

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**Аль Ямані Наврас Джамал Алі**

УДК 616.37-002.3-089-085.33(043.5)

**ОСОБЛИВОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ  
ГОСТРИХ ПАНКРЕАТИТИВ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Аль Ямані Наврас Джамал Алі

Науковий керівник - **Дужий Ігор Дмитрович**  
завідувач кафедри хірургії, травматології,  
ортопедії та фізіотрії СумДУ,  
професор, доктор медичних наук  
Академік АН ВШ України,  
Заслужений лікар України

Суми 2023

## АНОТАЦІЯ

Аль Ямані Наврас Джамал Алі Особливості антибіотикотерапії гострих панкреатитів – Класифікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина». – Сумський державний університет МОН України, Суми, 2023.

Сумський державний університет, 2023.

В останні роки спостерігається безперервне збільшення частоти захворюваності на гострий панкреатит, особливо його тяжких форм, до яких відносяться деструктивні гнійні захворювання підшлункової залози (В.В. Ващук, В.П. Андрющенко, 2020). У структурі ургентних захворювань черевної порожнини на гострий панкреатит припадає 7–14 % (В. П. Андрющенко, 2010; О. І. Дронов, 2008).

Патогенез захворювання дуже складний, що породжує різне ставлення до захворювання. У свою чергу саме патогенез спричиняє різноликий перебіг захворювання, що у значному масиві захворівших веде до різних проявів клінічної картини. Разом із цим зумовлює запізніле звернення хворих за медичною допомогою і, як наслідок, до розвитку ускладнень «місцевого» і загального характеру.

Порушення мікроциркуляції у самій залозі, порушення реології за рахунок сладжоутворення і мікротромбування, вихід у перивазальний простір ферментів залози з протеолітичною, ліполітичною, глюколітичною та іншими властивостями веде до масивного ферментативного ушкодження власне залози та оточуючої паренхіми і супроводжується некрозом цих тканин, що «провокує» контамінацію цих зон мікроорганізмами, які у значній кількості містяться у суміжних органах (шлунок, кишківник). Контамінація зон некрозу відбувається у перші три тижні. За даними В.Ф. Саєнка (2001) частота інфікування зон панкреанекрозу знаходиться у межах 37–79 %. Подальший перебіг захворювання залежить від рівня імунітету та розвитку ускладнень, поміж яких абсцедування залози і суміжних просторів, розвиток сепсису та поліорганної недостатності, яка

веде до незворотніх наслідків (Шалимов А.А., М.Є. Ничитайло, А.Н. Литвиненко, 2006). У 20–72 %, а за деякими авторами і у 85,7 % гнійні ускладнення закінчуються летально (І.І. Теслюк, 2013; В.В. Бойко, 2021). Інвалідизація при цьому фіксується у 15–30 % хворих.

Оскільки інфекційні ускладнення залишаються провідними у динаміці гострого панкреатиту, більшість авторів вважають при лікуванні гострого панкреатиту доцільним призначення антибактеріальних засобів. Проте думки стосовно терміну їхнього застосування різняться. Так, до кінця минулого століття обов'язковим було призначення антибіотиків від самого початку захворювання. Але під цим розуміли «від госпіталізації хворих до стаціонару». Хоча з цього зрозуміло, що хворий міг бути госпіталізованим і у першу добу після маніфестації захворювання, і на кінець першого тижня від його проявів. Зрозуміло, що результати лікування у таких випадках можуть суттєво відрізнитися, оскільки відомо, що при збільшенні площі панкреанекрозу вірогідність інфікування значно зростає, а разом з нею – і наслідки лікування.

Разом з тим доведено, що раннє призначення антибіотиків зменшувало частоту сепсиса при панкреанекрозі з 30,3 до 12,2 %, а частоту гнійних ускладнень – з 48,5 до 14,6 %, але частота летальності при цьому достовірно не знизилася.

Те саме стосується й застосування оперативних втручань. Частота летальності після ранніх оперативних втручань суттєво не вплинула на перебіг запального процесу. Хворі після ранніх оперативних втручань все ж таки помирали від гнійних ускладнень, як і ті хворі, у яких «не спішили з оперативними втручаннями, а чекали можливих ускладнень ...»

Отже, наслідки раннього призначення антибіотиків як і відтермінованого за результатами лікування достовірно не відрізняються. Те ж саме спостерігали після ранніх оперативних втручань і після віддалених. У чому ж причина такого стану речей? І що потрібно зробити для поліпшення допомоги хворим на гострий панкреатит? На перший погляд, здається, подолати інфекцію. Але яким чином?

А де була інфекція поки не було панкреанекрозу? А чому вона «перемістилася» з кишківника і шлунка в залозу й клітковину?

На сьогодні резистентність мікрофлори до антибактеріальних препаратів продовжує наростати з нечуваною швидкістю. Особливо це стосується нозокоміальної інфекції, яка у більшості хворих буває резистентною до ряду антибіотиків. Перебування ж хворих чи постраждалих у стаціонарі понад 10 діб збільшує їхню мікробну контамінацію на 50 %. Яка ж причина такого стану речей і що потрібно зробити, аби виправити положення. Почнемо з кінця. Збільшити ефективність антибактеріальної терапії можна збільшивши дозу антибактеріального препарату, але цього не дозволяє зробити фармакопея. Інше: поєднати декілька антибактеріальних препаратів? – Тоді як визначитися з токсичними та алергійними проявами? Передбачити їх важко, а іще важче – ліквідувати як ускладнення.

За нашою версією причина всіх невдач антибактеріальної терапії полягає у іншому. Безумовно, досягти належної концентрації антибіотика на тлі резистентності у зоні підшлункової залози (оскільки мова йде саме за панкреатит) практично неможливо, оскільки введений традиційним способом препарат «розподіляється» в усьому об'ємі крові, циркулююча маса якої у кожний момент сягає 3000–4000 см<sup>3</sup>, довжина ж судинного русла перевершує 100 тис км, а кількість судин перевершує 100 млрд. Зрозуміло, що якась дециця антибіотика «зачепиться» у потрібному нам місці, але не більше.

Відомо, що кожна ділянка людського організму має свій «сектор захисту», у який входять лімфатичні судини сумісно з лімфатичними вузлами. Ось цей локо-регіональний комплекс веде постійне спостереження і боротьбу за гомеостазис «закріпленої за ним» зони чи органа. Вся лімфатична система між собою з'єднана і взаємоінтегрована, з огляду на що зміни у будь-якому секторі викликають зміни у клітинному і гуморальному імунітеті, а також у ферментативній системі, що ми проілюструємо даними, отриманими у експерименті і в клініці.

Експериментальне дослідження проведене нами на зрілих самцях породи Шиншила, яким вводили локо-регіонально лімфотропним способом антибактеріальний препарати (цефтріаксон) та патогенетичні засоби на тлі лімфостимулюючих. Було доведено, що максимальна гальмуюча дія препарату накопичується у підшлунковій залозі, шлунку і печінці при його введенні паравертебрально у м'які тканини в зоні VIII–IX грудних хребців (практично на рівні кутів лопаток). Гальмуюча дія препарату через 1 год після введення була на рівні 70 % від дії чистого препарату, а через 2 год – його дія збільшувалася до 90 %. У той час як після традиційного внутрішньом'язового введення препарат у цих органах і у парапанкреатичній зоні (тканинах) у гальмівній дозі не виявлявся. Після внутрішньовенного введення у нашому попередньому дослідженні препарат виявлявся у хробакоподібному відростку у 70 % дозі до контролю, а вже через 2 год його кількість падала до субклінічної.

За згодою хворих було проведено лікування гострого панкреатита у 83 хворих основної групи. Група порівняння склала 85 осіб достовірно кількісно не відрізняючись ( $p > 0,05$ ), що стало підставою для порівняння отриманих результатів.

Шляхом УЗД було встановлено збільшення усіх відділів підшлункової залози у хворих основної групи і групи порівняння, що пояснюється її набряком. Проте під впливом лімфотропної терапії зменшення було настільки значним, що больовий синдром майже зникав до другої доби, тоді як у хворих групи порівняння він утримувався до 4–5 діб. Об'єм селезінки у хворих основної групи зменшився до розмірів близьких до контрольних, тоді як у групі порівняння зменшення було дуже незначним.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) у хворих основної групи зменшився майже до контрольного показника, а у хворих групи порівняння залишався більшим від контрольного у декілька разів.

МОД ЛІІ та ГІІ у хворих основної групи зменшувався суттєво, тоді як у хворих групи порівняння – незначно.

Загальна кількість лейкоцитів у хворих основної групи зменшилася на  $7,2 \times 10^9/\text{л}$ , а хворих групи порівняння на  $2,9 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ), що більше на користь ЛТТ у 2,5 разу.

Зменшення ШЗЕ на 53,1 % і 71,1 % у першій і другій підгрупах основної групи порівняно з незначним зменшенням у групі порівняння (15,8 % і 14,3 %), відповідно у першій і другій підгрупах, що свідчить за превалюючий вплив ЛТТ на імунний статус хворих на гострий панкреатит.

Рівень СД-3 і СД-4 зріс під впливом ЛТТ, а рівень СД-8 – зменшився. Вплив на ці показники у хворих групи порівняння був значно меншим і, відповідно, недостовірним. Подібний вплив ЛТТ відбувся і на ВЛГ.

Зменшення кількості СРБ під впливом ЛТТ було більшим у 5,3 разу ( $p < 0,001$ ), а кількість амілази зменшилася до 60 %, тоді як під впливом стандартної антибактеріальної терапії – до 30 %.

Поряд із впливом ЛТТ на імунні показники відбувалося зменшення об'єму ПЗ, до 8,0 мм – 10,0 мм і 7,8 мм (голівки, тіла і хвоста відповідно), тоді як вплив САТ був значно меншим. Саме зменшення цих розмірів залози і впливало на позитивний перебіг процесу (зменшення больового синдрому, ірадіація болей, метеоризм) раніше й ефективніше ніж за САТ.

Паралельно із цим відбулося зменшення об'єму селезінки під впливом ЛТТ від  $457,5 \pm 273,3 \text{ см}^3$  до нормального показника –  $242,7 \pm 115 \text{ см}^3$  (об'єм у волонтерів), а саме: відбулося зменшення на  $214,8 \text{ см}^3$ , у той час як під впливом САТ зменшення цього органа було лише на  $21,1 \text{ см}^3$ , тобто, незначним.

Залежно від часу госпіталізації нами зафіксована набрякова форма гострого панкреатиту у 44 (53,0 %) хворих основної групи і у 40 (47,1 %) хворих групи порівняння; дрібновогнищевий панкреанекроз у 32 (38,6 %) і 34 (40,0 %) хворих у основній групі і групі порівняння відповідно та у 7 (14,5 %) і 11 (12,9 %) хворих основної групи і групи порівняння. Одночасно із цим зафіксоване ускладнення за типом парапанкреатичного інфільтрату у 18 (21,7 %) і 19 (22,4 %) хворих основної групи і групи порівняння відповідно. Більш тяжкі форми

захворювання спостерігалися у госпіталізованих після 24 доби маніфестації процесу.

Прогресування процесу, яке виявилось показанням до оперативного втручання у хворих основної групи не було. Летальних наслідків також не було. Поміж хворих групи порівняння оперативне втручання виконане у 11 (12,9 %) з летальним наслідком у 2 (2,4 %). Без оперативного втручання померло теж 2 (2,4 %) хворих із цієї групи. Всього померло 4 (4,8 %) хворих групи порівняння.

Отже, вплив ЛТ антибактеріальної терапії на перебіг запалення у підшлунковій залозі та парапанкреатичній клітковині, вплив на імунну систему та її органи, попередження прогресування та вплив на операційний і післяопераційний періоди є об'єктивними свідками позитивної альтернативності ЛТ антибактеріальної терапії до стандартної при лікуванні гострого панкреатиту.

**Ключові слова.** гострий панкреатит, антибактеріальна терапія, сучасні технології, діагностика, проблеми.

## SUMMARY

Al Yamani Nawras Jamal Ali Peculiarities of Antibiotic Therapy of Acute Pancreatitis - Classification Scientific Work with Manuscript Rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 - "Medicine". – Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, 2023.

Sumy State University, 2023.

A continuous increasing of the acute pancreatitis incidence, especially its severe forms, including destructive purulent diseases of the pancreas, is observed in recent years (V. V. Vashchuk, V. P. Andryushchenko, 2020). In the structure of the abdominal cavity urgent diseases, acute pancreatitis accounts for 7–14 % (V.P. Andryushchenko, 2010; O.I. Dronov, 2008).

The pathogenesis of acute pancreatitis is very complex, which gives reasons for different attitudes towards the disease. The complex pathogenesis causes the diverse course of the disease, which leads to various manifestations of the clinical picture in a significant number of patients. At the same time, it causes the late patients' visits for medical care and, as a result, the development of "local" and general complications.

Disorders of microcirculation in the pancreatic gland, disturbances of rheology with sludge formation and microthrombosis, releasing of pancreatic gland enzymes (proteolytic, lipolytic, glycolytic, and etc.) into the perivasal space leads to massive enzymatic damage of pancreatic gland and surrounding parenchyma and is accompanied with necrosis of these tissues, which "provokes" an microorganisms contamination of damaged zones from around organs (stomach, intestines). Contamination of necrotic areas occurs during the first three weeks. According to V.F. Sayenko (2001), the frequency of pancreatic necrotic zones infection is in the range of 37–79 %. What does this term depend on? – It is hard to say. Maybe it is possible by accompanying pathological processes and inhibition of immunity processes. The further course of the disease depends on the level of immunity and the development of complications, including abscessing of the gland and around spaces, and development of sepsis and multiple organ failure, which leads to irreversible consequences (A.A. Shalymov, M.E. Nychitaylo, A.N. Lytvynenko, 2006). The purulent complications in 20–72 % of patients, and according to some authors in 85,7 %, are fatally (I.I. Teslyuk, 2013; V.V. Boyko, 2021). Disability is recorded in 15–30 % of patients.

Since infectious complications remain the leading factor in the dynamics of acute pancreatitis, most authors prescribe antibacterial agents for treatment of acute pancreatitis. However, opinions about the term of their application are different. So, until the end of the last century, it was mandatory to prescribe antibiotics from the very beginning of the disease. But they mean it as "from the hospitalization of person to the hospital". It is understood that the patient could be hospitalized both on the first day of the disease manifestation, and at the end of the first week of it. It is well known that the results of treatment in such cases can be significantly different, because with an



increasing of pancreatic necrosis area, the probability of infection significantly increases too, and with it - the negative results of treatment.

At the same time, it was proven that the early appointment of antibiotics reduced the frequency of sepsis in pancreatic necrosis from 30,3% to 12,2%, and the frequency of purulent complications from 48,5% to 14,6%, but the mortality rate did not significantly decrease.

The same applies the using of operative interventions. The frequency of mortality after early surgical interventions did not significantly affect the course of the inflammatory process. Patients after early surgical interventions still died from purulent complications, as did those patients who «were not undergoing surgical interventions before possible complications...»

Therefore, the consequences of early antibiotic prescribing and delayed treatment are not reliably different. The same was observed after early operative interventions and after postponed ones. What is the reason for this state of affairs? And what has to be done to improve care for patients with acute pancreatitis? First of all, it seems to prevent from infection. But what is a way? And where were infectious agents located before pancreatic necrosis had started? And why did it "move" from the intestine and stomach into the pancreatic gland and parapancreatic tissue?

Today, the resistance of microflora to antibacterial drugs continues to grow with an unprecedented tempo. It especially applies to nosocomial infection, which is resistant to a number of antibiotics in most patients. The stay of patients or injured people in a hospital during more than 10 days increases their microbial contamination by 50%. What is the cause of this state of affairs and what has to be done for correcting the situation? Let's start from the end. It is possible to improve the effectiveness of antibacterial therapy by increasing the dose of the antibacterial medicines, but the pharmacopoeia does not allow this. Other: to combine several antibacterial medicines? – What are the measures to prevent from toxic and allergic manifestations? They are difficult to be predicted, and are even more difficult to be eliminated as complications.

According to our version, the reason for all failures of antibacterial therapy lies in something else. Of course, it is practically impossible to achieve the appropriate

concentration of the antibiotic against the background of resistance in the area of the pancreas (since we are talking about acute pancreatitis in particular), since the medicine administered in the traditional way is «distributed» throughout the entire volume of blood, the circulating mass of which reaches 3,000–4,000 cm<sup>3</sup> at any given moment, the length of the vascular bed exceeds 100,000 km, and the number of vessels exceeds 100 billion. That's why only a little bit of the antibiotic will get the place we need, but no more.

It is known that each part of the human body has its own «protection sector», which includes lymphatic vessels together with lymph nodes. This loco-regional complex is constantly monitoring and fighting for the homeostasis of the zone or organ «fixed to it». The entire lymphatic system is interconnected and mutually integrated. That's why changes in any sector cause changes in cellular and humoral immunity, as well as in the enzymatic system, which we will illustrate with data obtained in the experiment and in the clinical research.

An experimental study was conducted by us with mature males of the Chinchilla breed. Antibacterial medicines (ceftriaxone) were administered using loco-regionally lymphotropic method in combination with pathogenic agents and lymphostimulating medicines. It was proven that the maximum inhibitory effect of the medicines accumulates in the pancreas, stomach and liver when it is administered paravertebrally into the soft tissues in the area of VIII-IX thoracic vertebrae (practically at the level of the angles of the shoulders). The inhibitory effect of the medicines 1 hour after administration was at the level of 70 % of the pure medicine action, and after 2 hours its effect increased to 90 %. While after traditional intramuscular administration, the medicine in the inhibitory dose was not detected in these organs and in the parapancreatic zone (tissues). In our previous study after intravenous administration, the medicine was detected in the vermiform process at 70% of the control dose, and after 2 hours its amount dropped to subclinical levels.

With the consent of the patients, acute pancreatitis was treated in 83 patients of the main group. The comparison group consisted of 85 people, not significantly

different in quantitative terms ( $p>0,05$ ), which became the basis for comparing the obtained results.

Increasing of all parts of the pancreas was established by ultrasound in patients of the main group and the comparison group, which is explained by its swelling. However, under the influence of lymphotropic therapy, the reduction was so significant that the pain syndrome almost disappeared on the second day, while it lasted up to 4–5 days in patients of the comparison group. The volume of the spleen in patients of the main group decreased to the normal size, while in the comparison group decreasing was very insignificant.

With delayed hospitalization, the leukocyte intoxication index (LII) in patients of the main group decreased almost to the normal indicator, and in patients of the comparison group, it underwent very minor changes.

MOD LII and GII in patients of the main group decreased significantly, while in patients of the comparison group - insignificantly.

The total number of leukocytes decreased by  $7,2 \times 10^9/l$ , and the patients of the comparison group by  $2,9 \times 10^9/l$  ( $p<0.001$ ), which is 2,5 times more in favor of lymphotropic therapy.

53,1% and 71,1% reduction in SZE in the first and second subgroups of the main group compared to a slight decrease in the comparison group (15,8% and 14,3%), respectively, in the first and second subgroups, indicating a predominant effect of lymphotropic therapy on the immune status of patients with acute pancreatitis.

The level of CD–3 and CD–4 increased under the influence of lymphotropic therapy, and the level of CD–8 decreased. The effect on these indicators in patients of the comparison group was much smaller and, accordingly, unreliable. A similar effect of lymphotropic therapy occurred on VLG.

The reduction of CRP data under the influence of lymphotropic therapy was greater by 5,3 times ( $p<0,001$ ), and the level of amylase decreased up to 60 %, while under the influence of standard antibacterial therapy - up to 30 %.

Along with the effect of lymphotropic therapy on immune parameters, there was decreasing of the pancreatic gland volume, to 8,0 mm – 10,0 mm and 7,8 mm

(head, body and tail, respectively), while the effect of standard antibacterial therapy was much smaller. The reduction of these gland sizes detected the positive course of the process (reduction of pain syndrome, radiation of pain, flatulence) earlier and more effectively than with standard antibacterial therapy.

In parallel with this, there was decreasing of the spleen volume under the influence of lymphotropic therapy from  $457,5 \pm 273,3 \text{ cm}^3$  to a normal value of  $242,7 \pm 115 \text{ cm}^3$  (volume in volunteers), namely: decreasing was  $214,8 \text{ cm}^3$ , while under the influence of standard antibacterial therapy the reduction of this organ was only  $21,1 \text{ cm}^3$ , i.e. insignificant.

Depending on the time of hospitalization, we recorded the edematous form of acute pancreatitis in 44 (53,0%) patients of the main group and in 40 (47,1%) patients of the comparison group; small focal pancreatic necrosis in 32 (38,6%) and 34 (40,0%) patients in the main group and the comparison group, respectively. At the same time, a complication by the type of parapancreatic mass was recorded in 18 (21,7%) and 19 (22,4%) patients of the main group and the comparison group, respectively. More severe forms of the disease were observed in hospitalized patients after 24 days of the process manifestation.

Progression of the process observed in patients of the main group due to surgical intervention. There were no fatal outcomes. Among patients of the comparison group, surgical intervention was performed in 11 (12,9%) persons with a fatal in 2 (2,4%) 2 (2,4%) patients from this group also died without surgery. Totally 4 (4,8%) patients in the comparison group died.

Therefore, the effect of lymphotropic antibacterial therapy on the course of inflammation of the pancreas and parapancreatic tissue, the effect on the immune system and its organs, the prevention from progression and the effect on the operative and postoperative periods are objective evidence of the positive alternative of lymphotropic antibacterial therapy according to the standard one in the treatment of acute pancreatitis.

**Keywords:** acute pancreatitis, antibacterial therapy, modern technologies, diagnostics, problems.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Дужий ІД, Наврас АЯ, Юрченко АВ, Шевченко ЮЮ, Гнатенко ІА. Гострий панкреатит як маніфестуючий синдром при оперізувальному лишаї. Харківська хірургічна школа. 2019. № 3–4 (96–97). С. 112–115.
2. Дужий ІД, Аль Ямані Наврас Джамал Алі, Кравець ОВ, П'ятикоп ГІ, Мисловський ІА. Перспективи лімфотропної антибіотикотерапії при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. 2020. 87(3–4). С. 18–21. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.3-4.18.
3. Дужий ІД, Кравець ОВ, П'ятикоп ГІ, Аль Ямані НД, Мисловський ІА, Шевченко ВП. Спосіб лікування хворих на гостре запалення підшлункової залози. Патент України на корисну модель №144898 U, МПК (2020.01), А61В 17/00, А61К 31/00, А61Р 31/00. заявник та патентовласник Сумський держ. ун-т. - u202004207; заявл. 09.07.2020; опубл. 26.10.2020, бюл. № 20.
4. Дужий ІД, Кравець ОВ, П'ятикоп ГІ, Аль Ямані НД, Мисловський ІА. Спосіб визначення накопичення антибіотика у підшлунковій залозі. Патент України на корисну модель № 144899 U Україна, МПК G01N 33/569 (2006.01). заявник та патентовласник Сумський держ. ун-т. - u202004208; заявл. 09.07.2020; опубл. 26.10.2020, бюл. № 20.
5. Дужий ІД, Кравець ОВ, П'ятикоп ГІ, Аль Ямані НД, Мисловський ІА. Спосіб підведення антибіотиків до підшлункової залози. Патент України на корисну модель № Пат. 145026 U Україна, МПК (2006), А61В 17/34 (2006.01), А61Р 31/00. заявник та патентовласник Сумський держ. ун-т. - u202004212; заявл. 09.07.2020; опубл. 10.11.2020, бюл. № 21.
6. Дужий ІД., Шимко ВВ., Аль Ямані Наврас Джамал Алі, П'ятикоп ГІ. Нові можливості антибіотикотерапії при лікуванні і профілактиці інфікованого гострого панкреатиту. Харківська хірургічна школа. – № 4 (109). – 2021. – С. 14–19. Науково-практична конференція молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії, м. Харків, 2021 р.» DOI:<https://doi.org/10.37699/2308-7005.4.2021.03>.

7. Duzhiy ID, Shimko VV, Pyatikop NI, Al Yamani ND. The first experience of lymphotropic antibacterial therapy for acute pancreatitis. EUMJ, 2021;9(2):124-128. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\):124-128](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):124-128).

8. Дужий ІД, Шимко ВВ, П'ятикоп ГІ, Кононенко МГ, Олещенко ГП, Аль Ямані Наврас Джамал Алі. Особливості лімфотропної терапії при бойовій травмі органів черевної порожнини (клініко-експериментальне дослідження). Клінічна хірургія. 2021. № 11–12. С. 75-79. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.11-12.75>

9. Дужий ІД, Шимко ВВ, П'ятикоп ГІ, Аль Ямані Наврас Джамал Алі, Кобилецький СМ. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір від 20.04.2022 р. № 375. Можливості профілактичного і лікувального застосування антибіотиків при гострому панкреатиті. Авторський твір. – № 6544; заявл. 24.05.22; опубл. 30.05.22, Бюл. № 71.

10. Дужий ИД, Мельник ВП, Олещенко ГП, Хижня ЯВ, Сытник АЛ, Аль Ямані Наврас Джамал Алі., Симоненко ИА. Место лимфотропной антибактериальной терапии при лечении туберкулезного плеврита. Azerbaijan Medical Journal. ATJ, 2022, №4, 43-48. DOI: 10.34921/amj.2022.4.007.

## ЗМІСТ

<b>СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....</b>	<b>17</b>
<b>ВСТУП .....</b>	<b>18-22</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....</b>	<b>23-48</b>
1.1 Визначення поняття гострий панкреатит .....	23
1.2 Частота захворюваності у світі та в Україні .....	23
1.3 Причини гострого панкреатиту (етіологія) .....	25
1.4 Патогенез гострого панкреатиту .....	29
1.5 Класифікація гострого панкреатиту .....	33
1.6 Ускладнення гострого панкреатиту .....	34
1.7 Особливості антибактеріальної терапії ГП .....	38
1.8 Ускладнення панкреонекрозу .....	40
1.9 Лікування гострого панкреатиту .....	41
1.10 Особливості антибактеріальної терапії при гострому панкреатиті .....	45
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>49-65</b>
2.1 Загальна характеристика груп хворих .....	49
2.2 Місце проживання і термін госпіталізації хворих обох груп	49
2.3 Особливості клінічного обстеження хворих .....	51
2.4 Особливості об'єктивного обстеження хворих .....	52
2.5 Особливості клінічних лабораторних досліджень .....	53
2.6 Спеціальні методи дослідження .....	57
2.7 Експериментальне дослідження «Спосіб введення антибактеріальних препаратів в організм дослідних тварин» ...	61
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ .....</b>	<b>66-80</b>
3.1 Особливості експериментального дослідження .....	66
3.2 Результати експериментального дослідження раціонального застосування антибіотиків .....	74
<b>РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ .....</b>	<b>81-113</b>

4.1 Епідеміологічна характеристика досліджених груп хворих	81
4.2 Ризики захворювання .....	84
4.3 Клінічна характеристика хворих при госпіталізації .....	85
4.4 Особливості об'єктивних даних при госпіталізації хворих .	86
4.5 Супутні захворювання у обстежених хворих обох груп .....	88
4.6 Результати клінічних лабораторних досліджень .....	90
4.7 Біохімічні дослідження крові у хворих на гострий панкреатит і наслідки лікування .....	92
4.8 Особливості клінічного перебігу захворювання і стану інтоксикації залежно від терміну госпіталізації .....	94
4.9 Влив антибактеріальної терапії на стан клітинного імунітету .....	99
4.10 Вплив антибактеріальної терапії на деякі макроскопічні зміни .....	101
4.11 Вплив антибіотикотерапії на специфічні ферментативні зміни .....	105
4.12 Особливості клінічного перебігу гострого панкреатиту під впливом антибактеріальної терапії .....	107
<b>РОЗДІЛ 5 БЛИЗЬКІ І ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ АНТИБЕКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ .....</b>	<b>113-120</b>
<b>РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....</b>	<b>121-135</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>136-137</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>	<b>138</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>139-161</b>
<b>ДОДАТКИ .....</b>	<b>162</b>



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБ – антибіотики

АБТ – антибактеріальна терапія

БЛРС – бета-лактамаза розширеного спектру

ВГЛ – великі гранулярні лімфоцити

ВРІТ – відділення реанімації та інтенсивної терапії

ГП – гострий панкреатит

ГПБЗ – гепатопанкреатобіліарна зона

ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба

ЗК – заочеревинна клітковина

ІПН – інфікований панкреонекроз

КТ – комп'ютерна томографія

ЛТТ – лімфотропна терапія

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НЕ – нейтрофільна еластаза

ПА – панкреатичний абсцес

ПЗ – підшлункова залоза

ПОН – поліорганна недостатність

ПН – панкреанекроз

САТ – стандартна антибактеріальна терапії

СПОН – синдром поліорганної недостатності

ССЗВ – синдром системної запальної відповіді

ШКТ – шлунково-кишкового тракту

УЗД – ультразвукова діагностика

ФГДС – фіброгастродуоденоскопія

APCWWG – Acute Pancreatitis Classification Working Group

IAP – International Association of Pancreatology

## ВСТУП

### Актуальність проблеми

В останні 20–30 років найбільш поширеним гострим захворюванням черевної порожнини залишається гострий панкреатит, який у структурі цих захворювань становить 7–14 %, а панкреанекроз досягає 15–51 %. Загальновідомо, що інфікування паренхіми залози відбувається головним чином протягом перших 3-х тижнів. Тож коли починати антибактеріальну терапію? Чекати 3 тижнів, щоб бути упевненим у «завантаженні» залози патогенною мікрофлорою? Але ж за більшістю авторів встановлено, що панкреанекроз розвивається у перші 24 год у 46 % хворих, протягом 48 год – у 70 %, протягом 72 год – у 97 %, а протягом 96 год – у 100 % досліджених (М. Ничитайло, 2013; В. Бойко, 2015). У патогенезі захворювання провідну ланку займають ферментативні зміни, які сприяють інфікуванню паренхіми залози і оточуючих її органів і тканин, яка може досягати 37–79 % (Саєнко, В.М. Копчак, 2015; М.Ю. Ничитайло, 2013).

З огляду на наведене ГП є найскладнішим і прогностично несприятливим захворюванням, яке може закінчуватися захворюванням у 87 % хворих несприятливо. Захворюваність на ГП в останні десятиліття має тенденцію до поширення. Так, за даними Американської і Всесвітньої асоціації панкреатологів (Маямі, 31.10.13 р.) ГП трапляється з частотою 13–45 хворих на 10 тис. населення. Головне при цьому, що приблизно 270 тис. хворих потребують стаціонарного лікування. Летальність досягає 30 %. Фінансові витрати на лікування ГП досягають 2,5 більйона доларів, а за іншими джерелами – навіть 5 більйонів доларів.

З огляду на те, що хворіють частіше особи працездатного віку, відсторонення їх від виробничого процесу негативно відбивається на суспільному житті і соціальному положенні захворівших. Особливо непокоїть високий рівень летальності, яка, незважаючи на застосування антибіотиків останніх поколінь не лише не має тенденції до зменшення і нерідко досягає

85,7 %, що обґрунтовує актуальність проблеми у клінічному плані, навчальному і науковому.

#### **Завдання дослідження**

- 1) Уточнити ризики і причини захворювання на гострий панкреатит у нашому регіоні.
- 2) Уточнити місце протеолітичної системи (на прикладі еластази) в патогенезі гострого панкреатиту.
- 3) Провести експериментальне дослідження по адресному накопиченню цефтріаксону у деяких внутрішніх органах і підшлунковій залозі.
- 4) Вивчити вплив лімфотропного способу введення антибіотика цефтріаксона на клітинний і гуморальний імунітет.
- 5) Вивчити вплив ЛТ антибактеріальної терапії на вміст нейтрофільної еластази крові у хворих на гострий панкреатит.
- 6) Порівняти ефективність ЛТ і стандартного способів антибактеріальної терапії на перебіг гострого панкреатиту при даній госпіталізації.
- 7) Вивчити віддалені наслідки ЛТ антибактеріальної терапії у хворих на гострий панкреатит.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана у відповідності із науковою тематикою кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету і є частиною комплексної науково-дослідної роботи «Вивчення стану здоров'я дитячого та дорослого населення Сумської області в умовах впливу соціальних, економічних та екологічних факторів», державний реєстраційний № 0111U002098. Тема дисертації затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол № 12 від 22 травня 2019 р.).

**Мета дослідження** Вивчити особливості накопичення антибіотиків (цефтріаксона) у деяких органах черевної порожнини, у т.ч. й у підшлунковій залозі після локо-регіонального лімфотропного його введення та уточнити

клінічні особливості застосування антибіотика при гострому панкреатиті з метою збільшення ефективності лікування хворих та на віддалені результати.

**Об'єкт дослідження** Хворі на гострий панкреатит; кролі чоловічої статі віком 3,4–4 міс.

**Предмет дослідження** Накопичення антибіотика цефтріаксона у органах черевної порожнини; особливості лімфотропного способу підведення цефтріаксона до підшлункової залози при лікуванні гострого панкреатиту.

**Методи дослідження** Експериментальне дослідження: локо-регіональне лімфотропне введення цефтріаксона кролям породи Шиншила відповідно до локо-регіонального лімфатичного «забезпечення» деяких внутрішніх органів (сліпа кишка, тонка кишка, S-подібна кишка, очеревина, шлунок, підшлункова залоза, парієтальна очеревина); після виведення тварин із експерименту взяття біоптатів зазначених органів, виготовлення з них гомогенатів і внесення на агар-агар, на якому вирощувалася культура *E.coli*; через добу визначали зону затримки росту лабораторної мікробної культури, що свідчило за наявність у цій зоні антибіотика.

При проведенні клінічної частини досліджу застосовували загальноклінічні дослідження крові, сечі; біохімічні дослідження з вивченням вмісту білків, С-реактивного білка, трансаміназ, амілази, еластази, імуноглобулінів, Т-хелперів та Т-супресорів, визначити вплив на імунну систему та на розміри підшлункової залози і селезінку.

Застосовували апаратні дослідження: УЗД, рентгенологічне, СКТ.

**Наукова новизна отриманих результатів** Вперше системно вивчено накопичення антибіотика у внутрішніх органах піддослідних тварин після локо-регіонального лімфотропного його введення шляхом візуального встановлення зон затримки росту лабораторної мікробної культури у мм.

Вивчена лікувальна ефективність лімфотропного способу введення антибіотика при гострому панкреатиті і вплив цього способу на різні ланки імунітету та на рівень еластази, як одного із чинників патогенезу гострого панкреатиту і на зміну об'ємів підшлункової залози та селезінки.

Обґрунтована доцільність ЛТТ та особливості її впливу на імунну систему через показники лейкоцитарного і гематологічного індексів інтоксикації; обґрунтована доцільність ЛТТ через вплив на гуморальні і клітинні чинники імунітету; доведена доцільність ЛТТ через вплив на нейтрофільну еластазу.

Доведено вплив ЛТТ на віддалені наслідки і на профілактику загострень у реконвалесцентів після гострого панкреатиту.

**Особистий внесок здобувача** Сумісно з науковим керівником дисертант вибрав тему дослідження, яка найбільше відповідала його уподобанням. Після самостійного вивчення джерел існуючої літератури провів інформаційно-патентний пошук, визначив мету і сформулював завдання дослідження. Приймав участь у проведенні лабораторних досліджень на тваринах. Вивчив архівний матеріал, який увійшов у другу групу досліджених хворих – групу порівняння. Підготував матеріали для отримання Патентів України на корисну модель. Зробив висновки та статистичне обчислення і написав усі розділи дисертації.

**Апробація результатів дисертаційного дослідження** Основні матеріали дисертаційного дослідження доповідались на засіданнях Сумського осередку асоціації хірургів України у 2021, 2022 рр. Результати досліджень були обговорені на підсумкових конференціях хірургів Сумщини у 2021 і 2022 рр. Тези дисертаційного дослідження доповідалися на конференціях молодих учених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії», м. Харків, 11.06.2021 р., «Підсумкова конференція хірургів Сумщини у грудні 2021 р. і листопад 2022 р.».

**Практичне значення одержаних результатів** Раннє застосування лімфотропної антибіотикотерапії при гострому панкреатиті сприяє профілактиці панкреанекрозу, особливо його великовогнищевих форм, сприяє попередженню інфікування панкреанекрозу і розвитку його ускладнень, що попереджає поширення ферментативного некрозу, який веде на тлі інфікування до поліорганної недостатності.

**Публікації** Результати дисертаційної роботи опубліковано у 10 працях: 6 статей у наукових виданнях (з них 1 у журналах, які індексуються НМБД Scopus, та 5 – у фахових виданнях України), 3 патенти на корисну модель, 1 авторський твір.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 166 сторінках комп'ютерного тексту і складається з вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел. Робота містить 9 рисунків, 18 таблиць, список використаних джерел зі 197 найменувань (34 кирилицею і 163 латиницею).

## РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Визначення поняття гострий панкреатит

За визначенням, прийнятим на Міжнародному симпозиумі з гострого панкреатиту (ГП) в Атланті у 1992 р. і доповненому на ІХ Всеросійському з'їзді хірургів у Волгограді у 2000 р., гостре запалення підшлункової залози – гострий панкреатит – це поліетіологічне захворювання деструктивно-запального характеру, що виникає в процесі аутоферментативного некробіозу, та ендогенного інфікування, яке втягує у процес навколишні тканини заочеревинного простору, комплекс систем позаочеревинної локалізації та черевної порожнини. Патоморфологічні зміни у залозі перебігають у вигляді набряку залози аж до розвитку панкреанекрозу. Поширеність процесу буває осередковою, субтотальною і тотальною.

Деструктивні зміни підшлункової залози частіше є однорідними за патогенезом, але проходять послідовні етапи морфологічної еволюції [64].

### 1.2 Частота захворюваності у світі та в Україні

Поміж усіх гострих хірургічних захворювань панкреатит є одним із найбільш тяжких. Це можна підтвердити статистикою: 10–46 випадків на 100 тис. населення в рік (J. Mayerle, 2004) [132]. Поміж захворювань підшлункової залози 15-20% носить деструктивний характер. При некротизуючому панкреатиті рівень смертності становить 12% – 35% [52].

Захворюваність на гострий панкреатит (ГП) має виражену концепцію до зростання. Доказом цього є кількість випадків на 100,000 населення (від 4,9 до 73,4) в усьому світі. F.Y. Karakayali, (2014); S. Manigala, (2016) вважають, що захворюваність на ГП є надзвичайно поширеною і такою, що веде до значних фізичних і фінансових втрат [112].

В Україні поміж хронічних і гострих хірургічних захворювань в останні роки спостерігається неухильне зростання поширеності хвороб підшлункової залози, які є важливою медико-соціальною проблемою держави з істотним впливом на економіку, здоров'я і якість життя окремих індивідуумів та їх сімей у зв'язку з тимчасовою непрацездатністю, інвалідизацією хворих і значною летальністю від гострого панкреатиту [3].

Захворюваність на гострий панкреатит в Україні коливається у межах 36-40 випадків на 100.000 населення. У 15-25% випадків гострий панкреатит носить деструктивний характер і супроводжується різними ускладненнями, які є основною причиною летального результату [135].

У зв'язку з цим захворювання ПЗ вважають важливою соціальною та економічною проблемою. Епідеміологічні, клінічні та патологоанатомічні дослідження свідчать про те, що за останні 30 років у світі зафіксоване більш ніж дворазове збільшення числа хворих на гострий і хронічний панкреатит (ХП). У даний час показник захворюваності на гострий панкреатит у Європі коливається у межах 5,0 – 26,4, на 100 тис. населення. Найбільший показник має місце у Фінляндії – 73,4 випадки на 100 тис. населення (J. Fagenholz, 2007) [84].

Показник захворюваності на панкреатит у різних країнах залежить від переважання того чи іншого етіологічного фактора і вибору лікарських засобів. Так, у США ГП частіше буває зловживанням алкоголю та прийомом знеболювальних засобів. [132].

Алкогольна етіологія ГП частіше трапляється у осіб чоловічої статі, а біліарний, гіперліпідемічний та ідіопатичний ГП частіше спостерігається у осіб жіночої статі. Раніше хронічне захворювання частіше реєструвалося у віці понад 50 років, а в теперешній час у розвинених країнах це захворювання помітно «помолодшало» – середній вік захворюваності знизився від 50 до 39 років. До 30% збільшилася частка хворих жіночої статі. До факторів ризику розвитку панкреатиту відносять склад питної води [59].

