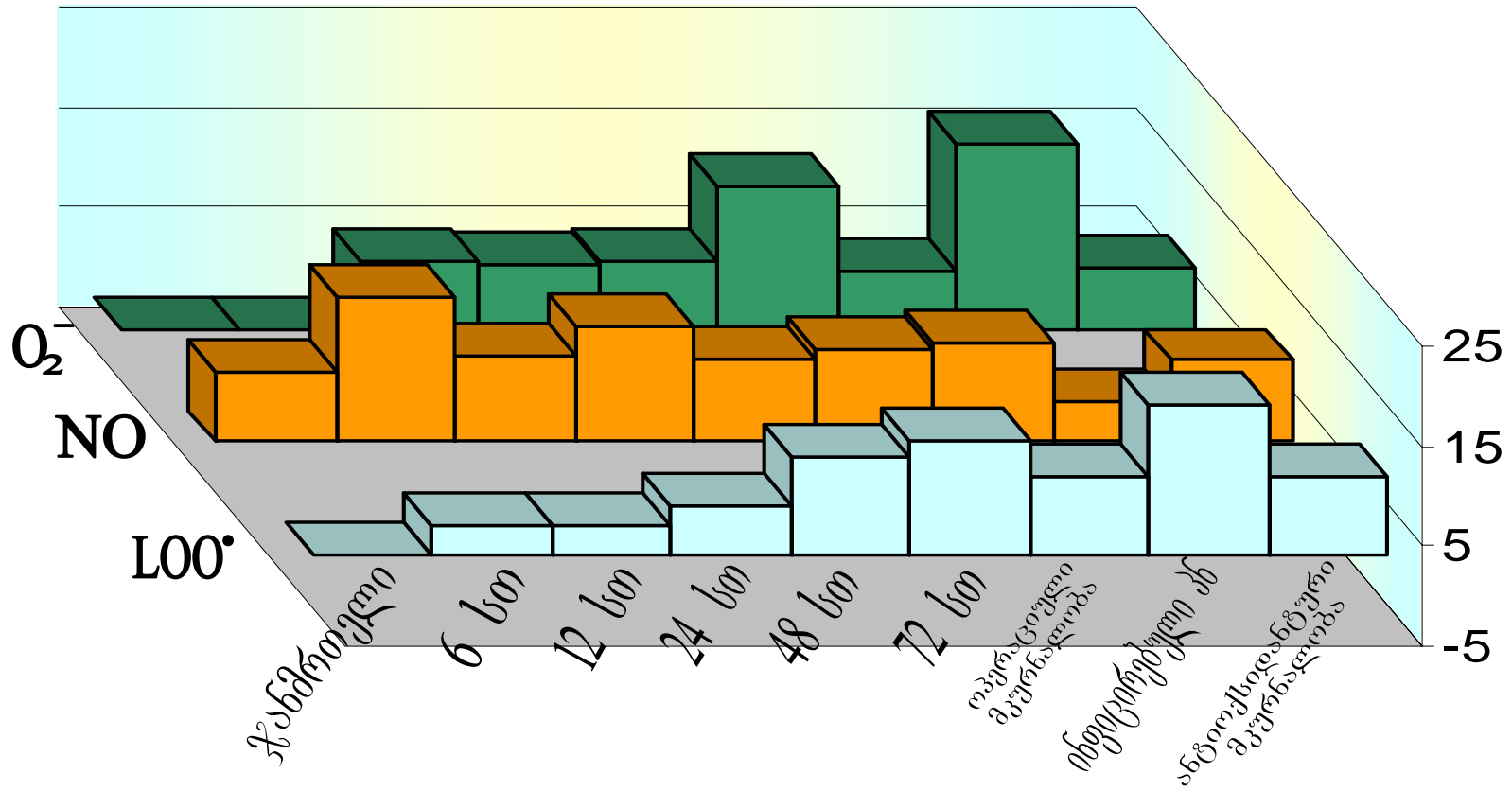
დიაგრამა 4. გლუტათონის ცვლილებები მწვავე პანკრეატიტის დროს  
ექსპერიმენტში



