

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА
ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ імені О.О. ШАЛІМОВА»**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РОТАР ОЛЕКСАНДР ВАСИЛЬОВИЧ

УДК: 616.37-002-089-06:616.34-008.6-037

ДИСЕРТАЦІЯ

**ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА, ПРОГНОЗУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ТА
КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКУ В
ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

14.01.03 «Хірургія»
(медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора наук

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

Науковий керівник:
Хомяк Ігор Васильович,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Ротар О. В. Хірургічна тактика, прогнозування ускладнень та корекція порушень бар'єрної функції кишечника в лікуванні гострого некротичного панкреатиту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія». – Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, 2019.

Гострий панкреатит є однією з найбільш актуальних проблем невідкладної абдомінальної хірургії, що зумовлено неухильним зростанням цієї патології та незадовільними результатами лікування. Хоча загальна летальність при гострому панкреатиті не перевищує 5 %, але при розвитку некротичної форми та гнійно-септичних ускладнень досягає 20–65,4 % і залишається незмінною протягом останніх десятиріч. Незважаючи на численні експериментальні та клінічні дослідження, механізми розвитку гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту залишаються недостатньо вивчені, а їх профілактика та лікування потребують подальшого удосконалення. Однією з основних проблем продовжує залишатися вибір найбільш раціональної тактики хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту. Дотепер не визначені оптимальні терміни оперативного втручання, технічні рішення та методи дренирування. Поява мініінвазивних варіантів хірургічних втручань розширило діапазон ефективного лікування, однак відсутня єдина точка зору щодо показань до їх використання залежно від розповсюдженості, характеру і локалізації патологічних вогнищ захворювання. Необхідні подальші дослідження відносно їх місця і ролі в лікуванні інфікованого гострого некротичного панкреатиту.

У результаті проведеного клініко-експериментального дослідження отримані наукові дані, на основі яких розроблені нові напрямки вирішення проблеми покращання результатів лікування гострого некротичного панкреатиту: впровадження патогенетично обґрунтованої покрової

хірургічної тактики, яка базується на послідовному застосуванні розроблених мініінвазивних втручань, встановлення чітких показань до їх використання на конкретних етапах хірургічного лікування з урахуванням наявності та ймовірності розвитку органної недостатності, порушення бар'єрної функції кишечника, ризику розвитку та ранньої діагностики інфікування патологічних вогнищ, використання запропонованого комплексу консервативних лікувальних заходів.

Для реалізації сформульованої мети і завдань наукового дослідження проведені експериментальні дослідження на 180 білих щурах і комплексне обстеження 468 хворих на гострий некротичний панкреатит. За результатами експериментального дослідження вперше розкриті ключові порушення бар'єрної функції кишечника під дією активованих лізосомальних ферментів та оксидантного стресу, що спричиняє транслокацію мікроорганізмів та ендотоксину з кишечника у внутрішнє середовище організму. Встановлено негативний вплив внутрішньочеревної гіпертензії на проникність кишкового бар'єру для бактерій і ендотоксину, розроблений і клінічно впроваджений спосіб для непрямого і неінвазивного визначення внутрішньочеревного тиску. Вперше експериментально обґрунтовано і використано в клінічній практиці інгібітора лізосомальних ферментів L-лізину есценату і попередника відновленого глутатіону N-ацетилцистеїну для захисту бар'єрної функції кишечника, рифаксиміну та ципрофлоксацину – для селективної деконтамінації кишечника.

Згідно з метою та завданнями клінічний підрозділ дослідження складався з кількох етапів. На першому етапі в 151 пацієнтів групи порівняння при надходженні проводили раннє прогнозування та діагностику тяжкості перебігу гострого некротичного панкреатиту за шкалою BISAP. Визначали ступінь порушення бар'єрної функції кишечника за концентрацією в плазмі крові ендотоксину грамнегативних бактерій (ліпополісахарид) і розчинних рецепторів sCD₁₄, оцінювали їх вплив на розвиток ускладнень гострого некротичного панкреатиту. Встановлено, що

вміст sCD14 рецепторів вище 1670 нг/мл у плазмі крові був незалежним прогностичним критерієм розвитку гнійно-септичних ускладнень в обстежених пацієнтів при їх госпіталізації (чутливість – 87 %, специфічність – 81%). Включення рівня sCD14 в шкалу BISAP підвищило її значення для прогнозу розвитку органної недостатності при госпіталізації хворих, що підтверджується за ROC-аналізом: AUC ROC для шкали BISAP підвищилася з $0,835 \pm 0,012$ до $0,904 \pm 0,011$; $p < 0,05$. Нами вперше досліджено метаболічну функцію кишечника пацієнтів контрольної групи за концентрацією цитруліну в плазмі крові. Рівень цитруліну нижче 12,5 мкмоль/л дозволяв діагностувати кишкову недостатність із чутливістю 90,4 % та специфічністю 84,6 % (AUC ROC становив $0,905 \pm 0,0179$; $p = 0,001$). Методом логістичної регресії встановлено, що дихальна, серцево-судинна, ниркова та кишкова недостатність виступають незалежними чинниками летальності хворих на гострий некротичний панкреатит. Для ранньої діагностики інфікування ділянок панкреонекрозу і контролю за ефективністю антибактеріальної терапії нами вперше використане і впроваджене визначення пресепсину в плазмі крові. Відзначали чітку залежність концентрації пресепсину від активності і тяжкості гнійно-септичних ускладнень: у пацієнтів з локальними гнійними ускладненнями його рівень підвищувався до 677 ± 30 пг/мл (контроль 184 ± 16 пг/мл), при сепсисі до 988 ± 47 пг/мл і при тяжкому сепсисі – до 2668 ± 583 пг/мл. AUC ROC для пресепсину становив $0,956 \pm 0,007$ ($p < 0,0001$) і був вищим ніж для прокальцитоніну – $0,840 \pm 0,048$ ($p < 0,0001$). Критичний рівень пресепсину, що дозволяє виявити інфекційні ускладнення при гострому некротичному панкреатиті, становив 632 пг/мл.

На другому етапі застосовували запропоновані методи консервативного лікування в пацієнтів дослідної групи. Вони включали корекцію синдрому системної запальної відповіді, раннє ентеральне харчування, комплексне лікування кишкової недостатності відповідно до встановленого ступеня тяжкості, нові підходи до застосування антибактеріальних препаратів, що дозволило досягти одужання 96 (32,2 %) із

317 хворих основної групи (група порівняння – 18,5 %, $p < 0,05$) без хірургічного втручання.

На третьому етапі проводили порівняльний аналіз ефективності запропонованого послідовного покрокового застосування мініінвазивних методів і первинної лапаротомної панкреатонекрсеквестрэктомії при хірургічному лікуванні гострого некротичного панкреатиту. Хірургічне лікування починали із застосування мініінвазивних діапевтичних втручань. Вони були остаточним методом лікування в 74,2 % пацієнтів, у 25,8 % – виступали в якості етапу підготовки до більш травматичного оперативного втручання, що дозволило в усіх випадках стабілізувати стан, провести корекцію наявної органної недостатності, зменшити частоту розвитку нових випадків органної недостатності в чотири рази ($p < 0,001$) та скоротити тривалість післяопераційної інтенсивної терапії вдвічі ($p < 0,05$). Встановлено, що транскутанні мініінвазивні втручання є оптимальним методом початкового хірургічного лікування пацієнтів із ускладненими гострими некротичними скупченнями (до 4 тижня від початку захворювання): при їх застосуванні не відзначали розвиток післяопераційних ускладнень, потреба лапаротомних операцій виникла лише в 19,8 %. У хворих із відмежованими вогнищами панкреонекрозу (після 4 тижня захворювання) перевагу віддавали ендоскопічним втручанням, використання яких було остаточним у 94,4 % випадках і не супроводжувалося випадками післяопераційної летальності. Доведено, що розроблені методи мініінвазивної ретроперитонеальної та ендоскопічної некрсеквестрэктомії під контролем ехо-ендоскопу та нефроскопу дозволили виконати відповідну санацію і дренажування нагноєних патологічних вогнищ, що сприяло зниженню потреби у повторних інвазивних втручаннях на 46,1 % ($p < 0,05$), скороченню тривалості стаціонарного лікування на 5 ліжко-днів ($p > 0,05$) та потреби виконання лапаротомних втручань тільки у 4,5 % пацієнтів. Визначено, що лапаротомна некрсеквестрэктомія повинна виконуватися у хворих на гострий некротичний панкреатит тільки за чіткими розробленими нами показаннями у строки не

раніше 4 тижня захворювання, після відмежування зони некрозу від неуражених тканин підшлункової залози та стабілізації стану пацієнтів. Чинники, що сприяли її проведенню, були такі: постійна форма органної недостатності ($\chi^2=13,1$; $p<0,05$), кількість балів за шкалою APACHE II більше 11 після виконання діапевтичних втручань ($\chi^2=18,0$; $p<0,05$), висока активність панкреатичних ферментів у вмісті патологічних вогнищ ($\chi^2=9,4$; $p<0,05$), субтотальне та тотальне ураження підшлункової залози ($\chi^2=11,2$; $p<0,05$). Рання стратифікація хворих при надходженні згідно розроблених та вдосконалених прогностичних і діагностичних критеріїв ускладненого перебігу захворювання, застосування відповідного обсягу інтенсивної терапії, запропонованих алгоритмів ентерального харчування та корекції порушень бар'єрної функції кишечника, індивідуалізований підхід в хірургічному лікуванні з послідовним покроковим використанням розроблених транскутанних, ехо-контрольованих відео-ендоскопічних та комбінованих мініінвазивних втручань, малотравматичних селективних мінілапаро- та мінілюмботомій, виконання лапаротомних некрсеквестрэктомій за встановленими показаннями, дозволили покращити результати хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит. Кількість «широких» лапаротомій вдалося зменшити з 76,15 % в групі порівняння до 15,87 % ($p<0,05$) у хворих основної групи; ускладнення в основній групі дослідження вдалося знизити в 2,26 рази ($p<0,05$); післяопераційна летальність в основній групі хворих становила 3,53 % проти 18,28 % ($p<0,05$) – у групі порівняння.

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, тактика хірургічного лікування, прогнозування ускладнень, рання діагностика інфікування, пресепсин, мініінвазивні втручання, ехо-контрольовані ендоскопічні втручання, панкреатонекрсеквестрэктомія.

Rotar O. V. Surgical tactic, prediction of complications and correction of disorders of intestinal barrier function in the treatment of acute necrotizing pancreatitis. – Qualificating scientific paper on the right of manuscript.

Thesis for the degree of doctor of medical sciences in the specialty 14.01.03 "Surgery". – The Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, 2019.

The acute pancreatitis is one of the most actual problems of urgent abdominal surgery due to the steady growth of this pathology and unsatisfactory results of treatment. Although the overall mortality in acute pancreatitis is less than 5 %, but it may reaches 20–65,5 % in case of development of necrotizing form and septic complications and is unchanged for decades. Despite numerous experimental and clinical studies, mechanisms for the development of purulent-septic complications of acute necrotizing pancreatitis remain unclear and their prevention and treatment need further improvement. One of the main problem is the choice of the most rational tactic of surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. Optimal terms for surgical intervention, technical solutions and drainage methods are not defined still. The introduction of minimally invasive treatment options has expanded the range of effective treatment, however, there is no single point of view regarding the indications for their application, depending on the prevalence, nature and location of necrotic collections. Further researches are necessary regarding their place and role in the treatment of infected acute necrotizing pancreatitis.

As a result of the conducted clinical and experimental researches new direction for solving of the problem of improvement of acute necrotizing pancreatitis treatment was developed by the introduction of step-up surgical tactics based on the consistent application of the developed mini-invasive interventions, established precise indications to the specific stages of surgical treatment, taking into account the presence and probability of development of organ failure, disorders of the intestinal barrier function, risk and early diagnosis of infected complications and applying of the proposed complex of conservative measures.

For realization of the formulated goal and tasks of research experimental studies on 180 white rats and a comprehensive examination of 468 patients with acute necrotizing pancreatitis were performed. Based on the analysis of the results of experimental studies the key stages of disorders of intestinal barrier function under the action of activated lysosomal enzymes and oxidative stress were discovered which induced translocation of intestinal microorganisms and endotoxin into the internal environment of the organism. The negative influence of intra-abdominal hypertension on the condition of the intestinal barrier has been established during the experimental acute necrotizing pancreatitis and a non-invasive method of its monitoring has been developed. For the first time medical measures for correction of intestinal barrier function were experimentally substantiated and clinically applied which included inhibitors of lysosomal enzymes, predecessor of reduced glutathione, selective intestinal decontamination.

According to the goals and objectives the clinical study consisted of several stages. At the first stage early prediction and diagnosis of the severity of the acute necrotizing pancreatitis at admission were carried out in 151 control patients according to the BISAP scale. Disorders of the intestinal barrier function by changes in the content of endotoxin of gram-negative bacteria and its soluble receptors sCD14 in the blood plasma were determined, their influence on development of complications of acute necrotizing pancreatitis were evaluated. It was found that the contents of sCD14 receptors above 1670 ng/ml at admission had been served as an independent prognostic criterion for the development of purulent-septic complications (sensitivity – 87 %, specificity – 81 %). Inclusion of the level of sCD14 to the BISAP scale increased its efficacy for predicting the development of organ failure at admission, which had been confirmed by the Roc analysis: AUC ROC for BISAP increased from $0,835\pm 0,012$ to $0,904\pm 0,011$, $p < 0,05$. For the first time we investigated the metabolic function of the intestine in control patients by the concentration of citrulline in blood plasma. The citrulline level below $12,5 \mu\text{mol/l}$ allowed the diagnosis of intestinal failure with a sensitivity of 90,4 % and a specificity of 84,6 % (AUC $0,905\pm 0,0179$, $p = 0,001$). It has been

established by logistic regression that respiratory, cardiovascular, renal and intestinal failures acted as independent factors of the mortality of patients with acute necrotizing pancreatitis. For early diagnosis of infected pancreonecrosis and monitor the efficacy of antibiotic therapy for the first time we have applied and introduced the determination of presepsin level in blood in comparison with other biological markers of inflammation. The study showed clearly dependence of presepsin concentration from infectious complications: in patients with local purulent processes presepsin level increased to 677 ± 30 pg/ml, with sepsis – to 988 ± 47 pg/ml and with septic shock – to 2668 ± 583 pg/ml. AUC ROC for presepsin was $0,956 \pm 0,007$ ($p < 0,0001$) and was higher than for procalcitonin – $0,840 \pm 0,048$ ($p < 0,0001$). The critical level of presepsin indicating the occurrence of infected complications of acute necrotizing pancreatitis was 632 pg/ml.

At second stage we applied proposed methods of conservative treatment in patients of main group. They included correction of inflammatory response syndrome, early enteral nutrition, the complex therapy of acute intestinal dysfunction in accordance with its severity, the new approaches of antibiotic administration which allowed to achieve recovery of 96 (32,2 %) of 317 patients of the main group (comparison group – 18,5 %, $p < 0,05$) without surgical intervention.

At the third stage, a comparative analysis of the results of the proposed step-up approach of application of minimally invasive methods and the use of primary laparotomic interventions in the surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis was performed. Surgical treatment of patients with acute necrotizing pancreatitis we began with the use of mini invasive diapeutic interventions. They were the final treatment in 74,2 % of patients, in 25,8 % – as a stage of preparation for a more invasive intervention, which allowed to stabilize the condition, to correct the existing organ failure in all cases, to reduce the incidence of new cases of organ failure four times ($p < 0,001$) and duration of postoperative intensive care twice ($p < 0,05$). It was established that transcutaneous mini-invasive interventions are the optimal method of initial surgical treatment of patients with complicated necrotic

collection (up to 4 weeks from the onset): there were no postoperative complications and necessary for laparotomic surgery occurred only in 19,8 % persons. In patients with walled-off pancreatic necrosis (after 4 weeks) an endoscopic interventions were preferred, their application was a final in 94,4 % of cases and had not accompanied by postoperative mortality. It was proved that the developed methods of mini-invasive retroperitoneal and endoscopic necrosectomies under the control of the EUS-endoscope and nephroscope allowed to perform the appropriate debridement and drainage of purulent pathological collections, which contributed to a decrease of necessary for repeated invasive interventions by 46,1 % ($p < 0,05$), reduction of duration stationary treatment for 5 bed-days ($p > 0,05$) and was followed by demand for laparotomies only in 4,5 %.

It was determined that laparotomic necrosectomies have to be performed in patients with acute necrotizing pancreatitis only according to developed indications not earlier than 4 weeks from onset of disease after separating the necrotic collections and stabilizing the patient's condition. The factors contributing to open necrosectomies were the following: the persistent organ failure ($\chi^2=13,1$, $p < 0,05$); the APACHE II score more than 11 after the diapaetic intervention ($\chi^2=18,0$, $p < 0,05$), high activity of pancreatic enzymes in the content of pathological lesions ($\chi^2=9,4$, $p < 0,05$), subtotal and total injury to the pancreatic gland ($\chi^2=11,2$, $p < 0,05$). Early stratification of patients in accordance with developed and improved prognostic and diagnostic criteria of the complications occurrence, application of appropriate intensive care measurements, proposed algorithms of enteral nutrition and treatment of disorders of the intestinal barrier function, an individualized approach for surgery with sequential step-up use of the developed transcutaneous, endo-ultrasaound guided video-endoscopic and combined miniinvasive interventions, low-traumatic selective mini-laparotomies and mini-lumbotomies, performing of laparotomic necrosectomies according to the established indications have allowed to improve the results of surgical treatment of patients with acute necrotizing pancreatitis. The number of "wide" laparotomies was reduced from 76,15 % in the comparison group to 15,87 % ($p < 0,05$) in

patients of the main group; the complications were reduced by 2,26 times ($p < 0,05$); postoperative mortality was 3,53 % versus 18,28 % ($p < 0,05$).

Keywords: acute necrotizing pancreatitis, tactic of surgical treatment, prognosis of complications, early diagnosis of infection, intestinal barrier function, presepsin, mini-invasive interventions, endo-ultrasound guided interventions, pancreatic necrosectomy.

Список публікацій здобувача:

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. **Ротар О. В.**, Коновчук В. М., Кулачек Ф.Г., Ротар В. І. Киснєве забезпечення тонкої та товстої кишок за умов нормоволемічної анемії. Буковинський медичний вісник. 2007. Т. 11. №3. С. 134–137. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету, проведено експериментальне моделювання нормоволемічної анемії, досліджено ефективність допаміну та гіпероксії для корекції гіпоксії слизової оболонки кишечника, виконана статистична обробка даних, підготовлено матеріал до друку).*

2. Ротар Д. В., Сидорчук І. Й., **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Експериментальний гострий панкреатит. Клінічна та експериментальна патологія. 2007. Т. 6. № 2. С. 90–92. *(Здобувачем обґрунтовано доцільність застосування аргінінової та перфузійної моделей захворювання, здійснено узагальнення результатів та написання статті).*

3. Ротар В. І., Сидорчук І. Й., Ротар Д. В., Коновчук В. М., Халатурник В. В., Дейнека С. Є., **Ротар О. В.** Бактеріальна флора підшлункової залози при гострому деструктивному панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2008. Т. 7. №4. С. 37–41. *(Здобувачем запропоновано ідею, обстежено 48 хворих на гострий некротичний панкреатит, здійснено набір та дослідження мікрофлори під час операцій, моделювання гострого панкреатиту в експерименті, узагальнення результатів).*

4. **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Гострий панкреатит і пристінкова мікрофлора тонкої і товстої кишок: дисбактеріоз і бактеріальна транслокація в підшлункову залозу. Клінічна та експериментальна патологія. 2011. Т. 10.

№ 1 (35). С. 143–147. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету, проведено експериментальне моделювання гострого панкреатиту, досліджено мікрофлору кишечника, виконана статистична обробка даних, підготовлено матеріал до друку).*

5. **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Вплив L-лізину есценату на структуру і проникливість кишкового бар'єру при гострому панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2011. Т.10. №4 (38). С. 80–83. *(Здобувачем розроблено ідею дослідження, проведено експериментальне моделювання гострого панкреатиту, визначено активність лізосомальних ферментів та показників сполучної тканини, здійснено узагальнення результатів та написання статті).*

6. **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Патофізіологічні аспекти підвищення внутрішньочеревного тиску при гострому панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2012. Т. 11. № 1 (39). С. 138–141. *(Здобувачем запропоновано ідею дослідження, проведено експериментальне моделювання внутрішньочеревної гіпертензії та панкреатиту, морфологічне та мікробіологічне дослідження, узагальнення результатів).*

7. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Архелюк О. Д. Селективна деконтамінація кишечника нанокапсульованими формами антибіотиків при експериментальному гострому панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2014. Т. 13. № 1. С. 112–116. *(Здобувачем сформульовано ідею, виконано синтез наночасток з антибіотиками, проведено експериментальні втручання, забір мікробіологічного матеріалу, узагальнення результатів та написання статті).*

8. Ротар Д. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Лімфогенна транслокація мікрофлори кишечника при експериментальному гострому деструктивному панкреатиті. Український Журнал Хірургії. 2015. №1–2 (28–29). С. 35–39. *(Здобувачем сформульовано ідею, проведено експериментальне втручання, узагальнення результатів та написання статті).*

9. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Терешкевич І. С., Ротар В. І., Хомяк А. І. Сучасний алгоритм хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит. Одеський медичний журнал. 2017. №3 (171). С. 52–55. *(Здобувачем обстежено та проаналізовано 360 медичних карток хворих на гострий некротичний панкреатит, здійснено їхнє узагальнення та написання статті).*

10. **Ротар О. В.** Порушення антиоксидантного захисту в тонкій кишці

та його корекція при гострому некротичному панкреатиті. Вісник Клубу Панкреатологів. 2017. №3. С. 40–43.

11. **Ротар О. В.** Factors associated with outcome of acute necrotizing pancreatitis. Буковинський медичний вісник. 2017. Т. 21. №2 (82). С. 67–70.

12. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М., Клочков А. Е., Фоменко П. Г., **Ротар А. В.** Новости европейской панкреатологии (по материалам 49-й встречи европейского Клуба Панкреатологов, Будапешт, июнь–июль 2017 г.). Вісник Клубу Панкреатологів. 2017. № 4. С. 4–15. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, підбір хворих, статистична обробка та узагальнення результатів, написання статті)*

13. Польовий В. П., Сидорчук Р. І., Кулачек Ф. Г., **Ротар О. В.**, Паляниця А. С., Карлійчук О. О., Волянчук П. М., Кнут Р. П., Петрюк Б. В., Білик І. І., Мишковський Ю. М. Результати виконання комплексної науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії "Обґрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гнійно-септичних ускладнень гострої поєднаної хірургічної патології". Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т. 16. № 1 (59). С. 9–13. *(Здобувачем сформульовано ідею, мету дослідження, проведено дослідження патогенезу кишкової дисфункції та особливостей перебігу гострої хірургічної патології, узагальнення результатів та написання статті).*

14. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Хомяк А. І. Прогнозування та рання діагностика ускладнень гострого некротичного панкреатита. Харківська хірургічна школа. 2018. № 2. С. 68–73. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження з визначення вмісту пресепсину, прокальцитоніну, розчинних рецепторів, їхнє узагальнення, сформульовано висновки).*

Статті у фахових наукових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

15. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Архелюк О. Д. Експериментально-клінічне обґрунтування використання ріфаксиміну для селективної деконтамінації кишечника при гострій хірургічній патології. Хірургія України. 2015. № 1. С. 90–96. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету, виконано синтез наночасток з*

рифаксиміном, проведено експериментальне втручання, забір мікробіологічного матеріалу, узагальнення результатів та написання статті).

16. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Петровський Г. Г., Ротар В. І., Грушко О. І. Ендотоксинава агресія при синдромі ентеральної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит. *Хірургія України*. 2016. № 2 (58). С. 51–55. *(Здобувачем запропоновано ідею, обстежено 70 хворих на гострий некротичний панкреатит, здійснено набір та дослідження маркерів запалення, узагальнення результатів).*

17. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Терешкевич І. С., Ротар В. І. Етапні малоінвазивні втручання та відкрита панкреатонекректомія в хірургічному лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатиту. *Хірургія України*. 2017. № 2. С. 25–29. *(Здобувачем обстежено та проаналізовано 160 медичних карток пацієнтів, яким проводили діапевтичні втручання, здійснено аналіз одержаних результатів).*

18. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Назарчука М. Ф., Петровський Г. Г., Ротар В. І., Хомяк А. І. Особливості сучасного медикаментозного забезпечення в етапному (step-up approach) хірургічному лікуванні гострого некротичного панкреатиту. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2017. Т. 16. № 3. С. 116–120. *(Здобувачем запропоновано ідею дослідження, самостійно обстежено 224 пацієнтів, яким проведено запропоноване консервативне лікування, сформульовано висновки та рекомендації).*

19. **Ротар О. В.** Морфологічні та функціональні зміни слизової оболонки кишок за умови гострого некротичного панкреатиту. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2018. Т. 17. № 2. С. 116–120.

20. **Ротар О. В.** Порушення функцій шлунково-кишкового тракту при гострому некротичному панкреатиті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2018. Т. 17. № 3. С. 101–105.

21. Хомяк І. В., Костилев М. В., **Ротар О. В.**, Терешкевич І. С., Ротар В. І., Хомяк А. І. Комбінований відеоендоскопічно-черезшкірний доступ у хірургічному лікуванні інфікованого гострого некротичного панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2018. №1. С. 20–23. *(Здобувачем запропонована*

ідею та мету, обстежено та проведено аналіз 27 медичних карток оперованих пацієнтів, виконано узагальнення результатів).

Статті у наукових виданнях інших держав:

22. **Rotar O. V.**, Davidenko I. S., Fediv V. I., Arkhelyuk A. D., Rotar V. I., Tenedja K. Preparation of chitosan nanoparticles loaded with glutathione for diminishing tissue ischemia-reperfusion injury. International Journal of Advanced Engineering and Nano Technology. 2014. Vol. 1(6). P. 19–23. *(Здобувачем синтезовано на частки з глутатіоном, вивчено в експерименті їх ефективність, написано статтю).*

23. Khomiak I., **Rotar O.**, Nazarchuck M., Rotar V., Khomiak A., Petrovsky G., Salamandyk L. Impact of different organ failures on outcome of acute necrotizing pancreatitis. Madridge Journal of Surgery. 2018. Vol. 1 (2). P. 29–33. *(Здобувачем проведено дослідження значення недостатності різних органів в перебігу гострого панкреатиту, узагальнення результатів).*

24. Khomiak I. V., **Rotar O. V.**, Tereshkevich I. S., Rotar V. I., Khomiak A. I., Taneja K. Comparison of open pancreatic necrosectomy with step-up minimal invasive approach as surgical treatment of patients with acute necrotizing pancreatitis. International Surgery Journal. 2017. Vol. 4. № 8. P. 2502–2506. *(Здобувачем обстежено та проаналізовано 360 медичних карток хворих на гострий некротичний панкреатит, сформульовано висновки та рекомендації).*

Статті в інших наукових виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

25. Хомяк І. В., Костилев М. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Тактика хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту з використанням мініінвазивних діапевтичних втручань. Клінічна хірургія. 2017. №5. С. 5–8. *(Здобувачем обстежено та проаналізовано 160 медичних карток пацієнтів, яким проводили діапевтичні втручання, здійснено узагальнення результатів та написання статті).*

26. **Ротар О. В.** Діагностичне та прогностичне значення ентеральної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит. Клінічна

хірургія. 2017. №2. С. 75–76.

27. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Петровський Г. Г., Назарчук М. В., Ротар В. І., Чермак І. І. Діагностичне значення біологічних маркерів інфекційних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. Клінічна хірургія. 2016. № 10. С. 30–32. *(Здобувачем обстежено та зібрано біологічні проби в 70 хворих на гострий некротичний панкреатит, визначено вміст біологічних маркерів запалення, здійснено узагальнення результатів та написання статті).*

28. **Ротар О. В.** Використання пресепсину в діагностиці та лікуванні гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. Клінічна хірургія. 2016. №1. С. 20–22.

29. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Петровський Г. Г., Ротар В. І. Прогностичне значення складових синдрому мультиорганної недостатності та оцінка тяжкості стану за інтегральними шкалами при гострому некротичному панкреатиті. Клінічна хірургія. 2015. №9. С. 36–39. *(Здобувачем запропоновано ідею дослідження, обстежено 113 пацієнтів, проведено статистичний регресійний та Рос-аналіз одержаних результатів, сформульовано висновки).*

Патенти:

30. Хомяк І. В., Терешкевич І. С., **Ротар О. В.**, Хомяк А. І. Патент на корисну модель № 105243 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб малоінвазивного лікування ускладнених рідинних скупчень при гострому панкреатиті; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № у 201508731; заявлено 10.09.2015; опубліковано 10.03.2016; Бюл. № 5. *(Здобувачем запропонована ідея лікування ускладнених рідинних скупчень, оформлено опис, формулу та реферат патенту).*

31. Хомяк І. В., Терешкевич І. С., **Ротар О. В.**, Хомяк А. І. Патент на корисну модель № 107326 Україна, МПК А61В17/00, А61В17/94. Спосіб малоінвазивного лікування гострого некротичного панкреатиту; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № у 201600002; заявлено 04.01.2016; опубліковано

25.05.2016; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея проведення некрсеквестректомії через стент, написаний патент).*

32. **Ротар О. В.**, Хомяк І. В., Ротар В. І., Петровський Г. Г., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 109128 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб оцінки тяжкості ентеральної недостатності при абдомінальному сепсисі; власники Ротар О. В., Хомяк І. В., Ротар В. І., Петровський Г. Г., Ротар Р. В. № u201602012; заявлено 01.03.2015; опубліковано 10.08.2012; Бюл. № 15. *(Дисертантом запропонована ідея та формула винаходу, самостійно здійснено дослідження, оформлено патент).*

33. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є., Дубей Ю. І. Патент на корисну модель № 94339 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є., Дубей Ю. І. № u 201405736; заявлено 27.05.2014; опубліковано 10.11.2014; Бюл. № 21. *(Здобувачем запропонована ідея неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску, підготовлений патент).*

34. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 95333 Україна, МПК А61К 9/51, А61К 31/722, А61Р 31/04. Композиція нанокапсульованого рифаксиміну для селективної деконтамінації кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № u 201405734; заявлено 25.12.2014; опубліковано 27.05.2014; Бюл. № 24. *(Здобувачем запропонована ідея застосування наночасток з рифаксиміном, сформульована формула винаходу, самостійно підготовлені матеріали до подання патенту).*

35. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Саламандик Л. Я., Полянський О. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є. Патент на корисну модель № 95332 Україна, МПК А61К 9/51, А61К 31/722, А61Р 31/04. Композиція нанокапсульованого ципрофлоксацину для селективної деконтамінації кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Саламандик Л. Я., Полянський О. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є. № u 201405723; заявлено 25.12.2014; опубліковано 27.05.2014; Бюл. № 24. *(Здобувачем запропонована ідея застосування наночасток з ципрофлоксацином, оформлений патент).*

36. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Дяконюк В. В., Ротар Р. В., Вівчарюк В. В.

Патент на корисну модель № 100415 Україна, МПК А61В5/00. Прилад для вимірювання внутрішньочеревного тиску; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Дяконюк В. В., Ротар Р. В., Вівчарюк В. В. № у 201500807; заявлено 02.02.2015; опубліковано 27.07.2015; Бюл. № 14. *(Здобувачем запропонована ідея та приладу для вимірювання внутрішньочеревного тиску, виконано набір підготовка матеріалів до видання патенту).*

37. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 80401 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб селективної деконтамінації кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201214129; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея проведення селективної деконтамінації кишечника, написана формула винаходу, опис патенту та його реферат).*

38. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 80400 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб профілактики внутрішньочеревної гіпертензії; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201214127; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея використання лізин-есцинату для профілактики внутрішньочеревної гіпертензії, оформлено винахід).*

39. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. на корисну модель № 80398 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб регіональної доставки глутатіону до слизової оболонки тонкої кишки; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201214125; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея застосування наночасток для доставки глутатіону в слизову оболонку кишечника, запропонована формула винаходу, оформлені матеріали до друку).*

40. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 80399 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб неінвазивного моніторингу бар'єрної функції тонкого кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201214126; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея моніторингу бар'єрної функції кишечника по концентрації цитруліну, оформлено патент).*

41. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 69016 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб неінвазивного діагностики внутрішньочеревної гіпертензії; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № и 201108603; заявлено 11.07.2011; опубліковано 25.04.2012; Бюл. № 8. *(Здобувачем запропонована ідея моніторингу внутрішньочеревного тиску по пружності черевної стінки, оформлено патент).*

Тези наукових доповідей:

42. **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Гнійно-септичні ускладнення гострого деструктивного панкреатиту. I Конгрес анестезіологів України та Росії, м. Одеса, 24–26 травня 2010 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2010. №2д. С. 187–188. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

43. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Кобзар В. Н. Внутрішньочеревний тиск при гострому панкреатиті. Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії: Всеукраїнська науково-практична конференція, м. Дніпропетровськ, 8–9 вересня 2011 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2011. №2д. С. 107–109. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

44. **Ротар О. В.**, Коновчук В. М., Ротар В. І. Вплив N-ацетилцистеїну на метаболізм глутатіону і стан антиоксидантного захисту в тонкій кишці при гострому деструктивному панкреатиті. Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії: II Україно-російський конгрес, м. Одеса, 24–26 травня 2012 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2012. № 1д. С. 425–427. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

45. **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Синдром ентеральної недостатності у хворих на гострий панкреатит: діагностика, оцінка ступеню тяжкості і прогнозу. VI Національний конгрес анестезіологів України, м. Львів, 18–21 вересня 2013 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2013. №2д. С. 410–413. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє*

узагальнення та написання тез доповідей).

46. **Ротар О. В.**, Архелюк О. Д., Ротар В. І., Халавка Ю. Б., Фішбах М. Експериментальне обґрунтування селективної ентеросорбції ендотоксину розчинами хітозану при гострій хірургічній патології. Новітні технології та способи лікування вогнепальних та інфікованих ран. Синдром діабетичної стопи: Науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 18–19 листопада 2014 р.: тези доповіді. Клінічна хірургія. 2014. № 11.3. С. 30–31. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

47. **Rotar O.**, Rotar V. Biochemical changes of small intestine in early stages of experimental acute pancreatitis. 42nd European Pancreatic Club, Stockholm, Sweden, June 16–19, 2010: abstracts book. Pancreatology. 2010. Vol. 10. P. 328. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

48. **Rotar O.**, Rotar V. Intra-abdominal hypertension increases bacterial translocation during acute pancreatitis in rats. Proceedings of the Fifth World Congress on the Abdominal Compartment Syndrome. Orlando, USA, August 10–13, 2011: proceedings. The American Surgeon. 2011. Vol. 77(7). P. S106. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

49. **Rotar O.**, Rotar V. Small intestinal bacterial overgrowth during acute destructive pancreatitis in rats. 43rd Meeting of European Pancreatic Club, Magdeburg, Germany, April 14–15, 2011: abstracts. Pancreatology. 2011. Vol. 11(1). P. 179. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

50. **Rotar O.**, Rotar V. Effect of l-lysine aescinate on structure and permeability of intestinal barrier during acute pancreatitis. 44th Meeting of European Pancreatic Club. Prague, Czech Republic, June 20–23, 2012: abstracts. Pancreatology. 2012. Vol. 12(6). P. 508. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

51. **Rotar O.**, Rotar V. Chitosan nanoparticles loaded with glutathione

improve intestinal barrier during severe acute pancreatitis. 45th Meeting of European Pancreatic Club, Zurich, Switzerland, June 26–29, 2013: abstracts. *Pancreatology*. 2013. Vol. 13 (3). P. S55–S56. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

52. **Rotar O.**, Rotar V., Arheliuk O. Application of rifaximin for selective digestive decontamination during experimental severe acute pancreatitis. 46th Meeting of European Pancreatic Club, Southampton, United Kingdom, 24–28 June 2014: abstracts. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14(3). P. S59. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

53. **Rotar O.**, Rotar V., Taneja K. Selective binding of intestinal lipopolysaccharide decreases tissue injury during acute pancreatitis. 4th International Fluid Academy Days, Antwerp, Belgium, November 27–29, 2014: proceedings. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2014. Vol. 26(2). P. 126–127. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

54. **Rotar O.**, Khomiak I., Rotar V., Taneja K. Intestinal failure during acute necrotizing pancreatitis. 47th Meeting of European Pancreatic Club, Toledo, Spain, June 23–27, 2015: abstracts. *Pancreatology*. 2015. Vol. 15(3). P. S52. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

55. Khomiak I., **Rotar O.**, Rotar V. Increased intra-abdominal pressure and depleted citrulline level are indicators of intestinal dysfunction and failure during acute necrotizing pancreatitis. 7th World Congress of the Abdominal Compartment Society, Ghent, Belgium, May 28–30, 2014: proceedings. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015. Vol. 27(1). P. 13–14. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

56. Khomiak I., **Rotar O.**, Petrovsky G., Rotar V., Fishbach M., Konyk O., Taneja K. Prognostic value of organ failure during acute necrotising pancreatitis. 5th Anniversary International Fluid Academy Days, Antwerp, Belgium, November 27–29, 2015: proceedings. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015. Vol. 27(2). P. 5–6. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

57. **Rotar O.**, Khomiak I., Rotar V., Fishbach M., Taneja K. Low dose ciprofloxacin nanoparticles decrease bacterial translocation during severe acute pancreatitis. 46th Meeting of the American Pancreatic Association. San Diego, USA, November 4–7, 2015: proceedings. *Pancreas*. 2015. Vol. 44(8). P. 1409. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

58. Rotar V., **Rotar O.**, Arheliuk O., Fishbach M., Konyk O. Effects of oral rifaximin on bacterial contamination of gastro-pancreatic fistulas in rats after acute necrotizing pancreatitis. 48th Meeting of European Pancreatic Club. Liverpool, United Kingdom, July 6–9, 2016: abstracts. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16(3). P. S34. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

59. **Rotar O.**, Khomiak I., Petrovsky G., Rotar V., Fishbach M., Konyk O. Value of local sCD14-ST for diagnosis of pancreatic necrosis infection. IAP Meeting. Sendai, Japan, August, 4–7, 2016: abstracts. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16(4). P. S165–S166. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

60. **Rotar O.**, Khomiak I., Rotar V., Fishbach M., Konyk O. Prognostic value of components of multiorgan failure syndrome during acute necrotizing pancreatitis. 12th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Sao-Paolo, Brazil, April 20–23, 2016: abstracts. *H. P. B.* 2016. Vol. 18(1). P. 92–93. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

61. **Rotar O.**, Khomiak I., Nazarchuck M., Petrovsky G., Rotar V. Presepsin for Early Infection Diagnosis during Acute Necrotizing Pancreatitis. 49th Meeting of European Pancreatic Club. Budapest, Hungary, June 28–30, 2017: abstracts. *Pancreatology*. 2017. Vol. 17(3). P. S57. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

62. Khomiak I., **Rotar O.**, Petrovsky G., Nazarchuck M., Rotar V., Khomiak A. Utility of presepsin and procalcitonin for infection diagnosis during acute necrotizing pancreatitis. Digestive Disease Week 2017, Chicago, USA, May

6–9, 2017: abstracts. Gastroenterology. 2017. Vol. 152(1). P. S1290. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

63. Khomiak I., **Rotar O.**, Rotar V., Khomiak A. Step-up minimally invasive video-endoscopic approach for surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. World Congress of Surgery, Basel, Switzerland, August 13–17, 2017: Abstract books. Basel, 2017. P. 389. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

64. **Rotar O.**, Khomiak I., Petrovsky G., Nazarchuck M., Rotar V., Khomiak A. Efficacy of presepsin, procalcitonin, il-6 and c-reactive protein for diagnosis of system and local infection in patients with acute necrotizing pancreatitis. 13th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Geneva, Switzerland, September 4–7, 2018: materials. H. P. B. 2018. Vol. 20(S2). P. S305. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

65. Khomiak I., **Rotar O.**, Rotar V., Khomiak A. Surgical interventions in different phases of acute necrotizing pancreatitis. 50th Meeting of European Pancreatic Club, Berlin, Germany, June 13–16, 2018: abstracts. Pancreatology. 2018. Vol. 18(4). P. S160. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

66. Khomiak I., **Rotar O.**, Tereshkevich I., Rotar V., Khomiak A. Efficacy of proactive application of combined retroperitoneal-endoscopic-transcutaneous approach in patients with infected acute necrotizing pancreatitis. Digestive Disease Week 2018, Washington, USA, June 2–5, 2018: abstracts. Gastroenterology. 2018. Vol. 154(6). P. S1345. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

67. Копчак В. М., Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Кіт О. В., Дувалко О. В., Перерва Л. О., Андронік С. В. Сучасне індивідуалізоване покровоке хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту. XXIV з'їзд хірургів України, м. Київ, 24–28 вересня 2018 р.: тези доповіді. Київ, 2018. С. 190–191. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

Монографія:

68. Польовий В. П., Сидорчук Р. І., Кулачек Ф. Г., Герич І. Д., Польова С. П., Білоокий В. В., Фодчук І. М., Бочаров А.В., Грушко О. І., Плегуча О. М., **Ротар О. В.**, Карлійчук О. О., Білик І. І., Воляннюк П. М., Петрюк Б. В., Кнут Р. П., Паляниця А. С., Карлійчук Є. С., Мороз О. М., Мишковський Ю. М., Режко В. Т., Каратєєва С. Ю., Соловей Ю. М., Кулачек Я. В., Вознюк С. М. Прогнозування перебігу та лікування поширених форм перитоніту у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини: Монографія. Чернівці, Медуніверситет, 2013. – 402 с.

Методичні рекомендації:

69. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Хомяк А. І. Діагностика кишкової недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит: [методичні рекомендації 138.16/261.16]. Київ, 2016. 21 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, обстежено 113 пацієнтів, проведено статистичний регресійний та Рос-аналіз одержаних результатів, сформульовано висновки).*

Усенко О. Ю., Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Хомяк А. І. Пресепсин як маркер діагностики та ефективності лікування гнійно-септичних ускладнень у хворих на гострий некротичний панкреатит: [методичні рекомендації 139.16/262.16]. Київ, 2016. 19 с. *(Здобувачем обстежено та зібрано біологічні проби в 70 хворих на гострий некротичний панкреатит, визначено вміст біологічних маркерів запалення, здійснено узагальнення результатів та написання рекомендацій).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	27
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ (огляд літератури)	41
1.1. Етіологія та особливості патогенезу гострого некротичного панкреатиту	41
1.2. Прогностичні критерії тяжкості гострого некротичного панкреатиту	46
1.3. Порушення бар'єрної функції кишечника та її значення в перебігу гострого некротичного панкреатиту	55
1.4. Тактичні підходи до хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту з урахуванням тяжкості та прогнозу захворювання	62
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	76
2.1. Матеріал та методи експериментальних досліджень	76
2.2. Клінічний матеріал дослідження	83
2.3. Лабораторні та інструментальні методи дослідження у хворих на гострий некротичний панкреатит	91
2.4. Методи статистичного аналізу	98
РОЗДІЛ 3. ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ ЇЇ ЗАХИСТУ	99
3.1. Біохімічні і морфологічні зміни пристінкового слизу та міжклітинного матриксу слизової оболонки кишечника при гострому експериментальному панкреатиті	99
3.2. Перекисне окиснення ліпідів і стан антиоксидантного захисту тонкої кишки при гострому експериментальному	

панкреатиті	103
3.3. Вплив внутрішньочеревної гіпертензії на морфологічні зміни підшлункової залози, структуру і проникність кишкового бар'єра при гострому експериментальному панкреатиті	107
3.4. Зміни пристінкової мікрофлори кишечника при гострому експериментальному панкреатиті	112
3.5. Медикаментозна корекція кишкового бар'єра у тварин із гострим експериментальним панкреатитом	115
3.5.1. Ефективність використання стабілізатору лізосомальних мембран L-лізину есценату для корекції порушень проникливості слизової оболонки кишечника при гострому некротичному панкреатиті	115
3.5.2. Вплив N-ацетилцистеїну на активність оксидантного стресу в слизовій оболонці кишечника при гострому некротичному панкреатиті	120
3.5.3. Експериментальне обґрунтування методів селективної деконтамінації кишечника при гострому некротичному панкреатиті	123
РОЗДІЛ 4. ПРОГНОЗУВАННЯ ТА РАННЯ ДІАГНОСТИКА УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ...	132
4.1. Раннє прогнозування тяжкості перебігу гострого некротичного панкреатиту: ефективність шкали BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) та розчинних рецепторів sCD14	133
4.2. Прогностичне значення кишкової дисфункції та інших складових синдрому мультиорганної недостатності в перебігу гострого некротичного панкреатиту	141
4.3. Ефективність біологічних маркерів для ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту ...	148
РОЗДІЛ 5. ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ КИШКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ГОСТРОМУ	

НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ	156
5.1. Першочергові заходи в лікуванні хворих помірною та тяжкою гострою некротичною панкреатиту	156
5.2. Антибактеріальна терапія та антибіотикопрофілактика гнійно-септичних ускладнень гострою некротичною панкреатиту ...	158
5.3. Ентеральне харчування хворих на гострий некротичний панкреатит	165
5.4. Алгоритм консервативного лікування кишкової дисфункції та внутрішньочеревної гіпертензії	169
РОЗДІЛ 6. ПОСЛІДОВНА ПОКРОКОВА ТАКТИКА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ	175
6.1 Транскутанні діапевтичні втручання в якості першого кроку хірургічного лікування ГНП	175
6.2 Ехо-відеоендоскопічні втручання у хворих на гострою некротичною панкреатиту залежно від фази захворювання	193
6.3 Люмботомні відео-контрольованої некрсеквестректомії з використанням нефоскопу	206
6.4 Комбінований заочеревинно-відео-ендоскопічний доступ для виконання мініінвазивної некрсеквестректомії	210
6.5 Лапаротомні втручання в лікуванні гострою некротичною панкреатиту	214
6.6 Порівняльний аналіз ефективності покрокового послідовного підходу та використання первинних лапаротомних оперативних втручань для хірургічного лікування гострою некротичною панкреатиту в пацієнтів групи порівняння	230
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	241
ВИСНОВКИ	265
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	269
ДОДАТОК 1. Список опублікованих праць	318

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК	–	активні форми кисню
ГНП	–	гострий некротичний панкреатит
ГП	–	гострий панкреатит
ГПР	–	глікопротеїн
ДВЗ	–	дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ЕТ	–	ендотоксин
ЕРХПГ	–	ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
ЕХ	–	ентеральне харчування
КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛПС	–	ліпополісахарид
МОН	–	мультиорганна недостатність
ОН	–	органна недостатність
ПЗ	–	підшлункова залоза
ПКТ	–	прокальцитонін
ПОН	–	постійна органна недостатність
ПОЛ	–	перекисне окислення ліпідів
ПСП	–	пресепсин
ССЗВ	–	синдром системної запальної відповіді
СРП	–	С-реактивний протеїн
ТК	–	тонка кишка
ТОН	–	транзиторна органна недостатність
УЗД	–	ультразвукова діагностика
ЦНС	–	центральна нервова система
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
APACHE II	–	Acute Physiological and Chronic Health Evolution
BISAP	–	Bedside Index Severity of Acute Pancreatitis
ІІ	–	інтерлейкін

NO	–	окис азоту
PAF	–	тромбоцитакивувачий фактор
SOFA	–	Sequential Organ Failure Assessment
TNF	–	фактор некрозу пухлин

ВСТУП

Актуальність теми. Гострий панкреатит є одним із найбільш тяжких та небезпечних захворювань органів черевної порожнини і за складністю діагностики та лікування займає провідне місце у невідкладній абдомінальній хірургії. За останні роки кількість хворих на гострий панкреатит невпинно зростає в усьому світі. Показник захворюваності на гострий панкреатит в Україні становить 60–70 випадків, у країнах Європи від 46 до 100, а в США – від 111 до 127 випадків на 100 000 населення і немає тенденції до принципового зниження (О. Ю. Усенко, 2018; S. M. van Dijk et al., 2017; Z. M. Sellers et al., 2017). В Японії, за даними Національного наукового комітету досліджень захворювань підшлункової залози, кількість хворих на гострий панкреатит в останнє десятиріччя збільшилася втричі (S. Namada et al., 2016). За частотою госпіталізації в хірургічні стаціонари України гострий панкреатит знаходиться на другому–третьому місці поряд з гострим апендицитом. Незважаючи на прогрес, який досягли за останні десятиріччя в діагностиці, консервативному і хірургічному лікуванні, летальність при гострому некротичному панкреатиті залишається досить високою і сягає від 9 до 36 %, післяопераційна – до 45 %, а в разі розвитку гнійно-септичних ускладнень становить 27–85 % (О. І. Дронов та співавт., 2016; І. М. Шевчук та співавт., 2013; M.G. Cavestro et al., 2015; L. Czako et al., 2017).

Основним джерелом інфікування ділянок панкреонекрозу в ранні терміни захворювання за даними багатьох досліджень слугує кишечник (В. М. Копчак та співавт., 2017; P. Hegyi et al., 2015; W. Huber et al., 2015). Бактеріальна транслокація визначається як недостатність кишкового бар'єра, що супроводжується міграцією життєздатних бактерій і ендотоксину через слизову оболонку кишечника в брижові лімфатичні вузли і віддалені органи (В. В. Бойко та співавт., 2015; E. S. Forsmark et al., 2015). Інфікування має часозалежний характер, вірогідність інфікування підвищується зі збільшенням зони панкреонекрозу. Водночас і дотепер не встановлені механізми ушкодження кишкового бар'єра при гострому некротичному

панкреатиті, відсутні ефективні методи виявлення та лікарські препарати для їх корекції. Потребують подальшого удосконалення методи ранньої діагностики інфікування вогнищ панкреонекрозу, що має принципове значення для вибору відповідної хірургічної тактики, так як наявність інфікування, на думку частини хірургів, є одним із показів до хірургічного втручання (S. Isaji et al., 2015; M. Nesvaderani et al., 2014).

В оновленій класифікації гострого панкреатиту (Атланта, 2012) оцінку тяжкості хворих на гострий панкреатит і вибір хірургічного лікування рекомендують проводити по наявності органної недостатності за Маршаллом (В. П. Андрющенко та співавт., 2017; С. І. Саволюк та співавт., 2016). Дана шкала не враховує кишкову недостатність, хоча порушення функції кишечника трапляється в 85–95 % хворих на гострий панкреатит, а кишечник є не тільки джерелом ендогенної інтоксикації, але і «мотором» синдрому системної запальної відповіді та мультиорганної недостатності (В. І. Русин та співавт., 2018; O. J. Bakker et al., 2015). Зважаючи на високу частоту порушення функції кишечника при гострому панкреатиті і роль кишкової недостатності в розвитку ускладнень, виникає клінічна необхідність у визначенні біомаркерів стану кишкового бар'єру та потребують удосконалення методи його медикаментозного захисту.

Одним із важливих і до кінця не вирішених питань хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит є оцінка тяжкості стану пацієнтів у перші години їх госпіталізації та прогнозування клінічного перебігу захворювання (І. А. Криворучко та співавт., 2016; J. Werner et al., 2014). Наявні прогностичні інтегральні шкали є достатньо громіздкими і мають свої обмеження: підрахунок загальної кількості балів проводиться лише наприкінці першої – на початку другої доби або через 48 год після госпіталізації; для їх розрахунку потрібні лабораторні та інструментальні дослідження, що не доступні для більшості лікарень (В. О. Сипливий та ін., 2016). З цією метою перспективними методами є визначення маркерів запалення в плазмі крові – прокальцитоніну, С-реактивного протеїну,

інтерлейкіну-6, розчинного sCD₁₄-рецептора та інших біологічно активних речовин (S. Endo et al., 2016; S. Masson et al., 2015).