Встановлено, що в Україні за 2006-2013 рр. показник поширеності хвороб ПЗ на 100 тис. дорослого населення збільшився на 56,8 %. Показники



госпіталізації при ГП зросли на 11,6%, а при хронічному перебігу хвороби на 30,2 %. Показник пізньої госпіталізації склав 37–40 %, з чим автори пов'язують післяопераційну летальність, рівень якої при ГП знаходиться у межах 14,0–10,8 % [14].

За [5], які вивчили статистичні дані по захворюваності на панкреатит за останні 20-30 років, гострий панкреатит є однією з тяжких і невирішених проблем. Захворюваність має виражену тенденцію до збільшення і займає третє місце поміж усіх гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини, поступаючись лише апендициту і холециститу.

Внаслідок інфікування зони панкреонекрозу і сепсису захворювання супроводжується великою кількістю летальних випадків (70% – 80%) – [3, 132].

У світі проведено мало досліджень, що стосуються ефективності антибіотикопрофілактики панкреатичного сепсису. Внаслідок цього хворим на гострий панкреатит призначають класичну схему – антибіотики.

### **1.3 Причини гострого панкреатиту**

За даними різних авторів етіологічний фактор виявляється у 75 - 80% хворих на гострий панкреатит, а у 20 – 25% встановлюється «ідіопатичний» панкреатит, що зумовлено можливостями діагностичного пошуку (P. Rey, 2004; S. Berthier, 2005; J.A. Mier). Наведені автори відзначають у розвитку запалення підшлункової залози понад 140 причин. [55, 133, 149].

G. Kokosis, 2014; Y. Mallédant, 2015; S. Pongprasobchai, 2017 вважають однією з основних причин, які сприяють розвитку гострого панкреатиту у чоловіків зловживання алкоголем (25 – 35%). Основною причиною ГП у осіб жіночої статі залишається жовчнокам'яна хвороба (40 – 70%) [114, 122, 143]. (M. Vujasinovic, 2015; K. Koresky, 2017) виявили, що нерідко причиною гострого панкреатиту може бути виразкова хвороба шлунку і 12-палої кишки, які супроводжуються пенетрацією гастродуоденальної виразки у залозу, механічна травма залози у тому числі операційна, харчова алергія, паразити (аскариди), гіпаратиреоз, вірусні інфекції, вірсунголітіаз, хіміотерапія, тканинна ішемія,

атеросклеротичне ураження судин. Сприяють розвитку панкреатиту ожиріння [115, 185].

Зловживання жирною і гострою їжею вважаються фактором ризику. Встановлено тенденція до сезонності захворюваності. Частіші випадки хвороби проявляються у зимові місяці, а зменшення кількості хворих, особливо на деструктивні форми – у літній період. Наведене зумовлюється характером харчування, оскільки влітку вживається більше свіжих фруктів і овочів та значно зменшується кількість м'яса і жирної їжі.

За (С. Mariette, 2007; А.С. Marçal, 2013) гострий біліарний панкреатит трапляється у 45 % хворих, основним чинником яких буває ураження позапечінкових жовчних шляхів [127, 128]. Т. Rabenstein (2002) основною причиною розвитку захворювання вважають порушення відтоку панкреатичного секрету, що веде до біліарної гіпертензії у 25 – 49 % [146]. На цьому також наголошують К. Truninger (2001), V.M. dos Santos (2002), F. Fein (2007), Н. Sha (2008), G. Tautermann (2001), А. Guirat (2009), W. Douira (2011) [86, 78, 94, 155, 161, 174, 177].

Виникнення первинного біліарного панкреатиту пов'язують із холедохолітазом та дисфункцією сфінктера Одді. Інші автори (S. Etienne, 2002; К. Slim, 2003;) вважають ризиком розвитку ГП міграцію дрібних і дуже дрібних мікролітів (розміром до 4 мм) – [83, 168]. Наявність конкрементів у жовчному міхурі менших за 5 мм у діаметрі збільшує ризик розвитку панкреатиту у 4 рази (J.F Sledzianowski, 2004; М.Є Ничитайло, 2007; А.Є. Борисов, 2009) – [18, 116].

Одним з факторів захворювання на ГП А.С. Marçal (2004), А.С. Marçal (2013) вважають, хронічний алкоголізм і вживання алкогольної продукції низької якості [127, 176]. Такої ж думки, V. Phillip (2011), С. Dauphine (2005), J. Sand (2007) [72, 142, 154].

М. Legrand (2007), М. Tavernier (2008), С. Fogueu (2013) відзначили більшу кількість захворювань на алкогольний панкреатит у чоловіків (88,5%). У цих осіб частіше трапляється постнекротичні ускладнення (49,4%) типу кіст (53,5%), а

також кальциноз підшлункової залози у поєднанні з цукровим діабетом (16,3%), цукровий діабет (12%), псевдотуморозні зміни залози (14%) [72].

A. Andriulli, (2001), Zhang X. (2008) вважають однією з причин захворювання на ГП травматичні ушкодження підшлункової залози, які трапляються від 1 до 8% всіх травм органів черевної порожнини [38, 195]. Інші автори (A. Duval, 2008) відзначають, що за останні роки у складі травм залози збільшилась кількість відкритих пошкоджень до 70 %. [81].

M.A. Gomez (2004), виявили, що більшість поранень підшлункової залози носять поєднаний характер з огляду на специфіку анатомічної локалізації. Більша частка пошкоджень ПЗ спостерігається в ділянці тіла залози і становить 45 %; на зону хвоста припадає 30 %, на зону голівки – 25% всіх травм. C. Arvieux (2005); M. Faroudy (2006) вважають основною причиною травми підшлункової залози сильний удар у верхню частину живота, що трапляється у 1/3 всіх постраждалих [42, 85].

Наступним етіологічним травматичним фактором бувають колото-різані рани, частка яких збільшилося за останні роки. Особливо важкими вважаються вогнепальні поранення залози.

S. Antoun (2003), S. Agoumi (2006), J.L. Frossard (2008) дослідили, що післяопераційний, аутоімунний і спадковий панкреатит складають близько 15% [35, 39, 91]. Інші автори Б.М. Даценко (2004); L. Neyries (2005); E. Lams (2006); M. Boutbaoucht (2012) відзначають важливість у розвитку захворювання: гіпертригліцеридемії, токсичність лікарських препаратів, проведення ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії, гіперкальціємії, інфекції, ішемії та спадкові чинники [6, 61, 99, 116].

S.T. Amann (2001); A. Essomba (2006) відповідно до класифікації TIGAR-O виділяють аутоімунний еозинофільний панкреатит в окрему нозологічну групу [37, 82]. Його патогенез зумовлений наявністю аутоантитіл до панкреатоцитів, що викликає дифузне збільшення підшлункової залози. T. Vitry (2008); B. Gatta (2009) відмічають, що аутоімунний панкреатит трапляється не часто, близько 0,71 на 100 000 населення [92, 184]. При ускладненому перебігу ГП імітуються

пухлини підшлункової залози, що у 50% хворих призводить до оперативного втручання [50].

F. Dumont (2005); R. Baddeley (2011) хворих, які перенесли курс променевої терапії відносять до групи ризику [43, 80].

За (J.M. Chen, 2001) хронічні запальні захворювання кишечника є ймовірною причиною розвитку ідіопатичного панкреатиту у 1% випадків [70]. P. Simon (2002); X. Dray (2005); E. Masson (2007) встановили, що рідкісною етіологічною формою хронічного панкреатиту є спадковий панкреатит, викликаний мутацією у трьох генах: катіонного тріпсіногена або PRSS1 (OMIM 276000), інгібітора протеази серину типу 1 чи – SPINK1 (OMIM 167790), а також гена муковісцидозу CFTR (OMIM 602 421) [79, 130, 165]. Спадковий панкреатит можна запідозрити за початковими симптомами у дитинстві та з історії сім'ї (B. Cagnard, 2006; C. Verny, 2008) – [68, 182]. Панкреатит зі спадковим фактором має досить високий ризик розвитку раку головки підшлункової залози [113].

(A. Boutron, 2008; X.S. Lu, 2009) встановили причинно-наслідкові зв'язки між первинним гіперпаратиреозом і нападами гострого панкреатиту при ретроспективному багатоцентровому дослідженні, проведеному Асоціацією франкомовних хірургів-ендокринологів. [62, 121].

S. Sepulveda (2004); A. Leseur (2006) відзначають також випадки розвитку гострого панкреатиту при передозуванні ніотином [117, 160].

L. Schneider (2010) пов'язують патогенез гострого панкреатиту з активацією ферментів підшлункової залози і їх аутоагресією [158].

Є думка, за якою рівень життя і добробут громадян будь-якої країни можна визначити за захворюваністю на гострий панкреатит. Так, у країнах з рівнем життя нижчим за середні світові показники серед етіологічних факторів гострого панкреатиту домінують особливості харчового раціону і зловживання алкоголем. У країнах з рівнем добробуту вищим за середній і доброю економічною ситуацією поміж першопричин гострого панкреатиту основне місце належить жовчнокам'яній хворобі.

До причин альтерації підшлункової залози відносять обструкцію вивідного протока підшлункової залози і жовчного міхура, вплив токсичних і лікарських речовин, локальні та генералізовані метаболічні порушення, інфекційні та паразитарні захворювання, судинні ураження і механічні травми. Ці фактори він об'єднує у дві групи. Перша група з них призводить до гіпертензійної-протокової форми гострого панкреатиту. Друга група впливає безпосередньо на саму залозу, включаючи розвиток первинно-ацинарної форми захворювання. Таким чином можна зробити висновок, що етіологічним фактором його виникнення є жовчнокам'яна хвороба у 50% випадків, і зловживання алкоголем у 25% випадків. Справжню причину гострого панкреатиту вдається встановити у тільки 60 – 80% хворих. У інших пацієнтів діагноз визначають як «ідіопатичний» панкреатит, що ускладнює лікування і профілактику ранніх та пізніх ускладнень.

#### **1.4 Патогенез гострого панкреатиту**

Гострий панкреатит це первинно асептичне запалення демаркаційного типу, що характеризується каскадною активацією ферментів підшлункової залози і їх аутоагресією [158]. Важливим моментом у розвитку патофізіологічних і біохімічних порушень в підшлунковій залозі є зміни в мембрані панкреатоцитів, що було виявлено в процесі морфологічних досліджень. Пошкодження ацинарної мембрани викликає приплив позаклітинних іонів кальцію, які, активуючи внутрішньоклітинні протеази, пошкоджують панкреатоцити та трансмембранні шляхи, що і зумовлює внутрішньо – і позаклітинні патологічні зміни (А. Vobba, 2002; Г.В. Соколенко, 2013).

Пошкодження клітин багатьох типів сприяє аномальному підвищенню концентрації іонів кальцію, відбувається надмірна активація протеаз залежних від концентрації іонів кальцію, які руйнують ферменти в цитоплазмі. Дисфункція мітохондрій негативно впливає на ядро, що призводить до апоптозу (М. Holtmann, 2006) – [100].

Гіперстимуляція трипсину сприяє виділенню ацинарною клітиною фактора активації тромбоцитів, який є головним медіатором запалення – [102, 110].

При нормальному аеробному метаболізмі утворюються реактивні кисневмісні радикали, які в умовах запалення генеруються в аномально велику кількість. (J. Walkowiak, 2007) дослідили, що у разі зниження активності інтрацелюлярних антиоксидантів чи перевищення можливості антиоксидантного захисту у виробництві вільних радикалів, розвивається оксидативний стрес (B. Ven-Dhaou, 2013) [186]. Дія хірургічної агресії призводить до більшої інтенсивності в клітинах підшлункової залози процесів ПОЛ, активації фосфоліпідів А2 і пригнічення системи антиоксидантного захисту, що являється одним з найважливіших механізмів у патогенезі порушень ліпідного метаболізму і розвитку мембранодеструктивних явищ в органі, що викликає за собою прогресування захворювання [54].

У патогенезі гострого панкреатиту виділяють три взаємопов'язані фактори: гостру внутрішньопротокову гіпертензію, гіперсекрецію і внутрішньоканальцеву активацію панкреатичних ферментів [60, 96] Н.Н. Велигоцкій (2010) у патогенезі гострого панкреатиту виділяє дві основні фази захворювання: формування генералізованої запальної реакції протягом перших 2 тижнів від початку процесу з переважанням аутолізу і некробіозу ПЗ на тлі розвитку ферментативного асцит-перитоніту та наростаючу ендогенну інтоксикацію резорбтивного характеру, яка визначає тяжкість стану хворих (Ю.Н. Белокуров, 2000; K. Schütte, 2008) – [65, 159].

Основною причиною смерті близько 30 – 40% хворих є панкреатогенний шок і «рання» поліорганна недостатність [109].

На наступному етапі патогенезу «включається» мікробна контамінація з формуванням септичного та інфекційно-токсичного шоку і розвитком септичної поліорганної недостатності. При розвитку інфікованого панкреонекрозу після першого тижня від початку захворювання летальність зареєстрована на рівні 40 до 70% (M.S. Petrov, 2009) [141].

Встановлено, що при панкреанекрозі інфікування трапляється у 40 – 70% хворих. На першому тижні інфіковані форми некрозу спостерігають у 24% хворих, на другому – у 36% хворих, на третьому – у 71%, а на четвертому тижні – у 47% хворих. У некротичних тканинах, видалених при операції, 75% бактерій були грамнегативними [15]. За це свідчать дані М.Ю. Ничитайла [18].

Суттєва роль в патогенезі панкреанекрозу належить перфузійно-гемодинамічним порушенням, які супроводжують імунopatологічні та метаболічні зрушення (P.A. Banks, 2006; I.A. Mofleh, 2008) [37, 49]. Особлива роль належить протеолітичній та ліполітичній активності ферментів підшлункової залози та активації гемостатичної, фібринолітичної, калікреїн-кінінової і симпатико-адреналової систем.

З практичної точки зору виділяють біліарний, аліментарний, алкогольний, посттравматичний, есенціальний панкреанекрози. Найбільш часто трапляється аліментарний, біліарний і алкогольний (В.П. Потеряхін, 2013; M.G. Besselink, 2009; D.M. Booth, 2011) [21, 57, 59].

Тяжкість стану хворого зумовлює розвиток синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), органна недостатність і гемодинамічні порушення (F. Coulibaly, 2010). [72].

Найбільший ризик для життя хворого представляють ускладнення панкреанекрозу за типом панкреатогенного шоку, ферментативного чи геморагічного перитоніту, кардіоваскулярної дисфункції, токсичної енцефалопатії та тромбогеморагічні ускладнення (S. Sherman, 2009; M.T. Zhou, 2011) [165, 197].

До факторів агресії, які причетні до розвитку ГП відносять такі ферменти ПЗ як трипсин, хімотрипсин, ліпазу, фосфоліпазу А2, еластазу. Поміж активних метаболітів – брадикінін, гістамін, серотонін, які збільшують судинну проникність, порушення мікроциркуляції, набряк тканин, розвиток мікротромбозів, ішемії. Перелічене супроводжується гіпоксемією, яка веде до гіпоксії тканин, а остання – до ацидозу та ацидозу тканин.

Місцевий і загальний захист органів і систем відбувається завдяки макрофагам, мононуклеарним клітинам, нейтрофілам. Останні на тлі порушень мікроциркуляції і гіпоксії виробляють цитокіни, фактор некрозу пухлини, фактор активації тромбоцитів, простагландини, тромбоксан, лейкотрієни, оксид азоту. Перелічене у значній мірі призводить до гальмування імунного статусу [47].

Поряд із цим ферменти, що утворюються у підшлунковій залозі і парапанкреатичній клітковині, впливають на проникність стінок кишечника, що призводить до транслокації кишкової флори у підшлункову залозу і клітковину, що супроводжується розвитком абсцесів і флегмон [78].

Поєднання патологічної дії факторів агресії і дисфункції ПЗ та оточуючих органів на тлі порушення мікроциркуляції та мікробної контамінації провокує розвиток синдрому «взаємного обтяження» [78, 148].

На тлі переліченого мікробна контамінація веде до розвитку найважчої і потенційно фатальної форми ГП – інфікованого панкреанекрозу, який все частіше буває домінуючим у структурі летальності при гострому панкреатиті. Патогенез вторинної бактеріальної інфекції підшлункової залози все ще обговорюється. Патогени можуть досягати підшлункової залози гематогенним шляхом, жовчною системою, піднімаючись з дванадцятипалої кишки через головну протоку підшлункової залози та через трансмуральну міграцію товстої кишки [66].

Помилки в діагностиці ГП займають до 40% і бувають викликані труднощами достовірної діагностики панкреанекрозу, які виникають з огляду на поліморфізм клінічних синдромів. Наведене призводить до затримки інтенсивної антибактеріальної терапії, хірургічного втручання при запізній діагностиці інфекції [5, 132, 133]. З огляду на перелічене одним з актуальних питань залишається вдосконалення існуючих і пошук нових, патогенетично обґрунтованих методів діагностики інфікованого гострого панкреату з одного боку, а з іншого – вдосконалення боротьби з інфекційним компонентом ГП (С.Е. Forsmark, 2005) [89].



ІПН характеризується розмноженням і проникненням мікроорганізмів в некротизовані ділянки залози і тканин, що її оточують, у тому числі і у підшлункову залозу, які часто виявляються в заочеревинному просторі з огляду на відсутність природних анатомічних бар'єрів. Інфікований панкреанекроз розвивається у термін від трьох днів до восьми тижнів після появи перших клінічних проявів. Подібно інфікованому панкреанекрозу абсцес залози формується внаслідок інфікування некротичних тканин, проте він буває частіше обмеженим капсулою, яка утворена грануляційною тканиною і прилеглими органами. Частота інфекційних ускладнень сягає 33–47 % [46, 151].

### **1.5 Класифікація гострого панкреатиту**

Значна кількість причин, які викликають ГП та особливості патогенезу спричинили утворення численних його класифікацій [47]. Разом з тим для успішного лікування цього важкого патологічного процесу потрібна розробка уніфікованої класифікації (E.P. Dellinger, 2012; P.A. Banks, 2013) [47, 75]. У міжнародному співтоваристві хірургів-панкреатологів ведеться постійна робота над питаннями єдиної стратегії в діагностиці та лікуванні ГП.

Найбільш повною і ґрунтовною була класифікація "Атланта-92", яка заснована на виділенні внутрішньочеревних і системних ускладнень ГП з урахуванням особливостей розвитку запального і деструктивного процесів [64]. Відповідно до цієї класифікації розрізняють:

1. Гострий панкреатит:
  - а) легкий;
  - б) тяжкий.
2. Гостре накопичення рідини (у тканині підшлункової залози – її набряк і у парапанкреатической клітковині).
3. Панкреанекроз:
  - а) стерильний;
  - б) інфікований.

4. Гостра псевдокіста (панкреатична помилкова кіста.).

5. Панкреатичний абсцес.

Недоліками цієї класифікації є відсутність градації фазового перебігу панкреанекрозу і відсутність проміжних форм захворювання (середньотяжкого гострого панкреатиту). У класифікації надто узагальнена характеристика інфікованого панкреанекрозу, не врахована поширеність гнійно-некротичного процесу у заочеревинній клітковині, відсутні ускладнення панкреанекрозу за типом «септична» флегмона заочеревинного простору різної локалізації (парапанкреатичної, параколичної, паранефральної, клітковини малої миски) і бактеріальний (фібринозно-гнійний) перитоніт.

У 2007 році з ініціативи M.G. Sarr (США) була створена Міжнародна робоча група («Acute Pancreatitis Classification Working Group», APCWG), і в 2013 р. був опублікований і рекомендований до застосування текст третього перегляду класифікації ГП – 2012. (P.A. Banks, 2012; S. Tenner, J. Baillie, 2013) [47, 175].

## **1.6 Ускладнення гострого панкреатиту**

Поміж ускладнень ГП виділяють місцеві і парапанкреатичні. До місцевих ускладнень відносять:

1. Гострі рідинні скупчення.
2. Гострий панкреанекроз - стерильний / інфікований.
3. Гострий перипанкреанекроз - стерильний / інфікований.
4. Гострий відмежований панкреанекроз-стерильний / інфікований.
5. Гострий відмежований перипанкреанекроз (екстрапанкреанекроз) – стерильний / інфікований.
6. Панкреатична псевдокіста (стерильна або інфікована).

До парапанкреатичних ускладнень відносять:

1. Холецистолітіаз.
2. Холедохолітіаз.
3. Розширення позапечінкових жовчних протоків.

4. Тромбоз порталної вени.
5. Варикозне розширення вен стравоходу і шлунка.
6. Артеріальна псевдоаневризма.
7. Гідроторакс.
8. Асцит.
9. Поширення запалення на шлунок, 12-палу кишку, ободову кишку, нирку.
10. Некроз стінки ободової кишки

До морфологічних критеріїв тяжкості перебігу ГП відносять (E.J. Balthazar, 2002) [45]:

Ступінь А. Нормальний вигляд підшлункової залози-0 балів

Ступінь В. Збільшення розмірів підшлункової залози - 1 бал

Ступінь С. Ознаки запалення навколопанкреатичної клітковини-2 бали

Ступінь D. Збільшення розмірів підшлункової залози і наявність рідини в передньому паранефральному просторі-3 бали

Ступінь Е. Скупчення рідини принаймні в 2 зонах-4 бали

Поширеність некрозу <30% паренхіми ПЗ–2 бали. Ураження 30-50 % паренхіми ПЗ–4 бали. Ураження >50% паренхіми ПЗ–6 балів

Клінічними критеріями тяжкості ГП небіліарного генезу вважають: вік > 55 років, лейкоцитоз >  $16 \times 10^9$ /л, глюкоза плазми > 10 ммоль/л, ЛДГ>350 МО/л, АСТ>250 МО/л, падіння гематокриту у перші 48 годин > 10%, збільшення азоту сечовини крові до 1,8 ммоль/л, сатурація артеріальної крові <60 мм рт. ст (J. H. Ranson, 1977) [45].

У даний час загально визнаною є класифікація, запропонована на Міжнародному симпозіумі з ГП в Атланті (1992). В основі якої лежить виділення морфологічних форм захворювання, внутрішньочеревних і системних ускладнень з урахуванням характеру і поширеності некротичного ураження ПЗ і різних відділів заочеревинної клітковини, фазовий перебіг некротично-запального процесу.

Форми ГП:

1. Панкреатит набряклий (інтерстиціальний).

2. Панкреатит некротичний (панкреанекроз) стерильний.
3. Панкреатит некротичний (панкреанекроз) інфікований.
4. Панкреатичний абсцес.
5. Псевдокіста ПЗ.

Ключовими ознаками, що характеризують варіанти перебігу некротичного панкреатиту є:

- наявність інфекції;
- переважання некротичного або рідинного компонента в ураженій ПЗ і/або навколишніх тканинах. Панкреатичний некроз звичайно поєднується з некрозом парапанкреатичної жирової клітковини.

У класифікації виділяються 3 варіанти скупчень рідини при ГП. Гострі скупчення рідини виникають на ранніх стадіях розвитку ГП і відображають тяжкий перебіг захворювання. «Скупчення» у залозі, скупчення поряд ПЗ без стінок з грануляційної чи фіброзної тканин. Такі скупчення можуть мимовільно розсмоктуватися або прогресувати аж до формування кіст і абсцесів.

Гостра помилкова кіста-скупчення панкреатичної рідини, стерильної чи інфікованої, оточене стінкою зі сполучної або грануляційної тканини, що виникає після нападу ГП внаслідок руйнування панкреатичної протоки. Формування помилкової кісти триває 4 і більше тижнів від початку захворювання.

Відмежоване внутрішньочеревне скупчення гною поблизу ПЗ не містить некротичних тканин, або містить їх у незначній кількості. Абсцес ПЗ може являти собою інфіковану кісту.

Встановлено, що ІПН може бути діагностований у терміни від 3 днів до 8 тижнів після появи перших клінічних симптомів ГП [147]. За даними D.W. Rattner і співавт. (1992) інфікування тканин підшлункової залози трапляється у 2,8% випадків протягом першого тижня, у 28,8% і 39,7% хворих – протягом третього і четвертого тижнів відповідно [147]. Відзначають, що термінами інфікування і формування гнійно-некротичного парапанкреатиту буває третій тиждень і пізніше. Проте, у деяких хворих (10%) гнійні ускладнення можуть

розвиватися на другому тижні захворювання. За M.G. Besselink зі співавт. (2009) інфікування виявлено у середньому 18 % на першу добу госпіталізації, а пізніше двох тижнів з моменту госпіталізації інфікування виявлено у 82% хворих [56]. Більшість дослідників вважають, що інфікування найбільш часто (70%) трапляється від 10 до 22 днів з часу захворювання [125].

Морфогенез панкреанекрозу полягає в деструкції мембранних структур і органодів ацинарних клітин з подальшим відхиленням ферментів у інтрестиціальний простір [125].

Активация протеолітичних ферментів призводить до аутолізу тканин з розвитком некрозу і деструкції, перифокального запалення, розплавлення і секвестрації. Встановлено, що чим більш поширений панкреанекроз, тим більша ймовірність його інфікування (R. Mantke, 2013). Сприяють мікробній контамінації некротизованих тканин підшлункової залози і заочеревинної клітковини підвищений внутрішньочеревний тиск. Неконтрольований викид прозапальних медіаторів («цитокінова буря») зумовлює розвиток поліорганної недостатності і панкреатогенного шоку [77].

Інфікування зони панкреанекрозу зумовлено контамінацією мікрофлори ендогенного або екзогенного походження [125]. Екзогенний шлях інфікування включає проникнення мікроорганізмів в зони девіталізованих тканин підшлункової залози під час операції, через дренажні трубки, тампони, при проведенні черезшкірної пункції під ультразвуковим контролем. Ендогенний шлях у розвитку інфікованого панкреанекрозу відбувається шляхом транслокації кишкової мікрофлори, висхідне інфікування з жовчних шляхів дванадцятипалої кишки, лімфо – і гематогенно із сусідніх органів, уражених запальним процесом. При цьому одні автори стверджують, що джерелом інфікування є мікрофлора товстої кишки, а на думку інших провідна роль належить тонкокишковій мікрофлорі [88]. Механізм інфікування пов'язаний з порушенням бар'єрної функції кишечника при розвитку синдрому ентеральної недостатності та некротичним ураженням стінки шлунка і ободової кишки [181].

У процесі перебігу ППН може супроводжуватися поліорганною недостатністю та абдомінальним сепсисом. У більш пізні терміни, (через 3-6 тижнів) після розвитку панкреатиту розвивається панкреатогенний абсцес, що представляє собою локалізовану форму інфекції. На відміну від ППН абсцес обмежений капсулою, утвореною грануляційною тканиною і прилеглими органами. Частота летальних випадків у пацієнтів з панкреатогенним абсцесом менша, ніж у хворих з інфікованим панкреонекрозом. ПОН при абсцесі не характерна, оскільки він має капсулу [181].

Можливий розвиток флегмони на початку 3-го тижня на тлі множинних інфікованих вогнищ некрозу в заочеревинної клітковині. Флегмона не має відмежування від оточуючих тканин, що створює умови для поширення гнійного процесу в заочеревинному просторі. Це ускладнення може закінчитися сепсисом і септичним шоком. Наявність гнійно-септичних ускладнень панкреанекрозу незалежно від ступеня поліорганних порушень є абсолютним показанням до хірургічного втручання. Існують думки щодо можливості лікування інфікованого панкреатичного некрозу без хірургічного втручання, оскільки сам факт інфікування це іще не обов'язково гнійне ускладнення [125].

### **1.7 Особливості антибактеріальної терапії ГП**

Відомо, що кожний хірургічний стаціонар має «власну» мікрофлору, яка сформувалася в процесі діяльності відділень. Інфікований же панкреанекроз за рідкісним винятком відноситься до нозокоміальної інфекції, тобто інфікування виникає у стаціонарі. Інфікування вогнищ некрозу pancreas переважно зумовлене транслокацією кишкової мікрофлори і частіше є полімікробним. Лише в перший тиждень розвитку такого ускладнення існує висока ймовірність мономікробної етіології. З огляду на це мікробний пейзаж, який визначається при інфекційних ускладненнях панкреанекрозу, варіабельний. До основних збудників інфікованого панкреанекрозу відносять: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*,

Enterobacter spp, Proteus spp, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides spp, Clostridium spp. та Enterococcus [50, 53, 126, 157].

На тлі широкого застосування АБ препаратів почастишали випадки інфекції, асоційованої з множинно-резистентними грампозитивними мікроорганізмами, поміж яких оксациліностійкий Staphylococcus aureus, коагулазо-негативні стафілококи, ванкомициностійкі ентерококи, Candida spp [53, 76, 103].

Мікробний пейзаж перитоніту, що розвинувся у післяопераційний період на підшлунковій залозі, характеризується збільшенням ролі Enterococcus spp, коагулазонегативних стафілококів. Ці, переважно нозокоміальні штами, характеризуються у більшості стійкістю до АБ [57, 73, 150].

Резистентність нозокоміальних штамів представляє серйозну проблему в усьому світі. Проте достовірні дані щодо чутливості збудників інтраабдомінальних інфекцій обмежені.

Негативну динаміку зниження чутливості нозокоміальних штамів, наводять (В.В. Бойко та Ю.В. Іванова, 2015; О.У. Stetsiouk, 2003) [169]. Достатньо високу активність виявлено у цефтриаксона і ципрофлоксацина (91% чутливих штамів).

Очевидно, що проблема резистентності повинна розглядатися не лише в мікробіологічному аспекті, але й з клінічної точки зору. У дослідженні (D. Paterson і співавт., 1996, 2001) відзначено зростання неефективності терапії цефалоспоринами при бактеріемії, зумовленій *K. pneumoniae*, чутливою до препаратів *in vitro* (2-8 мг/л) [137, 138].

На підставі накопичених даних встановлено, що переважна більшість ентеробактерій, що викликають тяжкі нозокоміальні інфекції, характеризуються високою чутливістю до карбапенемів

Все частіше бактеріальна контамінація ПЗ відбувається грамнегативними бактеріями, зокрема *P. Aeruginosa*. Встановлена висока стійкість збудника, до карбапенемів. Встановлено високий рівень резистентності до цефалоспоринів (59-73%), до Амікацину – 41,6%, до ципрофлоксацину – 65%. Особливе значення надається зростанню ймовірності грибкової інфекції. Так, у спостереженні (J.J.

De Waele і співавт., 2003) гриби, у переважній більшості *Candida albicans*, були виявлені у 37% пацієнтів на ГП.

### **1.8 Ускладнення панкреанекрозу**

Основною причиною незадовільних безпосередніх результатів лікування хворих на деструктивний панкреатит є його ускладнення. На ранніх і пізніх стадіях розвитку панкреанекрозу ускладнення істотно відрізняються. Так, у фазі токсемії основною причиною несприятливих летальних наслідків буває шок і ферментна інтоксикація, при яких розвивалися порушення серцево-судинної діяльності. Одночасно виникають порушення зовнішнього дихання. Описані розлади з боку нирок. Гнійно-некротичні ускладнення супроводжуються розвитком перитоніту, абсцесів, заочеревинної флегмони, емпієм плеври, арозивних кровотеч, нориць. Перелічені ускладнення нерідко ведуть до поліорганної недостатності.

У подібних ситуаціях без застосування антибіотиків надіятися у таких хворих на виздоровлення важко, проте і воно нерідко закінчується поразкою. Інші автори причиною невдач вбачають несвоєчасне, а частіше запізніле, застосування цих препаратів.

Виділяють системні та місцеві гнійно-некротичні у перші дві доби ускладнення.

У перший тиждень захворювання трапляється панкреатогенний сепсис і розвиток дихальної, серцево-судинної, ниркової, печінкової недостатності та порушення центральної нервової системи.

Панкреатогенний сепсис на початковому етапі носить характер токсемії, при якій дихальна недостатність передуює розвитку поліорганної недостатності.

Дихальна недостатність супроводжується задишкою, ціанозом, тахікардією. Все це зумовлюється падінням оксигенації крові нижче 90%. Зниження оксигенації веде до інтерстиціального набряку легенів. Енцефалопатія може тривати від доби до тижня, що сприяє розвитку поліорганної недостатності.



Місцеві ускладнення поділяють на стерильні та інфіковані. Гостре скупчення рідини у парапанкреатичній клітковині на певному етапі може інфікуватися, що викликає ферментативний перитоніт, що вимагає антибактеріальної терапії і оперативного втручання. Вісцеральні ускладнення за типом гострих ерозій і виразок шлунково-кишкового тракту, зовнішні і внутрішні нориці, аррозивні кровотечі, тромбоз ворітної вени і її притоків вимагають ретельного аналізу і прискіпливого вивчення перебігу хвороби.

Летальність, як вже зазначалося, при ГП коливається від 4,5 % до 15 %, а при деструктивних формах – зростає до 24–60 %. Післяопераційна летальність сягає 70 % і більше, не маючи тенденції до зниження, що особливо турбує науковців і клініцистів. Що більше всього турбує, так це то, що ця тенденція пояснюється недостатністю антибактеріальної терапії, а її ефективність має тенденцію до зниження з огляду на зростаючу бактеріальну резистентність.

Перелічене викликає незадовільні результати комплексного лікування хворих на ГП. Складовими останнього залишається частота інфекційних ускладнень, яка при деструктивному панкреатиті досягає у 25-40% із частотою летальності у 40–85% оперованих [147]. Особливо турбує те, що основну групу таких пацієнтів (близько 70%) складають особи працездатного віку, 30–50 років, що підкреслює соціально-економічну значимість проблеми. Матеріальні витрати на лікування ГП у світовому масштабі досягають 2,5 бiльйона доларів щорічно (JAP/ARA, 2013).

## **1.9 Лікування гострого панкреатиту**

Інтенсивна терапія на сьогодні включає знеболення ненаркотичними анальгетиками, внутрішньом'язове чи внутрішньовенне введення спазмолітиків (дротаверин та ін.), холінолітиків. Інфузійна терапія, з метою усунення водно-електролітних розладів: 40 мл на 1 кг маси тіла хворого, форсований діурез не менше 2 мл / кг маси тіла хворого / год протягом перших 24–48 год сеансу. Застосування профілактики антибіотиками при легкій формі гострого

панкреатиту зменшує частоту септичних ускладнень. Спеціалізоване лікування включає антисекреторну терапію у перші три доби захворювання. Препаратом вибору вважається октреотид 100мкгх3р підшкірно. [44, 63, 67, 108, 179].

Сучасна терапія гострого панкреатиту має бути комплексною, включаючи препарати патогенетичної терапії, поміж яких вагому роль відіграють синтетичні препарати соматостатин, інгібітори протеолітичних ферментів, антагоністи цитокінів та антибактеріальні препарати [93, 101, 106, 144, 162, 178]. Проте, незважаючи на комплексне використання засобів патогенетичної терапії істотного зменшення летальності досягти не вдається [111, 163, 175, 179]. До сумних наслідків за більшістю авторів ведуть гнійні ускладнення [191, 136].

Переважає більшість хірургів вважають, що лікування ГП повинно проводитися на тлі ефективної агресивної антибіотикотерапії. Оперативні втручання варто виконувати лише при інфікуванні осередків деструкції та розвитку ускладнень. А звідки тоді великі цифри летальності?

Такі автори як W. Wang (2014); X.Y. Wang (2014); T. Seta (2014) вважають, що у період ферментативної стадії, тобто асептичного запалення гострого панкреатиту, терапія має бути спрямована на профілактику і гальмування гнійно-некротичних процесів, попередження та корекцію синдрому панкреатогенної токсемії [187].

З метою зменшення секреторної активності залози і профілактика інфікування некротичних ділянок підшлункової залози і парапанкреатичної клітковини рекомендують призначення інгібіторів протеаз, цитостатичних препаратів, соматостатину і його аналогів

Інші рекомендують комплексне знеболювання, спазмолітики, ненаркотичні і наркотичні анальгетики. Існує думка за якою запобігти виникненню інфекції можливо шляхом попередження парезу кишечника проведенням заочеревинної новокаїнової блокади і застосування комплексної антибіотикотерапії.

З метою попередження гнійних ускладнень пропонують імуностимулюючу терапію.

Вважається, що застосування октреотиду значно знижує летальність хворих із тяжкими формами панкреанекрозу. Доведено, що у хворих з тяжким гострим панкреатитом соматостатин і октреотид знижували смертність, але при цьому не впливали на частоту виникнення гнійних ускладнень [136]. А звідки ж береться летальність, про яку ми говорили раніше?

Проведення багатоцентрових контрольованих досліджень підтвердило відсутність ефективності при застосуванні аналогів соматостатину щодо зменшення ускладнень і летальності [136, 191]. Певна клінічна ефективність виявлена при поєднанні хірургічних методів лікування на тлі застосування синтетичних аналогів соматостатину [193].

До останнього часу парентеральне харчування було провідним при тяжкому ГП, оскільки ентеральне харчування посилює гостроту панкреатиту [166]. Разом з тим за даними [95, 171] вплив парентерального харчування на кінцевий результат терапії ГП не має.

Більше того, є дослідження, за якими показано негативний вплив на прогноз ГП при застосуванні виключно парентерального харчування, [192]. яке збільшує проникність стінки кишечника, що сприяє бактеріальній контамінації ПЗ [122]. Встановлено, що ентеральне харчування у порівнянні з парентеральним супроводжувалося меншою частотою інфекційних ускладнень і смертності [118, 140, 192]. Отже, оптимальна харчова підтримка у тяжких хворих вимагає індивідуального підходу та її зміни залежно від динаміки перебігу ГП [97, 120].

Антибактеріальна терапія включає парентеральне введення антибіотиків з групи фторхінолонів: пefлоксацин + метронідазол, цефалоспорини III-го покоління, цефалоспорини IV-го покоління, препарати групи карбапенемів. Тривалість курсу профілактичної антибіотикотерапії не повинна перевищувати 7-14 діб [180]. При інфікованому панкреанекрозі антибіотики призначаються за результатами тонкоглкової аспіраційної біопсії (пункції) з урахуванням чутливості флори. Проте маємо на увазі, що результати дослідження отримуємо через 2-3 доби. Але чи не ця «біопсія» призводить до небажаних наслідків?

Детоксикація проводиться шляхом плазмаферезу в обсязі не меншому 50% плазми хворого і заміщенням донорською плазмою.

В.О. Горський (2010), Є.І. Возлюблений (2010), Т.С. Базанова (2013), О.Н. Смоліна (2013) вважають, що поширена концепція «обриву» гострого панкреатиту, яка базується на застосуванні антиферментивної терапії (октреотиду) і виведенні з організму ферментних токсинів шляхом форсованого діурезу та перитонеального діалізу продовжує активно обговорюватися і досліджувати.

Стосовно основоположних принципів диференційованого підходу при хірургічному лікуванні гострого деструктивного панкреатиту та його ранніх гнійно-септичних і пізніх ускладнень існують, істотні суперечності.

Ряд авторів вважають, що консервативна терапія ефективна у 75 – 85% хворих, у решти хворих вимагає невідкладного застосування хірургічних методів лікування [119, 131, 145, 194]. Виконання ранніх операцій на висоті інтоксикації і панкреатогенного шоку найчастіше призводить до летального результату в найближчий післяопераційний період. Разом з тим тривала затримка надання хірургічної допомоги сприяє розвитку чи прогресуванню гнійно-септичних ускладнень, деструкції підшлункової залози, синдрому ендогенної інтоксикації та поліорганної недостатності, які також ведуть до небажаних наслідків. Отже, і ранні хірургічні втручання і «запізнілі» часто супроводжуються одними і тими ж наслідками – летальними результатом. Тож можна (а можливо й потрібно) думати, що ґрунт таких наслідків криється у чомусь іншому. Саме цьому «чомусь» і присвячене наше дослідження.

Актуальним напрямком при лікуванні вважаються малоінвазійні втручання, застосування яких дозволяють досягти кращих успіхів при лікуванні хворих на ранніх етапах розвитку гострого панкреатиту. Ми підкреслили «на ранніх етапах», оскільки при гнійно-септичних ускладненнях цей спосіб стає неприйнятним і навіть небезпечним, і поступається за ефективністю та доцільністю відкритим операціям (Н.С. Santvoort, 2010; D. Popa, 2013; В.А. Wormer, 2014) [144, 156, 190].

Ряд авторів вважають неприпустимими ранні оперативні втручання в зонах стерильного некрозу і неінфікованого інфільтрату підшлункової залози. Але виникає питання: де ж тоді беруться гнійні місцеві і віддалені ускладнення, які характеризуються високою інтоксикацією організму і дифузним, без чітких меж поширенням інфекційного процесу по заочеревинній клітковині, яке часто призводить до небажаних наслідків [129].