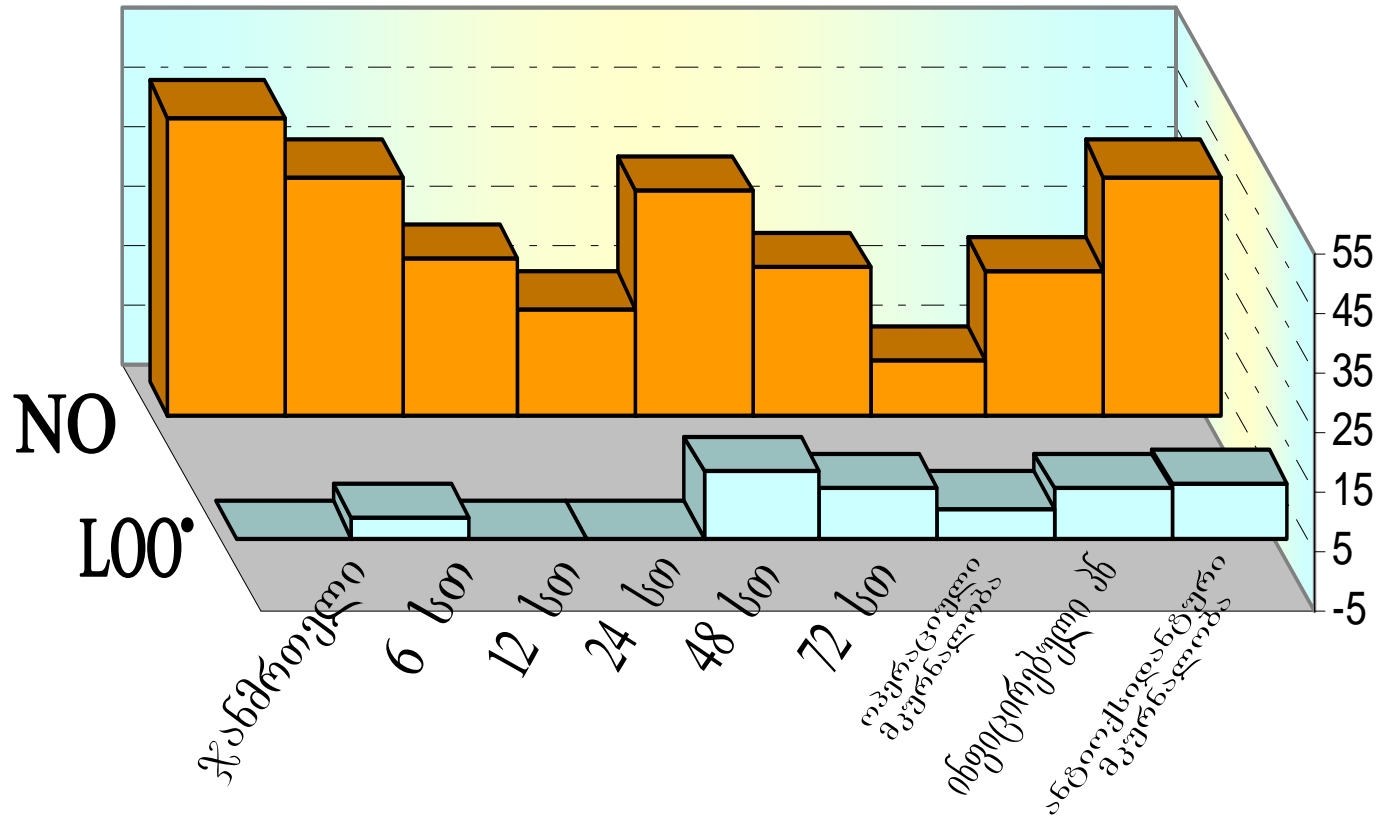
დიაგრამა 5: NO<sub>2</sub>-ის ცვლილებები მწვავე პანკრეატიტის დროს ექსპერიმენტში



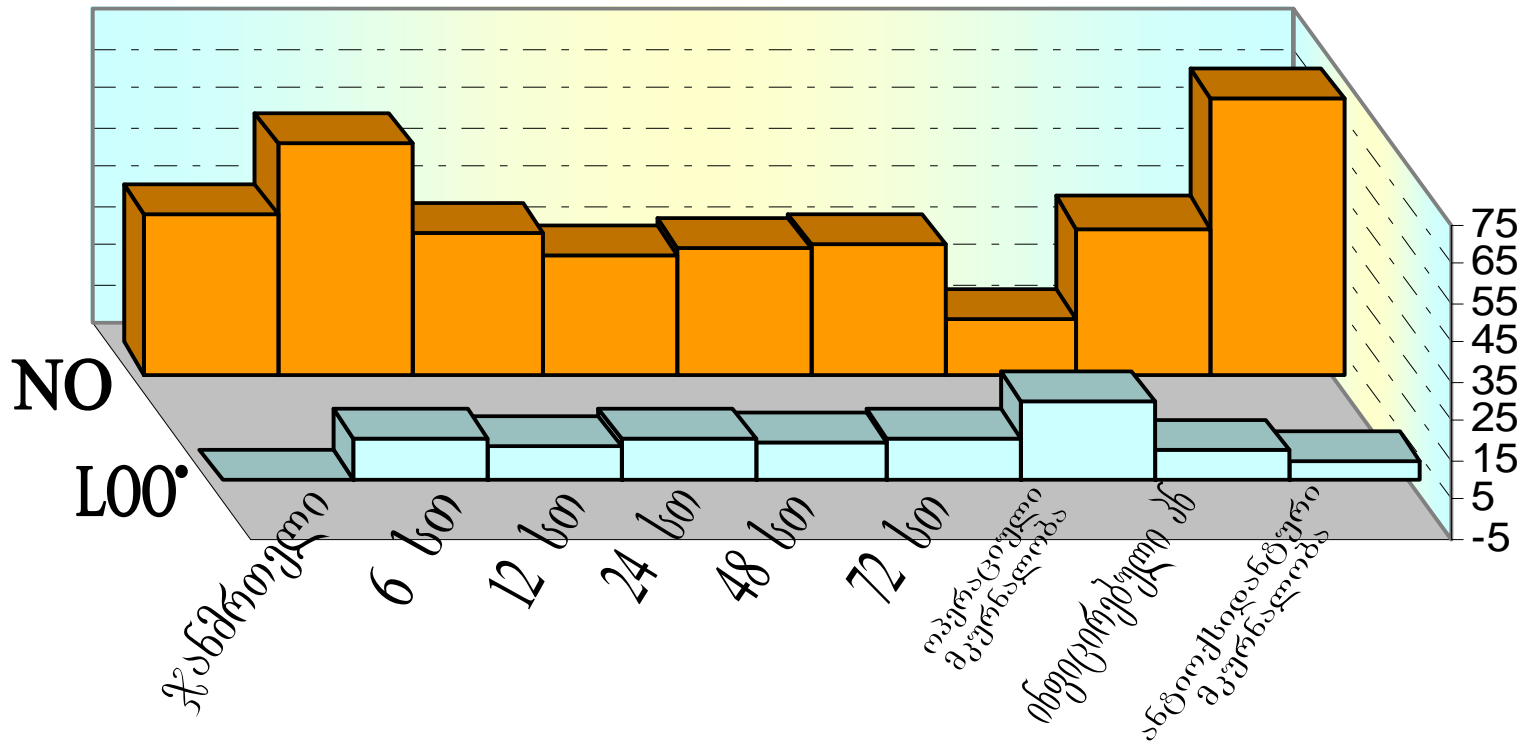
დიაგრამა 6: LOO-ს, NO-ს და O<sub>2</sub><sup>-</sup>-ის ცვლილებები სისხლში მწვავე პანკრეატიტის დროს