Однією з основних проблем продовжує залишатися вибір найбільш оптимальної тактики хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит. Традиційним підходом до оперативного втручання при інфікованому панкреонекрозі є лапаротомна некрсеквестректомія з подальшим закритим (напівзакритим, відкритим) лаважем, плановою релапаротомією або лапаростомією (J. Busquets et al., 2015). Останніми роками лікувальна тактика при гострому некротичному панкреатиту зазнала значних змін. При хірургічному лікуванні все більше застосовують мініінвазивні технології. Удосконалюються пункції та дренивання з використанням сонографії, впроваджуються маніпуляції під контролем комп'ютерної томографії. Частина хірургів надають перевагу санації гнійно-некротичних осередків із використанням мінідostępів (I. Poves et al., 2014). Дані методики використовують як самостійний хірургічний метод лікування або як етап підготовки (step-up approach) до некрсеквестректомії (S. Tenner et al., 2014; X. B. Zhan et al., 2015). Впровадження мініінвазивних технологій значно розширило діапазон ефективного хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту, водночас покази до їх застосування залежно від розповсюдженості панкреатичного некрозу та фази захворювання залишаються предметом дискусії (П. Г. Кондратенко та співавт., 2015; M. G. Besselink et al., 2017).

Таким чином, на сьогодні надзвичайно актуальним постають питання прогнозування розвитку та ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень, встановлення значення порушень кишкового бар'єру в перебігу захворювання та їх медикаментозна корекція. Потребують подальшої розробки хірургічна тактика лікування, визначення місця та послідовності застосування мініінвазивних втручань залежно від характеру і локалізації патологічних вогнищ гострого некротичного панкреатиту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» і є фрагментом комплексних тем «Обґрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гнійно-септичних ускладнень гострої поєднаної хірургічної патології» (номер державної реєстрації 0112U003539, 2012–2016 рр.) та «Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики та індивідуалізованого етапного лікування гнійно-септичних ускладнень гострої абдомінальної хірургічної патології» (номер державної реєстрації 0117U002356, з 2017 року по теперішній час). Автор є відповідальним виконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційного дослідження – поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит шляхом прогнозування та ранньої діагностики ускладнень, впровадження індивідуалізованої етапної патогенетично обґрунтованої хірургічної тактики лікування, розробки і впровадження нових мініінвазивних хірургічних втручань.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Дослідити в експерименті мікробіологічні, морфологічні та біохімічні зміни в кишечнику та оцінити їх вплив на розвиток кишкової недостатності при гострому некротичному панкреатиті.

2. Вивчити вплив внутрішньочеревної гіпертензії на тяжкість перебігу гострого некротичного панкреатиту та розробити спосіб для неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску.

3. Обґрунтувати застосування медикаментозних засобів для зменшення структурних ушкоджень кишкового бар'єру та корекції кишкової дисфункції при гострому некротичному панкреатиті.

4. Дослідити вплив підвищеної проникності кишечника для ендотоксину на перебіг гострого некротичного панкреатиту, розробити і впровадити ефективні методи селективної деконтамінації кишечника.

5. Вивчити структуру органної недостатності та провести аналіз впливу кишкової дисфункції на перебіг гострого некротичного панкреатиту.

6. Розробити і впровадити в клінічну практику критерії прогнозування та ранньої діагностики інфікування патологічних вогнищ підшлункової залози при гострому некротичному панкреатиті.

7. Розробити і впровадити в практику нові мініінвазивні способи хірургічного лікування патологічних вогнищ при гострому некротичному панкреатиті.

8. Розробити показання до різноманітних методів хірургічних втручань залежно від фази та варіантів перебігу гострого некротичного панкреатиту.

9. Розробити патогенетично обґрунтовану тактику хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту та оцінити її ефективність, порівнюючи з традиційним лікуванням.

Об'єкт дослідження – гострий некротичний панкреатит.

Предмет дослідження – хірургічне лікування хворих на гострий некротичний панкреатит.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, біохімічні, бактеріологічні, цитоморфологічні, радіологічні (рентгенологічні, ультрасонографічні, комп'ютерно-томографічні), інтралюмінальні (ендоскопічні), інструментальні (відеолапароскопічні), математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертаційна робота містить новий підхід до вирішення наукової проблеми поліпшення результатів лікування хворих на гострий некротичний панкреатит шляхом впровадження патогенетично обґрунтованої покрокової хірургічної тактики, яка базується на послідовному індивідуалізованому застосуванні розроблених мініінвазивних втручань, встановлені чітких показів до

конкретних етапів оперативного лікування з урахуванням наявності та ймовірності розвитку органної недостатності, порушень бар'єрної функції кишечника, ризику та ранньої діагностики інфікування патологічних вогнищ, використанні запропонованого комплексу консервативних лікувальних заходів.

На підставі аналізу результатів експериментальних досліджень вперше розкрито ключові етапи порушень бар'єрної функції кишечника при гострому некротичному панкреатиті, які включають деградацію муцинів приєпітеліального шару слизу та білково-полісахаридних макромолекул міжклітинного матриксу слизової оболонки тонкої кишки під дією активованих лізосомальних ферментів та оксидантного стресу, що лежить в основі гіперпроникливості кишкової стінки та сприяє її надлишкової колонізації патогенними ентеробактеріями, транслокації кишкових мікроорганізмів та ендотоксину у внутрішнє середовище організму.

Доведено, що внутрішньочеревна гіпертензія негативно впливає на стан кишкового бар'єру при гострому некротичному панкреатиті, розроблений спосіб для непрямого і неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску (патенти України на корисну модель № 94339, №100415).

Експериментально обґрунтовано та використано клінічно лікувальний комплекс для корекції порушень бар'єрної функції кишечника при гострому некротичному панкреатиті, що включає застосування інгібітору лізосомальних ферментів L-лізину есценату, субстрату для збільшення тканинного вмісту відновленого глутатіону N-ацетилцистеїну, селективної деконтамінації кишечника ципрофлоксацином та рифаксиміном, які в запропонованому режимі введення не порушують кишковий мікробіоценозу (патенти України на корисну модель № 81401, № 95332, № 95333).

Вперше визначена прогностична цінність вмісту розчинних рецепторів sCD14 у плазмі крові при надходженні хворих на гострий некротичний панкреатит щодо інфікування патологічних вогнищ та обґрунтовано

доцільність його включення в шкалу BISAP для більш вірогідного прогнозу розвитку постійної форми органної недостатності.

Вперше з'ясовано роль складових синдрому мультиорганної недостатності в хворих на гострий некротичний панкреатит та встановлено прогностичне значення кишкової недостатності в перебігу захворювання.

Доведена можливість використання концентрації цитруліну в крові в якості маркера кишкової недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит (патент України на корисну модель № 81399).

Встановлена висока діагностична ефективність пресепсину для раннього виявлення гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту, порівнюючи з іншими біологічними маркерами запалення – прокальцитоніном, інтерлейкіном-6, С-реактивним протеїном та ендотоксином (патент України на корисну модель № 109128).

Розроблені та впроваджені в клініку транскутанні та ехо-контрольовані ендоскопічні доступи до патологічних вогнищ гострого некротичного панкреатиту, обґрунтована ефективність мініінвазивних методів некрсеквестрэктомії, встановлені показання до їх використання залежно від фази та особливостей перебігу захворювання (патенти України на корисну модель № 105243, № 107326).

Вперше доведена ефективність індивідуалізованого підходу використання розроблених мініінвазивних транскутанних та ехо-контрольованих ендоскопічних втручань в якості початкового хірургічного лікування з покроковим застосуванням на подальших етапах запропонованих більш травматичних втручань залежно від конкретних особливостей перебігу захворювання, порівнюючи з первинним використанням лапаротомних операцій.

Практичне значення одержаних результатів. Застосування розробленого комплексу діагностичних та лікувальних заходів у хворих на гострий некротичний панкреатит із врахуванням специфічних особливостей фаз та варіантів перебігу захворювання, дозволило індивідуалізувати

хірургічну тактику, що сприяло поліпшенню результатів хірургічного лікування, зменшенню частоти гнійно-септичних ускладнень та летальності.

Виявлено, що порушення кишкового бар'єра супроводжується транслокацією патогенних бактерій у внутрішні органи в 57,4 % хворих на гострий некротичний панкреатит у ранні терміни (до 4-х тижнів) захворювання і в 90 % тварин після 72 години експерименту.

Встановлено, що внутрішньочеревна гіпертензія несприятливо впливає на перебіг гострого панкреатиту за рахунок порушення бар'єрної функції кишечника, збільшує частоту бактеріальної транслокації та посилює некротичні зміни в підшлунковій залозі.

З'ясовано, що в перші 48 годин гострого панкреатиту розвивається дефіцит відновленого глутатіону в організмі, що супроводжується токсичною дією продуктів оксидантного стресу на слизову оболонку тонкої кишки і запальний процес в підшлунковій залозі.

Експериментально досліджено та клінічно підтверджено ефективність лікарських засобів для усунення оксидантного ушкодження слизової оболонки кишечника, зменшення деградації її муцинів і полісахаридно-білкових комплексів та селективної деконтамінації кишечника.

Доведено, що дихальна, ниркова, серцево-судина та кишкова недостатність є незалежними чинниками летальності у хворих на гострий некротичний панкреатит, обґрунтовано використання вмісту цитруліна в плазмі крові для оцінки ступеня кишкової недостатності.

Визначено інформативні високоспецифічні прогностичні та ранні діагностичні критерії розвитку гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту.

Розроблено алгоритми раннього ентерального харчування, корекції кишкової недостатності залежно від ступеня її тяжкості, впроваджені нові схеми медикаментозної корекції синдрому системної запальної відповіді, інотропної підтримки, знеболення та інфузійної терапії у хворих на гострий некротичний панкреатит.

Нами вперше у вітчизняній хірургічній практиці запропоновані методи ендоскопічного лікування гострих рідинних та некротичних скупчень, мініінвазивної прямої некрсеквестректомії під контролем ехо-ендоскопу, комбінований ретроперитонеально-ендоскопічний доступ для санації патологічних вогнищ гострого некротичного панкреатиту, які дозволяють локалізувати патологічне вогнище, ефективно під візуальним контролем виконати оперативне втручання з мінімальним травмуванням для пацієнта та уникнути контакту інфікованого вмісту з черевною порожниною.

Впровадження розробленого послідовного підходу, що передбачає використання запропонованих малотравматичних транскутанних та ендоскопічних втручань в якості першого кроку хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту, за їх недостатньої ефективності – застосування запропонованих мініінвазивних методів некрсеквестректомії, мінілапаро- та мінілїумботомії і лише на останньому етапі – широких лапаротомних втручань дозволило вірогідно зменшити частоту лапаротомії та ускладнень, пов'язаних із нею, загальну та післяопераційну летальність, поліпшити якість життя хворих на етапі одужання, сприяти більш швидкій медичній, соціальній і трудовій реабілітації хворих.

Розроблений діагностичний та лікувальний алгоритми, рекомендований комплекс медикаментозних засобів, діапевтичні втручання та методи оперативних втручань у хворих на гострий некротичний панкреатит впроваджені в хірургічну практику лікувальних закладів України шляхом проведення виїзних семінарів, науково-практичних конференцій.

Основні положення дисертації застосовують в лекційних курсах та включені в навчальну програму на кафедрі хірургії та трансплантології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, загальної хірургії, анестезіології та реаніматології, патологічної фізіології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Автором самостійно визначені напрямки, мета і завдання роботи. Здобувачем самостійно викладені ідеї, обрані методи дослідження, вивчені й теоретично узагальнені результати проведених досліджень, обґрунтовані висновки, дані практичні рекомендації. Автором особисто проаналізовані джерела літератури з досліджуваної проблеми, проведений глибокий інформаційно-патентний пошук.

Автором розроблені основні теоретичні й практичні положення дисертаційної роботи. Опрацювання методу, виконання оперативних втручань в експериментальних тварин, аналіз і систематизація результатів експериментального дослідження здійснені особисто здобувачем. Дисертантом особисто чи за його безпосередньою участю проліковано 264 пацієнтів із приводу гострого некротичного панкреатиту, що слугувало клінічним матеріалом дисертації.

У наукових статтях, опублікованих у співавторстві, здобувачеві належить фактичний матеріал, його участь є визначальною і полягала у проведенні бібліографічного пошуку, клінічних, інструментальних досліджень, хірургічних втручань, статистичних досліджень, аналізу отриманих результатів, формулюванні висновків. Співавторство інших наукових співробітників і лікарів у роботах, опублікованих за темою дисертації, полягало у співучасті в діагностичному й лікувальному процесі.

Здобувачем самостійно розроблені методи діагностики, дренажі черевної порожнини, способи лікування гострого некротичного панкреатиту, профілактики ускладнень, прогнозування перебігу захворювання, хірургічного лікування панкреонекрозу. Пріоритетність зазначених методів діагностики й лікування підтверджена 12 патентами України на корисну модель.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали й положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: I Конгресі анестезіологів України та Росії (м. Судак, 2010 р.); 42nd European Pancreatic Club Meeting

(м. Стокгольм, Швеція, 2010 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Дніпропетровськ, 2011 р.); Fifth World Congress on the Abdominal Compartment Syndrome (м. Орландо, США, 2011 р.); 43rd Meeting of European Pancreatic Club (м. Магдебург, Німеччина, 2011 р.); II Україно-російському конгресі «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (м. Одеса, 2012 р.); 44th Meeting of European Pancreatic Club (м. Прага, Чехія, 2012 р.); VI Національному конгресі анестезіологів України, (м. Львів, 2013 р.); 45th Meeting of European Pancreatic Club (м. Цюрих, Швейцарія, 2013 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології та способи лікування вогнепальних та інфікованих ран. Синдром діабетичної стопи» (м. Київ, 2014 р.); 46th Meeting of European Pancreatic Club (м. Саутгемтон, Велика Британія, 2014 р.); 4th International Fluid Academy Days (м. Антверпен, Бельгія, 2014 р.); 47th Meeting of European Pancreatic Club (м. Толедо, Іспанія, 2015 р.); 5th Anniversary International Fluid Academy Days (м. Антверпен, Бельгія, 2015 р.); 7th World Congress of the Abdominal Compartment Society (м. Генк, Бельгія, 2015 р.); 46th Meeting of the American Pancreatic Association (м. Сан-Дієго, США, 2015 р.); 48th Meeting of European Pancreatic Club (м. Ліверпуль, Велика Британія, 2016 р.); 2016 International Pancreatic Association Meeting (м. Сендай, Японія, 2016 р.); 12th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (м. Сан-Паоло, Бразилія, 2016 р.); 49th Meeting of European Pancreatic Club (м. Будапешт, Угорщина, 2017 р.); Digestive Disease Week 2017 (м. Чикаго, США, 2017 р.); World Congress of Surgery WCS 2017 (м. Базель, Швейцарія, 2017 р.); 50th Meeting of European Pancreatic Club (м. Берлін, Німеччина, 2018 р.); Digestive Disease Week 2018 (м. Вашингтон, США, 2018 р.); 13th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (м. Женева, Швейцарія, 2018 р.); XXIV з'їзді хірургів України (м. Київ, 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 70 наукових праць, з яких 14 статей у наукових фахових виданнях України, 7 статей у фахових наукових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 3 статті у наукових виданнях інших держав, 5 статей в інших наукових виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 26 тез наукових доповідей, 12 патентів на корисну модель України, монографія, 2 методичні рекомендації.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

(огляд літератури)

1.1. Етіологія та особливості патогенезу гострого некротичного панкреатиту

ГП визначається як асептичне запалення демаркаційного характеру, в основі якого лежать процеси некробіозу панкреатоцитів, ферментативної, цитокінової, оксидативної агресії з наступним розвитком некрозу, дегенерації ПЗ і позачеревної клітковини, ураженням органів-мішеней та приєднанням вторинної інфекції [30–32]. ГП розглядається як фазове захворювання, в якому виділяють два основних періоди захворювання. Ранній період зумовлений формуванням генералізованої запальної реакції на протязі перших двох тижнів від початку захворювання, коли аутоліз та некробіоз підшлункової залози, заочеревинної клітковини та розвиток ферментативного асцит-перитоніту носять абактеріальний характер [31–35]. Тяжкість стану пацієнтів на цей період зумовлена токсинемією, у частини може розвинутиися панкреатогенний шок. Пізній період пов'язаний з розвитком пізніх постнекротичних інфекційних ускладнень, та обумовлений активацією, продукцією та дією токсинів бактеріального походження, що зумовлює посилення синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), а також сепсису. У ранньому періоді виділяють ферментну фазу (від початку до 5–7-ї доби захворювання) та реактивну фазу (7–14-та доба захворювання). У пізній період виділяють фазу розплавлення і секвестрації тканини ПЗ (з 14-ї доби до 3 міс) та фазу реституції (відновлення) [36–40].

Найбільш важливими етіологічними чинниками ГП є конкременти жовчно-видільних шляхів та зловживання алкоголем, які становлять приблизно 75–80 % всіх випадків захворювання [41–42]. Інші чинники є нечастими і включають в себе деякі інфекції, гіпертригліцеридемією,

гіперкальціемією, пухлини підшлункової залози, вплив різних панкреатотоксичних препаратів і аутоімунний панкреатит [43–44]. Захворювання також може також бути наслідком травми, в тому числі в результаті абдомінальної хірургії і ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ). Випадки без очевидної причини класифікуються як ідіопатичний гострий панкреатит, частота якого становить близько 20 % від усіх випадків [45–47].

Декілька теорій були запропоновані для пояснення патогенезу ГП, але точний патофізіологічний механізм первинного пошкодження остаточно не продемонстрований до теперішнього часу. Після початкового ушкодження панкреатичних ацинарних клітин, незалежно від етіологічного фактору, патологічні зміни відбуваються однаково у всіх пацієнтів. Внутрішньоацинарний клітинний трипсиноген активує трипсин, який надалі активує інші протеази і, за рахунок ефекту доміно, зумовлює аутоперетравлювання тканин, що розцінюється як ключовий механізм патогенезу ГП іще в 1896 році [42]. Водночас, на сьогоднішній день захворювання розглядається в якості специфічного багатofакторного запального процесу, і внутрішньоклітинна активація трипсиногена – тільки частина патогенезу ГНП [48–50]. Взагалі, розвиток ГП можна розглядати як трифазний патофізіологічний процес: місцеве запалення підшлункової залози, ССЗВ і стадії сепсису. Початкова фаза характеризується передчасною активацією гранул зимогена, що вивільняють активовані ферменти, які викликають пошкодження ацинарних клітин, аутоперетравлювання ПЗ і перипанкреатичних тканин. У другій фазі мігруючі в ПЗ нейтрофіли викликають локальну запальну реакцію. У третій фазі активізовані протеолітичні ферменти та численні запальні цитокіни зумовлюють розвиток ССЗВ, гострий респіраторний дистрес-синдром та МОН [51–54].

Лейкоцити відіграють важливу роль в прогресуванні ГНП – від локального запалення до ССЗВ. Відомо, що лейкоцити, мігрують до ПЗ під впливом хемотаксичних факторів в ранній стадії і ступінь лейкоцитарної

інфільтрації можна використовувати як прогностичний маркер тяжкості ГП [55]. Внутрішньоклітинна активація трипсиногена та ауто-перетравлювання тканин ПЗ є передумовою розвитку некрозу ацинусів, перипанкреатичного жирового некрозу і некротичного васкуліту. Пошкодженні тканини сприяють міграції лейкоцитів, які масивно виділяють прозапальні цитокіни, активні форми кисню та азоту, що зумовлює поширення ацинарного некрозу [56–58]. Ці медіатори відіграють важливу роль у прогресуванні місцевого запалення до ССЗВ і, в кінцевому рахунку, МОН. Прозапальні біологічно-активні речовини включають різні цитокіни (фактор некрозу пухлини (TNF), інтерлейкін (IL) -1, IL-2, IL-6, і IL-18), хемокіни (IL-8, білок хемоаттрактанта моноцита 1, макрофагальний запальний білок 1), молекули адгезії (міжклітинна молекула адгезії 1 (ICAM-1), судинна молекула адгезії 1 (VCAM-1), селектин), тромбоцитаактивуєчий фактор (PAF), активовані форми оксиду азоту та молекулярного кисню [60–63]. При легкому ГП запальна реакція обмежується місцевими розладами, з локалізацією прозапальних медіаторів в пошкодженій ділянці. У тяжких випадках пошкодження і запалення в ПЗ зумовлюють системну запальну реакцію, що викликає ССЗВ. Цитокіни – глікопротеїди низької молекулярної маси, які секретуються імунокомпетентними клітинами у відповідь на антигену стимуляцію. Рівні цитокінів в плазмі крові були близько зв'язані з тяжкістю захворювання при надходженні, тяжкістю МОН та з прогнозом. TNF- α виробляється головним чином в макрофагах та моноцитах, взаємодіє з іншими цитокінами та відіграє важливу роль у розвитку запалення та шоку. У хворих на ГНП спостерігалось зростання концентрації TNF- α в крові, що відтікала від ПЗ у ранній період захворювання. Встановлено, що TNF- α зумовлює пряме пошкодження епітелію протоків підшлункової залози, формування мікротромбів, ішемії, кровотечі, некрозу та набряку [78–81]. Нейтралізація TNF- α моноклональними антитілами сприяла помірній нормалізації параметрів ССЗВ, зменшувала летальність та збільшувала терапевтичну ефективність октеотриду в експериментальних дослідженнях

[64]. IL-1 β , який також головним чином секретується макрофагами, разом із TNF- α розглядається в якості прозапальних цитокінів першої лінії. Рівень IL-1 β корелює з тяжкістю захворювання, особливо у випадку розвитку ОН [65]. Ферментні інгібітори IL-1 β сприяли зменшенню летальності та зменшенню гістологічного пошкодження при експериментальному тяжкому ГНП [66]. Під впливом TNF- α та IL-1 β моноцитами та ендотеліацитами відбувається викид IL-6 [67], функцією якого є стимуляція синтезу гепатоцитами білків гострої фази, таких як С-реактивний білок, сіалових кислот та прокальцитоніну (ПКТ) [68]. PAF є потужним прозапальним цитокіном, який сприяє агрегації тромбоцитів, формування тромбу, збільшення капілярної проникності та підвищення в'язкості крові. Крім того, прозапальні цитокіни активують циркулюючі нейтрофіли та моноцити, що супроводжується ескпресією молекул адгезії, секреції протеолітичних ферментів, радикалів кисню та монооксиду азоту, які ушкоджують клітини ендотелію судин та клітини паренхіматозних органів. Ендотеліальна проникність зростає, що супроводжується набряком тканин, порушеннями мікроциркуляції (вазоконстрикцією, неадекватною перфузією та збільшеною в'язкістю крові) і зумовлює гіпоксію тканин. Мікроциркуляторні порушення спостерігаються не тільки в ПЗ, але також в кишечнику, нирках, легенях [56].

Водночас з виділенням прозапальних медіаторів відбувається продукція протизапальних цитокінів, що лежить в основі компенсаторного протизапального синдрому [69]. Високі концентрації циркулюючих протизапальних медіаторів, таких як рецептори TNF- α , IL-1ra, IL-10, IL-11 були виявлені при ГНП [70]. Якщо протизапальна реакція відповідна, то пацієнт одужує. У разі надлишкової продукції прозапальних цитокінів виникає дисфункція віддалених органів. Протизапальна реакція може також бути надкомпенсаторною і пригнічувати імунну відповідь, що збільшує ймовірність інфекційних ускладнень. Зазвичай, найбільша активність протизапальних цитокінів виявляється в пізній фазі захворювання, однак може спостерігатися і в ранніх стадіях. Наприклад, високі рівні IL-10 в перші

дні ГП за даними [71] можуть бути прогностичними маркерами розвитку надалі органної недостатності.

Знижена щільність експресії антигену людських лейкоцитів (HLA) DR на поверхні мембран моноцитів віддзеркалює зменшення їх потенції щодо синтезу таких прозапальних цитокінів як IL-1 β , IL-6, TNF- α і представлення антигенів, а отже відповідної запальної відповіді і корелює з клінічним перебігом ГП.

Ядерний фактор-караВ (NF- κ B), який модулює активність більшості цитокінів, відіграє важливу роль в ініціюванні та прогресії ГП [72]. У звичайних умовах NF- κ B знаходиться в неактивному стані під впливом інгібіторів κ B (I κ B). При клітинній стимуляції I κ B руйнуються, що зумовлює транслокацію NF- κ B в ядро, зв'язується з спорідненою ДНК і збільшується транскрипція генів прозапальних цитокінів [73]. NF- κ B активується в ПЗ у ранній фазі ГП, і надалі у віддалених органах. Внутрішньоацинарна активація NF- κ B сприяє розвитку ГП із переважанням місцевого запалення, при активації в інших органах розвивається МОН. Активація NF- κ B відбувається незалежно від активності трипсіногену, що на думку Hashimoto D. [74] дозволяє вважати NF- κ B ключовим фактором відповідальним за генералізацію місцевого запалення.

Прозапальні цитокіни активують ендотелій судин в усьому організмі, що призводить до підвищення капілярної проникності і міграції лейкоцитів в тканини. Посилюється проникність ендотелію, яка призводить до синдрому «капілярного витікання», що разом з мікросудинними порушеннями (звуження судин, неадекватна перфузія, підвищена в'язкість крові) призводить до нестачі кисню (гіпоксії) і, як наслідок, дисфункції та пошкодження життєво важливих органів [75]. В експериментальних моделях тяжкого ГП було продемонстровано, що порушення мікроциркуляції мають місце не тільки в ПЗ, але і в товстій кишці, печінці, нирках і легенях [76]. Розвинуте капілярне русло легень і нирок робить їх особливо чутливими до дії запальних медіаторів. На ранніх стадіях системного запалення важливу

роль відграє оксидативний стрес. Активні форми кисню (АФК) зумовлюють розвиток некрозу і модифікують утворення цитокінів та молекул адгезії. Продукти перекисного окиснення ліпідів є хемотаксичними і можуть призводити до посилення запального процесу. Крім того, окисно-відновний дисбаланс призводить до гепатоцелюлярного ураження та пошкодження легенів. Активні форми азоту постійно продукуються і приймають участь в регулюванні екзокринної секреції ПЗ. На базовому рівні вони відіграють захисну роль шляхом збільшення потоку крові через мікроциркуляторне русло, чим перешкоджають інфільтрації лейкоцитів і пригнічують катепсин, який є важливим медіатором активації трипсиногену [78–79]. З іншого боку, збільшення продукції оксиду азоту при ГП може призводити до активації запального шляху, інгібування клітинного дихання, пошкодження білків і загибелі клітин шляхом апоптозу та некрозу. Концентрація NO і супероксиду є визначальними в утворенні пероксинітриту, котрий є потужним тригером одониткових полумок дезоксинуклеїнової кислоти [81–83]. Збільшення вмісту пероксинітриту корелює зі збільшенням ураження печінки. Оксид азоту і вільні радикали порушують мітохондріальне дихання і викликають загибель клітин. Накопичення вазоактивних з'єднань при ССЗВ, зокрема оксиду азоту і ендотелінів, супроводжується різноспрямованою зміною тону судин: вазодилатуючий ефект нерідко поєднується з вазоконстрикцією і розвитком локальної ішемії. Перераховані зміни супроводжуються дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові і частим розвитком поліорганної дисфункції [84–92].

1.2. Прогностичні критерії тяжкості гострого некротичного панкреатиту

Морфологічно ГП поділяється на дві категорії – інтерстиціальний і ГНП, що підтверджується характерними змінами ПЗ на комп'ютерній томографії (КТ). Оригінальна Атлантська класифікація розділяла захворювання за тяжкістю перебігу на легкий та тяжкий за наявності

ускладнень та/або органної недостатності. Однак, подальші дослідження виявили, що група тяжкого ГП є гетерогенною і охоплює пацієнтів, в яких клінічні результати лікування відрізняються залежно від виду ускладнень. Було встановлено, що у пацієнтів, в яких були місцеві ускладнення, але відсутня постійна органна недостатність (ПОН), спостерігалася низька летальність, але високий рівень ускладнень. Тому в консенсусному перегляді 2012 року Атлантської класифікації тяжкість ГП поділено на три категорії – легку, помірної тяжкості та тяжку [93–96]. Такий розподіл визначається наявністю або відсутністю ОН та ускладненнями. Останні поділяються на місцеві та системні. Згідно перегляду Атлантської класифікації 2012 року виділяють наступні морфологічні типи місцевих ускладнень: гостре перипанкреатичне рідинне скупчення, панкреатичні псевдокісти, гострі некротичні скупчення та відмежовані панкреатичні некрози. Інші місцеві ускладнення включають гастростаз внаслідок дисфункції воротаря шлунку, тромбоз селезінкової і портальної вени, некроз ободової кишки. Головним критерієм, що дозволяє диференціювати перипанкреатичні скупчення, є їх вміст, який можна визначити за допомогою КТ [97–98].

ОН розглядається як ключовий фактор перебігу ГНП. ОН часто виявляється у пацієнтів із ГНП, нерідко – на ранніх стадіях під час госпіталізації до лікарні. У частини пацієнтів інтенсивна терапія сприяє швидкій корекції ОН, але в інших хворих на ГНП формується ПОН (тривалістю більше 48 год), і саме ці пацієнти складають групу ризику щодо серйозних ускладнень та смертності [99–107].

Водночас ще немає ефективних патогенетичних методів лікування ГП, які б надавали можливість усувати ОН, крім загальних лікувальних заходів. Розуміння патофізіології розвитку ОН залишається обмеженим, не встановленні остаточні механізми її розвитку, не розроблені напрямки їх корекції.

Згідно з рекомендаціями групи по перегляду Атлантської класифікації 2012 р., для оцінки ОН доцільно використовувати модифіковану шкалу

Маршалла [108] (табл.1.1). Остання оцінює три системи органів, а саме, дихальну, серцево-судинну та ниркову. Кількість балів два або більше в будь-який з цих органних систем верифікує діагноз ОН. Якщо ОН зберігається менше 48 годин, її визначають як транзиторну органну недостатність (ТОН), якщо більше – як ПОН. Залучення декількох органів визначають як МОН. Модифікована шкала Маршалла проста, універсальна та не менш ефективна ніж SOFA [109–111], що включає вимірювання додаткових параметрів, таких як інотропна підтримка кровообігу та штучна вентиляція легень.

Таблиця 1.1

Модифікована шкала Маршалла для визначення органної недостатності

Система	Бали				
	0	1	2	3	4
Дихальна (PaO_2/FiO_2)	>400	301–400	201–300	101–200	≤101
Ниркова (креатинін у сироватці, мкмоль/л) ^a	≤134	134–169	170–310	311–439	>439
Серцево-судинна (систоличний артеріальний тиск, мм рт. ст.) ^b	>90	<90 позитивна відповідь на інфузійну терапію	<90 відсутня відповідь на інфузійну терапію	<90, рН <7,3	<90, рН <7,2
Результат ≥2 для будь-якої з систем означає «органну недостатність».					

Примітка. PaO_2 – парціальний тиск кисню в артеріальній крові, FiO_2 – парціальний вміст кисню у вдихуваному повітрі

Вплив ОН на результати лікування ГП було виявлено вперше в мультицентровому дослідженні в якому вивчали вплив блокатору TNF на перебіг захворювання [46]. Це дослідження включало пацієнтів в межах 72 годин від початку ГП із тяжкістю стану за APACHE II більше 6 балів.

Більш ніж у 40 % пацієнтів була ОН на початку дослідження, і тільки в 7 % випадків виникла ОН впродовж першого тижня. За даними Buter A. та ін. [113] ПОН в кінці першого тижня захворювання супроводжувалася більше 50 % летальністю, тоді як у пацієнтів, ОН яких була усунута на той час, смертність не перевищувала 7 %. Проведений Johnson C. та Abu-Hilal M. [113] аналіз результатів лікування 290 пацієнтів з ГНП, тяжкість стану яких за шкалою АПАЧЕ становила більше 6 балів, показав, що у 44 % пацієнтів ОН визначали під час госпіталізації, у більш ніж половина пацієнтів розвилася впродовж першого тижня лікування. У пацієнтів з ОН, яка зберігалася протягом більше ніж 48 годин, тобто, яка була присутня протягом 3 послідовних днів, смертність становила 35 %. Рівень летальності був однаковий, як для пацієнтів із ПОН під час госпіталізації, так і для тих, в кого ОН розвивалася пізніше впродовж першого тижня. У пацієнтів без ОН летальність була вірогідно нижча. Починаючи з цього спостереження зв'язок між ОН та підвищеним ризиком летальності була підтверджена іншими дослідженнями [114–115], у зв'язку з чим постійна ОН була прийнята як первинне визначення тяжкості ГП в останньому перегляді Атлантської класифікації. Діагностика ПОН дозволяє стратифікувати групу хворих на ГНП з високим ризиком летальності вже на ранніх стадіях захворювання і обґрунтовує потребу встановлення ранніх прогностичних маркерів розвитку ПОН.

До 2004 року первинна оцінка стану пацієнтів із ГНП включала багатофакторні оціночні системи з повторними дослідженнями протягом 48 годин після госпіталізації для встановлення осіб з високим ризиком смертності та ускладнень [116–120]. Більшість таких пацієнтів з "прогностично тяжким" ГНП часто вже мали ОН, і затримка до 48 годин, необхідних для завершення оцінки за однією з багатофакторних систем, означала, що на той час, коли встановлювався ризик розвитку тяжкого захворювання, пацієнти вже мали критерії щодо тяжкості ГНП, які були прийняті в 2012. ПОН негайно визначає тяжкий ГП, часто на третій день

захворювання, що відповідає часовим рамками для "прогнозу" його розвитку за шкалами Ranson, Imrie і Glasgow. Наявність ОН, виявленої за допомогою доступних клінічних та біохімічних критеріїв, дозволяє негайно виявити пацієнтів з небезпекою тяжкого ГНП, при цьому якщо ОН вдається відкоригувати протягом 48 годин, його можна уникнути [121–123]. Таким чином акцент перемістився з прогнозу розвитку тяжкого ГНП до стратифікації пацієнтів з високим ризиком. Дотепер невідомо, чи проведення специфічного лікування ОН впродовж 48 годин зможе вплинути на рівень летальності при тяжкому ГНП. Передбачається, що таке лікування може мати позитивний ефект, однак не виключено, що частина пацієнтів одужують від ранньої ОН через певні відмінності в їх фізіологічних реакціях, а не завдяки цьому лікуванню. Рання діагностика ОН дозволяє своєчасно розпочати лікувальні заходи, направлені на її корекцію. Інтенсивна терапія ОН на сьогоднішній день базується на замісному лікуванні, направленому на підтримку основних життєво важливих функцій організму – дихальної, серцево-судинної та видільної, і включає корекцію кисневого забезпечення, інфузійну терапію для відновлення ОЦК та тканинної перфузії [124–128]. У той же час відсутні дієві засоби, які б могли змінити патофізіологічний каскад розвитку ОН.

Фізіологічна реакція на запальний процес при ГНП негайно проявляється зміною основних фізіологічних параметрів – частоти пульсу, частоти дихання, артеріального тиску, температури. Цінність таких показників при ГНП була вивчена [129–133] та встановлено, що з їх допомогою можна виявити пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку ОН. Однак високий рівень гіпердіагностики зменшував ефективність такого скринінгу – у значної кількості пацієнтів із незначними змінами останні самостійно нормалізувалися або швидко усувалися під впливом інтенсивної терапії. Ознаки ССЗВ при ГНП, що зберігалися більше 48 год, за даними Mofidi R. та ін. [115] дозволяють виявити групу пацієнтів з високим ризиком

постійної ОН, при цьому летальність досягала 25 % у пацієнтів з постійним ССЗВ, а при постійній ОН протягом першого тижня захворювання – 40 %.

Для раннього визначення ризику смертності та розвитку ОН запропоновано проводити оцінку тяжкості хворих у перші 6 годин при госпіталізації за шкалою BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) [134], що використовує наступні показники, кожний із них зараховується за один бал: вік пацієнта більше 60 років, ССЗВ (не менше 2-х перемінних показників), креатинін сироватки крові >170 мкмоль/л, плевральний випіт, рівень свідомості за шкалою Глазго <15 балів (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

Шкала прогнозування ускладнень гострого панкреатиту BISAP

Клінічні ознаки	Бали
Вік > 60 років	1
Порушення ЦНС за шкалою Глазго менше 15 балів	1
Наявність 2 та більше ознак синдрому системної запальної відповіді	1
Наявність плевриту (пневмонії)	1
Рівень сечовини більше 8,9 ммоль/л або креатиніну вище 170 мкмоль/л	1

Наведені параметри, необхідні для проведення оцінки за шкалою BISAP, прості, доступні в усіх лікувальних закладах, діагностично значимі. За цими ж критеріями можна прогнозувати виникнення органної недостатності, хоча чутливість та специфічність її потребує уточнення. Важливим позитивним аспектом шкали є короткий термін, необхідний для розрахунку балів та дозволяє провести стратифікацію пацієнтів за ступенем важкості захворювання і призначити раннє відповідне лікування. Тяжкість ГНП обумовлена наявністю ПОН, незалежно від часу її розвитку щодо початку хвороби (тобто, в ранній чи пізній фазі) [135–137]. ПОН в ранній фазі зазвичай розвивається внаслідок тяжкого та постійного ССЗВ і може

супроводжуватися летальністю в 36–50 % [139–141]. ПОН, що розвивається в пізній фазі ГНП, зазвичай зумовлена інфікуванням некротичних тканин або тяжкими позапанкреатичними інфекційними ускладненнями, що також супроводжується постійним ССЗВ [142–144]. Летальність в цій групі пацієнтів (інфікований ГНП із ПОН) досягає великих значень – 35–47 % [145–151]. Це істотно, щоб розглядати пацієнтів з тяжким і постійним ССЗВ в якості потенційно тяжкого ГНП навіть у відсутності ОН.

У небагатьох дослідженнях вивчали зв'язок між ступенем недостатності окремих органів і наслідками захворювання, такими як місцеві ускладнення і летальність. Glisic T. et al [152] провели аналіз лікування 60 пацієнтів з ГНП і знайшли значну кореляцію між рівнем за шкалою Маршалла та АРАСНЕ II [152], а також з концентрацією С-реактивного протеїну (СРП). Dambrauskas Z. та ін. [153] та Mason I. та ін. [154] дослідили 101 і 181 хворих на ГНП, відповідно. Обидві групи встановили, що кількість балів за шкалою Маршалла або логістичною шкалою дисфункції органу прогнозували летальність, поширеність панкреатичного некрозу, інфікування та необхідність в інтенсивній терапії так само ефективно, як кількість балів за шкалою АРАСНЕ II. Усі вищеперераховані повідомлення використовували показники ОН, щоб встановити відмінності між групами пацієнтів. Тільки одне дослідження вивчало вплив ступеня ОН на результати лікування. Thandassery R.V. та ін. [155] у 276 пацієнтів із ГНП, у яких в ранньому періоді виконували КТ, виявили кореляцію між кількістю балів за шкалою Маршалла та КТ індексом тяжкості пошкодження ПЗ, кількістю і поширеністю місцевих ускладнень. При цьому, вони не виявили впливу поширеності некротичного ураження ПЗ на частоту та тяжкість ОН.

Для оцінки прогностичного значення недостатності різних органів використовують окремі бальні шкали [155–163]. Спрощена шкала Marshall включає оцінку серцево-судинної, дихальної та видільної систем, визначення неврологічної недостатності проводять за шкалою Glasgow, печінкової – Child-Pugh (ступінь В або С). Гострі порушення функції кишечника

визначають згідно з рекомендаціями робочої групи Європейського товариства інтенсивної терапії (ESICM) 2012 року [165], за шкалою дисфункції ШКТ (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Шкала дисфункції шлунково-кишкового тракту згідно з рекомендаціями робочої групи Європейського товариства інтенсивної терапії (ESICM)

Ступінь порушення			
1	2	3	4
<p><i>Ризик розвитку кишкової дисфункції:</i></p> <p>функція ШКТ частково порушена, що проявляється як симптомами, що пов'язані з відомими причинами і сприймаються як перехідні.</p>	<p><i>Часткова непереносимість ентерального харчування:</i></p> <p>ШКТ не в змозі виконати травлення та абсорбцію адекватно, щоб задовольнити живильні потреби організму. Немає змін у загальному стані пацієнта, пов'язаних із проблемами ШКТ.*</p>	<p><i>Кишкова недостатність:</i></p> <p>незважаючи на втручання, відновлення функції ШКТ не досягається, а загальний стан не поліпшується.</p>	<p><i>Ушкодження ШКТ, що загрожують життю:</i></p> <p>ушкодження ШКТ прогресує, безпосередньо і негайно загрожує життю, наростає мультиорганна недостатність</p>

Примітка. ШКТ – шлунково-кишковий тракт

Іншим важливим чинником, що визначає кінцевий результат перебігу ГНП, є інфікування некротичних тканин ПЗ [166]. Бактеріальна інфекція некротичної тканини в ПЗ розглядається як найважливіший прогностичний чинник тяжкості перебігу та смертності при тяжких формах ГП [167–169]. Як тільки виникає інфікування патологічних вогнищ, тяжкість захворювання різко посилюється, з'являється лихоманка та інші ознаки ССЗВ, відбуваються зменшення ефективного ОЦК, посилюється ОН, можливий розвиток сепсису. Інфікування ГНП, як правило, відбувається через

2–4 тижні після початку захворювання, але може спостерігатись у будь-який момент після розвитку панкреонекрозу [169–175]: у дослідженні Navadgi S. та ін. 27 (46 %) із 59 пацієнтів із інфікованим ГНП, позитивний бактеріальний ріст був виявлений вже через 7 днів після початку захворювання [176], а в більш ранньому дослідженні Petrov M. S. та ін. [177] інфікований панкреонекроз був присутній в 27 з 114 (24 %) пацієнтів протягом першого тижня захворювання. Узагалі вторинна панкреатична інфекція спостерігається в 2–10 % від усіх випадків ГП [178–181]. Маніфестація інфекції відбувається в третини хворих (32,2 %), при цьому септичні ускладнення та сепсис, асоційований із поліорганною недостатністю, є причиною летальних випадків у 50 % спостережень [182–185]. Besselink M. та ін. встановили, що в 72 (46,8 %) із 154 хворих на ГНП інфікування некрозу відбувалося в середньому на 26 день (медіана) після надходження в стаціонар [43]. Такий високий рівень інфікованого некрозу частково може бути пояснений контамінацією тканин після тонкогальної пункції, так як вона проводилася всім пацієнтам із підозрою на інфікування. Фактором ризику розвитку інфікування ГНП була також бактеріємія (65 % проти 37,9 %, $p = 0,002$). У 21 з 51 пацієнтів, які мали як бактеріємію, так і інфікований ГНП, однаковий збудник був виділений з обох культур. За даними Уваров В. Ю. у пацієнтів з поширеним некрозом (>30 %) спостерігався більш високий ризик розвитку інфікування [186]. Інші дослідження також показали кореляцію між наявністю і ступенем некрозу ПЗ та інфекції [187–193].

Оскільки бактеріальна інфекція впливає на прогноз і лікування пацієнтів з панкреонекрозом, діагноз має бути виставлений як можна раніше, щоб забезпечити своєчасне ефективне лікування. Донедавна, біохімічні маркери для діагностики інфікованого панкреонекрозу не були доступні. Так, рівень С-реактивного білку, який є загальновизнаним біохімічним стандартом у виявленні панкреатичного некрозу, не корелював із наявністю інфікованого панкреонекрозу [194]. Більш обнадійливі результати були

досягнуті при вивченні концентрації прокальцитоніну. Вміст останнього, як показали дослідження в експерименті, так і в клініці [195–196], чітко корелює із бактеріальною та грибовою інфекцією у хворих на ГНП. Однак необхідні більш широкі клініко-бактеріологічні дослідження для встановлення реальної діагностичної цінності даного маркеру.

1.3. Порушення бар'єрної функції кишечника та її значення в перебігу гострого некротичного панкреатиту

Основним патогенетичним механізмом розвитку інфекційних ускладнень ГНП на сьогоднішній день вважається зниження імунітету та підвищення проникності кишечника для кишкових мікроорганізмів та їх токсинів, що виділяється в синдром кишкової недостатності (КН) або дисфункції кишкового бар'єру. Schietroma M. та ін. [197] встановили, що кишкова проникність для макромолекул при тяжкому ГП достовірно збільшувалася в порівнянні з контрольними пацієнтами та хворими на помірний ГП. Збільшення кишкової проникності призводило до міграції (транслокації) кишкових мікроорганізмів та ендотоксину (ЕТ) – ліпополісахариду у внутрішнє середовище організму. Останні виступають важливими факторами ініціації та посилення ОН при ГП. Однакові ентеральні мікроорганізми, переважно ентеробактерії, при ГНП були виділені з мезентеріальних лімфатичних вузлів, печінки, селезінки, легень і підшлункової залози [198]. За даними експериментальних та клінічних досліджень [199] спостерігалось зростання концентрації ліпополісахариду плазми крові при тяжкому ГП, при цьому він мав переважно кишкове походження. Збільшення концентрації ендотоксину в крові сприяло подальшому зростанню проникливості кишкової стінки та транслокації ентеробактерій.

Бактеріальний ЕТ – важливий компонент зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій і є істотним для життєздатності кишкових бактерій. ЕТ становить приблизно 75% всієї зовнішньої мембрани ентеробактерій, і до

4 мільйонів молекул ЕТ знайдені в кожній бактеріальній клітинній оболонці [200]. ЕТ функціонує як сигнальна молекула, приводячи в готовність організм на самій ранній стадії до можливої інвазії грамнегативними бактеріями. Викид ЕТ в кровообіг зумовлює розвиток активної системної запальної реакції, яка обумовлена імунологічними реакціями, а не токсичними властивостями ЕТ.

ЕТ – біфосфорильована полярна макромолекула, яка містить три різних компонента: (1) гідрофобний домен ліпід А, через який він приєднаний до зовнішньої мембрани клітинної стінки; (2) серцевинний гліколіпідний сегмент, що містить деякі гептозні та гексозні закінчення; і (3) гідрофільні полісахаридні ланцюжки, що утворюють його зовнішню поверхню. ЕТ спонтанно формує міцели у водних розчинах, з локалізацією ліпідного фрагменту в центрі, а гідрофільних полісахаридних компонентів – на зовнішній поверхні.

У біологічних рідинах, зокрема у плазмі, ЕТ швидко взаємодіє з сироватковими та мембранними ліпофільними білками. Тільки незначна кількість ЕТ циркулює вільно в плазмі. Майже всі молекули ЕТ зв'язуються з циркулюючими білками і ліпопротеїнами. Існують три рецептора для ЕТ в організмі: розчинні та мембранні молекули CD14, ліпополісахарид-зв'язуючий білок (ЛЗБ) і фагоцитарні рецептори для молекул ліпиду. Розчинні CD14 (sCD14) і мембранні CD14 (mCD14) значно посилюють імунну відповідь організму навіть на малу кількість ЕТ та інших мікробних ліганд [201]. ЛЗБ, який по суті є білком гострої фази і синтезується в печінці, виступає як білок-переносник, зв'язуючи полімерні скупчення ЕТ і передаючи мономери ЕТ на мембранний рецептор CD14. ЕТ взаємодіє також з сироватковим білком, що виділяється мембраною нейтрофілів і отримав назву бактерицидний білок зростання проникності (ББЗП). ББЗП має на 45% подібну послідовність амінокислот з ЛЗБ, але забезпечує специфічну протидію запальній відповіді на ЕТ. ЛЗБ забезпечує транспорт ЕТ до ефекторних клітин імунної системи, в той час як ББЗП пригнічує реакцію

зв'язування ЕТ з мембранним рецептором CD14. Відносні концентрації цих двох білків в значній мірі визначають кінцевий вплив ЕТ на макроорганізм [202–203].

У 1990 році глікопротеїн CD14 був ідентифікований в якості основної молекули розпізнавання ЕТ [204]. CD14 являє собою білок масою 55 кДа, який був вперше описаний як мієлоїдний кластер детермінації за рахунок його високої експресії на поверхні моноцитів/макрофагів [205–206]. Взаємодія ЕТ із mCD14 або sCD14 грає важливу роль у кліренсі ЕТ із внутрішнього середовища організму, а також у розвитку його токсичних проявів. mCD14 являє собою глікозил-фосфатидилінозитоловий мембранний білок, що знаходиться на поверхні мієлоїдних клітин і регулює їх активність під дією ЕТ. sCD14 знаходиться в розчинному стані в плазмі крові і забезпечує активацію запалення ЕТ клітин, що не мають mCD14 [207], зокрема ендотеліальних, епітеліальних і гладком'язевих клітин [208–209]. Рівень sCD14 в плазмі різко збільшуються при інфекційних процесах за рахунок відщеплення mCD14 з мембран мієлоїдних клітин під дією специфічних протеаз [210].

Дослідження показали, що після внутрішньовенної введення більшість радіоміченого ЕТ швидко виводилося з кровообігу завдяки зв'язуванню з моноцитами та макрофагами, передусім макрофагами печінки [211–212]. Крім безпосередньо кліренса ці клітини у відповідь на ЕТ забезпечують масивну продукцію цитокінів. Встановлено, що макрофаги та моноцити людини можуть бути активованими у відповідь на низькі концентрації ЕТ. Ця активація опосередковується CD14: нейтралізація mCD14 антитілами або попередня обробка клітин ферментом, який видаляє mCD14 з поверхні шляхом розщеплення його глікозил-фосфатидилінозитолового зв'язку, значно пригнічує продукцію цитокінів [213–214]. Після утворення комплекс ЕТ-CD14 стає лігандом, здатним активізувати Толл-подібні рецептори (Toll-like receptors, TLR) 2 або 4 типу. Після активації TLR зв'язується в цитоплазмі з адаптерними білками, набір яких залежить від типу рецептора.

TLR4 взаємодіє з MyD88 та TIRAP, що супроводжується індукцією синтезу прозапальних цитокінів, або з TICAM-1 та TICAM-2, що посилює синтез інтерферонів [215–216]. Адаптерні білки зв'язуються зі специфічними ферментами-кіназами (IRAK1, IRAK4, TBK1 або IKK α), які значно посилюють сигнал та прискорюють індукцію генів, що забезпечують запальну відповідь клітини. TLR2 призводить до фосфорилляції та деградації інгібіторів ядерного фактору NF- κ B, що сприяє транскрипції генів, які відповідають за синтез білків гострої фази, цитокінів, хемокінів і генів синтази оксиду азоту [217].

Таким чином, ЕТ виступає ключовим фактором прогресування ССЗВ при інфекційних ускладненнях ГНП, при цьому він не діє як 'токсин' в його класичному розумінні. Замість цього порушення гемодинаміки та ураження віддалених органів розвиваються внаслідок взаємодії молекул ЕТ із макрофагами і ендотеліальними клітинами, що призводить до нерегульованої продукції цитокінів та запальних медіаторів. У дослідженні Vonlaufen A. та ін. встановили, що внутрішньовенна інфузія 1 мг ЕТ зумовлює трансформацію інтерстиціального експериментального ГП в некротичний, як на моделі з перев'язкою панкреатичної протоки, так і введення L-аргініну [218]. Крім того, під дією ЕТ розвивалася легенева та ниркова дисфункції. Кишкова дисфункція при ГНП посилює транслокацію ЕТ в портальну та системну кров, а отже сприяє ескалації ССЗВ та ОН, що вказує на важливість своєчасної діагностики КН та необхідність застосування лікувальних заходів для зменшення проникності кишкового бар'єру.