### **1.10 Особливості антибактеріальної терапії при гострому панкреатиті**

Найбільш дискутабельним питанням лікування гострого панкреатиту є антибактеріальна терапія (N. Janisch, 2015) [106]. Прогноз при гострому тяжкому панкреатиті залежить від своєчасності та ефективності комплексної терапії. Елементами останньої залишаться нутриційна підтримка, антибактеріальна терапія і хірургічні втручання [175].

Антибактеріальна терапія у хворих на гострий панкреатит в останні роки істотно трансформувалася у зв'язку зі збільшенням кількості високоефективних антибактеріальних засобів. Так, у якості препаратів-вибору при лікуванні ГП на сьогодні пропонують цефалоспорини III, IV поколінь у поєднанні з метронідазолом, карбапенемами і фторхінолонами [98, 105, 175]. За вартість цих препаратів не говоримо, але до ефективності існує багато запитань.

За відсутності клінічних ознак супутньої інфекції вводити антибіотики протягом перших 24 годин не рекомендують. Ранній початок АБТ доцільний лише після виявлення інфекції (А.П. Радзіховський, 2009; S. Tenner, 2013) – [21, 175]. Ряд досліджень наводять суперечливі результати щодо впливу АБ профілактики на зниження ризику розвитку інфекцій. Вважається, що це пов'язано з різними схемами АБ профілактики. У Великобританії, рекомендовано призначати АБ профілактично пацієнтам при некрозі > 30% тканини підшлункової залози [180].

У Японії при лікуванні ГП рекомендують профілактичне застосування антибіотиків широкого спектру дії для запобігання інфікування при тяжкому

гострому панкреатиті [173]. Але коли його вже можна вважати тяжким, а коли – ні?

Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О.Шалімова АМН України пропонує термін «антибіотикопрофілактика» замінити на термін «антибіотикотерапія на вимогу», визначивши показаннями для призначення антибіотиків до 72 годин після маніфестації ГП з ознаками ПОН; розвиток синдрому системної запальної відповіді; прогресуюче погіршення з ознаками бактеріальної інфекції; екстрапанкреатична інфекція; після оперативного втручання з приводу інфікованого панкреанекрозу з метою попередження сепсису; некроз підшлункової залози, який охоплює більше 50% маси ПЗ, що визначається за допомогою КТ [33].

Ефективність стартової емпіричної АБТ оцінюється через 48-72 год [33].

Автори підкреслюють, що інфекції, викликані резистентними штамми мікроорганізмів, мають відмінності у тривалості перебігу, що збільшує тривалість перебування хворого у стаціонарі і призводить до збільшення рівня летальності та збільшення витрат на лікування.

Автори вважають, що при призначенні антибіотиків необхідно дотримуватися регіональних та локальних даних стосовно резистентності мікроорганізмів, особливо у відділеннях зі значною частотою застосування антибіотиків: опікових, хірургічних [41].

D.V. Mann (1994), S. Appelros (2001) встановили, що найбільш поширеною причиною смерті у пацієнтів з гострим панкреатитом залишається інфікований некроз залози, – до 70%. Дану думку підтверджують й інші автори [40, 124].

При порівнянні результатів антибіотикопрофілактики у рандомізованих контрольованих дослідженнях у 2001 році, автори виявили зниження рівня сепсису на 21,2% і смертності на 12,3% при відсутності профілактичної АБ терапії [163]. Разом з тим істотної різниці у смертності хворих з некрозом підшлункової залози при застосуванні АБ препаратів та хірургічному втручанні не було [188].

S. Sun (2009) запропонував з метою профілактики інфекції при гострому панкреатиті пробіотики, але проведений метааналіз не показав зниження ризику інфекції підшлункової залози і пов'язаної з нею смертності [172].

Все ж таки з метою лікування інфікованих гострих панкреатитів більшість авторів рекомендують антибіотики. Хоча відомо, що клінічна картина інфікованого панкреатиту мало відрізняється від інших, неінфекційних, ускладнень. Прояви інфекції при панкреанекрозі, є непередбачуваними, що створює труднощі їх встановлення [74, 170, 189].

M. Wittau (2006) вважає показником інфікованого панкреатиту наявність газу в заочеревинній ділянці, але відсутність його можна помітити лише у обмеженої кількості обстежених [189].

Деякі автори виявили, що аміноглікозидні антибіотики (гентаміцин і тобраміцин) у стандартних внутрішньовенних дозах не проникають у підшлункову залозу у мінімальній інгібуючій концентрації (МІК) бактерій, які звичайно виявляються при інфекціях підшлункової залози [105].

Встановлено, що ципрофлоксацин, моксифлоксацин і карбапенеми проникають у підшлункову залозу. Однак через високий рівень стійкості до хінолонів та поширенням стійкості до карбапенемів і ці препарати повинні використовуватися тільки у дуже тяжко хворих [107, 139, 153, 183]. Але ж, якщо до них є стійкість, а МІК не досягається, то для чого тоді вони?

Із існуючих спосорбів введення антибактеріальних препаратів необхідно згадати пероральний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, введення антибіотиків шляхом гальвалізації зони враження у період максимального їх накопичення у крові, що сприяє накопиченню антибіотика у «вибраній» ділянці тіла хворого.

Внутрішньоартеріальне введення антибіотиків застосовують при тяжких гнійних процесах (кінцівок і деяких внутрішніх органів). Антибіотики при цьому вводять в артерію шляхом пункції, а за необхідності – тривалої внутрішньоартеріальної інфузії через катетер, введений в відповідну артеріальну гілку. Ця методика трудоемка і застосування на практиці не має.

Ендолимфатичне введення антибіотиків дозволяє створювати високу концентрацію їх в органах і тканинах. Рекомендують застосування шляхом прямого введення антибіотиків шляхом катетеризації виділеної лімфосудини. Методика складна і трудомістка. Практичного застосування вона не знайшла.

Іншим шляхом є введення антибіотиків у великі лімфовузли після їх пункції.

Таке введення антибіотиків створює значно більшу його концентрацію в осередку інфекції, порівняно з традиційними шляхами введення, що забезпечує більш швидке купірування запального процесу.

Такий метод, перш за все, створює високу і тривалу концентрацію антибактеріальних препаратів (АП) та інших лікарських засобів в лімфатичних судинах, особливо в центральній лімфі, що є вкрай важливою обставиною.

Найбільш ефективним методом на сьогодні потрібно вважати лімфотропний спосіб введення антибактеріальних препаратів одночасно з іншими патогенетичними засобами. Ця методика себе виправдала при лікуванні гострого апендициту (у до і післяопераційний період), гострого простатиту, гострого аднекситу, гострого плевриту, пораненнях органів черевної і грудної порожнин.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика груп хворих

Під нашим спостереженням у процесі дослідження перебувало 168 хворих, які були розподілені на дві групи: основна група, яка включала 83 хворих і група порівняння – 85 хворих. Розподіл хворих на групи було виконано за способом застосування антибіотикотерапії. Хворим основної групи за їх згодою проводилася антибактеріальна терапія за лімфотропним способом доставки препаратів в організм хворих (Патент України № 145026, 2020 р.). Хворим групи порівняння виконувалася доставка антибіотиків в організм досліджених за стандартними методиками на підставі Наказу МОЗ України від 02.04.2010 р. №297. Лікування хворих основної групи проводилося протягом 2018 – 2021 років. Група порівняння була набрана ретроспективно сліпим методом за попередні три роки до виконання основного дослідження. Показами для відхилення від дослідження були хворі, які поступили у клініку вже з явищами перитоніту та ознаками явного деструктивного процесу, ознаками абсцедування у черевній та заочеревинній клітковині, про які мова йтиме у відповідному підрозділі.

#### 2.2 Місце проживання і термін госпіталізації хворих обох груп

Місце проживання хворих у значній мірі впливає на їхню професійну належність, а остання – на особливості праці, супроводжується у різній мірі більшим чи меншим фізичним навантаженням. Значне ж фізичне навантаження супроводжується підвищенням внутрішньо-черевного тиску, що може порушувати відтік жовчі з печінки та вмісту підшлункової залози і закидання його «не за призначенням»: панкреатичного соку у жовчні ходи і навпаки. За рахунок ферментативного впливу можливе підвищення прохідності стінок

протоків і виходом їх вмісту у інтерстиціальний простір з порушенням його функції і морфології. Перелічене може супроводжуватися набряком та реологічними порушеннями, що на першому етапі веде до асептичного запалення, а у подальшому – до інфікованого.

За таблицею 2.1 бачимо, що у сільській місцевості проживало більше досліджених з групи порівняння: (52 – 61,2 %) особи, а у міській місцевості – більше досліджених було у основній групі (46 – 55,4 %) осіб, проте ця різниця не була достовірною ( $p > 0,05$ ). Транспортування хворих до лікарні мало відрізнялося у перші 12 годин після маніфестації і було недостовірним: 4 (4,8 %) та 6 (7,1 %) відповідно в основній групі і у групі порівняння. У 12-24 годин госпіталізовано 31 (37,4 %) дослідженого основної групи і 29 (34,1 %) – із групи порівняння ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2.1

**Місце проживання хворих госпіталізованих з приводу гострого панкреатиту**

Місце проживання	Досліджені групи					
	Основна		Порівняння		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
село	37	44,6	52	61,2	89	53
місто	46	55,4	33	38,8	79	47

Найбільша кількість госпіталізованих була зареєстрована після 24 годин з часу маніфестації (таблиця 2.2). Так, у основній групі таких хворих було 48 (57,8 %), а у групі порівняння – 50 (58,8 %). З огляду на пізню госпіталізацію (після 24 год) більшість із цих хворих мала ознаки інтоксикації, які проявлялися як суб'єктивними, так і об'єктивними симптомами. Ультрасоноскопічне

дослідження виявляли при запізній госпіталізації більш значні макроскопічні прояви, які й визначало ознаки інтоксикації, про що мова у подальших підрозділах.

З огляду на термін госпіталізації досліджені хворі кожної із груп були розподілені на дві підгрупи: перша (1а) і друга (1б) та перша підгрупа (2а) і друга (2б), що суттєво впливало на стан хворих при госпіталізації і у подальшому, про що йтиме мова у подальших підрозділах.

### 2.3 Особливості обстеження хворих

При обстеженні хворих у процесі госпіталізації окрім традиційного збору скарг та анамнезу, які будуть наведені пізніше, прискіпливо вивчали особливості харчування, наявність різних шкідливих звичок, особливості професійного анамнезу, наявність супутніх захворювань та перенесених патологічних процесів у минулому.

Окрім цього відразу проводили забір крові для виконання загально-клінічних та спеціальних методів дослідження, які характеризують захворювання підшлункової залози та жовчних шляхів. Після проведення фізикального дослідження виконували спеціалізовані апаратні дослідження.

Таблиця 2.2

#### Час поступлення до відділення з моменту маніфестації захворювання (абс. к-ть (%))

Час поступлення	Основна група		Група порівняння	
	абс. к-ть	відн. к-ть, %	абс. к-ть	відн. к-ть, %
до 6 годин	–	–	–	–
6–12 годин	4	4,8	6	7,1
12–24 годин	31	37,4	29	34,1
після 24 годин	48	57,8	50	58,8

## 2.4 Особливості об'єктивного обстеження хворих

При огляді хворого звертали увагу на колір шкіри і слизових оболонок: блідість, ціаноз, наявність іктеричності аж до жовтяниці. При цьому такі феномени пробували визначити і на слизових ротової порожнини та очей. Вивчали наявність сухості язика, губ. Визначали можливість існування френікус-симптома, який може свідчити за втягненням у патологічний процес заочеревинної клітковини і, що особливо важливо – діафрагми.

Візуально вивчали форму живота, його симетричність, активність участі в акті дихання. При пальпації за В. Образцовим – Н. Стражеско вивчали наявність напруження черевної стінки, можливу перистальтику кишківника. При м'якій пальпації живота всією долонею визначали можливу болісність у різних його відділах. Наявність її в середніх відділах і лівіше середньої лінії більш характерна для запалення тіла і хвоста залози. Превалююча болісність у середніх відділах і правіше від серединної лінії – характерна для запалення тіла залози і її голівки. При перкусії визначали можливість коробкового звуку, який свідчить за наявності метеоризму і часто супроводжує запалення залози. Визначали зони притуплення, особливо в нижньо-латеральних відділах черевної порожнини, куди може «опускатися» випіт із парапанкреатичної зони.

Визначали можливість існування позитивного симптому Мейо-Робсона (больові відчуття у куту між ребровою дугою і випрямляючим м'язом спини), який може бути свідком втягнення у процес заочеревинної клітковини.

При візуальному вивченні хворого відразу рахували частоту дихання, оскільки тахіпное може бути сигналом гіпоксемії, яка з'являється за наявності симптому плеврального випоту (СПВ), інтоксикації. Отже, вже при госпіталізації потрібно підтвердити, або відкинути його чи її наявність. Саме фізикальні методи дослідження допомагають це зробити дуже швидко. Відсутність голосового треміння може бути свідченням наявності СПВ, або спонтанного пневмотораксу (СП). Визначення притуплення у тих, чи інших ділянках гемітораксів, частіше у нижніх відділах може бути ознакою підтвердження

наявності випоту. Останній є показом до обов'язкового проведення плевральної пункції. Проте її виконують вже після проведення променевого обстеження. Таким хворим (наявність СПВ) необхідно проводити перш за все дослідження шляхом ультрасоноскопії (УЗД), яка дає змогу вивчити одночасно зміни у підшлунковій залозі і підтвердити стан плевральної порожнини, намітивши місце для проведення можливої плевральної пункції. Останнє виконується якомога раніше, що дає можливість відкинути захворювання лімфатичної системи, що додається шляхом проведення якісної реакції із Суданом-3, чи цитологічним дослідженням центрифугату випоту з метою знайдення чи заперечення наявності в ньому клітин злоякісного новоутвору. Одночасно визначається наявність амілази, яка буде свідчити за ухилення із судинного русла протеолітичних ферментів у позаочеревинний простір з якого через трикутник Богдалика проникають у плевральну порожнину і сприяють надлишковій ексудації і зменшеній резорбції випоту.

Найбільше нас цікавили об'єктивні зміни з боку власне підшлункової залози, які б могли характеризувати стан її паренхіми: наявність набряку, наявність вогнищевих утворів різного розміру, можливі деструктивні прояви. Вивчення проводили у палаті відразу після госпіталізації. Встановлено збільшення розмірів підшлункової залози на рівні голівки до  $30,2 \pm 5,5$  мм, збільшення її розмірів на рівні тіла залози до  $24,2 \pm 4,4$  мм, збільшення розмірів залози на рівні хвоста до  $16,3 \pm 3,9$  мм. Саме ці макроскопічні зміни – збільшення розмірів залози – за рахунок перерозтягнення її капсули та тиску на суміжні органи і нервові сплетення, у т.ч. й «сонячне», викликали суб'єктивні прояви (болі та ірадіація), які й «привели» хворих на лікарняне ліжко.

## 2.5 Особливості клінічних лабораторних досліджень

Всі інші об'єктивні і загальноклінічні та біохімічні дослідження проводилися паралельно із описаними і виконувалися за загальноприйнятими уніфікованими методиками в клінічній лабораторії обласної клінічної лікарні

(завідувачка к.мед.н. І. Медведєва). При цьому обстеженні вивчали загальну кількість лейкоцитів, підраховували лейкоцитарну формулу, визначали кількість еритроцитів, гемоглобіну крові; визначали рівень загального білка, сечовини, креатиніну, білірубін та його фракцій, трансаміназ, глюкози крові, амілази; визначали рівень електролітів крові: калій та кальцій. Вивчали рівень С-реактивного білка. При вивченні коагулограми визначали протромбіновий індекс за Туголуковим, час згортання крові за Лі-Уайтом, рівень фібриногену за Рутберггом, гепариновий час, фібролітичну активність крові. З'ясовували рівень білка, цукру, діастази та циліндрів у сечі, визначали кількість еритроцитів у сечі, лейкоцитів, бактерій, слизу. Окрім підрахунку загальної кількості лейкоцитів і еритроцитів крові визначали лейкоцитарну формулу.

З метою уточнення характеру інтоксикаційного синдрому та вивчення системної запальної відповіді обраховували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за Кальф-Каліфом. З огляду на те, що даний показник інтоксикації не враховує загальної кількості лейкоцитів та швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ), він підраховувався нами паралельно з гематологічним індексом інтоксикації (ГІІ) – (Васильєв В.С., Комар В.И., Шейко М.И. Оцінка тяжкості інтоксикації при гострих інфекційних захворюваннях // Здоровоохранение Белорусии. – 1984. – №3.– С. 46-49).

Визначення ЛІІ базується на кількісному аналізі співвідношень різних елементів лейкоцитарного ряду крові за формулою:

$$\text{ЛІІ} = \frac{(4 \times \text{мі} + 3 \times \text{ю} + 2 \times \text{п} + \text{с}) \times (\text{пл} + 1)}{(\text{Л} + \text{М}) \times (\text{е} + 1)},$$

де мі – кількість мієлоцитів; ю – кількість юних нейтрофілів (метамієлоцитів); п – кількість паличкоядерних нейтрофілів; с – кількість сегментоядерних нейтрофілів; пл – кількість плазматичних клітин; л – кількість лімфоцитів; м – кількість моноцитів; е – кількість еозинофілів; 1, 2, 3, 4 – коефіцієнти.

Гематологічний індекс інтоксикації (ГІ) вираховували за формулою:

$$\text{ГІ} = \text{ЛШ} \times \text{Ккл} \times \text{Кшз} ,$$

де Ккл – поправочний коефіцієнт та лейкоцитоз: 1,8+0,2 на кожне підвищення лейкоцитів на  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ . Кшз – поправочний коефіцієнт на ШЗЕ, який дорівнює: 1 при ШЗЕ 5-15 мм; 1+0,1 на кожне збільшення ШЗЕ понад норму на 5 мм; 1,3+0,2 на кожне збільшення ШЗЕ вище 30 мм на 5 мм.

Оскільки ЛШ має абсолютну і відносну помилки (70,0 – 107,0 %) для більш надійної характеристики хворих ми вивчали модифікований ЛШ – Мод. ЛШ за Э.А Петросяном та співавт. (Петросян Э.А, Горбов Л.В., Петросян Н.Э. Методика определения степени погрешности индексов лейкоформулы в клинической практике // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. - №1. – С. 47-50). У цьому випадку відносна похибка складає не більше 29,0 %. Даний індекс вираховується за формулою:

$$\text{Мод. ЛШ} = \frac{(6 \times \text{Плазм.} + 4 \times \text{Мієл.} + 3 \times \text{Метамієл.} + 2 \times \text{Пал. Сегм})}{(\text{Лімф.} + \text{Мон.} + 6 \times \text{Еоз})} ,$$

де Плазм. – кількість плазматичних клітин; Мієл. – кількість мієлоцитів; Пал. – кількість паличкоядерних нейтрофілів; Лімф. – кількість лімфоцитів; Мон – кількість моноцитів; Еоз – кількість еозинофілів; 2, 3, 6 – коефіцієнти.

При вивченні рівня ендогенної інтоксикації визначали рівень циркулюючих IgG та IgM.

З метою вивчення клітинного імунітету у досліджених хворих ми встановили рівень деяких його показників у здорових осіб-волонтерів, які не мали у минулому і на момент обстеження захворювань шлунково-кишкового тракту. Було вивчено 19 практично здорових осіб (11 осіб чоловічої статі і 9 осіб – жіночої). Встановлено, що рівень СД-3 у волонтерів у середньому становить

74,14±5,5 %; рівень СД-4 – 48,86±3,95; рівень СД-8 – 25,79±2,58. Рівень великих гранулярних лейкоцитів (ВГЛ) у відсотках становив 5±0,58 %.

Нормальні чи змінені показники гомеостазу включали комплекс досліджень. Так, рівень загального білка у хворих основної групи коливався у межах 55,5 г/л – 75,4 г/л, що у середньому було на рівні 65,5±0,54 г/л. У хворих групи порівняння рівень білка коливався у межах 48,8 г/л – 78,3 г/л, що у середньому становило 63,3±0,6 г/л ( $p>0,05$ ). Отже, вміст загального білка знаходився на нормальному рівні, що в певній мірі могло свідчити за відсутність некротичних змін у підшлунковій залозі. Це з одного боку, а з іншого – що такі зміни іще не встигли розвинути.

Рівень креатиніну у хворих основної знаходився на рівні 61,6±6,4 мкмоль/л, у групі порівняння 58,8±5,6 мкмоль/л, що є показником наявної інтоксикації за відсутності ознак ренопатії ( $p<0,05$ ).

Активність АсАТ у хворих основної групи (0,33±0,11 мкмоль/л) практично не відрізнялося від такої (0,29±0,22 мкмоль/л) у досліджених групи порівняння ( $p>0,05$ ). Те саме встановлено і щодо активності АлАТ: 0,8±2,1 мкмоль/л та 0,9±3,22 мкмоль/л у хворих основної групи і групи порівняння відповідно ( $p>0,05$ ).

Рівень амілази крові у досліджених основної групи у середньому був на рівні 44-46,2г/год/л, а у хворих групи порівняння – 48-52,4 г/год/л –  $p>0,05$ . Показник свідчив за ухилення ферменту у кров у перебільшеній кількості. Проте кількісні зміни у хворих обох груп не мали значної відмінності, що дозволяє порівнювати отримані результати у досліджених в динаміці.

Рівень діастази у сечі визначали відразу при госпіталізації. Встановлено, що поміж хворих основної групи, незалежно від статі, рівень цього ферменту був у межах 6200-7800 ОД, що в середньому становило 7000 ОД. У хворих групи порівняння рівень діастази становив 6400-7600 ОД, що у середньому – 7000 ОД і не відрізнялося від такого показника у досліджених основної групи (7000 ОД) –  $p>0,05$ . Разом з тим таке збільшення діастази у сечі було свідченням збільшення її кількості у крові, тобто ухиленням фермента із підшлункової залози.



## 2.6 Спеціальні методи дослідження

Вже на пропускнику (рідше у палаті) виконувалося ультразвукове дослідження на апараті Xario Istyle фірми Toshiba (Японія). У динаміці дослідження виконували в палаті на апараті Aloka AN-530 (Японія).

У даний час ультразвукове сканування по праву вважається скринінговим методом в діагностиці різних захворювань органів черевної порожнини. Накопичено величезний досвід застосування УЗД при захворюваннях гепатопанкреатобіліарної зони (ГПБЗ). При ультразвуковому скануванні цих органів, максимальну діагностичну ефективність УЗД демонструє при виявленні холелітіазу, а також об'ємних утворів печінки і підшлункової залози. У наших умовах УЗД здійснювали в В-режимі, доповнювали доплерографією судин гепатопанкреатодуоденальної зони у режимах кольорового картування, імпульсно-хвильового і енергетичного доплера. Дослідження виконували хворим натщесерце в режимі реального часу. У ранню фазу захворювання виконували у групі хворих з ознаками тяжкого ГП з метою появи і наростання кількості випоту у черевній і плевральній порожнинах, стану жовчовивідної системи.

При первинному огляді шляхом УЗД оцінювали:

1. Прямі ехоскопічні ознаки ГП (дифузне збільшення розмірів залози, нечіткість її контурів, зниження ехогенності, порушення однорідності структури, зміну візуалізації великих судин (*v. Portae, a. et v. Mesenterica superior, a. et v. Lienalis, a. Gastroduodenalis*), появу анехогенних ділянок у перипанкреатичній зоні).

2. Ехо-симптоми, що дозволяють побічно судити про розвиток вираженого запалення у ПЗ (випіт у черевній порожнині, випіт у лівій плевральній порожнині, збільшений тонкостінний жовчний міхур з рівнем ехогенності жовчі у поєднанні з дилатацією холедоха, стан регіонарних лімфатичних вузлів, наявність рідинних утворів у сальниковій сумці). Кількість вільної рідини оцінювали як значну при її візуалізації в усіх відділах черевної порожнини і наявності анехогенного простору між черевною стінкою і петлями кишечника у бічних відділах черевної порожнини до 2 см і більше.

3. Стан жовчовивідної системи, а саме: наявність чи відсутність конкрементів, жовчної гіпертензії з визначенням рівня блоку жовчних протоків.

4. Характер кровотоку в *a. mesenterica superior* і *truncus coeliacus*, наявність парезу поперечно-ободової і тонкої кишок.

Виявлення при УЗД неоднорідного вмісту рідинного характеру в черевній порожнині чи заочеревинному просторі, що формується у перебігу захворювання, було критерієм для класифікації даної рідинної структури як локального ускладнення некротичного ГП. Сонографію застосовували для контролю динаміки обсягу панкреатогенних скупчень, визначали наявність фібринних утворів. Результати сканування фіксували на жорсткому диску УЗД-апарату і включали в комп'ютерну базу даних протоколів огляду.

Поряд зі звуковим дослідженням виконували спіральну томографію з контрастним підсиленням. Рентгеноконтрастну речовину вводили з розрахунку 1 мл на 1 кг маси хворого.

Фіброгастродуоденоскопію(ФГДС) виконували за допомогою фіброскопа з боковою оптикою (модель Olympus JF E). При ФГДС виявлялися зміни слизових шлунка і дванадцятипалої кишки, можливу їх деформацію, ознаки дуоденальної непрохідності. Шукали непрямі ознаки гострого панкреатиту (ділянки ліполізу слизової оболонки). При виявленні змін в слизовій шлунка або дванадцятипалої кишки для проведення диференціальної діагностики виконувалася прицільна біопсія.

Комп'ютерну томографію виконували на 64-х детекторному рентгенівському томографі «Somatom Definition» (Siemens (Germany)) з мультизрізною (від 1 мм до 30 мм) системою сканування.

Специфічної підготовки хворих до дослідження, за винятком обмеження прийому їжі, не було потрібно. Для верифікації некрозу, його локалізації та глибини використовували внутрішньовенне болюсне контрастування, застосовуючи контрастні речовини (омніпак, ультравіст). Дослідження виконувалось в положенні хворого на спині з закинутими за голову руками. Виконували 2-3 серії знімків (у нативну, венозну і артеріальну фази). Після виконання томографії

проводили сканування в каудальному напрямку від рівня лівого купола діафрагми до малої миски. З метою отримання оглядових томограм підшлункової залози використовувалася товщина зрізу 5-10мм. При дослідженні оцінювали стан ПЖ, наявність вогнищевих утворів у підшлунковій залозі, визначали анатомічні особливості залози, структуру та контури паренхіми, стан протокової системи, навколишніх органів і перипанкреатичної клітковини, регіональних лімфатичних вузлів, діаметр і структуру поза- і жовчних протоків. При виявленні кіст підшлункової залози визначався їхній розмір, товщина капсули, локалізація і синтопія, характер вмісту, наявність перегородок, денситометричну щільність рідинного вмісту, характер контрастування порожнини і капсули.

Магнітно-резонансну томографію виконували на апаратах Magnetom Symphony Maestro Class 1.5 T, HITACHI APERTO. Для внутрішньовенного контрастування використовували омніскан, Магневіст.

При гострому панкреатиті вдається спостерігати такі рентгенологічні ознаки: 1) розширення («розворот») 12 палої кишки, що зумовлюється збільшеним розміром голівки підшлункової залози; 2) набряк слизової шлунка (особливо у антральному відділі) та слизової 12 палої кишки; 3) ознаки різко вираженого дуоденоспазму; 4) явища паралітичного ілеусу – спазм петель тонкої кишки, який отримав назву «сторожова петля тонкого кишечника»; 5) наявність випоту у черевній порожнині; 6) більш високе стояння лівого купола діафрагми, та наявність СПВ у лівій плевральній порожнині. Попри все ми розуміємо, що наведені ознаки, були лише додатком до основної клінічної картини та даних УЗД і їх застосовували при проведенні диференціальної діагностики у випадках з непереборними клінічними труднощами.

В основному усім хворим досліджених груп виконувалося ультрасоноскопічне дослідження. У процесі УЗД у 83 (100 %) хворих основної групи спостерігали збільшення усіх розмірів залози, а саме: на рівні голівки залози до  $30,2 \pm 5,5$  мм (у середньому), на рівні тіла залози – до  $24,2 \pm 4,4$  мм (у середньому), на рівні хвоста залози – до  $16,3 \pm 3,9$  мм (у середньому). При цьому ехогенність тканин залози у хворих основної групи була значно підвищена у 8 (9,6 %) хворих,

її контури були не чіткими, у деяких випадках, вони «губилися» в оточуючій паренхімі, місцями були хвилястими, нерівними. Сама структура залози була відносно однорідною і гідрофільною. При вивченні стану кровотоку в залозі за допомогою доплерівського датчика визначалося підсилення кровотоку. Подібні зміни були зафіксовані у 9 (10,6 %) хворих групи порівняння ( $p>0,05$ ). З огляду на це групи досліджених можна вважати презентабельними і такими, що можуть бути порівняними, а сам процес – дрібновогнищевим.

Поряд із цим у 12 хворих основної групи (14,5 %) і у 14 досліджених групи порівняння (16,5 %) –  $p>0,05$  – спостерігали ділянки залози з пониженою ехогенністю її тканини, розміри цих ділянок були у межах 25-50 мм у діаметрі і розташовувалися переважно у зоні голівки і тіла залози, форма цих змін була неправильно – кільцеподібною. Як і у попередньому описанні мало місце пониження ехогенності паренхіми залози із «втратою» у деяких ділянках її зовнішніх контурів. Розмір описаних «вогнищ» інколи «змушував» їх локалізуватися у суміжних зонах залози (голівка-тіло; тіло-хвіст).

На підставі описаних ультрасоноскопічних змін були діагностовані форми гострого панкреатиту наведені у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

### Ультрасоноскопічні зміни ПЗ при госпіталізації у хворих обох груп

Форма панкреатиту	Основна група		Група порівняння	
	абс. к-ть	відн. к-ть, %	абс. к-ть	відн. к-ть, %
Набрякова форма ГП	8	9,6	9	10,6
Дрібновогнищева форма ГП	12	14,5	14	16,5
Великовогнищева форма ГП				
Парапанкреатичний інфільтрат	2		3	

## **2.7 Власне експериментальне дослідження «Спосіб введення антибактеріальних препаратів в організм дослідних тварин»**

З огляду на існуючу проблему лікування ГП, сутність якої у недостатній ефективності антибактеріальної терапії, яка у значній кількості хворих супроводжується розвитком панкреанекрозу та іншими ускладненнями, що веде до поліорганної недостатності (ПОН) з летальним наслідком, з кожним роком все гостріше вимальовується питання: а що ж робити? Додатковим аргументом до наведеного є бактеріальна резистентність до більшості антибіотиків і навіть до тих, які зовсім нещодавно запропоновані до клінічного застосування, що можна проілюструвати на прикладі фторхінолонів. Більш раннім прикладом може бути резистентність до пеніциліну, яка виявлена за рік до його клінічного застосування (1940).

Враховуючи наведене, та те, що антибактеріальна терапія по різному впливає на перебіг гнійно-запальних захворювань різних органів ми вивчили накопичення антибіотиків (на прикладі цефтріаксону, а ще раніше – ампіциліну) у різних органах піддослідних тварин після введення препарату традиційним способом – внутрішньом'язово і лімфотропним способом. Ми звернулися до комісії з біоетики навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету з проханням підтримати нашу пропозицію і отримали позитивний відгук (голова комісії проф. Владислав Сміянов). При проведенні дослідження була застосована основна методика визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів згідно Наказу № 167 від 05.04.07 р. «Про затвердження методичних вказівок» «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

Алгоритм експериментального дослідження був таким. Кролям породи Шиншила чоловічої статі віком 3,5 – 4 міс. Вводили цефтріаксон у дозі 25 тис ОД на 1 кг маси тіла традиційним способом (внутрішньом'язово у верхньо-зовнішній квадрант великого сідничого м'яза), а тваринам основної групи – у локо-регіональну зону по відношенню до ряду внутрішніх органів,

запропонованих до вивчення. Через 1 год і через 2 год тварин виводили з експерименту шляхом передозування анестетика (кетальгін у 3–4 разу). У тварин кожної серії (1 і 2) забирали біоптати внутрішніх органів (апендикса, голодної кишки, сліпої кишки, висхідної кишки, пристінкової очеревини, брижів, шлунка, підшлункової залози, печінки, пристінкової плеври). Після цього у стерильних умовах біоптати переправляли у бактеріологічну лабораторію Центральної лабораторії особливо небезпечних інфекцій Сумського обласного ЛЦ МОЗ України (завідувачка лабораторії, лікар-бактеріолог вищої категорії Купрієнко Ірина Вікторівна), де з кожного біоптату робили гомогенат. Після цього розведений гомогенат вносили на агар-агар, де вирощувалася лабораторна культура *E.coli*. Відповідно, від кожного кроля отримано по 10 зразків тканин із різних органів, всього 84 проби. Масу кожного зразка визначали на електронних вагах АД-200, їхня маса коливалася у межах 0,345 – 0,152 г. Наступним етапом дослідження було внесення зразків у окремі пробірки Епендорфа і додатково аналогічний об'єм фізіологічного розчину. Тобто, отримано розведення 1:1. При вивченні чутливості мікроорганізмів (*E.coli*) до антибактеріального препарату (цефтріаксон) ми використовували дискодифузійний метод. У якості носія АБП використовувався паперовий диск. Утворення зони затримки росту (ЗЗР) лабораторної культури *E.coli* відбувалося внаслідок дифузії АБП з носія у живильне середовищем, на якому вирощувалася лабораторна культура.

Основні етапи тестування:

1. Поживне середовище Мюлер-Хінтона готували із сухого середовища промислового виробництва відповідно до інструкції виробника. Для випробувань використовували чашки Петрі діаметром 90 мм. У кожену чашку вносили по 20 см<sup>3</sup> середовища, таким чином ми отримували шар агару товщиною 4 мм. Чашки попередньо виставляли на горизонтальну поверхню вивірену рівнем, без западин і випуклостей. Після цього залишали їх при кімнатній температурі для застигання агару. Перед інокуляцією чашки підсушували у термостаті при 35° С з привідкритою кришкою протягом 10-20

хвилин. Переконувалися, що конденсату рідини на внутрішній поверхні кришок немає.

2. Готували суспензію мікроорганізму *Escherichia coli* ATCC 25922. Її концентрація повинна становити  $1,5 \times 10^8$  колонієутворюючих одиниць/см<sup>3</sup>, що при візуальному контролі відповідало стандарту мутності 0,5 за МакФарландом. Приготування суспензії проводили за допомогою денсіметра у стерильному фізіологічному розчині.

3. Стандартний інокулюм наносили піпеткою на поверхню чашки Петрі з поживним середовищем в об'ємі 1-2 см<sup>3</sup>, рівномірно розподіляли по поверхні похитуванням. Надлишок інокулюма видаляли піпеткою. При відкритій чашці підсушували при кімнатній температурі протягом 10 – 15 хв.

4. У якості контролю на середину кожної чашки наносили диск з цефтріаксоном (стандартизований готовий комерційний диск), навколо якого утворювалася – зона затримки росту до 27 мм, що фіксувалося у якості контролю.

5. Стерильні картонні не навантажені антибіотиком диски занурювали у розведення досліджуваних проб з фізіологічним розчином (гомогенат) та наносили за допомогою стерильного пінцета на поверхню агару. Відстань від диска до краю чашки і між дисками утримували до 15-20 мм. Диски рівномірно контактували з поверхнею агару, для чого їх акуратно притискали пінцетом. На чашки поміщали по 3-4 диски, просочених розведенням досліджуваних проб з фізіологічним розчином та контрольний диск з цефтріаксоном посередині і відповідно їх помічали. Відразу після аплікації дисків чашки Петрі поміщали у термостат догори дном і інкубували при температурі 35°C протягом 18-24 годин.

6. Облік результатів. Після інкубації чашки поміщали догори дном на темну матову поверхню так, щоб світло падало на них під кутом 45°. Діаметр зон затримки росту виміряли з точністю до 1 мм.

Наведені етапи дослідження були виконані з обома серіями тварин. Врахування результатів дослідження проводили на підставі того ж Наказу

№167 через добу після проведення засіву гомогенатів досліджених органів. Визначення результатів дослідження проводили якісним (візуальним) методом, який з нашої точки зору є об'єктивним і таким, що можна легко перевірити. Більше того, кількісні методи визначення антибіотиків у гомогенатах біоптатів різних органів є тільки кількісними, але вони не можуть відповідати іншим умовам, які виникають у процесі проведення дослідження. Поміж них назвемо такі: температуру повітря за межами лабораторії, барометричний тиск за межами лабораторії, коливання радіаційного фону, забрудненість екологічного середовища і т. ін. Напевне можна перелічити й інші чинники, та це не стосується нашої роботи і поставленим питанням. Але підкреслимо чинник, який не можна обійти чи призабути – ним є рівень резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів...

Перший у світі закон, який захищав тварин від жорстокості був прийнятий іще на початку 19 ст. у Великобританії (1822 р.). Пізніше подібні закони були прийняті у Франції і Германії, а через століття – в США і Європейських країнах.

На початку 1986 року Рада Європи прийняла Європейську конвенцію захисту тварин, що використовуються в експериментах та з іншою науковою метою. У кінці того ж року прийнята директива Ради Європейського Економічного Співтовариства по захисту тварин в експериментах. У травні 1986 року парламент Великобританії прийняв новий, більш гуманний закон щодо захисту експериментальних тварин. В нашій країні існують «Правила проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджені МОЗ України (1977).

У своїй роботі ми прискіпливо користувалися правилами і висновками перелічених законодавчих актів, які стосуються експериментальних тварин.

Статистична обробка результатів досліджень проводилася шляхом формування електронної бази даних у програмі Microsoft Excel XP для основної групи і групи порівняння. Обчислення виконували варіаційно – статистичним методом з визначенням розміру «n», ймовірної середньої



помилки середнього розміру  $m$ , достовірності розбіжності середніх розмірів за Ст'юдентом-Фішером.

## РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 3.1 Особливості експериментального дослідження

Останнім часом дедалі гостріше постає питання оптимізації антибактеріальної терапії. Це насамперед зумовлено зростанням кількості інфекційних та гнійно – запальних захворювань і їх ускладнень, а також збільшенням стійкості патогенної мікрофлори до антибіотиків, що супроводжується зменшенням ефективності останніх та ростом різноманітних ускладнень. Все більш стає зрозумілим, що створення нових антибіотиків цієї проблеми на жаль не вирішує. З огляду на це з метою досягнення бажаного результату виникає потреба збільшувати дозу антибактеріального препарату, що, відповідно, збільшує кількість токсичних та алергійних проявів. Здебільшого ускладнення виникають при застосовуванні дороговартісних антибактеріальних препаратів останніх поколінь, які, окрім усього іншого, не завжди доступні усім хворим з огляду на їх ціну. Враховуючи наведене, питання раціональної антибіотикотерапії, яка може надійно підтримувати достатню гальмівну концентрацію антибіотика в організмі (бактеріостатичну чи бактерицидну), не викликаючи при цьому токсичного навантаження та інших небажаних проявів у організмі хворого, є дуже важливим.

У працях Українських авторів, зокрема, Ю.І. Феценка та І.Д. Дужого представлено патогенез інфекційного процесу і роль у ньому лімфатичної системи. Автори підкреслюють, що лімфатична система реагує першою на будь-яку «регіональну» агресію, у тому числі на запальний процес будь-якої локалізації. Гемолімфатичний бар'єр у кожному регіоні організму людини представлений системою кровоносних і лімфатичних судин та лімфатичних вузлів, які створюють механічний, фізико-хімічний та біологічний захист органів і тканин регіону за рахунок активного функціонування ендотелію судин і капілярів та інтерстиціальних прошарків від проникнення у відповідні органи патогенних агентів. Обмінні процеси між кров'ю, інтерстиціальною рідиною і лімфою та клітинами органів і систем знаходяться у тісній активній

взаємодії. Зміна міжклітинної субстанції при запаленні впливає на її проникність. Спазм у мікросудинному руслі, уповільнення току крові і гальмування обмінних процесів, яке при цьому відбувається, веде до накопичення кислих продуктів порушеного метаболізму в інтерстиції і призводить до зменшення відтоку на тлі дилатації прекапілярних сфінктерних механізмів і, як наслідок, збільшення гіпоксії й ацидозу, що супроводжується набряком тканин і порушенням умов функціонування клітинних структур. Порушення кровотоку у відповідному регіоні, сприяє виходу за межі судинного русла рідини і формених елементів крові, що веде до збільшення в'язкості крові, активації адгезії і агрегації формених елементів. Перелічене супроводжується складжоутворенням і викликає некроз тканин різної поширеності. Тиск у ділянці вражених тканин і лімфовузлів збільшується, що блокує капілярний кровоток і поступлення у зону запалення протизапальних і антибактеріальних препаратів та виведення із цієї зони продуктів патологічного метаболізму. Провідну роль у збереженні належного функціонального рівня гомеостазу в зоні запалення відіграє саме регіональний лімфатичний апарат.