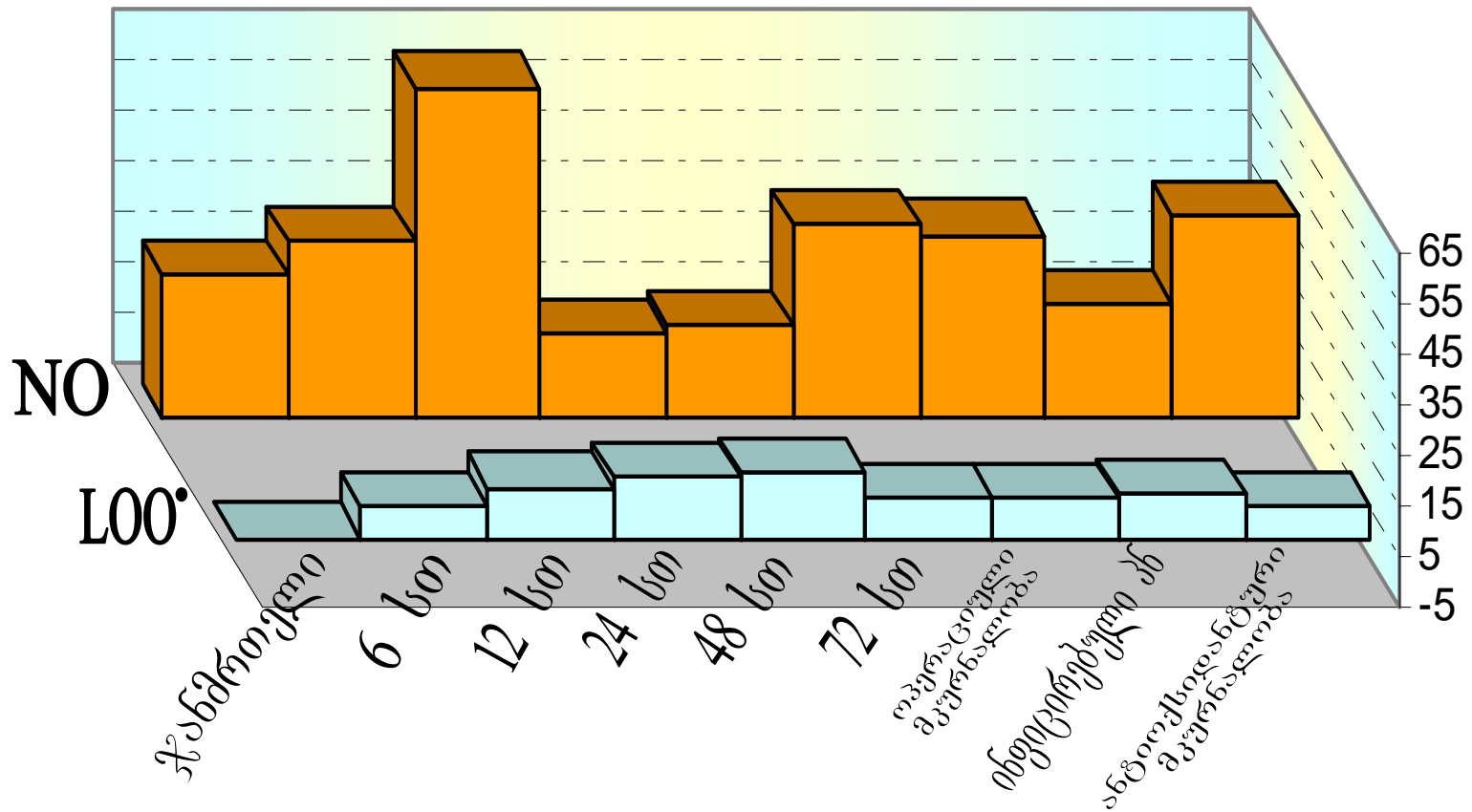
დიაგრამა 7: LOO-ს და NO-ს ცვლილებები პანკრეასში მწვავე პანკრეატიტის დროს ექსპერიმენტში