Існують певні закономірності транслокації мікроорганізмів зі шлунково-кишкового тракту в екстраінтестинальні зони, підтвержені експериментально. До однієї з них можна віднести видоспецифічність. Не всі мікроби здатні до транслокації через стінку кишечника. Найбільш часто відбувається міграція *E. coli*, інших ентеробактерій, сінної палички [219] та грампозитивних аеробів, водночас рівень транслокації облигатних анаеробів відносно низький. Рівень транслокації бактерій залежить від рівня їх

популяції в кишечнику. Так, за даними Condette J [220], транслокація мікроорганізмів із ШКТ у колекторні брижові лімфовузли тварин відбувалася, якщо їх популяція в клубовій кишці досягала як мінімум 10^8 - $10^9/1$ г вмісту кишки. Lewis N. та Brady L. [221] встановили, що при первинному пероральному введенні біопрепаратів (пробіотиків) мінімальна доза мікробних клітин, яку необхідно ввести експериментальній тварині для розвитку бактеріємії, становить 5×10^6 на 1 кг маси тіла. У кров проникає приблизно 0,1 % введеної в шлунок дози мікробів і через 0,5–8 год залежно від дози, життєздатні бактерії повністю зникають із кровообігу [222–223].

Механізм захисту проти патогенних бактерій кишечнику включає цілий ряд факторів: шлункову кислотність, жовч, панкреатичні ферменти, перистальтику, слизову оболонку, визначену антигеном імунну систему, що зв'язана з кишковою лімфатичною тканиною (англ. – gut associated lymphoid tissue – GALT) і найбільш важливий фактор – епітеліальні клітини, шар (пласт) поляризованих ентероцитів, який закритий слизовим шаром і граничним глікокаліксом (подібно сурфактанту, SLP) і секреторним імуноглобуліном А (IgA). Все разом представляє спеціалізований анатомічний бар'єр, який відділяє кишковий вміст від внутрішнього середовища організму [224–225]. Швидкий пасаж по кишечнику підтримує цілісність слизової оболонки. Епітеліальні клітини, що покривають поверхню травного каналу, служать бар'єром між вмістом кишечника і його стінкою та створюють умови для абсорбції поживних речовин з просвіту кишечника. Стінка тонкої кишки (ТК), де проходить найбільш інтенсивне поглинання основних поживних речовин (нутрієнтів), включає слизову оболонку, підслизовий шар, де знаходяться кровоносні і лімфатичні судини, м'язовий і серозний шар. Слизова оболонка утворює ворсинки, які покриті одношаровим епітелієм з вкрапленими бокалоподібними клітинами; у середині ворсинок проходять кровоносні і лімфатичні судини, капілярна сітка і нервові волокна [226]. Ентероцити асиметричні, апікальна і базальна мембрани відрізняються за проникливістю, складом ферментів, різницею

електричного потенціалу і виконують неоднакові транспортні функції [227]. Епітелій кишечника оновлюється з високою частотою. Період оновлення різних по функції епітеліальних клітин складає 4–7 діб [228]. Особливість транспорту речовин через епітелії ТК проявляється в тому, що він здійснюється через шар клітин епітелію [229–230] і поверхня цього шару ентероцитів збільшується до 200 м^2 за рахунок ворсинок. У фізіологічних умовах транспорт води (поглинання води) із просвіту кишечника здійснюється трансклітинно або параклітинно через міжклітинні щільні контакти (МЩК) за рахунок осмотичного градієнту, що утворюється і постійно підтримується іонними насосами, наприклад Na^+ , K^+ -АТФазою. Щільні контакти блокують переміщення макромолекул, рідини та іонів між клітинами, забезпечуючи тим самим бар'єрну функцію епітелію і регуляцію транспорту речовин через епітеліальний пласт. Щільні контакти мають вигляд паска (кільця) шириною 0,1–0,5 мкм, що оточують клітину навколо по периметру (зазвичай у її апікального полюса). Регуляція проникності МЩК здійснюється шляхом активації медіаторів, вірогідно, за рахунок модуляції основанийого на актині цитоскелетного кільця [231–232]. Маленькі молекули (менше 300 дальтон) і електроліти тільки пасивно проходять через щільні з'єднання [233–234], що підтримується осмотичним і електричним балансом з боку плазматичної мембрани епітеліальних клітин, яка має подвійну ліпідну оболонку і формує бар'єр неспецифічного руху гідрофільних речовин. Захист слизової оболонки тонкої і товстої кишок від механічного пошкодження належить головним чином пристінковому слизовому шару, що виконує також і важливу функціональну роль. Слиз, або муцин, являє собою в'язкопружний секрет, що покриває ШКТ Основний структурний і функціональний компонент муцину – особливий підклас глікопротеїнів (ГПР), що володіє властивостями, які характерні тільки цьому класу: велика молекулярна маса, великий вміст вуглеводнів (50–80 % від маси), які утворюють олігоцукрові ланцюги, що зв'язані О-глікозидним зв'язком з білком, і, на кінець, велика кількість таких повторів. Слизовий

шар, виконує роль селективного бар'єру, так як через нього не проходять всередину молекули, що мають масу більше 1 кДа, а з організму в просвіт кишки через слизь поступають IgA, альбумін та інші білки, що мають велику молекулярну масу [235]. Слизовий шар служить першим бар'єром проти проникнення в організм бактерій, вірусів та інших патогенних чинників. Особливість цієї зони полягає в тому, що в ній, завдяки роботі натрієвих насосів і своєрідності структури поверхневих глікопротеїнів, на плазматичних мембранах епітеліоцитів підтримується негативний заряд. Сіалові кислоти і фукоза займають кінцеве положення в олігосахаридному ланцюгу ГПП і забезпечують потенційні ділянки зв'язку з індигенною мікрофлорою [236]. Кисень і його токсичні сполуки (АФК) у цій зоні в нормі відсутні. Спостерігається «пошаровість» розселення різних видів бактерій по вертикалі, що зумовлено особливістю цієї зони: у безпосередньому адгезивному контакті з епітелієм перебувають чисті анаероби (біфідум бактерії, лактобактерії і бактероїди), далі розташовуються факультативні анаероби, іще далі – аероби. Грампозитивні індигенні анаеробні бактерії, які знаходяться у безпосередньому адгезивному контакті з епітелієм кишки, подавляють життєдіяльність патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, забезпечують колонізаційну резистентність організму [237–239].

При розвитку гострого панкреатиту однією із ланок патофізіологічного процесу є порушення бар'єрної функції кишечника, що проявляється транслокацією бактерій та токсинів із кишечника у внутрішнє середовище, розвитком гнійно-септичних ускладнень і поліорганної недостатності [240–241]. Виділяють наступні патофізіологічні фактори бактеріальної транслокації (БТ): порушення нормальної екології мікрофлори кишечника, надлишкове бактеріальне зростання мікроорганізмів, колонізація тонкої кишки грамнегативною патогенною та умовно патогенною мікрофлорою, порушення фізичного бар'єра слизової оболонки кишечника, порушення імунного захисту організму.

1.4. Тактичні підходи до консервативного та хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту з урахуванням тяжкості та прогнозу захворювання

Важливою складовою хірургічного лікування є сучасна консервативна терапія, що дозволяє стабілізувати стан хворих при надходженні і значною мірою обмежити показання до виконання ранніх оперативних втручань з приводу ГНП [72, 73]. У ранні терміни ГНП, у перші 24–48 год, для стабілізації гемодинаміки і забезпечення адекватної перфузії ПЗ запропоновано проводити агресивну інфузійну терапію в об'ємі 250–350 мл/год [78, 83,84]. Banks P. та ін. [83] вперше показали, що гемоконцентрація з рівнем гематокриту $\geq 47\%$ або неефективність заходів її нормалізації через 24 год, були вірогідними факторами ризику розвитку панкреонекрозу [83]. Надалі ці висновки були підтвердженні в чисельних клінічних і експериментальних дослідженнях [84–87]. У важких випадках, коли системна гемодинаміка нестабільна і виникає анурія або абдомінальний компартмент синдром, рекомендують проводити гемодіаліз або ультрафільтрацію [245]. Одним з важливих компонентів консервативного лікування хворих на ГНП є усунення больового синдрому, що має не тільки негативний вплив на психоемоційний стан пацієнта, але і складає вагому ланку патогенетичного ланцюга розвитку та прогресування гострого панкреатиту [131, 133]. З метою знеболення застосовують нестероїдні протизапальні препарати (декскетопрофен, кеторолак), опіоїди (промедол, морфін, фентаніл) і, у теперішній час, подовжену епідуральну блокаду місцевими анестетиками і наркотичними анальгетиками, особливо у пацієнтів з парезом кишечника. Перевагу надають безперервній внутрішньовенній/епідуральній інфузії анальгетиків і місцевих анестетиків, ніж їх регулярне болюсне введення [6–7, 13]. Перидуральна аналгезія, крім знеболення, істотно покращує спланхнічний кровоплин і стимулює моторно-евакуаторну функцію дигестивного тракту [22]. В якості медикаментозного компоненту консервативної терапії при гострому панкреатиту

використовуються препарати спазмолітичної дії, зокрема спазмолітики М-холінолітичної групи, спазмолітики-анальгетики та комбіновані спазмолітики, а також нестероїдні протизапальні засоби зі знеболюючим ефектом [125–126], хоча ефективність їх і вплив на частоту розвитку ускладнень і перебіг ГНП не доказана.

Одним з найбільш активно обговорюваних питань консервативного лікування хворих на ГНП є доцільність використання антиферментної терапії при ГНП [149–151]. Переконливих доказів на підтримку використання внутрішньовенних та/або внутрішньоартеріальних інгібіторів протеаз, за даними останніх матаналізів, на сьогоднішній день не отримано [245]. З інших потенційних інгібіторів синтезу панкреатичних ферментів широке використання отримали синтетичні аналоги соматостатину. Водночас клінічними дослідженнями останніх років доведено, що їх використання не впливає на наслідки захворювання. Водночас, отримані клінічні дані свідчать, що введення цих препаратів супроводжується спазмом сфінктера Одді, пригніченням секреторної активності ентероцитів, зниженням перистальтики кишківнику, вазоконстрикцією судин черевної порожнини [242]. Останній великий мета-аналіз показав, що октреотид не знижує частоту розвитку ускладнень (співвідношення ризику: 1,08; 95 % ДІ: [0,94–1,26]) та не зменшує летальність (співвідношення ризику: 0,88; 95 % ДІ: [0,53–1,45]). За результатами досліджень автори зробили висновок, що рутинне використання октреотиду не може бути рекомендоване для хворих з важкими формами ГП [176].

Тривалий час відбувається суперечка навколо застосування антибіотиків при ГНП. Починаючи 1990 року проведенні чисельні проспективні рандомізовані дослідження, які оцінювали ефективність профілактичного використання антибіотиків. Результати проведених досліджень були неоднозначні, широко варіюються за рахунок дизайну і методології досліджень [173], це саме стосується і до проведених надалі мета-аналізів [291]. Водночас, за даними мета-аналізу, що провела група

дослідників японської асоціації панкреатологів, на результати профілактичного застосування антибактеріальних препаратів при ГНП впливає час від початку захворювання до призначення антибіотиків. Згідно отриманих даних, якщо антибіотикопрофілактика розпочиналася у пацієнтів із прогнозовано тяжким гострим панкреатитом або некротичним панкреатитом впродовж 48 і 72 годин від початку захворювання, то летальність і частота гнійно-септичних ускладнень були значно меншими [172]. Для отримання більш переконливого результату необхідні великі контрольовані рандомізовані дослідження, що враховують вид антибіотика, методи введення і тривалість його використання.

Метод деконтамінації шлунково-кишкового тракту (ШКТ) з використанням антибактеріальних препаратів селективного спектра дії – селективна деконтамінація ШКТ (СДШКТ) – застосовуються протягом останніх 34 років [291]. Накопичена велика кількість доказових даних про ефективність метода при механічній кишковій непрохідності, холангіті і механічній жовтяниці, перитоніті, зокрема і при лікуванні ГНП [192]. Основна спрямованість методики СДШКТ направлена на усунення джерела патологічної бактеріальної контамінації та інфікування органів із просвіту ШКТ антибіотиками, з урахуванням їх мінімального впливу на колонізаційну резистентність організму, що представлена в першу чергу нормальною індигенною мікрофлорою. Водночас, оприлюдненні результати рандомізованого дослідження у 445 хворих, що свідчать про недостатність доказів сприятливого впливу СДШКТ на летальність, тривалість інтенсивної терапії та вартість лікування [291]. Відсутність позитивних результатів пояснюють тим, що ентерально введені антибіотики діють бактеріоцидно переважно на мікрофлору в хімусі кишечника і практично не впливають на бактерії, що колонізують слизову оболонку [72]. Виникає потреба розпрацювання і впровадження терапевтичних систем з антибіотиками для перорального використання, що приготовлені на основі нанотехнологій, які забезпечують цільову доставку їх до слизової оболонки кишечника та

контрольоване вивільнення лікарського препарату у хворих з гострим деструктивним панкреатитом і здатні захисти слизову від колонізації патогенними бактеріями.

Антибіотикотерапія у хворих на ГНП на даний час, на відміну від профілактичного застосування, загально визнана і використовується в лікуванні як інфікованого панкреонекрозу, так і позапанкреатичних інфекційних ускладнень [110–111]. Впровадження ефективних схем антибіотикотерапії спростувало установку про те, що інфікований панкреонекроз обов'язково вимагає тільки оперативного лікування [122–123]. Garg et al. [59] повідомили, що 47 (58 %) із 80 пацієнтів з інфікованими формами ГНП, успішно лікувалися лише комплексною консервативною терапією, використовуючи антибіотики: летальність у консервативній групі становила лише 23%, у хворих після операцій – 54 %. Подібні дані отримані авторами за результатами мета-аналізу восьми досліджень, в яких лікування проводили 409 пацієнтів з інфікованим некрозом: 324 успішно лікувалися лише консервативно з антибіотиками, летальність становила 12 %, і лише в 106 (26 %) пацієнтів виникала потреба оперативного втручання [63].

При синдромі системної запальної відповіді у хворих на ГП виникає стан вираженого катаболізму: порушується обмін речовин, пригнічується імунітет, втрачається маса тіла, що потребує відповідної харчової підтримки [2, 7, 11]. Остання має ключове значення і виконує два важливих напрямки лікування. По-перше, поживні речовини забезпечують енергію і субстрати для репарації та загоєння тканин. По-друге, ентеральне харчування може потенційно поліпшити клінічні наслідки ГНП шляхом збереження функції кишечника, модулювання системної запальної відповіді та запобігання ОН [76, 77]. Традиційно дотепер проводили повне парантеральне харчування, мотивуючи потребу «спокою підшлункової залози» у гострий період захворювання [22], а пероральне харчування розпочинали тільки тоді, коли зникали клінічні симптоми і лабораторні показники ГП [34]. Відсутність

перорального харчування порушує цілісність слизової тонкої кишки, підвищує її проникність і сприяє надлишковому бактеріальному росту в кишечнику [40, 43]. Водночас, використання повного парантерального харчування супроводжується ускладненнями, а саме, метаболічними розладами і частими інфекціями, що пов'язані із центральними венозними катетерами [55]. Проведені надалі рандомізовані дослідження [52, 57] показали, що ентеральне харчування значно знижує частоту інфікування, органну недостатність та летальність, порівнюючи з парантеральним харчуванням. Передусім, вирішальне значення для збереження функцій кишечнику має час початку ентерального харчування, так зване «вікно можливостей» [1, 11]. У рекомендаціях міжнародних консенсусів з вивчення підшлункової залози (Workin Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013; Japanese Guidelines, 2015) показано, що ентеральне харчування слід розпочинати впродовж перших 24–48 годин від початку захворювання [22, 39, 44, 50]. У разі легкого або середньої тяжкості ГП і відсутності болі в животі, нудоти і блювоти, пацієнтам рекомендується проводити пероральне харчування. Харчова підтримка при тяжкому ГНП повинна надаватися шляхом ентерального харчування, що має перевагу перед парантеральним харчуванням, навіть якщо присутні ускладнення, зокрема, нориці, асцит [94, 134, 245]. Єдиним протипоказанням до ентерального харчування є тривала паралітична непрохідність. Додавання в програму харчової підтримки імунонутрієнтів, таких як глютамін та омега-3 жирні кислоти, дозволяє знизити частоту інфекційних ускладнень (співвідношення ризиків: 0,59; 95 % ДІ: [0,39–0,88]), летальність (співвідношення ризиків: 0,26; 95 % ДІ: [0,11–0,59]) та тривалість госпіталізації ($p \leq 0,001$) [259]. Незважаючи на велику кількість рандомізованих досліджень і матаналізів із харчової підтримки при ГП, залишаються не вирішеними питання тривалості ентерального харчування, забезпечення відповідної калорійності у критичних хворих, доцільності назоеюнального чи назогастрального годування [49]. Доцільним є встановлення зонду в шлунок при неможливості його

встановлення в ДПК [98]. Окремі автори не відмічають різниці між проведенням ентерального харчування безпосередньо в кишечник чи в шлунок [26, 28, 32, 41, 47].

На думку багатьох авторів вирішальне значення в лікуванні ГНП має адекватне і своєчасне виконання хірургічного втручання [242–247]. Проте, питання визначення показань до оперативного лікування, оптимальних строків і обсягу хірургічної допомоги залишаються остаточно не визначеними, особливо стосовно ранніх термінів захворювання. Деякі автори рекомендують ранню (у строки 48–72 год від початку захворювання) лапаротомію за умови встановлення діагнозу ГНП, вважаючи радикальним методом резекцію ПЗ або широке дренування сальникової сумки і заочеревинного простору з декомпресією позапечінкових жовчних проток [248–249]. За даними Портнягина М. П., Урсов С. В. та ін. раннє оперативне лікування показує найкращий результат, порівнюючи з більш пізніми операціями, після яких потрібні повторні втручання [250–251]. На думку Безродного Б. Г. та ін. [34] некроз більше 50 % тканини ПЗ, ферментативний перитоніт, прогресування синдрому ПОН, резистентної до адекватної інтенсивної терапії впродовж 48–72 год, є показом до хірургічного лікування неінфікованого (стерильного) ГНП. Водночас міжнародні консенсусні керівництва рекомендують, що пацієнти із стерильним ГНП без ускладнень взагалі не потребують хірургічного лікування (категорія В) [252–254]. Ранні операції (протягом 14 днів від початку захворювання) не слід виконувати в групі хворих з тяжким гострим панкреатитом, якщо не будуть виявлені інші ускладнення – кровотеча, перфорація порожнього органа і т.д. (доказовість категорії В) [255].

Інфікований ГНП є показанням до хірургічного лікування (категорія В) [245, 247]. У загально визнані принципи хірургічного лікування інфікованого панкреонекроза включають органозберігаючий підхід, що передбачає некрсеквестректомію, інтенсифікацію післяопераційного видалення тканинного детриту і запального ексудату [255]. Необхідність

некрсеквестректомії при інфікованому ГНП обґрунтовується також тим, що видалення некротизованої тканини ПЗ і парапанкреатичної клітковини дозволяє зупинити процес деструкції та гнійного розплавлення в заочеревинному просторі. Водночас зменшується число циркулюючих токсинів, медіаторів запалення, тим самим досягається зниження проявів органної недостатності. Видалення інфікованих некротичних тканин запобігає розвитку пізніх ускладнень ГНП. Збереження при некрсеквестректомії життєздатних тканин підшлункової залози покращує віддалені результати лікування гострого панкреатиту без проявів порушення екзо- і ендокринної функції залози [256].

Отже, хірургічне лікування панкреонекрозу повинно включати некрсеквестректомію в поєднанні з дренажуванням, спрямованим на ефективне видалення некротичних тканин і ексудату із заочеревинного простору (доказовість – категорія В) [257]. Хірургічні методи некрсеквестректомії і надалі дренажування заочеревинної клітковини в лікуванні інфікованого панкреонекрозу вельми різноманітні [252–258]. Методи дренажуючих операцій після некрсеквестректомії прийнято умовно розділяти на «закриті», «напіввідкриті», «відкриті».

«Закриті» методи дренажуючих операцій припускають активне дренажування заочеревинної клітковини або черевної порожнини в умовах анатомічної цілісності порожнини сальникової сумки та черевної порожнини [253, 259]. Основними недоліками «закритого» методу вважають не завжди адекватне дренажування внаслідок обтурації дренажів секвестрами і детритом, формування тонко- і товстокишкових норичь (58 %), відсутність візуального контролю над динамікою панкреонекрозу.

Принцип «напіввідкритих» методів полягає у виконанні некрсеквестректомії з подальшим дренажуванням за допомогою комбінації трубчастих (м'яких гумових, латексних та ін.) дренажів і гумово-марлевих тампонів [260]. Відмінною особливістю традиційного методу дренажування є ушивання лапаротомного доступу, тому повторні операції виконують в

режимі «на вимогу», тобто внаслідок розвитку будь-яких ускладнень. Його недоліками є необхідність повторних операцій практично у третини хворих, застосування методики традиційної тампонади навіть в поєднанні з трубчастими конструкціями не забезпечує ефективного дренивання вогнищ інфікованого ГНП.

Сутність «відкритого» методу дренивання полягає в тому, що після виконання некрсеквестрєктомії виконують тампонаду утвореної порожнини вологими марлевими тампонами, залишаючи черевну порожнину «відкритою» [261–262]. Щодня або через певний термін (48–72 год) під загальною анестезією в умовах операційної (перші три-чотири операції) проводять зміну тампонів і етапну некрсеквестрєктомію. Застосування тампонів при даному підході переслідують інші цілі, ніж забезпечення обов'язкового активного дренивання. Тампонування чепцевої сумки проводиться з метою створення оптимальних умов для менш травматичного і адекватного формування дренажного каналу, а також для створення адекватного доступу в зону некротичного процесу для наступних етапних некрсеквестрєктомії [263]. Проте, «відкритий» метод має істотні недоліки. До них відносять високу операційну травму, значне число арозивних кровотеч, утворення панкреатичних і кишкових норичь, загоєння ран вторинним натягом, схильність до вентральних гриж, тривала госпіталізація, множинні наркози [264]. Основним показанням до «відкритого» методу дренивання заочеревинного простору є поширені форми інфікованого ГНП в поєднанні з ураженням різних відділів заочеревинної клітковини [265].

В 90-х років ХХ століття був описаний «відкритий» ретроперитонеальний доступ до осередків панкреатичної інфекції шляхом люмботомії [266]. Цей підхід дозволяв виконувати некрсеквестрєктомію без проведення лапаротомії. Хоча показники летальності були відносно невисокими, ця методика в той час не отримала широкого поширення внаслідок великої кількості ускладнень (кишкові норичі, післяопераційні кровотечі у 20–50 % випадків) [267]. Основним недоліком цієї методики є

«мале» операційне поле, що збільшувало ризик інтраопераційного ушкодження кишечника, великих судин. Завдяки широкому застосуванню УЗД, КТ з підсиленням, перед операцією топічної діагностики вогнищ інфікованого ГНП, вдалося дещо поліпшити результати використання ретроперитонеального доступу.

В останні роки, як у вітчизняних, так і зарубіжних виданнях широко обговорюються можливості застосування різних малоінвазивних методів лікування ГНП [268–278], однак оцінка ефективності їх використання неоднозначна.

При гострому біліарному панкреатиті рання лапароскопічна холецистектомія, яка доповнюється (при потребі) санацією і декомпресією загальної жовчної протоки вважається операцією вибору [268–269]. При обструкції холедоха, що супроводжується холангітом, раннє відновлення прохідності біліарно-панкреатичного тракту з системною антисекреторною терапією є достатньо ефективною [270]. Водночас Tse F., Van Geenen E. J. та ін. попереджують, що всі маніпуляції на органах гепатобіліарної системи в умовах гострого запалення ПЗ повинні бути щадними і мінімальними, оскільки після їх проведення спостерігається прогресування клініки гострого біліарного панкреатиту [271–272]. Деякі автори вважають доцільним виконувати тільки ранню лапароскопічну холецистектомію, а будь які втручання, пов'язані з сфінктером Одді і механічною ревізією жовчно вивідних шляхів проводити тільки після повного стихання клінічних ознак гострого панкреатиту [99, 103]. За наявності абсолютних показів до РПХГ (холедохолітазу із холангітом та жовтяницею) обов'язковим компонентом є стентування загальної жовчної та панкреатичної протоки [273]. Лапаротомної холедохотомії і екстракції конкрементів рекомендують уникати – це операція відчаю. Лапароскопічна холедохотомія є технічно складнішою, порівнюючи з ЕПСТ, однак дозволяє зберегти цілісність м'язового сфінктера великого дуоденального соска [274–276].

У теперішній час всі мініінвазивні методи, що застосовуються для лікування панкреатичної інфекції, поділяють на черезшкірне дронування під УЗД (КТ) контролем, черезшкірну некрсеквестректомію під УЗД (КТ) контролем, некрсеквестректомію шляхом відеолапароскопії, ендоскопічні методи некрсеквестректомії з внутрішнім дронування [277–290].

Першими запропановані черезшкірні методи дронування вогнищ панкреатичної інфекції під УЗД контролем як варіант «закритого» дронування парапанкреатичної клітковини [277]. Для проведення маніпуляцій під сонографічним контролем більшість хірургів використовують ультразвукові сканери з високою роздільною здатністю, що працюють в режимі реального часу з конвексними або лінійними мультичастотними датчиками. Основною передумовою для діапевтичних (лікувально-діагностичних) маніпуляцій було створення спеціальної апаратури, що дозволяє здійснювати необхідні маніпуляції під візуальним контролем [278]. Загальна чутливість методу при всіх захворюваннях підшлункової залози становить, за даними різних авторів, від 77,0 до 94,0 %, а в 2,0–10,0 % випадків маніпуляція є неінформативною через малу кількість отриманого матеріалу або «сухий» пунктат [279]. При виконанні діапевтичного втручання потрібно бути впевненим в стерильності забору матеріалу при черезшкірній пункції. У частини пацієнтів можливе виконання й транскутанних некрсеквестректомій. Wani S. V. та ін. [280]. застосовували транскутанну фрагментацію некротизованої парапанкреатичної тканини спеціальними катетерами та видаляли її кошиками Dormia, надалі – активне тривале промивання заочеревинної клітковини. Подібну методику черезшкірної некрсеквестректомії застосували і інші дослідники [281–283]. Загальним для всіх цих досліджень було те, що пацієнти з інфікованим панкреонекрозом, яким виконували зазначені методи лікування, мали стабільні гемодинамічні показники, стан їх був середнього ступеня тяжкості. Водночас, при визначенні показань і протипоказань до діапевтичних втручань та транскутанних некрсеквестректомій серед дослідників

зберігаються істотні розбіжності. Одні автори вважають їх виконання навіть тонкими голками абсолютно протипоказаним при ГНП [280–283]. Інші, навпаки, вважають їх проведення необхідними для диференціальної діагностики вогнищевих уражень, визначення інфікування кіст і самої тканини підшлункової залози при ГНП. Абсолютним протипоказанням вважалося їх застосування при варикозному розширенні вен шлунку, однак в даний час це положення заперечується [285–287]. На думку більшості дослідників, транскутанні методи дренивання показані при обмежених та одиничних патологічних вогнищах у поєднанні з низькими значеннями прогностичних критеріїв і за наявності безпечного ретроперитонеального доступу. Одним з основних недоліків такого типу мініінвазивних втручань є необхідність в повторних маніпуляціях, що значно збільшує тривалість перебування хворих в стаціонарі [288–290]. Крім того, немає єдиної думки у дослідників і з приводу ускладнень при проведенні зазначених втручань. Результати застосування транскутанних діапевтичних втручань при інфікованих гострих некротичних скупченнях гірші, ці методи можуть використовуватися лише стосовно обмеженої кількості хворих за суворими показаннями або в групі хворих, які перебувають у тяжкому стані, з метою підготовки до «відкритої» операції [281–297]. Досвід таких маніпуляцій є тільки в спеціалізованих панкреатологічних центрах, міждисциплінарні та доказові клінічні дослідження відсутні.

Fitzgibbons R. J. та Gardner G. C. [298] одними з перших у 2001 році повідомили про ефективність лапароскопічної некрсеквестрэктомії в лікуванні панкреонекрозу зі застосуванням доступу через стінку шлунку та проведенням ретрогастральної некрсеквестрэктомії. Лапароскопічне трансгастральне внутрішнє дренивання вогнищ некрозу використано в кількох випадках і іншими авторами, відзначені хороші результати [299–300]. В асептичну стадію парапанкреатита, а також в перші 12 годин фульмінантного панкреатиту з блискавичним формуванням деструкції, застосовують лапароскопічну декомпресію заочеревинної клітковини

шляхом розрізу заднього листка очеревини, що на їх думку веде до евакуації ексудату, насиченого токсичними речовинами, декомпресії уражених областей, редукції лимфівідведення і до зниження рівня інтоксикації [301–304]. Водночас ці методи не набули широкого поширення в результаті складності лапароскопічної некрсеквестрэктомії, теоретичного ризику інфікування черевної порожнини і заочеревинного простору, технічних складнощів при виконанні повторних операцій.

Про позитивні результати внутрішнього ендоскопічного дренивання вогнищ інфікованого панкреонекрозу було вперше повідомлено Т. Baron et al. у 2008 році [305]. На сьогоднішній день загальноприйнятим методом їх виконання є використання гастродуоденофіброскопів із УЗД-датчиком, який може мати як радіальну, так і пряму направленість. За допомогою одночасного комбінування ендоскопічної, сонографічної та радіологічної візуалізації можливе досить точне визначення топічного розташування патологічних вогнищ, їх розмірів, інтерпозиції крупних судин та інших внутрішніх органів. Методика проведення передбачає визначення безпечного «вікна», трансмуральну пункцію через задню стінку шлунку або ДПК та видалення патологічного вмісту. Seifert H. et al. [306] у 2009 р. одними з перших повідомили про можливість проведення трансмуральної некрсеквестрэктомії шляхом проведення ендоскопу в порожнину патологічного вогнища та видалення детриту через робочий канал за допомогою щипців, петель та корзинок. Проблемними питаннями ендоскопічного доступу є відсутність єдиної думки щодо його ефективності в різні періоди розвитку ГНП, значення відстані між стінкою полого органу, через який проводиться пункція, та стінкою патологічного вогнища, можливостей та показів до застосування існуючих ендоскопічних стентів, а також повідомлення про значний рівень ранніх післяопераційних ускладнень при застосуванні прямої ендоскопічної некрсеквестрэктомії – кровотеч з інтрамуральних судин, перфорації органів, інфікування вмістом патологічних вогнищ черевної порожнини та ін., частота яких досягає 10–25 % [307–316].

Необхідно відзначити, що представлені методи хірургічного лікування не є конкурентними, так як мають чіткі показання і повинні забезпечити найбільш адекватні умови для дренивання заочеревинної клітковини відповідно до встановленого діагнозу. Однак погляди щодо доцільності, показів, часу та обсягу їх застосування у хворих на ГНП по даним літератури є досить суперечливими та дискусійними. Проспективні рандомізовані дослідження з метою порівняння перерахованих варіантів некрсеквестрэктомії і дренивання парапанкреатичної клітковини ще не проводилися. З огляду на багатоконпонентний характер лікувальних заходів при ГНП, на сьогодні важлива достовірна оцінка ефективності кожного з використовуваних методів лікування, заснована на критеріях доказових досліджень в медичній практиці [317–319]. Рациональне використання вже існуючих методів та удосконалення і розробка нових методів дренивання дозволять визначити їх місце та покази до застосування в сучасній хірургії ГНП, що є предметом наших досліджень.

РЕЗЮМЕ

Проблема інфікованого панкреонекрозу є актуальною в зв'язку з ростом захворюваності тяжким ГП, збільшенням відсотка летальних результатів у пізній інфекційній фазі захворювання. Проведений нами аналіз літературних джерел щодо проблеми лікування ГНП виявив наступні актуальні та невирішені питання. Прогнозування ускладненого перебігу важкого гострого панкреатиту є дуже важливим, так як дозволяє виявити пацієнтів групи ризику щодо розвитку ускладнень ГНП з метою своєчасного проведення профілактичних заходів. Існуючі інтегральні шкали оцінки ступеня тяжкості гострого панкреатиту, внаслідок їх трудомісткості, тривалості збору і систематизації визначених показників, не знайшли широкого поширення серед практичних хірургів. Це вказує на необхідність пошуку нових методів визначення ускладненого перебігу захворювання, доступних в роботі більшості хірургічних стаціонарів. Потребують удосконалення системи прогнозування і своєчасна адекватна профілактика

гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. Існуючі методи профілактики інфікованого панкреонекрозу – рання інтенсивна терапія, антибактеріальна профілактика, селективна деконтамінація кишечника, нутритивна підтримка, мініінвазивні та інші методи хірургічного лікування за умови різних чинників ще не знайшли широкого впровадження, літературні дані часто суперечливі.

Однією з основних проблем продовжує залишатися вибір найбільш раціональної тактики хірургічного лікування тяжкого ГП та інфікованого панкреонекроза. Узгодженої позиції щодо принципів хірургічного лікування на сьогоднішній день не існує, не визначені оптимальні терміни оперативного втручання, обсяг основного етапу, доступи і методи дренивання. Незважаючи на певні успіхи мінімально інвазивних технологій при лікуванні окремих форм захворювання, зниження летальності та ускладнень, малоінвазивні втручання не отримали належного широкого розповсюдження серед практичних хірургів. Потребують удосконалення та визначення місця мінімально інвазивних методів в алгоритмі інтервенційних хірургічних втручань. На сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо послідовності виконання діапевтичних втручань, мініінвазивних некрсеквестрєктомій та лапаротомних оперативних втручань. Маємо надію, що проведені дослідження буде ще одним кроком на шляху поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на ГНП.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал та методи експериментальних досліджень

Експериментальні дослідження проведені на 180 самцях безпородних білих щурів масою 200–220 г. Усі тварини підлягали карантину (10–14 діб) у віварії перед здійсненням дослідження, оглядалися на предмет можливих патологій, тощо. Їх годували один раз на добу вранці, енергетична цінність їжі становила від 5,6 до 6,2 кДж на 1 кг маси тіла на добу, воду давали в необмеженій кількості. Напередодні операції тварин переводили на голодну дієту.

Індукцію ГНП та виведення щурів з експерименту проводили відповідно до основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики “Загальні етичні принципи експериментів на тваринах” (2001 р.), Конвенції ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р. Наркоз здійснювали внутрішньочеревинним уведенням потрібної кількості 10 % розчину кетаміну (50 мг/кг маси тіла). Вивчаючи порушення функції кишечника, зумовлені розвитком і перебігом ГНП, моделювання виконували шляхом перфузії панкреатичного протоку жовчними кислотами [198]. Після введення в наркоз в асептичних умовах виконували серединну лапаротомію довжиною 2–3 см. Виводили в рану початковий відділ дванадцятипалої кишки (ДПК), в якій ідентифікували місце впадіння біліопанкреатичного протоку. На останнє накладали провізорну лігатуру, загальну жовчну протоку перетискали у воротах печінки атравматичним зажимом. У біліопанкреатичну протоку вводили катетер 27G субсерозно в стінці ДПК (рис. 2.1), без ушкодження її слизової оболонки. Для індукції гострого панкреатиту використовували таурохолеву кислоту (Sigma-Aldrich).

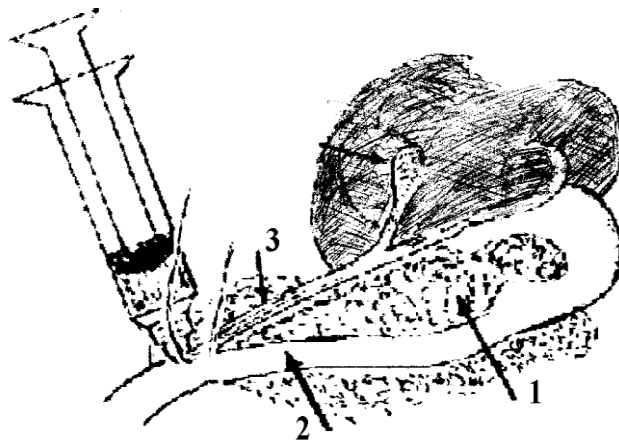


Рис. 2.1. Схема введення таурохолевої кислоти в біліопанкреатичну протоку для моделювання гострого панкреатиту в щурів

Примітка. 1 – дванадцятипала кишка, 2 – підшлункова залоза, 3 – Вірсунгова протока

Готували 2,5 та 5 % розчин, які вводили в біліопанкреатичну протоку в дозі 1 мл/кг повільно, протягом 1–2 хв для моделювання, відповідно, інтерстиціальної та некротичної форми захворювання [198]. Для індукції потрібно щоб весь уведений розчин таурохолевої кислоти перебував у просвіті протоків ПЗ. Для забезпечення контролю за цілістю проток ПЗ розчин забарвлювали розчином синього Еванса, таким чином якість їх заповнення можливо було контролювати візуально (рис. 2.2). Після введення розрахованої дози таурохолевої кислоти знімали провізорну лігатуру та атравматичний зажим із загальної жовчної протоки у воротах печінки.

Лапаротомну рану зашивали пошарово. Усі катетери, що вводили в біліопанкреатичну протоку, обов'язково обстежували на стерильність, бактеріального росту не відзначали в жодному випадку. Для дослідження ефективності запропонованих методів захисту слизової оболонки кишечника використовували аргінінову модель ГНП, оскільки при ній відбувається більш тяжче його ушкодження. Водили L-аргініну гідрохлорид (рН 7,0) 2,5 г/кг двічі через 1 годину [78]. Під час моделювання інтерстиціальної форми у перші 6–24 год після індукції захворювання зміни поведінки і

загального стану дослідних тварин були незначними, проявлялися млявістю, апатією, зниженням реакції на звукові та світлові подразники, зменшенням кількості прийнятої їжі та води.

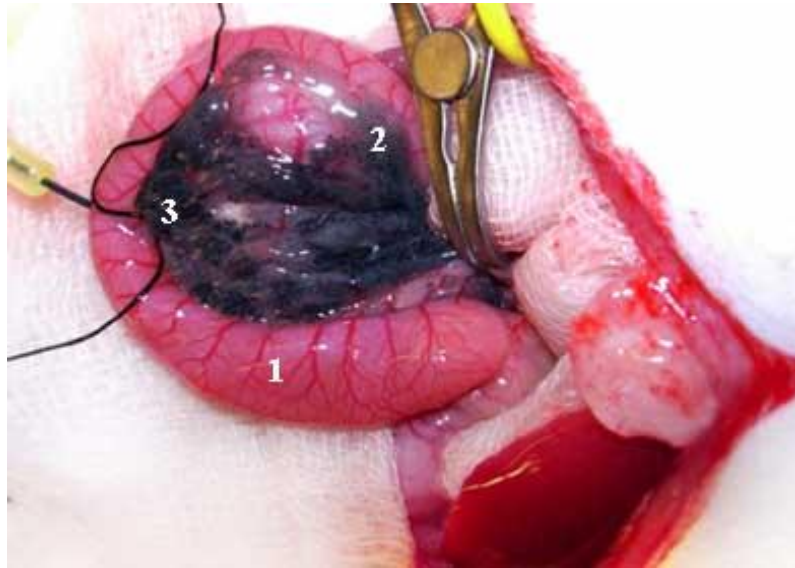


Рис. 2.2. Візуальний контроль заповнення розчином таурохолевої кислоти з метиленовим синім протоків підшлункової залози.

Примітка. 1 – дванадцятипала кишка, 2 – підшлункова залоза, 3 – Вірсунгова протока.

Через 48 год їхня поведінка не відрізнялася від здорових тварин. При лапаротомії відзначали помірне збільшення ПЗ (рис. 2.3) за рахунок набряку та інфільтрації без деструктивних ознак, що супроводжувалося накопиченням в очеревинній порожнині до 1–1,5 мл прозорого трансудату.

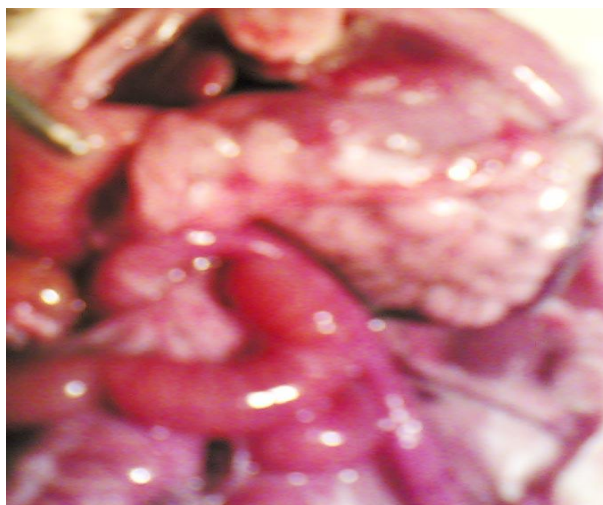


Рис. 2.3. Гострий інтерстиціальний панкреатит, 48 год.

Внутрішні органи без патологічних змін. При гістологічному дослідженні в усіх експериментальних тварин визначався набряк тканин ПЗ без клітинної інфільтрації, у 80 % тварин з 3 до 5 доби експериментального панкреатиту відзначали поодинокі вогнища ацинарного некрозу.

Впродовж 1–2-ї доби експериментального ГНП всі тварини були загальмовані, малорухомі, відмовлялися від їжі, відзначали здуття черева, будь-які дотики до нього викликали агресивну реакцію. Рання летальність (до 48 год) становила 33,3 %. Макроскопічно відзначали накопичення геморагічного трансудату в очеревинній порожнині, вогнищеві крововиливи в стінці термінального відділу тонкої кишки, обширні стеатонекрози, у ПЗ вже через 6 год експерименту внаслідок значного набряку та інфільтрації не виявлялася долькова структура. Починаючи з 3-4 доби в більшості тварин відбувалася стабілізація стану, вони ставали більш активними, починали харчуватися. При лапаротомії на даний термін відзначали масивні інфільтрати за участю селезінки, брижі тонкої та товстої кишок навколо ділянок некрозу у ПЗ (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Гострий некротичний панкреатит, 72 год.

При гістологічному дослідженні через 24 год відзначали численні фокальні ацинарні некрози, які прогресували і до 72 год вся ацинарна архітектоніка була значною мірою зруйнована.

Для дослідження впливу внутрішньочеревної гіпертензії на перебіг ГНП використовували експериментальну модель останньої шляхом інфузії в черевну порожнину гелофузіну [320]. Під загальною анестезією каліпсолом малим розрізом розкривали шкіру в ділянці передньої поверхні черевної стінки, на апоневроз накладали кисетний шов, у центрі якого в ЧП вводили катетер. Катетер проводили через «тунель» у підшкірній клітковині на потиличну ділянку і закривали «заглушкою».

Через 3 год після індукції ГП через катетер вимірювали ВЧТ і поступово підвищували тиск у черевній порожнині до 15 мм рт. ст., до 20 мм рт. ст., до 25 мм рт. ст. і утримували на такому рівні впродовж наступних 3 год, після чого катетер видаляли. У тварин контрольної групи ВЧТ не підвищували.

Вивчали вплив інгібітора лізосомальних ферментів L-лізіну есценату на стан кишкового бар'єру при ГНП, експериментальні тварини були розподілені на дві групи: I група 24 тварини з ГНП, II група – 24 тварини, яким після індукції ГНП вводили в черевну порожнину L-лізіну есценат із розрахунку 0,15 мг/кг два рази на добу. При дослідженні ефективності використання попередника глутатіону N-ацетилцистеїну для корекції оксидантного стресу в слизовій оболонці кишечника тварини були розподілені на 4 групи: контрольна (I група), лапаротомія (II група), індукція гострого експериментального панкреатиту L-аргініном (III група), гострий панкреатит і внутрішньоочеревинне введення N-ацетилцистеїну («Флуімуцил», фірми Zambon Grup Італія) із розрахунку 70 мг/кг/добу у два введення (IV група). Для дослідження ефективності ЕТ-сорбційних властивостей хітозану одночасно з індукцією ГДП вводили ЕТ, а через 3 год та кожні 12 год – хітозан і нанокапсульований коліместат із дослідженням гістологічних препаратів ТК під люмінесцентним мікроскопом. Вивчали ефективність рифаксиміна для селективної деконтамінації кишечника наступним чином: через 2 год після індукції ГНП тваринам I групи у просвіт ТК кожні 12 годин експерименту вводили рифаксимін у розчині з розрахунку

15 мг/кг/добу, тваринам II групи – нанокапсульовану форму рифаксиміну з такого ж розрахунку. Через 4 год у просвіт ТК всім тваринам, зокрема й інтактним тваринам, вводили суміш патогенних бактерій (*E. coli* HLY⁺, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*, *S. aureus*) по 1 мл у концентрації 6,0 lg КУО/мл. Для вивчення ефективності ципрофлоксацину для селективної деконтамінації кишечника через дві години після моделювання ГНП і кожні 12 годин експерименту в просвіт ТК тваринам I групи вводили розчин ципрофлоксацину (3 мг/кг), тваринам II групи – нанокапсульовану форму ципрофлоксацину з такого ж розрахунку одноразово. Через 4 год у просвіт ТК всім тваринам вводили суміш патогенних бактерій (*E. coli* HLY⁺, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*, *S. aureus*) по 1 мл у концентрації 6,0 lg КУО/мл. Тваринам контрольної групи вводили по 3 мл стерильного 0,9% розчину хлориду натрію. Наноконпозиції хітозану синтезували методом іонного структурування триполіфосфатом натрію, їх навантаження коліместатом натрію здійснювали за [321], рифаксиміну за [322], ципрофлоксацину за [323]. Ступінь навантаження нанокапсульованого хітозану лікарськими засобами визначали за різницею їх вмісту до і після центрифугування 8000 об/хв. згідно з рекомендаціями [321].

Евтаназію експериментальних тварин здійснювали у стані глибокого наркозу, шляхом введення надлишкової кількості наркотичного препарату – тіопенталу натрію. Тварини кожної групи виводили з експерименту через 24, 48, 72 і 96 год. У випадку летальності тварини її виключали з експерименту і виконували моделювання ГНП на додатковій тварині. При виконанні лапаротомії проводили макроскопічний огляд органів черевної порожнини і забір матеріалу на бактеріологічне та гістологічне дослідження. Оцінювали ступінь набряку, інфільтрацію клітин і ацинарний некроз [321, 324]. Проникність слизової ТК оцінювали за індексом набряку ТК, гематокритом, кількістю рідини в черевній порожнині, відношенням екскреції лактулози до маніту [325–327]. Відновлений глутатіон визначали в тканинах печінки, ТК, ПЗ та венозній крові. У тканинах ТК визначали також малоновий діальдегід,

дієнові кон'югати, каталазу [328]. У тканинах ТК і крові визначали вільні, не зв'язані з білком, сіалові кислоти, гексозаміни, фукозу, гексуронові кислоти, оксипролін [329–331]. Для гістологічного дослідження дослідний матеріал фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал заливали в парафін за загальноприйнятою схемою. Зрізи товщиною 8 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином. Взаємодію між ЕТ, хітозаном та нанокапсульованими рифаксиміном та ципрофлоксацином та їх морфологічні властивості досліджували за допомогою атомно-силової мікроскопії у контактному режимі на скануючому зондовому мікроскопі AFM NT-206 (Мікротестмашини, Білорусь). Кількісно ЕТ-зв'язувальні властивості досліджували шляхом визначення утворення агрегатів у 100 мкг/мл розчині ЕТ та ступеня індукованої ЕТ метакромазії метиленового синього [332].

Матеріал для бактеріологічного дослідження забирали стерильними інструментами і поміщали в стерильні флакони (стерилізацію здійснювали в автоклаві протягом 1 год при 2 атм) і зразу поміщали на стерильний вощений папір для зважування. Набирали навіску 0,1 г тканини або вмісту, додавали 0,9 мл стерильного розчину хлориду натрію та в стерильних умовах гомогенізували до отримання однорідного гомогенату, розведеного до 1:10. Надалі здійснювали підготовку серійних десятикратних розведень гомогенату дослідного матеріалу в стерильному ізотонічному розчині хлориду натрію від 10^{-2} до 10^{-9} . З кожної пробірки титраційного ряду робили висіви 0,1 мл розведеного гомогенату дослідного матеріалу на сектори оптимальних для кожного виду мікроорганізмів поживних середовищ та інкубували при оптимальних температурних умовах. Для дослідження стану мікрофлори кишечника в стерильних умовах видаляли 3 см дистального відділу ободової та здухвинної кишки, які використовували для дослідження порожнинної та мукозної мікрофлори. З гомогенату кишкової стінки та вмісту готували серії десятикратних розведень від 10^{-2} до 10^{-11} . Із кожного розведення робили висіви мірних об'ємів (0,1 мл) на відповідних живильних

середовищах, де після інкубації підраховували кількість колоній і визначали популяційний рівень кожної групи мікроорганізмів. Ідентифікацію виділених чистих культур мікроорганізмів здійснювали за типовими морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями та за основними ознаками патогенності [333]. Підраховували кількість колоній, а результат виражали числом колонієутворювальних одиниць (КУО/г). Враховуючи, що кількість бактерій на одиницю маси може сягати мільйонів, для зручності використовували десятковий логарифм цього показника – \lg КУО/г.

2.2. Клінічний матеріал дослідження

Дизайн клінічного дослідження

Згідно з метою та завданнями клінічний підрозділ дослідження складався з кількох етапів.

На першому етапі у пацієнтів групи порівняння визначали прогностично несприятливі чинники щодо розвитку ускладнень ГНП, оцінювали значення недостатності різних органів у перебігу ГНП та визначали ранні діагностичні критерії виникнення гнійно-септичних ускладнень.

Другий етап передбачав застосування запропонованих методів консервативного лікування ГНП, які включали корекцію ССЗВ, раннє ентеральне харчування, комплексне лікування кишкової недостатності та інтенсивну терапію внутрішньочеревної гіпертензії, нові підходи до антибіотикопрофілактики та антибіотикотерапії в пацієнтів основної групи, порівнюючи із загальноприйнятим лікуванням, що застосовували у пацієнтів групи порівняння.

На третьому етапі проводили порівняльний аналіз ефективності запропонованого послідовного покрокового підходу застосування мініінвазивних методів та застосування первинних лапаротомних оперативних втручань у хірургічному лікуванні ГНП.

Клінічні дослідження проведені на клінічній базі кафедри загальної хірургії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» в ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» та базі ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України» в період з 2005 по 2018 рр. За цей час лікувально-діагностична тактика у хворих на ГП зазнала значних змін. До групи порівняння включені хворі, яких лікували в ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» у період з 2005 до 2013 рр. Надалі нами були змінені стратегія діагностичних підходів, методи консервативного та хірургічного лікування, розроблені та впроваджені нові методи діагностики, консервативного та оперативного лікування, тому до основної групи включені хворі, яких лікували в період з 2014 по 2018 рр.

У перший (контрольний) період роботи лікували 151 хворого, у другий (основний) – 317 хворих на ГНП.

Критерії ефективності лікування ГНП:

- розвиток і тривалість ОН та ПОН;
- частота гнійно-септичних ускладнень;
- частота місцевих ускладнень;
- частота системних ускладнень;
- одужання;
- летальність;
- тривалість стаціонарного лікування;
- потреба в широких лапаротомних втручаннях;
- кількість релапаротомій;
- кількість інвазивних втручань.

Критеріями включення в дослідження були:

- ГНП;
- ГНП тяжкого ступеня або середнього ступеня тяжкості;
- відсутність нападів ГНП в минулому;
- вік хворих від 18 років до 80 років;

– відсутність тяжкої хронічної супутньої патології (хронічна серцева недостатність, хронічна ниркова недостатність, хронічна легенева недостатність, онкологічні захворювання, системні запальні захворювання, тощо).

Критеріями не включення у дослідження були:

– гострий інтерстиціальний набряковий панкреатит;
– тяжкість стану за шкалою APACHE менше 5 балів;
– наявність тяжкої хронічної супутньої патології (хронічна серцева недостатність, хронічна ниркова недостатність, хронічна легенева недостатність, онкологічні захворювання, системні запальні захворювання, тощо).