З огляду на наведене стає очевидним, що, впливаючи на фізіологічний стан лімфатичної системи та на її санацію, можна запобігти порушенню гомеостазу у відповідній ділянці організму людини, що тотожне попередженню чи зворотньому розвитку запального процесу.

Раніше нами показано, що існуючий спосіб лімфотропної антибіотикотерапії може застосовуватися для адресної доставки антибіотика до ураженого органу на тлі ефективної санації лімфатичної системи [12]. При цьому тривалий час підтримується терапевтична концентрація антибіотика в тканинах навіть при застосуванні останнього у невеликих дозах. З огляду на це вважаємо, що існують всі передумови для вивчення впливу кровотоку і адресного підведення антибактеріальних препаратів до вибраного регіону чи хворого органа шляхом застосування запропонованої методики

лімфотропного підведення антибіотиків та інших протизапальних препаратів до різних органів, що і визначає актуальність проблеми.

Робота проводилася з метою вивчення можливості раціоналізації антибактеріальної терапії шляхом порівняльного аналізу накопичення цефтріаксона, введеного лімфотропним шляхом, у порівнянні із внутрішньом'язовим введенням препарату в окремо визначених органах.

Нами було вивчено накопичення антибіотика у тканинах різних органів після лімфотропного його введення у порівнянні з внутрішньом'язовим. Для дослідження був обраний антибіотик цефтріаксон, який за даними літератури частіше всього застосовується у хірургічних стаціонарах і має найменший рівень резистентності.

При проведенні дослідження використовувалася методика вивчення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України № 167 від 05.04.2007 року «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»».

Секційний органний матеріал отримувати від кролів, яким вводили цефтріаксон за запропонованою нами методикою.

На електронних вагах AD – 200 визначали вагу кожного зразка. Маса яких коливалася у межах від 0,152 г до 0,354 г. Після чого із зразків готували гомогенат, який за допомогою автоматичної піпетки вносили у пробірку Еппендорфа, куди додавали аналогічний об'єм фізіологічного розчину, тобто отримувалося розведення 1:1.

В основу дифузійного метода визначення чутливості покладена дифузія антибактеріального препарату (АБП) із носія (гомогенату дослідженого органа) у щільне поживне середовище, що пригнічує ріст досліджуваної культури у цій зоні за наявності такої можливості у антибактеріальному препараті та за його наявності у досліджуваному гомогенаті будь-якого органа. Ми використовували диско – дифузійний метод. У якості носія АБП використовували паперовий диск. Утворення зони затримки росту (ЗЗР)

відбувалося внаслідок дифузії АБП з гомогенату дослідженого органу у поживне середовище, – агар Мюллера – Хінтона, – який готувався із сухого препарату промислового виробництва відповідно до інструкції виробника. При проведенні досліджень використовували чашки Петрі діаметром 90 мм. У кожную чашку вносили по 20 см<sup>3</sup> заготовленого середовища, що дозволяло отримати шар агару товщиною 4 мм. Після цього чашки залишали при кімнатній температурі для застигання агару. Перед інокуляцією лабораторної культури *Escherichia coli* чашки підсушували у термостаті при температурі 35°C з привідкритою кришкою протягом 10–20 хвилин до переконання відсутності конденсату рідини на внутрішній поверхні кришок. Після цього готували суспензію мікроорганізму *Escherichia coli* ATCC 25922 за допомогою денсіламетра, концентрація мікроорганізму становила  $1,5 \times 10^8$  колонієутворюючих одиниць / см<sup>3</sup>, що при візуальному контролі відповідало стандарту мутності 0,5 за McFarland.

Стандартний інокулюм наносили піпеткою на поверхню чашки Петрі з поживним середовищем в об'ємі 1–2 см<sup>3</sup>, рівномірно розподіляючи його по поверхні похитуванням. Надлишок інокулюма видаляли піпеткою. Частково відкриті чашки Петрі підсушували при кімнатній температурі протягом 10–15 хв. У якості контролю у кожную чашку наносили стандартизований комерційний диск з цефтріаксоном, який викликав зону затримки росту на чашках Петрі на рівні  $27 \pm 0,7$  мм.

Стерильні ненавантажені антибіотиком картонні диски занурювали у гомогенат відповідного органа, після чого стерильним пінцетом наносили на поверхню агара. Відстань між дисками та краєм чашки становила 15–20 мм. Для рівномірного контакту з поверхнею агару диски обережно притискали пінцетом. На кожній чашці розміщали по 5 дисків, просочених гомогенатом досліджуваних органів та контрольний диск з цефтріаксоном. Відразу після аплікації дисків чашки Петрі поміщали у термостат уверх дном та інкубували при температурі 35°C протягом 24 год.

Після інкубації проводили визначення результатів. З цією метою чашки розміщали дном уверх на темну матову поверхню так, щоб світло падало на них під кутом 45°. Навколо дисків із дослідженим матеріалом виміряли діаметр зон затримки росту з точністю до 1 мм, користуючись штангенциркулем. Таким чином нами отримано секційний матеріал у кількості 200 проб від 25 кролів, яким було введено антибіотик у п`ять різних ділянок:

1. Праву здухвинну ділянку
2. Ліву здухвинну ділянку
3. Праву паравертебральну ділянку
4. Ліву паравертебральну ділянку
5. Внутришньом`язово.

Від кожного кроля отримано по 8 зразків тканин із різних органів черевної порожнини: шлунок, тонка кишка, сліпа кишка, сигмоподібна кишка, сальник, підшлункова залоза, парієтальна очеревина, печінка.

З огляду на існування гемолімфатичного бар'єра у кожному регіоні тіла людини вважаємо, що існують всі передумови для застосування запропонованої нами методики лімфотропного підведення антибіотиків не лише при гнійно-запальних захворюваннях, а й при пораненнях живота. [26].

Враховуючи це виникла потреба вивчити експериментально, та перевірити в умовах клініки отримані в експерименті дані щодо можливості застосування лімфотропної антибактеріальної терапії для адресної санації окремих зон і органів черевної порожнини при лікуванні гнійно-септичних ускладнень і при їх травмах на прикладі гострого панкреатиту ми й провели дане клініко-експериментальне дослідження.

Сутність лімфотропної методики введення антибіотиків полягала у послідовному введенні препаратів, що збуджують лімфосекрецію, спазмолітиків, антикоагулянтів, протизапальних препаратів, знеболювальних та антибіотиків [26].

Експеримент проводився з дотриманням положень при проведенні таких досліджень Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, директиви Європейського парламенту та ради ЄС від 22.09.2010, «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах», ухваленими Першим національним конгресом з біоетики. Частину тварин виводили з експерименту передозуванням знеболюючого препарату (кетаміну) через 1 год після введення антибіотика, а іншу частину – через 2 год. Результат – зону затримки росту лабораторної культури *E. Coli* у мм – визначався через добу. У зону росту бактерій окремо вносили чистий антибіотик для порівняльного контролю.

Отримані результати наводимо в таблиці 3.1.

За даними таблиці бачимо, що гомогенат зразків вивчених органів, отриманих від досліджених тварин, яким антибіотик вводився лімфотропним шляхом гальмував ріст *Escherichia coli* в зоні дисків у всіх випадках. Ріст тест-культури під дією гомогенатів вивчених тканин був загальмований дещо менше від контрольного засіву. Проте отриманий результат чітко свідчить за наявність антибіотика у дослідженому матеріалі у кількості, достатній для гальмування росту патогенного агента (*Escherichia coli*). Максимальна гальмівна дія гомогенату зразків тонкої кишки, сліпої і сигмоподібної, сальника та парієтальної очеревини проявилася при лімфотропному введенні антибіотика у правій та лівій здухвинних ділянках, наближаючись до контрольної дії чистого антибіотика. Разом з тим найбільш інтенсивна гальмівна дія гомогенатів стінки шлунку, підшлункової залози і печінки спостерігалася після лімфотропного введення препарату у праву чи ліву паравертебральні зони.

З наведеного можна передбачити, що при пошкодженнях органів черевної порожнини будь якого генезу, у т.ч. і бойовій травмі, вибірковою зоною для лімфотропного введення цефтріаксону має бути права або ліва здухвинні ділянки, а при травмах заочеревинного простору – права чи ліва паравертебральні зони.

Таблиця 3.1

Характеристика зони затримки росту тест-культури *E. Coli*

№	зразки	Зона затримки росту (мм)					Конт- роль- на n=10
		Внутрі- шньо м'язове введення n=10 ЗЗР (мм)	Лімфотропне введення				
			Права здухвинна n=10	Ліва здухвинна n=10	Права пара- верте- бральна n=10	Ліва паравер- тебраль- на n=10	
1	Шлунок	відсутня *	11,95±1,79 *	13,7±1,59 *	15,05±1,61 *	15,65±1,66 *	27,05±0,9
2	Тонка кишка	2,7±1,03 *	19,25±1,62	18,3±1,66 *	10,55±1,85 *	13,3±1,69 *	27,05±0,9
3	Сліпа кишка	1,95±1,1 *	19,15±2,03	14,8±1,74 *	11,65±1,9 *	9,4±1,64 *	27,05±0,9
4	Сигмоподіб- на кишка	2,2±1,11 *	14,25±1,97 *	18,45±1,85	9,25±1,37 *	9,75±1,48 *	27,05±0,9
5	Сальник	2,4±1,19 *	14,6±1,76	13,6±1,67 *	12,45±1,61 *	11,5±1,15	27,05±0,9
6	Підшлунков а залоза	Відсутня *	9,65±1,84 *	10±1,75 *	17,1±1,68 *	18,1±1,86 *	27,05±0,9
7	Парієтальна очеревина	2,85±1,04 *	13,85±1,93	11,8±2,12 *	12,45±1,79 *	10,7±1,69 *	27,05±0,9
8	Печінка	Відсутня *	7,65±1,63 *	5,8±1,79 *	9,6±1,73 *	8,75±1,74 *	27,05±0,9

Примітка: \* - вірогідність відмінності від величин контрольної групи ( $p < 0,05$ ),

Звертає на себе увагу максимальне накопичення антибіотика у стінці тонкої кишки після лімфотропного його введення у праву чи ліву здухвинні ділянки, що досягало ( $19,3 \pm 1,62 - 18,3 \pm 1,66$  мм) 71,2–67,0 % по відношенню до контрольного заміру (дії чистого антибіотика); накопичення антибіотика у стінці сліпої кишки становило ( $19,2 \pm 2,03 - 14,8 \pm 1,74$  мм) 70,8–54,7 % по відношенню до контрольного; у стінці сигмоподібної кишки накопичення антибіотика дорівнювало ( $18,5 \pm 1,85 - 14,3 \pm 1,97$  мм) або 68,2–51,8 %, порівняно з контрольним заміром –  $27,1 \pm 0,5$  мм; у гомогенаті сальника



кількість антибіотика була на рівні 54–50,3 % ( $14,6 \pm 13,6 \pm 1,67$  мм) контрольного заміру; у парієнтальній очеревині 51,2–46,0 % ( $13,9 \pm 1,93 - 11,8 \pm 2,12$  мм). Отже, ця регіональна зона (права – ліва здухвинні ділянки) може бути використана для лімфотропного введення антибіотиків при пораненнях чи ускладненнях з боку саме цих органів. Особливо підкреслюємо, що після внутрішньом'язового введення препарату, накопичення антибіотика у перелічених органах залишалося мінімальним (2,7– 2,85 мм), що видно по гальмуванню росту *E. Coli* (Табл. 3.1).

У той же час наявність препарату (антибіотика) у стінці шлунка була максимальною при лімфотропному введенні у паравертебральній зоні на рівні кутів лопаток і досягала ( $15,1 \pm 1,61 - 15,7 \pm 1,66$  мм) 65% контрольної, а у підшлунковій залозі при цьому ж введенні – ( $17,1 \pm 1,68 - 18,1 \pm 1,86$  мм) 67 %.

Враховуючи наведену адресність, при пошкодженнях верхньої третини черевної порожнини, особливо підшлункової залози, шлунка і селезінки з метою попередження їх запалення чи нагноєння та при розвитку останніх необхідно вводити антибактеріальні препарати лімфотропно у цій локо-регіональній зоні – паравертебрально справа чи зліва на рівні кутів лопаток, а при пошкодженнях середньої та нижньої третини черевної порожнини доцільно вводити антибіотики у правій чи лівій здухвинній ділянках. Всі інші регіональні зони можуть бути вибрані у процесі лапаротомії і уточненні травмованого органа. При множинних ушкодженнях доцільно вводити антибіотик один раз паравертебрально, а інший раз – здухвинно.

Перше регіональне лімфотропне введення обов'язково розпочинати вже до оперативного втручання. З огляду на це оператор буде працювати на санованій черевній порожнині і санованому органі. Підкреслимо, що саме лапаротомія і ревізія внутрішньо-черевних органів вже травма, то застосування при цьому ЛТ введення антибактеріальних препаратів – надзвичайно позитивно.

У попередніх експериментах на крисах і в клініці нами було показано, що після внутрішньом'язового введення цефтріаксона у видаленому червоподібному відростку препарат не визначається взагалі, а після

внутрішньовенного введення антибіотика за годину до видалення відростку антибіотик визначався у його гомогенаті у достатній гальмівній дозі щодо *E. coli*, а при введенні препарату за 2 години – антибіотик залишався і визначався у мінімальній гальмівній кількості. У той же час після лімфотропного введення антибіотик визначався в усіх відділах видаленого відростка у кількості практично еквівалентній дії чистого препарату. Даний експеримент на нашу думку довів, що лімфотропна антибіотикотерапія, залежно від місця введення препарату сприяє адресному накопиченню антибіотика у відповідному органі у кількості, достатній для стійкої антибактеріальної дії. У нашому випадку у гальмівній дозі на ріст лабораторної мікробної культури, що визначалося ЗЗР.

Клінічне обґрунтування і визначення впливу лімфотропної антибактеріальної терапії на перебіг гострого панкреатиту наведено у подальших підрозділах.

Пам'ятаючи, що питання лікування поранень, ускладнених гнійно – запальними реакціями є одним з актуальних у сучасній військово – польовій хірургії, запропонований метод антибіотикотерапії може бути особливо актуальним при травмах та пораненнях черевної порожнини і заочеревинного простору, впливаючи на профілактику можливих гнійно – септичних ускладнень, що дасть змогу значно скоротити термін лікування гнійно-запальних захворювань.

### **3.2 Результати експериментального дослідження раціонального застосування антибіотиків**

Для всіх антибіотиків на мікроорганізми відрізняється залишковим ефектом, який вони справляють своєю дією. Залежно від біологічних особливостей одні з них діють бактеріостатично, тобто, впливаючи на «вибраний» об'єкт, змінюють у ньому рівень обміну речовин до такого стану, коли ріст і розмноження мікроорганізмів, що є основою існування популяції, зупиняється на певний час і залежить від середовища, в якому перебувають

збудники. В інших випадках життєдіяльність мікроорганізмів призупиняється і вони гинуть. Такий, бактерицидний ефект, найбільш вигідний у клінічній практиці. Безумовно, інтенсивність наведених ефектів (бактеріостатичного і бактерицидного) залежить від дози антибіотика (антибіотиків), який застосований у кожному конкретному випадку, а його доза – від можливостей підведення препарату до зони запалення. Можливості ж, що показано нами вище визначаються способом введення антибіотика в організм хворої людини. Оскільки на сьогодні існують три традиційних способи антибіотикотерапії – пероральний, внутрішньом'язовий і внутрішньовенний –, при яких препарат, всмоктуючись у кров, поширюється по всій судинній системі, протяжність якої більше 100 000 км. Кількість же судин, які «обплітають» тканини усіх органів і системи людини сягає понад 100 – 160 млрд (О. Очкуренко, О. Федотов, 1992). Те, що це так, свідчать дані з клінічного застосування антибіотиків при гнійних захворюваннях пальців ніг і кистей, карбункулах, скажімо, шиї. Проте їхня кількість у цих ділянках запалення напевно різна, оскільки в одних випадках вдається досягти бажаного результату, а в інших – ні. Ми думаємо, що це залежить від власне гальмівної дії препаратів, незалежно від способу їхньої дії. Базуючись на роботах вітчизняних анатомів (Харківська школа професора Р. Синельникова) стосовно регіональних лімфатичних колекторів, які забезпечують захист усіх органів і систем від небажаних впливів, що зберігає їхню функціональну активність, нами була реалізована ідея підведення антибіотиків та інших препаратів до різних органів черевної і грудної порожнини. Антибіотик, введений локо-регіонально, за нашою версією має гальмувати ріст лабораторної бактеріальної культури (і будь-якої іншої), що проявляється появою зони затримки росту. Коли ж антибіотик не потрапляє у відповідний орган, гальмування росту мікробної культури не відбувається, що видно по відсутності зони затримки (гальмування) росту.

Встановлено, що при традиційному внутрішньом'язовому введенню цефтріаксона гомогенат шлунку, підшлункової залози і печінки затримки зони

росту лабораторної культури *E.coli* не викликав, що свідчить за відсутність антибіотика у цих органах.

Зовсім інша ситуація складалася при локо-регіональному лімфотропному введенні цефтріаксону (таблиця 3.1). Так, при введенні препарату у праву здухвинну ділянку гомогенат шлунку викликав ЗЗР *E.coli* у діаметрі  $11,95 \pm 0,79$  мм, а при введенні препарату у ліву здухвинну ділянку ЗЗР *E.coli* становила  $13,7 \pm 0,59$  мм, що у середньому мало 12,8 мм, або 47,4 % від показника контрольного засіву, який становив  $27,05 \pm 0,9$  мм.

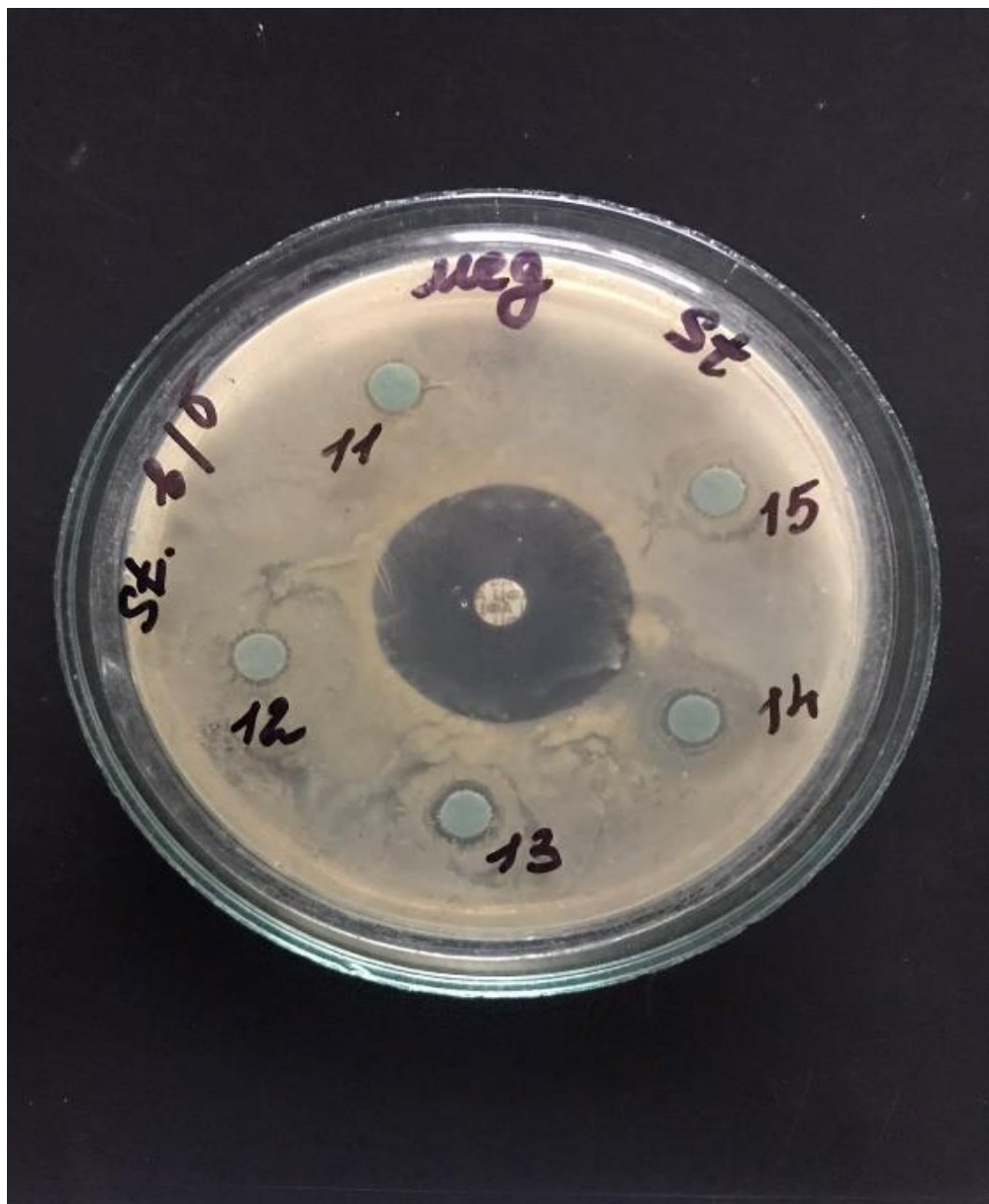


Рисунок 3.1. Відсутність зон затримки росту лабораторної культури через одну годину після внутрішньом'язового введення антибіотика

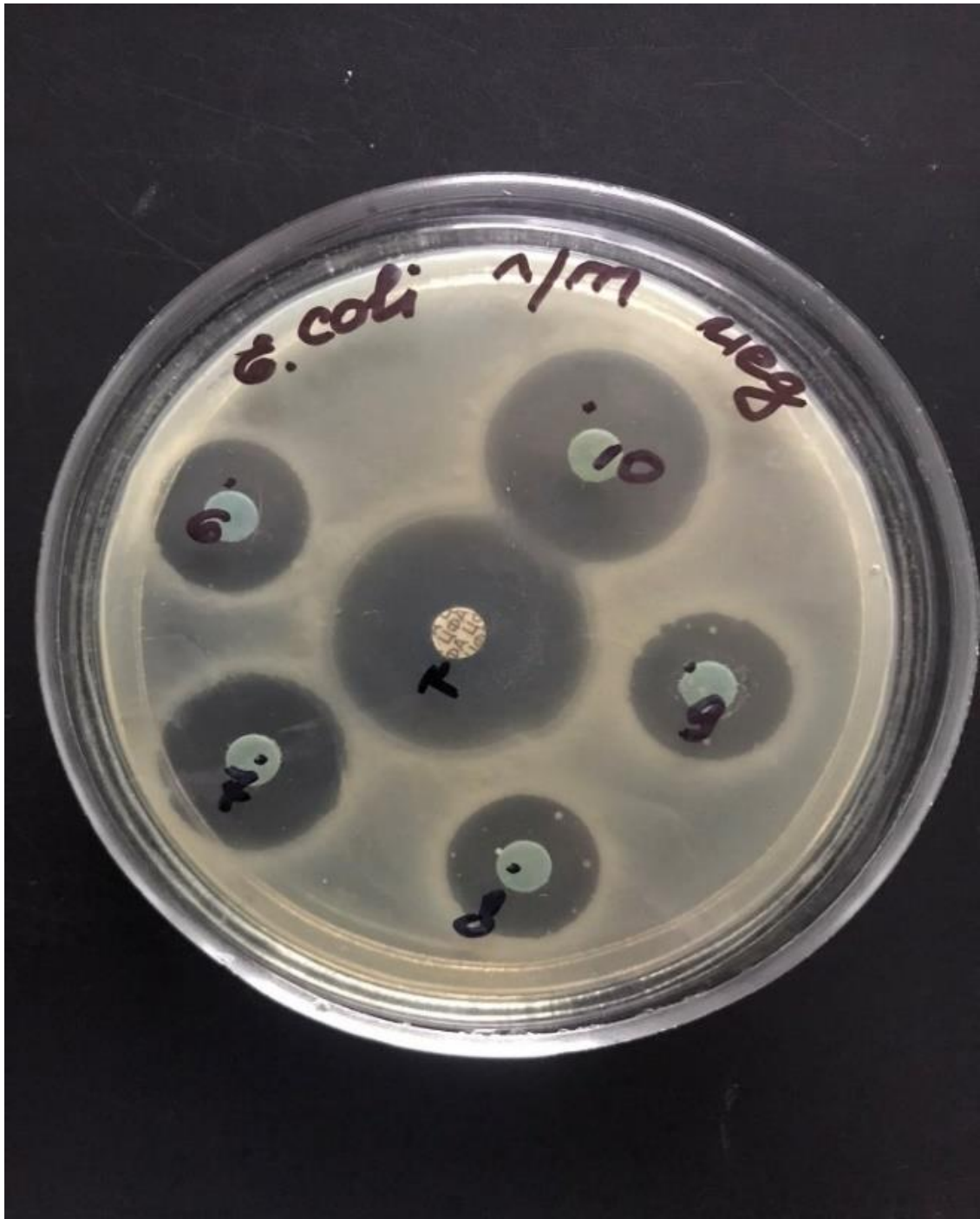


Рисунок 3.2. Зони затримки росту лабораторної культури під впливом лімфотропної терапії через 1 годину після введення антибіотика

Порівнювати з даними, отриманими після внутрішньом'язевого введення неможливо, оскільки там накопичення препарату не було зовсім. Разом з тим при правому паравертебральному локо-регіональному лімфотропному введенню антибіотика ЗЗР *E.coli* сягнула  $15,05 \pm 1,61$  мм, а при лівому –  $15,65 \pm 1,66$  мм, що у середньому становило 15,3 мм і дорівнювало

55,6 % до контрольного ( $27,05 \pm 0,9$ ) показника. При порівнянні з ефективністю після здухвинного введення препарату бачимо різницю на 2,58 мм, або на 9,3 % на користь паравертебрального локо-регіонального лімфотропного введення антибіотика.

Після внутрішньом'язового введення антибіотика гальмівна ділянка під впливом гомогенату сальника становила  $2,4 \pm 1,39$  мм у діаметрі. У той же час після введення антибіотика лімфотропним способом у праву локо-регіональну ЗЗР лабораторної культури *E.coli* становила  $14,6 \pm 1,76$  мм у діаметрі, та після лівобічного введення препарату –  $13,6 \pm 1,67$  мм, або середньому – 14,1 мм у діаметрі, або 52,5 % відносно контрольного заміру. Після введення антибіотика у праву локо-регіональну паравертебральну зону лімфотропним способом діаметр ЗЗР культури *E.coli* досягав  $12,45 \pm 1,61$  мм, а після введення препарату у ліву паравертебральну –  $11,85 \pm 1,15$  мм, середньому становило 11,98 мм, або 44,4 % відносно контрольного заміру. Отже, ефективнішим ефект гальмування росту *E.coli* був спосіб введення антибіотика у здухвинні ділянки, які й потрібно вважати адресними для впливу на сальник.

Після внутрішньом'язового введення антибіотика гальмування росту лабораторної культури *E.coli* під впливом гомогенату підшлункової залози не було встановлено. Разом з тим після введення антибіотика лімфотропним способом у локо-регіональну зону правої здухвинної ділянки сприяло розвитку ЗЗР у  $9,65 \pm 1,84$  мм у діаметрі, а після введення у відповідну зону лівої здухвинної ділянки ЗЗР культури *E.coli* становила  $10,0 \pm 1,75$  мм у діаметрі. При введенні антибіотика таким способом у праву паравертебральну локо-регіональну ділянку ЗЗР *E.coli* досягла  $17,1 \pm 1,68$  мм, а після введення у ліву паравертебральну ділянку –  $18,1 \pm 1,86$  мм, що у середньому становило 17,6 мм, або 65,2 % відносно до контрольного гальмівного заміру. Таким чином можна вважати, що з метою лікувального впливу на підшлункову залозу адресною зоною введення антибактеріального засобу має бути права чи ліва паравертебральні зони.

Гомогенат парієтальної очеревини гальмувала ріст лабораторної культури *E.coli* після внутрішньом'язевого введення антибіотика у діаметрі  $2,85 \pm 1,04$  мм. Після лімфотропного введення препарату у праву здухвинну локо-регіональну ділянку ЗЗР лабораторної культури *E.coli* досягла  $13,85 \pm 1,93$  мм у діаметрі, а після введення у ліву здухвинну ділянку –  $11,8 \pm 2,12$  мм у діаметрі, або 12,8 мм, що відповідає 47,4 % контрольного заміру. Після лімфотропного введення антибіотика у праву паравертебральну локо-регіональну зону діаметр гальмування росту *E.coli* становив  $12,45 \pm 1,79$  мм, а після лівобічного введення препарату –  $10,7 \pm 1,69$  мм у діаметрі. В середньому діаметр гальмування росту становив 11,6 мм, або 42,96 % стосовно контрольного заміру.

З огляду на наведені результати бачимо, що активнішим гальмування росту *E.coli* було після здухвинного введення антибіотиків, проте недостовірно. Отже, з метою впливу на парієтальну очеревину можливе локо-регіональне введення антибіотиків у здухвинних зонах і паравертебральних.

Після внутрішньом'язевого введення антибіотика його накопичення у печінці не відбулося. У той же час після лімфотропного способу введення у праву здухвинну локо-регіональну зону гальмування росту лабораторної культури *E.coli* під впливом гомогенату печінки відбулося на рівні  $7,65 \pm 1,63$  мм у діаметрі, а після введення у ліву здухвинну ділянку –  $5,8 \pm 1,79$  мм, що у середньому становило 6,7 мм, або 24,8 % відносно контрольного заміру. При паравертебральному введенні антибіотика справа ЗЗР становила  $9,6 \pm 1,73$  мм, а при лівобічному введенні –  $8,75 \pm 1,74$  мм, що у середньому становило 9,2 мм, або 34,1 % контрольного заміру. Наведене дає підстави вважати, що паравертебральні зони можуть бути адресними щодо лімфотропного впливу на печінку і оточуючий її простір. Це більше стосується правої паравертебральної зони.

Заключення. На підставі отриманих експериментальних даних по гальмуванню росту лабораторної культури *E.coli* бачимо, що адресно-активно

локо-регіональною зоною для нижнього і середнього поверхів черевної порожнини є права та ліва здухвинні ділянки.

Найбільш ефективною зоною для верхнього поверху черевної порожнини є права та ліва паравертебральні ділянки на відстані 2,0–2,5 см від остистих відростків по лінії, що з'єднує кути лопаток.



## РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 4.1 Епідеміологічна характеристика досліджених груп хворих

Вік хворих, гендерний склад, професію і місце проживання визначали спілкуючись із дослідженими.

Осіб чоловічої статі у основній групі нарахувалося 51 (61,5 %) особа, а хворих жіночої статі – 32 (38,5 %). Гендерний склад хворих групи порівняння був таким: осіб чоловічої статі 48 (56,5 %), а жіночої – 37 (43,5 %) – таблиця 4.1. З таблиці і рисунка бачимо, що за цим показником групи достовірно не відрізнялися, що підтверджує можливість порівняння.

Таблиця 4.1

#### Гендерний склад досліджених хворих

Стать хворих	Досліджені групи					
	Основна		Порівняння		Всього	
	абс. к-ть	відн. к-ть у%	абс. к-ть	відн. к-ть у%	абс.к-ть	відн. к-ть у%
чоловіча	51	61,5	48	56,5	99	59
жіноча	32	38,5	37	43,5	69	41

Всього поміж досліджених було 99 (59,0 %) осіб чоловічої статі і 69 (41,0 %) – жіночої, що загалом відповідає даним літератури.

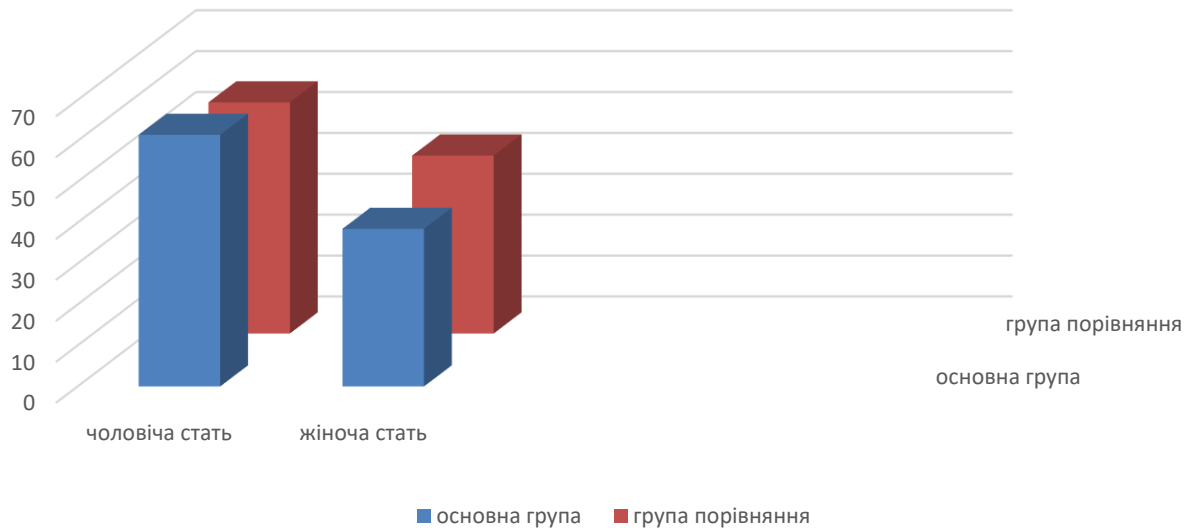


Рисунок 4.1 Гендерний склад досліджених хворих обох груп

За віковим складом хворі обох груп були такими (табл. 4.2). У основній групі досліджених до 30 років (21 – 30) було 6 (7,2 %), у групі порівняння така ж кількість – 6 (7,0 %). У віці 31 – 40 років поміж хворих основної групи зафіксовано 13 (15,7 %) осіб, у групі порівняння – 15 (17,7 %). У віковій групі 41 – 50 років поміж осіб основної групи було 20 (24,1 %) досліджених, поміж осіб групи порівняння – 16 (18,8 %). У віці 51 – 60 років в основній групі було 13 (15,7 %) досліджених, у групі порівняння – 23 (27,1 %). Поміж хворих 61 – 70 років в основній групі був 21 (25,3 %) досліджений, а у групі порівняння – 17 (20,0 %). Поміж хворих старших 70 років у основній групі досліджено 10 (12 %) осіб, а у групі порівняння – 8 (9,4 %). Отже, за віковим складом хворі обох груп не відрізнялись ( $p > 0,05$ ), що дає привід для порівняння отриманих результатів.

Привертає увагу місце проживання досліджених. З одного боку як один із ризиків захворювання, а з іншого – як причинно-наслідковий чинник впливу на термін госпіталізації досліджених з часу маніфестації захворювання.

Таблиця 4.2

## Віковий склад хворих, госпіталізованих з приводу гострого панкреатиту

Досліджені групи	Віковий ценз (роки)												Всього
	21–30		31–40		41–50		51–60		61–70		70 і старші		
	абс. К-ть	відн. к-ть у%	абс. К-ть	відн. к-ть у%	абс. К-ть	відн. к-ть у%	абс. К-ть	відн. к-ть у%	абс. К-ть	відн. к-ть у%	абс. К-ть	відн. к-ть у%	
основна	6	7,2	13	15,7	20	24,1	13	15,7	21	25,3	10	12	83
порівняння	6	7	15	17,7	16	18,8	23	27,1	17	20	8	9,4	85

## 4.2 Ризики захворювання

Оскільки встановити етіологічний фактор у хворих на ГП складно, позаяк він у більшості обстежених буває збірним, ми пішли шляхом детального збору анамнезу і встановлення можливих ризиків захворювання.

Таблиця 4.3

### Ризики захворювання на ГП

Ризики	Основна група		Група порівняння		Примітка
	абс.	%	абс.	%	
Аліментарні фактори: нерегулярні зловживання прянощами	16	19,3	19	22,4	
	27	32,3	25	29,4	
Алкоголь	63	75,9	71	83,5	
Паління	42	49,4	39	47,0	
Жовчно-кам'яна хвороба	1				
Травми черевної порожнини	1		3		
Поєднання декількох чинників		71,0		76,0	
Всього	83		85		

З таблиці бачимо, що у значної кількості хворих основної групи і групи порівняння мало зловживання прянощами (32,3 % і 29,74 % відповідно). Та у переважної більшості хворих обстежених груп мало місце зловживання алкоголем: 75,9 % та 83,5 % в основній групі і групі порівняння відповідно. Тривале паління мало місце в обох групах досліджених. У більшості хворих мало місце поєднання декількох ризиків, що цілком зрозуміло. Достовірної різниці між цими чинниками у групах не було: 71,0 % у основній групі і 76 % у групі порівняння ( $p > 0,05$ ).

### 4.3 Клінічна характеристика хворих при госпіталізації

Скарги хворих у період маніфестації захворювання і, відповідно, при госпіталізації наведені у табл. 4.4

Таблиця 4.4

#### Скарги хворих у період маніфестації і госпіталізації

Скарги	Основна група		Група порівняння		Примітка
	абс.	%	абс.	%	
Біль у верхньому поверсі черевної порожнини	68	81,9	65	76,5	
Превалюючий біль зліва	7	8,4	11	12,9	
Превалюючий біль справа	8	9,6	9	10,6	
Біль у черевній порожнині з ірадіацією у спину, хребет	59	71,1	61	71,8	
Біль у поперековій ділянці	75	90,4	79	92,9	
Нудота, блювота	80	96,4	83	97,6	
Слабкість	83	100,0	85	100,0	
Сухість язика і губ	83	100,0	85	100,0	
Здуття у животі	39	47,0	44	51,8	
Біль у плечовому поясі (справа, зліва)	33	39,8	39	45,9	

З таблиці бачимо, що у переважаючої кількості хворих обох груп був біль у животі, який локалізувався у верхньому поверсі, переважаючим чином у верхньому відділі, менш часто справа чи зліва без достовірної різниці за частотою ( $p > 0,05$ ). У 59 (71,1 %) хворих основної групи і у 61 (71,8 %) хворого групи порівняння ( $p > 0,05$ ) біль «віддавав» у спину і хребет, що на нашу думку свідчило за втягнення у запальний процес оточуючої клітковини, у якій

розташована власне підшлункова залоза. Подібні зміни підтверджувала й інша ознака якою маніфестував ГП, а саме – біль у поперековій ділянці, який мав місце у 75 (90,4 %) хворих основної групи і у 79 (92,9 %) хворих групи порівняння ( $p>0,05$ ). Отже, ця ознака є найбільш постійною при ГП і, на нашу думку, свідчить за наявність перипроцесу при запаленні залози, який характеризує просочування у клітковину панкреатичних ферментів із свого природнього вмістилища. Одразу додамо, що ці зміни у парапанкреатичній зоні у перспективі можуть бути добрим середовищем для мікробної контамінації і розвитку запального перипроцесу. З огляду на це подібні маніфестаційні скарги можуть бути маркером (сигналом) для своєчасного застосування антибактеріальних препаратів. Питання лише в тому, коли їх застосовувати. Як показано у «Огляді літератури», одні автори рекомендують відразу застосовувати профілактичну антибіотикотерапію, інші – пропонують з її застосуванням утриматися. Проте особливої різниці у ефективності терміну застосування антибіотиків автори не бачать. Причину цього ми покажемо у кінці дослідження. Ми схильні підтримувати Кокранівське рішення у нашій інтерпретації, про що мова йтиме у належному місці.

#### **4.4 Особливості об'єктивних даних при госпіталізації хворих**

Особливості об'єктивних клінічних ознак перебігу ГП наведено у табл. 4.5 На підставі її даних бачимо, що стовідсотковою об'єктивною ознакою ГП у хворих обох груп була болісність у верхніх відділах черевної порожнини. Ознакою, яка характеризує інтоксикаційний синдром була сухість язика та ротової порожнини, що зафіксовано у 81 (96,7 %) хворого основної групи та у 79 (92,9 %) досліджених групи порівняння. Температурна реакція на рівні субфебрильної зареєстрована відповідно у 76 (91,6 %) та 88 (96,5 %) хворих.