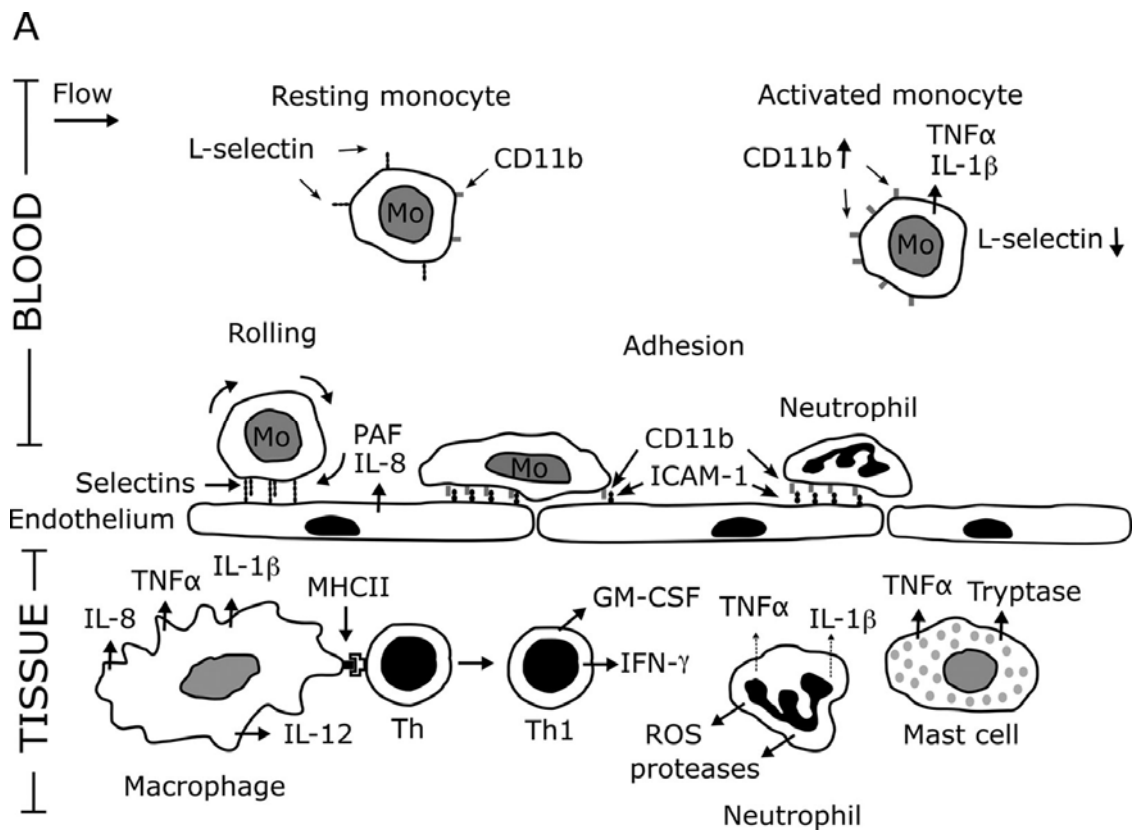
დიაგრამა 8: LOO-ს და NO-ს ცვლილებები ღვიძლში მწვავე პანკრეატიტის დროს ექსპერიმენტში



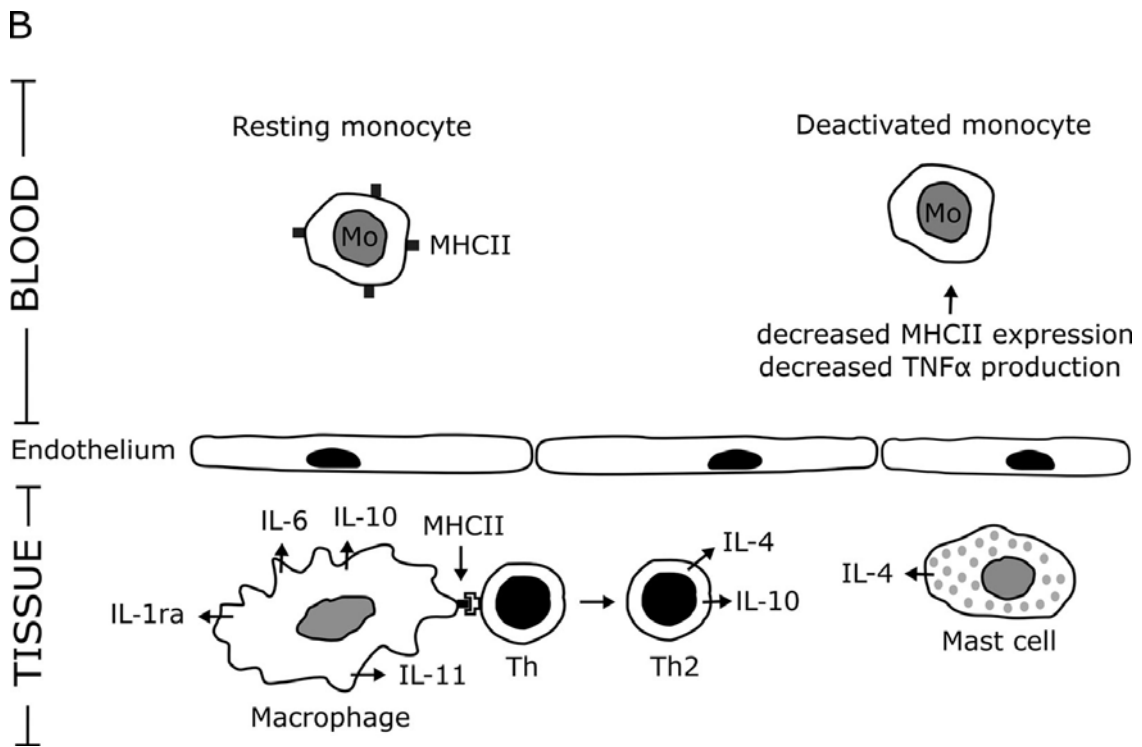
დიაგრამა 9: LOO-ს და NO-ს ცვლილებები ფილტვში მწვავე პანკრეატიტის დროს ექსპერიმენტში