Етична частина роботи полягала у тому, що до початку проведення лікувальних заходів усім хворим у доступній формі було роз'яснено мету дослідження, методи, можливі ускладнення, потенційні користь і ризик, можливі очікувані результати та переваги, пов'язані з участю у дослідженні. Пацієнтам повідомляли, що під час хірургічного лікування будуть використані розроблені нами методи операції. Застосовані модифікації та методи операцій не збільшували ризик виникнення ускладнень. Перевагою участі хворих у дослідженні було поліпшення ранніх і, зокрема, віддалених результатів операцій та збільшення тривалості їх ефекту. Дослідником гарантувалося збереження конфіденційності. Особиста інформація про пацієнта, дані, зібрані під час дослідження, були закодовані. Гарантувалося, що ім'я пацієнта не з'явиться в публікаціях або доповідях, які міститимуть інформацію про результати цього дослідження. Отриману інформацію обробляли в електронному вигляді або вручну, а результати дослідження аналізували. Пацієнти мали право дізнатися у лікаря, які дані було зібрано про них і для чого вони потрібні, а також ознайомитися з інформацією про себе та внести доповнення або виправлення. Участь у цьому дослідженні була повністю безоплатною.

Пацієнтам також було роз'яснено, що рішення про їх участь або неучасть у даному дослідженні на будь-якому етапі його виконання жодним чином не позначиться на подальшому лікуванні. Після письмової інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнта включали в досліджувану підгрупу.

Термінологія і зміст щодо основних визначень ГНП останніми роками зазнала суттєвих змін. У нашій роботі ми оцінювали тяжкість захворювання і характер ускладнень згідно з рекомендаціями робочої групи по перегляду Атлантської класифікації гострого панкреатиту 2012 року.

До нашого дослідження увійшли хворі на ГНП середнього ступеню тяжкості і тяжкий ГНП.

Діагноз гострого панкреатиту виставляли у разі виявлення не менше двох з трьох нижче перелічених ознак:

1. Характерний для гострого панкреатиту абдомінальний біль.
2. Підвищення рівня сироваткової амілази понад три рази до верхньої межі норми.
3. Виявлення характерних ознак панкреатиту за даними УЗД та контрастній КТ і МРТ.

Часом початку захворювання вважали епізод виникнення типового абдомінального болю.

Всім пацієнтам із ГНП виконували контрастно-посилену комп'ютерну томографію. Відсутність контрастування паренхіми ПЗ (40 секунд після введення болюсу 2 мл/кг 4 мл/с) свідчило про ГНП. Ця ознака виявляється на ранніх стадіях (протягом 1 тижня) до виникнення розплавлення паренхіми залози. Оцінку поширеності некротичного ураження ПЗ проводили згідно з індексом Balthazar (E.I. Balthazar, 1989) [45, 47]. При КТ-обстеженні виділяли п'ять ступенів змін у панкреатичній і/або перипанкреатичній ділянці – від А до Е. Зміни А виявлені при КТ = 0, зміни В = 1, С = 2, В = 3 і Е = 4 балам. При КТ з контрастним підсиленням визначали площа некрозу ПЗ у відсотках, виражена в балах від 0 до 6. Відсутність аваскулярних ділянок у ПЗ

відповідало = 0 балам, некроз < 30 % (некротизована площа не перевищує розмір голівки або хвоста ПЗ) = 2 балам, некроз 30–50 % (неконтрастована площа більше 30 %, але менше 50 % площі тканини ПЗ) = 4 балам, некроз > 50 % (неконтрастована площа перевищує 50% тканини ПЗ) = 6 балам. КТ-індекс важкості ураження визначали як сума балів (А-Е) і бал площі некрозу ПЗ.

Органну недостатність дихальної, серцево-судинної та ниркової систем визначали за наявністю 2 або більше балів для однієї з цих трьох систем органів, використовуючи модифіковану шкалу Маршалла [109]. Модифікована система оцінювання Маршалла має перевагу простоти, універсальної придатності в міжнародних центрах та здатності легко і об'єктивно стратифікувати важкість захворювання.

Окрім вищевказаних органів, оцінювалася дисфункція неврологічної системи, печінки та кишечника. Неврологічну недостатність визначали за шкалою ком Glasgow. Функція печінки оцінювали відповідно до класифікації Child-Pugh [334], клас В або С були критеріями діагностики печінкової недостатності. Гострі порушення функції шлунково-кишкового тракту визначали згідно з рекомендаціями робочої групи Європейського товариства інтенсивної терапії (ESICM) 2012 року щодо термінології, визначення та лікування гатроінтестинальної дисфункції [165]. Для діагностики КН використовували клінічні і рентгенологічні ознаки, визначали ВЧТ за методом [335], поглинальну і метаболічну функції кишечника за концентрацією цитруліну (Цт) в плазмі крові [336–337]. Наявність кишкової недостатності встановлювали у пацієнтів із 3 або 4 ступенем ушкодження ШКТ (див. табл. 1.3).

Для раннього визначення ризику смертності та розвитку ОН проводили оцінку тяжкості хворих у перші 6 годин при госпіталізації за шкалою BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) [338].

Шкала BISAP використовує показники, які доступні для лікарень будь-якого рівня: вік пацієнта більше 60 років, ССЗВ (не менше 2 перемінних

показників), сечовина або креатинін сироватки, пневмонія або плевральний випіт, рівень свідомості за шкалою Глазго. Кожний показник зараховувався за один бал.

Ступінь тяжкості хворих на ГНП при надходженні та в процесі лікування оцінювали за шкалою APACHE II. Відповідно до класифікації пацієнти контрольної та дослідної груп не відрізнялися за тяжкістю ГНП, поширеністю ураження ПЗ та наявністю ускладнень при надходженні (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика хворих на гострий некротичний панкреатит

Показник	Кількість пацієнтів	
	дослідна група (n=317)	група порівняння (n=151)
ІМТ, кг/м ²	26,4±1,8	27,2±2,1
Тяжкість при надходженні, n (%):		
середньої тяжкості	190 (60,2)	111 (73,5)
тяжкий	127 (39,8)	40 (26,5)
APACHEII, бали	11,3±0,33	12,1±0,47
Поширеність панкреонекрозу, n (%):		
до 30 %	132 (41,6)	66 (43,8)
30–50 %	145 (45,8)	65 (43,0)
більше 50 %	40 (12,6)	20 (13,2)
Місцеві ускладнення, n (%):		
гострі некротичні скупчення	188 (59,5)	100(66,4)
відмежовані некрози	129 (40,5)	51(34,6)
Інфікування некротичних вогнищ, n (%)	143 (50,4)	86 (56,9)

Ознаки ССЗВ встановлювалися за загальноприйнятими показниками: гіпертермія >38° або гіпотермія < 36°, тахікардія понад 90 ударів за хвилину,

тахіпне > 24 за хвилину, лейкоцитоз >12 г/лх10³ або < 4 г/лх10³ з наявністю більше 10 % форм у лейкоцитарній формулі.

Більшість пацієнт були найбільш працездатного віку (до 60 років). За віком і статтю хворі на ГНП розподілені так (табл. 2.2): в обох групах переважали чоловіки – в основній групі їх було 193 (60,9 %), у контрольній – 106 (70,2 %). У контрольній групі віком старше 50 років було 25,28 % пацієнтів, в основній групі – 26,36 %.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за статтю і віком

Вік, років	Кількість хворих в групах				Разом
	порівняння (n=151)		основній (n=317)		
	абс.	%	абс.	%	
До 31	23	15,2	51	16,1	74
31–40	39	25,8	79	24,9	118
41–50	50	33,1	95	30,0	145
51–60	21	13,9	63	19,9	84
61–70	15	9,9	25	7,9	40
Старше 70	3	2,0	4	1,3	7

Супутні захворювання виявлені у більшості хворих віком старше 50 років. По 2–3 супутні захворювання відзначали у 85 % пацієнтів цієї вікової групи, що значно обтяжувало стан хворих та ускладнювало їх лікування. Найбільш частими супутніми захворюваннями були хвороби серцево-судинної та дихальної систем, ожиріння, цукровий діабет.

За етіологічним чинником хворі обох груп розподілені так (табл. 2.3). В основній групі 53,0 % хворих на ГНП вживали алкоголь, у групі порівняння – 50,3 %. Біліарна етіологія захворювання відзначена у 38,2 % пацієнтів основної групи та у 39,7 % – порівняння.

Не встановлена причина виникнення ГНП у 6,6 % пацієнтів основної групи та у 7,9 % – групи порівняння. Післяопераційні ускладнення були

причиною виникнення ГНП у 2,2 % хворих основної групи та у 2,0 % – групи порівняння.

В обох групах основними причинами ГНП були аліментарний і біліарний чинники, що є важливим у зв'язку з особливостями патогенезу та специфікою лікувально-діагностичного алгоритму.

Таблиця 2.3

Етіологічна структура ГНП в порівнювальних групах

ГНП	Кількість спостережень в групах				основній
	порівняння		основній		
	абс.	%	абс.	%	
Аліментарний	76	50,3	168	53,0	244
Біліарний	60	39,7	121	38,2	181
Післяопераційний	3	2,0	7	2,2	10
Невстановленої причини	12	7,9	21	6,6	33

Підставою для встановлення діагнозу ГП були відомості анамнезу, клінічного огляду хворого в приймальному відділенні, результати лабораторних та інструментальних досліджень.

Під час клінічного огляду звертали увагу на: тривалість періоду від початку захворювання, вік пацієнта, наявність захворювань жовчовивідних шляхів та інших органів ТК, зловживання спиртними напоями, сурогатами алкоголю, надмірне вживання жирної, смаженої, жовчогінної їжі, виникнення нападів ГП раніше, терміни і характер раніше перенесених хірургічних втручань. Біль, блювання та метеоризм (тріада Мондора) є основними симптомами ГП.

Під час оцінки больового синдрому звертали увагу на його інтенсивність, локалізацію і характерну іррадіацію болю вздовж підребер'їв, у поперекову ділянку та лівий реброво-хребцевий кут.

У більшості хворих відзначали багатократне болісне блювання, яке не приносило полегшення і супроводжувалося рівномірним здуттям живота та

болючістю під час поверхневої пальпації. Глибока пальпація спричиняла значне посилення болю. Нерідко в проекції ПЗ виявляли болісну ригідність передньої черевної стінки (симптом Керте), відсутність пульсації черевної частини аорти (симптом Воскресенського).

За тяжкого стану хворого відзначали порушення мікроциркуляції у вигляді ціанозу обличчя (симптом Мондора), ціанотичних плям на бічних стінках живота (симптом Грея–Тернера), у пупковій ділянці (симптом Грюнвальда). У деяких хворих була гіперемірована шкіра обличчя («калікрейнове обличчя»). Притуплення звуку по бічних стінках живота під час перкусії свідчило про тяжкий перебіг захворювання, накопичення випоту в черевній порожнині.

Отже, загальноклінічне обстеження мало на меті виявити симптоми, характерні для ГНП. Звертали увагу на тривалість захворювання, етіологічні чинники, наявність і характер супутніх захворювань, з'ясовували терміни і характер раніше перенесених хірургічних втручань.

2.3. Лабораторні та інструментальні методи дослідження у хворих на гострий некротичний панкреатит

Обстеження хворих на ГНП передбачало проведення загальноклінічних аналізів, біохімічних досліджень, специфічними були визначення активності амілази, ліпази в крові. За тяжкого перебігу захворювання проводили: біохімічне, бактеріологічне, цитологічне дослідження ексудату (за умови виконання пункції), аналіз антибіотикограми, бактеріологічне дослідження крові. Інструментальні методи дослідження включали: оглядову рентгеноскопію органів черевної порожнини, грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини, ЕГДФС. Далі, залежно від характеру перебігу захворювання, застосовували: КТ органів черевної порожнини, лапароскопію, черезшкірну пункцію під контролем УЗД. Дослідження за показаннями передбачали: аналіз імунограми, визначення вмісту СРП, ПКТ, активність еластази поліморфноядерних НГ. До інструментальних методів

дослідження за показаннями відносимо: СКТ з болюсним контрастним підсиленням, ангіографію, ЕРПХГ, тонкоголкову аспіраційну біопсію, лапароскопію.

Хворим виконували загальноклінічні дослідження, такі як: загальний аналіз крові із підрахунком лейкоцитарної формули, загальний аналіз сечі, визначення групи крові та резус – належності, біохімічний аналіз крові (білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, сечовина, залишковий азот, креатинін, білок та білкові фракції, електроліти, С-реактивний білок), коагулограму, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за методикою Я. Я. Кальф-Каліфа, імунограму, проводили мікробіологічне дослідження черевної порожнини та заочеревинного простору за допомогою тонкоголкової аспіраційної біопсії під контролем УЗД, вмісту з ран, трахеобронхіального секрету, сечі, тканин ПЗ та парапанкреатичної клітковини, проводили морфологічне дослідження тканин ПЗ, заочеревинної клітковини, які були отримані при біопсії чи аутопсії.

Аналіз крові включав визначення вмісту гемоглобіну колориметричним методом Салі, гематокриту, вмісту формених елементів крові методом підрахунку за допомогою камери Горяєва, швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) у апараті Панченкова.

У загальному аналізі сечі визначали її кількість в порції, колір, прозорість, реакцію сечі, питому вагу сечі, наявність та кількість білка в сечі, наявність та концентрацію глюкози в сечі, наявність ацетону та жовчних пігментів, в осаді кількість формених елементів крові та циліндрів у полі зору, бактерії, солі, епітелій сечовивідних шляхів.

Біохімічний аналіз крові включав визначення:

- концентрації загального білка за біуретовою реакцією;
- концентрації сечовини за кольоровою реакцією Яффе (метод Поппера без депротейнізації);
- концентрації загального, прямого та непрямого білірубину за методом Ієндрашека-Гросс;

- концентрації глюкози глюкозооксидантним методом;
- активності аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспаратамінотрансферази (АСТ) кінетичним методом.
- активність α -амілази
- активність лужної фосфатази
- активність лактатдегідрогенази.
- для діагностики цитолітичного синдрому обраховували коефіцієнт де Рітиса – співвідношення активності трансаміназ у сироватці крові: АСТ / АЛТ = $1,34 \pm 0,40$.

Для визначення стресової дії оперативного втручання у пізній фазі до уваги брали клінічні прояви інтоксикації (об'єктивна оцінка, підвищення ЛШ) і т. д.

Вміст K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- в сироватці крові визначали на аналізаторі фірми ACCENT «Comau» (Польща), з реагентами Comau.

Визначення зсідальної системи крові (концентрацію фібрину, фібриногену, протромбіновий час та індекс, час зсідання, АЧГЧ проводили на коагулометрі фірми СОЛАР, Україна.

Визначення вмісту в сироватці крові фібриногену здійснювали за методом Рутберг, в основі якого лежить взаємодія фактора із кальцію хлоридом.

ПТІ визначали шляхом підрахунку часу, за який відбувалось утворення фібринового згустку в цитратній плазмі за температури $37\text{ }^\circ\text{C}$, після додавання тканинного тромбoplastину та кальцію хлориду (протромбіновий час). ПТІ являє собою відсоткове співвідношення референтного протромбінового часу до такого часу обстежуваного [339].

АЧР плазми характеризували як час, потрібний для зсідання крові після додавання до неї оптимальної кількості хлориду кальцію за умови стандартизації коаліном. Останній є активатором фактору XII.

Активований частковий протромбіновий час сироватки визначали як час утворення фібринового згустку в цитратній плазмі за температури 37° С, після додавання кальцію хлориду, коаліну та кефаліну.

Для оцінки активності системної запальної відповіді та ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень ГНП визначали такі біологічні маркери.

С-реактивний протеїн (СРП) – білок гострої фази, концентрація якого зростає при запальних процесах. Використовується як маркер активності запальної реакції та поширеності некротичних процесів при різних гострих хірургічних захворюваннях [340]. Визначення проводили імуноферментним методом з використанням наборів Вектор-Бест-Україна

Прокальцитонін (ПКТ) – поліпептид, неактивний попередник гормону кальцитоніну, який виробляється при запаленні. Однак, ПКТ не володіє гормональною активністю і не впливає на метаболізм кальцію. У нормі весь ПКТ, що утворюється перетворюється в кальцитонін в С-клітинах щитоподібної залози у відповідь на гормональні стимулятори і практично не надходить у кровообіг [341–342]. При важких бактеріальних інфекціях і сепсисі відбувається підвищення концентрації ПКТ в крові за рахунок екстрацеребрального синтезу – у лейкоцитах, нейроендокринних клітинах легенів, кишечника, в печінці під впливом прозапальних стимуляторів. Основні індуктори синтезу ПКТ – ендотоксин (ліпополісахарид) і прозапальні цитокіни. Прокальцитонін вважається маркером діагностики сепсису, оцінки системної запальної реакції і ступеня ризику розвитку септичного шоку в тяжкохворих пацієнтів. Визначення проводили імуноферментним методом з використанням наборів Вектор-Бест-Україна.

Інтерлейкін-6 - (ІІ-6) – це цитокін, білок-регулятор імунних і запальних реакцій. ІІ-6 утворюється у відповідь на потрапляння в організм антигену, яким можуть стати бактерії, віруси, хімічні елементи [343]. Перші молекули ІІ-6 виникають через кілька годин після контакту клітин-мішеней з антигеном. ІІ-6 виконує функцію медіатора захисних процесів від інфекцій і

ушкодження тканин. ІІ-6 вважають найважливішим медіатором гострої фази запалення, оскільки він індукує синтез гострофазових білків: фібриногену, альфа 1 антихемотрипсину, С-реактивного білка, гаптоглобіну, сироваткового амілоїду А. Визначення проводили імуноферментним методом з використанням наборів Вектор-Бест-Україна

Ендотоксин – ліпополісахарид пов'язаний із зовнішньою мембраною грамнегативних бактерій. Є одним з основних чинників патогенності грамнегативних бактерій [200, 344]. Надходження ендотоксину в системний кровообіг супроводжується посиленою продукцією прозапальних цитокінів, активацією системи комплементу та факторів зсідання крові, сприяє розвитку дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові, ендотоксिनного шоку і гострої мультиорганної недостатності. Кількісне визначення у сироватці крові проводилося за допомогою ЛАЛІ-тесту ToxinSensor Chromatogenic LAL Endotoxin Assay Kit (CenScript, USA).

Розчинні рецептори кластера детермінації 14 (sCD14) – перебувають на поверхні моноцитів/макрофагів у зв'язаній із мембраною формою (mCD14). mCD14 розпізнає різні бактеріальні ліганди (ендотоксин) та ініціює запальну відповідь на них шляхом індукції експресії відповідних генів [344–345]. Після активації макрофагів mCD14 від'єднується від мембрани, виходить у циркуляцію і стає розчинним рецептором (sCD14), завданням якого є ініціація запалення в ендотеліальних та інших клітинах, які не мають мембранної форми CD14. Концентрацію sCD14-рецепторів визначали в плазмі крові методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи Soluble CD14 (Human) ELISA Kit Aviscera.

Пресепсин (ПСП) – специфічний фрагмент sCD14, що утворюється після фагоцитозу циркулюючих комплексів ендотоксин-sCD14, під час якого sCD14 розщеплюється [346–347]. ПСП визначали методом хемілюмінесценції, використовуючи імунні тест-системи PATHFAST-Presepsin, Mitsubishi Chemical Medicine Corporation.

Бактеріологічне дослідження проводили в усіх хворих на ГНП. Відбір матеріалу, культивування та ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили відповідно до діючих нормативних наказів. Антибіотикограми, виділених збудників вивчали методом дифузії в тверде живильне середовище за допомогою стандартних дисків відповідно до наказу МОЗ СРСР №250 від 13.12.75. Мікроорганізми ідентифікували за «Кратким определителем бактерий Берги» [348]. У тяжко хворих ідентифікацію мікроорганізмів та визначення їх чутливості до антибіотиків здійснювали за допомогою бактеріологічного аналізатора mini API фірми bioMerieux (Франція), який дає можливість ідентифікувати понад 800 видів мікроорганізмів: ентеробактерій, стрептококів, анаеробів, неферментуючих грамнегативних збудників, стафілококів, дріжджів і грибів, а також визначити антибіотикочутливість виділених бактерій та грибів до широкого спектра антибактеріальних препаратів і провести експертну інтерпретацію отриманих результатів.

Матеріалом для дослідження був вміст некротичних скупчень ПЗ, парапанкреатичної клітковини, відібраний під час операції або шляхом черезшкірної пункції під контролем УЗД, вміст дренажів, кров, тонкокишковий вміст, отриманий при ЕГДС, посіви ротоглотки, кров, сеча.

УЗД органів черевної порожнини вважали скринінговим методом. Дослідження проводили з використанням апарата “Aloka SSD-630” (Японія) в режимі реального часу. Апарат оснащений конвексним датчиком з частотою 3,5 МГц, лінійним датчиком з частотою 3,5 МГц, призначеним для черезшкірних маніпуляцій (пункції, лікувальне та діагностичне дренивання). УЗД здійснювали за загальноприйнятою методикою: суворо натще, після ферментної підготовки протягом 2–3 діб. Дослідження проводили в положенні хворого лежачи на спині чи на лівому боці. Вивчали стан печінки, жовчних проток, ПЗ, отримували дані про характер супутніх захворювань органів черевної порожнини. Ендоскопічне дослідження шлунка і ДПК, а також при труднощах диференційної діагностики – ЕРПХГ проводили з використанням дуоденоскопів з бічною оптикою IF-1T та IF-1T10 фірми

“Olympus” (Японія) за діаметра робочого каналу 1,7 мм, електронно-оптичного перетворювача “Telemax” (Угорщина). Дослідження проводили суворо натще, у положенні хворого лежачи на лівому боці, після попередньої анестезії задньої стінки глотки. Оглядали слизову оболонку шлунка та ДПК, зокрема увагу звертали на розміри і структуру великого сосочка ДПК. За наявності ознак біліарного панкреатиту дослідження доповнювали лікувальними маніпуляціями: ендоскопічною папілосфінктеротомією, літоекстракцією, супрапапілярною холедоходуоденостомією. Під час виконання ЕРПХГ як контрастну речовину використовували розчин з масовою часткою верографіну 76 % чи уротрасту 75 %.

Комп'ютерну рентгенотомографію проводили з використанням апарату “Somatom-CR” фірми «Siemens» (Німеччина). СКТ проводили на апараті Somatom Plus4 («Siemens», Німеччина). На плівках отримували зображення внутрішніх органів у поперечному зрізі з заданим інтервалом глибини зрізів.

Лапароскопічні дослідження проводили з використанням відеоендоскопічної апаратури та комплекту обладнання для ендоскопічних хірургічних операцій фірми «Karl-Storz-Endoskope» (Німеччина). До лапароскопічного набору включені: відеосистема з відеокамерою та монітором, освітлювач, електронний інсуфлятор, відсмоктувально-іригаційна система, електрокоагулятор, хірургічні інструменти. Під ендотрахеальним наркозом передню черевну стінку проколювали троакаром в ділянці верхньої точки Калька, через нього в черевну порожнину вводили лапароскоп. Послідовно оглядали очеревину, серозну оболонку шлунка та кишечника, великий сальник, органи малого таза. Основну увагу приділяли визначенню кількості та характеру випота, наявності вогнищ стеатонекрозу, огляду печінки, жовчного міхура, гепатодуоденальної зв'язки. Шляхом внутрішньоочеревинної пальпації кінчиком лапароскопа визначали консистенцію печінки, ступінь наповнення і тонус стінки жовчного міхура, стан сальникової сумки та ПЗ. Під час дослідження за локалізацією і характером випоту в черевній порожнині оцінювали характер та поширення

некрозу ПЗ, огляд заднього листка очеревини дозволяв зробити попередній висновок про поширення некротичних змін клітковини заочеревинного простору. Лікувальними завданнями лапароскопії були: видалення перитонеального ексудату, декомпресія клітковини заочеревинного простору, санація та дренування черевної порожнини.

2.4. Методи статистичного аналізу

У процесі роботи розраховували дискриптивну статистику для змінних: середні значення, стандартне відхилення, стандартну похибку середньої величини, 95 % довірчі межі, інтервал значень. Оцінювали відповідність числових змінних щодо правильного розподілу Гауса. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона (параметричний метод) та за Спірменом (непараметричний метод). Порівняння середніх значень змінних проводили з використанням t-критерію Стьюдента або U- критерію Манна-Уїтні, залежно від характеру змінних. Для порівняння середніх значень більше ніж двох змінних – використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Порівняння часток змінних здійснювали з використанням критерію χ^2 Пірсона. Для визначення специфічності та чутливості біологічних маркерів (ПСП, ПКТ, СРП і Іл-6) щодо прогнозування інфекційних ускладнень використовували ROC-аналіз з розрахунком площі, обмеженою ROC- кривою (AUC).

РОЗДІЛ 3

ПОРУШЕННЯ БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ ТА ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ ЇЇ ЗАХИСТУ

Важливе місце в патогенезі ГНП займають порушення бар'єрної функції кишечника. Приєпітеліальний шар, зокрема, глікопротеїн муцину разом з імуноглобуліном А та індигенними анаеробними бактеріями, які перебувають у безпосередньому адгезивному контакті з епітелієм кишки, створюють надійний бар'єр для патогенних бактерій. Нами проведені експериментальні дослідження для оцінки біохімічних і, пов'язаних з ними, мікробіологічних змін у приєпітеліальному шарі слизової оболонки та їх роль у бактеріальній транслокації при ГНП.

3.1. Біохімічні і морфологічні зміни пристінкового слизу та міжклітинного матриксу слизової оболонки кишечника при гострому експериментальному панкреатиті

У результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що ГНП панкреатит супроводжується активацією лізосомальних ферментів, підвищеною протеолітичною і колагенолітичною активністю (табл. 3.1). Через 6 год після індукції ГНП активність β -галактозидази, порівнюючи з тваринами контрольної групи, підвищилася вдвічі ($p < 0,05$), залишалася стабільно високою до закінчення експерименту і на 48 годину становила $5,73 \pm 0,011$ МО/г (контроль $3,48 \pm 0,008$ МО/г, $p < 0,02$). β -галактозидаза каталізує гідроліз галактозидів на моноцукри шляхом розщеплення глікозидного зв'язку. Субстратом для гідролізу слугують вуглеводи, що містять галактозу як один із фрагментів олігоцукрового ланцюга ГП. Навіть короткочасний хірургічний стрес (лапаротомія під загальною анестезією) в інтактних тварин супроводжується підвищенням концентрації сіалових кислот на 11,2 %, фукози – на 17,4 %, галактози – на 22,3 %.

Таблиця 3.1

**Активність лізосомальних ферментів, протеолітична і
колагенолітична активність у слизовій оболонці тонкої кишки при
гострому експериментальному панкреатиті M±m**

Етапи дослідження	β-галактозидаза, МО	N-ацетил-β-глюкозамінідаза, МО	Лізис азоальбуміну Е440/мл/год	Лізис азоказеїну Е440/мл/год	Лізис азоколу, Е440/мл/год
Контроль	3,48±0,008	1,16±0,006	0,625±0,09	0,523±0,029	0,1365±0,012
через 6 год	7,96±0,015*	4,30±0,01*	0,712±0,05	0,693±0,09	0,1605±0,022
через 12 год	6,66±0,014*	3,75±0,011*	0,725±0,07	0,639±0,03	0,1637±0,009
через 24 год	5,18±0,013*	3,14±0,013*	0,736±0,025	0,678±0,007	0,1560±0,019
через 48 год	5,73±0,011*	2,33±0,012*	0,748±0,017	0,688±0,011	0,1665±0,022
через 72 год	4,37±0,03	2,12±0,012	0,752±0,029	0,668±0,009	0,1766±0,019
через 96 год	3,54±0,021	2,27±0,012	0,776±0,015	0,773*±0,01	0,1688±0,015

* – p<0,02 відмінності достовірні, порівнюючи з контрольною групою

Через 6 год після індукції ГНП вміст сіалових кислот в муцині вірогідно (p<0,05) збільшувався на 36,2 %, через 12 год – на 38,56 % і лише через 48 год експерименту вміст їх вільної фракції зменшився і не відрізнявся (p>0,05) від показників тварин контрольної групи (табл. 3.2). Рівень фукози достовірно (p<0,01) перевищував у 2–3 рази відповідні величини здорових тварин, що свідчить про посилену деградацію фуко- і сіалопротеїнів.

Таблиця 3.2

**Вміст глікопротеїнів в муцині приепітеліального шару тонкої кишки
білих щурів при гострому експериментальному панкреатиті (M±m)**

Етапи дослідження	Концентрація білка, мг/г	Галактоза, мкмоль/г	Сіалові кислоти, мкмоль/г	Гексозаміни, мкмоль/г	Фукоза, мкмоль/мг
Контроль	13,12±0,19	51,6±0,76	30,6±0,67	101,4±6,7	15,3±0,7
6 год	9,12±0,29*	76,3±1,41*	41,7±0,57*	148,7±11,1*	36,7±0,9 [#]
12 год	6,31±0,12*	81,2±1,52*	42,4±2,67*	138±12,2*	45,8±1,2 [#]
24 год	6,22±0,19 [#]	90,9±2,11 [#]	40,6±1,36*	136±9,3*	46,0±0,09 [#]
48 год	6,52±0,15 [#]	93,3±1,76 [#]	33,8±2,67	123±7,2*	45,3±1,2 [#]
72 год	5,17±0,24 [#]	94,8±2,05*	34,3±1,21	126,5±6,7	46,3±1,1 [#]
96 год	5,91±0,22 [#]	88,4±1,54*	37,9±1,2*	127,1±5,4	38,2±0,9*

Примітка. * – p<0,05, ** – p<0,01 – відмінності достовірні, порівнюючи з контрольною групою

Подібні зміни спостерігалися із другим важливим компонентом глікопротеїнів – галактозою. Концентрація вільної, не зв'язаної з білком, галактози через 6 год після індукції ГНП збільшилася на 48 %, через 12 год – на 76 % і на такому рівні утримувалася до закінчення експерименту.

При індукції ГНП вірогідно ($p < 0,01$) у 3,7 рази підвищується також і активність N-ацетил- β -глюкозамінідази, яка розщеплює глікозидні і амінокислотні зв'язки, що утворені N-ацетилгалактозоаміном і гідроксильними групами серіну або проліну. Активність ферменту залишалася стабільно високою під час експерименту і на 96 год становила в середньому $2,27 \pm 0,012$ МО/г (контроль $1,16 \pm 0,006$, $p < 0,01$). При ферментативному гідролізі концентрація незв'язаних з білком гексозамінів, до складу яких входять N-ацетилглюкозоамін і N-ацетилгалактозоамін, підвищувалася на 46,2% ($p < 0,02$) і залишалася на високому рівні впродовж експерименту, що відображало підвищений катаболізм ГП під дією активованих лізосомальних ферментів. Внаслідок активації необмеженого локального протеолізу (табл. 3.1) концентрація білка в муцині знизилася через 12 год до $6,31 \pm 0,12$ мг/г і становила лише $5,91 \pm 0,22$ мг/г на 96 год спостереження (контроль $13,12 \pm 0,19$ мг/г, $p < 0,02$).

У ранню фазу гострого панкреатиту порушується якісний та кількісний склад вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, передусім глікопротеїнів. Через 6 год від початку експерименту вміст галактози, сіалових кислот, гексозамінів і фукози у міжклітинному матриксі невірогідно ($p > 0,05$) зменшився, відповідно, на 14, 15,3, 21,7 і 12,1 %. Більш значні і вірогідні ($p < 0,05$) зміни спостерігалися на 12 і 24 години експерименту – зменшення концентрації вуглеводнів на 17,5; 31,3; 32,2 і 25 %, відповідно. Через 72 і 96 години від початку експерименту відзначали екстравазацію рідини і накопичення в позаклітинному матриксі білків гостої фази запалення, до складу яких входять від 29 до 40 % моноцукрів. Водночас, порівнюючи з показниками контрольної групи, вміст глікопротеїнів

невірогідно ($p > 0,05$) збільшується, зокрема галактози на 14,7 % і гексозамінів на 15,47 % (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Склад позаклітинного матриксу слизової оболонки тонкої кишки при гострому експериментальному панкреатиті, ($M \pm m$)

Етапи дослідження	Галактоза мкмоль/г	Сіалові кислоти мкмоль/г	Гексозаміни мкмоль/г	Фукоза мкмоль/г	Гексуронові кислоти, мкмоль/г	Окси-пролін мкмоль/г
Контроль	25,8±0,36	9,8±0,09	33,6±0,34	11,6±0,14	26,3±0,24	19,1±0,33
6 год	22,2±0,65	8,3±0,12	26,3±0,81*	10,2±0,27	23,7±0,41	18,4±0,65
12 год	21,3±0,71*	6,7±0,18*	22,7±1,12*	9,2±0,31*	20,9±0,53	17,9±0,76
24 год	22,1±0,65*	6,1±0,21*	26,4±1,16*	8,7±0,44*	19,3±0,82	17,8±0,59
48 год	24,9±0,58	7,9±0,19	29,1±0,87	8,1±0,33*	18,6±0,92*	17,4±0,65
72 год	26,9±0,64	8,6±0,17	34,3±0,75	7,6±0,35*	18,1±0,52*	16,4±0,42*
96 год	29,6±0,43	11,3±0,13	38,8±0,68	7,4±0,41*	18,2±0,37*	15,1±0,37*

Примітка. * – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з контрольною групою

Поряд із цим, деградація фукопротеїнів була більш виражена і навіть на 96 годину вміст фукози в тканинах становив лише 67 % ($p < 0,05$) показника контрольної групи. У позаклітинному матриксі зменшувався також вміст глікозаміногліканів, моносахаридними компонентами яких є гексуронові кислоти. Концентрація гексуронових кислот через 6 год експерименту зменшилася на 10 %, через 24 год на 29,3 % ($p < 0,05$) і на такому рівні утримувалася до закінчення експерименту. Глікозаміноглікани у поєднанні з білками і колагеном створюють основу сполучної тканини міжклітинного матриксу. Суттєве посилення локальної колагенолітичної активності (табл. 3.3) у тварин із ГНП супроводжувалася підвищенням катаболізму колагену, про що свідчить зменшення вмісту оксипроліну. Через 6 годин експерименту концентрація оксипроліну зменшилася на 10,8 %, прогресивно падала і на 96 годину становила лише 15,1±0,37 мкмоль/г (контроль 19,1±0,33 мкмоль/г, $p < 0,02$). При ферментативному гідролізі змінювався не

лише біохімічний склад ГП, але і ступінь глікозування. Через 6 год після індукції ГНП вміст всіх моноцукрів зменшується, змінюється структура олігоцукрових ланцюгів, переважно за рахунок деградації гексозамінів, а ступінь глікозування становив лише $67,8 \pm 0,69$ мкмоль/г, що вірогідно на 16,1 % ($p < 0,02$) нижче відповідного показника контрольної групи. Під впливом лізосомальних ферментів надалі відзначали суттєве посилення процесів деградації фуко- та сіалоглікопротеїнів (табл. 3.2). У структурі глікопротеїнів зменшувався вміст переважно сіалових кислот і фукози, які займають кінцеве положення в олігоцукровому ланцюгу: на 24 год експерименту вміст сіалових кислот зменшився до $6,1 \pm 0,21$ мкмоль/г (контроль – $9,8 \pm 0,09$ мкмоль/г, $p < 0,01$), а вміст фукози на 96 год становив лише $7,4 \pm 0,41$ мкмоль/г (контроль $11,6 \pm 0,14$ мкмоль/г, $p < 0,01$). Підвищувався вміст галактози до $29,6 \pm 0,64$ мкмоль/г (контроль $25,8 \pm 0,36$ мкмоль/г, $p < 0,01$). Відповідно до активності лізосомальних ферментів падав і ступінь глікозування, зокрема в ранню фазу ГНП: через 6 год експерименту знизився на 16,1 %, через 12 год – на 25,9 %, через 24 год – на 21,98 % ($p < 0,01$), через 48 год – на 13,6 % ($p < 0,05$).

Аналіз результатів проведених нами досліджень свідчить, що при ГНП під дією активованих лізосомальних ферментів відбуваються суттєві зміни в структурі і кількісному складі вуглеводно-білкових компонентів приепітеліальної біоплівки та слизової оболонки ТК, які забезпечують потенційні зв'язки автохтонної індигенної мікрофлори з епітелієм кишечника.

3.2. Перекисне окиснення ліпідів і стан антиоксидантного захисту тонкої кишки при гострому експериментальному панкреатиті

Проведені експериментальні дослідження значення оксидантного стресу в розвитку порушень бар'єрної функції ТК при ГНП виявило наступні зміни. Індукція ГНП супроводжується надмірним утворенням активних форм кисню (АФК), неконтрольованою активацією вільнорадикального окиснення

мембранних фосфоліпідів (ПОЛ), що проявлялося підвищенням вмісту в тканинах слизової оболонки кишечника як проміжних (дієнових кон'югатів), так і кінцевих (малоновий діальдегід) продуктів ПОЛ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники прооксидантної й антиоксидантної систем тканин тонкої кишки тварин із гострим експериментальним панкреатитом (M±m)

Етапи дослідження	МД мкмоль/г	ДК мкмоль/г	КТ мкмоль/хв/ мг білка	ВГ мкмоль/г	СОД од/хв/мг білка
Контроль	5,61±0,41	8,13±0,91	542±11,4	2,62±0,12	29,6±1,43
6 год	7,61±0,42*	10,54±0,31	305±31,4*	1,93±0,11*	66,8±2,24
12 год	7,22±0,72	10,95±0,44	302±28,8*	1,86±0,14*	41,3±2,12
24 год	8,32±0,62*	9,62±0,36	263±14,7*	1,43±0,12*	37,5±1,31
48 год	9,63±0,16*	10,44±0,48	220±32,4 [#]	1,46±0,09*	36,8±3,27
72 год	9,56±0,16*	9,94±0,48	250±34 [#]	1,55±0,10*	29,8±1,44
96 год	10,22±0,16*	11,44±0,48	232±44 [#]	1,12±0,11*	32,8±3,33

Примітка. МД – малоновий діальдегід; ДК – діє нові конюгати; КТ – каталаза; СОД – супероксидесмутаза; ВГ – відновлений глутатіон; * p<0,05, ** p<0,01 відмінності достовірні, порівнюючи з контрольною групою

Через 6 годин після індукції ГНП вміст малонового альдегіду підвищився на 35,6 % (p<0,05), через 24 години на 48,3 % (p<0,02) і залишався стабільно високим на 96 годину експерименту (10,22±0,16 мкмоль/г, контроль 5,61±0,41 мкмоль/г, p<0,01).

Подібні зміни відбувалися із проміжними активними радикалами ПОЛ – дієновими кон'югантами. Порівнюючи з контрольною групою, через 6 год показник дієнових кон'югант підвищувався на 29,3 % і утримувався на такому рівні до закінчення експерименту. Інактивація АФК і проміжних продуктів ПОЛ у тканинах ТК здійснювалася системою антиоксидантного захисту, що включає супероксиддисмутазу, каталазу і систему глутатіону.

Супероксиддисмутаза, що локалізуються в цитозолі і мітохондріях клітини, перетворює супероксидні аніони в пероксид водню і створює першу лінію антиоксидантного захисту. Активність супероксиддисмутази в тканинах ТК здорових тварин становила $29,6 \pm 1,43$ од. хв/мг білка (табл. 3.5). Через 6 год після індукції ГНП за наявності активних форм кисню в клітинах активність ферменту підвищується вдвічі до $66,8 \pm 2,24$ од. хв/мг білка ($p < 0,02$), залишалася стабільно високою через 12 год і 24 год, і на кінець експерименту активність падала практично до показника контрольної групи ($32,8 \pm 3,33$ од/хв/мг білка, контроль $29,6 \pm 1,43$ од/хв/мг білка, $p > 0,05$). Активність каталази в тварин контрольної групи становила $542 \pm 11,4$ мкмоль/хв/мг білка. При інактивації пероксиду водню у тварин дослідної групи її активність прогресивно зменшувалася: через 6 год експерименту на 43,8 %, через 12 год на 44,3 % і на кінець експерименту була у 2,4 рази нижчою за показник контрольної групи. Інактивація продуктів ПОЛ у тканинах ТК здійснювалася переважно глутатіон-залежним відновленням ліпопероксидів і пероксиду водню. Реакція каталізується глутатіонпероксидазою з утворенням окисненої форми глутатіону (GSSG), спиртів і води. Фермент каталізує відновлення пероксидів за допомогою відновленого глутатіону. Концентрація останнього в порожнині ТК (хімусі) становила $171 \pm 3,9$ мкмоль/л, у тканинах ТК – лише $2,62 \pm 0,12$ мкмоль/г. При ГНП запаси відновленого глутатіону в тканинах ТК прогресивно падають і на 9 годину експерименту його вміст становив 43,13 % від показника КГ.

У фізіологічних умовах транспорт води (поглинання води) із просвіту кишечника здійснюється трансклітинно або параклітинно через міжклітинні щільні контакти за рахунок осмотичного градієнту, що утворюється і постійно підтримується іонними насосами, наприклад Na^+ , K^+ -АТФазою. Щільні контакти блокують переміщення макромолекул, рідини та іонів між клітинами, забезпечуючи у такий спосіб бар'єрну функцію епітелію і регуляцію транспорту речовин через епітеліальний пласт. При ГНП порушується структура і функція щільних контактів, що супроводжується

підвищеною парацелюлярною проникністю для води і великих молекул, про що свідчить збільшення відношення екскреції лактулози/маніту (табл. 3.6). Через 6 год після індукції ГЕП відношення лактулози/маніту підвищувалося у 2,4 рази, порівнюючи з контрольною групою, через 24 год – у 5,2 рази і залишалося вірогідно високим ($0,0535 \pm 0,0043$ проти $0,0146 \pm 0,005$, $p < 0,05$) на 96 год експерименту.

Таблиця 3.6

Вплив гострого експериментального панкреатиту на проникність слизової оболонки тонкої кишки білих щурів ($M \pm m$)

Етапи дослідження	Гематокрит, л/л	Відношення екскреції лактулоза/маніт	Індекс набряку, бали	Асцит, Мл
Контроль	$0,47 \pm 0,03$	$0,0146 \pm 0,005$	0	0
6 годин	$0,54 \pm 0,02$	$0,0346 \pm 0,0035^*$	$2,1 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,2$
12 годин	$0,61 \pm 0,04^*$	$0,0587 \pm 0,0038^*$	$2,8 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,3$
24 години	$0,60 \pm 0,02^*$	$0,0768 \pm 0,0032^*$	$2,8 \pm 0,3$	$7,4 \pm 0,5$
48 годин	$0,56 \pm 0,03$	$0,0633 \pm 0,0044^*$	$2,9 \pm 0,11$	$7,7 \pm 0,44^\#$
72 годин	$0,52 \pm 0,04$	$0,0585 \pm 0,0038^*$	$3,1 \pm 0,12$	$7,9 \pm 0,34^\#$
96 годин	$0,54 \pm 0,034$	$0,0535 \pm 0,0043^*$	$3,2 \pm 0,13$	$8,2 \pm 0,47^\#$

Примітка. * – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з показниками, отриманими через 6 годин експерименту.

При лапаротомії в експериментальних тварин виявлялася значно потовщена стінка ТК, зокрема пристінковий слизовий шар, який легко відшаровувався у просвіт кишки. На деяких ділянках ТК відзначали втрату цілісності слизової оболонки за типом виразкового дефекту. У просвіті ТК і, зокрема, у ЧП збільшувалася кількість рідини. Через 96 год експерименту морфологічні зміни були більш значними: стінка ТК набрякла, потовщена і ригідна, індекс набряку досягав максимального значення ($3,2 \pm 0,13$ балів), збільшувався асцит ($8,2 \pm 0,47$ мл), залишався високим Гт, що відображало екстравазацію рідини в позаклітинний простір й надалі.

Таким чином, надмірна активація ПОЛ у тварин з ГНП зумовлює швидке зменшення запасів антиоксидантів, зокрема відновленого глутатіону, що призводить до ушкодження клітинних мембран ентероцитів, набряку клітин, органел і їх руйнування, підвищеної проникності для рідини і великих молекул.

3.3. Вплив внутрішньочеревної гіпертензії на морфологічні зміни підшлункової залози, структуру і проникність кишкового бар'єра при гострому експериментальному панкреатиті

Внутрішньочеревна гіпертензія виступає несприятливим чинником перебігу ГНП. Нами проведені експериментальні дослідження її значення в розвитку порушень бар'єрної функції кишечника при гострому панкреатиті. При лапаротомії у тварин із набряковою формою гострого панкреатиту (I група) відзначали гіперемію і набряк ПЗ, помірний набряк стінки ТК і незначну кількість (до 1,5 мл) світлої рідини в черевній порожнині (табл. 3.7). ВЧТ перебував у межах від 0 до 5 мм рт. ст., що практично відповідав показникам контрольної групи. Підвищення ВЧТ до 12 мм рт. ст. (II група) практично не впливали на загальний стан експериментальних тварин, але морфологічні зміни у тканинах були більш значними: внаслідок набряку збільшувався простір між часточками ПЗ, виявляли ацинарний розрив, відзначали перидуктальну інфільтрацію і незначні осередкові крововиливи. Макроскопічно у тканинах ПЗ виявляли поодинокі осередки жирового некрозу. Підвищувалася активність амілази крові у два рази, що свідчить про прогресування запального процесу в ПЗ. Значно потовщувалася стінка ТК. У просвіті ТК і, зокрема, у черевній порожнині збільшувалася кількість рідини. Загальний стан тварин значно погіршився при ВЧТ 20 мм рт. ст. і, зокрема, при 25 мм рт. ст. У 3 із 7 тварин IV групи виявили ознаки шоку, або синдрому абдомінальної компресії, що проявлялися блідістю і ціанозом слизових оболонок, частим, поверхневим і аритмічним диханням,

розширенням зіниць. Летальність до 12 години експерименту в даній групі тварин становила 28,57 %.

У порожнині кишки і вільній черевній порожнині накопичується велика кількість рідини. Стінка ТК набрякла, потовщена і ригідна, виявляються множинні крововиливи і виразкові дефекти слизової оболонки.

Таблиця 3.7

Макроскопічні та мікроскопічні зміни тканин підшлункової залози і тонкої кишки при внутрішньочеребній гіпертензії у тварин з експериментальним гострим панкреатитом (M±m)

Показник	Групи тварин, ВЧТ				
	Контрольна	I 5 мм рт. ст.	II 12 мм рт. ст.	III 20 мм рт. ст.	IV 25 мм рт. ст.
Тканини підшлункової залози, макроскопічні ознаки					
Набряк, бали	0	1,7±0,1	2,1±0,2	2,6±0,3	2,8±0,2*
Жировий некроз, бали	0	0	0,7±0,2	1,7±0,2	2,6±0,3*
Геморагії, бали	0	0	0,7±0,2	1,7±0,2	2,7±0,3*
Геморагії, бали	0	0	0,7±0,2	1,7±0,2	2,7±0,3*
Тканини підшлункової залози, мікроскопічні ознаки					
Набряк, бали	0	1,2±0,1	2,3±0,2	2,6±0,3	2,7±0,2*
Судинні зміни, бали	0	0	0,5±0,2	1,3±0,2	1,6±0,3*
Ознаки запалення, бали	0	0,2±0,1	0,5±0,2	0,7±0,1	0,9±0,3*
Ацинарний некроз, бали	0	0,5±0,2	1,3±0,3	1,6±0,1	1,8±0,3*
Тканини тонкої кишки, макро- і мікроскопічні зміни					
Набряк, бали	0	1,2±0,1	2,3±0,2	2,8±0,3	2,9±0,1*
Геморагії, бали	0	0	0,5±0,2	1,3±0,2	1,6±0,3*
Виразкування, бали	0	0	0,5±0,2	0,7±0,1	1,9±0,2*
Асцит, мл	0	1,5±0,6	4,3±0,3	6,6±0,4	8,8±0,7**

Примітка. *p<0,05 – відмінності достовірні, порівнюючи з показниками I або II груп.

Підвищується активність анаеробного метаболізму, передусім глюкози, і накопичення в тканинах молочної кислоти та розвитку метаболічного ацидозу. У тварин контрольної групи вміст молочної кислоти в тканинах ТК становив $4,34 \pm 0,26$ мкмоль/г і підвищувався до $5,76 \pm 0,62$ мкмоль/г через 6 год після індукції гострого панкреатиту в тварин I групи ($p > 0,05$). При ВЧТ 15 мм рт. ст. концентрація молочної кислоти майже вдвічі ($p < 0,05$) перевищувала показники контрольної групи і становила 8,12 мкмоль/г, що свідчило про розвиток тканинної гіпоксії. Надалі ішемія тканин ТК наростала і концентрація лактату в тварин III і IV груп підвищувалася, відповідно, до $11,36 \pm 0,66$ і $15,64 \pm 0,58$ мкмоль/г. Макроскопічно виявляли множинні осередки жирового некрозу ПЗ у вигляді блідо-жовтих плям різного розміру, які розповсюджувалися на ділянку сальника і парапанкреатичну клітковину, а також дифузні крововиливи в паренхіму залози.

У тварин контрольної групи при бактеріологічному дослідженні портальної і системної крові, тканин ПЗ, мезентеріальних лімфатичних вузлів та черевної порожнини мікроорганізми не виділялися (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Вплив внутрішньочеревної гіпертензії на бактеріальну транслокацію при гострому експериментальному панкреатиті

Середовище	Групи дослідних тварин, ВЧТ в мм рт. ст.				
	Конт- рольна (n=7)	I 5 мм рт ст. (n=7)	II 15 мм рт ст. (n=7)	III 20 мм рт ст. (n=7)	IV 25 мм рт ст. (n=7)
Мезентеріальні лімфовузли, п (%)	0	1(14,3)	2(28,6)	4(57,2)	7(100)
Ворітна вена, п (%)	0	0	1(14,3)	2(28,6)	5(71,4)
Очеревинна порожнина, п(%)	0	1(14,3)	1(14,3)	2(28,6)	3(42,8)
Нижня порожниста вена, п(%)	0	0	0	1(14,3)	2(28,6)
Печінка, п (%)	0	0	0	2(28,6)	3(42,8)
Підшлункова залоза, п (%)	0	0	2(28,6)	4(57,2)	7(100)

Примітка.* – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з контрольною групою

У тварин I групи з набряковою формою гострого панкреатиту виділяли *E.coli* у вигляді монокультури із регіональних мезентеріальних лімфовузлів і ексудату черевної порожнини. При підвищенні ВЧТ до 15 мм рт. ст. у тварин II групи *E.coli* в асоціації з *Enterobacter* spp. мігрують із ТК у мезентеріальні лімфатичні вузли, черевну порожнину і тканини ПЗ. Бактеріальна транслокація прогресивно збільшується при підвищенні ВЧТ і досягає 100 % у лімфатичні вузли та тканини ПЗ у тварин IV групи. Розширюється спектр мікрофлори, яка заселяє обстежені біотопи, в основному за рахунок грамнегативних ентеробактерій (*E. tarda*, *P. mirabilis*).

Нами запропонований спосіб (Патент України № 69016 від 25.04.2012 р. і Патент України № 94339 від 10.04.2014 р.), що забезпечує неінвазивну, об'єктивну, просту і динамічну оцінку внутрішньочеревного тиску по кількісному зменшенню або збільшенню податливості передньої стінки черевної порожнини. Цей результат досягається за рахунок того, що на обмежену ділянку передньої стінки черевної порожнини діє сила (F), яка перевищує ВЧТ, і під дією якої виникає поглиблення (d) в черевній стінці на певну величину (N mm). При стандартній величині (N mm) поглиблення черевної стінки (d), сила (F) відповідає ВЧТ. Прилад, що заявляється як корисна модель винаходу для вимірювання внутрішньочеревного тиску, містить (рис. 3.1) пристрій для тиску на черевну стінку (1), що розмішений в прозорому корпусі округлої форми діаметром 80 мм (2), верхня стінка пристрою сполучається через трійник (3) з анероїдним манометром (4), клапаном (5) і створювачем тиску (6), у центрі нижньої стінки пристрою розміщений шток (7) для тиску на черевну стінку висотою 10 мм, наконечник штоку сформований у вигляді людського пальця – напівсфери, діаметром 18 мм і площею 5 см².