**Особливості об'єктивних клінічних ознак ГП при госпіталізації**

Клінічні об'єктивні ознаки	Групи досліджених			
	Основна група		Група порівняння	
	абс.	%	абс.	%
Сухість язика	81	96,7	79	92,9
Тахікардія	47	56,6	52	61,2
Артеріальна гіпотензія	21	25,3	27	31,8
Підвищена температура	76	91,6	82	96,5
Болісність у верхньому поверсі черевної порожнини	83	100	85	100
Симптоми подразненої очеревини	11	13,3	8	9,4
Симптом Мейо-Робсона	49	59	53	62,4
Френікус-симптом	51	61,4	47	55,3
Метеоризм	31	37,3	37	43,5

Поміж симптомів, що визначаються як локальні прояви захворювання, симптом Мейо-Робсона мав місце у 49 (59,0 %) досліджених основної групи і у 53 (62,4 %) осіб групи порівняння. Френікус-симптом, як такий, що супроводжує подразнення діафрагмального нерва (механічно і токсично) трапився у 51(61,4 %) хворого основної групи і у 47 (55,3 %) досліджених групи порівняння. Статистичне дослідження підтвердило відсутність різниці ( $p>0,05$ ), що є доказом репрезентабельності обох досліджених груп.

#### 4.5 Супутні захворювання у обстежених хворих обох груп

Супутні захворювання супроводжували більшість досліджених нами хворих. З огляду на віковий стан ішемічна хвороба серця мала місце у 21 (25,3 %) хворого основної групи і у 25 (29,4 %) хворих групи порівняння ( $p > 0,05$ ). З огляду на відсутність достовірної різниці обстежені групи хворих були репрезентабельними. Проте зазначені ознаки захворювання у значній мірі впливали не лише на перебіг ГП, а й на своєчасність госпіталізації цих хворих, оскільки, наприклад больовий синдром хворі сприймали як прояв «відомого» їм захворювання і не спішили звертатися до лікаря (табл. 4.6).

Виразкова хвороба 12-ти палої кишки супроводжувала основний процес у 3 (3,6 %) осіб основної групи і у 4 (4,7 %) осіб групи порівняння. Больовий синдром ці хворі без ніяких сумнівів ототожнювали із загостренням виразкової хвороби, що на їхню думку було спровоковано порушеннями дієтичного режиму, про що йшла мова у висвітленні ризиків захворювання.

Гіпертонічна хвороба зафіксована у 7 (8,4 %) досліджених основної групи і у 6 (7,1 %) хворих групи порівняння. Больовий синдром у черевній порожнині у «якості супутника» супроводжувався і головним болем, що у сукупності на початковому етапі зосередило основну увагу цих хворих на вже відомій їм ознаці – головному болю. У середньому затримка з визначенням хвороби і терміном госпіталізації становила 6–12 години, але за такого процесу, яким є панкреатит, який супроводжується наростаючим відхиленням ферментів у паравазальний і перипротоковий простір, такий термін є достатньо вагомим.

Цукровий діабет II типу мав місце у 5 (6,0 %) обстежених основної групи і у 4 (4,7 %) обстежених групи порівняння ( $p > 0,05$ ), що свідчить за можливість порівняння перебігу захворювання у хворих досліджених груп і одночасно «пояснює» можливість затримки діагностики власне панкреатиту, оскільки у цих хворих біль у черевній порожнині нелокалізованого характеру траплявся і раніше.



Хронічний «бронхіт курильщика» діагностовано у 42 (83,4 %) хворих чоловічої статі основної групи і у 39 (81,3 %) осіб цієї статі групи порівняння ( $p>0,05$ ).

Таблиця 4.6

**Супутні захворювання у хворих досліджених груп**

Групи хворих	Основна група		Група порівняння		Додаток
	Абс. к-ть	Відн. к-ть	Абс. к-ть	Відн. к-ть	
Захворювання					
Ішемічна хвороба серця	21	25,3%	25	29,4%	$p>0,05$
Гіпертонічна хвороба	7	8,4%	6	7,1%	$p>0,05$
Цукровий діабет II типу	5	6,0%	4	4,7%	$p>0,05$
Виразкова хвороба	3	3,6%	4	4,7%	$p>0,05$
Хронічний гепатит	3	3,6%	2	2,4%	$p>0,05$
Хронічний бронхіт	42	83,4%	39	81,3%	$p>0,05$
Хронічний простатит	6	7,1%	7	8,4%	

Таким чином, порівнюючи наявність у хворих на ГП супутніх хвороб (табл. 4.6) можна зробити висновок за суттєвий вплив цих хвороб на своєчасність діагностики основного захворювання (ГП) і, особливо, на термін госпіталізації хворих, що має суттєве значення на подальший перебіг процесу, у якому провідне значення має мікробна контамінація паренхіми залози і парапанкреатичного простору. Саме цей елемент патогенезу панкреатиту, на нашу думку, має провідне значення у незворотних змінах залози як одному з чинників патогенезу, оскільки превалююча кількість летальних наслідків зумовлюється саме цією ланкою патогенезу панкреатиту (мікробна

контамінація), яка при запізнілому на неї впливі не сприяє її «розриву» і веде до поліорганної недостатності з відповідними наслідками.

#### 4.6 Результати клінічних лабораторних досліджень

Обстеження хворих до призначення антибактеріальної терапії у хворих обох груп включало загальноклінічні дослідження, поміж яких окрім об'єктивних фізикальних досліджень виконували комплекс клінічних досліджень крові.

У процесі дослідження крові перш за все звертали увагу на осереднений вміст її окремих елементів. Загальна кількість лейкоцитів у осіб чоловічої статі контрольної групи становила  $5,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ , а у осіб жіночої статі –  $5,4 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ , що у середньому складало  $5,6 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$ . У хворих основної групи кількість лейкоцитів у першій і другій групі до лікування дорівнювала  $14,9 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ ,  $15,2 \pm 0,6$  відповідно, а у процесі лікування (5 доба) – їхня кількість зменшилася до  $7,7 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$  і  $8,1 \pm 0,8$  у першій і другій групі відповідно ( $p < 0,001$ ); поміж хворих групи порівняння кількість лейкоцитів дорівнювала  $12,1 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , а після лікування їхня кількість зменшилася до 5 доби до  $9,2 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ .

Рівень ШЗЕ у здорових осіб (волонтерів) була визначена на рівні  $7,00 \pm 0,6$  мм/год. У хворих основної групи при госпіталізації ШЗЕ становила  $32,0 \pm 0,9$  мм/год і  $38 \pm 0,6$  мм/год (у першій і другій підгрупі відповідно), а після 5 днів лікування із застосуванням ЛТ антибактеріальної терапії –  $17,5 \pm 0,5$  мм/год і  $27,00 \pm 0,4$  мм/год (відповідно). У хворих групи порівняння ШЗЕ при госпіталізації становила  $38,0 \pm 0,5$  мм/год і  $35,0 \pm 0,7$  мм/год (у першій і другій підгрупі), а у процесі антибактеріальної терапії (5 доба) – її рівень зменшився до  $32,0$  мм/год і до  $30$  мм/год.

Таким чином, рівень природного імунного захисту у процесі антибактеріальної терапії, яка проводилася за різними схемами на цьому етапі лікування досить суттєво відрізнявся.

Таблиця 4.7

## Показники клінічних досліджень крові

Показник	Термін	Норма	Основна група		Група порівняння	
			Перша підгрупа	Друга підгрупа	Перша підгрупа	Друга підгрупа
Лейкоцити $\times 10^9/\text{л}$	госпітал.	5,8	14,9	15,2	12,1	13,4
	5–6 доба		7,7	8,1	9,2	9,8
Еритроцити $\times 10^{12}/\text{л}$	госпітал.	3,85	3,6	3,4	4,1	3,5
	5–6 доба		3,9	3,6	3,8	3,7
ШЗЕ мм/год	госпітал.	7,00	32,0	38,0	38,0	35,0
	5–6 доба		17,5	27,0	32,0	30,0

Особливо це стосувалося зміни лейкоцитарної реакції. Під впливом лімфотропного введення антибіотиків сумарна кількість лейкоцитів зменшилася на  $7,2 \times 10^9/\text{л}$ , досягнувши показника  $7,7 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ , а під впливом стандартної антибактеріальної терапії кількість лейкоцитів зменшилася на  $2,9 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ), досягнувши  $9,2 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ .

Рівень ШЗЕ у першій підгрупі основної групи зменшилася на 14,5 мм/год, досягнувши 17,5 мм/год, а у другій підгрупі – на 11 мм/год, досягнувши 27 мм/год. Поміж хворих групи порівняння відбулося зменшення на 6 мм/год у першій підгрупі і на 5 мм/год – у другій підгрупі. Тобто, поміж хворими основної групи зменшення ШЗЕ відбулося на 53,1 % у першій підгрупі і на 71,1 % у другій підгрупі. Тоді як між хворими групи порівняння зменшення ШЗЕ відбулося на 15,8 % і на 14,3 % відповідно. Враховуючи те, що ШЗЕ відображає відношення альбумінів до глобулінів, які є носіями імунного статусу хворого, різниця у гальмуванні ШЗЕ є свідченням значно потужнішого впливу системи лімфотропної антибактеріальної терапії порівняно зі стандартним введенням антибіотиків на імунний статус хворих на гострий панкреатит ( $p < 0,001$ ).

#### 4.7 Біохімічні дослідження крові у хворих на гострий панкреатит і наслідки лікування

Рівень СРБ, як показника запального процесу у хворих основної групи при госпіталізації був на рівні  $142,4 \pm 1,2$  мг/л, який під впливом лімфотропної антибактеріальної терапії до 5 доби зменшився до  $68,2 \pm 1,4$  мг/л. У хворих групи порівняння його кількість до початку антибактеріальної терапії була на рівні  $128,2 \pm 1,8$  мг/л, яка під впливом стандартної антибактеріальної терапії зменшилася до  $114,4 \pm 1,6$  мг/л –  $p > 0,05$ . Тобто, у основній групі кількість запального білка зменшилася до 47,9 %, тоді як у групі порівняння – лише на 9,1 %. Вважаємо, що даний показник досить чітко відбиває ефективність антибактеріальної терапії на запальний процес у залозі (рис. 4.2).

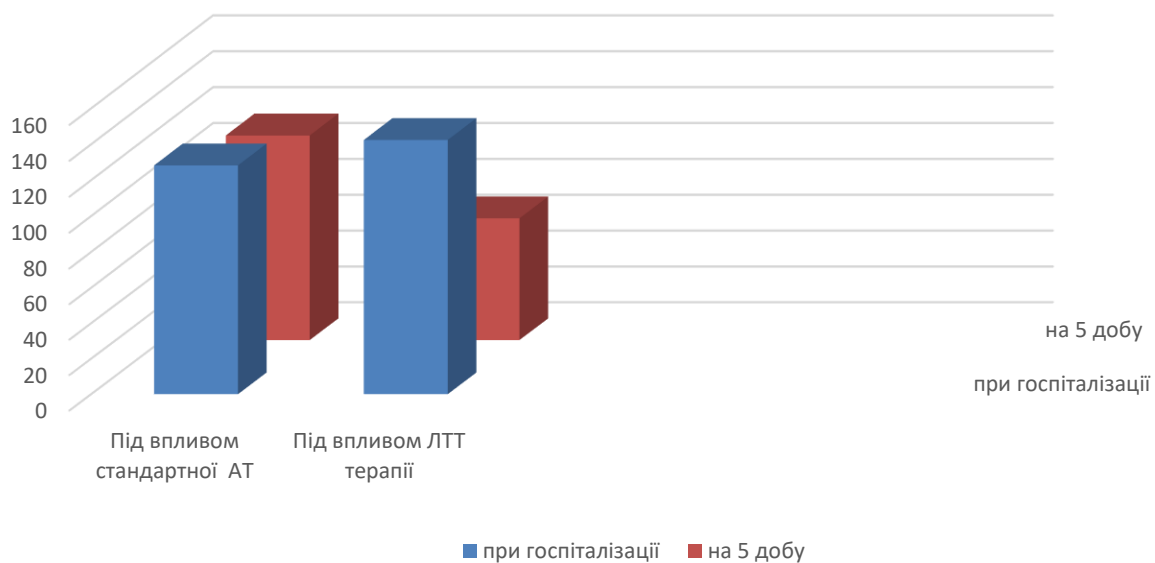


Рисунок. 4.2 Коливання рівня СРБ під впливом антибактеріальної терапії

Зміни у складі  $Ca^{++}$  і  $K^+$  у хворих обох груп не відрізнялися від нормальних показників у нашому регіоні, з огляду на що у подальшому ми не проводили їх порівняння.

Поміж хворих основної групи показник гематокриту коливався у межах 0,28–0,48, а у хворих групи порівняння – 0,32–0,62. На його зміни превалюючим чином впливала інфузійна терапія та патогенетична, але не антибактеріальна.

Рівень гемоконцентрації за відсутності кровотечі у свою чергу у значній мірі був проявом наявної ендогенної інтоксикації.

Оскільки загальна кількість лейкоцитів є інтегральним показником імунного статусу організму і разом з тим показником ендогенної інтоксикації ми вивчили показник інтоксикації (за Кальф-Каліфом), який базується на окремих складових лейкоцитарної формули. При цьому встановлено, що поміж хворих основної групи за перші 5 діб даний показник зменшився з  $4,73 \pm 1,42$  ум.од. до  $2,1 \pm 0,6$  ум.од., тобто на  $2,63 \pm 0,7$  ум.од., а вже за семиденний період лікування ЛШ досяг рівня  $1,8 \pm 0,2$  ум.од., тобто зменшення рівня інтоксикації відбулося на  $3,46 \pm 0,9$  ум.од. Особливо відмітимо, що найбільший рівень зменшення інтоксикації відбувся протягом перших 5 днів, що було більшим, ніж у наступний період (3 доби) у 1,5 разу ( $p < 0,05$ ), і є свідченням специфічного дезінтоксикаційного впливу лімфотропної терапії на інтоксикаційний синдром, спричинений тяжким запальним процесом у підшлунковій залозі, в основі якого «протеолітична інтоксикація», поєднана з мікробною (інфекційною) інтоксикацією.

Разом з тим поміж хворих групи порівняння показник інтоксикації Кальф-Каліфа зменшився за п'ятиденку з  $4,55 \pm 1,2$  ум.од. до  $3,4 \pm 0,6$  ум.од., тобто на  $1,15 \pm 0,8$  ум.од. За наступний період стандартної антибактеріальної терапії показник інтоксикації зменшився до  $3,2 \pm 0,8$  ум.од. Тобто, загальний рівень зменшення інтоксикації відбувся на  $1,35 \pm 0,6$  ум.од. Відмітимо, що за перший період антибактеріальної терапії рівень інтоксикації значно перевершував ( $1,15 \pm 0,8$  ум.од.) такий у наступний період лікування ( $0,2$  ум.од), що свідчить за обмежені можливості дезінтоксикаційного впливу стандартної антибактеріальної терапії. При порівнянні з впливом лімфотропної антибактеріальної терапії бачимо різницю у 2,6 разу на користь останньої ( $p < 0,001$ ). На підставі отриманих даних можна вважати, що лімфотропний спосіб підведення антибіотиків до «запаленої» підшлункової залози є потужним дезінтоксикаційним засобом, тоді як стандартне введення антибіотиків таким, в усякому разі у першу п'ятиденку, вважати було б перебільшенням.

#### 4.8 Особливості клінічного перебігу захворювання і стану інтоксикації залежно від терміну госпіталізації

Враховуючи те, що більшість хворих основної групи (46 осіб – 55,4 %) проживали у місті, вони звертатися за допомогою не дуже спішили, оскільки були впевнені, що «лікарня від них нікуди не дінеться». З іншого боку, хворі вважали «свою медичну» підготовку належного рівня і «початкове лікування» проводили за своїм розумінням. З огляду на це у перші 6 – 12 годин після маніфестації процесу із цієї групи були госпіталізовані лише 4 особи (4,8 %), а із групи порівняння – 6 (7,1 %) осіб. У проміжку 12-24 год госпіталізовано 31 (37,4 %) хворого основної групи і 29 (34,1 %) досліджених групи порівняння ( $p > 0,05$ ). Після добової витримки (24 год), а це має дуже суттєвий вплив на перебіг захворювання, оскільки набрякові зміни у підшлунковій залозі являються сприятливими для ухилення ліпо – та протеолітичних ферментів у перевазальний простір, а це створює належні умови для проникності стінок шлунково-кишкового тракту для мікрофлори, що веде до контамінації навколишніх органів і тканин. Особливе значення має «насичення» збудниками підшлункової залози і її параклітковини, у т. числі й заочеревинної.

Окремо мусимо наголосити саме на пізній госпіталізації, а вона в основній групі мала місце у 48 (57,8 %) досліджених, а поміж хворими групи порівняння – у 50 (58,8 %). Загалом бачимо, що достовірної різниці у термінах госпіталізації хворих обох груп, які наближалися до 60 % їхнього складу не зафіксовані ( $p > 0,05$ ). Враховуючи відсутність достовірної різниці у часовій госпіталізації поміж хворими груп, вважаємо, що отримані результати є достатніми і такими, що можуть бути порівняні при підведенні підсумків таблиця 4.8.

При вивченні явищ ендогенної інтоксикації за Кальф-Каліфом встановлено, що вже при госпіталізації хворі мали деякі, а іноді й значні відмінності (таблиця 4.8). Але перед тим як навести результати щодо вивчення впливу антибактеріальної терапії на перебіг запального процесу у підшлунковій залозі ми спочатку вивчили його рівень у практично здорових осіб, які не мали скарг на органи шлунково-кишкового тракту раніше та у період обстеження. Цей показник ми взяли за

«контрольний». Отже, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) у здорових осіб становив  $0,4238 \pm 0,0105$  (контрольний). Модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації (МодЛІІ) за норму був прийнятий на рівні  $0,7291 \pm 0,0023$  ум.од. Гематологічний індекс інтоксикації у здорових осіб мав рівень  $0,8692 \pm 0,1112$ .

Порівнюючи стан ендогенної інтоксикації за суб'єктивними відчуттями хворих, які базувалися головним чином на наявності больового синдрому у верхньому поверсі черевної порожнини та ірадіації болю у верхньо-поперекову ділянку тулуба, здутті живота, сухості у ротовій порожнині, нудоті і блювоті, потрібно зауважити, що більш вираженими ці ознаки були у осіб госпіталізованих після 24 год маніфестації запального процесу.

Поміж хворих першої підгрупи (1а) основної групи при госпіталізації ЛІІ становив  $0,8226 \pm 0,1341$ , зменшившись під впливом локо-регіональної антибактеріальної терапії до  $0,4884 \pm 0,1268$ , тобто у 1,7 разу ( $p < 0,05$ ). Між хворих другої підгрупи (1б) відбулося зменшення показника інтоксикації від  $1,7526 \pm 0,1562$  до  $0,7298 \pm 0,0760$  ум.од., або у 1,2 разу ( $p > 0,05$ ). Поміж хворих групи порівняння ці показники після стандартної антибактеріальної терапії мали такі зміни: поміж хворих першої підгрупи (госпіталізовані до 24 год з часу маніфестації) відбулося зменшення показника з  $0,9873 \pm 0,027$  ум.од до  $0,8276 \pm 0,0416$  ум.од., або у 1,2 разу. Але підкреслимо, це при відносно «ранній» госпіталізації. Поміж досліджених, госпіталізованих після 24 год (2б), рівень інтоксикації зменшився від  $1,2662 \pm 0,1218$  ум.од. до  $1,1426 \pm 0,0416$ , або у 1,1 разу ( $p > 0,05$ ). Ми порівнюємо перші підгрупи (госпіталізовані до 24 год з часу маніфестації захворювання) і бачимо досить суттєву різницю: зменшення у 1,7 разу в основній групі і 1,2 разу у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Мусимо наголосити на суттєвій різниці у динаміці ЛІІ у хворих госпіталізованих до 24 год і після 24 год після маніфестації захворювання. В першій підгрупі покращання відбулося у 1,7 разу, тоді як у другій підгрупі – лише у 1,2 разу. У хворих групи порівняння динаміка цього показника не була відчутною (1,2 – 1,1 разу), що можемо пояснити недостатньо ефективною антибактеріальною терапією.

Таблиця 4.8

## Залежність ультрасоноскопічних змін у підшлунковій залозі від терміну госпіталізації

Променеві зміни у підшлунковій залозі	6–12 годин		12–24 годин		Після 24 годин	
	Основна група n-85	Група порівняння n-83	Основна група n-85	Група порівняння n-83	Основна група n-85	Група порівняння n-83
Набряковий інфільтрат	4 (4,7%)	2 (2,4%)	36 (42,4%)	36 (42,3%)	4 (4,8%)	2 (2,4%)
Дрібновогнищеві	1 (1,2%)	2 (2,41%)	7 (8,2%)	5 (6,0%)	24 (28,2%)	27 (32,5%)
Великовогнищеві	2 (2,4%)	3 (3,6%)			4 (4,7%)	10 (12,0%)
Перипанкреатична флегмона	6 (7,1 %)	8 (9,6 %)			12 (14,1%)	11 (13,3%)



Поміж хворих основної групи (першої підгрупи) при госпіталізації МодЛПІ становив  $2,0690 \pm 0,1626$  ум.од. На 5 добу ЛТ антибактеріальної терапії показник зменшився до  $1,8680 \pm 0,0650$  ум.од., тобто у 2,6 разу ( $p < 0,001$ ). У хворих підгрупи 1б (госпіталізованих після 24 год після маніфестації) динаміка показника МодЛПІ змістилася від  $2,2690 \pm 0,1816$  до  $2,1690 \pm 0,1810$  ум.од, або у 1,1 разу ( $p > 0,05$ ). Різниця у покращенні показника при ранній і пізній госпіталізації свідчать за інтенсивність наростання інтоксикації. У хворих групи порівняння у першій підгрупі відбулося зменшення показника від  $2,5528 \pm 0,1232$  до  $1,9548 \pm 0,0440$ , або у 1,3 разу ( $p > 0,05$ ). У другій підгрупі (госпіталізовані після 24 год) покращення відбулося від  $2,2888 \pm 0,1468$  ум.од. до  $2,0258 \pm 0,0858$  ум.од., або у 1,1 разу ( $p > 0,05$ ). Як бачимо зменшення не було достовірним, що можемо пояснити недостатньою ефективністю антибактеріальної (стандартної) терапії.

Гематологічний індекс інтоксикації зменшився у досліджених першої підгрупи хворих основної групи від  $2,2637 \pm 0,2466$  ум.од. до  $0,6130 \pm 0$ , або у 2,5 разу ( $p < 0,001$ ), а між хворих другої підгрупи покращання відбулося від  $2,3667 \pm 0,3268$  до  $0,9351 \pm 0$  ум.од., або у 2,5 разу ( $p < 0,05$ ). Цю динаміку пояснюємо значним рівним мікробної контамінації яка, у свою чергу, пояснюється тривалим періодом (більше 24 год) розвитку (перебігу) захворювання. Поміж хворих першої підгрупи групи порівняння показник змістився від  $2,2644 \pm 0,4240$  ум.од. до  $2,0644 \pm 0,5888$  ум.од., або у 0,1 разу ( $p > 0,05$ ), поміж досліджених другої підгрупи групи порівняння такі зміни відбулися від  $2,6680 \pm 0,2880$  ум.од. до  $2,5888$  ум.од., або у 0,3 разу ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.9

**Вплив антибактеріальної терапії на показники інтоксикації  
(Динаміка інтоксикаційного синдрому під впливом антибактеріальної терапії)**

Показники інтоксикації	Контрольний показник (норма)	Основна група (лімфотропна антибактеріальна терапія)				Група порівняння (стандартна антибактеріальна терапія)				При- мітка
		При госпіталізації		Через 5 днів		При госпіталізації		Через 5 днів		
		I підгрупа	II підгрупа	I підгрупа	II підгрупа	I підгрупа	II підгрупа	I підгрупа	II підгрупа	
Лейкоцитарний індекс інтоксикації ЛШ (ум.од)	0,4238 ± 0,0105	0,8226± 0,1341	1,7526± 0,1562	0,4099± 0,0650	0,7298± 0,0760	0,9873± 0,0207	1,2662± 0,1218	0,8276± 0,0416	1,1426± 0,0416	
Модифікований індекс інтоксикації Мод ЛШ (ум.од)	0,7291± 0,0023	2,0690± 0,1626	2,2690± 0,1816	1,8680± 0,1226	2,1690± 0,1810	2,5528 ± 0,1232	2,2888± 0,1468	1,9518± 0,0440	2,0258± 0,0858	
Гематологічний індекс інтоксикації (ГШ)	0,8692± 0,1112	2,2637± 0,2466	2,3667± 0,3268	0,6130± 0	0,9351± 0	2,2644± 0,4240	2,6680± 0,2880	2,0644± 0,5888	2,5888±	

Заключення. Найбільш чутливими маркерами, якими можна визначати рівень ендогенної інтоксикації усіма дослідниками вважаються ЛШ, Мод. ЛШ і ГШ, які виявили деяку різницю в інтоксикації, яка мала місце у хворих, госпіталізованих до 24 год з часу перших проявів запалення і значно більші зміни у хворих, госпіталізованих після 24 год. Різниця між цими показниками була достовірною. Окрім цього, вплив антибактеріальної терапії, запропонованої нами під назвою локо-регіональної антибактеріальної накопичувальної патогенетичної терапії, в основі якої адресний вплив антибіотиків на зону запалення, яка локалізувалася у наших хворих у підшлунковій залозі, на тлі неспецифічних протизапальних препаратів, які включали протиромботичні та реологічні препарати у комплексі з протизапальними засобами та знеболювальними був більш ефективним і достовірним на користь лімфотропної антибактеріальної терапії, що обґрунтовує доцільність цієї терапії при лікуванні хворих на гострий панкреатит.

#### **4.9 Вплив антибактеріальної терапії на стан клітинного імунітету**

Поміж хворих основної групи до початку лікування рівень СД-3 становив  $53,1 \pm 5,3$  %, у процесі лікування (на 5 добу) показник піднявся до  $69,4 \pm 1,8$  %. Рівень СД-4 до початку лікування був значно зменшеним (до  $35,9 \pm 1,2$  %), проте після застосування лімфотропної антибактеріальної терапії до 5 доби він суттєво зріс – до  $43,7 \pm 1,3$  %. Показник СД-8 до початку антибакетріальної терапії перевищував нормальний майже у 2 рази ( $43,3 \pm 3,9$  %), а вже на 5 добу терапії він майже досяг нормального рівня –  $30,1 \pm 3,5$  % -  $p < 0,05$ .

Поміж хворих групи порівняння показник СД-3 був значно зменшений порівняно з нормою ( $53,02 \pm 6,1$  %), знаходячись на рівні основної групи, а на 5 добу лікування за стандартним способом введення антибіотиків показник збільшився до  $61,5 \pm 1,5$  %, що було все ж значно менше ніж у нормі і суттєво

менше, ніж у хворих основної групи після цього етапу лімфотропного способу введення антибіотиків. Показник СД–4 до початку лікування був значно зменшеним порівняно з нормальним ( $36,12 \pm 1,5$  %), а після п'ятиденної антибактеріальної терапії він збільшився до  $39,9 \pm 1,3$  %, залишаючись значно меншим, ніж у досліджених після лімфотропної антибактеріальної терапії. Показник СД–8 до початку антибактеріальної терапії значно перевершував нормальний показник контрольної групи ( $44,1 \pm 2,3$  %). Після стандартної антибактеріальної терапії він зменшився, суттєво не досягаючи нормальної величини ( $38,4 \pm 3,3$  %) і значно перевершуючи таку у хворих при лімфотропній антибактеріальній терапії –  $30,1 \pm 3,5$  % – ( $p < 0,05$ ).

Рівень ВГЛ при госпіталізації хворих основної групи становив  $2,02 \pm 0,7$  %, а після лімфотропної антибактеріальної терапії збільшився до  $4,7 \pm 0,84$  %, практично досягши показника у здорових осіб-волонтерів. Зменшений показник у хворих групи порівняння до  $2,1 \pm 0,7$  % після стандартної антибактеріальної терапії збільшився до  $3,2 \pm 0,9$ , але, не досягши нормального показника на  $1,8$  %, і не досягнувши такого на  $1,85$  % у хворих основної групи після лімфотропної антибактеріальної терапії ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.10

### Стан клітинного імунітету у хворих на гострий панкреатит

Показники імунної системи	Групи хворих				
	Показники контрольної групи	Основна група		Група порівняння	
		до операції	5 доба	до операції	5 доба
CD 3 (%)	$74,14 \pm 5,5$	$53,1 \pm 5,3$	$69,4 \pm 1,8$	$53,02 \pm 6,1$	$61,5 \pm 1,5$
CD 4 (%)	$48,86 \pm 3,95$	$35,9 \pm 1,2$	$43,7 \pm 1,3$	$36,12 \pm 1,5$	$39,3 \pm 1,3$
CD 8 (%)	$25,79 \pm 2,58$	$43,3 \pm 3,9$	$30,1 \pm 3,5$	$44,1 \pm 2,3$	$38,4 \pm 3,3$
ВГЛ (%)	$5 \pm 0,58$	$2,02 \pm 0,7$	$4,7 \pm 0,84$	$2,1 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,9$
Об'єм селезінки (см <sup>3</sup> )	$244,4 \pm 16,2$	$457,5 \pm 273,8$	$242,7 \pm 115$	$462,2 \pm 341$	$444,1 \pm 348$

Перелічене свідчить за інтенсивний вплив лімфотропної антибактеріальної терапії на стан клітинного імунітету у хворих на гострий панкреатит. Вплив стандартної антибактеріальної терапії на ці показники імунітету був достовірно менш ефективним. Враховуючи те, що антибактеріальний препарат (цефтріаксон) у хворих обох груп був незмінним, є всі підстави думати, що такий ефект на імунну систему справляв не антибіотик, а патогенетичні препарати через лімфатичний апарат і його складові.

У здорових осіб рівень IgG становив 7,8 г/л. У осіб основної групи при госпіталізації рівень IgG дорівнював  $6,8 \pm 1,4$  г/л, а після п'ятиденної ЛТ антибактеріальної терапії він дещо збільшився – 7,5 г/л. У хворих групи порівняння він складав при госпіталізації  $7,0 \pm 1,4$  г/л, а після стандартної антибактеріальної – 7,2 г/л.

Рівень IgM у волонтерів дорівнював  $2,08 \pm 0,08$  г/л. При госпіталізації хворих основної групи показник становив  $2,28 \pm 0,04$  г/л, а після ЛТТ він зменшився до  $1,88 \pm 0,06$  г/л. У хворих групи порівняння при госпіталізації рівень IgM був  $2,34 \pm 0,08$  г/л, а після стандартної антибактеріальної терапії –  $2,08 \pm 0,04$  г/л.

Таким чином, отримані показники імуноглобулінів підтвердили запальний характер патологічних змін у підшлунковій залозі і вплив на них антибактеріальної терапії, хоча різниця при цьому не була достовірною.

#### **4.10 Вплив антибактеріальної терапії на деякі макроскопічні зміни**

Застосування лімфотропної антибактеріальної терапії сумісно з препаратами патогенетичної дії сприяли інтенсивному покращанню крово – та лімфотоку, що призвело до зменшення об'єму залози у ділянці голівки до  $20,2 \pm 4,9$  мм, у зоні тіла залози – до  $13,8 \pm 4,4$  мм, у хвостовій частині – до  $7,2 \pm 2,3$  мм. У хворих групи порівняння наведені зміни в об'ємі залози були значно меншими, а саме: у ділянці голівки вони досягли  $28,2 \pm 4,5$  мм, в ділянці

тіла залози –  $23,8 \pm 4,8$  мм, у хвостовій частині –  $15,0 \pm 4,1$  мм. Саме ці об'єктивні зміни в об'ємі підшлункової залози впливали на суб'єктивні прояви клінічного перебігу гострого панкреатиту, що буде наведено у відповідному підрозділі.

Одночасно з об'єктивним макроскопічним вивченням підшлункової залози проводилося й вивчення селезінки як базового імунного органа, оскільки лікувальний вплив на підшлункову залозу проводився не лише антибактеріально, а й патогенетично через регіональну лімфатичну систему підшлункової залози. Оскільки імунодотичні органи, якими є лімфатична система, лімфоїдні елементи кишківника і селезінка тісні пов'язані у своїх функціональних «виявах» і впливу на імунну систему, було встановлено, що об'єм селезінки поміж госпіталізованих основної групи становив  $457,5 \pm 273,8$  см<sup>3</sup>. А на 5 добу антибактеріальної терапії він зменшився майже до рівня показника об'єму селезінки у волонтерів –  $242,7 \pm 115$  см<sup>3</sup>. Між хворими групи порівняння цей об'єм при госпіталізації дорівнював  $462,2 \pm 341$  см<sup>3</sup>. А після п'ятиденної антибактеріальної терапії він зменшився лише до  $441,1 \pm 3,48$  см<sup>3</sup>. З одного боку об'єм селезінки при госпіталізації показує наскільки вона чітко реагує на «загрозу» в організмі, якою в нашому випадку було гостре запалення підшлункової залози. Хоча термін від маніфестації захворювання до госпіталізації був у межах 6-12 – 36-24 год, а в усіх випадках її об'єм перевершував нормальний у 1,9 разу. Та вже під впливом лімфотропної антибактеріальної терапії об'єм селезінки зменшився у 1,9 разу, тоді як під впливом традиційної антибактеріальної терапії зменшення селезінки практично не відбулося:  $462,2 \pm 341$  (при госпіталізації) і  $444,1 \pm 348$  (після п'ятиденної антибактеріальної терапії). Вважаємо, що ці показники свідчать за відсутність впливу стандартної антибіотикотерапії на розміри селезінки. А з іншого – вони підкреслюють тісний імунний зв'язок лімфатичної системи і селезінки.

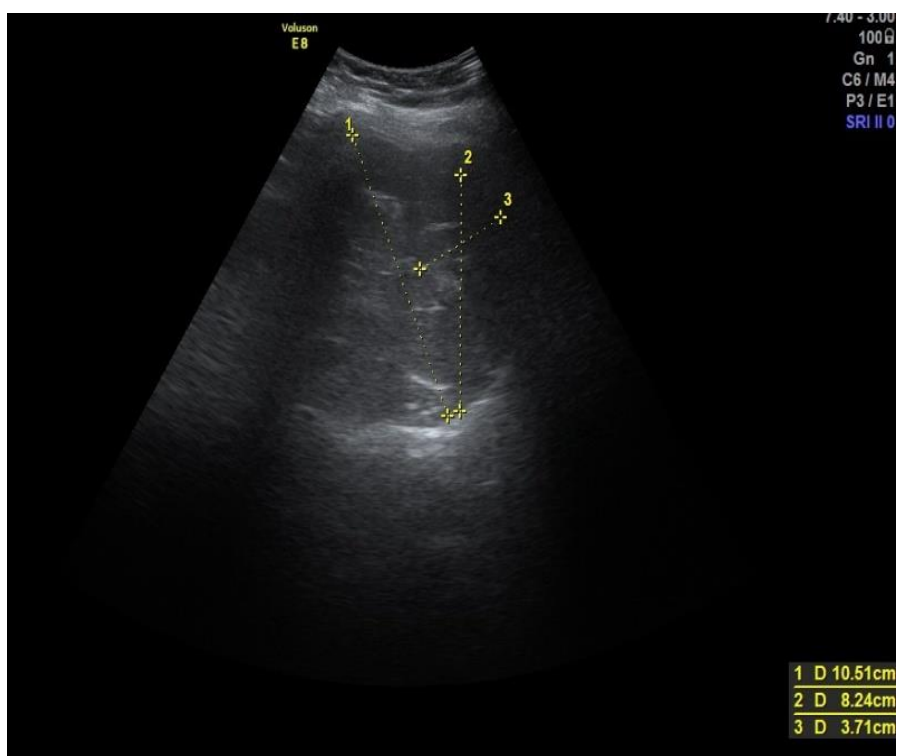


Рисунок. 4.3 Гострий панкреатит, УЗД селезінки при госпіталізації (об'єм селезінки 321,3 см<sup>3</sup>)

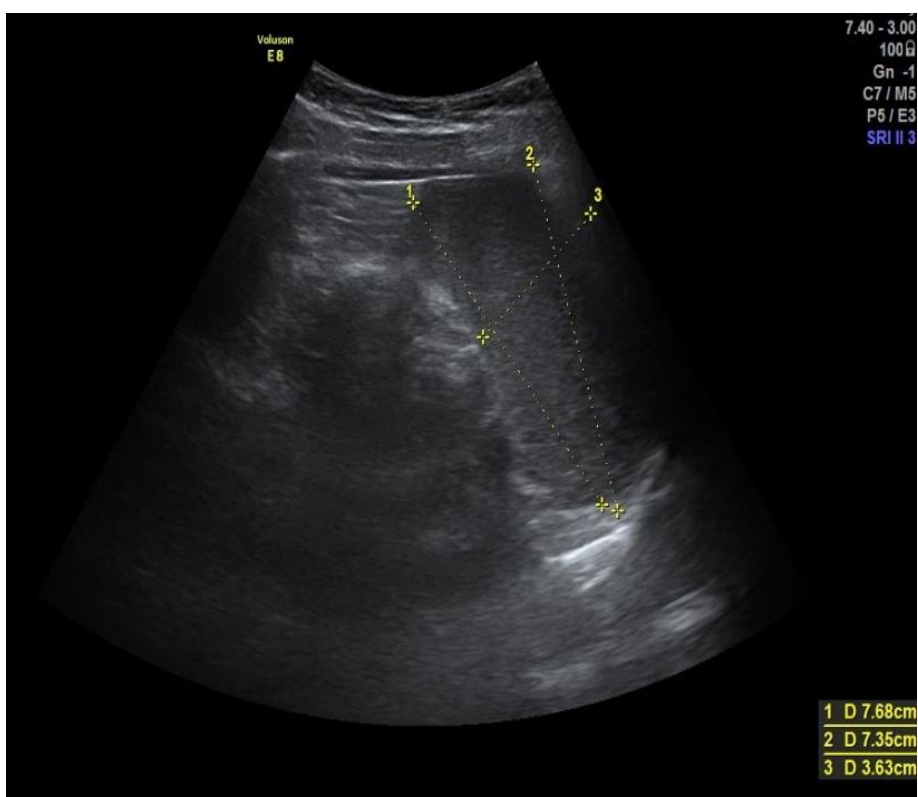


Рисунок. 4.4 Гострий панкреатит, УЗД селезінки на 5 добу післяопераційного періоду при застосуванні лімфотропної терапії (об'єм селезінки 204,9 см<sup>3</sup>)

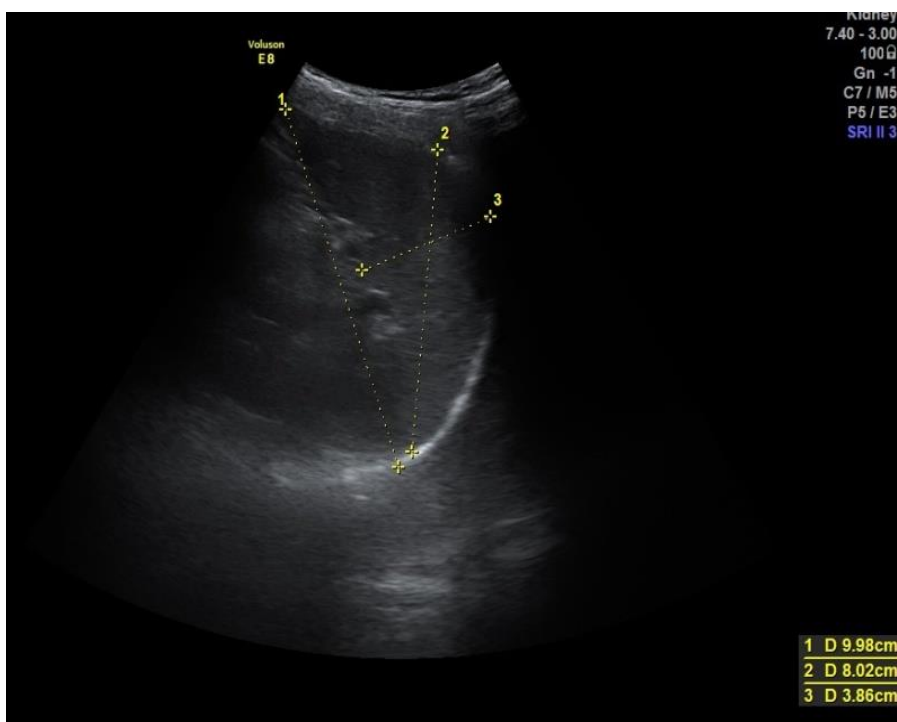


Рисунок. 4.5 Гострий панкреатит, УЗД селезінки при госпіталізації (об'єм селезінки 308,9 см<sup>3</sup>)

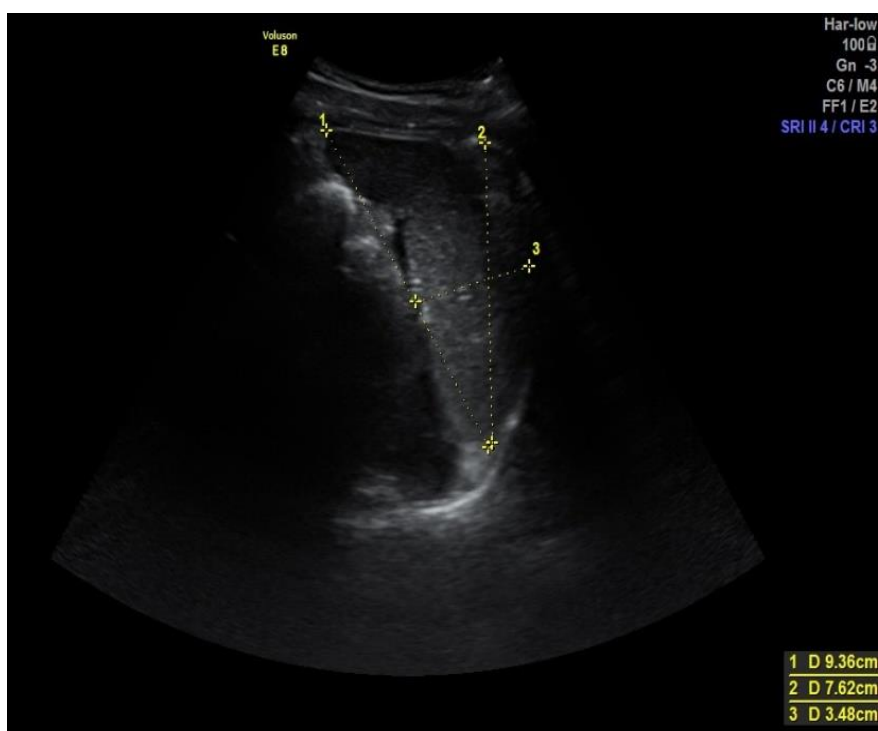


Рисунок. 4.6 Гострий панкреатит, УЗД селезінки на 5 добу післяопераційного періоду при стандартній антибіотикотерапії (об'єм селезінки 254,7 см<sup>3</sup>)



#### 4.11 Вплив антибіотикотерапії на специфічні ферментативні зміни

При динамічному спостереженні поміж хворих основної групи зміни кількості діастази сечі у більшості досліджених (54 – 65,1%) вже з другої доби мали тенденцію до зменшення і нормалізації (5600 ОД при госпіталізації, а на 4 добу – 4200 ОД). На 5 добу рівень фермента становив менше 3000 ОД. Потрібно зауважити, що ці хворі були молодшими за 60 років (5 у віці 51-55 рр), усі інші – молодші за 50 років. Це, на нашу думку, у значній мірі вплинуло на зворотні зміни у підшлунковій залозі, хоча наголосимо, що окрім антибактеріальних препаратів ці досліджені отримували адресно лімфотропним шляхом патогенетичні препарати, поміж яких розсмоктуючі (лідаза), спазмолітики (еуфілін, Но-шпа), антитромботичні-реологічні (гепарин), неспецифічні протизапальні і розсмоктуючі (діклофенак, кетальгін). Оскільки всі препарати вводилися локо-регіонально, вони відразу діставалися адресата, що, покращуючи реологічний ефект у підшлунковій залозі, сприяли зменшенню її набряку і розмірів та, окрім усього іншого, сприяли досить швидкій нормалізації амілази крові і діастази сечі.