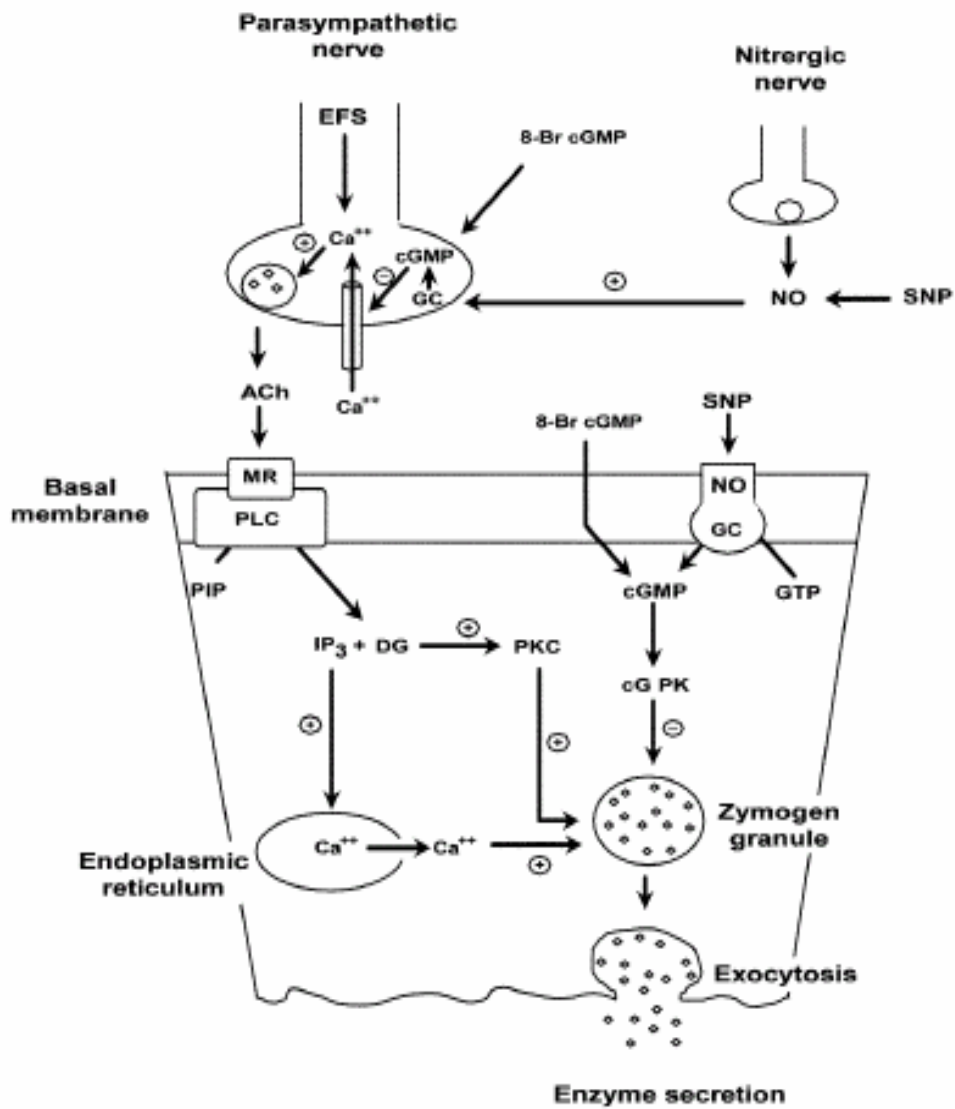




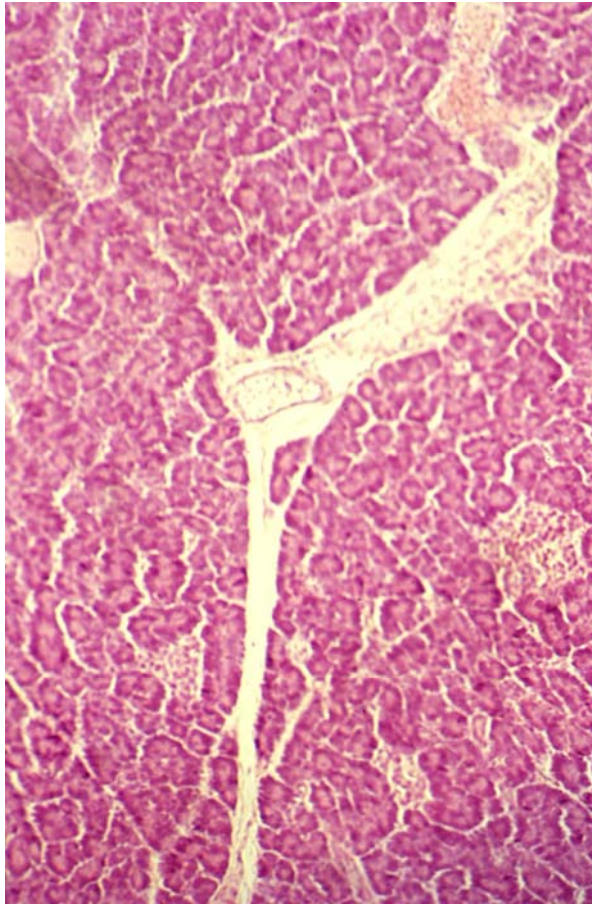
სურათი 1ა ანთების უჯრედები და მათი რეცეპტორები