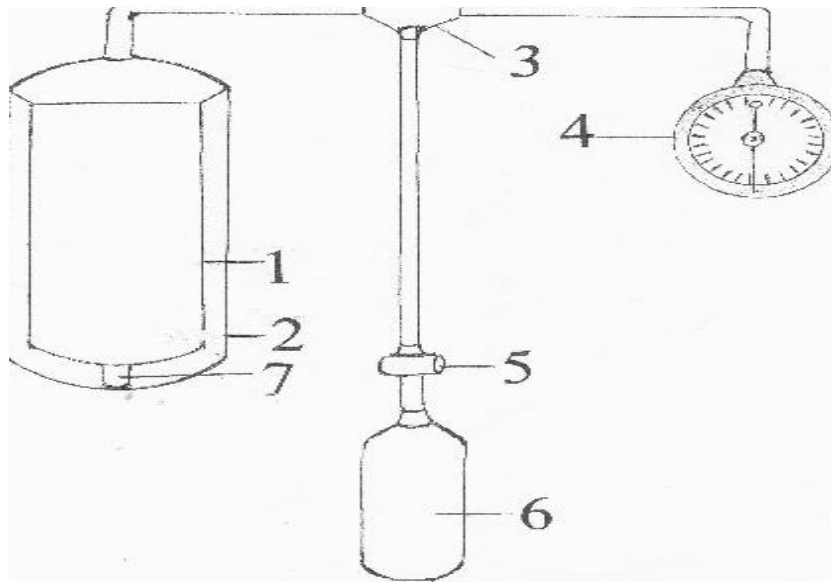


Рис. 3.1. Схема пристрою для визначення внутрішньочеревного тиску.

Спосіб, що заявляється як корисна модель, здійснюється так. Пацієнт лежить на спині, максимально розслаблений. Корпус апарата притискають нижньою частиною до передньої стінки черевної порожнини на два поперечних пальця вище пупка, зліва. Резиновою грушою нагнітають повітря в пристрій для тиску на черевну порожнину, водночас контролюють, щоб шток пристрою повністю заглибився в черевну стінку на 10 мм. При заглибленні штоку в черевну стінку стрілка манометра відхиляється на відповідний кут, що виражений на шкалі в мм рт. ст. внутрішньочеревного тиску.

Відомі апарати і прилади для прямого і непрямого вимірювання тиску в черевній порожнині. Перші використовуються лише під час операцій або лапароскопії. Другі – інвазивно, після введення їх у порожнисті органи (шлунок, пряму кишку, нижню порожнисту вену, сечовий міхур), податливі стінки яких слугують при певних умовах пасивним передавачем ВЧТ. До недоліків їх використання належать: тяжкість контролю за розміщенням балона в шлунку або в прямій кишці, ненадійне і неточне вимірювання тиску при втраті еластичних властивостей органів, при безпосередній травмі і стисненні гематомами, запальними процесами. Часті вимірювання тиску в порожнистих органах для моніторингу ВЧТ у хворих, які перебувають у

критичному стані, несуть загрозу бактеріальної контамінації і розвитку сепсису.

Перевага способу перед відомими: простота кількісного виміру ВЧТ, що не обтяжує пацієнта, відсутність загрози інфікування внутрішнього середовища організму, точність виміру, можливість багаторазового вимірювання ВЧТ для моніторингу середнім медичним персоналом.

Таким чином, внутрішньочеревна гіпертензія несприятливо впливає на перебіг експериментального гострого панкреатиту. При внутрішньочеревному тиску 15 мм рт. ст. настає ішемія слизової оболонки тонкої кишки, а при підвищенні тиску до 20–25 мм рт. ст. розвивається панкреонекроз, порушується бар'єрна функція тонкої кишки, що проявляється посиленою бактеріальною транслокацією.

3.4. Зміни пристінкової мікрофлори тонкої і товстої кишки при гострому експериментальному панкреатиті

В інтактних тварин (контрольна група) мікрофлора приепітеліального шару дистального відділу ТК представлена переважно грампозитивними аспорогенними анаеробними бактеріями (біфідобактерії, лактобактерії, бактероїди), які становлять майже 95 % мікробної популяції, і в значно меншій кількості (табл. 3.9) – аеробними і факультативними бактеріями (кишкова паличка, ентерококи, стафілококи та інші).

Відзначена «пошаровість» розселення різних видів бактерій по вертикалі, що зумовлено особливістю цієї ділянки: у безпосередньому адгезивному контакті з епітелієм перебувають чисті анаероби (біфідум бактерії, бактероїди), далі містяться факультативні анаероби, потім – аероби. Індукція ГНП супроводжується елімінацією зі слизової оболонки ТК індигенної анаеробної мікрофлори.

Уже через 24 години від початку експерименту популяційний рівень біфідобактерій знизився на 7,8 %, лактобактерій – на 8,7 % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.9

Видовий склад та популяційний рівень (lg КУО/г) мікрофлори слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки експериментальних тварин з гострим деструктивним панкреатитом (M±m)

Виділені мікроорганізми	Термін спостереження, години							
	Контрольна група		24		48		72	
		lg КУО/г		lg КУО/г		lg КУО/г		lg КУО/г
Біфідобактерії	10	6,51±0,11	5	6,37±0,15	4	5,39±0,11	3	5,01±0,09
Лактобактерії	10	6,77±0,33	6	6,17±0,38	5	5,11±0,09	4	4,34±0,11
Бактероїди	10	5,27±0,37	6	5,78±0,05	6	5,75±0,15	6	5,89±0,07
Клостридії	–	–	–	–	2	2,95±0,10	4	3,68±0,17
Ешерихії	6	4,11±0,17	6	4,54±0,11	5	4,71±0,12	5	4,82±0,08
Едварсієли	–	–	–	–	2	2,46±0,09	2	3,79±0,12
Клебсієли	–	–	–	–	2	2,39±0,12	3	3,86±0,15
Протеї	–	–	–	–	1	2,19±0,13	5	4,01±0,15
Ентерококи	5	6,31±0,21	5	5,47±0,14	4	5,11±0,13	3	4,01±0,15
Стафілококи	–	–	–	–	1	2,41	3	3,83±0,12

Примітка. К – контрольна група тварин; І – мікрофлора товстої кишки тварин з гострим експериментальним панкреатитом; ІІ – мікрофлора дистального відділу тонкої кишки тварин з гострим експериментальним панкреатитом.

Надалі вміст індигенної мікрофлори прогресивно падав і на 72-гу годину становив для біфідобактерій лише 75 %, для лактобактерій – 64 % ($p < 0,01$) показника контрольної групи тварин, практично у три рази знизилася частота виявлення даної мікрофлори.

Через 48 годин і до закінчення експерименту із слизової болонки ободової і тонкої кишки практично не виділялися еубактерії. Після другої

добу експерименту приепітеліальний шар слизу ТК активно заселяють невластиві даному біотопу клостридії, пептококи, превотели, стафілококи, а також патогенні (ентеротоксигенні ешерихії) та умовно патогенні (едварсієли, протейі, клебсієли) ентеробактерії на високому ПР (3,07–5,39 Іг КУО/г), що дає даній мікрофлорі можливість подолати кишковий бар'єр тонкої і товстої кишки і здійснювати транслокацію у внутрішнє середовище організму.

Таблиця 3.10

Популяційний рівень мікрофлори мезентеріальних лімфовузлів і підшлункової залози при гострому панкреатиті, Іг КУО/г (М+m)

Виділені мікроорганізми		Терміни спостереження					
		Лімфовузли			Підшлункова залоза		
		24 год	48 год	72 год	24 год	48 год	72 год
<i>E. coli</i>	N	3	3	4	1	2	2
	ПР	3,12±0,11	3,78±0,14	-4,21±0,11	2,85	3,44±0,30*	4,98±0,03
<i>S. epidermidis</i>	N	–	1	–	–	1	–
	ПР	–	3,22	–		3,12	–
<i>K. pneumonia</i>	N	–	1	3	1	2	3
	ПР	–	3,81	4,21±0,12	2,85	3,44±0,30*	4,98±0,03
<i>E. tarda</i>	N	–	1	3	–	–	3
	ПР	–	4,02	4,34±0,11			4,82±0,16*
<i>P. mirabilis</i>	N	–	1	–		1	1
	ПР	–	3,22	–		3,54	5,13
<i>E. fecalis</i>	N					–	1
	ПР	–	–	–	–	–	4,55

Примітка. ПР – популяційний рівень; N– частота виявлення.

Через 24 годин після індукції ГНП *E.coli* і *P. mirabilis* проникають у мезентеріальні лімфовузли, після 48 години *E. coli* і *S. epidermidis* виділялися з портальної крові, тканин підшлункової залози, очеревинної порожнини. У

більш пізній термін (>72 годин) спектр мікрофлори розширюється за рахунок патогенних штамів ешеріхій, *S. aureus*, *K. pneumonia*, *E. tarda*.

При ГНП порушується колонізаційна резистентність кишкового тракту за рахунок елімінації автохтонної мікрофлори з слизової оболонки ТК і колонізації її патогенними та умовно патогенними грамнегативними бактеріями, що сприяє їх міграції у внутрішнє середовище організму.

3.5. Медикаментозна корекція кишкового бар'єра у тварин із гострим експериментальним панкреатитом

Проведені нами дослідження засвідчили, що в процесі перебігу ГНП відбувається деградація структурних компонентів слизової оболонки кишкового тракту під дією активованих лізосомальних ферментів та активних форм кисню, її колонізація умовнопатогенними та патогенними ентеробактеріями, що супроводжується зменшенням її бар'єрних властивостей щодо мікроорганізмів та їх токсинів. Усунення цих ключових патогенетичних чинників може сприяти корекції бар'єрної функції кишкового тракту та зменшити прояви кишкової недостатності при ГНП.

3.5.1. Ефективність використання стабілізатора лізосомальних мембран L-лізіну есценату для корекції порушень проникності слизової оболонки кишкового тракту при гострому некротичному панкреатиті

Отримані дані про патогенетичне значення підвищення активності лізосомальних ферментів у деградації глікопротеїнів слизової оболонки ТК зумовили необхідність проведення експериментальних досліджень можливості використання стабілізатора лізосомальних мембран L-лізіну есцената при ГНП.

Після введення L-лізіну есцената двічі на добу активність β -галактозидази у дослідних тваринах через 6 год експерименту знижувалася, порівнюючи з тваринами I групи, на 29,6 % ($p < 0,05$), через 24 год – на 49 % ($p < 0,02$) і на 48 год активність практично не відрізнялася від

активності ферменту тварин контрольної групи ($3,55 \pm 0,012$ МО/мл проти $3,48 \pm 0,008$ МО/мл, $p > 0,05$, табл. 3.11). Активність N-ацетил- β -глюкозамінідази знижувалася більш суттєво вже на початку експерименту: через 6 год після введення L-лізіну есценату активність ферменту знизилася практично вдвічі ($p < 0,01$), порівнюючи з тваринами I групи, через 12 год – на 27,62 % і через 24 год – на 29 % і на 48 год активність ферменту відповідала здоровим тваринам.

Таблиця 3.11

Вплив L-лізіну есцената на активність лізосомальних ферментів в приєпітеліальному шарі і тканинах тонкої кишки при гострому експериментальному панкреатиті, $M \pm m$

Показник	β -галактозίδαза, МО		N-ацетил- β -глюкозамінідаза, МО	
Контроль	3,48 \pm 0,008		1,16 \pm 0,006	
Групи тварин	I	II	I	II
Етапи дослідження				
через 12 год	6,66 \pm 0,014*	3,62 \pm 0,015**	3,75 \pm 0,011*	2,73 \pm 0,01**
через 24 год	5,48 \pm 0,013*	3,79 \pm 0,013**	3,14 \pm 0,013*	2,23 \pm 0,012**
через 48 год	5,43 \pm 0,017*	3,55 \pm 0,012**	3,37 \pm 0,022*	1,49 \pm 0,014**
через 72 год	5,13 \pm 0,011	3,54 \pm 0,012	3,55 \pm 0,024*	1,23 \pm 0,021**
через 96 год	3,73 \pm 0,011	3,15 \pm 0,012	2,48 \pm 0,017	1,41 \pm 0,013

Примітка. I – тварини з гострим експериментальним панкреатитом; II – тварини з гострим експериментальним панкреатитом, яким вводився L-лізіну есценат; * – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з показником контрольної групи; ** – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з показниками тварин I групи.

Через 6 год після введення L-лізіну есценату дослідним тваринам II групи концентрація вільної, не зв'язаної з білком, галактози в муцині вірогідно ($p < 0,05$) знизилася на 21,4 %, через 12 год – на 15,03 % і через 24 год – на 19,9 %, порівнюючи з дослідними тваринами I групи (табл. 3.12).

Подібним чином змінювалася концентрація сіалових кислот і фукози, що входять до складу фуко- і сіалопротеїнів муцину приепітеліального шару ТК, і на 96-ту годину вміст моноцукрів у муцині практично не відрізнявся від показників контрольної групи. Уведення L-лізіну есценату дослідним тваринам з ГНП запобігає деградації глікопротеїнів муцину приепітеліального шару за рахунок пригнічення активності лізосомальних ферментів, про що свідчить наявність кореляційного зв'язку ($r=0,672$, $p<0,05$)

Таблиця 3.12

Вплив L-лізіна есценату на вміст не зв'язаних з білком глікопротеїнів в муцині тонкої кишки білих щурів при гострому експериментальному панкреатиті ($M\pm m$)

Показник	Галактоза, мкмоль/г		Сіалові кислоти, мкмоль/г		Гексозаміни, мкмоль/г		Фукоза, мкмоль/мг	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Контрольна група	51,6±0,76		30,6±0,67		101,4±6,7		15,3±0,7	
Через 6 Годин	76,3±1,41*	60,1±1,12 ^{\$}	41,7±0,57*	32,4±1,5 ^{\$}	148,7±11,1*	120±9	36,7±0,9*	27,5±1,1 ^{\$}
Через 12 Годин	81,2±1,52*	69,2±1,24 ^{\$}	42,4±2,67*	35,0±1,1 ^{\$}	138±12,2*	111±8	45,8±1,2*	36,0±1,2 ^{\$}
Через 24 години	90,9±2,11*	73,1±1,63 ^{\$}	40,6±1,36*	29,8±4,3 ^{\$}	136±9,3*	127±6,3	46,0±0,9*	31,9±0,8 ^{\$}
Через 48 годин	93,3±1,76*	68,4±1,96 ^{\$}	33,8±2,67	29,0±3,3	123±7,2*	108±6	45,3±1,2*	24,5±1,8 ^{\$}
Через 78 годин	94,8±2,05*	64,3±1,85 ^{\$}	34,3±1,21	24,6±3,2 ^{\$}	126,5±4,7	98,3±3,8 ^{\$}	46,3±1,1*	20,8±2,5 ^{\$}
Через 96 годин	88,4±1,54*	53,5±1,72 ^{\$}	35,9±1,2	26,4±3,7 ^{\$}	127,1±5,4	99,5±4,1 ^{\$}	38,2±0,9*	16,4±1,9 ^{\$}

Примітка. I – тварини з гострим експериментальним панкреатитом; II – тварини з гострим експериментальним панкреатитом, яким вводився L-лізіну есценат; * – $p<0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з показниками тварин контрольної групи; ^{\$} – $p<0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з показниками тварин з показниками тварин I групи.

Зміни вуглеводних компонентів позаклітинного матриксу слизової оболонки ТК тварин з ГНП під впливом L-лізіну есценату характеризувалися

підвищенням вмісту всіх моноцукрів глікопротеїнів, протеогліканів і колагену (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Вплив L-лізину есценату на загальний вміст вуглеводних компонентів позаклітинного матриксу тонкої кишки білих щурів при гострому експериментальному панкреатиті (M±m)

		Контроль	12 год	24 год	48 год	72 год	96 год
Галактоза, мкмоль/г	I	25,8±0,36	21,3±0,71	22,1±0,65	24,9±0,58	26,9±0,64	29,6±0,43
	II		22,3±0,65	22,8±0,72	24,2±0,69	25,3±0,54	27,4±0,51
Сіалові кислоти, мкмоль/г	I	9,8±0,09	6,7±0,18*	6,1±0,21*	7,9±0,19*	8,6±0,17	11,3±0,13
	II		8,8±0,21°	8,5±0,27°	9,0±0,18°	9,3±0,12	10,1±0,11
Гексозаміни, мкмоль/г	I	33,6±0,34	22,7±1,12	26,4±1,16	29,1±0,87	34,3±0,75	38,8±0,68
	II		30,3±0,73°	30,5±0,86	31,2±0,92	33,8±0,65	35,4±0,73
Фукоза, мкмоль/мг	I	11,6±0,14	9,2±0,31*	8,7±0,44*	8,1±0,33*	7,6±0,35*	7,4±0,41*
	II		10,1±0,25	9,8±0,31	9,5±0,27°	9,4±0,22°	9,6±0,19°
Гексуронови кислоти, мкмоль/г	I	26,3±0,24	20,9±0,53*	19,3±0,82*	18,6±0,92*	18,1±0,52*	18,2±0,37*
	II		23,1±0,65	21,6±0,61	20,9±0,69	21,4±0,45°	21,7±0,31°
Оксипролін, мкмоль/г	I	19,1±0,33	17,9±0,76	17,8±0,59	17,4±0,65	16,4±0,42*	15,1±0,37*
	II		18,5±0,62	18,3±0,71	18,1±0,49	17,7±0,31	18,1±0,35°

Примітка: * – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з показниками тварин контрольної групи; ° – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з показниками тварин I групи.

У ранню фазу ГНП вірогідно підвищувався вміст гексозамінів і сіалової кислоти. Через 6 год після введення L-лізину есценату вміст гексозамінів, порівнюючи з тваринами I групи, підвищився на 18,6 %, через 12 год – на 33,5 %, а для сіалових кислот, у такі терміни, підвищення становило, відповідно, 31,3 і 39,34 % ($p < 0,05$). Збільшення вмісту фукози, глюкуронових кислот і оксипроліну в позаклітинному матриксу ТК відбувалося у більш пізні терміни ГНП – на 48 і 72, а через 96 год від початку експерименту і введення L-лізину есценату вміст фукози, глюкуронових кислот і оксипроліну в позаклітинному матриксу становили 83,6–92,6 %, а вміст галактози,

сіалових кислот та гексозамінів повністю відповідали показникам контрольної групи тварин.

При стабілізації біохімічного складу глікопротеїнів відновлюються і міжмолекулярні зв'язки, про що свідчить підвищення ступеня гліколізування глікопротеїнів. Через 6 год від початку експерименту і після введення L-лізіну есценату, порівнюючи з тваринами I групи, ступінь гліколізування підвищився на 31,3 % ($p < 0,01$), через 12 год – на 19,36 % ($p < 0,02$), через 48 год – 13,21 % ($p < 0,05$) і через 96 год практично не відрізнявся від показника тварин контрольної групи. Відношення лактулоза/маніт, що характеризує ступінь проникності міжклітинних щільних з'єднань, у тварин II групи на всіх етапах обстеження було вірогідно ($p < 0,01$) нижчим за показники експериментальних тварин з ГНП (I група) без такого лікування (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Вплив L-лізіна есценату на проникність слизової оболонки тонкої кишки білих щурів при гострому експериментальному панкреатиті ($M \pm m$)

Показник	Гематокрит, л/л		Відношення екскреції лактулоза/маніт		Індекс набряку, бали		Асцит, мл	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Контроль	0,47±0,03		0,0146±0,005		0		0	
6 год	0,54±0,02	0,53±0,03	0,0346±0,0035*	0,0226±0,0031 [×]	2,1±0,1	1,7±0,2	3,7±0,2	2,4±0,3
12 год	0,61±0,04*	0,56±0,03	0,0587±0,0038*	0,0411±0,0027	2,8±0,2	2,1±0,2	5,9±0,3	3,0±0,1 [×]
24 год	0,60±0,02*	0,52±0,02 [×]	0,0768±0,0032*	0,0257±0,0041 [×]	2,8±0,3	1,6±0,2 [×]	7,4±0,5	2,8±0,3 [×]
48 год	0,56±0,04	0,49±0,04	0,0535±0,0043*	0,0221±0,0053 [×]	2,9±0,1	1,5±0,3 [×]	7,7±0,4	3,2±0,5 [×]
72 год	0,52±0,04	0,48±0,024	0,0585±0,0038*	0,0182±0,0053 [×]	3,1±0,12	1,1±0,3 [×]	7,9±0,34*	2,7±0,5 [×]
96 год	0,54±0,034	0,46±0,041	0,0535±0,0043*	0,0169±0,0053 [×]	3,2±0,13	1,1±0,3 [×]	8,2±0,47*	1,2±0,5 [×]

Примітка. I – тварини з гострим експериментальним панкреатитом; II – тварини з гострим експериментальним панкреатитом, яким вводився L-лізіна есценат; * – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з контрольною групою; [×] – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з тваринами I групи

На 96-у год експерименту відношення лактоза/маніт практично не відрізнялося від показника контрольної групи ($0,0169 \pm 0,0053$ проти $0,0146 \pm 0,005$, $p > 0,05$). За час спостереження індекс набряку стінки ТК зменшився втричі (із $3,2 \pm 0,13$ до $1,1 \pm 0,3$ балів, $p < 0,05$), а кількість рідини в черевній порожнині – у сім разів із $8,2 \pm 0,47$ до $1,2 \pm 0,5$ мл, $p < 0,01$).

Уведення L-лізіну есценату дослідним тваринам з гострим експериментальним панкреатитом зменшує деградацію глікопротеїнів, протеогліканів і колагену за рахунок пригнічення активності лізосомальних ферментів, що нормалізує структуру приепітеліальної біоплівки і міжклітинного матриксу слизової оболонки ТК та зменшує проникність кишкового бар'єра для крупних молекул і рідини.

3.5.2. Вплив N-ацетилцистеїну на активність оксидантного стресу в слизовій оболонці кишечника при гострому некротичному панкреатиті

Отримані в експерименті дані про патогенетичне значення оксидантного стресу в розвитку порушень бар'єрної функції кишечника стали основою для експериментального дослідження ефективності застосування попередника глутатіону N-ацетилцистеїну при ГНП.

В інтактних тварин (контрольна група) вміст відновленого глутатіону в тканинах печінки становив у середньому $7,11 \pm 0,17$ мкмоль/г тканини і був значно вищий, ніж у тканинах ПЗ і ТК (табл. 3.15).

Після індукції ГНП (І група) зменшується синтез відновленого глутатіону в печінці на 26,6 % ($p < 0,05$) і, як наслідок, при нейтралізації активних форм кисню його концентрація в сироватці крові падає на 32,4 % ($p < 0,05$), у тканинах ПЗ на 45,42 % ($p < 0,02$) і практично вдвічі – в слизовій ТК ($p < 0,01$). Одним із чинників, що обмежує відновлення вмісту відновленого глутатіону, є зменшення швидкості його біосинтезу за рахунок дефіциту амінокислот-попередників. У нормі відновлений глутатіон синтезується в цитоплазмі в глутамільному циклі з цистеїну, глутамата і гліцину, причому швидкість цього процесу залежить від надходження

цистеїну. Введення дослідним тваринам II групи N-ацетилцистеїну в дозі 70 мг/кг/добу підвищує синтез і нормалізує, хоча і не повністю, запас відновленого глутатіону.

Таблиця 3.15

Вміст відновленого глутатіону в тканинах печінки, тонкої кишки і підшлункової залози тварин з гострим панкреатитом ($M \pm m$)

Групи тварин	Печінка мкмоль/г	Підшлункова залоза, мкмоль/г	Тонка кишка, мкмоль/г	Сироватка крові, мкмоль/л
I	7,11±0,11	5,24±0,22	2,62±0,12	92,6±5,2
II	5,22±0,22*	2,86±0,31*	1,43±0,17*	62,6±6,5*
III	6,08±0,15	3,42±0,25**	2,37±0,07**	78,4±8,4

Примітка. I – інтактні тварини після лапаротомії; II – тварини з гострим некротичним панкреатитом; III – тварини з гострим некротичним панкреатитом, яким вводився N-ацетилцистеїн; * $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з інтактними тваринами; ** $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з тваринами II групи.

Через 48 годин після індукції ГНП і введення N-ацетилцистеїну, вміст відновленого глутатіону, порівнюючи з тваринами I групи, у II підвищився на 16,47 % ($p < 0,05$), у сироватці крові на 25,93 % ($p < 0,02$), у хімусі ТК – на 44,3 % ($p < 0,02$), але залишався нижчим показників контрольної групи. Його вміст у тканинах ТК протягом експерименту прогресивно збільшувався, був вірогідно ($p < 0,05$) вищим за показники тварин I групи і наприкінці експерименту становив $2,37 \pm 0,07$ мкмоль/г, що практично не відрізняється від показника контрольної групи ($2,62 \pm 0,12$ мкмоль/г, $p > 0,05$). Нормалізація вмісту відновленого глутатіону у тканинах ТК сприяло більш ефективній нейтралізації продуктів ПОЛ (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Зміни показників оксидантної й антиоксидантної систем тонкої кишки тварин з гострим панкреатитом при лікуванні N-ацетилцистеїном (M±m)

Етапи дослідження	Малоновий діальдегід мкмоль/г		Дієнові кон'югати мкмоль/г		Каталаза мкмоль/хв/мг білка		Відновлений глутатіон мкмоль/г	
	II	III	II	III	II	III	II	III
I	5,61±0,41		8,13±0,91		542±11,4		2,62±0,12	
6 год	7,61±0,42*	5,88±0,29	9,54±0,31	7,43±1,11	305±*31,4	455±21,4°	1,93±0,11*	1,86± 0,17
12 год	7,22±0,72	6,08±0,44	8,95±0,44	7,49±0,79	302±*18,8	402±17,9°	1,86±0,14*	2,12±0,12
24 год	8,32±0,62*	5,76±0,31°	9,62±0,33	6,26±0,91°	263±*14,7	356±22,3	1,43±0,12*	2,19±0,11°
48 год	9,63±0,16*	6,16±0,28°	10,4±0,58	6,82±0,56°	255±*19,4	460±41,1°	1,36±0,09*	2,17±0,13°
72 год	9,13±0,62*	5,16±0,32°	9,95±0,24	8,95±0,44	232±*23,4	560±41,7°	1,26±0,09*	2,22±0,06°
96 год	8,72±0,62*	5,64±0,68°	9,59±0,22	8,35±0,22	220±*12,4	498±41,7°	1,18±0,09*	2,37±0,09°

Примітки: I – інтактні тварини; II – тварини з гострим некротичним панкреатитом; III – тварини з гострим некротичним панкреатитом, яким вводився N-ацетилцистеїн; * p<0,05 відмінності достовірні, порівнюючи з показниками контрольної групи тварин; ° p<0,05 відмінності достовірні, порівнюючи з показниками тварин I групи.

Концентрація малонового діальдегіду і дієнових кон'югат у тканинах ТК зменшувалася уже через 6 годин після введення N-ацетилцистеїну на 22,8 і 21,9 %, відповідно, і протягом експерименту перебувала в межах показників контрольної групи. Слід зазначити, що N-ацетилцистеїну також містить SH-групу і здатний самостійно інактивувати активні форми кисню, тому його використання забезпечує, крім нормалізації вмісту відновленого глутатіону, і безпосередню антиоксидантну дію. Активність каталази після введення N-ацетилцистеїну у 2,46 рази (p<0,01) перевищувала показник тварин II групи. У тканинах ПЗ зменшувалася частота і площа жирових некрозів та крововиливів, клітинна інфільтрація, набряк стінки і утворення виразок слизової оболонки ТК.

Таким чином, введення попередника глутатіону N-ацетилцистеїну сприяє збільшенню вмісту його відновленої форми в просвіті і слизовій

оболонці ТК, що зменшує ступінь її ушкодження і поліпшує перебіг запального процесу в ПЗ.

3.5.3. Експериментальне обґрунтування методів селективної деконтамінації кишечника при гострому некротичному панкреатиті

Елімінація патогенних та умовнопатогенних ентеробактерій, які активно колонізують слизову оболонку кишечника при ГНП, є важливим напрямком зменшення гнійно-септичних ускладнень. Нами проведено дослідження ефективності використання рифаксиміну та ципрофлоксацину з метою селективної деконтамінації кишечника.

Уведення суміші патогенних та умовно патогенних бактерій у концентраціях вище критичних ($>5,0 \text{ lg КУО/г}$) інтактним тваринам без порушення кишкового бар'єру суттєво не впливало на мікробний склад біотопу слизової оболонки ТК (табл. 3.17). За час спостереження із портальної крові і мезентеріальних лімфовузлів мікроорганізми не висівалися. Індукція ГНП (І група) супроводжувалася елімінацією із слизової оболонки ТК біфідобактерій, лактобактерій та еубактерій.

На 24-ту год від початку експерименту у всіх тварин із ГНП популяційний рівень біфідобактерій, лактобактерій і еубактерій вірогідно ($p < 0,01$) знизився на 31–42 % і залишався на такому рівні до закінчення експерименту.

Уведені патогенні (*E. coli* HLY⁺) та умовно-патогенні ентеробактерії активно колонізували слизову оболонку ТК тварин контрольної групи, популяційний рівень їх був високим (більше $5,0 \text{ lg КУО/г}$), що дозволяло даній мікрофлорі подолати пошкоджений бар'єр ТК. Через 48 годин із мезентеріальних лімфатичних вузлів і ПЗ виділялися *E. coli* HLY⁺, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, концентрація яких перебуває в межах $2,2\text{--}3,5 \text{ lg КУО/г}$.

Таблиця 3.17

Вплив рифаксиміну на мікрофлору слизової оболонки тонкої кишки тварин з експериментальним гострим панкреатитом, (M+m)

Виділені Мікроорганізми		24 год (n=7)		48 год (n=7)		72 год (n=7)	
		N	ПР	N	ПР	N	ПР
Контрольна група	Біфідобактерії	7	4,79±0,08	5	4,32±0,07	4	4,67±0,09
	Лактобактерії	7	4,85±0,11	5	4,67±0,04	4	4,26±0,04
	Бактероїди	7	6,05±0,07	7	5,76±0,05	7	4,99±0,12
	Клостридії	2	4,44±0,24	3	3,56±0,09	5	3,81±0,13
	Кишкові палички	7	5,39±0,12	7	5,78±0,27	7	5,74±0,11
	Ешерихії Nly+	4	4,36±0,08	5	4,81±0,19	6	5,29±0,27
	<i>Ентеробактер</i>	2	3,95±0,15	3	5,15±0,16	4	5,43±0,25
	Клебсієли	3	4,99±0,05	3	5,09±0,03	4	5,24±0,07
	Протеї	4	4,23±0,05	3	5,12±0,06	5	5,31±0,20
	Синьогнійна паличка	3	3,91±0,11	3	4,36±0,18	2	4,89±0,13
	Ентерококи	6	4,71±0,11	3	3,66±0,18	3	3,94±0,13
	Стафілококи	3	4,20±0,03	7	4,51±0,10	7	4,88±0,09
I група	Біфідобактерії	7	5,59±0,06*	7	5,71±0,07*	7	5,87±0,08*
	Лактобактерії	7	5,21±0,15*	7	5,57±0,09*	7	6,86±0,09*
	Бактероїди	7	5,35±0,09	7	5,06±0,06	7	4,69±0,12
	Клостридії	2	3,84±0,14	1	3,26	0	0
	Кишкові палички	7	4,21±0,19*	6	4,15±0,17*	5	4,09±0,11*
	Ешерихії Nly+	2	3,46±0,28*	2	3,19±0,29*	1	2,91
	<i>Ентеробактер</i>	2	3,43±0,15*	2	3,35±0,16*	1	2,65*
	Клебсієли	2	3,74±0,07*	2	3,59±0,03*	1	3,09*
	Протеї	3	3,61±0,05*	2	3,42±0,06*	1	2,63
	Синьогнійна паличка	2	3,41±0,11*	2	3,26±0,18*	1	3,01*
	Ентерококи	6	3,71±0,11*	3	3,36±0,18*	2	3,24±0,11*
	Стафілококи	2	3,20±0,03*	1	3,01	1	2,68*
II група	Біфідобактерії	7	5,49±0,09*	7	5,61±0,11*	7	5,79±0,09*
	Лактобактерії	7	5,29±0,15*	7	5,67±0,09*	7	6,91±0,11*
	Бактероїди	7	5,05±0,09	7	4,86±0,06	7	4,44±0,12
	Клостридії	2	3,64±0,24	2	3,26±0,11	0	0
	Кишкові палички	7	4,09±0,11* [¥]	6	3,9±0,08* [¥]	5	3,74±0,13* ^{¥¥}
	Ешерихії Nly+	1	2,34* [¥]	0	2,42* [¥]	0	0
	Клебсієли	1	2,32* [¥]	0	2,51* [¥]	0	0
	Протеї	1	2,44* [¥]	0	0	0	0
	Синьогнійна паличка		0		0		0
	Ентерококи	5	3,64±0,11*	2	3,11±0,12*	1	2,94*
	Стафілококи						

Примітка. N – кількість виділених штамів; ПР – популяційний рівень;
 * – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з показниками контрольної групи тварин; ¥ – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з показниками тварин I групи.

Після ентерального введення розчину рифаксиміну двічі на добу тваринам II групи протягом 48–72 год концентрація антибіотика в хімусі кишечника підвищувалася до 2500–3500 мкг/г, а в слизовій оболонці ТК досягала мінімальної пригнічувальної концентрації (70–100 мкг/г) лише через 72 год, що не створювало надійного захисту слизової оболонки від уведеної патогенної мікрофлори на ранніх стадіях ГНП. На 72 год із слизової оболонки ТК продовжували висіватися *E. coli* HLY⁺, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. aerogenes* і *S. aureus*, хоча їх популяційний рівень був нижчий на 30–35 % ($p < 0,05$) показників контрольної групи. Після введення тваринам II групи всередину нанокапсульованого рифаксиміну на 24-ту годину його концентрація становила в середньому $112,6 \pm 4,7$ мкг/г, а на 48-му год – уже $254 \pm 12,6$ мкг/г, що відповідає мінімальній пригнічувальній концентрації для більшості мікроорганізмів. На 48-му год із слизової оболонки ТК виділялися лише *E. coli* HLY⁺, *K. pneumoniae* і *P. mirabilis*, вміст яких становив лише 2,42–2,53 Іг КУО/г, що в 30–40 разів нижчий ($p < 0,01$) за аналогічний показник контрольної групи (табл. 3.19). Колонізація слизової оболонки була нетривалою, наприкінці експерименту введені бактерії в слизовій оболонці не визначалися. Слід зазначити, що високі концентрації рифаксиміну (12 мг/кг/добу) практично не впливали негативно на індигенну мікрофлору.

Уведений ентерально ципрофлоксацин 3 мг/кг абсорбується в кров і його вміст у просвіті і на слизовій оболонці ТК був нижчим мінімальної пригнічувальної концентрації для патогенної мікрофлори. Кількість виділених штамів патогенних і умовно-патогенних бактерій та їх ПР у тварин III групи зберігалися на тому ж рівні через 48 і 72 год (табл. 3.18).

Ентеральне введення нанокапсульованого ципрофлоксацину тваринам IV групи в такій же дозі була більш ефективною: на 24-ту год із слизової оболонки ТК тварин IV групи виділялися патогенні і умовно-патогенні бактерії (*E. coli* HLY⁺, *K. pneumoniae* і *P. mirabilis*), вміст яких був в 30–40 разів нижчий ($p < 0,01$) за показники контрольної групи.

Таблиця 3.18

Вплив ципрофлоксацину на мікрофлору слизової оболонки тонкої кишки тварин із експериментальним гострим панкреатитом, (M+m)

Виділені мікроорганізми		24 год (n=7)		48 год (n=7)		72 год (n=7)	
		N	ПР	N	ПР	N	ПР
Контрольна група	Біфідобактерії	7	4,79±0,08	5	4,32±0,07	4	4,67±0,09
	Лактобактерії	7	4,85±0,11	5	4,67±0,04	4	4,26±0,04
	Бактероїди	7	6,05±0,07	7	5,76±0,05	7	4,99±0,12
	Клостридії	2	4,44±0,24	3	3,56±0,09	5	3,81±0,13
	Кишкові палички	7	5,39±0,12	7	5,78±0,27	7	5,74±0,11
	Ешерихії Nly+	4	4,36±0,08	5	4,81±0,19	6	5,29±0,27
	<i>Ентеробактер</i>	2	3,95±0,15	3	4,45±0,16	4	4,93±0,25
	Клебсієли	3	4,09±0,05	3	4,39±0,03	4	4,64±0,07
	Протеї	3	3,91±0,11	3	4,36±0,18	2	4,89±0,13
	Синьогнійна паличка	4	4,03±0,05	3	4,32±0,06	5	4,71±0,20
	Ентерококи	6	4,71±0,11	3	3,66±0,18	3	3,94±0,13
	Стафілококи	3	4,20±0,03	7	4,51±0,10	7	4,88±0,09
III група	Біфідобактерії	7	4,09±0,06*	4	4,01±0,07*	4	4,07±0,08*
	Лактобактерії	7	4,25±0,15*	5	4,17±0,09*	4	4,06±0,09*
	Бактероїди	7	5,95±0,09	7	5,56±0,06	7	4,69±0,12
	Клостридії	2	4,34±0,14	3	4,26±0,09*	5	3,91±0,11
	Кишкові палички	7	4,29±0,19*	7	4,18±0,17*	7	4,04±0,11*
	Ешерихії Nly+	2	3,06±0,28*	2	3,01±0,29*	2	2,91±0,27*
	<i>Ентеробактер</i>	2	3,23±0,15*	2	3,05±0,16*	1	2,65*
	Клебсієли	2	3,04±0,07*	2	3,09±0,03*	2	2,89±0,05*
	Протеї	2	3,09±0,11*	2	3,06±0,18*	1	3,01*
	Синьогнійна паличка	3	3,11±0,05*	2	3,02±0,06*	2	2,53±0,20*
	Ентерококи	6	3,71±0,11*	3	3,26±0,18*	3	3,04±0,13*
	Стафілококи	2	3,20±0,03*	3	3,01±0,10*	2	2,98±0,09*
IV група	Біфідобактерії	7	4,11±0,11*	3	4,03±0,09*	2	4,16±0,05*
	Лактобактерії	7	4,35±0,17*	5	4,17±0,11*	4	4,11±0,12*
	Бактероїди	7	5,88±0,11	7	5,46±0,11	7	4,37±0,18*
	Клостридії	2	4,31±0,21	3	3,16±0,12	5	3,76±0,11
	Кишкові палички	7	4,19±0,12* [¥]	7	3,98±0,07* [¥]	7	3,84±0,11* ^{¥¥}
	Ешерихії Nly+	2	2,54±0,07* [¥]	1	2,02* [¥]	0	0
	<i>Ентеробактер</i>	0	0	0	0	0	0
	Клебсієли	1	2,42* [¥]	0	0	0	0
	Протеї	0	0	0	0	0	0
	Синьогнійна паличка	1	2,53* [¥]	1	2,13* [¥]	0	0
	Ентерококи	6	3,51±0,11* [¥]	4	3,16±0,18* [¥]	2	2,94±0,13* [¥]
	Стафілококи	3	3,10±0,03*	3	3,61±0,10*	3	2,16±0,11*

Примітка. N – кількість виділених штамів; ПР – популяційний рівень;
* – $p < 0,05$ порівнюючи з показниками контрольної групи тварин; ¥ – $p < 0,05$ у порівнюючі з показниками тварин IV групи.

Через 72 год відбувалася повна елімінація патогенних ентеробактерій, стафілококів – в 50 % тварин.

Однчасне застосування рифаксиміну та ципрофлоксацину забезпечувало ефективне попередження колонізації слизової оболонки ТК патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами в період 24–72 год із мінімальним впливом на автохтонну анаеробну мікрофлору (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Вплив застосування рифаксиміну та ципрофлоксацину на мікрофлору слизової оболонки тонкої кишки тварин із гострим панкреатитом, (M+m)

Виділені мікроорганізми		24 год (n=7)		48 год (n=7)		72 год (n=7)	
		N	ПР	N	ПР	N	ПР
Контрольна група	Біфідобактерії	7	4,79±0,08	5	4,32±0,07	4	4,67±0,09
	Лактобактерії	7	4,85±0,11	5	4,67±0,04	4	4,26±0,04
	Бактероїди	7	6,05±0,07	7	5,76±0,05	7	4,99±0,12
	Клостридії	2	4,44±0,24	3	3,56±0,09	5	3,81±0,13
	Кишкові палички	7	5,39±0,12	7	5,78±0,27	7	5,74±0,11
	Ешерихії Nly+	4	4,36±0,08	5	4,81±0,19	6	5,29±0,27
	<i>Ентеробактер</i>	2	3,95±0,15	3	4,45±0,16	4	4,93±0,25
	Клебсієли	3	4,09±0,05	3	4,39±0,03	4	4,64±0,07
	Протеї	3	3,91±0,11	3	4,36±0,18	2	4,89±0,13
	Синьогнійна паличка	4	4,03±0,05	3	4,32±0,06	5	4,71±0,20
	Ентерококи	6	4,71±0,11	3	3,66±0,18	3	3,94±0,13
	Стафілококи	3	4,20±0,03	7	4,51±0,10	7	4,88±0,09
V група	Біфідобактерії	7	4,02±0,12*	3	4,11±0,11*	2	4,19±0,07*
	Лактобактерії	7	4,25±0,15*	5	4,04±0,11*	4	4,16±0,15*
	Бактероїди	7	5,78±0,19	7	5,42±0,11	7	4,31±0,22*
	Клостридії	2	4,36±0,24	3	3,10±0,11	5	3,44±0,16
	Кишкові палички	7	4,06±0,14*¥	7	3,56±0,09*¥	7	3,34±0,16*¥¥
	Ешерихії Nly+	2	2,02*¥	1	2,12*¥	0	0
	<i>Ентеробактер</i>	0	0	0	0	0	0
	Клебсієли	1	2,2*¥	0	0	0	0
	Протеї	0	0	0	0	0	0
	Синьогнійна паличка	1	2,3*¥	1	2,13*¥	0	0
	Ентерококи	6	3,44±0,13*¥	4	3,11±0,15*¥	2	2,88±0,11*¥
	Стафілококи	3	2,41	3	0	3	0

Примітка. N – кількість виділених штамів; ПР – популяційний рівень; * – $p < 0,05$ порівнюючи з показниками контрольної групи тварин; ¥ – $p < 0,05$ у порівнюючі з показниками тварин IV групи.

Тільки протягом першої доби експерименту в дослідних тварин V групи із портальної крові виділялися *E. coli*, *S. epidermidis* і *E. aerogenes*, у портальній крові практично не визначалися уведені патогенні бактерії. Елімінація бактерій із мезентеріальних лімфатичних вузлів відбувалася значно швидше ніж у тварин I та контрольної груп і на 72-гу год виділено тільки один штам *E. coli* без ентеротоксичних властивостей, популяційний рівень якого становив тільки 2,16 lg КУО/г.

Для зменшення транслокації з кишечника у внутрішнє середовище організму важливого чинника агресії грамнегативних мікроорганізмів – ендотоксину (ЕТ), нами вивчено ефективність його зв'язування розчинами хітозану та колімістатом натрію. За даними атомносилової мікроскопії свіжоприготовлений розчин ЕТ при концентрації до 1 мкг/мл складався з міцел, розміром 3–7 нм (рис. 3.2), які однак збільшувалися до 15–32 нм при зростанні його вмісту до 100–1000 мкг/мл.

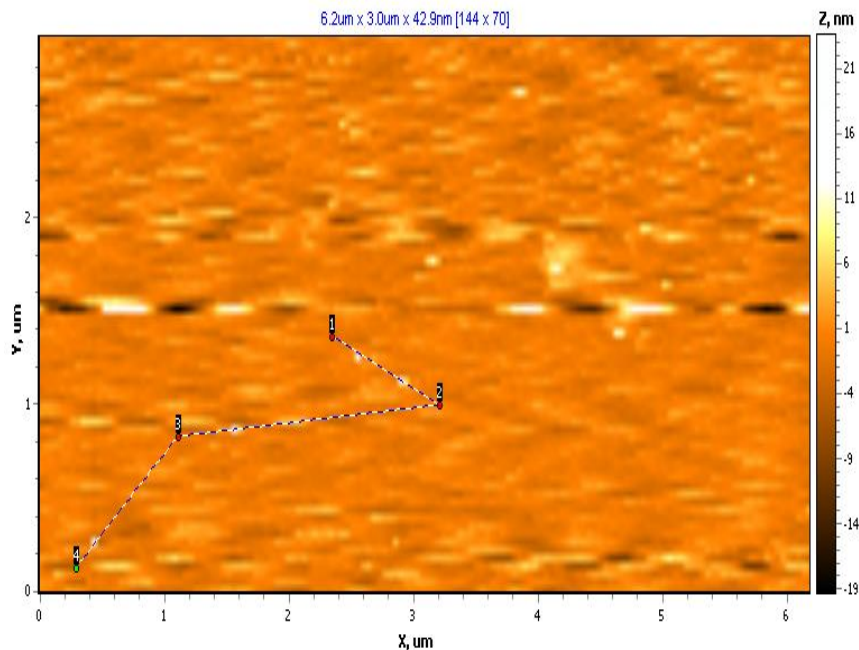


Рис. 3.2. Атомносилова мікроскопія розчину ендотоксину 1 мкг/мл.
Примітка: 1, 2, 3, 4 – міцели ендотоксину.

При додаванні хітозану відбувається його електростатична взаємодія з ЕТ. Дослідження суміші розчинів ЕТ та 0,1 % хітозану засвідчило утворення агрегатів 180–290 нм та значне зменшення вмісту вільного ЕТ (рис. 3.3).

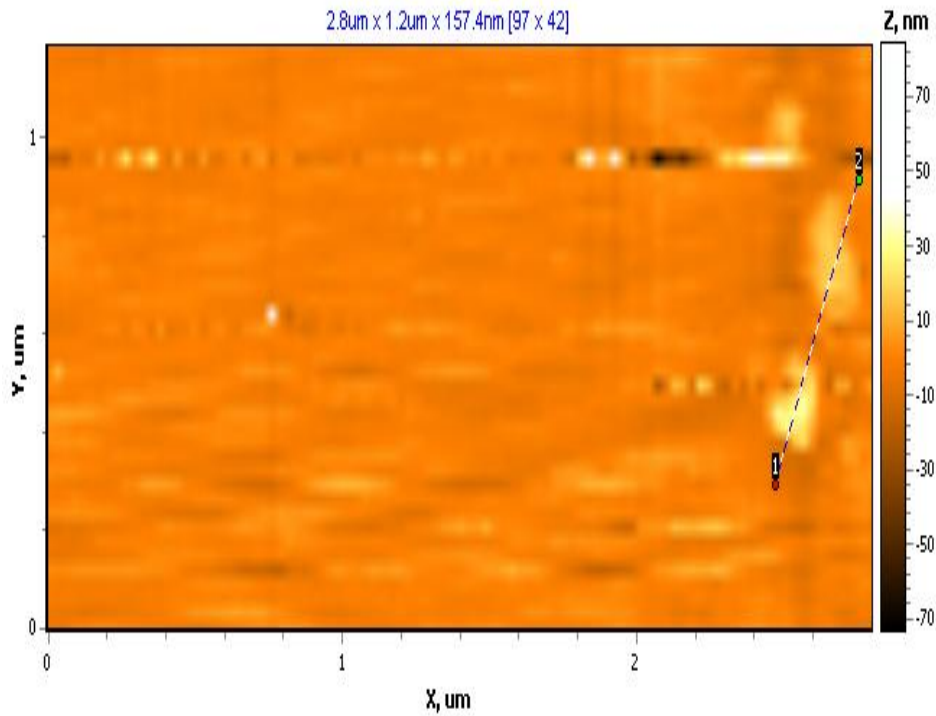


Рис. 3.3. Атомносилова мікроскопія суміші розчину ендотоксину 10 мкг/мл та 0,1% розчину хітозану.

Примітки: 1, 2 – комплекси хітозану з міцелами ендотоксину.

При синтезі наноконпозицій хітозану на їх поверхні виникає стабільний електростатичний заряд +35–50 мВ, що сприяє більш активній взаємодії з ЕТ (рис. 3.4).

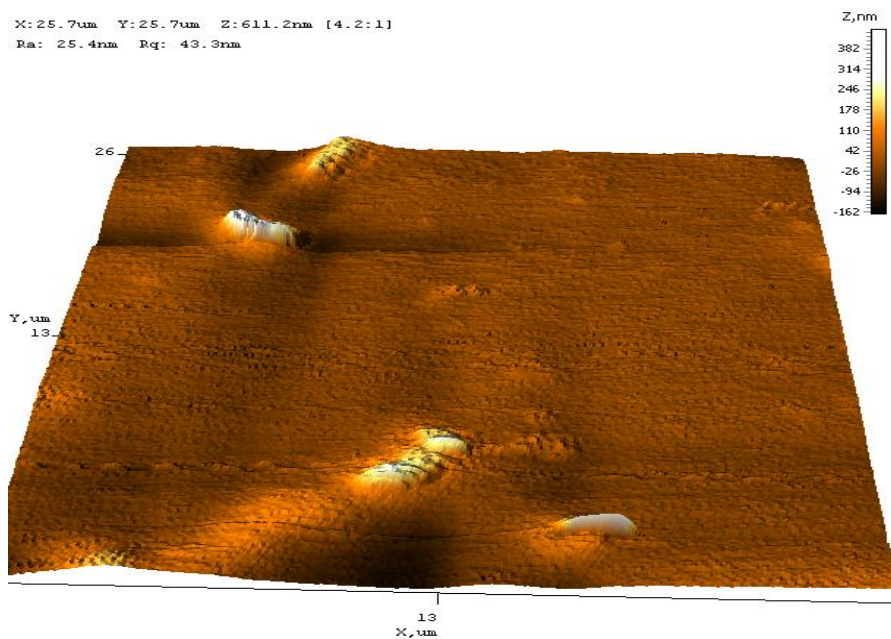


Рис. 3.4. Атомносилова мікроскопія суміші розчину ендотоксину 10 мкг/мл та наночасток хітозану, 3d режим.

Включення до складу наноконпозицій хітозану коліместату натрію призводило до повної сорбції ЕТ за умови його концентрації до 1000 мкг, водночас утворювалися стабільні агрегати розміром 520–880 нм, які не розпадалися та не вивільняли ЕТ при додаванні інших катіонозаряджених полімерів (рис. 3.5).

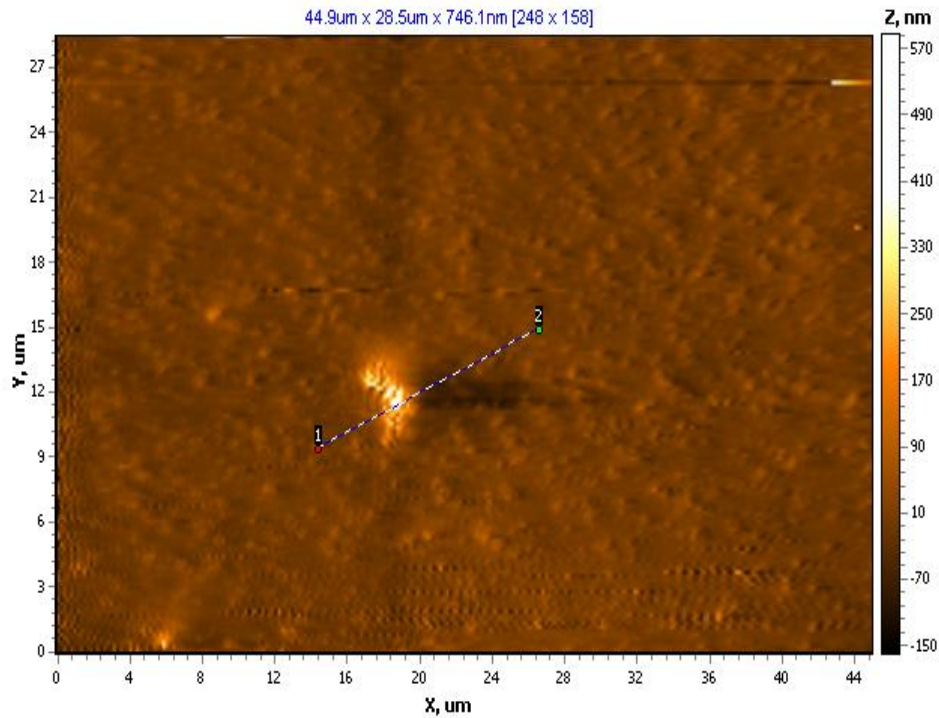


Рис. 3.5. Атомносілова мікроскопія суміші розчину ендотоксину 10 мкг/мл та наночасток хітозану, навантажених коліместотом натрію, з градацією розміру за кольором, 3d режим.