Оскільки позапечінкові жовчні ходи (протоки і жовчний міхур) легко піддаються компресії набряклою тканиною підшлункової залози, ми вважали за доцільне вивчити рівень загального білірубіну саме у цьому підрозділі.

За більшістю авторів у патогенезі гострого панкреатиту вагоме місце відводиться рівню нейтрофільної еластази (НЕ) крові, попередньо нами був визначений її нормальний (контрольний) рівень у осіб-волонтерів, які раніше ніколи не хворіли на шлунково-кишкові патологічні процеси і на момент дослідження не мали ніяких скарг. Виявилось, що нормальний (контрольний) рівень фермента становить  $70,00 \pm 9,98$  нмоль/хв•мл. Вважається, що чим більший рівень відхилення фермента у кров, тим більше його «поступлення» у перивазальний простір підшлункової залози і перипанкреатичну клітковину, що поряд з її інфікуванням може мати вирішальне значення на перебіг запального процесу і його наслідки. При вивченні рівня НЕ залежно від

тривалості перебігу захворювання (тобто від клінічних проявів захворювання до госпіталізації), що у досліджених нами груп хворих визначалося як перша підгрупа (госпіталізовані у перші 24 год захворювання) і друга підгрупа (госпіталізовані після 24 год клінічних проявів) основної групи і групи порівняння. Так, у хворих першої підгрупи основної групи до початку антибактеріальної терапії рівень НЕ дорівнював  $266,25 \pm 26,2$  нмоль/хв•мл, а вже на 5 добу застосування терапії її рівень зменшився до  $112,04 \pm 21,3$  нмоль/хв•мл. Ми вважаємо, що така інтенсивна гальмівна дія на рівень ферменту в крові пояснюється не антибактеріальною дією, а впливом патогенетичних препаратів, які були адресно підведені до підшлункової залози. Можливо це у деякій мірі було забезпечено впливом імунної системи, яку ми «стимулювали» через регіональний лімфатичний апарат і селезінку. Вплив на останню нами продемонстровано у попередньому підрозділі (4.9). У хворих другої підгрупи основної групи рівень НЕ дорівнював  $288,5 \pm 32,4$ , що можна пояснити тривалістю «ухиляння» ферменту, вже на 5 добу антибактеріальної ЛТТ терапії її рівень значно знизився ( $162,25 \pm 24,4$ ), але був більшим, ніж у досліджених першої підгрупи, що на нашу думку у значній мірі впливало на тяжкість перебігу захворювання, що у кінцевому рахунку вимусило вдатися до оперативного втручання у 5 хворих у яких УЗД були виявлені вуликовогнищеві утвори у залозі, які були розцінені як гнійні панкреанекротичні зміни залози на тлі динамічних клінічних проявів. Рівень НЕ при госпіталізації хворих першої підгрупи групи порівняння становив  $265,9 \pm 26,998$  нмоль/хв•мл., що не відрізнявся від цього показника у хворих основної групи ( $p > 0,05$ ) і дає підстави порівнювати отримані результати в процесі лікування антибактеріальними препаратами. У хворих другої підгрупи цієї групи рівень НЕ майже не відрізнявся від цього показника у хворих основної групи ( $292,2 \pm 28,8$  нмоль/хв•мл). Під впливом стандартного введення антибіотика рівень ферменту у досліджених першої підгрупи групи порівняння досяг показника  $180,05 \pm 27$ , що було достовірно менше, ніж при госпіталізації, але залишалось достовірно більше ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб,

до того ж більше у 2,6 разу. Поміж досліджених другої підгрупи групи порівняння рівень НЕ зменшився лише до  $202,4 \pm 4,2$  нмоль/хв•мл., що було більше, ніж у хворих основної групи на  $40,2$  нмоль/хв•мл. Зрозуміло, що за такого високого рівня НЕ мікробна контамінація підшлункової залози і парапанкреатичної клітковини відбувалася інтенсивніше. Разом з тим тканини зруйновані ферментом є добрим поживним середовищем, що веде до гнійного розплавлення підшлункової залози і парапанкреатичної клітковини з усіма можливими наслідками, поміж яких перитоніт, абсцеси черевної порожнини, підшлункової залози, заочеревинного простору, сепсису ... Чи не цим пояснюється поліорганна недостатність зі значними цифрами летальності, які можуть досягати 85,7 %. І саме цим ми пояснюємо, що наслідком такого способу введення антибіотика (стандартним – внутрішньовенним) 11 осіб із цієї групи були оперовані, що частіше, ніж після ЛТ антибактеріальної терапії у 2,2 разу ( $p < 0,001$ ).

Заключення. Чим більше накопичується НЕ у крові і локально у перипанкреатичній зоні, тим гірші наслідки антибактеріальної терапії, оскільки наслідки вона є вагомою ланкою у патогенезі ГП.

#### **4.12 Особливості клінічного перебігу гострого панкреатиту під впливом антибактеріальної терапії**

Під впливом антибактеріальної терапії перебіг захворювання відрізнявся у хворих основної групи, яким антибактеріальний препарат вводили застосовуючи лімфотропний спосіб, що є адресним і накопичувальним, від перебігу у хворих порівняльної групи, яким антибактеріальний препарат вводили стандартним способом, суттю якого залишається «всім-всім ...» При стандартному способі введення будь-які медикаментозні препарати, у т.ч. й антибіотики, потрапляють у кров'яне русло, довжина якого перевершує 100 тис кілометрів ... Де зупиняться антибіотики чи будь-який інший медикаментозний засіб передбачити важко, а

точніше – взагалі неможливо. Оскільки дати «персональне» завдання на виконання відповідної локалізації будь-якому антибактеріальному препарату неможливо і, відповідно, можна лише надіятися, як це роблять апологети стандартних способів введення в організм хворих антибіотиків у ранній період захворювання, чи у віддалений, що вони і довели на практиці: не має значення коли препарат введений (рано чи пізно), головне при цьому: де, коли і у якій кількості затримається препарат.

З іншого боку, за стандартної антибактеріальної антибактеріальної терапії інші препарати, всотуючись у кров також разносяться в організмі по «усіх усюдах» ... У той час як за лімфотропного способу введення антибіотика за нашою методикою вводяться й патогенетичні засоби, які дістаються «свого» адресата вже через 10–15 хвилин. Ось тоді й розпочинається його дія. Побіжно нагадаємо, що патогенетичні засоби включають в себе реологічні ефекти і антитромботичні, які у свою чергу також мають реологічні, протинабрякові, розсмоктуючі й анагетичні властивості. Ефект останніх визначався, й супроводжувався зменшенням в об'ємі патологічно збільшеного органа. У нашому випадку таким була підшлункова залоза. Зменшення її в об'ємі, зрозуміло, зменшує «натяжіння» капсули залози і зменшення тиску на суміжні органи, що змінює «розриваюче–розпираючий» біль у черевній порожнині хворого вже під кінець першої доби на відносно спокійно-тупий і більш локалізований. Цьому сприяло зменшення голівки залози, її тіла й хвоста на кінець 5 доби на 10 мм – 4 мм – 9,1 мм відповідно, чого не спостерігали за стандартної методики антибактеріальної терапії. Суттєво зменшувалася в усіх хворих сухість і тахікардія. Остання викликала і визначалася рівнем інтоксикації, гіповолемією і артеріальною гіпотензією, що на тлі зменшення токсичного впливу корегувалися інфузійною терапією. Безумовно, цьому сприяло і зниження температури, яке спостерігали вже на закінчення першої – другої доби консервативної ЛТ терапії, а при стандартній антибактеріальній терапії температура утримувалася до 6–7 діб.

На тлі базової дезінтоксикаційної терапії, яка проводилася на підставі положень Протоколу і Наказу МОЗ № 181 від 24.03.2009 р. при проведенні антибактеріальної лімфотропної терапії наведені ознаки інтоксикації зникали на 2–3 добу, тоді як при проведенні стандартної антибактеріальної терапії вони утримувалися до  $4-6 \pm 0,5$  діб.

Загалом тривалість гіпертермії поміж хворих основної групи становила  $1,4 \pm 0,7$  доби, що достовірно відрізняло її від тривалості у осіб групи порівняння, у яких вона утримувалася  $6-7 \pm 0,7$  діб ( $p < 0,05$ ). Відповідно до цього тривалість антибіотикотерапії хворих основної групи тривала  $3,4 \pm 1,3$  доби, а поміж хворих групи порівняння –  $6,6 \pm 2,2$  діб ( $p < 0,05$ ).

Перелічені макро-об’єктивні ознаки, безумовно, базувалися на зміні імунного статусу і реактивності організму хворих на гострий панкреатит, що впливало не лише кількісно на наведені показники, а й, у кінцевому рахунку, на тривалість лікування хворих, що визначалося особливостями ліжко-дня, який у хворих основної групи тривав у  $7,71 \pm 3,8$  діб, а хворих групи порівняння –  $12,7 \pm 8,7$  діб – ( $p < 0,05$ ). Таким чином, особливості клінічного перебігу захворювання, які визналися суб’єктивними і об’єктивними ознаками, призвели до значного скорочення стаціонарного лікування хворих і повернення їх у сім’ю, що в морально-психологічному відношенні є найкращим реабілітаційним заходом, який у свою чергу пришвидшує повернення хворого у трудовий колектив і відновлення соціального статусу. У матеріальному відношенні все перелічене суттєво впливає на сімейний бюджет і зберігає державні кошти, а у нашому Status quo – на обороноздатність держави. Не зайве нагадати, що у США на лікування таких хворих витрачається від 2,5 до 5 більйона доларів на рік.

Окрім цього, удвічі частіше застосовувалися оперативні втручання при стандартній антибактеріальній терапії, післяопераційна летальність і смертність без оперативного втручання, що визначає стаціонарну летальність (4 особи – 4,7%) при відсутності померлих за ЛТ антибактеріальної терапії. Перелічене є об’єктивним свідченням високого рівня української

панкреатології і хірургії взагалі. Особливості клінічного перебігу гострого панкреатиту на тлі ЛТ антибактеріальної терапії є надійним обґрунтуванням доцільності запропонованої методики у хворих на гострий панкреатит.

**Підсумок.** Таким чином, вивчивши епідеміологічні показники, можна констатувати, що поміж усіма захворівшими як у основній групі ( 61,5 %), так і у групі порівняння (56,5 %) переважали особи чоловічої статі, що сумарно склало 59 %. Хворими, яким потрібно було надавати невідкладну медичну допомогу переважали особи у віці 41–50 років (24,1 %) та 61–70 (25,3 %) років. Сільських мешканців в обох групах виявилось 53 %, тоді як містян поміж усіх досліджених було 47 %.

Таблиця 4.11

### Особливості перебігу гострого панкреатиту

Показники у післяопераційний період	Групи хворих	
	Основна	Порівняння
Больовий синдром (діб)	1 – 2 добу	3 – 6 доба
Загальні ознаки інтоксикації (доба) (сухість слизових, тахікардія, аритмія)	1 доба – 26 хв. 2 доби – 54 хв. 3 доба – 3 хв	1 доба – 0 2 доби – 2 хв. 4 діб – 63 хв. 6 діб – 20 хв.
Температура тіла при госпіталізації до 38°C	±	±
Тривалість гіпертермії( діб)	1,4±0,7#	6–7±0,7
Час антибіотикотерапії (діб)	3,4±1,3#	6,6±2,2
Тривалість ліжко-дня (діб)	7,7±3,8#	12,7±8,7

Примітка: # - вірогідність відмінності від величин групи порівняння (p<0,05)

Усі ці показники відносяться за даними літератури до груп ризику, що потрібно мати на увазі при проведенні профілактичних заходів. Разом з тим вони можуть бути і діагностичними маркерами при інших рівних умовах.

Чим більше супутніх захворювань, а їхня кількість у досліджених нами хворих сягала 7 нозологічних одиниць, які самі по собі здатні значно знизити рівень імунітету, гострий панкреатит досить вірогідний. Наведені епідеміологічні чинники, за які мова йшла вище, та сукупність супутніх захворювань у наших хворих виявилася тим тлом, на якому і розігрався гострий патологічний процес, який за світовою літературою займає третє місце поміж іншими гострими хірургічними хворобами.

З іншого боку, наявність супутніх захворювань, кожне з яких має досить «різнобарвну» клінічну симптоматику, у більшості досліджених «вдало прикривало» прояви нового для даного суб'єкта захворювання. Все це у значній мірі зводило звернення хворих за медичною допомогою, що у значній мірі «накладалося» на віддаленість сільської території від районного чи обласного центру. Окрім цього даний чинник виявлявся досить вагомим аргументом, коли вставало питання за госпіталізацію та ще й у хірургічний стаціонар. До осіб основної групи «швидка» допомога доїжджала повторно у 7 (8,4 %) випадках, а до осіб групи порівняння – у 9 (10,6 %) –  $p > 0,05$ . Пояснення хворих було елементарно прагматичним: «далеко від дому» ..., «хто приїде провідати» ..., «де брати кошти на такі поїздки» ... Таким чином, сукупність наведених базових епідеміологічних чинників з «нашаруванням» додаткових виявилася тим тлом, за якого рання діагностика (до 12 годин) мала місце лише у 4 % (4 особи) хворих основної групи і у 7,2 % (6 осіб) групи порівняння. Відносно своєчасна госпіталізація хворих (12–24 год) у основній групі виявилася можливою у 34,4 % (31 особа), а у групі порівняння – у 34,1 % (29 осіб). У той же час запізніла госпіталізація у основній групі трапилася у 57,8 % (48 осіб) досліджених, а між хворими групи порівняння – у 58,8 % (50 осіб) –  $p > 0,05$ .

Перелічене, безумовно, відбилося на подальшому перебігу захворювання, що було обумовлено морфологічними (макроскопічними) чинниками і можливою бактеріальною контамінацією «запаленої» залози та парапанкреатичної клітковини.

Превалюючою клінічною ознакою у всіх хворих був біль в епігастальній ділянці (81,9 % та 76,5 % у досліджених основної групи і групи порівняння), який превалював зліва у 8,4 % та у 19,9 % у хворих основної групи і групи порівняння відповідно та превалював справа у 9,6 % та 10,6 % відповідно. При цьому біль ірадіював у спину і хребет у 71,1 % хворих основної групи і у такій же кількості (71,1 %) у хворих групи порівняння. Переважаючий біль у поперековій ділянці мав місце у 90,4 % хворих основної групи та у 92,9 % – групи порівняння ( $p > 0,05$ ).

Інші ознаки, які характеризують рівень інтоксикації (нудота, блювота, слабкість, сухість у ротовій порожнині, сухість язика і губ) трапилися однаково часто без достовірної різниці.

«Місцеві» ознаки, які характеризують хворобливі зміни в зоні розташування підшлункової залози дещо відрізнялися в обох групах проте недостовірно.



## РОЗДІЛ 5

### БЛИЗЬКІ І ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ АНТИБЕКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

Фінальною стадією диференціально-діагностичного та лікувального процесу є його наслідки, які включають безпосередні (близькі) результати, можливі ускладнення та віддалені результати з досягнутими реабілітаційними висновками стосовно повернення працездатності.

На підставі усіх проведених клініко-лабораторних і об'єктивних досліджень, застосувавши спеціальні методики, у т.ч. й апаратні, нам вдалося верифікувати патологічний процес як гострий панкреатит. Базуючись на даних ультрасоноскопії були встановлені такі форми гострого панкреатиту (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

#### Типи гострого панкреатиту, зафіксовані при госпіталізації хворих

Характер деструктивних процесів	Основна група		Група порівняння	
	Абсол. к-ть	Відносна к-ть (%)	Абсол. к-ть	Відносна к-ть (%)
Набрякові зміни у підшлунковій залозі	45	54,2	38	44,7
Дрібновогнищевий панкреанекроз	32	38,6	34	40,0
Великовогнищевий панкреанекроз	6	7,2	13	15,3
Парапанкреатичний інфільтрат	18	21,7	19	22,4

З таблиці бачимо, що найбільш частою виявилася набрякова форма. Вона верифікована у 44 (53,0%) хворих основної групи. Тривалість

догоспітального періоду після перших маніфестуючих проявів захворювання поміж цих осіб зафіксовано у 40 (48,2 %) осіб до 24 год перебігу процесу. У інших 4 (4,8 %) досліджених захворювання верифіковане після 24 годин прояву процесу.

Поміж хворих групи порівняння набрякова форма панкреатиту встановлена у 40 (47,1 %) осіб. У 38 (44,7 %) з цих досліджених процес верифіковано у перші 24 год його проявів, що достовірно не відрізняється від основної групи ( $p > 0,05$ ). У 2 (2,4 %) хворих діагноз встановлено після 24 годин перебігу захворювання.

Дрібновогнищевий панкреанекроз в основній групі встановлено у 32 (38,6 %) осіб, поміж яких у 8 (15,1 %) хворих захворювання виявлене до 24 год з часу його маніфестації, а у 24 (29,0 %) – після 24 годин проявів захворювання.

Поміж 34 хворих групи порівняння із набряковими змінами до 24 год з часу маніфестації захворювання виявлене у 7 (8,4 %) осіб, а у 27 (32,5 %) – після 24 год перебігу захворювання.

Деструктивні форми гострого панкреатиту, до яких ми віднесли великовогнищевий панкреанекроз поміж хворих основної групи зафіксовані у 6 (7,2 %). При цьому така форма панкреатиту була встановлена до кінця першої доби його проявів у 2 (2,4 %) досліджених, а після 24 годин перебігу – у 4 (4,8 %) осіб, тобто більше у 2 разу ( $p < 0,05$ ). За цими цифрами бачимо, що тривалість процесу суттєво впливала на можливий розвиток деструктивних змін. У нашому спостереженні це трапилося у 2 разу частіше на користь більшої тривалості захворювання, а саме – понад 24 год ( $p < 0,05$ ).

У той же час з усієї кількості хворих групи порівняння великовогнищевий панкреанекроз встановлено у 13 – (15,3 %) осіб. До 24 год така форма ГП встановлена лише у 3 (3,5 %) досліджених, тоді як у пізній період (після 24 год) такий панкреанекроз зафіксована у 10 (11,8 %) осіб, що перевершує такий процес при ранній діагностиці у 3,4 разу і достовірно

відрізняється від впливу часу на розвиток деструктивних змін у підшлунковій залозі при гострому панкреатиті у хворих основної групи – у 2,5 разу ( $p < 0,05$ ).

Оскільки капсула підшлункової залози досить ніжна, вона легко може пропускати ферменти, у т.ч. й еластазу за межі свого накопичення у паренхімі залози. Разом з тим оточуюча залозу клітковина потужно «насичена» кровоносними й лімфатичними судинами, що сприяє поширенню не лише ферментів, а й збудників запалення, що «опинилися» у її масиві. Це підтвердили висновки багатьох дослідників, у тому числі й наші. Зокрема, вже при госпіталізації (протягом декількох перших годин) парапанкреатичний інфільтрат ми знайшли у 18 (21,7 %) хворих основної групи і у 19 (22,4 %) хворих групи порівняння ( $p > 0,05$ ). Інфільтрат поміж досліджених першої підгрупи (1а) основної групи (до 24 год перебігу захворювання) встановлено у 6 (7,2 %) осіб, а після 24 год (підгрупа 1 б) – у 12 (14,5 %) –  $p < 0,05$ . Поміж досліджених групи порівняння таке ускладнення (інфільтрат) верифіковано у 8 (9,4 %) хворих першої (2а) підгрупи (перші 24 години маніфестації процесу), а у 11 (12,9 %) (підгрупи 2б) – після 24 годин ( $p > 0,05$ ). Ці дані підкреслюють важливість часового критерію у розвитку подібних (парапанкреатичних) ускладнень. Нам здається це цілком зрозуміло, оскільки ферментативні зміни на різних рівнях (місцевому і дисемінованому – поширеному) діють протеолітично, тим виразніші прояви вони викликають, що поступово веде до розвитку явищ моно – поліорганної недостатності.

З огляду на наведене та клінічний перебіг захворювання при якому були відсутні дані за приєднання інфекційної компоненти, ми дотично порівняли рівень еластази у хворих обох груп (табл. 5.2). У досліджених основної групи було встановлено, що рівень НЕ у хворих 1а і 1б підгруп госпіталізованих до 24 год і після 24 год після маніфестації процесу відрізнявся на 22,2 н моль/хв•мл, що не було достовірно. Проте, після 5 денної антибактеріальної терапії за лімфотропним способом підведення антибіотика (цефтріаксона) зменшення кількості еластази у досліджених 1а підгрупи відбулося до  $112,04 \pm 21,3$  н моль/ хв•мл, тобто на 153,8 ( $p < 0,001$ ).



Рисунок 5.1 Ділянки некрозу очеревини внаслідок дисемінації протеолітичних ферментів

У той час як у хворих 1б підгрупи (госпіталізованих після 24 год) зменшення кількості ферменту відбулося від  $288,5 \pm 32,4$  до  $162,2 \pm 24,4$ , тобто на  $126,3$  нмоль/хв•мл ( $p < 0,001$ ). Але, у 1а підгрупі ефективність зменшення кількості еластази порівняно з підгрупою 1б була більшою на  $50,2$  нмоль/хв•мл, що є свідченням більшої протеолітичної активності у хворих 1б підгрупи. Отже, пізня госпіталізація (у нашому випадку після 24 год) супроводжується перебігом запального процесу з превалюванням деструктивних змін, а разом з ними – більш інтенсивною мікробною контамінацією, що ми покажемо далі. Проте, ефективність ЛТТ терапії стосовно зменшення рівня еластази була на користь хворих 1а підгрупи, лікування яких розпочалися до кінця першої доби після маніфестації процесу.

Поміж хворих групи порівняння (підгрупи 2а і 2б) рівень НЕ практично не відрізнявся від показника у хворих основної групи ( $p > 0,05$ ). Після 5 денної стандартної терапії кількість НЕ у хворих підгрупи 2а (госпіталізованих до 24 год захворювання) зменшилася від  $265,9 \pm 26,9$  до  $180,1 \pm 27,0$  нмоль/хв•мл, тобто на 85,8 нмоль/хв•мл, що менше, ніж у хворих 1а підгрупи основної груп на 68,0 нмоль/хв•мл і залишалася на рівні значно більшому від нормального показника, що є, зрозуміло, негативним. У хворих 2б підгрупи групи порівняння кількість еластази у процесі стандартної антибактеріальної терапії зменшилася від  $292,2 \pm 28,8$  до  $202,4 \pm 42,2$  нмоль/хв•мл, що становило 90 нмоль/хв•мл, залишаючись майже утричі більшою, ніж у контролі. У це тоді, як у підгрупі 1а основної групи рівень ферменту за 5 днів лікування майже досяг нормальних цифр, що свідчить за значну протизапальну і патогенетичну спрямованість лімфотропної антибактеріальної терапії порівняно зі стандартною.

Підтвердження висловленої гіпотези є таким. За відсутності ознак доєднання інфекційного процесу до запаленої залози та відсутність елементів панкреанекрозу дали підстави до продовження ЛТ антибактеріальної терапії, за ефективність якої будемо говорити далі.

Поміж хворих групи порівняння традиційна антибактеріальна терапія на тлі інтенсивної дезінтоксикаційної інфузійної терапії виявилася безуспішною у 2 (2,4 %) хворих, яких не вдалося «довести» до стану операбельності і вони померли на тлі поліорганної недостатності (ПОН). У 11 (12,9 %) хворих діагностовано доєднання до панкреанекрозу інфекції, що виявилось показанням до оперативного втручання, яке було виконано за відеолапароскопічним типом з відеолюмботопічним дренажуванням. У процесі операції у цих хворих виявлено і видалено до 2 000 мл серозно-геморагічного випоту. Дренажування черевної порожнини, чепцевої сумки і заочеревинного простору виконано типово. Після операції 2 (2,4 %) оперованих померли. Отже, загалом поміж досліджених цієї групи померло 4 (4,8 %) особи. Після оперативних втручань одужало 9 (10,6 %) осіб цієї групи. Всього одужала 81

(95,2 %) особа із досліджених цієї групи. Оперовані хворі виписувалися на 18-24 добу після втручання, використавши у середньому 211 ліжко-днів.

Таблиця 5.2

**Динаміка рівня НЕ залежно від часу госпіталізації  
хворих I –II групи дослідження**

Термін спостереження	Контрольні показники (n=30)	Основна група		Група порівняння	
		I підгр. (1а)	II підгр. (1б)	I підгр. (2а)	II підгр. (2б)
При госпіталізації	70,08±9,98	266,3±26,2	288,5±32,4	265,9±26,9	292,2±28,8
Через 5 діб антибактеріальної терапії	70,08±9,98	112,1±21,3	162,3±24,4	180,1±27,0	202,4±42,2

Показаннями до оперативних втручань була відсутність позитивної динаміки, наростання явищ перитоніту, наявність значної кількості рідини у черевній порожнині (дані УЗД), збільшення амілази крові у динаміці (понад 120 ОД/л); наростання явищ ниркової недостатності (збільшення кількості креатиніну  $180\pm 27$  мк моль/л), сечовини – більше 12 м моль/л. Поява і наростання механічної жовтяниці, рівня загального білірубіну  $> 100$  мк моль/л.

Отже кількість оперативних втручань при проведенні адресної накопичувальної антибактеріальної лімфотропної терапії порівняно зі стандартною антибактеріальною терапією попередила наростання панкреанекрозу та подальший активний розвиток гнійно-запального процесу, що дозволило уникнути оперативних втручань, скоротити тривалість ліжко-дня. Одночасно із цим була попереджена післяопераційну смертність, яка у групі порівняння мала місце у 2 (2,4 %) осіб. Окрім цього, у основній групі не було летальних наслідків взагалі, а у групі порівняння без операції померло 2 (2,4 %) хворих на тлі наростаючої ПОН, а сумісно з післяопераційними

летальними випадками – 4 (4,8 %). Перелічене дозволяє стверджувати про переваги ЛТТ у порівнянні зі стандартною.

Віддалені наслідки вивчалися шляхом анкетування хворих. Дослідженням основної групи вислали 83 анкети-опитувальники, у зворотньому напрямку отримали 65 (78,0 %). Дослідженням групи порівняння відправлено 85 анкет, отримано «відповідь» від 71 (83,5 %) респондента.

На задані питання отримані відповіді, які наводимо у таблиці 5.3.

З таблиці бачимо, що більшість хворих обох груп (96,1 % і 95,8 % відповідно) віднесли до свого здоров'я легковажно, оскільки характер харчування не змінили. Тож можна сказати і байдуже. Загострення мали місце лише у 3 (4,6 %) особи основної групи, а у респондентів групи порівняння – 11 (15,5 %), що частіше, ніж поміж респондентів основної групи у 3,4 разу ( $p < 0,05$ ). Більше того, у 8 (11,3 %) реконвалесцентів загострення були по декілька разів (3–4). З-поміж цих реконвалесцентів 7 (9,9 %) осіб оперувалися з приводу калькульозного холециститу (2 – 2,8 %), а 5 – з приводу гнійного захворювання підшлункової залози.

З отриманих даних можна зробити висновок, що більшість респондентів відносилися до свого здоров'я, майже, злочинно. Наслідком чого була значна частота загострень, яка поміж осіб групи порівняння (11 – 15,5 %) була частішою, ніж у основній групі (3 – 4,6 %) у 3,4 разу, що є свідченням потужного санування ПЗ у процесі основного лікування.

Госпіталізувалися повторно 3 (4,6 %) реконвалесценти основної групи, тоді як із групи порівняння – 21 (29,6 %), що більше у 4,6 разу ( $p < 0,001$ ).

Те ж стосується і кількості оперованих у віддалений період, яких поміж реконвалесцентів основної групи не було, а між такими групи порівняння – 9,9 %. Можна було б порівняти фінансові витрати, але ми цього не робимо, оскільки воно не входило у нашу мету і задачу.

Таблиця 5.3

## Характеристика респондентів після ГП

Характеристики	Основна група n 65		Група порівняння n 71	
	так	ні	так	ні
Чи змінили характер харчування	2	63	3	68
Якщо були загострення то скільки:				
1 – 2	3	62	3	60
3 – 4			8	
Скільки разів госпіталізували:				
1 – 2	3	–	–	–
3 – 4	–	–	21	–
Чи будете міняти режим харчування у майбутньому	9	56	13	58
Чи оперували з приводу захворювання жовчного міхура та підшлункової залози	–	–	7 (9,9 %)	64

Проте можна чітко сказати, що ЛТТ є не лише якісним способом доставки антибіотиків до хворого органа (підшлункової залози), а й надійно профілактичним заходом щодо рецидування ГП, тобто попередженням його «переходу» у хронічний процес, який веде не лише до падіння якості життя, а й до інвалідизації.



## РОЗДІЛ 6.

### АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Одним з найбільш поширених хірургічних захворювань черевної порожнини є гострий панкреатит (ГП), який займає третю позицію поміж ургентними захворюваннями. В останні роки спостерігається безперервне зростання частоти захворюваності на цей патологічний процес, зокрема його тяжких деструктивних форм [17]. Досягнення інтенсивної інфузійної терапії суттєво зменшили летальність у перший період захворювання, проте, незважаючи на застосування високотехнологічних методик мініінвазійних оперативних втручань, та введення нових підходів до інтенсивної терапії, летальність при даному захворюванні залишається досить високою і знаходиться на рівні 15–45 % [69]. Внаслідок інфікування зони некрозу, яке за різними авторами збільшується від першого до третього тижня маніфестації захворювання і сприяє обтяжуючому перебігу процесу, при якому летальність досягає 70–80 % [4]. Вплив панкреатичних ферментів збільшує проникність усіх дотичних до підшлункової залози органів, що у свою чергу сприяє мікробній контамінації як черевної порожнини, так і парапанкреатичної та заочеревинної клітковини [4, 17]. Це той період, коли потрібно виділити хворих з наявним інфікуванням зони некрозу, оскільки виокремити ферментативні та інфекційні прояви важко, а вони ведуть до поліорганної недостатності, сепсису та септикопемії зі зрозумілим наслідком. Можливості інфузійної інтенсивної терапії при доєднанні гнійних ускладнень стають обмеженими. У більшості випадків саме ці ускладнення і бувають причиною летальних наслідків [134]. Стосовно можливості застосування у таких хворих з профілактичною метою антибіотиків існують різні погляди, які нерідко бувають протилежними і залежать від можливого терміну контамінації. З огляду на це єдиний алгоритм застосування антибіотиків при гострому панкреатиті відсутній. Описані випадки оперативних втручань на «стерильній» підшлунковій залозі, які закінчувалися розвитком гнійних

ускладнень у черевній порожнині і в заочеревинному просторі, оскільки відомо, що кишківник багатий на різноманітну мікрофлору, а в умовах високої протеолітичної активності при ГП створюються сприятливі умови для бактеріальної інвазії і розвитку гнійних ускладнень. Отже, коли розпочинати антибактеріальну терапію у того чи іншого хворого визначитися надзвичайно важко. Свідченням наведеного є те, що і рано розпочата антибактеріальна терапія, і відтермінована антибактеріальна терапія частіше зменшують кількість гнійних ускладнень, а наслідок, на жаль, у більшості випадків, про що йшла мова вище, залишається незадовільним [134].

Відомо, що на будь-який запальний процес чи агресію іншого типу однією з перших систем організму людини реагує лімфатична система, яка сама у тій чи іншій мірі втягується у патологічний процес, залежно від рівня агресії. При цьому у лімфатичних вузлах і лімфатичних судинах значно погіршується транспортна спроможність зі значним підвищенням у них тиску аж до розвитку повного лімфостазу і зменшення бар'єрної функції лімфатичних вузлів. Поряд із цим при тяжких процесах мікроорганізми в лімфатичних вузлах можуть не тільки персистувати або гинути, а інколи й розмножуватися. У таких випадках лімфатичні залози самі стають осередками інфекції, а судини мікроциркуляторного русла втрачають здатність «проводити» медикаменти різного типу, у тому числі й антибіотики до зон некробіозу [26]. З метою інтенсифікації санації зон панкреанекрозу і лімфатичної системи існують пропозиції ендолімфатичного введення відповідних препаратів і антибіотиків шляхом катетеризації лімфатичних судин. Зазначимо, що це трудоемка методика, яка до того ж не є адресною, як і внутрішньовенне введення антибактеріальних препаратів чи інших медикаментів, дія яких поширюється на всі чи більшість органів і тканини організму. Ми ж у своїй праці шукаємо адресата! З огляду на це пропонуємо способи введення антибіотиків лімфотропним шляхом регіонально до запаленого органа. У вітчизняній і зарубіжній літературі існують окремі повідомлення щодо застосування модифікацій цього методу введення

антибактеріальних препаратів при лікуванні запальних захворювань органів черевної порожнини і малої миски [26].

Відомо, що інфікування ділянок деструкції при панкреанекрозі відбувається у 33–70 % хворих. Стосовно терміну інфікування, як вже зазначалося, існують різні точки зору. Найбільш фундаментальне дослідження останніх років [17] підтверджує, що інфікування може відбутися як у ранній період перебігу захворювання (протягом першого тижня), так і у віддалений – після 3 тижня. У цей період автори говорять за 100 % контамінацію. Мікробіоциноз зони панкреанекрозу може бути дуже строкатим. Так, рядом авторів встановлена тропність аеробних мікроорганізмів до тканинного патоморфологічного субстрату підшлункової залози, яким є некротизовані ділянки її паренхіми та заочеревинної тканини. Анаеробні мікроорганізми виявляють тропність до парапанкреатичних рідинних середовищ. При збільшенні площі панкреанекрозу вірогідність інфікування зростає. Існує думка, за якою за раннім інфікуванням, збільшується ризик несприятливого наслідку. Більше того, поміж причин смерті при гострому панкреатиті питома вага інфекційних ускладнень займає 20–85,7 %. Враховуючи наведене, використання антибіотиків при лікуванні таких хворих представляється цілком виправданим. Інша справа, коли ж розпочинати їх застосовувати. На нашу думку, найбільш правильно визначитися яким саме способом вводити антибіотики. Дані [124] засвідчують доцільність призначення антибіотиків у ранній період захворювання. Проти яких же збудників застосовувати антибіотик? За авторами [17] у зоні запалення домінують аеробна монокультура (37 %) та аеробно-анаеробна асоціація (39 %). За станом чутливості збудників до антибіотиків ці автори рекомендують емпірично застосовувати цефалоспарини III–IV поколінь, фторхінолони II–III покоління, карбапенеми [17].

Встановлено, що профілактичне призначення антибіотиків (іміпенем) зменшувало частоту сепсиса при панкреанекрозі з 30,3 до 12,2 %, а частоту гнійних ускладнень з 48,5 до 14,6 %, хоча летальність при цьому достовірно

не зменшилася. Причиною такого явища, нам здається, є безадресне призначення антибіотиків, оскільки за існуючих способів їх введення всі препарати б'ють поза «цілями».

Постійний приріст захворюваності на гострий панкреатит, який не має тенденції до зменшення, підкреслює актуальність проблеми, що особливо чітко проявляється в умовах економічних негараздів, а тим більше кризи, яка, здається, насувається в умовах агресії росії. З огляду на наведене відсутність єдиної тактики лікування та шляхів і способів введення препаратів, у тому числі й антибіотиків, збільшення частоти ускладнень внаслідок малоефективного лікування, постійно зростаючу резистентність мікроорганізмів до застосовуваних антибактеріальних препаратів, а головне високу летальність при ГП. На цьому тлі зростає постійна увага фахівців до цього розділу хірургії і вимагає більш детального її вивчення, що зумовлює актуальність проблеми.

Однак, поміж фундаментальних досліджень, які б підтверджували ефективну, адресну можливість накопичення антибіотиків у тканинах підшлункової залози при різних способах їх введення поодинокі. Так, існує робота експериментального характеру (А.М. Зайнутдинов, И.С. Малков, 2014), за якою автори вивчали накопичення цефатоксима у тканинах підшлункової залози крис методом високоактивної хроматографії після різних способів його введення. Встановлено, що внутрішньовенне введення антибіотика з додатковою гальванізацією зони підшлункової залози більш ефективно, ніж при традиційному внутрішньовенному введенні препарату. Проте, максимально цефатоксим виявлявся у залозі через 24 год. Тоді його кількість була встановлена на рівні  $0,294 \pm 0,1$  мг/мл і  $0,037 \pm 0,1$  мг/мл в основній групі і у групі порівняння відповідно. При застосуванні цієї методики при лікування хворих із панкреанекрозом середнього і тяжкого ступеня у основній групі гнійні ускладнення трапилися у 14,8 % поміж 27 хворих і носили відносно локалізований характер. У групі порівняння такі ускладнення мали місце у 34,6 % і носили поширений характер. Кількісна різниця

препарату у залозі була достовірною. Летальність у основній групі була дещо нижчою, ніж у групі порівняння (11,1 % і 15,4 % відповідно), хоча і не достовірно ( $p > 0,05$ ).