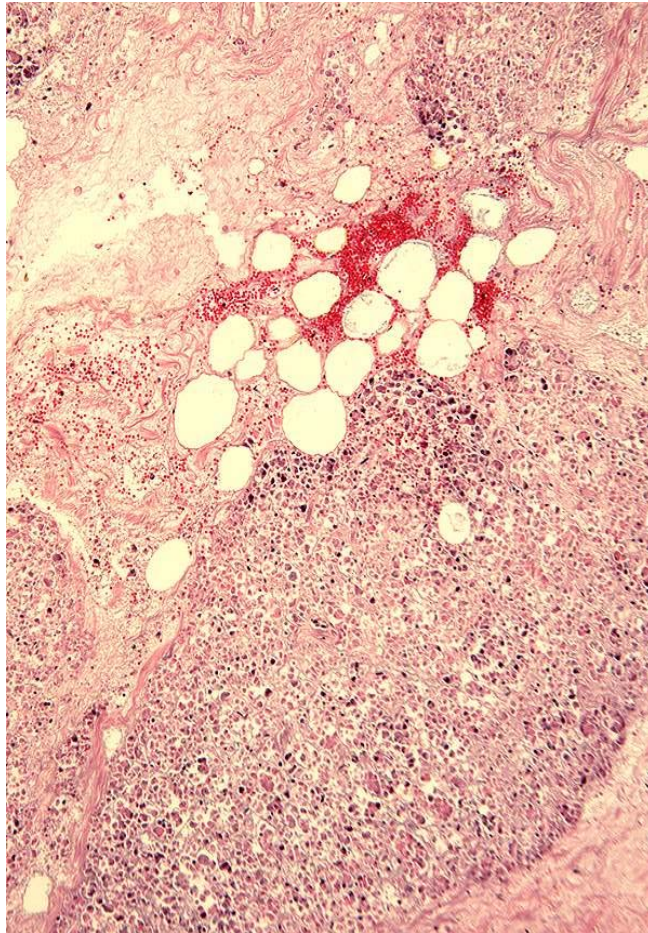
სურათი 1ბ, ანტიანთებითი ციტოკინები და მათი რეცეპტორები



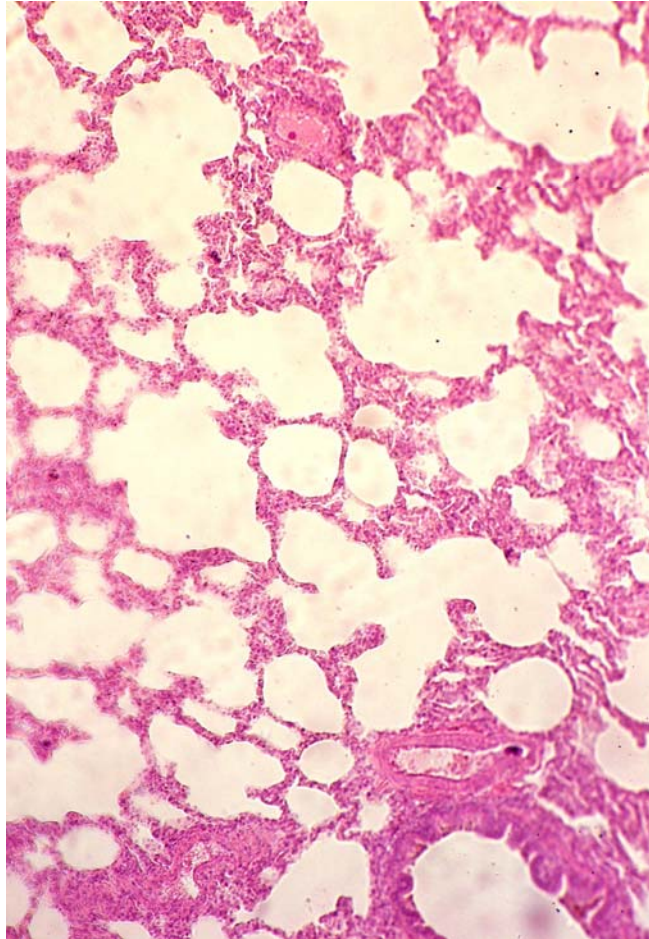
სურ. 2. NO-ს დამოკიდებულება დიგესტიური ენზიმების გამომუშავებაში