Вивчаючи вплив розчинів хітозану на індуковану ЕТ метакромозію метиленового синього встановлено, що 1 мг коліместату натрію та 1 мл 0,1 % хітозану зв'язують 4 мкг ЕТ, 1 % хітозану – 3,25 мкг, 5 % хітозану – 2,81 мкг, наноконпозиції хітозану – 9 мкг, нанокансульований коліместат натрію – 95 мкг ЕТ.

Отже, завдяки електростатичній взаємодії розчини хітозану та коліместату натрію здатні забезпечувати ефективну сорбцію ЕТ, що можна використовувати для зменшення вмісту ЕТ в слизовій оболонці ТК та його транслокації у внутрішнє середовище організму.

РЕЗЮМЕ

У ранню фазу ГНП бар'єрна функція кишечника порушується за рахунок ПОЛ мембран ентероцитів на фоні значного зменшення запасів антиоксидантів. Одночасне підвищення активності лізосомальних ферментів (β -галактозидази вдвічі та N-ацетил- β -глюкозамінідази втричі, $p < 0,05$) змінює якісний та кількісний склад глікопротеїнів приепітеліального шару слизової оболонки. Активація протеолітичної активності на 47 % ($p < 0,05$) і колагенолітичної на 23,6 % ($p > 0,05$) порушують структуру і функцію міжклітинних щільних контактів, що супроводжується підвищеною проникністю для води та макромолекул. Стінка кишечника стає набряклого, потовщеною, в просвіті і, зокрема, в черевній порожнині збільшувалася кількість рідини, що слугує важливим чинником підвищення ВЧТ. Порушується колонізаційна резистентність слизової оболонки кишечника за рахунок елімінації автохтонної анаеробної мікрофлори. Приепітеліальний шар ТК активно колонізують грамнегативні патогенні та умовно патогенні ентеробактерії на високому популяційному рівні (3,07–5,39 lg КУО/г), що дозволяє даній мікрофлорі подолати кишковий бар'єр і здійснювати транслокацію у внутрішнє середовище організму.

Введення стабілізатора лізосомальних мембран L-лізіну есцинату запобігає деградації глікопротеїнів приепітеліального шару, протеогліканів і колагену позаклітинного матриксу ТК за рахунок пригнічення активності лізосомальних ферментів. Застосування попередника глутатіону N-ацетилцистеїну у дозі 70 мг/кг/добу підвищує синтез його відновленої форми у слизовій оболонці ТК на 61,5 % ($p < 0,05$), що ефективно нейтралізує активні форми кисню і зменшує ПОЛ. Встановлено, що одночасне ентеральне введення в ранню фазу ГНП рифаксиміну і ципрофлоксацину створює постійну та тривалу їх концентрацію безпосередньо в слизовій оболонці ТК, що запобігає її колонізації екзогенними патогенними мікроорганізмами. Застосування розчинів хітозану, особливо в нанокapsульованій формі з коліместатом, дозволяє ефективно проводити селективну ентеросорбцію ЕТ.

Основні положення розділу 3 показано в працях автора [349–372].

РОЗДІЛ 4**ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА РАННЯ ДІАГНОСТИКА ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

Одним із важливих і до кінця не вирішених питань проблеми ефективного лікування ГНП є оцінка тяжкості стану пацієнтів при їх госпіталізації і рання діагностика гнійно-септичних ускладнень. Наявні шкали оцінки ОН – APACHE II, Ranson, SOFA, MODS, які найбільш часто використовуються при критичних станах у хворих, зокрема ГНП, мають свої обмеження: підрахунок загальної кількості балів проводиться лише наприкінці першої – на початку другої доби або через 48 год після госпіталізації; для їх розрахунку потрібні лабораторні та інструментальні дослідження, що не доступні для більшості лікарень; крім того, враховують зміни шести органів (серцево-судинної, дихальної, видільної, печінкової, системи крові і центральної нервової системи), а показники стану шлунково-кишкового тракту в ці шкали не включені незважаючи на те, що кишкова недостатність трапляється в 85–95 % хворих на ГНП. Наявність газу всередині панкреатичного некрозу на компю’терній томографії має майже 100% специфічність у діагностиці панкреатичної інфекції, але в окремих випадках присутність газу вказує на наявність зв’язку з травним каналом. Бактеріологічне дослідження при тонкоголковій пункції (аспірації) вогнища некрозу, що є оптимальним в діагностиці, потребує затрати багато часу, водночас майже третина пацієнтів отримують помилково-негативні результати. Для диференційної діагностики синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) і абдомінального сепсису на сучасному етапі використовують визначення рівня серологічних маркерів запалення: прокальцитоніну (ПКТ) в останні роки перспективного серологічного маркера інфікування пресепсину (ПСП).

4.1. Раннє прогнозування тяжкості перебігу гострого некротичного панкреатиту: ефективність шкали BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) та розчинних рецепторів sCD14

Для раннього визначення ризику розвитку органної недостатності (ОН) і прийняття найбільш оптимального алгоритму діагностики та лікування проводили оцінку тяжкості хворих групи порівняння у перші 6 годин при госпіталізації за шкалою BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) (табл. 4.1), що використовує показники, які доступні для лікарень будь-якого рівня, а саме: вік пацієнта більше 60 років, ССЗВ (не менше 2-х перемінних показників), креатинін сироватки крові більше 170 мкмоль/л, плевральний випіт, рівень свідомості за шкалою Глазго менше 15 балів. Кожний показник зараховувався за один бал.

Таблиця 4.1

Розподіл хворих на гострий некротичний панкреатит за шкалою BISAP

Показник	Бали за шкалою BISAP		Всього	P
	≥3 балів	<3 балів		
Кількість пацієнтів	62 (41%)	89 (59 %)	151	–
Постійна органна недостатність	46 (82 %)	14 (18 %)	60 (40 %)	<0,02
Транзиторна органна недостатність	16 (18 %)	75 (82 %)	91 (60 %)	<0,05

При розподілу хворих на ГНП за шкалою BISAP у перших шість годин після госпіталізації (табл. 4.1) у межах перших 24-х годин захворювання ризик розвитку постійної ОН був вірогідно ($p < 0,02$) вищий у три рази для осіб, які мали 3 і більше балів, ніж ті хворі, в яких кількість балів була менше 3 : 46 (82 %) проти 14 (18 %).

За результатами розрахунку передбачався розвиток постійної ОН у 60 (40 %) із 151 хворого на ГНП. Усі пацієнти з високим ризиком розвитку ОН (більше 3-х балів за шкалою BISAP) і панкреатогенним шоком надходили на лікування у відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії (ВАІТ). Повторну оцінку тяжкості пацієнтів проводили через 48 годин після проведеної інтенсивної терапії. За критеріями Атланта із переглядом інтернаціональним консенсусом (2012) у 50 (33 %) хворих виявили тяжкий ГНП за наявності постійної органної ОН (ПОН), яка не корегувалася впродовж 2 діб. Різниця між розрахованою ПОН за шкалою BISAP і встановленою за критеріями Атланта була невірогідна: 60 (40 %) проти 50 (33 %, $p > 0,05$), водночас спостерігалася пряма кореляція між оцінкою за обома шкалами (рис. 4.1).

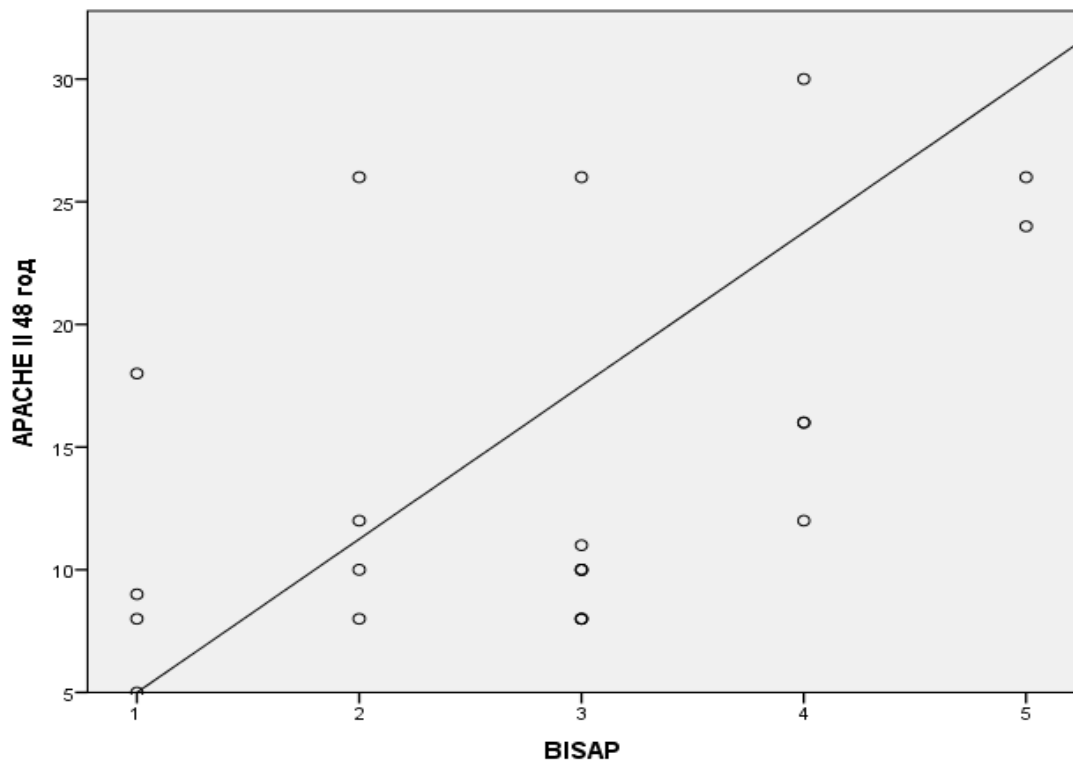


Рис. 4.1. Співвідношення оцінки тяжкості стану хворих за шкалою BISAP та шкалою APACHE II через 48 год після госпіталізації.

Шкала APACHE II і шкала BISAP мають спільні критерії – вік пацієнта, рівень свідомості за шкалою Глазго і ССЗВ. Введення в шкалу BISAP

додаткових критеріїв, а саме, плеврального випоту і креатиніну плазми крові більше 170 мкмоль/л, дозволяє не лише визначати ризик розвитку ОН, зокрема дихальної, ниркової, неврологічної при госпіталізації, але і летальність. При збільшенні балів за шкалою BISAP більше 3, тобто погіршення стану пацієнтів, прогностично підвищується летальність, яка статистично вірогідно ($p < 0,05$) відрізняється у пацієнтів із кількістю балів 0–2 та більше 3–5 (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Прогностична летальність хворих на гострий некротичний панкреатит
розрахованою за шкалою BISAP**

Бали	Кількість пацієнтів, n (%)	Летальних випадків, n (%)
0	6 (3,5)	0
1	25 (16,8)	0
2	58 (38,9)	3 (6,7)
3	19 (12,4)	5 (35,7)*
4	19 (12,4)	9 (64,3)*
5	24 (15,9)	14 (77,8)*
Разом	151 (100)	31 (20,52)*

Примітка. * – $p < 0,05$ відмінності достовірні, порівнюючи з пацієнтами, тяжкість яких відповідає 0–2 балам.

За ROC-аналізом встановлено, що кількість балів 3 і вище за шкалою BISAP є достовірним негативним прогностичним критерієм летальності у хворих на ГНП: AUC ROC становив 0,835 (95% SI 0,789–0,927, $p < 0,0001$, чутливість – 78 %, специфічність – 76 % (рис. 4.2).

З метою оцінки стану бар'єрної функції кишечника, патогенезу ССЗВ і ранньої діагностики ускладнень у плазмі крові 70 хворих на ГНП визначали (ліпополісахарид) ЛПС та циркулюючі в крові розчинні мембранні sCD14-рецептори.

ROC Curve

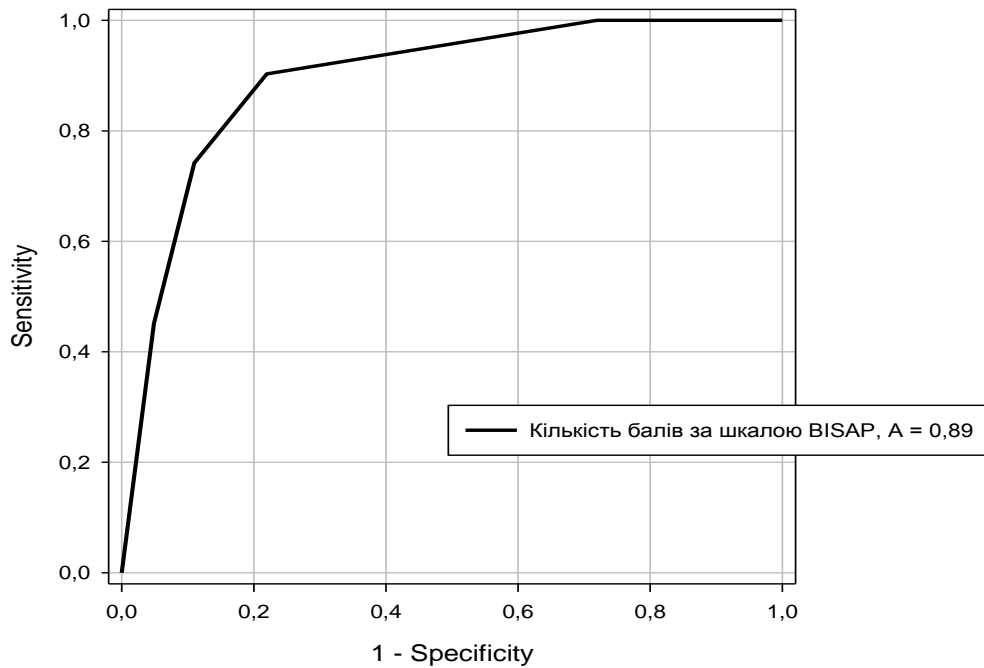


Рис. 4.2. ROC-крива прогностичної залежності летальності від тяжкості стану хворих на гострий некротичний панкреатит, розрахованою за бальною шкалою BISAP.

Залежно від тяжкості стану хворі були розподілені на три групи (табл. 4.3). Концентрація ЛПС у плазмі крові практично здорових людей (контрольна група), за даними проведеного дослідження, становила в середньому $0,11 \pm 0,05$ ЕО/мл (діапазон коливання від 0 до 0,13 ЕО/мл). У нормі ЛПС постійно надходить у портальну кров із кишечника в невеликій кількості (непатогенні дози), що підтримує всі системи організму, насамперед імунну, у стані фізіологічного тону. У крові ЛПС взаємодіє з ЛПС-зв'язуючим білком і реалізує свої ефекти через мембранні CD14-рецептори моноцитів/макрофагів (mCD14).

Після трансляції сигналу mCD14-рецептор відділяється від макрофага і перетворюється в розчинну форму sCD14-рецептор. Референтний рівень sCD14-рецепторів у плазмі крові осіб КГ становив 307 ± 37 нг/мл (72–388 нг/мл).

**Розподіл хворих на гострий некротичний панкреатит за шкалою
APACHE II, M \pm m**

Групи пацієнтів	ЛПС, ЕО/мл		sCD14нг/мл		ТОН/ ПОН
	1 доба	3 доба	1 доба	3 доба	3 доба
Контрольна група	0,11 \pm 0,05		307 \pm 37		–
I. APACHE II бали <10 (n-36)	0,22 \pm 0,03	0,26 \pm 0,04	896 \pm 160	1091 \pm 226	13/0
II. APACHE II бали 11-20 (n-18)	0,44 \pm 0,03	0,88 \pm 0,04 \yen	2076 \pm 335	4719 \pm 363	11/7
III. APACHE II бали >21 (n-16)	0,49 \pm 0,03	0,91 \pm 0,04 \yen	2051 \pm 380	4569 \pm 453	16/11

Примітка. sCD14 – розчинні мембранні рецептори CD14; ЛПС – ліпополісахарид; ТОН – транзиторна органна недостатність; ПОН – постійна органна недостатність; * – p<0,05 відмінності достовірні, порівнюючи з показником контрольної групи; \yen – p<0,05 відмінності достовірні, порівнюючи з показниками першого дня обстеження.

У більшості пацієнтів I групи при госпіталізації спостерігалася дисфункція кишечника, відсутність ентерального харчування протягом 2–3 діб, але рівень ЛПС у крові підвищувався лише до 0,22 \pm 0,03 ЕО/мл і до 0,26 \pm 0,04 ЕО/мл на 3 добу (p>0,05), а концентрація sCD14-рецепторів підвищувалася, відповідно, до 896 \pm 160 нг/мл (p>0,05).

Органна недостатність (дихання, кровообігу і функції нирок) у 13 хворих корегувалася протягом наступних 2 діб, тобто була транзиторною. Хворі з тяжким ГНП (II і III група) надходили на лікування з вираженою кишковою недостатністю (II і III ст.), про що свідчить висока проникність кишкової стінки для ЛПС. Виникає «ендотоксинагова агресія»: рівень ЛПС в плазмі крові підвищується максимально до 0,91 \pm 0,04 ЕО/мл, а концентрація sCD14-рецепторів у п'ять разів у пацієнтів із тяжким ГНП (II і III групи,

табл. 4.3). Циркулюючий sCD14-рецептор викликає індукцію запалення в клітинах, що не мають мембранних CD14-рецепторів і не реагують на ЛПС, передусім ендотелію судин, епітелію слизових оболонок, зокрема кишечника, що супроводжується екстравазацією рідини, гіповолемією й артеріальною гіпотонією та розвитком органної недостатності. Надалі набряк стінки кишки і секвестрація рідини в його порожнині призводить до розвитку неспроможності кишечника, як органа. Крім транзиторної, у 7 пацієнтів II групи й 11 осіб III групи розвилася постійна органна недостатність (ПОН), передусім серцево-судинна, дихальна і ниркова, що зумовлює тяжкість стану хворих.

Незважаючи на проведену інтенсивну терапію (регідrataцію, гемодинамічну і респіраторну підтримку), в 11 пацієнтів загальний стан погіршився, у 6 з них розвилася мультиорганна недостатність. Виявлена статистично вірогідна кореляція ($0,756 \pm 0,041$, $p < 0,05$) між рівнем sCD14 при надходженні та тяжкості стану хворих через 48 год, розрахованою за бальною шкалою APACHE II (рис. 4.3).

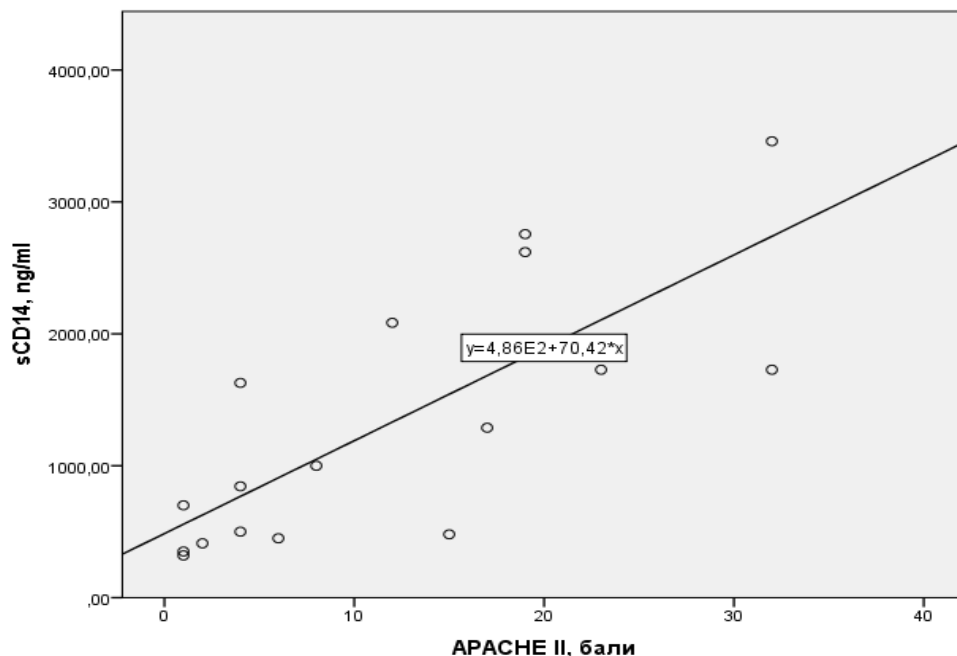


Рис. 4.3. Співвідношення між рівнем sCD14 при надходженні та тяжкістю стану хворих на гострий некротичний панкреатит через 48 год за шкалою APACHE II.

Високий рівень sCD14 при госпіталізації хворих на ГНП (вище 1670 нг/мл), що зберігається протягом перших трьох діб лікування, є незалежним фактором (предиктором) розвитку (гнійно-септичних) ускладнень (чутливість 87 %, специфічність 81 %). Включення рівня sCD14 при поступленні в шкалу BISAP підвищило її прогностичну цінність згідно з ROC-аналізом з $0,835 \pm 0,012$ до $0,904 \pm 0,011$, $p < 0,05$ (рис 4.4).

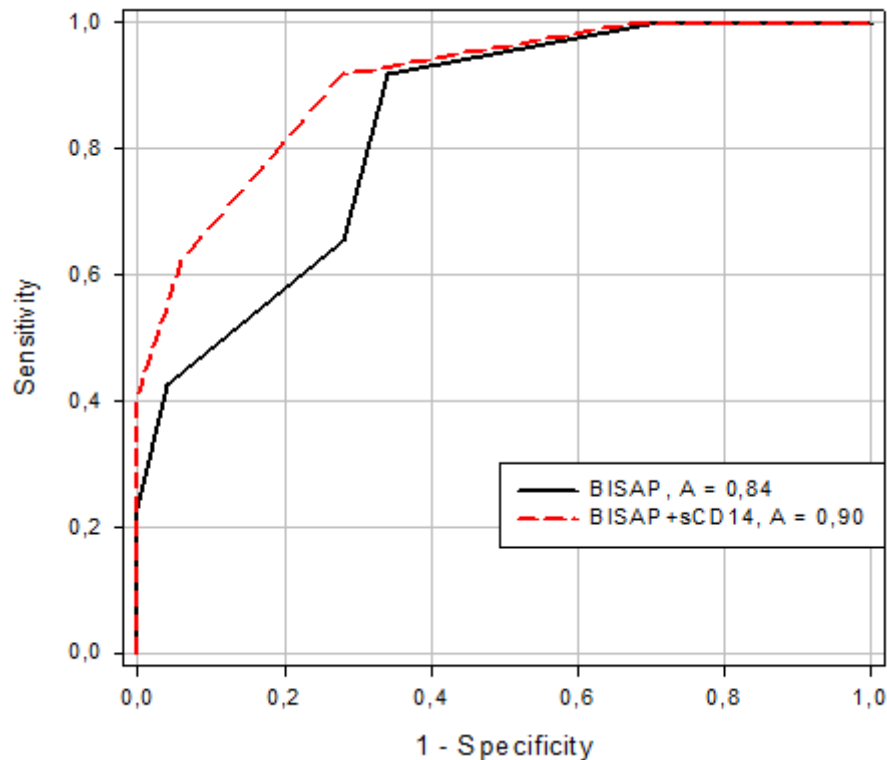


Рис. 4.4. Прогностична цінність включення вмісту sCD14 при знаходженні в шкалу BISAP згідно з ROC-аналізом.

На третю добу від моменту надходження на лікування рівень ЛПС та sCD14 крові не змінювалися лише у хворих I групи, тяжкість стану яких оцінювали за шкалою APACHE II менше 10 балів. Загальний стан стабілізувався, у більшості (21 пацієнта) відновились перистальтика кишечника і, частково, ентеральне харчування. У пацієнтів із тяжким панкреатитом (II і III групи) рівень ЛПС та sCD14 суттєво підвищувалися, практично вдвічі перевищували відповідні показники при їх госпіталізації (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Характеристика хворих на гострий некротичний панкреатит у пізній термін захворювання, $M \pm m$

Групи пацієнтів	Показники		
	sCD14 нг/мл	ЛПС, ЕО/мл	Летальність n (%)
Контрольна група	307±37	0,15±0,05	
I. АРАСНЕ II бали 0-10, n=13	5618±461	0,41±0,09	0
II. АРАСНЕ II бали 11-20, n=18	7308±413	0,95±0,12	2(11,0)
III. АРАСНЕ II бали >21, n=16	7295±533	1,25±0,16	6(37,5)
Вижили, n=39	4344±273	0,63±0,06	–
Померли, n=8	8263±422 [¥]	1,36±0,09	8(17,0)

Примітка. sCD14 – розчинні мембранні рецептори CD14; ЛПС – ліпополісахарид; * – $p < 0,05$ відмінності вірогідні, порівнюючи з показниками хворих, що вижили.

Після 2 тижня захворювання кореляційний зв'язок між рівнем sCD14 та ЛПС крові був значно меншим, ніж у ранній термін ($0,414 \pm 0,102$, $p \geq 0,05$ проти $0,756 \pm 0,041$, $p < 0,05$, відповідно), тому що спектр бактерій, які активують синтез CD14-рецепторів, включав не лише грамнегативні, але і грампозитивні бактерії та гриби роду *Candida*.

Отже, рівень sCD14 у плазмі крові відображає транслокацію ЕТ у кров у ранні терміни захворювання та ступінь запальної реакції моноцитів/макрофагів на нього. Підвищення рівня sCD14 у плазмі крові корелює з тяжкістю стану хворих на ГНП і прогнозом захворювання.

4.2. Прогностичне значення кишкової дисфункції та інших складових синдрому мультиорганної недостатності в перебігу гострого некротичного панкреатиту

Оцінку порушень ШКТ проводили згідно з рекомендаціями робочої групи стосовно захворювань черевної порожнини Європейського товариства медичних препаратів інтенсивної терапії (ESICM). Для діагностики використовували клінічні і рентгенологічні ознаки, а також концентрацію цитруліну (Цт) в плазмі крові. За тяжкістю стану обстежені хворі були розподілені за шкалою APACHE II на 6 груп (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Розподіл хворих на гострий некротичний панкреатит за тяжкістю стану та ступенем порушення функції кишечника ($M \pm m$)

Показник		КГ n-10	ГП n-151	Розподіл хворих за шкалою APACHE II в балах					
				I (0-8) n-42	II (9-14) n-26	III (15-19) n-28	IV (20-24) n-22	V (25-29) n-17	VI (>30) n-16
ПФК	I,n,%	0	37(24)	28(67)	5(19)	4(12)	0	0	0
	II,n,%	0	53(35)	14(33)	19(73)	18(50)	8(31)	2(12)	0
	III,n,%	0	48(32)	0	2(8)	6(38)	12(55)	11(65)	9(56)
	IV n,%		13(9)	0	0	0	2(14)	4(23)	7(44)
Цт, мкмоль/л		36,8 $\pm 0,86$	16,87 $\pm 0,44^*$	23,2 $\pm 0,19^*$	18,81 $\pm 0,48^*$	13,63 $\pm 0,86^*$	11,03 $\pm 0,19^*$	10,54 $\pm 0,86^*$	9,58 $\pm 0,39^*$
ВЧТ мм рт.ст	<14		77(51)	42(100)	19(73)	11(39)	5(23)	0	0
	14-20		55(39)	0	7(27)	17(61)	13(59)	11(65)	7(44)
	>20		19(13)		0	0	4(18)	6(35)	9(56)
ПОН	n,%	0	50(44)	0	1(5)	6(30)	22(100)	17(100)	16 (100)
Летальність	n,%	0	31(20,5)	0	0	4(14)	8(36)	9(53)	10(62,5)

Примітка. КГ – контрольна група; ГП – гострий панкреатит; ПФК – порушення функції кишечника; ВЧТ – внутрішньочеревний тиск; ПОН – постійна органна недостатність; * – $p < 0,05$ відмінності вірогідні, порівнюючи з показником контрольної групи.

У практично здорових осіб концентрація Цт у плазмі крові була в межах 29,8–46,3 мкмоль/л і становила в середньому $36,8 \pm 0,86$ мкмоль/л. Порушення функції кишечника I ступеня (ризик розвитку кишкової

дисфункції/недостатності) виявляли у 37 (24 %) хворих на ГНП, загальний стан хворих стабільний, без органної недостатності, оцінювали за шкалою АРАСНЕ II від 6 до 9 балів. Парез кишечника, нудота, рефлюкс або блювота мали тимчасовий характер і швидко самостійно минали, не впливали на загальний стан хворих. ВЧТ перебував у межах 5 – 12 мм рт. ст., Цт плазми крові 18–30 мкмоль/л, тест генерації Цт – позитивний.

Порушення функції кишечника II ступеня (часткова непереносимість орального харчування) відзначали в 54 (35,8 %) хворих II і III груп, загальний стан пацієнтів середньої тяжкості, оцінювали за шкалою АРАСНЕ II від 10 до 19 балів. У хворих виявляли клінічні ознаки і лабораторні показники транзиторної органної недостатності, яка корегувалася протягом 24–48 годин після госпіталізації. Визначався парез кишечника, великий (250–500 мл) резидуальний об'єм шлунка, рефлюкс, внутрішньочеревна гіпертензія I ст. (ВЧТ перебував у межах 12–14 мм рт. ст). Цт плазми крові був вірогідно ($p < 0,01$) нижчим за показник контрольної групи і становив, відповідно, $18,81 \pm 0,48$ мкмоль/л і $13,63 \pm 0,86$ мкмоль/л (табл. 4.5). Поряд із цим тест генерації Цт був позитивний лише в 28 (52 %) пацієнтів даної групи. Після внутрішньовенного введення амінокислот концентрація Цт через дві години підвищувалася у всіх 28 пацієнтів на 30–35 % вище за початковий рівень, хоча і не досягала показника КГ, що свідчить про збереження маси ентероцитів та їх абсорбційної функції і недостатнього надходження до ентероцитів прекурсорів Цт через відсутність ентерального харчування.

Порушення функції кишечника III ступеня (кишкова недостатність) тривалістю більше 3–5 діб виявлена в 38 (25,2 %) пацієнтів, тяжкість стану яких оцінювали за шкалою АРАСНЕ II від 19 до 30 балів. Відмічали тривалий виражений парез кишечника (дилатація сліпої кишки до 9 см, ободової – до 10 см), високі резидуальні об'єми шлунка (від 500 до 1000 мл), прогресує внутрішньочеревна гіпертензія (від 15 до 20 мм рт. ст.), що супроводжується низьким рівнем перфузії органів черевної порожнини (перфузійний тиск менше 60 мм рт. ст), зокрема кишечника і підшлункової

залози, і призводило до розвитку постійної органної недостатності. Частіше виникала гостра дихальна, ниркова недостатність і порушення кровообігу. Відповідно до тяжкості стану хворих і ступеня порушення функції кишечника знижувалася концентрація ЦТ у плазмі крові (табл. 4.5): до $11,03 \pm 0,19$ мкмоль/л у хворих IV групи і $10,54 \pm 0,86$ мкмоль/л – V групи. У всіх 38 хворих з порушеннями функції кишечника III ступеня тест генерації Цт був негативним, що свідчило про зменшення маси ентероцитів і неспроможність кишечника як органу. Порушувалася основна функція етероцитів ТК – абсорбційна, здатність поглинати і метаболізувати субстрати для підтримання інтактної бар'єрної функції ТК. Рівень ЦТ нижче 12,5 мкмоль/л дозволяв діагностувати кишкову недостатність із чутливістю 90,4 % та специфічністю 84,6 % (AUC ROC $0,905 \pm 0,0179$, $p=0,001$, рис. 4.6). Виявлена вірогідна кореляційна залежність між ступенем порушень функцій ШКТ і концентрацією Цт в крові ($r = 0,743$ $p < 0,05$).

Порушення функції кишечника IV ступеня із тяжким впливом на віддалені органи (критична кишкова недостатність) визначена в 13 (8,6 %) хворих на тяжкий ГНП, загальний стан яких оцінювали за шкалою APACHE II у 25 – 30 і більше балів. Надалі підвищення ВЧТ до 25 – 30 мм рт. ст. супроводжувалося розвитком або поглибленням наявної постійної органної недостатності і характеризується як абдомінальний компартмент синдром (АКС). Живіт роздутий, черевна стінка напружена, болюча при пальпації, перистальтика кишечника частіше не прослуховується, рефлюкс шлункового вмісту або блювота, резидуальний об'єм шлунку більше 1000 мл, дилатація сліпої й ободової кишки більше 12 см. Передусім порушується дихання і пацієнти вже на початковому етапі потребували респіраторної підтримки. Пряма дія підвищеного ВЧТ на нижню порожнисту вену веде до зменшення притоку крові до серця, і, відповідно, зменшення серцевого викиду. Розвивається компенсаторна тахікардія, надалі – артеріальна гіпотонія. Порушення функції нирок залежить від прямої компресії ВЧГ на судини і паренхіму нирок, а також як результат зменшення ниркового плазматокру за

низького серцевого викиду, що призводить до зменшення швидкості клубочкової фільтрації, азотемії і гострої ниркової недостатності.

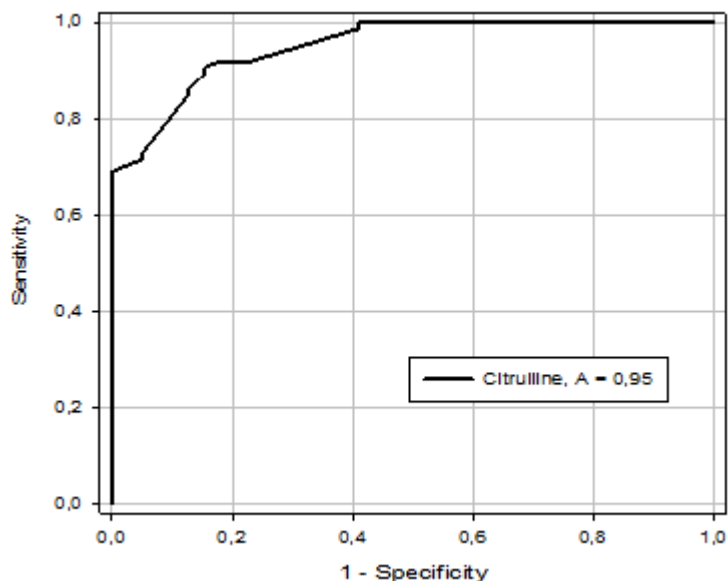


Рис. 4.7. ROC-крива діагностичної цінності концентрації цитруліну щодо визначення кишкової недостатності.

При підвищеному ВЧТ падає кровоток в мезентеріальних та інтестинальних артеріях, зменшується перфузія шлунка, кишечника і печінки. Ішемія кишкової стінки супроводжується внутріклітинним ацидозом, набряком, що призводить до трансудації рідини в просвіт кишечника й очеревинну порожнину і посилює АКС, утворюється «хибне коло». Концентрація ЦТ у плазмі крові була менше 10 мкмоль/л. Хірургічна декомпресія проведена у двох пацієнтів. Консервативна терапія при АКС, що включала декомпресію (лапароцентез, назогастральний зонд, колоноскопію), ультрафільтрацію крові й екстракорпоральне очищення крові, корекцію водно-електролітного балансу була неефективна у 9 пацієнтів. У всіх хворих, що померли, концентрація цитруліну у плазмі крові була менше 10 мкмоль/л.

При госпіталізації ОН виявляли майже у половина хворих (48,5 %), у 25–35 % пацієнтів протягом першого тижня лікування, після оперативного втручання і, зокрема, після приєднання інфекційних ускладнень. За критеріями Атланта із переглядом інтернаціональним консенсусом (2012)

обстежені хворі контрольної групи розподілені на дві групи: тяжкий ГНП у 50 пацієнтів (33 %) із ПОН і місцевими ускладненнями панкреатиту, у 101 (67 %) – середньої тяжкості ГНП, із транзиторною ОН та місцевими ускладненнями (табл. 4.8).

Таблиця 4.6

Характеристика хворих на гострий некротичний панкреатит групи порівняння, $M \pm m$

Фактори	Групи пацієнтів		Всього n-151
	тяжка форма, n-50	середньої тяжкості, n-101	
Вік, роки	46±2,4	48±5,6	
Стать, ж/ч	8/42*	27/73	
APACHE II, бали	18,4±0,6*	7,62±0,8	
Marshall, бали	5,86±0,75*	1,65±0,32	
Місцеві ускладнення	21 (42 %)	32 (31,7 %)	(34,4 %)
Креатинін, % >170 мкмоль/л	30 (60 %) 284±17*	8 (7,9 %) 129 ±11	38 (25 %) 186±16
Гематокрит, %	52,1±0,8*	44±1,1	45,9±0,37
ЦТ, мкмоль/л	12,1±0,34*	20,7±0,67	16,7±0,32
Летальність	28 (56 %)*	3 (2,97 %)	31 (20,53 %)

Примітка. * $p < 0,05$ відмінності вірогідні, порівнюючи з пацієнтами з середньою тяжкістю.

Аналіз отриманих результатів показав, що бали за шкалою APACHE II і модифікованою шкалою Marshall, гематокрит і креатинін у плазмі крові були вірогідно ($p < 0,05$) вищі у пацієнтів із ГНП, що супроводжувався ПОН, порівнюючи з пацієнтами, що мали транзиторну ОН. Померли 31 (20,53 %) особа з 151 хворих на ГНП (табл. 4.7). Високу госпітальну летальність відзначали тільки серед пацієнтів із тяжким ГНП. Постійна ОН, що враховувалася лише у разі при тривалості дисфункції органа більше 48 годин, розвилася в 50 пацієнтів, 28 (56 %) із них померли; у 101 пацієнта відзначали транзиторну дисфункцію одного або двох органів, із них померли 3 (2,97 %) особи.

Таблиця 4.7

Органна недостатність і летальність у хворих на гострий некротичний панкреатит групи порівняння, $M \pm m$

Органна Недостатність	Померли (n-31)	Вижили (n-120)	Частота	Летальність (20,4 %)
Стать, ж/ч	6/25	29/91		
Вік, роки	51,8±1,2*	45,4±0,9		
Кількість органів з недостатністю	3,48±0,81*	1,33±0,48		
Постійна органна недостатність	28 (90,4%)*	22 (18%)	50 (33 %)	28/50 (56 %)
Транзиторна органна недостатність	3 (9,6%)*	98 (81%)	103 (68,7%)	3/102 (2,94 %)
Дихальна	28 (90 %)**	20 (16,6 %)	48 (31,7 %)	28/48 (58,3 %)
Серцево-судинна	23 (74 %)**	23 (19,1 %)	46 (30,4 %)	23/46 (59 %)
Неврологічна	11 (35 %)**	22 (18,3 %)	33 (21,8 %)	11/33 (33 %)
Ниркова	20 (64 %)**	18 (15 %)	38 (25 %)	20/38 (52 %)
Печінкова	6 (19 %)	14 (11,7 %)	20 (13 %)	6/34 (17 %)
Кишкова	21(67 %)**	11(9 %)	51 (34 %)	21/51 (41 %)
АРАСНЕ II, бали	21,4±1,2*	13,6±1,6		
Гематокрит, %	51,8±0,9*	45,3±1,2		
Креатинін, мкмоль/л	325±16*	171±22		
ЦТ, мкмоль/л	10,3±0,42*	16,64±0,68		

Примітка. * $p < 0,05$ відмінності вірогідні, порівнюючи з пацієнтами II групи.

Отримані результати узгоджуються з клінічними дослідженнями Alaser J. et al. [88], що МОН супроводжується високим ризиком смерті пацієнтів з ГНП і становить 30–45 % при МОН і 8–11 % – при ізольованій органній недостатності. У ранній термін (до двох тижнів) захворювання померло 12 (7,94 %) пацієнтів, 8 із них надходили в стані панкреатогенного шоку з клінічними ознаками і лабораторними показниками МОН. Рівень летальності був вищий у пацієнтів із ПОН під час госпіталізації, ніж у тих, у кого ОН розвивалася пізніше впродовж першого тижня. У пізній термін (після чотирьох тижнів) захворювання померли 19 пацієнтів із гнійно-септичними ускладненнями, абдомінальним сепсисом і МОН. У структурі

летальності переважала дихальна недостатність (31,7 %) і серцево-судинна (30,4 %): ізольована ДН виявлена у 8 пацієнтів, померли 2 (25 %) особи з респіраторним дистрес-синдромом. При поєднанні ДН із неврологічною недостатністю і кишковою недостатністю III-IV ст. летальність підвищувалася до 56,7 % і до 85,6 % – якщо поєднувалася серцево-судинна і ниркова недостатність. Кількість органів із дисфункцією в пацієнтів, що померли, була статистично вірогідно більша, ніж у тих, що вижили ($3,48 \pm 0,81$ проти $1,33 \pm 0,44$, $p < 0,05$). В осіб, які померли, були вірогідно вищі кількість балів за шкалою APACHE II, вік пацієнтів і лабораторні показники, що характеризують ступінь органної недостатності – гематокрит і креатинін.

При багатофакторному аналізі методом логістичної регресії встановлено, що дихальна, серцево-судинна, ниркова та кишкова недостатності є незалежними чинниками летальності хворих на ГНП (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Одно- та багатофакторний аналіз чинників летальності у хворих на гострий некротичний панкреатит методом логістичної регресії

Фактор	Померли (n=31)	Вижили (n=120)	Однофакторний аналіз, χ^2 (p)	Багатофакторний аналіз, OR (95% CI), p
Дихальна недостатність, n (%)	28 (90,4%)	32 (26,7%)	41,7 (<0,01)	9,5 (2,1–43,5), <0,01
Серцево-судинна недостатність, n (%)	25 (80,6%)	11 (9,2%)	69,3 (<0,01)	8,9 (1,4–55,1), <0,05
Неврологічна недостатність, n (%)	11 (35,5%)	26 (21,7%)	2,5 (>0,05)	
Ниркова недостатність, n (%)	27 (87,1%)	28 (23,3%)	43,3 (<0,01)	7,4 (1,4–37,8), <0,05
Печінкова недостатність, n (%)	8 (25,8%)	23 (19,2%)	0,7 (>0,05)	
Кишкова недостатність, n (%)	26 (89,7%)	21 (17,5%)	56,3 (<0,01)	14,8 (1,0–217,3), <0,05
Мультиорганна недостатність	28 (90,4%)	30 (25,0)	44,5 (<0,01)	0,23 (0,01–5,4), >0,05

Примітка. OR – співвідношення шансів, 95 % CI – 95 % достовірний інтервал, p – статистична достовірність

Тяжка кишкова недостатність, що клінічно проявлялася ознаками паралітичної кишкової непрохідності з гострими ерозіями та виразками шлунку, тривалістю 5 і більше діб розвилася у 21 (67 %) з 31 пацієнтів І групи, які померли. Концентрація ЦТ у плазмі крові в перші 48 годин захворювання у них становила в середньому $10,31 \pm 0,42$ мкмоль/л і була вірогідно ($p < 0,01$) нижчою, ніж у хворих, які вижили.

4.3. Ефективність біологічних маркерів для ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту

Проблема ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень ГНП залишається не вирішеною, оскільки ССЗВ відзначають у пацієнтів як із стерильними, так і інфікованими вогнищами панкреонекрозу. Нами проведено лабораторне визначення рівня прокальцитоніну (ПКТ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), С-реактивного протеїну (СРП) і пресепсину (ПСП) у плазмі крові для діагностики гнійно-інфекційних ускладнень ГНП. При обстеженні практично здорових людей (контрольна група) концентрація ПСП у плазмі крові становила в середньому 184 ± 16 пг/мл (98–218 пг/мл), ПКТ $0,24 \pm 0,07$ нг/мл (0,15–0,48 нг/мл) Іл-6 $5,6 \pm 0,89$ пг/мл і СРП $7,4 \pm 0,63$ мг/л (табл. 4.9). У пацієнтів із ГНП без інфекції (стерильний панкреонекроз, СПН), але з клінічними і лабораторними ознаками ССЗВ, концентрація ПСП не вірогідно підвищувалася до 332 ± 38 пг/мл, що тільки на 78 % ($p > 0,05$) перевищувала референтні значення здорових осіб. Концентрація ПКТ у 14 осіб була нижче 0,5 нг/мл, у 7 пацієнтів, що надходили в тяжкому стані з органною недостатністю, зокрема нирковою, вище 1 нг/мл (1,2–2,05 нг/мл) і становила в середньому $1,26 \pm 0,19$ нг/мл. Зменшення швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів з нирковою недостатністю супроводжується акумуляцією молекул ПКТ в плазмі крові, що враховували при інтерпретації отриманих результатів.

Таблиця 4.9

Розподіл хворих на гострий некротичний панкреатит за концентрацією пресепсину, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, С-реактивного протеїну в плазмі крові (M±m)

Групи хворих	ПСП, пг/мл	ПКТ, нг/мл	СРП, мг/л	Іл-6, пг/мл
Практично здорові особи, n=10	184±16	0,24±0,07	5,6±0,89	7,4±0,63
Пацієнти із ССЗВ без інфекції, n=21	332±38	1,26±0,19	206±31	121±27
Пацієнти з гнійно-септичними ускладненнями, n=49	1244±168*	4,47±0,69*	336±85	367±86*
Локальні гнійні ускладнення, n=15	677±30*	2,08±0,56	208±97	203±90
Сепсис, n=22	988±47*	5,05±0,92*	420±179	415±180*
Тяжкий сепсис, n=12	2668±583*	7,25±2,15*	392±102	525±154*

Примітка. ПСП – пресепсин; ПКТ – прокальцитонін; СРП – С-реактивний протеїн; ССЗВ – синдром системної запальної відповіді; * – $p < 0,05$ відмінності вірогідні, порівнюючи з контрольною групою.

Поряд із цим, у хворих із СПН вірогідно ($p < 0,001$) підвищувалася концентрація Іл-6 (від 7,4±0,63 до 121±11 пг/мл) і СРП (від 5,6±0,89 до 207,5±29 мг/л), тобто медіатора і білка гострої фази запалення як швидка, рання і неспецифічна відповідь на асептичне запалення ПЗ.

При бактеріологічному дослідженні патогенні мікроорганізми були виділені в 15 хворих з локальною інфекцією, 28 пацієнтів із сепсисом і тяжким сепсисом. Із крові, біологічних середовищ і рідинних скупчень пацієнтів із ГНП висівалися як грамнегативні (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiela* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Acinebacter* spp.), так і грампозитивні бактерії (*S. aureus*, *S. epidermidis*), а також гриби роду *Candida*. Концентрація ПСП, ПКТ і Іл-6 була значно вища у хворих з інфекційними ускладненнями ніж у пацієнтів із СПН і здоровими особами. Наявність

інфекції і розвиток гнійно-септичних ускладнень супроводжувалася значним і вірогідним ($p < 0,01$) підвищенням рівня ПСП у середньому до 1244 ± 168 пг/мл (496–5004 пг/мл), ПКТ до $4,47 \pm 0,67$ нг/мл (2,13–14,44 нг/мл), ІЛ-6 до 376 ± 86 пг/мл (205–1284 нг/мл), що в три-чотири рази вище за показники пацієнтів без інфекції. Концентрація СРП підвищувалася до 336 ± 85 мг/л, що на 61,5 % перевищувала показник пацієнтів із стерильним некрозом підшлункової залози.

На ранніх стадіях системної інфекції, поки вона мала локальний характер, відзначали незначне підвищення рівня ПКТ (від $1,26 \pm 0,19$ нг/мл до $2,08 \pm 0,56$ нг/мл), Іл-6 (від 121 ± 27 до 203 ± 90 пг/мл) і СРП (від 206 ± 31 до 208 ± 97 мг/л), тобто їх рівні не дозволяли підтвердити наявність інфекції і поставити діагноз сепсису, що підтверджується при ROC-аналізі. AUC ROC для ПКТ становила $0,665 \pm 0,10$, для ІЛ-6 – $0,496 \pm 0,11$ і СРП – $0,607 \pm 0,12$ (рис. 4.8).

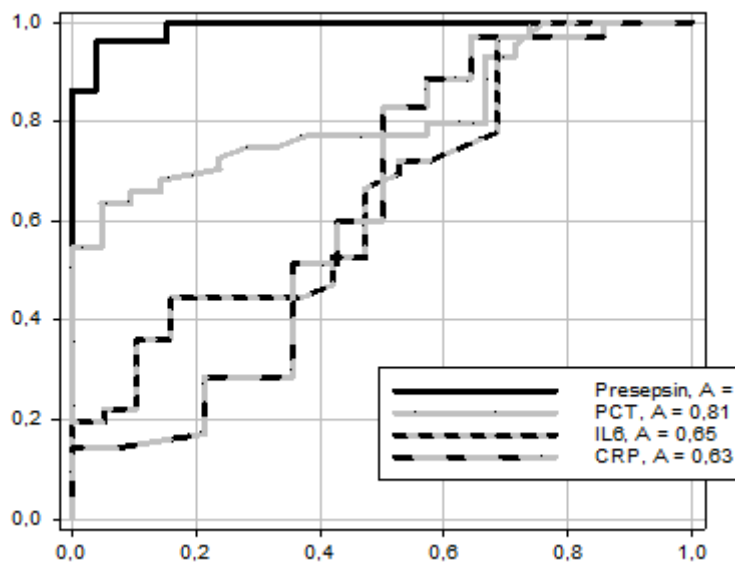


Рис. 4.8. ROC-аналіз концентрації маркерів запалення в крові у хворих на інфікований гострий некротичний панкреатит.

Поряд із цим, у пацієнтів із локальними інфекційними ускладненнями рівень ПСП був удвічі вищий, ніж в осіб із СПН ($p < 0,02$), значення AUC ROC для ПСП становила $0,927 \pm 0,02$, що з високою вірогідністю ($p < 0,0001$) дає

можливість підтвердити інфекційний характер синдрому системної запальної відповіді (рис. 4.9).

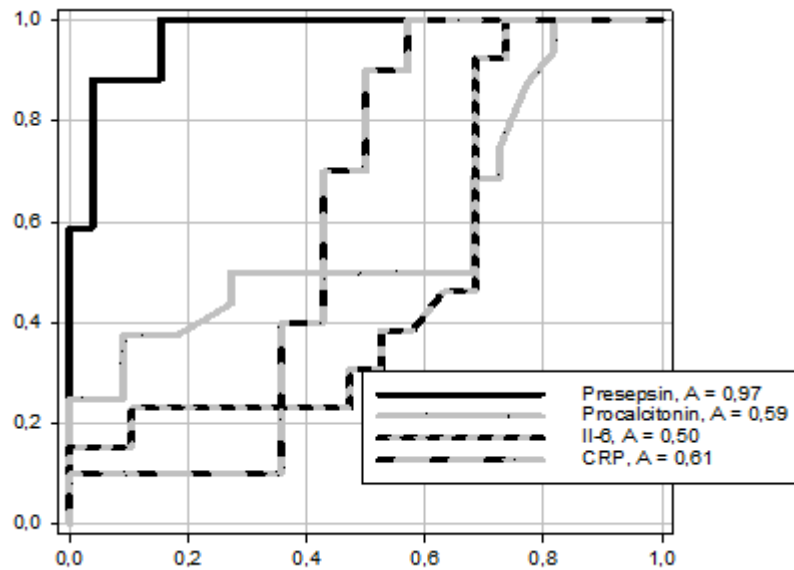


Рис. 4.9 ROC-аналіз концентрації маркерів запалення в крові у хворих на локальні форми інфікованого гострого некротичного панкреатиту

Концентрація маркерів запалення прогресивно підвищувалася у пацієнтів із сепсисом і тяжким сепсисом (табл. 4.9): ПСП у середньому до 2668 ± 583 пг/мл, ПКТ – до $7,25 \pm 2,15$ нг/мл, Іл-6 – до 525 ± 154 пг/мл і СРП – до 420 ± 179 мг/л. За допомогою ROC-аналізу виявлена чітка залежність концентрації маркерів запалення в крові від наявності і тяжкості інфекційних ускладнень у хворих на ГНП із сепсисом: AUC ROC для ПСП становила $0,956 \pm 0,007$ (СІ $0,883-0,972$, $p < 0,0001$) і була вища ніж для ПКТ $0,840 \pm 0,048$ (СІ $0,745-0,935$, $p < 0,0001$).