Військові дії протягом останніх десятиліть, які зумовлені існуванням у світі імперіалістичних країн-агресорів ведуть до масового важкого травматизму. Війни тривають постійно і не мають тенденції до зменшення! Достатньо нагадати розв'язані військові зіткнення із застосуванням сучасної зброї величезної енергетичної сили. До таких «конфліктів», за лексикою деяких політологів, відносяться війна в Афганістані, у Лівані, Сирії, Ірану та перманентні війни в Ізраїлі і Палестині. Особливості зброї, яка застосовується на даний час арміями усіх країн, викликають значний травматизм, у якому превалюють мінно-вибухові та стрілецькі пошкодження. Кількість останніх у збройних конфліктах протягом минулих 25–30 років значно збільшилася. За даними джерел літератури частота медично-санітарних втрат під час бойових дій унаслідок множинної мінно-вибухової травми сягає 25–60 %. Найбільша кількість постраждалих відноситься до військовослужбовців (76,24 %), дещо менша – до цивільного населення – 23,76 %. Встановлено, що вогнепальні поранення кінцівок складають 64,6 %, поранення грудної клітки – у 12,2 % військових, пошкодження живота становили – 3,5 % від загальної кількості госпіталізованих. За іншими авторами у загальній структурі бойової травми ушкодження живота становлять 2,3–9,8%. Кількість травмованих із важкою поєднаною абдомінальною травмою сягала 36 %. Питома вага гнійно – запальних ускладнень складає 17,3 % від загальної кількості поранених у живіт, і, як наслідок, летальність при цьому коливається у межах 12–31 %. Поряд із цим встановлено, що безпосередня близькість кишкового вмісту з умовно – патогенною флорою при пораненнях живота призводить до швидкого розвитку абдомінального сепсису. Превалюючою мікрофлорою, яка контамінує черевну порожнину при її травмах навіть закритого типу є *Ps. Aeruginosa*, *Enterococcus spp.* та *E coli*, які виявляють резистентність до більшості застосованих у даний час антибіотиків. Загалом відомо, що

подолати резистентність мікрофлори вдається різними шляхами. Провідними поміж них є значне збільшення дози антибіотика, або поєднання декількох препаратів, які мають бути активними. Обидва шляхи з нашої точки зору є недостатніми, оскільки підвищити суттєво дозу «забороняє» виробник і фармакопея. Стосовно поєднання декількох препаратів зауважимо коротко: а від чого тоді буває погано хворому? Від якого з цих препаратів? І, насамкінець, введені препарати, поширюючись по кровоносному руслу діють на всі органи і системи, «торкаючись» зони враження частково, як і всіх інших органів. Подолати резистентність і неефективність антибіотикотерапії все частіше стає дуже важко. Встановлено, що перебування постраждалих у стаціонарі понад 10 діб збільшує ймовірність доєднання нозокоміальної інфекції на 50 %, яка до того ж у більшості випадків буває резистентною. Стійкість бактеріальних збудників до антибактеріальних препаратів при пошкодженні органів черевної порожнини підсилює обґрунтованість і актуальність проблеми.

Відомо, що провідну роль у збереженні належного гомеостазу в зоні запалення відіграє регіональний лімфатичний апарат. Гемолімфатичний бар'єр у кожному регіоні організму людини представлений системою кровоносних і власних лімфатичних судин та лімфатичних вузлів, які створюють механічний, фізико-хімічний та біологічний захист цього регіону за рахунок активного функціонування лімфатичного апарату, зокрема ендотелію судин і капілярів від проникнення у відповідні органи патогенних агентів. Обмінні процеси між кров'ю, інтерстиціальною рідиною і лімфою та клітинами органів і систем знаходяться у тісній активній взаємодії. Зміна міжклітинної субстанції при травмі та запаленні впливає на її проникність і змінюється відповідно перебігу патологічного процесу. З огляду на наведене, впливаючи на стан лімфатичної системи шляхом її санації, можна запобігти порушенню гомеостазу у відповідній ділянці організму людини, що сприяє попередженню чи зворотному розвитку запального процесу, регіональному до зони того чи іншого лімфатичного колектора.

Обстежені нами хворі були розподілені на 2 групи: основну і групу порівняння. Кожна з них у свою чергу поділялася на першу підгрупу (а), хворі якої госпіталізувалися і, відповідно, обстежувалися до 24 годин з часу маніфестації захворювання і другу підгрупу (б), хворі якої госпіталізувалися після 24 год з часу маніфестації.

З епідеміологічної точки зору грубі порушення харчування мали місце у 19,3 % хворих основної групи та у 22,4 % хворих групи порівняння ( $p>0,05$ ); зловживання прянощами при харчуванні спостерігалися у 32,3 % хворих основної групи і у 29,4 % осіб групи порівняння ( $p>0,05$ ). Алкоголь супроводжував виникнення захворювання у 75,9 % хворих основної групи і у 83,5 % групи порівняння ( $p>0,05$ ). Паління – у 42 (49,4 %) хворих основної групи і 39 (47,0 %) групи порівняння. Інші епідеміологічні чинники трапилися менш часто і пов'язувати з ними розвиток гострого панкреатиту не варто.

Переважаюча більшість досліджених були мешканцями села (53 %), менша частина – 47 % – мешканцями міст. Цей чинник за зрозумілими причинами суттєво вплинув на терміни госпіталізації хворих.

У досліджених основної групи госпіталізація до 24 год від маніфестації захворювання була зафіксована у 35 (42,2 %) осіб, а після 24 год госпіталізовано 48 (57,8 %). У групі порівняння госпіталізовано до 24 год після маніфестації 50 (58,8 %) хворих, а після 24 год – 35 (41,1 %), що не могло не відбитися на перебігу захворювання. На підставі цих даних хворі і були розподілені на дві підгрупи.

Осіб чоловічої статі у основній групі було 61,5 %, а у групі порівняння – 56,5 %. Осіб жіночої статі в основній групі було 38,5 %, у групі порівняння – 43,5 %. Сумарно осіб чоловічої статі в обох групах було 59,0 %, що за даними літератури є одним із чинників розвитку гострого панкреатиту.

Максимальна кількість хворих у основній групі була у віці 41–50 років (24,1 %), та у віці 61–70 років (25,3 %). Поміж осіб групи порівняння превалювали хворі у віці 51–60 (27,1 %) та 61–70 (20,0 %) років.

Загалом показовою реакцією на антибактеріальну терапію була реакція лейкоцитів і лейкоцитарної формули. Так, сумарна їхня кількість у хворих основної групи на 5 добу госпіталізації зменшилася на  $7,2 \times 10^9/\text{л}$ , а у хворих групи порівняння – на  $2,9 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ), що було більше на користь лімфотропної антибактеріальної терапії у 2,5 разу.

Зменшення ШЗЕ у першій і другій підгрупах (1а і 1б) основної групи під впливом антибактеріальної терапії відбулася на 53,1 % і 71,1 % відповідно. Зменшення цього показника у першій і другій підгрупах (2а і 2б) групи порівняння становив 15,8 % і 14,3 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Оскільки ШЗЕ, яка в основному відображає відношення альбумінів до глобулінів, які є носіями імунного статусу, вельми наочно відображає зміни цього показника під впливом антибактеріальної терапії і свідчать за превалюючий вплив ЛТТ на імунний статус та його складові у хворих на гострий панкреатит.

Шляхом УЗД встановлено, що збільшення підшлункової залози у досліджених основної групи спостерігалось за рахунок голівки, тіла і хвоста залози до  $30,2 \pm 5,5$  мм,  $24,2 \pm 4,4$  мм та  $16,3 \pm 3,9$  мм відповідно, що пояснюється набряком паренхіми, як одного з провідних елементів запального процесу.

У досліджених групи порівняння збільшення залози мало місце за рахунок голівки, тіла і хвоста до  $28,2 \pm 4,5$  мм,  $23,8 \pm 4,8$  мм,  $15,0 \pm 4,1$  мм відповідно ( $p > 0,05$ ).

Паралельно з цим при ультрасоноскопії селезінки спостерігали її збільшення до  $457,5 \pm 273,8$  см<sup>3</sup> в основній групі і до  $462,2 \pm 341$  см<sup>3</sup> у хворих групи порівняння. Дане збільшення відбувалося, безумовно, за рахунок активізації її функції на тлі інфекційного подразнення, при якому звичайно посилюється кровоток. У хворих другої підгрупи (1б) основної групи, які госпіталізовані пізніше 24 год після маніфестації, об'єм селезінки збільшився більше на 173,8 см<sup>3</sup>, ніж у госпіталізованих до 24 год після маніфестації (1а). Даний феномен достатньо ефективно підтверджує рівень активації лімфатично-імунного апарату на інфекційне подразнення, яким у наших хворих був розвиток гострого панкреатиту.



З огляду на дані УЗД та інші додаткові клінічні методи досліджень у наших хворих основної групи була діагностована набрякова форма гострого панкреатиту у 44 (53,0 %) осіб основної групи, у 38 (44,7 %) хворих групи порівняння. Дрібновогнищеві зміни у паренхімі залози зафіксовані у 32 (38,6 %), великовогнищеві – у 6 (7,2 %) основної групи. Поміж хворих групи порівняння дрібновогнищеві зміни трапилися у 34 (40,0 %) і 13 (15,3 %) досліджених. Дві останні форми були віднесені до дрібновогнищєвого та великовогнищєвого панкреанекрозу. Подальший перебіг панкреанекрозу, як і набрякової форм панкреатиту залежав від особливостей антибактеріальної терапії та інших супутніх методів лікування, які в обох групах були стандартними – інфузійними. Підкреслимо, що у хворих обох груп патогенетична терапія відрізнялася і з тією ж направленістю. За лімфотропної антибактеріальної терапії патогенетичні засоби лікування вводилися як і антибактеріальні препарати лімфотропно, тобто адресно і накопичувально, тоді як при стандартній антибактеріальній терапії інші препарати (патогенетичної і симптоматичної спрямованості) вводилися крапельним шляхом внутрішньовенно, або підшкірно чи внутрішньом'язово. Саме від цього і залежала ефективність медикаментозної терапії хворих на гострий панкреатит, частину змін при яких наведено вище. У процесі лімфотропної антибактеріальної терапії вже на 5–6 добу розмір передміхурової залози зменшувався на рівні голівки, тіла і хвоста залози до  $20,2 \pm 4,9$  см<sup>3</sup>,  $23,8 \pm 4$  см<sup>3</sup> та до  $7,2 \pm 2,3$  см<sup>3</sup> відповідно. Наведені зміни забезпечувалися на нашу думку у рівній мірі патогенетичними препаратами та антибіотиками. У хворих групи порівняння за стандартної антибактеріальної терапії зменшення об'ємів підшлункової залози на рівні її голівки, тіла і хвоста відбулося до  $28,2 \pm 4,5$  мм,  $23,8 \pm 4,8$  мм,  $15,0 \pm 4,1$  мм відповідно, що значно менше. Різниця у цифрах на користь ЛТТ становила 8,0 мм – 10,0 мм і 7,8 мм (відповідно до голівки, тіла і хвоста підшлункової залози). Саме ця різниця у розмірах залози під впливом ЛТТ і стандартної впливала на особливості клінічного перебігу захворювання за суб'єктивними і об'єктивними ознаками.

Паралельно із наведеним було встановлено, що збільшена до  $457,5 \pm 273,3 \text{ см}^3$  селезінка у хворих основної групи на 7 добу лікування зменшилася до нормального показника (об'єм селезінки у волонтерів) –  $242,7 \pm 115 \text{ см}^3$ . Тобто, зменшення відбулося у 1,9 разу. У той час як під впливом стандартної антибактеріальної терапії у хворих групи порівняння об'єм селезінки змінився від  $462,2 \pm 341 \text{ см}^3$  до  $441,1 \pm 348 \text{ см}^3$ , що було мінімальним. Отже, при госпіталізації об'єм селезінки у середньому перевершував нормальний у 1,9 разу, що є свідченням чутливого її реагування, як імунокомпетентного органа, на запальний процес в організмі. Разом з тим ми показали наскільки ефективно ЛТТ (антибактеріальна і патогенетична) впливає на запальний процес, зменшуючи за рахунок цього об'єм селезінки, практично за відсутності подібної дії з боку стандартної антибактеріальної терапії. Одночасно задаємо собі питання: а звідки при стандартній антибактеріальній терапії може бути така потужна протизапальна дія? – Ми вже показали, що антибактеріальна терапія за самим визначенням діє антибактеріально, а не патогенетично. З іншого боку, стандартна антибактеріальна терапія не є адресною. Її дія «розпорошена» як об'ява на радіо: усім-усім-усім ... (чуйте усі-усі). Причину таких розбіжностей у ефективності антибактеріальної терапії пояснюємо цілеспрямованим (адресним) введенням лікувальних засобів при лімфотропній терапії і у «розпорошеності» їхньої дії при стандартній антибактеріальній терапії, при якій препарати циркулюють у величезному розгалуженні судинної системи, лише дотично торкаючись власне підшлункової залози як причинного подразника імунокомпетентного органа – селезінки.

Відповідно до наведених макроскопічних змін залози змінювався і перебіг захворювання. Так, больовий синдром, який локалізувався у 81,9 % хворих основної групи і у 76,5 % хворих групи порівняння у верхньому поверсі черевної порожнини з деяким превалюванням зліва (у 8,4 % та 12,9 % відповідно) та з превалюванням справа (у 9,6 % та 10,6 % відповідно) у досліджених основної групи і групи порівняння під впливом лімфотропної

антибактеріальної терапії, яка включала й патогенетичні засоби, на завершення першої доби і особливо на другу добу терапії біль значно зменшувався в інтенсивності, перейшовши із рвучкого і роздираючого у тупий і локалізований. При цьому у 59 (71,1 %) досліджених біль перестав ірадіювати у спину і хребет та зникав у поперековій ділянці у 54 (65,1 %). Поряд із цим у хворих групи порівняння даний синдром утримувався до 4-5 доби.

Ознаки інтоксикації (нудота, блювота, слабкість, сухість у ротовій порожнині) поміж хворими основної групи зникали на 2 добу, тоді як у хворих групи порівняння – вони утримувалися до 4–5 доби.

Місцеві прояви запалення залози (здуття живота, біль у плечовому поясі справа чи зліва) у хворих основної групи зникали практично одночасно з больовим синдромом, чого не спостерігали у хворих групи порівняння.

Запізніла госпіталізація (після 24 годин з часу маніфестації) у основній групі мала місце у 57,8 %, а у групі порівняння – у 58,8 % ( $p > 0,05$ ), що безумовно впливало на інтенсивність запального процесу і, відповідно, на рівень інтоксикації з огляду на ферментативні зміни в залозі і парапанкреатичній клітковині. Відповідно до цього лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) у хворих основної групи при госпіталізації до 24 год (перша підгрупа) становив  $0,8226 \pm 0,1341$ , а при госпіталізації після 24 год (друга підгрупа) становив  $1,7526 \pm 0,1562$  ум.од. Після 5–6 днів локо-регіональної лімфотропної антибактеріальної терапії у досліджених першої підгрупи основної групи, госпіталізованих у першу добу після маніфестації (до 24 год), ЛІІ зменшився до  $0,4099 \pm 0,0650$  ум.од., а у осіб другої підгрупи – до  $0,7298 \pm 0,760$ , що є свідченням значної інтоксикації вже у першу добу захворювання. На цьому етапі інтоксикація могла визиватися ферментативними змінами, а не інфекційними.

МОД ЛІІ у хворих групи порівняння при госпіталізації до 24 год становив  $2,0690 \pm 0,1626$ , а у госпіталізованих після 24 год індекс дорівнював  $2,2690 \pm 0,1816$ . Після стандартної антибактеріальної терапії даний індекс у

госпіталізованих до 24 год зменшився до  $1,8680 \pm 0,1226$ , а у госпіталізованих після 24 год індекс мав лише тенденцію до зменшення, що свідчило за утримання явищ інтоксикації.

ГІІ у хворих першої підгрупи основної групи, після лімфотропної антибактеріальної терапії зменшився з  $2,2637 \pm 0,2466$  до  $0,6130$ , а поміж хворих другої підгрупи (госпіталізованих після 24 год), даний індекс зменшився з  $2,3667 \pm 0,33268$  до  $0,9351$ , що можна пояснити інтенсивними змінами у складі лейкоцитарної формули внаслідок більш тривалої інтоксикації з одного боку, а з іншого – інтенсивною антибактеріальною і патогенетичною дією ЛТТ.

Поміж хворих групи порівняння ГІІ після антибактеріальної терапії у госпіталізованих до 24 год (перша підгрупа) зменшився від  $2,2644 \pm 0,4240$  до  $2,0644$ , а у госпіталізованих після 24 год (друга підгрупа) відбулося зменшення цього індексу від  $2,6680 \pm 0,2880$  до  $2,5888$ , що було дуже незначним.

Порівнюючи зменшення показника рівня інтоксикації Кальф-Каліфа протягом 5 денної антибактеріальної терапії, бачимо значний позитивний вплив на цей процес ЛТТ, який превалював над впливом стандартної антибактеріальної терапії у 2,6 рази ( $p < 0,001$ ).

Подібний вплив спостерігали і на стан клітинного імунітету: рівень СД-3 збільшився протягом 5 денної терапії від  $53,1 \pm 5,3$  до  $69,4 \pm 1,8$ . Рівень СД-4 зріс з  $35,9 \pm 1,2$  до  $43,7 \pm 1,3$ , а показник СД-8 зменшився до 5 доби від  $43,3 \pm 3,9$  до  $30,1 \pm 3,5$  ( $p < 0,05$ ). Таким чином у відносних числах, рівень СД-3 збільшився на 13,1 %, рівень СД-4 – збільшився на 12,2 %, тоді як СД-8 зменшився на 7,0 %.

Разом із тим поміж хворих групи порівняння показник СД-3 порівняно з показником до госпіталізації ( $53,2 \pm 6,1$ ) збільшився до  $61,5 \pm 1,5$ , що у відсотках становило 11,6 % і було меншим, ніж після лімфотропної антибактеріальної терапії на 1,5 %. Показник СД-4 збільшився від  $36,1 \pm 1,5$  до  $39,9 \pm 1,3$ , тобто на 1,1 %, що менше, ніж після лімфотропної антибактеріальної терапії на 1,1 %. Показник СД-8 зменшився від  $44,1 \pm 2,3$  до  $38,4 \pm 3,3$  %, або на

0,8 %, що було менше, ніж після ЛТТ на 6,2 %. Отже, вплив стандартної антибактеріальної терапії був незначним і його швидше можна пояснити не антибактеріальною дією, а стандартного дезінтоксикаційною інфузійною терапією.

Рівень ВГЛ після ЛТТ збільшилася від  $2,02 \pm 0,7$  % до  $4,7 \pm 0,84$  %, майже досягнувши цього показника у волонтерів (контрольного), тоді як після стандартної антибактеріальної терапії показник збільшився від  $2,1 \pm 0,7$  % до  $3,2 \pm 0,9$ , що було менше, ніж після ЛТТ на 1,85 % і виявляє недостатній антибактеріальний і стимулюючий вплив цієї терапії на лімфотропну ланку імунітету.

Паралельно зі змінами в об'ємі підшлункової залози і селезінки відбувалися деякі зміни їх функції, поміж яких спостерігали значне зменшення рівня СРБ під впливом ЛТТ (від  $142,2 \pm 12$  мг/л до  $68,2 \pm 1,4$  мг/л) вже до 5 доби лікування, тобто рівень зменшення цього запального білка становив 48,0 %. Поряд із цим зменшення СРБ під впливом стандартної антибактеріальної терапії становило лише 9,1 %, що менше, ніж у основній групі у 5,3 разу ( $p < 0,001$ ).

Рівень амілази крові чітко зменшувався під впливом ЛТТ вже до кінця першого тижня лікування (до 60 %), тоді як внаслідок стандартної антибактеріальної терапії зменшення не досягало 30 %.

Особливо підкреслимо зміни у кількості НЕ, рівень якої у хворих основної групи зменшився від  $266,25 \pm 26,2$  до  $112,0 \pm 21,3$  нмоль хв•мл, що більш ефективно, ніж у групі порівняння у 2,6 разу ( $p < 0,05$ ). Оскільки за високої активності НЕ відбувається панкреалізіс і лізіс парапанкреатичної клітковини, продукти якого є добрим живильним середовищем для мікробних збудників, що на нашу думку і визначає явище значної інтоксикації вже на першу добу розвитку захворювання та поліорганної недостатності, сепсису і значний рівень летальності, який нерідко досягає 85,7 %. Нам здається такий вплив ЛТТ на одну з провідних ланок патогенезу ГП є визначальним у лікуванні панкреатиту взагалі. З іншого боку, чим триваліший процес

маніфестуючих проявів, а це означає тривалість масивнішого ферментолізу, тим вираженішими стають прояви ГП. Останнє можна пояснити поширенням панкреатолізу, що є ґрунтом для дії патогенних мікроорганізмів. За стандартної антибактеріальної терапії гальмування НЕ менше ніж за ЛТ у 1,6 разу.

Головне досягнення ЛТТ, використаної у досліджених нами хворих було підтвердження її «накопичувальної адресності», яка суттєво компенсує «затрачений» час на введення препаратів, який займає  $\approx 20$  хвилин на добу. Оскільки препарати антибіотиків, введені таким шляхом, утримуються у лімфатичних вузлах, регіональних до вибраного лікарем органа, у нашому випадку підшлункової залози, до 24 – 48 годин, введення препаратів можна проводити 1 раз на добу вже після II–III введення і, зрозуміло, клінічних змін. Безумовно, у першу добу надійніше скористатися дворазовим введенням препаратів, розуміючи з яким «безжальним» захворюванням маємо справу. Перше введення виконується правертбрально (справа від хребта), а через 12 год – зліва. Через наступні 12 год повторюється сеанс ЛТ введення препарату справа. Після цього, орієнтуючись на клінічний перебіг, ЛТ введення препаратів можна продовжити один раз на добу.

Застосування ЛТТ дало змогу попередити розвиток і прогресування деструктивних змін у підшлунковій залозі, що зменшило кількість оперативних втручань до 0, порівняно з їхнім застосуванням при стандартній антибактеріальній, за якою оперативні втручання виконано у 11 (12,9 %) хворих ( $p < 0,001$ ). У основній групі (ЛТТ) летальних наслідків не було, тоді як у групі порівняння померло 2 (2,4 %) хворих при явищах наростаючої поліорганної недостатності (на етапі консервативної терапії). Оперативне втручання застосоване у (11 хв. – 12,9 %), а 2 (18,0 %) оперованих померло у післяопераційний період. Загалом стандартна антибактеріальна терапія не змогла попередити небажані наслідки у 4 (4,8 %) осіб, тоді як ЛТТ – надійно не допустила.

Середній ліжко-день у хворих основної групи склав  $7,7 \pm 3,8$ , тоді як у хворих групи порівняння –  $11,7 \pm 8,7$ , що було більше у 1,5 разу ( $p < 0,05$ ). Зрозуміло, що окрім більшої тривалості лікування хворі переносили страждання пов'язані з болями і різними функціональними порушеннями. Додамо, що тривалість лікування вимагала значних фінансових витрат, які лягали тягарем на сімейний і лікарняний бюджет. Все це обґрунтовує доцільність застосування ЛТ антибактеріальної терапії у хворих на гострий панкреатит. Окремо підкреслимо, що розробка і застосування ЛТ антибактеріальної терапії є підтвердженням високого рівня вітчизняної панкреатології і, відповідно, високого рівня української науки.

Отримані дані були оброблені статистично за стандартними формулами. Безперервні дані представлені як середні значення  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ). Відмінності між двома групами в безперервних змінних аналізували за допомогою непараметричного Kruskal–Wallis H test. Статистично значущим вважали значення  $P < 0,05$ .

## ВИСНОВКИ

У дисертації узагальнені теоретичні передумови та результати експериментального і клінічного вивчення впливу лімфотропної терапії при гострому панкреатиті. Обґрунтовано вплив лімфотропної терапії на імунні показники, рівень інтоксикаційного синдрому та впливу на протеолітичну систему. Доведено позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання і реконвалесценції.

1. Ризиками захворювання на гострий панкреатит залишаються особи чоловічої статі за місцем проживання у сільській місцевості при відсутності постійного місця праці та «підробітках» на випадкових локаціях. Умовами, що сприяють захворюванню на гострий панкреатит є хвороби печінки, шлунка і 12 п. кишки, цукровий діабет. Причиною захворювання є порушення харчування, зловживання прянощами та алкоголем, паління.

2. Протеолітичні ферменти (еластаза) у поєднанні з іншими екскретами підшлункової залози сприяють некролізу тканин власне підшлункової залози та парапанкреатичної клітковини, що сприяє контамінації цих ділянок мікрофлорою ШКТ, є основним ланцюгом у патогенезі гострого панкреатиту і його ускладнень.

3. Експериментальне дослідження з накопичення антибіотиків у органах черевної порожнини після їхнього введення різними стандартними способами (внутрішньом'язово, внутрішньовенно) довело, що цефтріаксон не накопичується у гальмівній дозі на ріст лабораторної культури Е.с. після внутрішньом'язового введення. Після внутрішньовенного введення антибіотик накопичується у червоподібному відростку через 1 год у 70 % стосовно кількості відносно контролю, а через 2 год вже зменшується до мінімальної і інгібуючим чином на *Escherichia coli* не діє. Антибіотик, введений ЛТ, через 1 год виявляється у кількості 70 % відносно контролю, а через 2 год збільшується до 90 %–95 %.



Максимально антибіотик накопичується у сліпій та голодній кишках, і у сигмоподібній після локо-регіонального введення у правій та лівій здухвинній ділянках; у шлунку, підшлунковій залозі і печінці – після паравертебрального введення у м'які тканини на рівні кутів лопаток.

4. На тлі лімфотропної антибактеріальної терапії із застосуванням патогенетичних препаратів (спазмолітиків, антикоагулянтів, протизапальних, розсмоктуючих та знеболювальних) у перші 5 днів терапії відбулося збільшення кількості СД-3 і СД-4 лімфоцитів; зменшення кількості СД-8 лімфоцитів, збільшилася кількість ВГЛ, а рівень СРБ зменшився до нормальних цифр (від  $142,2 \pm 12$  мг/л до  $68,2 \pm 1,4$  мг/л) – на 48,0 %.

5. Рівень НЕ, як однієї із складових патогенезу, збільшений при госпіталізації (до  $266,25 \pm 26,2$  у хворих першої підгрупи (1а) та  $288,5 \pm 32,4$  у хворих другої підгрупи (1б) мав зменшення показника до  $112,04 \pm 21,3$  мкмоль/хв•мл у хворих першої підгрупи. У хворих другої підгрупи зменшення відбулося лише до  $162,3 \pm 24,4$  основної групи ( $p < 0,05$ ).

Поміж хворих групи порівняння (підгрупи 2а і 2б) зменшення НЕ було незначним, особливо у госпіталізованих після 24 год (2б) –  $p > 0,05$  ( $265 \pm 26,9$  мг/л до  $180,1 \pm 27,0$  мг/л та від  $292,2 \pm 28,8$  мг/л до  $202,4 \pm 42,2$  мг/л).

6. ЛТ антибактеріальна терапія попередила розвиток деструктивних змін у підшлунковій залозі та інших ускладнень, завдяки чому оперативне втручання не виконувалося, а при стандартній антибактеріальній терапії воно виконане у 11 (12,9 %) осіб. Летальності поміж хворих основної групи не було. Летальність у хворих групи порівняння без операції трапилося у 2 (2,4 %) осіб, після операції теж у 2 (18,0 %). Всього у цій групі померло 4 (4,8 %) хворих.

7. Якість життя у віддалений період була суттєво кращою після ЛТ антибактеріальної терапії. Загострень і госпіталізації по 3 (4,6 %), а після стандартної антибактеріальної терапії загострень 11 (15,5 %) реконвалесценті при 21 (29,6 %) випадку госпіталізації. Оперативних втручань поміж реконвалесцентів основної групи у віддалений період не було, тоді як у групі порівняння виконано 7 (9,9 %) оперативних втручань.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи патогенез і особливості мікробної контамінації (протеолітичні процеси, що ведуть до панкреанекрозу, які проявляються мінімально на «старті» процесу, але вже є живильним середовищем для мікроорганізмів, та підвищена проникність стінок ШКТ на цьому ж ґрунті, яка супроводжується мікробною інвазією) вже при госпіталізації хворих за наявності прямих ознак панкреатиту (діастаза сечі  $>1000$  ОД, діастаза крові  $>60$  ОД, типовий біль із залученням поперека та «спини», УЗД – збільшення усіх зон підшлункової залози) має бути застосована ЛТТ залози у повному обсязі.

2. Локо-регіональною зоною для проведення ЛТТ має бути паравертебральна зона на 1,5–2 см вправо чи вліво від остистого відростка (на рівні кутів лопаток) на глибину 1,5–2 см голкою для внутрішньом'язевих ін'єкцій.

3. Препарати для введення мусить підготувати медична сестра, алгоритм їх введення такий: лідаза (32 ОД) – гепарин 5000 ОД – папаверин (еуфілін) або НО-ШПА 2 мл – діклофенак 2,0 – лідокаїн (0,5–1,0 %) 2 мл – антибіотик (цефтріаксон, ампісульбін). Голка із м'яких тканин не виймається до закінчення сеансу ЛТТ. Експозиція між введеннями препаратів – 4-5 хв.

4. Залежно від обставин локо-регіональною зоною може бути права здухвинна зона (внутрішня поверхня здухвинної кістки) від передньо-верхнього відділу виступу крила здухвинної клітки.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрющенко В. П., Кушнірчук М. І. Спосіб профілактики післяопераційних раневих ускладнень алопластики передньої черевної стінки. 2010. № 2. С. 51–55.
2. Бойко В. В., Доценко Е. Т. Хирургическое лечение забрюшинных осложнений панкреонекроза. Харківська хірургічна школа. 2015. № 3. С. 93–95.
3. Ващук В. В., Андрющенко В. П., Хомченко Т. В., Кирик Т. П. Ротація режимів антибіотикотерапії як один із напрямків подолання резистентності бактерій. Здоров'я України. 2020. № 1. С. 15–18.
4. Вискунов В. Г., Асатрян А. А., Проценко С. И. Патоморфологический анализ поджелудочной железы при разных формах панкреонекроза. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. IV, № 1. С. 135–139.
5. Гарелик П. В. Острый панкреатит. Журнал ГрГМУ. 2004. №4. С. 3–7.
6. Даценко Б. М., Тамм Т. И., Крамаренко К. А. Острый панкреатит. Харьков. 2004. 87 с.
7. Дужий І. Д. Антибіоз. Перспективи: монографія. Суми: Сумський державний університет, 2023. 231 с.
8. Дужий І. Д., АльЯмані Н. Д., Кравець О. В., П'ятикоп Г. І., Мисловський І. А. Перспективи лімфотропної антибіотикотерапії при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. 2020. № 87 (3–4). С. 18–21. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.3-4.18
9. Дужий І. Д., Наврас А. Я., Юрченко А. В., Шевченко Ю. Ю., Гнатенко І. А. Гострий панкреатит як маніфестуючий синдром при оперізувальному лишай. Харківська хірургічна школа. 2019. № 3–4 (96–97). С. 112–115.
10. Дужий І. Д., Шимко В. В. Лімфотропна терапія – перспективний вектор у лікуванні апендикулярних інфільтратів. Харківська хірургічна школа. 2016. № 5 (80). С. 15–17.

11. Дужий І. Д., Шимко В. В., АльЯмані Н. Д., П'ятикоп Г. І. Нові можливості антибіотикотерапії при лікуванні і профілактиці інфікованого гострого панкреатиту. Харківська хірургічна школа. 2021. № 4 (109). С. 14–19. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4.2021.03>
12. Дужий І.Д., Шимко В. В., Дужий В. І., Купрієнко М. М., Кулагіна Ю.Є. Накопичення цефтріаксону у хробакоподібному паростку при застосуванні лімфотропної терапії. Клінічна хірургія. 2017. № 5 (901). С. 17–19.
13. Жданов Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Москва : Медгиз, 1952. 336 с.
14. Кондратенко П.Г., Конькова М.В., Васильев А.А. Хирургическая тактика при остром некротическом панкреатите. Український журнал хірургії. 2013. Т.22, №3. С. 150–155.
15. Литвин А.А., Хоха В.М. Эффективность антибактериальной профилактики при тяжелом остром панкреатите: мета-анализ. Вестник клуба панкреатологов. 2010. № 2. С. 44–47.
16. Мондор Г. Неотложная диагностика. М. : Гос. изд-во биолог. мед. лит. 1937. Т. 2. 356 с.
17. Ничитайло М. Ю., Андрющенко Д. В., Мальований В. А., Андрющенко В. П. Характеристики сучасного бактерійного чинника при гострому панкреатиті та їх клінічне значення для обґрунтування лікувальної тактики. International Journal of Antibiotics and Probiotics. 2017. № 1 (2). С. 61–72. doi: <https://doi.org/10.31405/ijap.1-2.17.04>
18. Ничитайло М.Е., Огородник П.В., Пилмурняк А.А. [и др.] Острый послеоперационный панкреатит как осложнение малоинвазивной хирургии. Эндоскопическая хирургия. 2007. Т. 13, № 1. С. 61–62.
19. Пиптюк О. В., Телемуха С. Б. Інфузійна антибіотикотерапія у хворих із панкреонекрозом. Науковий вісник Ужгородського університету. серія «Медицина». 2014. (49). С. 130–132.

20. Потеряхин В.П., Иоффе И.В. Эпидемиологические аспекты острого панкреатита у пациентов с метаболическим синдромом на фоне коморбидной патологии. Украинский журнал клинической и лабораторной медицины. 2013. № 8(1). С. 41–43.

21. Радзиховский А. П., Мендель Н. А. Антибиотики при остром панкреатите: смена парадигмы, Клиническая хирургия. 2009. № 7–8. С. 106–108.

22. Саенко В. Ф., Андреещев С. А. Антибактериальная терапия панкреонекроза. Клінічна хірургія. 2001. № 3. С. 5–9.

23. Скрипниченко Д. Ф. Неотложная хирургия брюшной полости. К. : Здоров'я. 1966. 267 с.

24. Спосіб визначення накопичення антибіотика у підшлунковій залозі: пат. 144899 U Україна: МПК G01N 33/569 (2006.01). № u202004208; заявл. 09.07.2020; опубл. 26.10.2020, бюл. № 20. Дужий І. Д., Кравець О. В., П'ятикоп Г. І., АльЯмані Н. Д., Мисловський І.А.

25. Спосіб лікування хворих на гостре запалення підшлункової залози: пат. 144898 U Україна: МПК (2020.01), А61В 17/00, А61К 31/00, А61Р 31/00. заявл. 09.07.2020; опубл. 26.10.2020, бюл. № 20. Дужий І. Д., Кравець О. В., П'ятикоп Г. І., АльЯмані Н. Д., Мисловський І. А., Шевченко В. П.

26. Спосіб лікування хворих на гострий апендицит: пат. 122753 U Україна: А61В 17/00. № u201707704; заявл. 21.07.2017; опубл. 25.01.2018, бюл. № 2. Дужий І.Д., Шимко В.В.; заявник та патентовласник Сумський держ. ун-т.

27. Спосіб підведення антибіотиків до підшлункової залози. пат. 145026 U Україна: МПК (2006), А61В 17/34 (2006.01), А61Р 31/00. № u202004212; заявл. 09.07.2020; опубл. 10.11.2020, бюл. № 21. Дужий І. Д., Кравець О. В., П'ятикоп Г. І., АльЯмані Н. Д., Мисловський І. А.

28. Спосіб профілактики гнійних ускладнень при лікуванні хворих на гострий апендицит : пат. 44648 U Україна : МПК9 А61В 17/00, А61К 31/00, А61Р 31/00. № u200904291; заявл. 30.04.2009; опубл. 12.10.2009, Бюл. № 19. Дужий І. Д., Пономаренко І. В.

29. Сусак Я. М., Дирда О. О. Антибіотикотерапія та антибіотикопрфілактика у хворих з гострим некротичним панкреатитом, ускладненим перипанкреатичним інфільтратом. Проблеми військової охорони здоров'я. 2012. С. 342–347.

30. Ходош Э. М. Очерки по клинической антибиотикотерапии: история, происхождение, природа и действие. Харків : Майдан, 2003. 304 с.

31. Шалимов А. А. Болезни поджелудочной железы и их хирургическое лечение. М. : Медицина, 1970. 280 с.

32. Шалимов А. А. Хирургия поджелудочной железы. М.: Медицина, 1964. 228 с.

33. Шалимов А.А., Ничитайло М.Е., Литвиненко А.Н. Современные тенденции в диагностике и лечении острого панкреатита. Клінічна хірургія. 2006. № 6. С. 12–20.

34. Шапринський В. О., Комаровський М. С. Етапний підхід до вибору антибактеріальної терапії в лікуванні перитоніту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2014. Т. 13, № 1. С. 68–70.

35. Agoumi S., Himdi B., Abidi K., Zeggwagh A. , Abouqal R. [et al.] Pancréatite aiguë révélatrice d'un lupus érythémateux aigu disséminé. La Revue de Médecine Interne. 2006. Vol. 27, № 10. P. 799–802. doi: 10.1016/j.revmed.2006.05.012

36. Al Mofleh I.A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14(5). P. 675–684. doi: 10.3748/wjg.14.675.

37. Amann S.T., Gates L.K., Aston C.E. [et al.] Expression and penetrance of the hereditary pancreatitis phenotype in monozygotic twins. Gut. 2001. Vol. 48, №4. P. 542–547. doi: 10.1136/gut.48.4.542

38. Andriulli A., Leonardo G., Niro G., Mangia A., Festa V, Gambassi G., Villani M. [et al.]. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. Gastrointest. Endoscop. 2000. Vol. 51. P. 1–7. doi:10.1016/s0016-5107(00)70377-4

39. Antoun S., Merad M. Nutrition entérale au cours des pancréatites aiguës et de la période péri-opératoire chez l'adulte: indications, modalités d'administration. *Réanimation*. 2003. Vol. 12, № 5. P. 378–383.
40. Appelros S, Lindgren S, Borgström A. Short and long term outcome of severe acute pancreatitis. *Eur J Surg*. 2001. Vol. 167. P. 281–286. doi: 10.1080/110241501300091462.
41. Arlas C.A., Murray B. E. *N Engl J Med* 2009. 360 (5). C. 439–443.
42. Arvieux, C., Létoublon C. Traumatismes du pancréas. Principes de techniques et de tactique chirurgicales. *EMC – Chirurgie*. 2005. Vol. 2, № 1. P. 50–73.
43. Baddeley R.N.B., Skipworth J.R.A. Pereira Acute pancreatitis. *Medicine*. 2011. Vol. 39, № 2. P. 108.–115. doi: 10.1097/MCC.0b013e3282f6a3f9
44. Balthazar E., Robinson D., Megibow A. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990. 174. 331–336. doi: 10.1148/radiology.174.2.2296641.
45. Balthazar E.J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002. V. 223. P. 603–613. doi: 10.1148/radiol.2233010680.
46. Banks P.A, Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology* 2006. Vol. 101(10). P. 2379–2400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x.
47. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013. Vol. 62, № 1. P. 102–111. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779
48. Banks P.A., Freeman M. L. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am. J. Gastroenterol*. 2006. Vol. 101. № 10. P. 2379–2400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x.