სურ. 3 პირთაგვან კანკრეასის ქსოვილის ნიმუში.  
ჯანბრებული გალ. 10X40

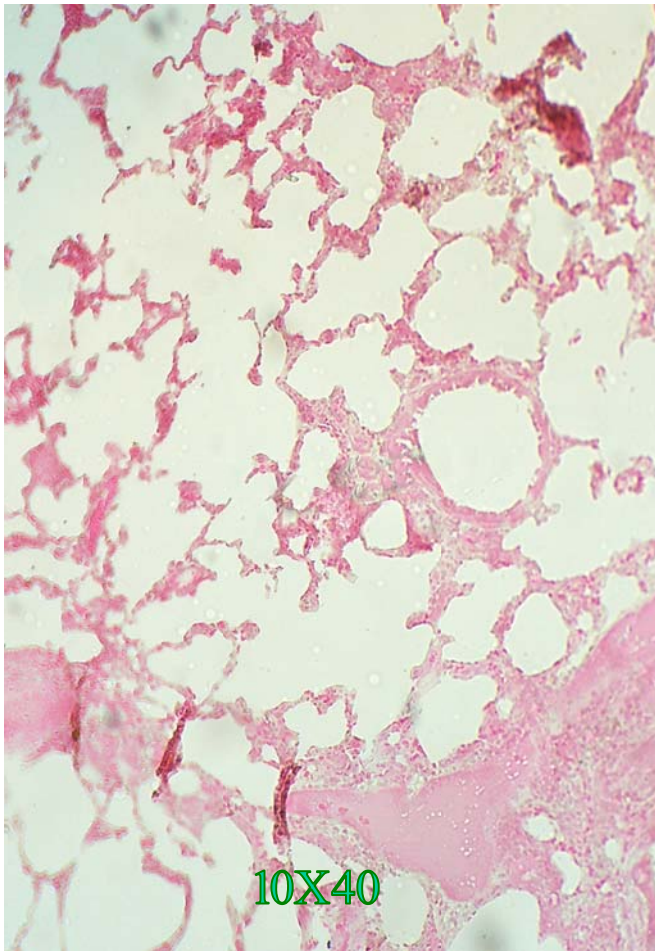


სურ. 4 პირთაბგას პანკრეასის ქლოვილის ნიბუში.  
მწვავე პანკრეატიტი ბაღ. 10X40

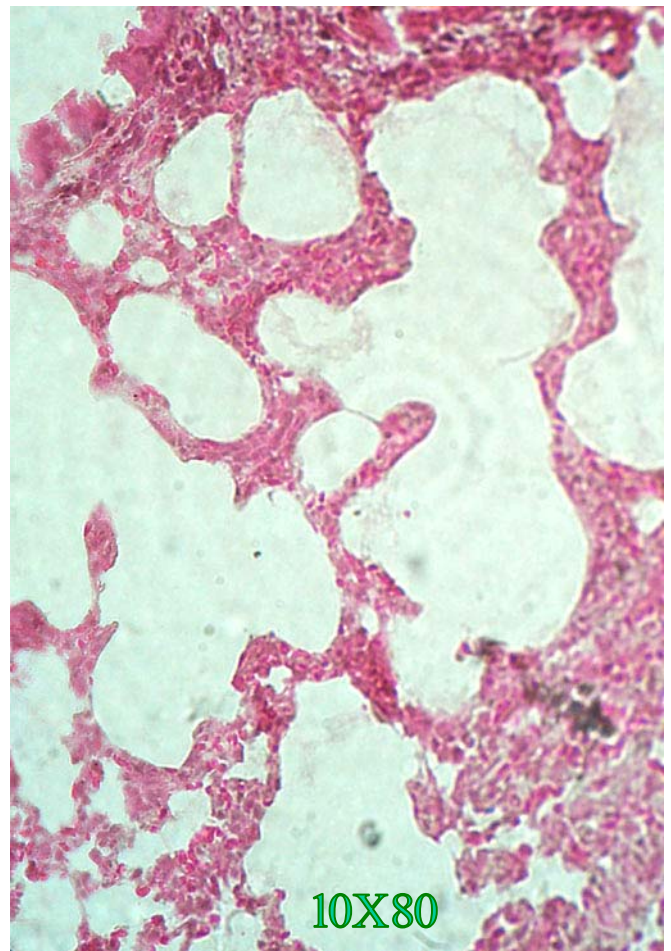


სურ. 5. ვირთაბვას ფილტვის ქსოვილის ნიმუში  
ჰანმრთელი. გაღ. 10X40



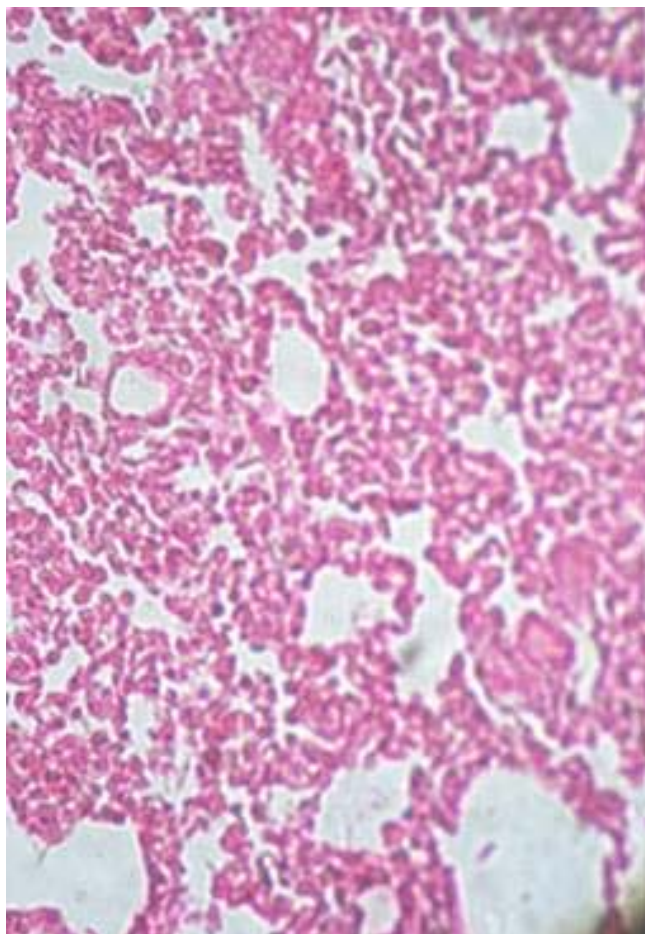