Величина AUC ROC як для ПСП, так і ПКТ дозволяє з високою вірогідністю ($p < 0,0001$) діагностувати інфекційні ускладнення при ГНП. Поряд із цим, клінічна чутливість і клінічна специфічність у ПСП була вища, ніж у ПКТ. За даними дослідження, граничним рівнем, що вказує на інфікування патологічних вогнищ при ГНП, була величина ПСП 632 пг/мл (чутливість 92,11 %, специфічність 96,86 %) і 1,76 нг/мл для ПКТ (чутливість 75,1 %, специфічність 71,43 %). Більш низька специфічність ПКТ до інфекції

пояснюється тим, що синтез ПКТ стимулюється не лише мікробними тілами, але й їх ендотоксинами, а також індукторами гострої фази запалення (ТНФа, Іл-6) [6]. Крім того, неспецифічне (хибно-позитивне) по відношенню до інфекції підвищення ПКТ у плазмі крові відзначають також при масивному некрозі тканин (опік, травма, операціях, зокрема стерильний панкреонекроз), деяких злоякісних пухлинах та захворюваннях крові. Період напівжиття ПКТ у крові становить більше 36 годин.

Рівень Іл-6 і СРП у плазмі крові підвищувався як при стерильному, так і при інфікованому панкреонекрозі (ІПН): AUC ROC для Іл-6 становила $0,763 \pm 0,63$ (СІ $0,639-0,887$, $p < 0,06$) і СРП – $0,592 \pm 9,82$ (СІ $0,432-0,821$, $p < 0,17$), що вірогідно ($p < 0,05$) менша, ніж для ПСП і ПКТ. Крім того, по відношенню до інфекції специфічність Іл-6 і СРП була низькою. При пограничному рівні Іл-6 $96,5$ пг/мл чутливість становила $66,67$ %, специфічність $52,63$ %, при рівні СРП 168 мг/л чутливість становила $82,86$ %, специфічність – лише 50 %. На відміну від ПКТ, Іл-6, СРП, рівень ПСП підвищується лише за наявності живих бактерій в організмі та їх фагоцитозу і слугує специфічним маркером інфекції. ПСП утворюється шляхом ферментативного розщеплення циркулюючого розчинного рецептора sCD-14 протеазами при фагоцитозі бактерій на самій ранній фазі запалення, ще до зростання рівня Іл-6, клінічних і лабораторних ознак ССЗВ.

Тяжкість стану обстежених пацієнтів із сепсисом і тяжким сепсисом визначалася розвитком органної недостатності: у більшості осіб II групи (19) переважала транзиторна ОН, що корегувалася протягом перших 48 годин, у 3 спостереженнях – постійна ОН. У всіх 12 пацієнтів III групи розвилася мультиорганна недостатність (МОН), що несприятливо впливала на результати лікування. Кількість органів із дисфункцією в осіб із тяжким сепсисом становила в середньому $2,7 \pm 0,8$ (від 2 до 5), а тяжкість стану за шкалою APACHE II – 23 ± 2 балів. Спостерігався вірогідний зв'язок між рівнем ПСП і балами, що оцінюють тяжкість стану пацієнтів за шкалою APACHE II (рис. 4.10). Ступінь підвищення ПСП корелював з тяжкістю

стану хворих на ГНП і прогнозом захворювання, що визначалася за шкалою АРАСНЕ II, водночас рівень ПСП вище 1032 пг/мл був прогностично несприятливим для виживання пацієнтів і відповідав 16 балам за шкалою АРАСНЕ II (чутливість 82,24 %, специфічність 88,12 %).

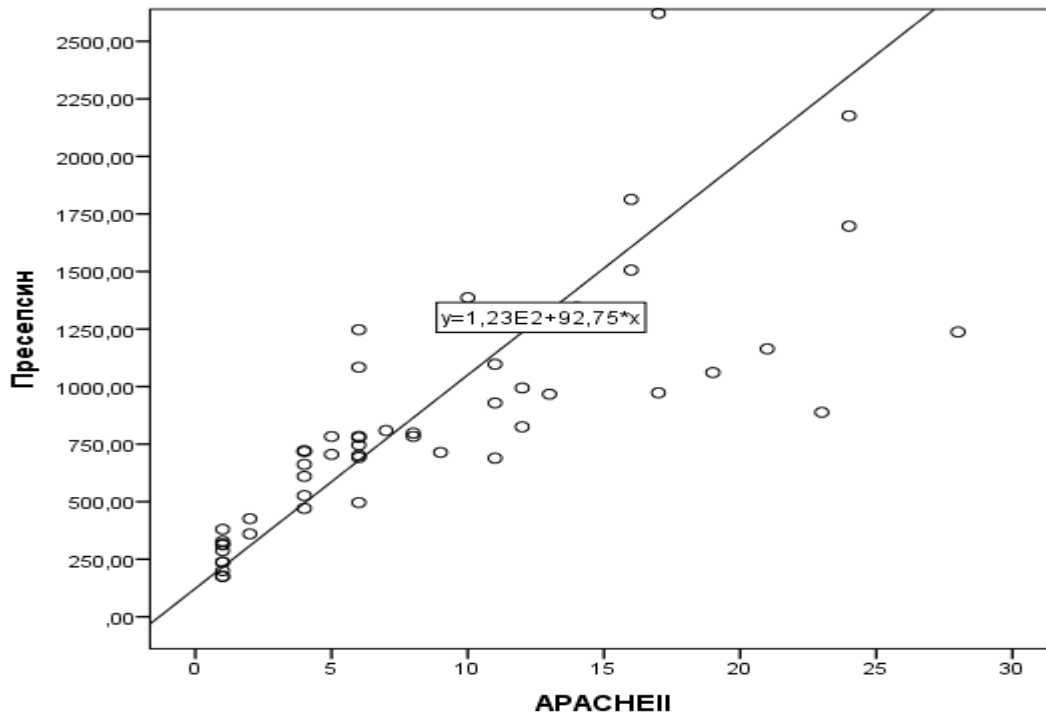


Рис. 4.10. Зв'язок рівня пресепсину і показників тяжкості пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом за шкалою АРАСНЕ II.

Коефіцієнт кореляції між концентрацією ПСП і балами за шкалою АРАСНЕ II становив 0,798, $p < 0,001$. За ROC-аналізом встановлено, що діагностична точність оцінки тяжкості стану хворих на сепсис і тяжкий сепсис за концентрацією ПСП і бальної шкали АРАСНЕ II практично не відрізняється і фактично вони доповнюють одна одну: AUC ROC для ПСП становив $0,886 \pm 0,046$ і для шкали АРАСНЕ II – $0,952 \pm 0,024$.

Померли 12 пацієнтів із 70 обстежених (17,1 %): 3 пацієнта з 22 із сепсисом, і 9 з 12 осіб із тяжким сепсисом. Рівень ПСП і кількість балів за шкалою АРАСНЕ II в осіб, що померли, були, відповідно, у 2 і 1,8 рази вищі, ніж у пацієнтів, що вижили. Високий рівень ПСП і кількості балів за шкалою АРАСНЕ II вірогідно ($p < 0,01$) однаковою мірою прогнозували розвиток

летальності при госпіталізації хворих на ГНП: AUC ROC для ПСП $0,896 \pm 0,37$ і $0,962 \pm 0,28$ – для шкали APACHE II.

Початкова антибактеріальна терапія (АТБ) була ефективна у 16 пацієнтів із сепсисом і тяжким сепсисом. При відповідній терапії концентрація ПСП у крові швидко знижувалася і на 3 добу становила лише 65–60 % початкового рівня. У 18 хворих концентрація ПСП на 3 добу утримувалася на початковому рівні або підвищувалася, загальний стан пацієнтів не змінювався або погіршувався, що свідчило про неефективність антибактеріальної терапії.

Таким чином, визначення рівня ПСП дозволяє з високою чутливістю і специфічністю підтвердити наявність як локальної, так і системної інфекції, що перевищує діагностичні можливості ПКТ, Іл-6 і СРП. Моніторинг концентрації ПСП може бути ефективним засобом визначення необхідності проведення антибактеріальної терапії.

РЕЗЮМЕ

Раннє прогнозування та діагностика тяжкості перебігу ГНП має принципове значення для стратифікації пацієнтів і забезпечення максимального рівня лікувальних заходів в осіб із негативним прогнозом вже при їх госпіталізації. Нами досліджено ефективність бальної шкали BISAP для прогнозування розвитку ПОН і летальності. За результатами ROC-аналізу встановлено, що кількість балів 3 і вище за шкалою BISAP є достовірним негативним прогностичним критерієм летальності у хворих на ГНП: AUC ROC становила 0,893 (95 % SI 0,829–0,957, $p < 0,0001$, чутливість 81 %, специфічність 84 %). Рівень sCD14 вище 1670 нг/мл при надходженні є незалежним прогностичним критерієм розвитку гнійно-септичних ускладнень у 90 обстежених пацієнтів надалі (чутливість 87 %, специфічність 81 %), водночас рівень sCD14 корелював із тяжкістю стану хворих на ГНП за шкалою APACHE II через 48 годин. Включення рівня sCD14 при госпіталізації в шкалу BISAP підвищило її прогностичну цінність згідно з

ROC-аналізом з $0,835 \pm 0,012$ до $0,904 \pm 0,011$ ($p < 0,05$). Порушення функцій кишечника відзначали у 114 (75,5 %) хворих на ГНП, що надходили на лікування в ПІТ. Концентрація Цт у плазмі була вдвічі нижчою у хворих, ніж у здорових осіб ($16,87 \pm 0,44$ мкмоль/л проти $36,8 \pm 0,86$ мкмоль/л, $p < 0,01$), вірогідно нижча у хворих, що померли, ніж у пацієнтів, що вижили ($10,31 \pm 0,12$ мкмоль/л проти $14,64 \pm 0,28$ мкмоль/л ($p < 0,02$), і залежала від ступеня порушення функції кишечника ($r = 0,743$ $p < 0,05$) і тяжкості ГНП, розрахованою за шкалою APACHE II ($r = 0,774$ $p < 0,05$). Для ранньої діагностики інфікування ділянок панкреонекрозу і контролю за ефективністю антибактеріальної терапії нами вперше в Україні використано визначення ПСП у крові хворих на ГНП. Спостерігали чітку залежність концентрації ПСП від активності і тяжкості гнійно-септичних ускладнень. При ROC-аналізі виявлена висока залежність рівня ПСП від наявності інфекційних ускладнень: AUC ROC для ПСП становила 0,956 (CI 0,883–0,972). Підвищення рівня ПСП вище 632 пг/мл дозволяє з високою чутливістю і специфічністю підтвердити наявність як локальної, так і системної інфекції, що перевищує діагностичні можливості ПКТ. Високі рівні Іл-6 і СРП характерні для синдрому системної запальної відповіді як інфекційного, так і неінфекційного походження.

Основні положення розділу 4 показано в працях автора [373–400].

РОЗДІЛ 5

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ КИШКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ГОСТРОМУ НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

На сьогодні в Україні, як і в усьому світі, важливим компонентом лікування ГНП є консервативна інтенсивна терапія, першочерговими завданнями якої є обмеження ділянки запалення та некрозу в ПЗ, запобігання розвитку ССЗВ та системних ускладнень. Впродовж останніх років накопичення нових наукових даних про особливості розвитку та перебігу ГНП привели до принципової зміни менеджменту тяжких форм захворювання. Адекватну терапію ГНП слід розпочинати якомога раніше від моменту встановлення діагнозу. Консервативні заходи мають бути патогенетично обґрунтованими, комплексними та відповідними. Базовими принципами програми комплексної терапії хворих на ГНП були: інтенсивна терапія гемодинамічних порушень і шоку, корекція електролітного балансу, респіраторна підтримка, моніторинг життєво важливих функцій, усунення больового синдрому, антисекреторна та дезінтоксикаційна терапія, відповідне забезпечення енергетичних потреб пацієнтів, профілактика та лікування гнійно-септичних ускладнень ГНП, корекція дисфункції ШКТ.

5.1. Першочергові заходи в лікуванні хворих помірного та тяжкого гострого некротичного панкреатиту

Комплексне лікування хворих на ГНП проводили відповідно до фазового перебігу захворювання. Пацієнти з тяжким та помірно тяжким ГНП первинне лікування отримували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. При госпіталізації хворих у ферментну фазу початкова терапія включала відповідне знеболення, гемодинамічну і респіраторну підтримку, корекцію водно-електролітного і кислотно-лужного обмінів, відновлення функції нирок і печінки.

Арсенал фармакологічних засобів для знеболювання включав опіоїди, нестероїдні протизапальні засоби, місцеві анестетики для епідурального блоку. Перевагу віддавали ненаркотичним анальгетикам. По можливості не застосовували морфіну в основному через загрозу центрального пригнічення дихання, а не через можливість виникнення спазму сфінктера Одді, вірогідність якого при застосуванні морфіну не доведена. Широко використовували подовжену епідуральну блокаду, зокрема за наявності парезу кишечника. Катетеризацію епідурального простору проводили в пацієнтів на рівні T_{VII}–T_{VIII}, вводили місцеві анестетики (лідокаїн, бупівакаїн) кожних 6 годин, до яких додавали 50–100 мкг фентанілу. Нестероїдні протизапальні препарати (в основному – диклофенак) вводили у вигляді ректальних свічок для профілактики розвитку ГП після ЕРХПГ.

У пацієнтів із шоком та вираженою дегідратацією у ранній фазі ГНП проводили швидку і короткочасну інфузійну терапію (150–160 мл/год) залежно від ступеня шоку та дегідратації. Дефіцит позаклітинного і внутрішньосудинного об'єму (гіповолемію) компенсували переважно збалансованими розчинами кристалоїдів під контролем гематокриту (0,30–0,35), діурезу (40–60 мл/год), частоти скорочень серця, артеріального тиску і центрального венозного тиску (80–100 мм вод. ст.). Якщо відновлення відповідного артеріального тиску і перфузії тканин не досягалося за допомогою рідинної ресусцитації, для стабілізації гемодинаміки вводили вазопресори: допамін (5–15 мкг/кг/хв), норадреналін (0,3–1,5 мкг/кг/хв), добутамін (2,5–20 мкг/кг/хв). Останнім часом для стимуляції скоротливої функції міокарду застосовуємо левосеминдан – селективний інгібітор фосфодіестерази III, який збільшує силу скорочень міокарда шляхом підвищення чутливості скорочувальних білків до кальцію, зв'язуючись із кардіотропіном С. У дозі насичення від 3 до 24 мкг/кг, та підтримуючій дозі 0,05–0,2 мкг/кг/хв у хворих збільшує хвилинний і ударний об'єми серця, фракцію викиду, частоту серцевих скорочень, знижує систолічний і діастолічний тиск і периферичний судинний опір.

При дихальній недостатності ($\text{SaO}_2 < 95 \%$, $\text{paO}_2 < 70$ мм рт. ст.) у хворих проводили оксигенотерапію зволеним і підігрітим збагаченим киснем повітрям (FiO_2 30–60 %), при респіраторному дистрес синдромі спонтанне дихання під підвищеним тиском у кінці видиху, штучну вентиляцію легень (ШВЛ): неінвазивну через лицьову маску та інвазивну – через ендотрахеальну трубку.

З метою блокади панкреатичної секреції і шлункового соку, поліпшення кровотоку у стінці кишечника в усіх хворих на ГНП застосовували соматостатин як короткої, так і тривалої дії. Соматостатин (октра) вводили по 0,1 мг 3–5 разів на добу протягом 5–14 діб.

Для зменшення проявів вираженого ССЗВ і профілактики розвитку органної недостатності у пацієнтів дослідної групи із тяжким ГНП використали полівалентний інгібітор серинових протеаз уліностатін (Ю-Тріп) по 200000 МО двічі на добу внутрішньовенно протягом 5 діб.

Для нормалізації функції печінки використовували глюкозо-інсулінову суміш, вітаміни групи В, аскорбінову та ліпоєву кислоти, есенціале. Для попередження розвитку печінкової недостатності в якості гепатопротекторів застосовували гепасол А, гепамерц, глутаргін, а також розчини кристалічних амінокислот (Інфезол), які зв'язують аміак у нетоксичні продукти і виводить їх з організму, посилюють детоксикаційну функцію печінки.

Застосування комплексної інтенсивної терапії дозволила стабілізувати стан у 91 (94,8 %) пацієнтів основної групи, в результаті чого летальність у ранню фазу ГНП зменшилася з 7,9 % до 2,1 % ($p < 0,05$).

5.2. Антибактеріальна терапія та антибіотикопрфілактика гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту

Важливою складовою консервативної терапії ГНП є застосування антибактеріальних препаратів для елімінації патогенних мікроорганізмів із патологічних вогнищ та запобігання їх інфікування. Антибіотикотерапію проводили у пацієнтів із лабораторно підтвердженою інфекцією; при

септичному стані хворого; після хірургічних втручань з приводу гнійно-септичних вогнищ ПЗ та парапанкреатичної клітковини; за наявності інших супутніх гнійно-септичних захворювань поряд з ГНП. Антибіотикопрофілактику використовували в окремих випадках: тяжкий перебіг ГНП при наявності МОН, 2 і більше некротичних скупчень та ураження понад 30 % паренхіми ПЗ за даними СКТ з контрастним підсиленням протягом 48–72 год від початку захворювання.

Для обґрунтування селективної деконтамінації кишечника, як компонента профілактики гнійно-септичних ускладнень, обстежено 74 хворих групи порівняння, які оперовані з приводу ускладнень ГНП. При надходженні у всіх пацієнтів проводили бактеріологічне дослідження ротоглотки. Крім того, під час гастродуоденофіброскопічного дослідження через катетер в асептичних умовах забирали вміст із проксимального відділу тонкої кишки, який висівали на живильні середовища. Під час операції для бактеріологічного дослідження забирали випіт із черевної порожнини, вміст рідинних скупчень, некротичні тканини підшлункової залози, у післяопераційному періоді – кров, сечу.

У 16 із 28 (57,4 %) пацієнтів, які оперовані в ранній термін захворювання (до 4-х тижнів), де виключена можливість інфікування із зовнішнього середовища, із некротизованих тканин ПЗ, вмісту чепцевої сумки висівалися типові представники грамнегативних умовно патогенних мікроорганізмів: їх морфологічні, тинкторіальні і культуральні властивості були практично ідентичні мікрофлорі ТК, що виділена у пацієнтів до операції із проксимального відділу тонкої кишки. Так само, як і до операції, частіше висівалися *E. coli* (87,5 %), *K. pneumoniae* (62,5 %), *P. aeruginosa* (62,5 %), *E. faecalis* (31,2 %) і *S. aureus* (37,5 %) (табл. 5.1).

Нами вивчено чутливість виділених із проксимальних відділів ШКТ мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, які найчастіше використовуються для проведення селективної бактеріальної деконтамінації кишечника (табл. 5.2).

Таблиця 5.1

**Мікрофлора шлунково-кишкового тракту та патологічних вогнищ у
хворих на гострий некротичний панкреатит у ранній термін
захворювання**

Виділені мікроорганізми	Верхні відділи шлунково-кишкового тракту, n (%)	Патологічні вогнища, n (%)
<i>E. coli</i>	19 (65,5)	14 (87,5)
<i>K. pneumoniae</i>	5 (17,3)	10 (62,5)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (13,7)	10 (62,5)
<i>E. aerogenes</i>	4 (13,7)	4 (25)
<i>E. faecalis</i>	4 (13,7)	5 (31,2)
<i>S. aureus</i>	6 (20,6)	6 (37,5)
<i>E. faecium</i>	3 (10,3)	4 (25)
<i>P. vulgaris</i>	3 (10,3)	2 (12,5)
<i>P. mirabilis</i>	3 (10,3)	1 (6,2)
<i>Acinobacteria</i>	–	3 (18,5)
<i>S. epidermidis</i>	–	4 (25)
Асоціації	15 (48,3)	14 (87,5)

In vitro чутливими до антибіотиків були ешеріхії, клебсієли, ентеробактерії, стафілококи. За величиною мінімальної пригнічувальної концентрації від <0,25 до 8 мкг/мл рифаксимін, а ципрофлоксацин від 0,25 до 1 мкг/мл, *in vitro* на 100 % інгібують зростання в живильних середовищах *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. aureus*, що перевищує антимікробну активність цефотаксиму і гентаміцину, які широко використовуються для селективної деконтамінації кишечника у хірургічних хворих.

Для інгібіції зростання *Enterococcus* spp., *Proteus* spp. і *P. aeruginosa*, що мають *in vitro* проміжну чутливість до всіх антибіотиків, мінімальна

пригнічувальна концентрація рифаксиміну становить від 8 до 64 мкг/мл, а ципрофлоксацину – від 0,5 до 128 мкг/мл.

Таблиця 5.2

Вплив антибіотиків in vitro на бактеріальну флору тонкої кишки хворих на гострий панкреатит, виділених у ранній термін захворювання

Мікроорганізми	Антибіотики	МПК мкг/мл (мін/макс)	% інгібіції
<i>E. coli</i>	Амоксицилін	1,0–16	63,4
	Цефотаксим	0,5–16	73,7
	Гентаміцин	<0,125 до 2	89,5
	Ципрофлоксацин	<0,125 до 2	100
	Рифаксимін	4–32	100
<i>Klebsiella spp.</i>	Амоксицилін	2,0–32	40,0
	Цефотаксим	0,5–16	60,0
	Гентаміцин	<0,25 до 2	80,0
	Ципрофлоксацин	<0,125 до 2	100
	Рифаксимін	4–64	100
<i>Enterobacter spp.</i>	Амоксицилін	2,0–64	25
	Цефотаксим	1–16,0	50
	Гентаміцин	<0,25 до 2	75
	Ципрофлоксацин	<0,25 до 1	100
	Рифаксимін	4–64	100
<i>Proteus spp.</i>	Амоксицилін	2,0–64	30,5
	Цефотаксим	2,0–32,0	69,5
	Гентаміцин	<0,25 до 2	84,5
	Ципрофлоксацин	<0,25 до 1	84,5
	Рифаксимін	4–64	84,5
<i>P. aeruginosa</i>	Амоксицилін	4,0–64	25
	Цефотаксим	2,0–32	50
	Гентаміцин	<0,25 до 2	75,0
	Ципрофлоксацин	<0,25 до 2	75,0
	Рифаксимін	8–64	75,0
<i>Enterococcus spp.</i>	Амоксицилін	0,5–32,0	58,2
	Цефотаксим	0,25–32,0	71,7
	Гентаміцин	0,5 до 256	43,9
	Ципрофлоксацин	0,5 до 128	43,9
	Рифаксимін	0,25–8	85,7
<i>Staphilococcus spp.</i>	Амоксицилін	0,5–32,0	58,2
	Цефотаксим	0,25–32,0	71,7
	Гентаміцин	0,5–256	50
	Ципрофлоксацин	0,25–128	66,7
	Рифаксимін	0,25–2,0	100

Примітка. МПК – мінімальна пригнічувальна концентрація антибіотика.

Отримані результати мікробіологічного дослідження були основою для клінічного застосування схеми селективної деконтамінації кишечника, розробленої в експерименті. У 25 хворих на ГНП основної групи, що поступили у відділення протягом 48–72 год від початку захворювання та мали високий ризик розвитку інфекційних ускладнень (наявність постійної форми МОН, рівень sCD14 більше 1670 нг/мл при госпіталізації, некротичне ураження ПЗ більше 50 % із формуванням двох і більше гострих некротичних скупчень), одночасно з системною антибіотикопрофілактикою застосовували комбіноване ентеральне введення рифаксиміну 8 мг/кг/добу та ципрофлоксацину 3 мг/кг/добу протягом 3-х діб з переходом у подальшому на монотерапію рифаксиміном 8 мг/кг/добу. Цей компонент лікування здійснювали шляхом уведення антибактеріальних препаратів в назоінтестинальний зонд 4 рази на добу. Ротоглотку і ротову порожнину обробляли тампонами з розчинами, що містили 2 % комплекс антибактеріальних препаратів. Тривалість селективної деконтамінації шлунково-кишкового тракту становила 7 діб і більше та визначалася індивідуально відповідно до тяжкості стану хворого, результатів мікробіологічних досліджень у динаміці. В усіх спостереженнях вдалося забезпечити санацію кишкового вмісту від патогенних мікроорганізмів.

У пацієнтів групи порівняння, які були оперовані після 3–4 тижня захворювання розширювався видовий спектр мікрофлори, оскільки змінювалися джерела і шляхи інфікування (табл. 5.3). У патологічному матеріалі, крім грамнегативних бактерій (*E. coli* – 45 %, *K. pneumoniae* – 38 %, *P. aeruginosa* – 27 %), виділялися грампозитивні патогенні та умовнопатогенні стафілококи (*S. aureus* – 45 %, *S. epidermidis* – 36 %), ентерококи (*E. tarda* – 54 %, *E. faecalis* – 27 %), як наслідок бактеріальної контамінації при проведенні інвазивних методів діагностики, лікування та повторних операцій. Тривала антибактеріальна терапія з переважним впливом на грамнегативну мікрофлору сприяла контамінації деструктивних тканин ПЗ резистентними штамми до антибіотиків ентеробактерій,

ентерококів і стафілококів.

Таблиця 5.3

Видовий і кількісний склад мікрофлори підшлункової залози хворих на гострий некротичний панкреатит у пізній термін захворювання

Мікроорганізми	Кількість хворих, n	Кількість штамів, n	Коефіцієнт постійності, (С%)	Індекс сталості, (Pi)	Популяційний рівень Lg КУО/г (M±m)
1. Аеробні бактерії					
<i>E. coli</i>	23	5	45,45	0,125	9,1±0,32
<i>K. pneumoniae</i>	23	4	36,36	0,110	8,2±0,22
<i>P. vulgaris</i>	23	3	27,27	0,075	7,4±0,52
<i>P. aureginosa</i>	23	3	27,27	0,075	6,2±0,13
<i>E. tarda</i>	23	3	54,54	0,15	9,1±0,62
<i>Acinobacter spp.</i>	23	3	9,09	0,25	4,7±0,52
<i>S. ventriculi</i>	23	6	9,09	0,25	5,3±0,62
<i>C. frondi</i>	23	3	9,09	0,05	5,8±0,42
<i>S. epidermidis</i>	23	3	33,33	0,125	8,1±0,35
<i>S. aureus</i>	23	1	45,45	0,125	7,7±0,22
<i>E. fecalis</i>	23	5	27,27	0,075	9,1±0,32
<i>C. albicans</i>	23	1	18,18	0,05	5,7±0,93
2. Анаеробні бактерії					
<i>B. fragilis</i>	23	3	36,36	0,10	3,6±0,32
<i>P. niger</i>	23	1	18,18	0,05	2,1
<i>V. parvula</i>	23	1	9,09	0,025	2,3

Із патологічних вогнищ ГНП у 7 хворих виділений метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA), чутливий тільки до глікопептидів і лінезоліду (табл. 5.4).

Значна частина (до 35 %) висіяних грамнегативних ентерококів (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) набували стійкості до цефалоспоринів I–IV покоління за рахунок синтезу беталактамаз розширеного спектру і зберігали чутливість до карбапанемів і фторхінолонів. У більшості спостережень чутливість ентерококів зберігалася тільки до ванкоміцину та тейкопланіну, а при резистентності до глікопептидів – до лінезоліду. Виділені штами

P. aeruginosa у 50 % випадків були стійкими до більшості антибіотиків, за винятком меропенему і аміноглікозидів III покоління (амікацину), у 5–7% хворих – піперациліну/тазобактаму.

Таблиця 5.4

Чутливість до антибіотиків мікроорганізмів, виділених у пізній термін захворювання на гострий некротичний панкреатит

Антибіотики	Чутливість штамів мікроорганізмів						
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. tarda</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>
Тіенам	+	+	+	+	+	±	±
Меропенем	+	+	+	+	+	+	+
Цефазолін	±	±	-	-	-	±	±
Цефотаксим	±	±	+	±	±	+	+
Цефтріаксон	+	+	-	-	-	+	+
Цефоперазон	+	+	+	±	±	+	+
Цефтазидим	+	+	+	±	-	+	+
Цефепім	+	+	±	-	-	+	+
Ципрофлоксацин	+	+	-	±	±	±	±
Офлоксацин	+	+	-	+	+	±	±
Норфлоксацин	+	+	-	±	±	+	+
Гатіфлоксацин	+	+	-	+	+	+	±
Гентаміцин	+	+	±	±	±	±	±
Амікацин	+	+	+	+	±	±	±
Тейкопланін	-	-	-	+	+	+	+
Ванкоміцин	-	-	-	+	+	+	+
Лінезолід	-	-	-	+	+	+	+

Примітка. + – чутливий (75–100 % інгібіції зростання бактерій); ± – слабо чутливий (50–75 % інгібіції зростання бактерій); (-) – не чутливий (менше 50 % інгібіції зростання бактерій).

Отримані дані свідчать, що збудниками панкреатичної інфекції є переважно грамнегативні мікроорганізми (*E. coli* та інші ентеробактерії, псевдомонади), ентерококи, стафілококи. У більшості спостережень інфекція

є полімікробною. Тому основою антибіотикопрофілактики і антибактеріальної терапії повинні бути препарати, що мають широкий спектр дії, здатні проникати в тканини ПЗ, передусім карбапенеми. Корекція антибактеріальних препаратів повинна здійснюватися за результатами бактеріологічного дослідження вмісту патологічних вогнищ. За наявності високого ризику гнійно-септичних ускладнень доцільно застосовувати селективну деконтамінацію кишечника, яка була успішно застосована в 25 хворих на ГНП із гострими некротичними скупченнями.

5.3. Ентеральне харчування хворих на гострий некротичний панкреатит

ГНП являє собою гіперкатаболічний метаболічний стан, що характеризується високою потребою в енергетичних, пластичних, насамперед білкових, ресурсах для ефективного забезпечення гострих системних запальних реакцій та репаративних процесів. Поряд із цим, при ГНП порушується функція кишечника, що зумовлює потребу у додатковій нутритивній підтримці для забезпечення життєдіяльності організму. Традиційний підхід, який використовували в пацієнтів групи порівняння, полягав у забезпеченні спокою кишечника на ранніх стадіях лікування ГНП, у перші 3–5 діб, а в осіб із КН – до 7 діб, проводили парентеральне харчування розчинами глюкози, розчинами кристалічних амінокислот, жирових емульсій, вводили внутрішньовенно збалансовані сольові розчини. Ентеральне харчування (ЕХ) розпочинали лише після відновлення перистальтики кишечника.

За останні 5–10 років поліпшилося розуміння основних патофізіологічних механізмів ентерального надходження харчових субстратів та унікальних нутритивних проблем, з якими стикається під час лікування пацієнти на ГНП, що має вирішальне значення для забезпечення необхідної енергетичної підтримки та збереження бар'єрної функції кишечника. У хворих основної групи проводилося раннє ЕХ в якості

ключового компонента енергетичного забезпечення підтримуючої терапії при ГНП і в якості відновлення нутритивного статусу перед хірургічним втручанням. Алгоритм ентерального харчування в ранні терміни гострого некротичного панкреатиту представлений на рис. 5.1.

При легкій та помірній формі ГНП ЕХ проводили за принципом на вимогу (on-demand): всім пацієнтам тест-порцію харчової суміші пропонували через 72 год від початку захворювання; якщо спостерігалася непереносимість, пропонували тест-порцію повторно через 24 год і якщо непереносимість зберігалася – розпочинали зондове ЕХ. При переносимості їжі і бажанні їсти пацієнтам дозволяли харчуватися в більш ранні терміни. У хворих на тяжкий ГНП захворювання зонд для харчування встановлювали за зв'язку Трейтца, переважно за допомогою ендоскопа, не пізніше 48–72 год від початку захворювання хворого, за винятком пацієнтів, яких госпіталізували у III–IV фазі захворювання, їх годували звичайним шляхом за відсутності клінічних ознак компресії та парезу кишечника. У пацієнтів з явищами компресії шлунку використовували системи, що містили два канали: проксимальний для декомпресії шлунку та дистальний – для подачі в худу кишку. При використанні двоканальних зондових систем під час введення харчової суміші шлунковий порт підключали до відсмоктувача низького тиску (50 мм рт. ст.), чим забезпечували резидуальний шлунковий об'єм не більше 500 мл/4 год.

Для ЕХ через назоінтестинльний зонд використовували олігомерні суміші, компоненти яких повністю засвоюються в тонкій кишці і не вимагають попереднього гідролізу, які в об'ємі 20 мл/кг на добу вводили в порожню кишку у перерваному-крапельному режимі з швидкістю 60 крап./год (об'єм 1500 мл). В кожну подальшу добу швидкість введення збільшували на 20 крап./год, а об'єм на 250 мл. До 5 доби швидкість введення може бути 120 крап./год, а об'єм 2500,0 мл. Видалення зонда і припинення зондового ЕХ здійснювали при зникненні проявів нутритивної недостатності. У хворих на ГНП це відбувалося на 6–14-ту добу зондового ЕХ.

АЛГОРИТМ НУТРИТИВНОЇ ПІДТРИМКИ В РАННІ ТЕРМІНИ ГНП

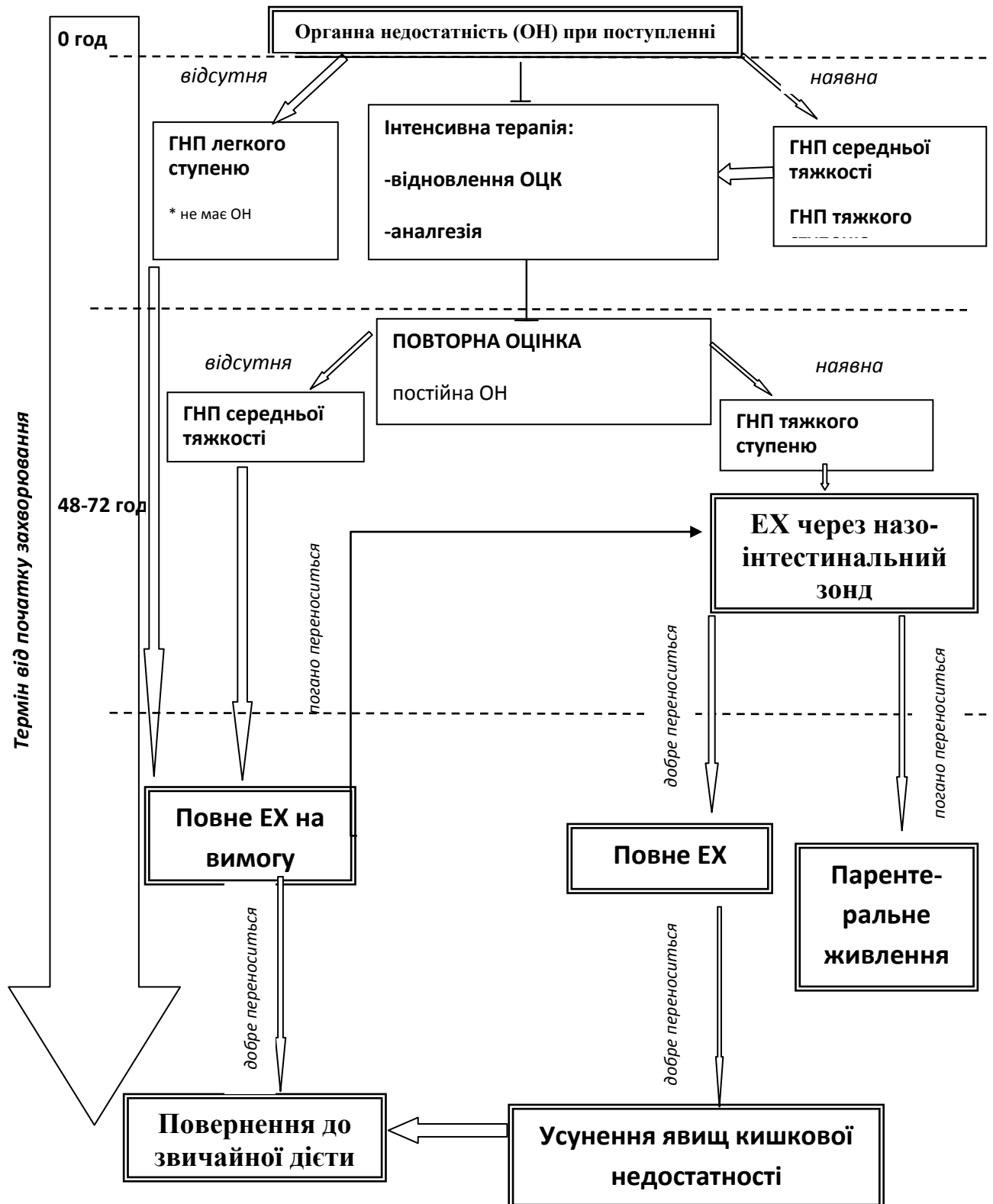


Рис. 4.1. Алгоритм ентерального харчування в ранні терміни гострого некротичного панкреатиту.

За вкрай тяжкого перебігу захворювання після операції для продовження ЕХ накладали єюностому (мікроєюностому), оскільки тривале перебування зонда в ТК зумовлювало збільшення частоти ускладнень.

Парентеральне харчування часткове, або додаткове, використовували й у хворих основної групи, коли пероральне або ентеральне харчування було неможливе, недостатнє або протипоказане. Парентеральне харчування продовжували до тих пір, поки хворий не отримував 50–75 % енергії при зондовому ЕХ. При проведенні парентерального харчування розрахунок енергетичних потреб був таким: 25–35 ккал/кг/добу; рідини – 20–40 мл/кг/добу; глюкози – 3–5 г/кг/добу; жири – 0,7–1,5 г/кг/добу; амінокислоти – 0,8–1,5 г/кг/добу. Дотримувалися такої умови: пластичні та енергетичні субстрати вводили одночасно; амінокислоти і розчини вуглеводів вводили паралельно; жирові емульсії вводили через окрему систему для переливання; гіперосмолярні розчини (понад 900 мосм/кг) вводили лише через центральну вену; розчини підігрівали до температури 36–37 °С; швидкість введення: глюкози – $0,5 \text{ г}/(\text{кг} \times \text{год}) = 120 \text{ мл } 20 \% \text{ розчину}$ протягом 1 год; амінокислот – $1 \text{ мл}/(\text{кг} \times \text{год})$; жирових емульсій – 50 мл/год. Колоїдні білки (альбумін, свіжозаморожену плазму) не використовували під час парентерального харчування, а лише для підтримки онкотичного тиску плазми крові, а СЗП – для корекції порушень гемостазу. За останні роки для нутритивної підтримки хворих використовували олігомерні суміші (три в одному, як приклад «Олікліномель 1500») для в/венного введення, до складу яких входять жири (суміш рафінованих олівкової і соєвої олій), розчини амінокислот, розчини глюкози й електроліти.

Паралельно парентеральне живлення слід продовжували, поки хворий не отримував 75–90 % енергії з ЕХ.

5.4. Алгоритм консервативного лікування кишкової дисфункції та внутрішньочеревної гіпертензії

Лікування порушень функції кишечника у хворих на ГНП залежало від ступеня тяжкості і включало поряд з ЕХ нейтралізацію АФК і продуктів ПОЛ; стимуляцію моторної активності; моніторинг ВЧТ та інтенсивну терапію ВЧГ.

Корекцію кишкової дисфункції проводили залежно від її ступеня тяжкості.

I ступінь – ризик розвитку дисфункції кишечника визначена в 76 пацієнтів основної групи. Тимчасовий парез кишечника, нудота, рефлюкс або блювота, що виникали у хворих середнього ступеню тяжкості ГНП або після оперативних втручань, швидко самостійно минали, не впливали на загальний стан хворих. Загальний стан хворих середньої тяжкості, стабільний, без органної недостатності. Внутрішньочеревний тиск, ВЧТ, в межах 5–12 мм рт. ст., цитрулін плазми крові – 28–38 мкмоль/л. Порушення не потребували специфічної корекції. Для запобігання прогресування виявлених змін обмежували використання препаратів, які пригнічують моторику ШКТ, зокрема катехоламіни, опіоїди, розпочинали раннє ЕХ протягом 24–48 годин від початку захворювання. В усіх пацієнтів спостерігалася нормалізація стану.

II ступінь – часткова непереносимість ентерального харчування діагностовано в 127 хворих основної групи. У даних пацієнтів ШКТ не може виконати адекватне травлення і абсорбцію, щоб забезпечити достатні енергетичні і пластичні потреби організму (ентеральним шляхом забезпечується менше 20 ккал/кг маси тіла на добу). Клінічно стан характеризувався розвитком парезу кишечника, великим (350–500 мл) резидуальним об'ємом шлунку, рефлюксом, внутрішньочеревною I ст. (ВЧТ знаходився в межах 12–14 мм рт. ст). Загальний стан пацієнтів оцінювали як середньої тяжкості, 8–12 балів за шкалою APACHE II.

Лікувальні заходи включали:

- зменшення введення або повна відміна седативних і наркотичних препаратів;
- проведення пролонгованої високої епідуральної аналгезії;
- використання прокінетиків: метаклопролід, домперідон (мотиллідум), ітоприд (ганатон), мосапрід (агоніста 5-HT₄ серотонінових рецепторів);
- часте ЕХ невеликими порціями під контролем РОШ (<200–300 мл) або встановлення транспілоричного зонду для введення суміші в худу кишку;
- обмеження об'єму внутрішньовенних інфузійних розчинів.

Унаслідок проведених лікувальних заходів, у всіх пацієнтів надалі відзначали сприятливий перебіг захворювання, транзиторна органна недостатність корегувалася протягом 24–48 годин після госпіталізації.

III ступінь – кишкова недостатність відмічали в 96 пацієнтів основної групи. Незважаючи на проведені лікарські заходи (ЕХ, використання прокінетиків, знеболення, епідуральна анестезія, відміну седативних і наркотичних засобів) загальний стан не поліпшувався, зберігався виражений парез кишечника, значні резидуальні об'єми шлунка (500–1000 мл), прогресувала внутрішньочеревна гіпертензія до 15–20 мм рт. ст., що супроводжується низьким рівнем перфузії органів черевної порожнини (перфузійний тиск менше 60 мм рт. ст.) і розвитком органної недостатності. Частіше виникала гостра дихальна, ниркова недостатність і порушення кровообігу. Погіршення стану часто пов'язано з прогресуванням абдомінальної патології (деструктивний холецистит, ферментативний перитоніт, інфікування патологічних вогнищ ГНП тощо), що потрібно було виключити або проводити відповідне хірургічне лікування. Порушувалася бар'єрна функція кишечника, що супроводжується ендотоксимією. Рівень Цт у плазмі крові перебував у межах 10–15 мкмоль/л.

Цілеспрямоване лікування включало:

- тривалу високу епідуральну аналгезію;
- корекцію дисбалансу рідини та електролітів;
- зондове постпілоричне ЕХ невеликими порціями;

- декомпресію шлунку через назогастральний зонд та ободової кишки за допомогою колоноскопії;
- дренування рідинних скупчень черевної порожнини (лапароцентез);
- для нейтралізації активних форм кисню (АФК) і продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у слизовій оболонці кишечника проводили інфузію N-ацетилцистеїну по 300 мг в/венно двічі на добу протягом перших 2–3 діб від початку захворювання;
- вводили L-лізину есценату по 10 мл в/венно двічі на добу протягом 3 діб;
- екстракорпоральне очищення крові (плазмафарез, ультрафільтрація).

Консервативна терапія в 77 (80,2 %) пацієнтів дозволила провести необхідну корекцію. Явища КН зберігалися до виконання хірургічного втручання в 11 (11,5 %) осіб даної підгрупи.

IV ступінь – критична кишкова недостатність із вираженим впливом на віддалені органи була діагностовано в 16 пацієнтів основної групи. Подальше підвищення ВЧТ вище 20–25 мм рт. ст. супроводжувалося розвитком або поглибленням наявної ПОН і характеризується як абдомінальний компартмент синдром (АКС). Живіт роздутий, черевна стінка напружена, болюча при пальпації, перистальтика кишечника частіше не прослуховується, рефлюкс шлункового вмісту або блювота. Передусім порушується дихання. Зміщення діафрагми у бік грудної порожнини підвищує внутрішньогрудний тиск і, як наслідок, зменшуються дихальні об'єми і функціональна залишкова ємність, розвиваються ателектази, порушуються вентиляційно/перфузійні відношення, що призводило до гіпоксемії, гіперкапнії і респіраторного ацидозу. Порушувалася механіка дихання, і пацієнти вже на початковому етапі АКС потребували респіраторної підтримки. Пряма дія підвищеного ВЧТ на нижню порожнисту вену веде до зменшення притоку крові до серця, і, відповідно, зменшується серцевий викид (СІ). На зменшення СІ опосередковано впливає стиснення серця і підвищення тиску в легеневій артерії. Розвивається компенсаторна

тахікардія, підвищується периферичний опір артеріальних судин, надалі – артеріальна гіпотонія. Порушення функції нирок залежало від прямої компресії ВЧТ на судини і паренхіму нирок, а також як результат зменшення ниркового плазмотоку при низькому СІ, що призводило до зменшення швидкості клубочкової фільтрації, азотемії і гострої ниркової недостатності. Зменшення клубочкової фільтрації настає вже при ВЧТ від 10 до 15 мм рт. ст., анурія – при ВЧТ більше 30 мм рт.ст. У разі підвищеного ВЧТ знижується кровоток в мезентеріальних та інтестинальних артеріях, зменшується перфузія шлунка, кишечника і печінки. Ішемія кишкової стінки супроводжується внутрішньоклітинним ацидозом, набряком, що призводить до трансудації рідини в просвіт кишечника й очеревинну порожнину і посилює АКС, утворюється «хибне коло». Крім того, сповільнюється відтік лімфи через грудну лімфатичну протоку, що сприяє затримці рідини в органах і тканинах черевної порожнини. Концентрація цитруліну в плазмі крові була менше 10 мкмоль/л. Порушувалася свідомість як результат гіпоксії та ішемії головного мозку. Підвищується внутрішньочерепний тиск за рахунок утруднення венозного відтоку по яремним венам, а також впливу ВЧГ на ліквор через венозне сплетіння епідурального простору, зменшується перфузія головного мозку.

Цілеспрямоване лікування включало:

- нервово-мя'зову блокаду (застосування міорелаксантів);
- екстракорпоральне очищення крові (ультрафільтрацію);
- дренування рідинних та некротичних скупчень під УЗД контролем;
- за показами: ШВЛ, гемодіаліз
- при відсутності покращання виконувалася хірургічна декомпресія.

У 10 (62,5 %) пацієнтів консервативні заходи дозволили стабілізувати стан та зменшити ВЧТ нижче 20 мм рт. ст., необхідність у хірургічній декомпресії виникла у 4 (25,0 %) пацієнтів.

Вищеперераховані діагностичні критерії та лікувальні заходи нами об'єднані в діагностично-лікувальний алгоритм (рис. 5.2).

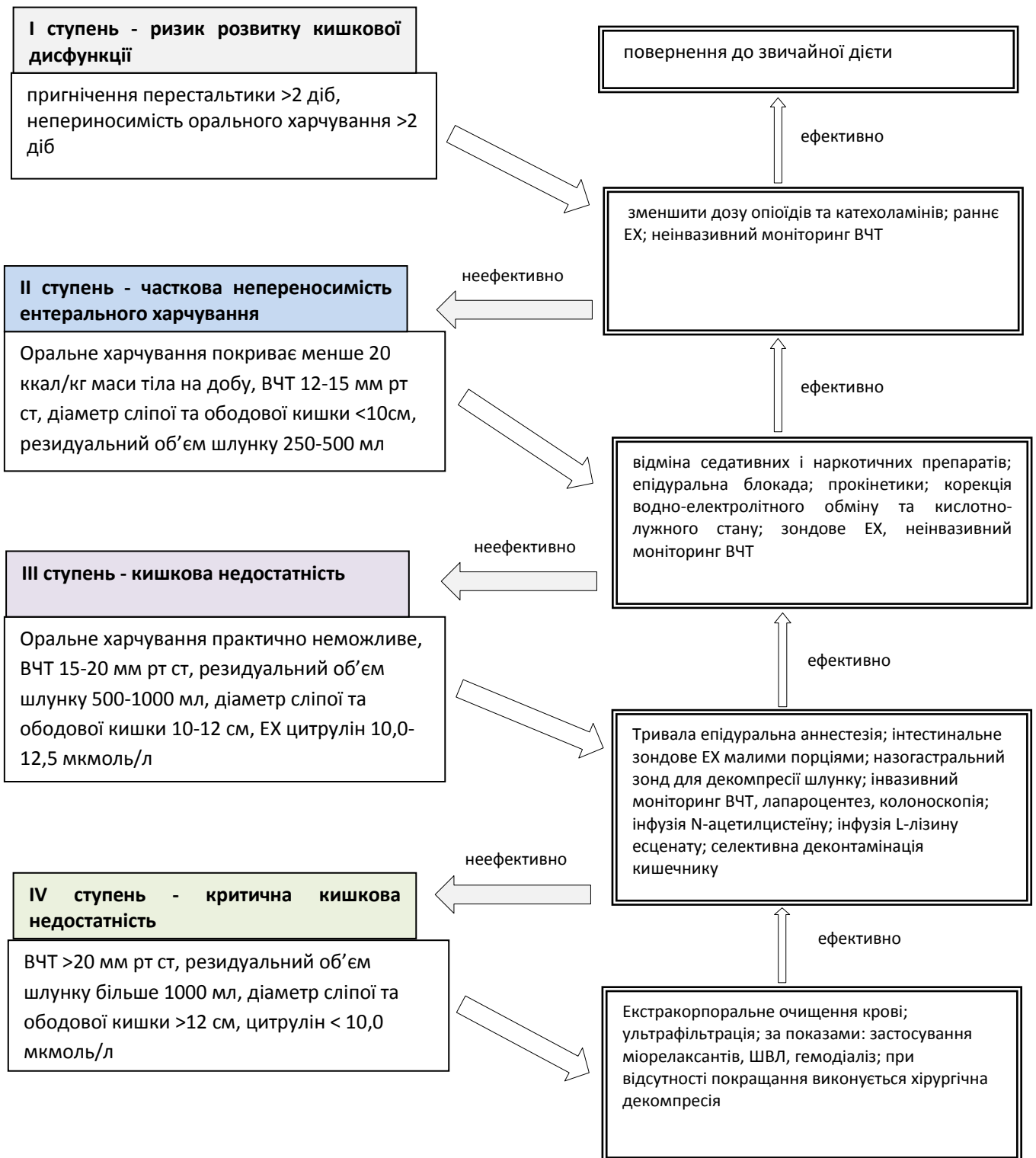


Рис. 5.2. Діагностично-лікувальний алгоритм корекції порушень функції кишечника при гострому некротичному панкреатиті

Примітка. ВЧТ – внутрішньо-черевни тиск, ЕХ – ентеральне харчування.

На сьогодні хірургічна декомпресія є основним методом лікування АКС, достовірно зменшує летальність при ранній декомпресії до 20 %, при пізній – до 42–60 %. Показаннями до хірургічного втручання при АКС є відсутність ефекту від консервативної терапії і розвиток органної недостатності при ВЧТ більше 20 мм рт. ст.