49. Bassi C., Larvin M., Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003. Issue 4. – CD002941.
50. Bayarri V.M., Sancho S., Campos C. [et al.] Miguel Syndrome de dyshormonémie euthyroïdienne au cours de la maladie aiguë grave. *La Presse Médicale.* 2007. Vol. 36, №11, Part 1. P. 1550–1556.
51. Beger H.G., Bittner R., Block S., Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology.* 1986. Vol. 91(2). P. 433–438. doi: 10.1016/0016-5085(86)90579-2.
52. Beger H.G., Rau B, Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology.* 2003. 3(2). C.93–101. doi.org/10.1159/000070076
53. Beger H.G., Rau B., Isenmann R., Schwarz M., Gansauge F., Poch B. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2005. Vol. 5(1). P. 10-9. doi: 10.1159/000084485.
54. Ben-Dhaou B., Aydi Z., Boussema F. Ben Dahmen F., Baili L., Ketari S., Cherif O., [et al.] La pancréatite lupique : une série de six cas Original Research Article. *La Revue de Médecine Interne.* 2013. Vol. 34, № 1. P. 12–16. doi: 10.1016/j.revmed.2012.07.001
55. Berthier S., Michiels C., Sgro C. [et al.] Pancréatite aiguë non alcoolique non biliaire: Difficultés du diagnostic étiologique et toxicité possible de la nicotine. *La Presse Médicale.* 2005. Vol. 34, № 11. P. 795–796.
56. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Boermeester M.A., Nieuwenhuijs V.B., van Goor H., Dejong C.H., Schaapherder A.F., Gooszen H.G. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery.* 2009 Mar. Vol. 96, № 3. P. 267–273. doi: 10.1002/bjs.6447
57. Blot S., De Waele J., Colardyn F. Bloodstream infections after surgery for severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2004. Vol. 28(4). P. 391–394.
58. Booth D. M., Mukherjee R., Sutton R., Criddle D.N. Calcium and reactive oxygen species in acute pancreatitis. Friend or foe?. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2011. № 15(10). P. 2683–2698. doi: 10.1089/ars.2011.3983.



59. Bourke J.B., Giggs J.A., Ebdon D.S. Вариации заболеваемости и территориального распределения больных первично зарегистрированным острым панкреатитом в Ноттингеме в 1969–1976 годах. *Gut*. 1979. 20 (5). P. 366–371.
60. Bournet B., Gillet A., Buscail L. Pancréatite aiguë et infarctus du mésentère : une association rare mais gravissime. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2009. Vol.33, № 2 P. 120–122. doi: 10.1016/j.gcb.2008.10.013
61. Boutbaoucht M., Mouaffak Y., Dilai M.O. [et al.] Présentation inhabituelle d'une pancréatite aiguë hypertriglycéridémique chez un enfant. *Archives de Pédiatrie*. 2012. Vol. 19, № 3. P. 264–266.
62. Boutron, A., Buffet C. Valoración de laboratorio de las pancreatitis agudas. *EMC - Tratado de Medicina*. 2008. Vol.12, № 3. P. 1–6.
63. Bradley E. Contemporary management of patients with acute pancreatitis. *Acute pancreatitis diagnosis and therapy*. New York: Raven Press, 1994. 281–285.
64. Bradley E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis :summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis (Atlanta, GA, 11-13 Sept. 1992) *Arch. Surg*. 1993. Vol. 128. P. 586–590. doi: 10.1001/archsurg.1993.01420170122019.
65. Bradley III, E. L. Surgery of acute pancreatitis / E. L. Bradley III // *The American Journal of Surgery*. – 2007. – Vol. 194, № 4. – P. 820-823.
66. Buchler M., Malfertheiner P., Friess H., Isenmann R., Vanek E., Grimm H., Schlegel P., [et al]. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology*. 1992. Vol. 103 (6). P. 1902–1908. doi: 10.1016/0016-5085(92)91450-i.
67. Buchler M., Malfertheiner P., Uhl W., Schölmerich J., Stöckmann F., Adler G., Gaus W., Rolle K., Beger H. G. Gabexate mesilate in human acute pancreatitis. German Pancreatitis Study Group. *Gastroenterology* 1993. 104. 1165–1170. doi: 10.1016/0016-5085(93)90288-n.

68. Cagnard B., Dabadie A., Rambeau M. [et al.] Endoscopie interventionnelle dans les pancréatites de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. 2006. Vol. 13, № 2. P. 159–162.

69. Muddana V. G., Pinero A., Serrano A., Parrilla P. Infected pancreatic necrosis: translumbar approach and management with retroperitoneoscopy. *Arch. Surg.* 2002. Vol. 137. P. 1060–1062. DOI: 10.1001/archsurg.137.9.1060.

70. Chen J.M., Piepoli A., Bodic L. Le, Ruszniewski P, Robaszkiewicz M, Deprez P H, Ragueneas O, Quere I, Andriulli A, Ferec C. Mutational screening of the cationic trypsinogen gene in a large cohort of subjects with idiopathic chronic pancreatitis. *Clin. Genet.* 2001. Vol. 59. P. 189–193. doi: 10.1034/j.1399-0004.2001.590308.x.

71. Coulibaly F., Chevalier C., Delmas B., Rey F.A. Crystal structure of an aquabirnavirus particle: Insights into antigenic diversity and virulence determinism. *J Virol* 2010. Vol. 84. P. 1792–1799. doi: 10.1128/JVI.01536-09.

72. Dauphine C., Kovar J., Stabile B.E. Simplification des facteurs de gravité à l'admission des pancréatites aiguës alcooliques. *Journal de Chirurgie*. 2005. Vol. 142, № 1. P. 62. doi:org/10.22141/2308-2097.52.3.2018.141847

73. De Waele J., Vogelaers D., Decruyenaere J., De Vos M., Colardyn F. Infectious complications of acute pancreatitis. *Acta Clin Belg.* 2004. Vol. 59(2). P. 90–96. doi: 10.1179/acb.2004.013.

74. De Waele JJ. Rational use of antimicrobials in patients with severe acute pancreatitis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011. Vol. 32. P. 174–180. doi: 10.1055/s-0031-1275529.

75. Dellinger E.P., Forsmark C.E., Layer P., Lévy P., Maravi- Poma E., Petrov M.S., Shimosegawa T., Siriwardena A.K, Uomo G., Whitcomb D.C., Windsor J.A. Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann. Surg.* 2012. Vol. 256, № 6. P. 875–880. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256f778.

76. Dellinger E.P., Tellado J.M., Soto N.E., et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg.* 2007. Vol. 245. P. 674–683. doi: 10.1097/01.sla.0000250414.09255.84.

77. Diebel, L. N., Dulchavsky S. A., Brown W. J. Splachnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J. Trauma.* 1997 Nov. Vol. 43, № 5. P. 852–855. doi: 10.1097/00005373-199711000-00019

78. Douira W., Hedhli M., Louati H. [et al.] Duplication duodénale intrapancréatique: une cause rare de douleurs abdominales aiguës. *Archives de Pédiatrie.* 2011. Vol. 18, № 6. P. 709–711

79. Dray X., Hubert D., Munck A. Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2005. Vol. 29, № 12. P. 1279–1285.

80. Dumont F., Yzet T., Vibert E., Poirier J., Bartoli E., Delcenserie R., Manaoui D. l. Pancréas divisum et syndrome du canal pancréatique dorsal dominant *Annales de Chirurgie.* 2005. Vol. 130, № 1. P. 5–14. doi: 10.1016/j.anchir.2004.11.010.

81. Duval A., Lamare L., Jian R. [et al.] Hépatopancréatite inaugurale d'un lupus érythémateux systémique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2008. Vol. 32, № 4. P. 417–420. doi:10.1016/j.revmed.2016.01.005.

82. Essomba A., Chichom Mefire A., Fokou M. [et al.] Les abdomens aigus d'étiologie parasitaire: analyse d'une série rétrospective de 135 cas. *Annales de Chirurgie.* 2006. Vol. 131, № 3. P. 194–197.

83. Etienne S., Pilette C., Prophette B. [et al.] Duplications gastriques de l'adulte: à propos d'un cas révélé par des poussées itératives de pancréatite aiguë oedémateuse. *Annales de Chirurgie.* 2002. Vol. 127, № 8. P. 641–644.

84. Fagenholz PJ, Fernandez-del Castillo C, Harris NS, et al. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas.* 2007. Vol. 35. P. 302–327.

85. Faroudy M., Mosadik A., Mouelhi S. La pancréatite post-traumatique : à propos de quatre cas. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2006. Vol. 25, № 6. P. 652–656.
86. Fein F., Hermelin B., Becker M.-C., Felix S., Carbonnel F. Acute recurrent biliary pancreatitis associated with the ABCB4 gene mutation. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2007. Vol. 31, № 1. P. 106 – 109. doi: 10.1016/s0399-8320(07)89338-9.
87. Foguem C., Boruchowicz A., Cuingnet P. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) leading to pseudotumour's autoimmune pancreatitis (AIP): A case report. *Pancreatology*. 2013. Vol. 13, № 1. P. 90–94. doi:10.1016/j.pan.2012.11.304
88. Foitzik T., Fernández-del Castillo C., Ferraro M. J., Mithöfer K., Rattner D. W., Warshaw A. L. Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Annals of Surgery*. 1995 Aug. Vol. 222, № 2. P. 179–185. doi: 10.1097/00000658-199508000-00010.
89. Forsmark, C. E. *Pancreatitis and its complications*. New Jersey. Humana Press Inc, 2005. 349 p.
90. Fritz, S., Hackert T., Hartwig W, Rossmanith F, Strobel O., Schneider L., Will-Schweiger K. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *The American Journal of Surgery*. 2010. Vol. 200, № 1. P. 111–117. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.019.
91. Frossard J.-L., Steer M.L., Pastor C.M. Acute pancreatitis. *The Lancet*. 2008. Vol. 371, № 9607. P. 143–152.
92. Gatta B., Reynier P., Gense V., Corcuff J-B. Adrenal necrosis mimicking pheochromocytomas during acute pancreatitis. *Annales d'Endocrinologie*. 2009. Vol. 70, № 2. P. 133–136. doi: 10.1016/j.ando.2008.09.008
93. González-López J., Macías-García F., Lariño-Noia J., Domínguez-Muñoz J.E Theoretical approach to local infusion of antibiotics for infected

pancreatic necrosis. *Pancreatology*. 2016. 16 (5). 719-725. doi: 10.1016/j.pan.2016.05.396.

94. Guirat A., Abid M., Ben Amar M. [et al.] Pancréas divisum. *La Presse Médicale*. 2009. Vol. 38, № 9. P. 1353–1359.

95. Hawatmeh A. Alkhateeb A., Arqoub A. A., Jumean K., Shaaban H. Gastrostomy tube migration complicated with acute pancreatitis: Two case reports with review of literature. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016. Vol. 6, №1. P. 48–50. doi: 10.4103/2229-5151.177360.

96. Hébuterne X., Schneider S.M. Nutrition artificielle et pancréatite aiguë. *Hébuterne. Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2008. Vol. 22, № 3. P. 121–129. doi: 10.1016/0002-9610(91)90355-h.

97. Hegazi R.A., DeWitt T. Enteral nutrition and immune modulation of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, №43. P.16101-16105.

98. Heinrich S, Schäfer M, Rousson V, Clavien P.A. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg*. 2006. Vol.243. P.154–168. doi: 10.1097/01.sla.0000197334.58374.70.

99. Heyries L., Sahel J. Traitement endoscopique de la pancréatite chronique. *EMC - Hépatogastroentérologie*. 2005. Vol. 2, № 3. P. 201–213. doi: 10.1016/S1155-1976(14)66890-X

100. Holtmann, M., Härtling F., Poustka F. Risperidone-induced acute pancreatitis. *Journal of Psychiatric Intensive Care*. 2006. Vol. 2, № 01. P. 39–41. doi: 10.1017/S1742646406000264

101. Horibe M., Egi M., Sasaki M., Sanui M. Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors for Treatment of Severe Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pancreas*. 2015. Vol. 44, №7. P. 1017–1023. doi: 10.1097/MPA.0000000000000375.

102. Horst, N.L., Marques R.G. Diestel. C.F., Horst N.L. Effects of probiotic supplementation on markers of acute pancreatitis in rats. *Current Therapeutic Research*. 2009. Vol. 70, № 2. P. 136–148. doi: 10.1016/j.curtheres.2009.04.004

103. Howard T.J. As good as it gets: the study of prophylactic antibiotics in severe acute pancreatitis. *Ann Surg.* 2007. Vol. 245 (5). P. 684–685. doi: 10.1097/01.sla.0000261458.39058.fc

104. Isaji S., Takada T., Kawarada Yo., Hirata K., Mayumi T., Yoshida M., Sekimoto M. et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006. Vol. 13. P. 48–55. DOI 10.1007/s00534-005-1051-7

105. Isenmann R, Runzi M, Kron M, S. Kahl, Kraus D., Jung N., Maier L., Malfertheiner P [et al]. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double blind trial. *Gastroenterology.* 2004. Vol. 126. P. 997–1004.

106. Janisch N., Gardner T. Recent Advances in Managing Acute Pancreatitis. *F1000Res.* 2015. Vol.18. P.4. doi: 10.12688/f1000research.7172.1. eCollection 2015.

107. Jiang K., Huang W., Yang X.N., Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2012. Vol. 18. P. 279–284. doi: 10.3748/wjg.v18.i3.279.

108. Johnson C.D., Kingsnorth A.N., Imrie C.W. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut.* 2001. 48. 62–69. doi: 10.1136/gut.48.1.62.

109. Jomli R., Nacef F., Douki S. Pancréatite aiguë induite par l'acide valproïque. *L'Encéphale.* In Press, Corrected Proof. Available online. 28 March 2013. Vol 39. № 4. P. 292–295. doi:10.1016/j.encep.2012.11.009.

110. Jouffret C., Garçon S., Fikri M. [et al.] Pancreatites inflammatoires. *EMC – Radiologie.* 2004. Vol. 1, № 3, P. 342–353.

111. Kambhampati S., Park W., Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 45. P. 16868–16880. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16868

112. Karakayali F.Y. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20 (37). P. 13412–13423. doi: 10.5772/intechopen.96747
113. Keim V., Witt H., Bauer N [et al.]. The course of genetically determined chronic pancreatitis. *J. Pancreas.* 2003. Vol. 4, №4. P. 146–154.
114. Kokosis G, Perez A, Pappas T.N. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview. *World Journal Gastroenterol.* 2014. Vol. 20(43). P. 16106-16112. doi:10.3748/wjg.v20.i43.16106
115. Kopecky K, Moreland A, Hebert C, Colbert G.B. Plasmapheresis for recurrent acute pancreatitis from hypertriglyceridemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017. Vol. 30(3). P. 358–359. doi: 10.1080/08998280.2017.11929648.
116. Lams E. Pancreatitis and hypertriglyceridaemia. *European Journal of Anaesthesiology.* 2006. Vol. 23, № 12. P. 1067–1068.
117. Leseur A., Locher C., Kraemer A. [et al.] Pancréatite aiguë après prise d'une association paracétamol - codéine: A propos d'un cas Original Research Article. *Journal Européen des Urgences.* 2006. V. 19, № 1. P. 37–38. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.387.4360>
118. Li J.Y., Yu T., Chen G. C., Yuan Y.H, Zhong W., Zhao L.N., Chen Q. K. Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013. Vol. 8. P.e64926. doi: 10.1371/journal.pone.0064926.
119. Liraglutide-induced acute pancreatitis / S. Jeyaraj [et al.] // *J. Assoc. Physicians India.* – 2014. – Vol. 62, № 1. – P. 64-66. doi: 10.4103/0972-9941.134875.
120. Lodewijckx P.J. Besselink M. G. , Witteman B. J., Schepers N. J. , Gooszen H. G.,H. C. van Santvoort On Behalf Of The Dutch Pancreatitis Study Group. Nutrition in acute pancreatitis: a critical review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016. Vol.10, №5. P. 571–580. doi: 10.1586/17474124.2016.1141048.
121. Lu X.-S., Fu Q., Li J.-Q., Ri-Guang Zhou, Yu-Hang Ai, Kai-Cheng Zhang, Yi-Xiong Li. Molecular Weight Heparin in the Treatment of Severe Acute

Pancreatitis: A Multiple Centre Prospective Clinical Study. *Asian Journal of Surgery*. 2009. Vol. 32, № 2. P. 89–94. doi: 10.1016/s1015-9584(09)60017-8.

122. Mallédant Y., Malbrain M.L., Reuter D.A. What's new in the management of severe acute pancreatitis? *Intensive Care Medicine*. 2015. Vol. 41(11). P. 1957–1960. doi: 10.1007/s00134-015-3903-1.

123. Manes G., Gianpiero M.D., Uomo, Ilaria M.D., Menchise, Antonella M.D., Rabitti, Pier Giorgio M.D., Ferrara, Elisa Chiara M.D., Uomo, Generoso M.D. Timing of Antibiotic Prophylaxis in Acute Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, Vol. 101(6). P. 1348-1353.

124. Mann D.V., Hershman M.J., Hittinger R., et al. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1994. Vol. 81. P. 890–893. doi: 10.1002/bjs.1800810632.

125. Mantke R., Lippert H., Büchler M. W., & Sarr, M. G. *International Practices in Pancreatic Surgery*. Heidelberg: Springer, 2013. 206 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-74506-8>

126. Maravi-Poma E, Gener J, Alvarez-Lerma F, Olaechea P, Blanco A, Dominguez-Munoz J.E. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intensive care medicine*. 2003. Vol. 29 (11). P. 1974–1980. doi: 10.1007/s00134-003-1956-z.

127. Marçal A. C., Camporez J. P. G., Lima-Salgado T. M. [et al.] Changes in food intake, metabolic parameters and insulin resistance are induced by an isoenergetic, medium-chain fatty acid diet and are associated with modifications in insulin signalling in isolated rat pancreatic islets. *British Journal of Nutrition*. 2013. Vol. 109, № 12. P. 2154 – 2165.

128. Mariette C., Benoist S., Mestier De. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Journal de Chirurgie*. 2007. Vol. 144, № 6. – P. 555.



129. Mashima H. Ohnishi H. The mechanism of the onset of acute pancreatitis. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2014. Vol. 111, № 8. P. 1550–1560.

130. Masson E., Maréchal C. Le, Levy P., Chuzhanova N., Ruzniewski P., Cooper D. N, Chen J-M. Co-inheritance of a novel deletion of the entire SPINK1 gene with a CFTR missense mutation (L997F) in a family with chronic pancreatitis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2007. Vol. 92, № 1–2. P. 168–175. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.06.006.

131. Mathew M.J., Parmar A. K., Sahu D., Reddy P. K. Laparoscopic necrosectomy in acute necrotizing pancreatitis: our experience. *J. Minim. Access Surg*. 2014. Vol. 10, № 3. P. 126–131.

132. Mayerle J., Simon P., Lerch M.M. Medical treatment of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004. Vol. 33. P. 855–869. doi: 10.1016/j.gtc.2004.07.012.

133. Mier J. A historic perspective on the contributions of surgeons to the understanding of acute pancreatitis. *The American Journal of Surge*. Volume 203, Issue 3, March 2012, Pages 411–412. doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.06.033

134. Muddana V., Whitcomb D. C., Papachristou G. I. Current management and novel insights in acute pancreatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009. Vol. 3(4). P.435–444. doi: 10.1586/egh.09.27.

135. Munigala S, Yadav D. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16(4). P. 542–550. doi: 10.1016/j.pan.2016.04.008

136. Omata F. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010. Vol. 45, №8. P. 885–895.

137. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *Journal of clinical microbiology*. 2001. Vol. 39 (6). P. 2206–2212. doi: 10.1128/JCM.39.6.2206-2212.2001.

138. Paterson D.L., Yu V.L. Extended-spectrum beta-lactamases: a call for improved detection and control. *Clin Infect Dis* 1999. Vol. 29(6). P. 1419–1422. doi: 10.1086/313559

139. Pederzoli P., Bassi C., Vesentini S., Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet*. 1993. Vol. 176. P. 480–483.

140. Petrov M.S., Kukosh M.V. Emelyanov N.V. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg*. 2006. Vol. 23, №5–6. P. 336–344. doi: 10.1159/000097949.

141. Petrov, M.S., Pylypchuk R.D., Uchugina A.F. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *British Journal of Nutrition*. 2009. Vol. 101. P. 787–790. doi: 10.1017/S0007114508123443.

142. Phillip V., Huber W., Hagemes F. [et al.] Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. In Press. Corrected Proof. Available online – 30 June 2011. doi: 10.1016/j.cgh.2011.06.016.

143. Pongprasobchai S, Vibhatavata P, Apisarnthanarak P. Severity, treatment, and outcome of acute pancreatitis in Thailand: the First Comprehensive Review Using Revised Atlanta Classification. *Gastroenterol Res Pract*. 2017: 3525349. doi: 10.1155/2017/3525349.

144. Popa D. Treatment in severe acute pancreatitis-still a reason of debate. *J. Med. Life*. 2013. Vol. 6, № 4. P. 486–490.

145. Pronisceva V., Sebastian J., Joseph S., Sharp E. A case report on over-replacement of oral calcium supplements causing acute pancreatitis. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2014. Vol. 96, № 1. 94–95.

146. Rabenstein T., Roggenbuck S., Framke B. [et al.] Complications of endoscopic sphincterotomy: can heparin prevent acute pancreatitis after ERCP? *Gastro-intest. Endoscop.* 2002. Vol. 55. P. 476–483. doi: 10.1067/mge.2002.122616

147. Rattner D. W., Legermate D. A., Lee M. J., Mueller P. R., Warshaw A. L. Early surgical debridement of symptomatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Amer. J. Surg.* 1992. Vol. 163, № 1. P. 105–109. doi: 10.1016/0002-9610(92)90261-o.

148. Rau B., Uhl W., Buchler M. W., Beger H. G. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 1997. Vol. 21. P. 155-161. [PMID 8995071]

149. Rey P., Andriamanantena D., Carrere C. [et al.] Pancréatite aiguë récidivante idiopathique: Chercher une maladie intestinale chronique inflammatoire. *La Presse Médicale.* 2004. Vol. 33, № 20. P. 1437–1438. doi: PM-11-2004-33-20-0755-4982-101019-ART08

150. Roehrborn A., Thomas L., Potreck O., Ebener C., Ohmann C., Goretzki P. E., Röher H. D. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis.* 2001. Vol. 33(9). P. 1513–1519. doi: 10.1086/323333.

151. Runzi M, Layer P, Buchler M.W., Beger H.G., Ell C., Fölsch U. R., Goebel H. I., [et al]. The therapy of acute pancreatitis. General guidelines. Working group of the Society for Scientific-Medical Specialties. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2000 Jul. Vol. 38(7). P.571–581. doi: 10.1055/s-2000-7447.

152. Sainio V., Kempainen E., Puolakkainen P., Taavitsainen M., Kivisaari L., Valtonen V. et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 1995. Vol. 346. P. 663-667. [PMID 7658819]

153. Sakorafas George, Lappas Christos, Mastoraki Aikaterini, Delis Spiros, Safioleas Michael. Current Trends in the Management of Infected Necrotizing Pancreatitis. *Infectious Disorders – Drug Targets.* 2010. Vol. 10(1). P. 9–14. doi: 10.2174/187152610790410936.

154. Sand J., Lankisch P.G., Nordback I. Alcohol Consumption in Patients with Acute or Chronic Pancreatitis. *Pancreatology.* 2007. Vol. 7, № 2–3. P. 147–156. doi: 10.1159/000104251

155. Santos V.M., Lima M.A., Cabrine-Santos M. [et al.]. Pancreatic hepatocytes in hamsters (*Mesocricetus auratus*) infected with *Trypanosoma cruzi*. *Experimental Parasitology*. 2002. Vol. 100, № 2. P. 103–111.

156. Santvoort H. C., Besselink M. G., Bakker O. J., Hofker H. S., Boermeester M. A., Dejong C.H., Goor H., [et al.] A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *New Engl. J. Medicine*. 2010. Vol. 362. P. 1491–1502. doi: 10.1056/NEJMoa0908821.

157. Sarr M.G., Nagorney D.M., Mucha P. Jr., Farnell M.B., Johnson C.D. Acute necrotizing pancreatitis: management by planned, staged pancreatic necrosectomy/debridement and delayed primary wound closure over drains. *The British journal of surgery*. 1991. Vol. 78 (5). P. 576–581. doi: 10.1002/bjs.1800780518.

158. Schneider L, Büchler M.W., Werner J. Acute pancreatitis with an emphasis on infection. L. Schneider. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2010. Vol. 24, № 4. P. 921–941. doi: 10.1016/j.idc.2010.07.011.

159. Schütte, K., Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2008. Vol. 22, № 1. P. 75–90. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.013.

160. Sepulveda S., Dermine H., Mulot A. Pancréatite aiguë associée à l'injection intraveineuse de buprénorphine chez une toxicomane. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2004. Vol. 23, № 6. P. 658–659. doi: 10.1016/j.annfar.2004.03.006.

161. Sha H., Ma Q., Jha R.K. [et al.] Resveratrol ameliorates hepatic injury via the mitochondrial pathway in rats with severe acute pancreatitis. *European Journal of Pharmacology*. 2008. Vol. 601, № 1–3. P. 136–142.

162. Shamon M. Therapeutic implications of innate immune system in acute pancreatitis. *Expert Opin Ther Targets*. 2016. Vol. 20, №1. P.73-87.

163. Sharma V.K., Howden C.W. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*. 2001. 22. P. 28–31. doi: 10.1097/00006676-200101000-00005.

164. Sherman S., Cheng C.L., Costamagna G. [et al.] Interleukin-10 ERCP Study Group. Efficacy of recombinant human interleukin-10 in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in subjects with increased risk. *Pancreas*. 2009. Vol. 38(3). P. 267–274. doi: 10.1097/MPA.0b013e31819777d5.

165. Simon P., Weiss F.U., Sahin-Toth M. [et al.] Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg-122 -> Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 5404–5410. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108073200>.

166. Singer P. SPEN ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009. Vol. 28, №4. P. 387–400.

167. Sledzianowski J.F., Muscari F, Suc B, Fourtanier G. Pancreatites récidivantes après duodéno pancréatectomie céphalique: réintervention pour sténose de l'anastomose pancréatico-jéjunale. *Annales de Chirurgie*. 2004. Vol. 129, № 1. P. 3740.

168. Slim K., Prat F. Sphinctérotomie endoscopique ou non pour une pancréatite aiguë biliaire. *Annales de Chirurgie*. 2003. Vol. 128, № 7. P. 457–458.

169. Stetsiouk O.U., Galkin D.V., Ryabkova E.L., Kretchikova O.I., Stratchounski L.S. Antimicrobial susceptibility of bacteria causing complicated intra-abdominal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2003. Vol. 9 (6). P. 97–99.

170. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: a review of the best evidence. *Dig Liver Dis.* 2017. Vol. 49. P. 585–594. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.168.

171. Stimac D., Poropat G., Hauser G., Licu V., Franjic N., Valkovic Zujic P., Milic S. Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: A randomized clinical trial. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, №4. P. 523–528. doi: 10.1016/j.pan.2016.04.003.

172. Sun S, Yang K, He X, Tian J., Ma B., Jiang L. Probiotics in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2009. Vol. 394. P. 171–177. doi: 10.1007/s00423-008-0379-2.

173. Takeda K., Takada T., Kawarada Y., Hirata K., Mayumi T., Yoshida M., Sekimoto M. [et al]. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006. Vol 13. P. 42–47. doi: 10.1007/s00534-005-1050-8.
174. Tautermann G., Ruebsamen H., Beck M. [et al.]. R116C mutation of cationic trypsinogen in a Turkish family with recurrent pancreatitis illustrates genetic microheterogeneity of hereditary pancreatitis. *Digestion*. 2001. Vol. 64. P. 226-232. doi: 10.1159/000048866.
175. Tenner S., Baillie J. DeWitt J., Swaroop Vege S. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013. Vol. 108 (9). P. 1400–1415. doi: 10.1038/ajg.2013.218.
176. Texier F., Couignoux S., Duval A., Bulois P., Delaporte E., Paris Jean-Claude. Pancréatite aiguë alcoolique nécrotico-hémorragique avec signes de Grey Turner et de Cullen. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2004. Vol. 28, № 8–9. P. 811–812. doi: gcb-08-2004-28-8-9-0399-8320-101019-art86
177. Truninger K., Ammann R.W., Bluma H.E. [et al.] Genetic aspects of chronic pancreatitis: insights into aetiopathogenesis and clinical implications. *Swiss Med. Wkly*. 2001. Vol. 131. P. 565–574.
178. Uhl W., Buchler M.W., Malfertheiner P., Beger H. G., Adler G., Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut*. 1999. Vol. 45. 97–104.
179. Uhl W., Buchler M.W., Malfertheiner P., Beger H. G., Adler G., Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut*. 1999. Vol 45. P. 97-104. doi: 10.1136/gut.45.1.97.
180. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Party of the British Society of Gastroenterology; *Gut* 2005. Vol. 54. P. 1–9.
181. Van Felius I. D, Akkermans L. M. A., Bosscha K., Verheem A., Harmsen W., Visser M. R., Gooszen H. G. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis.

Neurogastroenterology and Motility. 2003. Vol. 15, № 3. P. 267–276. doi: 10.1046/j.1365-2982.2003.00410.x.

182. Verny C., Amati-Bonneau P., Letournel F., Person B, Dib N., Malinge M-C., Slama A., [et al.] Mitochondrial DNA A3243G mutation involved in familial diabetes, chronic intestinal pseudo-obstruction and recurrent pancreatitis. *Diabetes & Metabolism*. 2008. Vol. 34, № 6. P. 620–626. doi: 10.1016/j.diabet.2008.06.001.

183. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. Vol. 12(5). doi: 10.1002/14651858.

184. Vitry T., Moigne F. Le, Lamboley J.-L., Perrot G., Pothier V., Leberre J., Salamand P. La pancréatite chronique auto-immune : apport de l'IRM. *Feuilles de Radiologie*. 2008. Vol. 48, № 4. P. 209–215. doi: FR-09-2008-48-4-0181-9801-101019-200806225

185. Vujasinovic M, Makuc J, Tepes B, Marolt A, Kikec Z, Robac N. Impact of a clinical pathway on treatment outcome in patients with acute pancreatitis. *World Journal Gastroenterol*. 2015. V. 21(30). P. 9150–9155. doi:10.3748/wjg.v21.i30.9150

186. Walkowiak J., Wadolowska L., Szaflarska-Poplawska A., Lisowska A., Bugajewska A., Przyslawski J. The elimination of meat from the diet selectively decreases pancreatic elastase secretion. *British Journal of Nutrition*. 2007. Vol. 98, № 01. P. 154–158. doi: 10.1017/S0007114507691764.

187. Wang X.Y., Tang Q.Q., Zhang J.L., Fang M.Y., Li Y.X. Effect of SB203580 on pathologic change of pancreatic tissue and expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in rats with severe acute pancreatitis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2014. Vol. 18, № 3. P. 338–343.

188. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Bruns D. H., Dellinger E P, Isenmann R. [et al.] Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2011. Vol. 46. P. 261–270. doi: 10.3109/00365521.2010.531486.

189. Wittau M, Wagner E, Kaefer V, Koal T., Bruns D H., Isenmann R. Intraabdominal tissue concentration of ertapenem. *J Antimicrob Chemother.* 2006. Vol. 57. P. 312–316. doi: 10.1093/jac/dki459.

190. Wormer B. A., Swan R. Z., Williams K. B, Bradley J. F., Walters A. L., Augenstein V. A., Martinie J .B. [et al.] Outcomes of pancreatic debridement in acute pancreatitis: analysis of the nationwide inpatient sample from 1998 to 2010. 2014. Vol. 208, № 3. – P. 350-362. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.12.030.

191. Xu W., Zhou Y.F, Xia S.H. Octreotide for primary moderate to severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2013. Vol. 60, № 126. P.1504–1508.

192. Yi F., Ge L., Zhao J., Lei Y., Zhou F., Chen Z., Zhu Y., Xia B. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med.* 2012. Vol. 51. P. 523–530. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6685.

193. Z.G. Deng Zhou J.Y., Yin Z.Y., Peng Y.Y., Wang F.Q., Wang X.M. Continuous regional arterial infusion and laparotomic decompression for severe acute pancreatitis with abdominal compartment syndrome. *World J Gastroenterol.* 2011. Vol.17. P. 4911–4916.

194. Zhang L., Zhou J., Ke L., Nie Y., Tong Z., Li W., Li J. Role of heart rate variability in predicting the severity of severe acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2014. Vol. 59, № 10. – P. 2557-2564. doi: 10.1007/s10620-014-3192-5.

195. Zhang, X., Zhang J., Yang P. Research status of the mechanism and treatment for acute pancreatitis complicated with hepatic injury. *Journal of Nanjing Medical University.* 2008. Vol. 22, № 4. P. 199–204.

196. Zhou M., Chen B., Sun H., Deng Z., Andersson R. [et al.] The protective effects of Lipoxin A4 during the early phase of severe acute pancreatitis in rats. *Scand J Gastroenterol* 2011. Vol. 46: P. 211–219. doi: 10.3109/00365521.2010.525715.



197. Zhou, Y. M., Xue Z. L., Li Y. M. Antibiotic prophylaxis in patients with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2005. Vol. 4. P. 23-27.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Дужий ІД, Наврас АЯ, Юрченко АВ, Шевченко ЮЮ, Гнатенко ІА. Гострий панкреатит як маніфестуючий синдром при оперізувальному лишаї. Харківська хірургічна школа. – 2019. – № 3–4 (96–97). – С. 112–115.
2. Дужий ІД, Аль Ямані Наврас Джамал Алі, Кравець ОВ, П'ятикоп ГІ, Мисловський ІА. Перспективи лімфотропної антибіотикотерапії при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. – 2020. – 87(3–4). – С. 18–21. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.3-4.18.
3. Дужий ІД, Кравець ОВ, П'ятикоп ГІ, Аль Ямані НД, Мисловський ІА, Шевченко ВП. Спосіб лікування хворих на гостре запалення підшлункової залози. Патент України на корисну модель №144898 U, МПК (2020.01), А61В 17/00, А61К 31/00, А61Р 31/00. заявник та патентовласник Сумський держ. ун-т. - u202004207; заявл. 09.07.2020; опубл. 26.10.2020, бюл. № 20.
4. Дужий ІД, Кравець ОВ, П'ятикоп ГІ, Аль Ямані НД, Мисловський ІА. Спосіб визначення накопичення антибіотика у підшлунковій залозі. Патент України на корисну модель № 144899 U Україна, МПК G01N 33/569 (2006.01). заявник та патентовласник Сумський держ. ун-т. - u202004208; заявл. 09.07.2020; опубл. 26.10.2020, бюл. № 20.
5. Дужий ІД, Кравець ОВ, П'ятикоп ГІ, Аль Ямані НД, Мисловський ІА. Спосіб підведення антибіотиків до підшлункової залози. Патент України на корисну модель № Пат. 145026 U Україна, МПК (2006), А61В 17/34 (2006.01), А61Р 31/00. заявник та патентовласник Сумський держ. ун-т. - u202004212; заявл. 09.07.2020; опубл. 10.11.2020, бюл. № 21.
6. Дужий ІД., Шимко ВВ., Аль Ямані Наврас Джамал Алі, П'ятикоп ГІ. Нові можливості антибіотикотерапії при лікуванні і профілактиці інфікованого гострого панкреатиту. Харківська хірургічна школа. – № 4 (109). – 2021. – С. 14–19. Науково-практична конференція молодих вчених

«Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії, м. Харків, 2021 р.» DOI:<https://doi.org/10.37699/2308-7005.4.2021.03>.

7. Duzhiy ID, Shimko VV, Pyatikop NI, Al Yamani ND. The first experience of lymphotropic antibacterial therapy for acute pancreatitis. EUMJ, 2021;9(2):124-128. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\):124-128](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):124-128).

8. Дужий ІД, Шимко ВВ, П'ятикоп ГІ, Кононенко МГ, Олещенко ГП, Аль Ямані Наврас Джамал Алі. Особливості лімфотропної терапії при бойовій травмі органів черевної порожнини (клініко-експериментальне дослідження). Клінічна хірургія. 2021. № 11–12. С. 75-79. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.11-12.75>

9. Дужий ІД, Шимко ВВ, П'ятикоп ГІ, Аль Ямані Наврас Джамал Алі, Кобилецький СМ. Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір від 20.04.2022 р. № 375. Можливості профілактичного і лікувального застосування антибіотиків при гострому панкреатиті. Авторський твір. – № 6544; заявл. 24.05.22; опубл. 30.05.22, Бюл. № 71.

10. Дужий ИД, Мельник ВП, Олещенко ГП, Хижня ЯВ, Сытник АЛ, Аль Ямані Наврас Джамал Алі., Симоненко ИА. Место лимфотропной антибактериальной терапии при лечении туберкулезного плеврита. Azerbaijan Medical Journal. ATJ, 2022, №4, 43-48. DOI: 10.34921/amj.2022.4.007.

Додаток Б  
 Патент на корисну модель

(11) **144898**

(19) **UA** (51) МПК (2020.01)  
 А61В 17/00  
 А61К 31/00  
 А61Р 31/00

---

(21) Номер заявки: **u 2020 04207** (72) Винахідник:  
**Дужий Ігор Дмитрович, UA,**  
**Кравець Олександр**  
**Валерійович, UA,**  
**П'ятикоп Геннадій Іванович,**  
**UA,**  
**АльЯмані Наврас Джамал**  
**Алі, UA,**  
**Мисловський Ігор**  
**Анатолійович, UA,**  
**Шевченко Володимир**  
**Порфирівич, UA**

(22) Дата подання заявки: **09.07.2020**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **27.10.2020**

(46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня: **26.10.2020, Бюл. № 20**

(73) Власник:  
**СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ**  
**УНІВЕРСИТЕТ (СУМДУ),**  
 вул. Римського-Корсакова,  
 буд. 2, м. Суми, 40007, UA

---

(54) Назва корисної моделі:  
**СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРЕ ЗАПАЛЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

---

(57) Формула корисної моделі:  
 Спосіб лікування хворих на гостре запалення підшлункової залози шляхом послідовного введення інфузій лімферетина, спазмоліків, антитромболітиків та антибіотиків, який відрізняється тим, що між інфузіями антитромболітиків та антибіотиків вводять знеболюючо-протизапальний препарат, при цьому введення препаратів проводять, зберігаючи відповідність у 5 хв, не виймаючи голки із м'яза, у перші 2 доби дачі на добу, а потім 1 раз на добу до зняття ознак запалення.

Додаток В  
Патент на корисну модель

(19) UA	(11) 145026	(51) МПК (2020.01) A61B 17/34 (2006.01) A61P 31/00
(21) Номер заявки:	u 2020 04212	(72) Винахідники: Дужий Ігор Дмитрович, UA, Кравець Олександр Валерійович, UA, П'ятикоп Геннадій Іванович, UA, АльЯмані Наврас Джамал Алі, UA, Мисловський Ігор Анатолійович, UA
(22) Дата подання заявки:	09.07.2020	(73) Володілець: СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ (СУМДУ), вул. Римського-Корсакова, буд. 2, м. Суми, 40007, UA
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	11.11.2020	
(46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня:	10.11.2020, Бюл. № 21	

(54) Назва корисної моделі:

**СПОСІБ ПІДВЕДЕННЯ АНТИБІОТИКІВ ДО ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб підведення антибіотиків до підшлункової залози, який відрізняється тим, що підведення проводять внутрішньом'язово у паравертебральну зону випрямляючого м'яза спини до топографічного розташування підшлункової залози, а саме на 2 см зовні від остистих відростків на горизонтальній лінії, яка з'єднує кути лопаток.

Додаток Г  
Патент на корисну модель

(11) 144899

(19) UA

(51) МПК  
G01N 33/569 (2006.01)

- |   |  |
|---|--|
| <p>(21) Номер заявки: u 2020 04208</p> <p>(22) Дата подання заявки: 09.07.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 27.10.2020</p> <p>(46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня: 26.10.2020, Бюл. № 20</p> | <p>(72) Винахідники:<br/>Дужий Ігор Дмитрович, UA,<br/>Кравець Олександр Валерійович, UA,<br/>П'ятикоп Геннадій Іванович, UA,<br/>АльЯмані Наврас Джамал Алі, UA,<br/>Мисловський Ігор Анатолійович, UA</p> <p>(73) Володілець:<br/>СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ (СУМДУ),<br/>вул. Римського-Корсакова,<br/>буд. 2, м. Суми, 40007, UA</p> |
|---|--|

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ НАКОПИЧЕННЯ АНТИБІОТИКА У ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб визначення накопичення антибіотику у підшлунковій залозі, що включає забір матеріалу у тварини, який відрізняється тим, що матеріалом для забору є підшлункова залоза, яку видаляють оперативним шляхом після введення антибіотику в організм дослідної тварини, після чого з неї готують у стерильних умовах гомогенат та вводять його у чашку Петрі, в якій знаходиться лабораторна культура *Escherichia coli*, вирощена на агар-агарі, і через 48 годин фіксують і вимірюють зону затримки росту культури *Escherichia coli* мм.