10X40



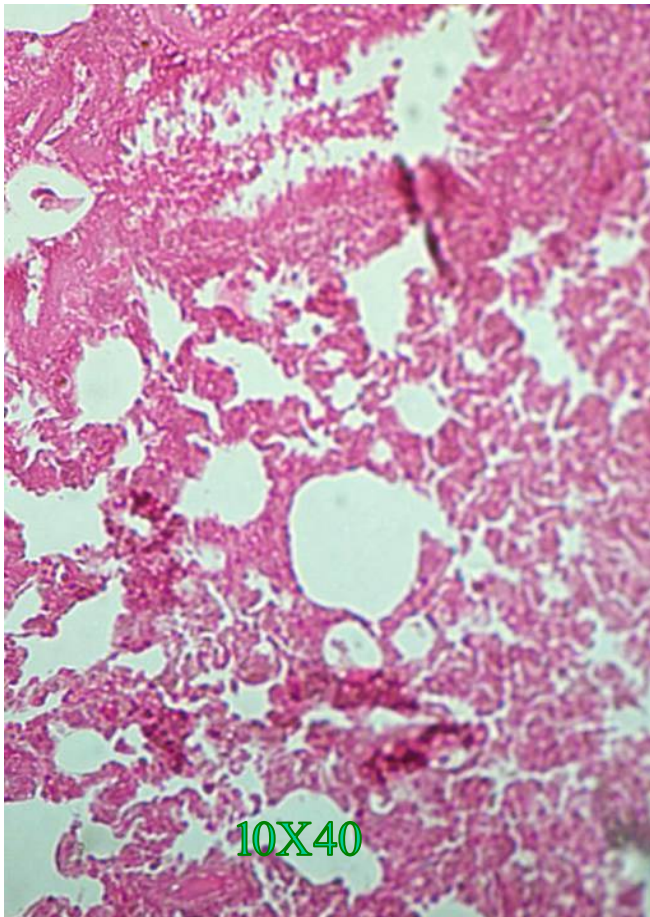
10X80

სურ. 6. ვირთაგვას უილტვის ქსოვილის ნიმუში.  
მუვავე პანკრეატიტი

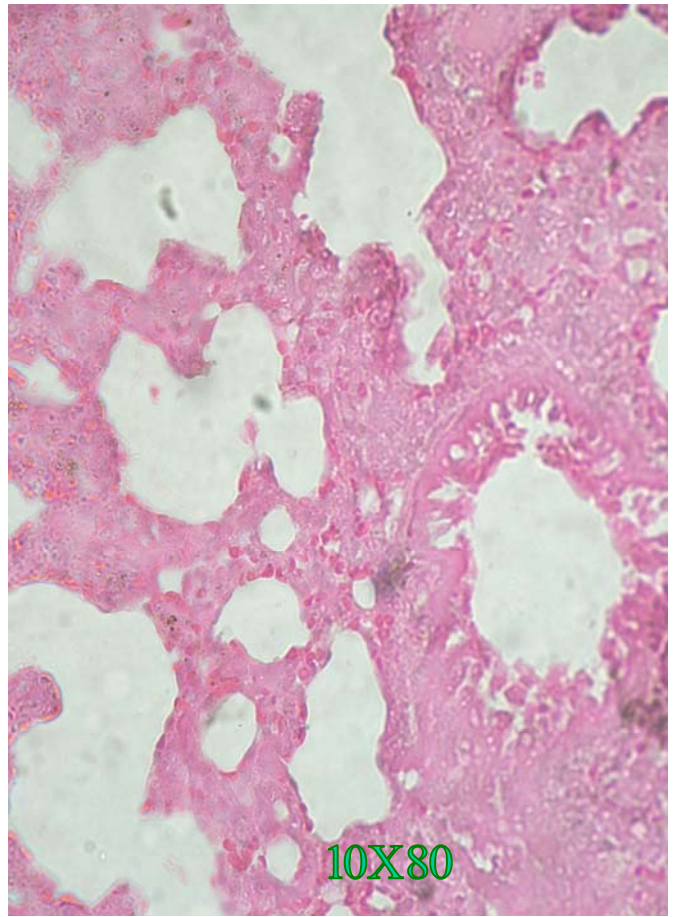


სურ. 7. ვირთაბვას ფილტვის ქროვილის ნივთში  
ოპერაციული მკურნალობა. გად. 10X80





10X40



10X80

სურ. 8. ვირთაგვას ფილტვის ქსოვილის ნიმუში.  
ანტიოქსიდანტური ეპურნალოგა. გაღ. 10X80