РЕЗЮМЕ

Консервативна терапія мала важливе значення в комплексі лікування хворих на ГНП. Цілеспрямована патогенетично обґрунтована терапія забезпечила переривання ланцюга ускладнень відповідно фазам ГНП, запобігання подальшого прогресування тяжких проявів захворювання, зокрема ОН. Чітке дотримання запропонованого алгоритму лікування хворих на ГНП відповідно до форм захворювання та фазового перебігу хвороби дозволило завдяки використанню відповідної консервативної терапії, без хірургічного втручання, досягти одужання в 96 (30,3 %) з 317 хворих на ГНП основної групи, у групі порівняння – у 28 (18,5 %, $p < 0,05$) з 151 пацієнта. Летальність при консервативному лікуванні в основній групі становила 5 %, у контрольній – 20,6 % ($p < 0,05$). Адекватна консервативна терапія ГНП дозволила усунути гострі прояви захворювання, досягти відмежування запального процесу й одужання пацієнтів, а за потреби – забезпечила можливість стабілізувати стан хворого і виконати відстрочене оперативне втручання з мінімальним ризиком.

Основні положення розділу 5 показано в працях автора [401–409].

РОЗДІЛ 6

ТАКТИКА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

ГНП розглядаємо як фазове захворювання, виділяємо ранню та пізню фази. Відповідно до фаз вибудовували й етапність хірургічного лікування ГНП. Основним показаннями до інвазивного хірургічного лікування в дослідній групі вважали наявність або підозру на інфікування патологічних вогнищ при відсутності поліпшення клінічного стану, незважаючи на максимальну інтенсивну та антибактеріальну терапію. До інших показань відносимо обструкцію жовчних шляхів та шлунково-кишкового тракту як результат їх стиснення патологічними вогнищами, постійний біль, внутрішньочеревну гіпертензію та нелокалізований септичний синдром. На першому етапі ми застосовували діапевтичні пункції з аспірацією вмісту та декілька разовою санацією вогнища антисептиками або дронування за наявності густого вмісту. У разі неможливості ефективно контролювати вогнище інфекції переходили до другого кроку – мініінвазивної інструментальної некрсеквестрэктомії. Наступним етапом були мінілапаротомні та мінілюмботомічні некрсеквестрэктомії. І лише за неефективності вищезазначених кроків або неможливості їх використання виконували лапаротомну (широку) некрсеквестрэктомію.

6.1. Транскутанні діапевтичні втручання в якості першого кроку хірургічного лікування ГНП

Мініінвазивні діапевтичні методи використовували в якості першого кроку хірургічного лікування, зокрема у хворих із ознаками ССЗВ та ОН, оскільки травматичність втручання багато в чому зумовлює вірогідність їх подальшого прогресування. До операції підготовка включала в себе визначення показань для виконання діапевтичних втручань, діагностику та корекцію порушень зсідальної системи крові, вибір оптимального доступу до

патологічного вогнища. Пункції виконували в положенні хворого лежачи на спині або на боці, з використанням валика, дотриманням правил асептики, під місцевою анестезією (новокаїн, лідокаїн, ксилокаїн і та ін.). Діапевтичні пункції та дренажування виконували з використанням ультразвукових діагностичних апаратів AU-530, AU-4 Idea, OTEBIOMEDICA (Італія), SSD-630, Aloka (Японія), оснащених конвексними датчиками з частотою 3,5–5,0 МГц, останній – з лінійним пункційним датчиком з частотою 3,5 МГц, з бічним прорізом для виконання інвазивних втручань (рис. 6.1).

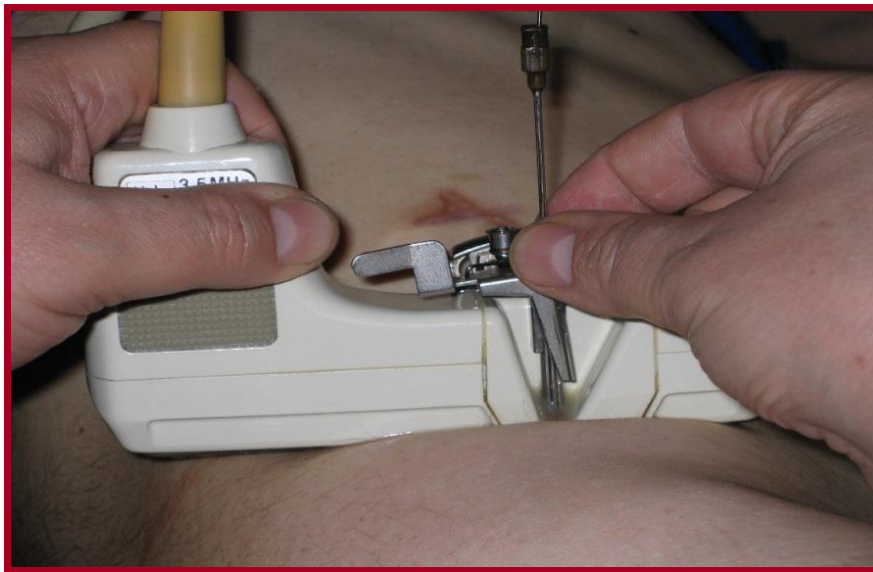


Рис. 6.1. Адаптер, що дозволяє змінювати кут нахилу голки в площині сканування, закріплений в прорізі ультразвукового датчика.

У прорізі датчика закріплений зйомний адаптер, що дозволяв змінювати кут нахилу голки в площині сканування. Перед пункцією в адаптер вставляли вкладиш, в якому є направляючий канал, відповідний діаметра голки, обраної для пункції. Для інвазивних втручань застосовували гнучкі голки різної конструкції завдовжки 15 – 25 см, діаметром 16 – 23 г, що відповідає 1,3 – 0,6 мм. Вибір конструкції, діаметра і довжини голки залежав від мети і прогнозованої глибини пункції. Голку обирали з достатнім внутрішнім діаметром для адекватного відбору матеріалу і, водночас, невеликим для зменшення ризику виникнення можливих ускладнень. Усі

голки одноразові, випускаються в стерильних упаковках. Ультразвукові датчики стерилізували в дезінфікуючих розчинах, пункційні приставки та необхідні інструменти в автоклавах. Усі інвазивні втручання виконували з дотриманням правил антисептики під місцевою анестезією.

Нами розроблені і вивчені основні варіанти доступів залежно від локалізації патологічних утворень та їх розміри. Основна умова – вибір оптимальної траєкторії проведення голки, тобто, максимально короткої, яка дозволяла обминути судини і, якщо можливо, порожнисті органи черевної порожнини. Залежно від локалізації рідинних патологічних утворень, голки і дренажі проводили через шлунково–ободову або шлунково–селезінкову зв'язки, через печінку, малий сальник, транслюмбально. За виняткових ситуацій пунктували і дренивали порожнини через стінку шлунка та дванадцятипалу кишку. Аналіз рідини, отриманої під час аспірації вмісту патологічного утворення через пункційну голку, дає можливість верифікувати тип утворення (рідинне або некротичне скупчення, стерильне або інфіковане, гематома, серома, білома та ін.). Діагностичну аспірацію проводили за допомогою голки розміром 21-23G (рис. 6.2).



Рис. 6.2. Транскутанна пункція через адаптер конвексного датчику за допомогою голки 21G.

При їх застосуванні мінімально травмуються тканини по ходу пункційного каналу і вже під час аспірації можливо отримати потрібний об'єм матеріалу. Гнучкість і тонкість голки дозволяє пунктувати органи, які перебували у фізіологічному русі, без будь-якої значної небезпеки їх ушкодження. При високій в'язкості пунктату або їх обтурації детритом застосовували голки діаметром 16–19G (1,3–1,0 мм). Зазвичай, використовували голки типу Chiba, які являють собою порожнисту структуру, ехогенність якої досягалася наявністю суміші повітря, рідини і тканин, що перебували в її просвіті. Кінчик голки візуалізувався у вигляді поодинокого ехо-сигналу, а ехо-сигнал від стовбура отримували при введенні в нього провідника. Діагностичне аспіраційне дослідження може бути виконано як окрема процедура або може слугувати початковим етапом для встановлення дренажу. Проводили мікроскопічний аналіз аспірату із забарвленням мазків за Грамом, біохімічне визначення активності трипсину, амілази та ліпази, виконували посів рідини на живильні середовища для бактеріологічного дослідження з встановленням антибактеріальної чутливості виділених мікроорганізмів. Показаннями для їх дренивання були густий вміст з великою кількістю детриту та компресія сусідніх органів, що порушувало їх прохідність (шлунка, ДПК, жовчних шляхів). Зазвичай користувалися технікою Seldinger. У нашій практиці ми використовували голку 16-18G для пункції поверхневих утворень. Після проведення пункції фіксували голку, доставали мандрен та через просвіт голки вводили 0,035-дюймовий провідник. При глибоко розташованих патологічних утвореннях ми використовували голки 22G. Після діагностичної аспірації її фіксували, по просвіту вводимо провідник діаметром 0,018 дюйма, по якому заводили розширювач 5Fr. Наступним етапом через розширювач вводимо 0,035-дюймовий провідник, використання якого дозволяє встановлювати дренажі будь-якого розміру після серійного розширення. Намагалися при першому втручанні встановити катетери з достатнім просвітом – від 10 до 14Fr, оскільки дренажі 8Fr часто потребують заміни внаслідок обтурації

густим і в'язким вмістом. Після встановлення дренажу повністю евакуювали вміст та декілька разів промивали фізіологічним розчином до чистої води. Кінець дренажної трубки розташовували в найнижчій ділянці порожнини, щоб забезпечити максимально ефективне дренивання, після чого її фіксували. Після завершення дренивання проводили обов'язкове повторне ультразвукове дослідження парапанкреатичної ділянки для виключення наявності недренованих відділів вогнища або інших рідинних скупчень. Моніторинг після виконання діапевтичних втручань включав оцінку загального стану пацієнтів, визначення об'єму виділень по дренажу, зміни розміру патологічного вогнища при ультразвуковому дослідженні. Для запобігання обтурації дренажу його декілька разів на день промивали 5–10 мл антисептика (хлоргексидин, декасан). Дренажну трубку видаляли після зникнення клінічних проявів ССЗВ та зменшення виділень менш ніж 10 мл протягом 24 годин. Інформативним методом оцінки в такому випадку є виконання фістулографії. При асептичному перебігу ГНП втручання проводили не раніше 4 тижня від початку захворювання. Об'єктами черезшкірних втручань були відмежовані вогнища панкреонекрозу, які мали діаметр від 5 см і більше (рис. 6.3).

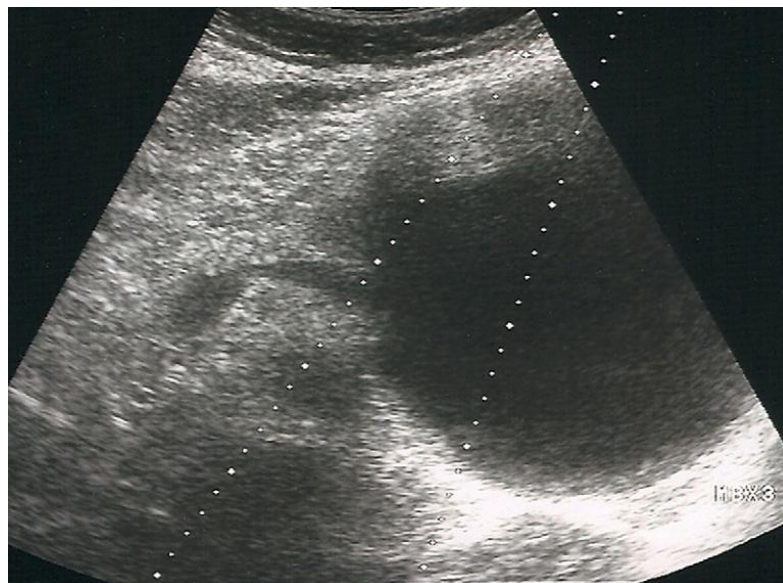


Рис. 6.3. Ультразвукова семіотика стерильного відмежованого вогнища панкреатичного некрозу з компресією дванадцятипалої кишки.

Патологічні утворення меншого діаметра, без ознак інфікування, пунктували лише за виняткових обставин (стискання суміжних органів, судинних структур, відсутність ознак регресу), оскільки за нашими спостереженнями, вони у 61,34 % пацієнтів регресували протягом 1 – 6 міс від початку захворювання. Використовували найкоротший шлях до патологічного вогнища без можливого конфлікту з кишечником. Найчастіше застосовували заочеревенний та трансперитонеальний доступ, у частини пацієнтів пункцію виконували трансгастрально.

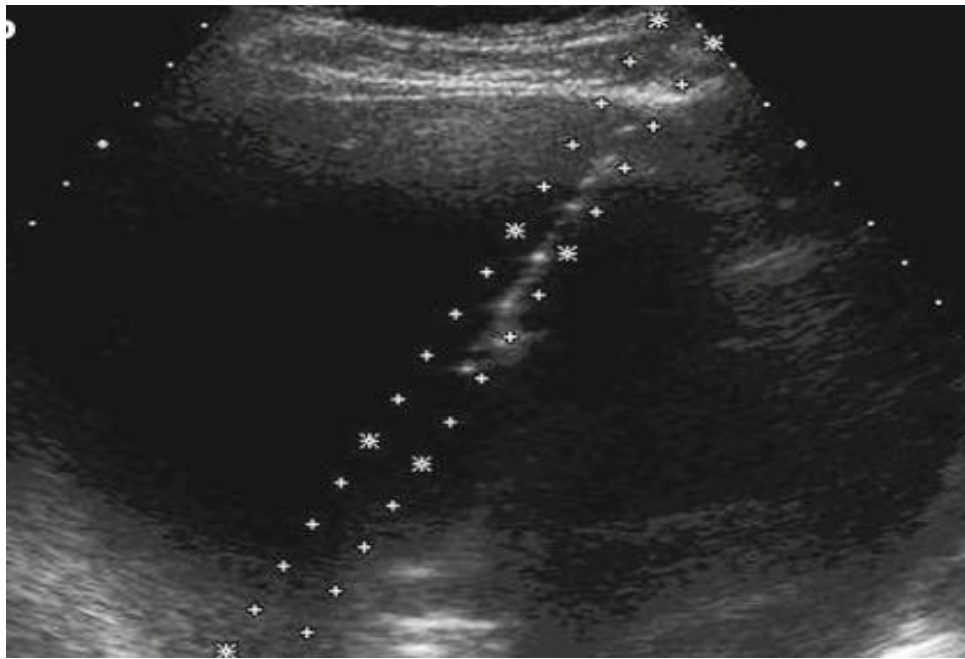


Рис. 6.4. Вибір оптимальної траєкторії пункції відмежованого вогнища панкреатичного некрозу.

Пункційний метод лікування використаний у 8 пацієнтів за умови діаметра рідинних утворень 4 – 10 см, різної локалізації і без видимих, за даними УЗД, великих внутрішньопорожнинних включень та відсутності ознак нагноєння. Необхідність дренивання виникла у 9 пацієнтів, патологічні вогнища яких містили велику кількість щільної некротичної маси (табл. 6.1).

Вдалося повністю усунути порожнини (без рецидиву) у 15 пацієнтів. Кількість втручань на курс лікування становило від 2 до 6, мінімальний інтервал між ними – 2 доби.

Таблиця 6.1

**Результати діапевтичних втручань при лікуванні відмежованих вогнищ
панкреатичного некрозу без ознак нагноєння**

Втручання	Кількість хворих	Позитивний результат	
		абс.	%
Пункційне лікування	8	7	87,5
Черезшкірне дренування	9	8	88,9
Разом	17	15	88,2

Причинами для виконання лапаротомії в одного пацієнта після пункційно-аспіраційного втручання та одного – після дренування, було надходження крові за рахунок арозії панкреатичної артерії. В обох випадках під контролем ангіографії проведено емболізацію ушкоджених судин, після чого виконано видалення кров'яних згустків одночасно з некрсеквестректомією. Сумарна ефективність черезшкірних пункційно-дренувальних втручань з приводу асептичних рідинних утворень ГНП становила 88,2 %.

У 85 пацієнтів із підозрою на інфікування патологічних вогнищ лікування розпочинали з антибактеріальної терапії препаратами широкого спектра дії, що здатні забезпечувати достатню концентрацію в тканині ПЗ та вогнищах панкреонекрозу. Зазвичай, використовували карбапенеми, при цьому проводили бактеріологічне дослідження біологічних середовищ пацієнтів (кров, сеча, тонкокишковий вміст, змиви з ротоглотки) та при виділенні патологічних мікроорганізмів змінювали препарат відповідно до результатів антибіотикограми. За неефективності антибактеріальної терапії пацієнтів із клінічними ознаками інфікування патологічних вогнищ діапевтичні методи були першим кроком інвазивного лікування. Транскутанні втручання використовували як у пізній період ГНП (після 4-го тижня захворювання) в осіб із відмежованими вогнищами некрозу, так і в ранню фазу в пацієнтів із гострими некротичними скупченнями.

Транскутанні пункції та дренування під контролем УЗД в ранній період ГНП (до 4 тижнів) використано у 37 пацієнтів (табл. 6.1).

У 17 (47,0 %) пацієнтів із гострими некротичними скупченнями було діагностовано тяжку форму некротичного панкреатиту, що характеризувалася постійною ОН (>48 год), переважно дихальною і нирковою, тяжкістю стану від 16 до 25 і більше балів за шкалою АРАСНЕ II, субтотальним і тотальним ГНП, підвищеними показниками ССЗВ і підвищеним рівнем СРП (>150мг/л). Загальний стан у 7 (18,9%) хворих визначали як ГНП середньої тяжкості: органна недостатність мала транзиторний характер і корегувалася протягом перших 2 діб у 7 спостереженнях, кількість балів за шкалою АРАСНЕ II була від 8 до 15, однак клінічні (температура, лихоманка) і лабораторні показники ССЗВ виявляли у всіх хворих.

При УЗ дослідженні ГНС являють собою гіпоехогенні утворення, різної (від округлої до поліциклічної) форми, у більшості спостережень з неоднорідним вмістом, часто з переважанням включень над рідинним компонентом (рис. 6.5).



Рис. 6.5. Ультразвукова семіотика інфікованого гострого некротичного скупчення (18 діб від початку захворювання).

Ефективне використання транскутанних пункційно-дренуючих методик в останньої категорії хворих на ГНП ґрунтується на даних комп'ютерної томографії, згідно з якими відмежування некротизованих тканин з формуванням інфільтрату в більшості пацієнтів відбувається вже на 2 тижні захворювання. Після 3 тижня відмежування набуває властивостей щільної капсули у 55–65 % пацієнтів, а після 4 тижня – у 80–100 % пацієнтів (рис. 6.6).



Рис. 6.6. Комп'ютерно-томографічна семіотика інфікованого гострого некротичного скупчення (20 діб від початку захворювання), наявна капсула навколо патологічного вогнища.

Правильно технічно виконана транскутанна пункція і встановлення дренажу не порушують цілісності захисного бар'єра, забезпечують ефективну евакуацію інфікованого вмісту та ліквідацію порожнини патологічного вогнища (рис. 6.7), запобігають поширенню патологічного процесу на прилеглі тканини.

Вже при першому транскутанному дренованні використовували катетери з діаметром просвіту не менше 12–14Fr за шкалою Шар'єра

(відповідає 3,2–4,6 мм), частіше типу pig-tail з бічними отворами. Дренажі рентгеноконтрастні. Для одноразового дренивання більш поверхнево розташованих патологічних вогнищ використовували стилет–катетери, функцію стилета в яких виконували голки Chiba 18G без кінцевого отвору, проте, з наявністю бічного, що дозволяло контролювати потрапляння у вогнище шляхом аспірації вмісту після витягування мандрена.



Рис. 6.7. Ультразвукова семіотика усунення порожнини гострого некротичного скупчення після евакуації його вмісту.

У набори для дренивання входять також ангиографічні дротяні гнучкі провідники діаметром 0,89–1,2 мм і завдовжки до 70 см, м'які пластикові ангиографічні дилататори з центральним каналом діаметра, що збільшується (10–14Fr) для розширення просвіту каналу до потрібного розміру для проведення дренажу. Перевагу віддавали введенню двох дренажів, що дозволяло створити аспіраційно–промивну систему. Ефективність застосування транскутанного дренивання контролювали за допомогою УЗД-моніторингу, КТ, фістулографії. Використовували проактивне ведення пацієнтів із транскутанними дренажами патологічних вогнищ ГНП. Після встановлення катетера його приєднували до закритої дренажної системи

низького тиску. Дренажі промивали 20–50 мл стерильного фізіологічного розчину або антисептика на добу. При недостатній ефективності дренивання або виявленні навіть часткової оклюзії дренажної трубки її заміняли на катетер більшого діаметра. Розмір останніх досягав 24–30Fr. Про-активне ведення включало також виконання повторних пункцій та встановлення додаткових катетерів для забезпечення адекватного дренивання. Кількість пункцій/дренувань, потрібних для нормалізації клінічного стану пацієнтів, коливалась від 1 до 9 і в середньому становила $3 \pm 0,67$ втручання. Одноразове їх виконання було ефективним у 19 пацієнтів (51,4 %), у 18 спостереженнях (48,6%) виникла потреба у повторних маніпуляціях (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Чинники, що впливали на потребу повторних діагностичних втручань у пацієнтів із гострими некротичними скупченнями ($M \pm m$)

Показники	Одноразові втручання (n=19)	Повторні втручання (n=18)
Тяжкість за шкалою APACHE II, бали	10,75±1,38	11,4±1,6
Органна недостатність при надходженні, n (%):		
– немає	7 (36,8)	5 (27,8)
– транзиторна (<48 год)	3 (15,8)	5 (27,8)
– постійна (>48 год)	9 (47,4)	8 (44,4)
ICST	8,5±0,85	9,1±0,74
Поширеність панкреонекрозу, n (%)		
– до 30 %	5 (26,3)	8
– 30–50 %	10 (52,6)	5
– більше 50 %	4 (21,1)	5
Амілаза, Од/л	56	398*
Ліпаза, Од/л	50±11	420±25*
Трипсин, Од/л	32	41

Примітка. * $p < 0,05$ – відмінності достовірні між показниками груп

Згідно з отриманими даними єдиним достовірним чинником, що сприяв необхідності виконання повторних транскутанних пункцій/дренувань, є висока активність панкреатичних ферментів у вмісті патологічних вогнищ.

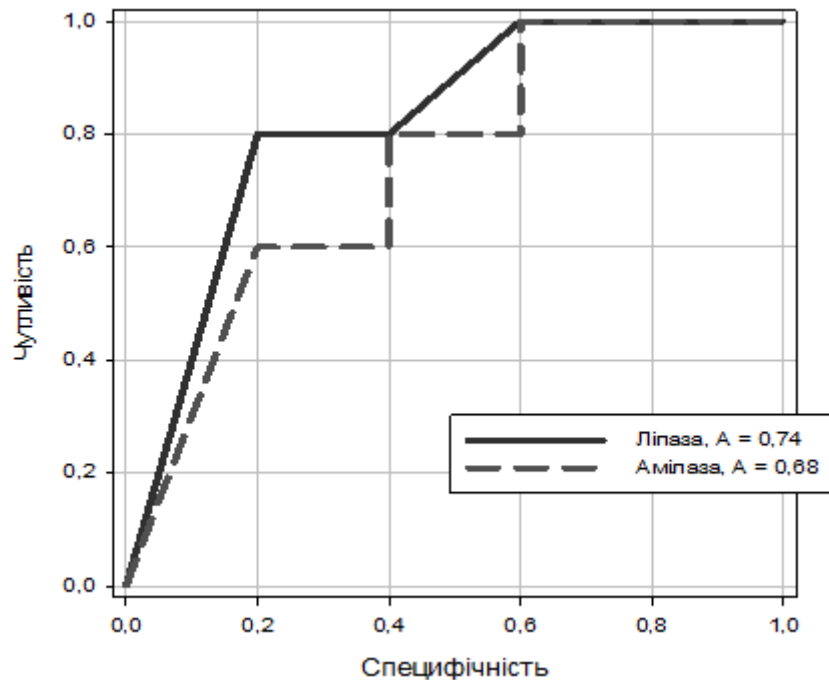


Рис. 6.8. ROC-аналіз впливу активності ліпази та амілази на потребу виконання повторних діапевтичних втручань.

Активність амілази вище 305 Од/мл та ліпази більше 295 Од/мл вірогідно ($p=0,047$) асоціювалася з потребою у додаткових діапевтичних втручаннях (AUC $0,747\pm 0,164$ та $0,820\pm 0,102$, відповідно), хоча активність трипсину не відрізнялася між обстеженими пацієнтами. Ферментативна активність виявлялася в некротичних скупченнях усіх пацієнтів, що, на нашу думку, зумовлено транссудацією панкреатичних ферментів крізь стінки патологічних вогнищ на фоні активного запального процесу в ПЗ. Активність амілази становила 289 ± 85 Од/мл, ліпази – 272 ± 69 Од/мл, трипсину – $42\pm 4,9$ Од/мл.

Оскільки ступінь ферментативної активності у вмісті патологічних вогнищ не впливав на потребу виконання лапаротомних втручань (табл. 6.3), можна зробити висновок, що в обстежених пацієнтів із ГНС не визначали клінічно значущого синдрому розриву панкреатичної протоки.

Таблиця 6.3

Фактори, що впливали на потребу виконання лапаротомної (широкої) некрсеквестрэктомії хворих із гострими некротичними скупченнями (M±m)

Показники	Тільки транскутанні втручання (n=30)	Лапаротомна некрсеквестр-ектомія (n=7)
Тяжкість за шкалою APACHE II, бали	11,0±1,38	14,4±1,6*
Органна недостатність при надходженні, n (%):		
– немає	7 (36,8)	1 (14,3)
– транзиторна (<48 год)	3 (15,8)	2 (28,6)
– постійна (>48 год)	9 (47,4)	4 (57,1)
ICST	8,4±0,91	9,2±0,81
Поширеність панкреонекрозу, n (%)		
– до 30 %	13 (26,3)	–
– 30–50 %	13 (52,6)	2 (28,6)
– більше 50 %	4 (21,1)	5 (71,4)*
Локалізація		
– лівобічна	8(26,6)	3 (42,9)
– правобічна	3	- (0)
– центральна	7	- (0)
– дифузне ураження	12(40)	4 (57,1)
Об'єм патологічного вогнища, мл	672±78	1786±185*
Амілаза, Од/л	237±21	275±19
Ліпаза, Од/л	227±16	254±20
Трипсин, Од/л	40±3,1	41±2,4
С-реактивний протеїн, мкг/мл	236±19,3	254±21,2

Примітка. * p<0,05 – відмінності достовірні між показниками груп

Ефективність застосування транскутанних діапевтичних втручань у пацієнтів із ГНС становила 81,1 %, відкриті некрсеквестрэктомії були

виконані в 7 випадках. Факторами, що зумовлювали потребу виконання відкритих оперативних втручань були: тяжкий перебіг захворювання (кількість балів більше 13,2 за шкалою АРАСНЕІІ при госпіталізації та більше 12,1 – після виконання діапевтичних втручань), поширеність ділянки некрозу більше 30 % ПЗ та великий об'єм патологічного вогнища (більше 1000 мл).

Транскутанні пункції та дренування під контролем УЗД в пізню фазу ГНП (після 4 тижнів) проведені у 48 пацієнтів із відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу. Більшість пацієнтів з клінічними ознаками інфікування відмежованих вогнищ панкреонекрозу (52,1 %) надходили в компенсованому стані без системних порушень, однак клінічні (температура, лихоманка) і лабораторні показники ССЗВ виявляли у всіх хворих. Транзиторну форму ОН відзначали в 11 (22,9 %), постійну – у 12 (25,0 %) осіб, у середньому тяжкість стану при надходженні становила $11,0 \pm 0,34$ бали за шкалою АРАСНЕ ІІ. У межах ПЗ інфіковані вогнища, за даними УЗД, виявляли у вигляді утворення значно зниженої ехогенності, з нерівними контурами і пластівчастою суспензією в порожнині у 27,7 % випадків. У більшості пацієнтів (72,3 %) відзначали поширення патологічного процесу на прилеглі органи і тканини. На ехограмах в ділянці ПЗ виявляли об'ємне утворення овальної форми (рис. 6.9).

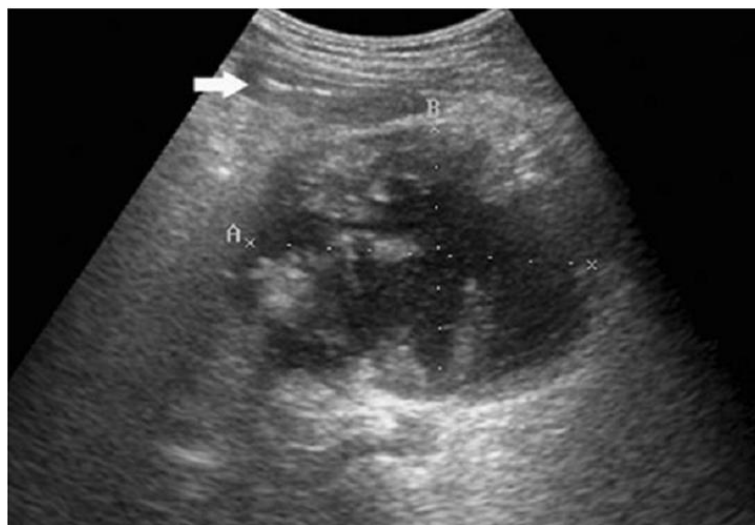


Рис. 6.9. Ультразвукова семіотика інфікованого відмежованого вогнища панкреатичного некрозу, 32 доба від початку.

Величина об'ємного утворення значно перевищувала розмір ПЗ. Контури інфільтрату нерівні, нечіткі, «розмиті»; ехо-структура неоднорідна, з переважанням тканин зниженої ехогенності.

Залучені в запальний процес прилеглі органи і тканини також мали нечіткі контури, практично не диференціювалися. Поява в ділянці інфільтрату зони зниженої щільності з нерівними, нечіткими контурами, а також наявність в порожнині, що утворилася, пристінкових структур середньої ехогенності і пластівчастої суспензії в поєднанні з клінічними ознаками інтоксикації свідчили про утворення абсцесу. При КТ дослідженні кількість патологічних вогнищ становила від одного до чотирьох, різної форми, розміром від 5 см до 17 см в найдовшому вимірюванні. У всіх пацієнтів вогнища були відмежовані видимою капсулою (рис. 6.10).

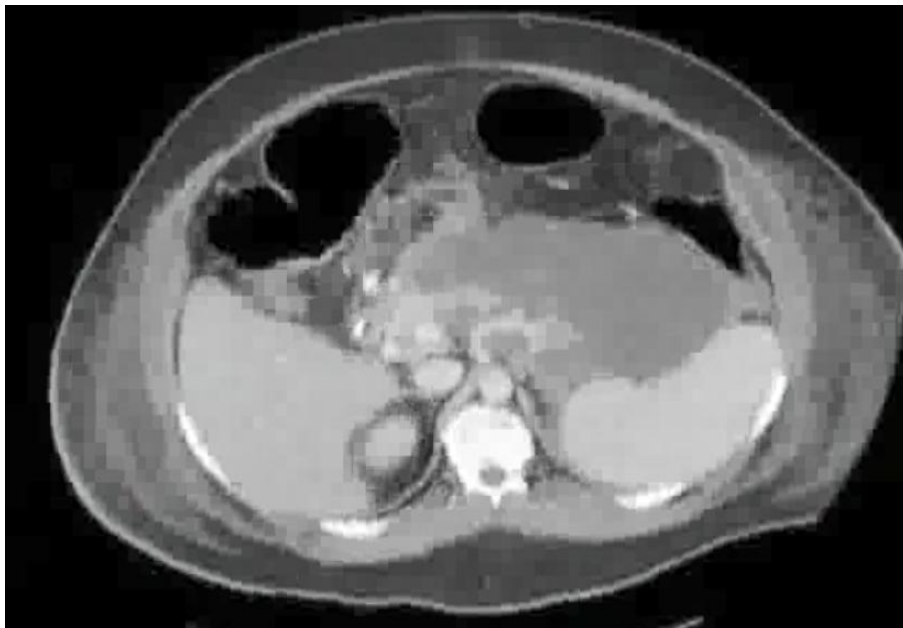


Рис. 6.10. Комп'ютерно-томографічна семіотика відмежованого вогнища панкреатичного некрозу, 35 доба.

У 47,9 % пацієнтів відзначали лівобічну заочеревинну локалізацію вогнищ відмежованого панкреонекрозу, ураження більше 30 % ПЗ виявлено у 27 (56,3 %) осіб. При нагноєнні або підозрі на інфікування патологічних вогнищ, виконання транскутанних діапевтичних втручань дозволило отримати гнійний вміст, ідентифікувати збудника і призначити етіотропну

антибактеріальну терапію. У 9 пацієнтів для санації гнійних вогнищ та досягнення стійкого лікувального ефекту достатнім було пункційне видалення інфікованого детриту та призначення антибактеріальних препаратів, до яких відзначали чутливість виділених мікроорганізмів. У 39 випадках застосовували транскутанне дронування, що було зумовлено значною кількістю незрідженого матеріалу у вмісті патологічного вогнища. Для введення дренажу в порожнину відмежованого вогнища панкреатичного некрозу вибирали максимально коротку траєкторію, яка дозволяла обминути судини і, по можливості, порожнисті органи черевної порожнини (рис. 6.11).



Рис. 6.11 Комп'ютерно-томографічна семіотика дренованого інфікованого відмежованого панкреатичного некрозу, лівобічна заочеревинної локалізації, 42 доба (7 діб після дронування)

Залежно від локалізації рідинних патологічних утворень, голки та дренажі проводили через шлунково-ободову або шлунково-селезінкову зв'язки, через печінку, малий сальник, транслюмбально. За виняткових ситуацій пунктували і дронували порожнини через стінку шлунка та ДПК.

Перевагу віддавали введенню двох дренажів, що дозволяло створити аспіраційно-промивну систему. Контроль динаміки стану патологічної

порожнини здійснювали за допомогою УЗД, рідко – за даними фістулографії або КТ (рис. 6.12–6.13).



Рис. 6.12. Фістулографія порожнини інфікованого відмежованого панкреатичного некрозу, лівобічна заочеревинної локалізації, 47 доба (12 діб після дренивання).



Рис. 6.13. Ультразвукова семіотика ліквідації інфікованого відмежованого панкреатичного некрозу, лівобічна заочеревинна локалізація, 50 доба (16 діб після дренивання).

Одноразова транскутанна пункція/дренування були остаточними лише в 10 (20,8 %) спостереженнях, у 38 хворих діапевтичні втручання виконували повторно у кількості від 2 до 8 (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Чинники, що впливали на необхідність виконання лапаротомної секвестрєктомії в пацієнтів із інфікованими відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу($M\pm m$)

Показники	Тільки транскутанні втручання (n=33)	Лапаротомна некрсеквестрєктомія (n=15)
Тяжкість за шкалою APACHE II, бали	10,3±1,38	12,4±1,6
Органна недостатність при надходженні, n (%):		
– немає	24 (72,7)	10 (66,7)
– транзиторна (<48 год)	5 (15,2)	- (0)
– постійна (>48 год)	4 (12,1)	5 (33,3)*
ICST		
Поширеність панкреонекрозу, n (%)		
– до 30%	19 (57,6)	2 (13,3)
– 30-50%	12 (36,4)	8 (53,3)
– більше 50%	2 (6,1)	5 (33,4)*
Локалізація		
– лівобічна	16 (48,5)	7 (46,7)
– правобічна	3 (9,1)	- (0)
– центральна	8 (24,2)	1 (6,6)
– дифузне ураження	6 (18,2)	7 (46,7)
Об'єм патологічного вогнища, мл	811	1236
Амілаза, Од/л	282±38	1786±85*
Ліпаза, Од/л	301±29	1175±90*
Трипсин, Од/л	40±4	41±2
С-реактивний протеїн, мкг/мл	236±±16,3	254±21,2

Примітка. * $p < 0,05$ – відмінності достовірні між показниками груп

Збільшення у 2,5 раза ($p < 0,05$) частоти виконання повторних пункцій/дренувань, порівнюючи з хворими з гострими некротичними скупченнями, зумовлено наявністю щільної капсули, внаслідок чого порожнина патологічного вогнища не може повністю ліквідуватися при видаленні вмісту. Єдиним статистично вірогідним ($p < 0,05$) чинником, що сприяв потребі виконання повторних втручань, був септичний стан з ОН хворих при госпіталізації. Діапевтичні транскутанні втручання були остаточними у 33 (68,8 %) хворих з ознаками інфікування відмежованих вогнищ панкреатичного некрозу, у 15 (31,2 %) вони не забезпечили достатньої санації патологічних вогнищ, що зумовило необхідність виконання відкритих (лапаротомної) некрсеквестрэктомії. Чинниками, що сприяли їх виконанню були тяжкий перебіг захворювання (наявність постійної форми ОН, кількість балів за шкалою АРАСНЕ II більше 12,32 при надходженні та більше 11,1 після виконання діапевтичних втручань) та висока активність панкреатичних ферментів у ВВП.

6.2. Ехо-відеоендоскопічні втручання у хворих на ГНП залежно від фази захворювання

При виконанні ехо-відеоендоскопічних втручань для санації патологічних вогнищ ГНП дотримувалися таких етапів:

- 1 – ехо-ендоскопічна оцінка вмісту патологічного вогнища ГНП;
- 2 – вибір оптимального місця транслюмінального доступу;
- 3 – створення умови для ефективного дреноування;
- 4 – забезпечення можливості повторних втручань через створений канал;
- 5 – мінімізація розвитку можливих ускладнень.

На першому етапі оцінювали наявність ендоскопічно ідентифікованого транслюмінального вип'ячування/стиснення (відзначали в 50,60 % випадків), у ділянці якого проводили ультразвукове дослідження в В-режимі.

За відсутності видимого вип'ячування ділянку для ехо-ендоскопічного визначали за даними КТ. Ретельно оцінювали вміст (гетерогенність)

патологічних вогнищ, оскільки кількість і консистенція твердого матеріалу безпосередньо визначали вибір методу дронування. При рідкому вмісті, який ехо-ендоскопічно мав вигляд анехогенного гомогенного утворення (рис. 6.14), достатньо його аспірації, іноді – промивання порожнини антисептиком.



Рис. 6.14. Ехо-ендовідеоскопічна картина гострого некротичного скупчення з анехогенним вмістом.

При наявності невеликої кількості гетерогенної домішки (рис. 6.15) можливо встановлення простого пластикового дренажу.



Рис. 6.15. Ехо-ендовідеоскопічна картина гострого некротичного скупчення з незначною кількістю гетерогенного вмісту.

При великій кількості твердого компонента (рис. 6.16) – потрібно застосовувати більш складні методи дренивання.



Рис. 6.16. Ехо-ендовідеоскопічна картина гострого некротичного скупчення із гетерогенним вмістом.

Для запобігання ушкодження регіональних кровоносних судин (інтрамуральних судин, варикозних вузлів, колатералей) використовували кольорове доплерівське дослідження, що важливо у разі наявності портальної гіпертензії (рис. 6.17).



Рис. 6.17. Вибір оптимального місця для пункції патологічного вогнища.

Під ехо-ендоскопічним контролем підбирали оптимальне місце для доступу до патологічного вогнища, таким чином щоб відстань від нього до стінки шлунка/ДПК не перевищувала 1 см. Після виключення можливості ушкодження кровоносних судин проводили пробну пункцію під прямим кутом до стінки порожнистого органу ендоскопічною голкою 19G (рис. 6.18).

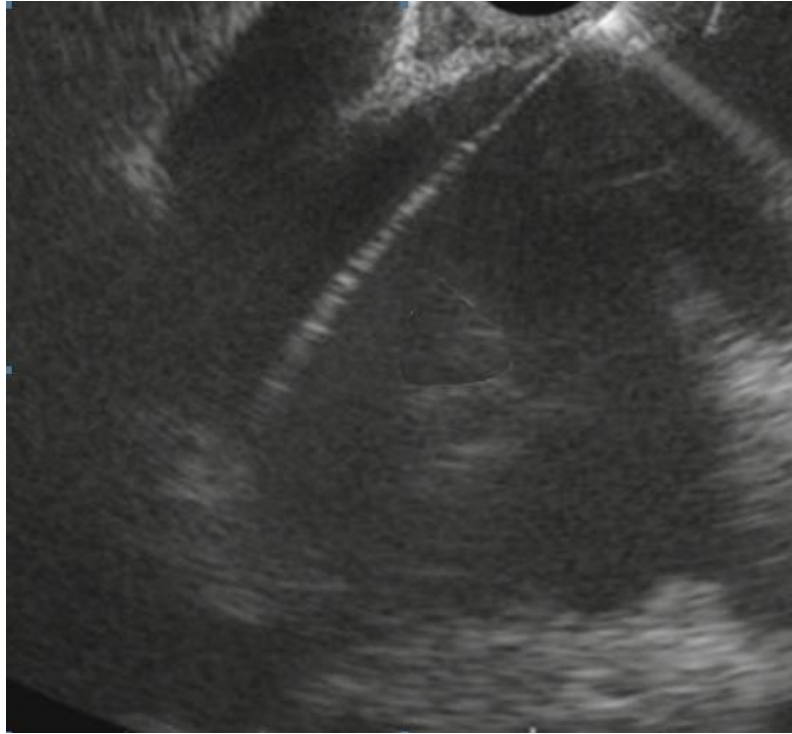


Рис. 6.18. Діагностична пункція гострого некротичного скупчення голкою 19G під контролем ехо-ендовідеоскопу.

Підтвердженням доступу до порожнини патологічного вогнища була аспірація його вмісту, який оцінювали макроскопічно для виключення кровотечі (зокрема в порожнину патологічного вогнища внаслідок арозії панкреатичних судин з утворенням псевдоаневризми), а також забирали рідину для мікробіологічного та біохімічного дослідження. За потреби вводили контраст для точної оцінки розміру порожнини та його розташування.

У ранній термін захворювання ендоскопічні втручання застосували в 15 пацієнтів. У пацієнтів із гострими некротичними скупченнями після виконання пункції патологічного вогнища під ехо-ендовідеоскопічним

контролем максимально видаляли вміст, після чого порожнину декілька разів промивали антисептичним розчином – декасаном, бетадином та ін. Оскільки в ранній термін перебігу ГНП патологічні вогнища не мають щільної стінки, то ендоскопічне встановлення дренажів не використовували через небезпеку перфорації його в черевну порожнину. В усіх хворих із гострими некротичними скупченнями в пунктатах визначали активність панкреатичних ферментів, яка відповідала показникам пацієнтів із транскутанними пункціями/дренуваннями в дану фазу ГНП: активність амілази становила 345 ± 23 , ліпази – 298 ± 31 . Повторні пункції виконанні у 66,7 % пацієнтів, кількість – від однієї до чотирьох. Повторні пункції виконували переважно у пацієнтів із кількома патологічними вогнищами або при їх великих розмірах. Інші чинники, зокрема рівень ферментативної активності, не впливали на потребу їх виконання. У 5 випадках одночасно з ендоскопічною пункцією виконували транскутанне діапевтичне втручання: в 3 осіб – пункцію, у 2 – дренування. Ефективність діапевтичних пункцій під ехо-ендоскопічним контролем у хворих на ГНП із гострими некротичними скупченнями становила 80 %. У 3 пацієнтів, які надійшли в тяжкому стані з ОН (кількість балів 12 та 16 за шкалою APACHE II, відповідно), провели пункцію патологічних вогнищ, що прилягали до задньої стінки шлунка, за допомогою ехо-відеоендоскопу і виконали транскутанне дренування під контролем УЗД, що дозволило стабілізувати стан у 2 випадках та відтермінувати відкриту некрсеквестрехтомію до 30–39 доби від початку захворювання. Померла 1 пацієнтка (летальність – 6,6 %), яка госпіталізована в септичному стані із гострою нирковою недостатністю на фоні хронічного гломерулонефриту. Тривалість стаціонарного лікування становила $31,0 \pm 3,2$ ліжко-доба.

Із 54 хворих на ГНП із нагноєними відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу або підозрою на їх інфікування пункційний метод був використаний у 24 (44,4 %) пацієнтів, в яких спостерігалася ліквістрація некротичних тканин із мінімальною кількістю гетерогенного вмісту при КТ та ехо-ендоскопічному дослідженні.

У пацієнтів, в яких потрібно було виконувати дренування патологічних вогнищ, після пункції вогнища через пункційну голку вводили гідрофільний нітіоловий провідник діаметром 0,018–0,035 дюйму таким способом, щоб він всередині утворив 2–3 фіксуючі петлі, що контролювали за допомогою рентгенологічного дослідження (рис. 6.19).

У ситуаціях, коли планувалося встановити декілька стентів (наприклад – введення цистоназального дренажу для забезпечення тривалого місцевого лаважу) – заводили два таких провідника.

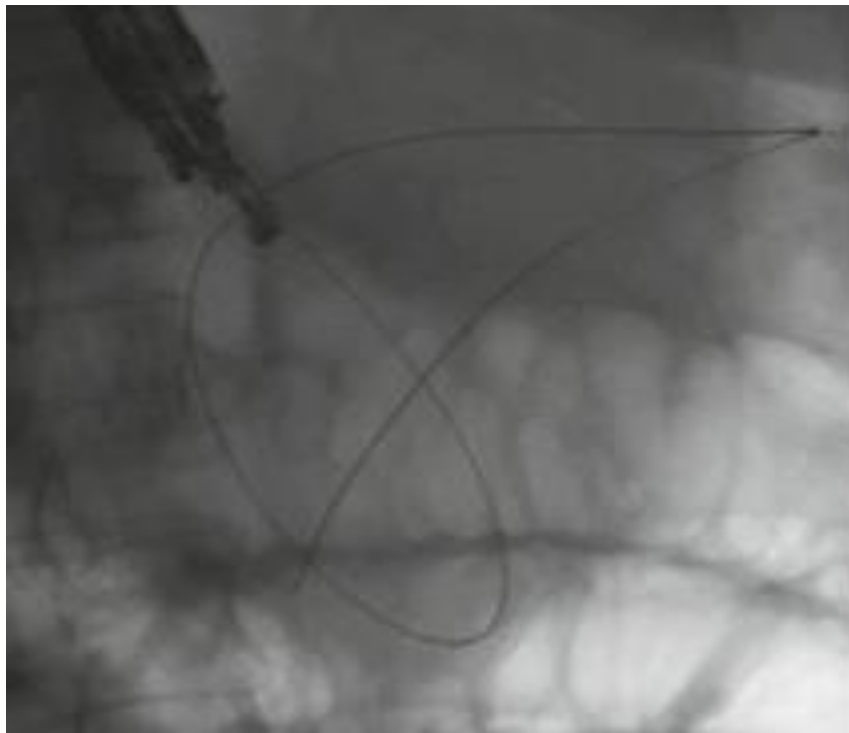


Рис. 6.19. Введення та фіксація в порожнині відмежованого панкреонекрозу нітіолового провідника, рентгенологічний контроль.

Для забезпечення можливості відповідного дренування патологічного вогнища діаметр утвореної цисто-гастро/дуоденальної фістули необхідно розширити не менш ніж до 10 мм, за відсутності протипоказань (кровотеча, нестабільний стан пацієнта, діастаз між стінкою порожнистого органа та патологічним вогнищем) намагалися розширити тракт нориці до 20 мм під час першої ендоскопії (рис. 6.20).



Рис. 6.20. Дилатація пункційного отвору гідростатичним балончиком, уведеним по нітіоловому провіднику діаметром 0,032.

Дилатацію тракту проводили гідростатичними балончиками, які вводили під ендоскопічним контролем по провіднику в порожнину фістули, після чого фіксований об'єм рідини подавали за допомогою спеціального шприца (рис. 6.21).

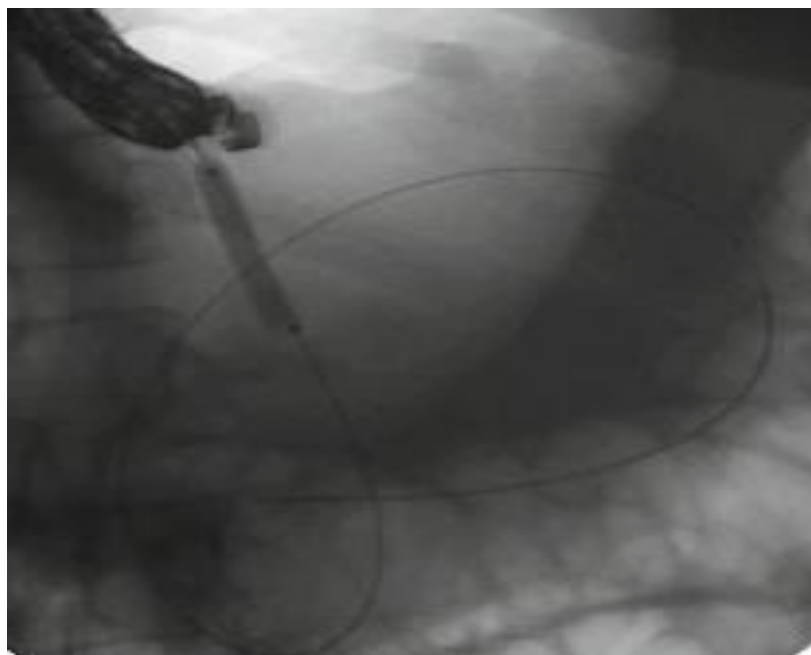


Рис. 6.21. Дилатація пункційного отвору гідростатичним балончиком, уведеним по нітіоловому провіднику діаметром 0,032, рентгенологічний контроль.

Альтернативою може бути використання цистотому, катетера Фогарті, градуйованих дилататорів. Відразу після дилатація фістули відбувалося масивне відходження рідинного вмісту та детриту патологічного вогнища. Після розширення фістули в порожнину патологічного вогнища заводили пластикові стенти з подвійною рiг-петлею розміром 8-10Fr (рис. 6.22).

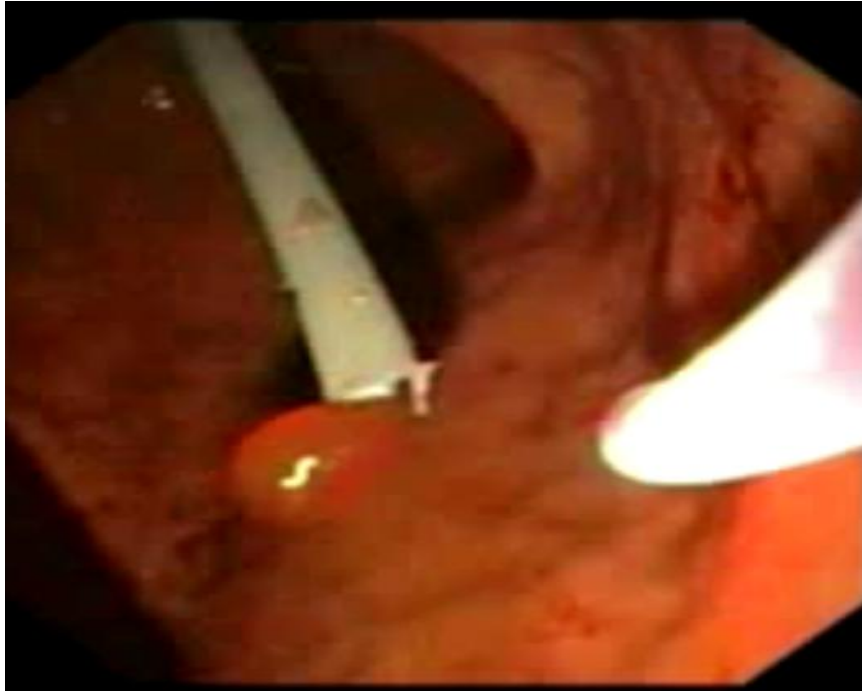


Рис. 6.22. Дренування відмежованого вогнища панкреатичного некрозу через задню стінку шлунка з встановленням пластикового рiг-типе стенту.

Застосування запропонованих методів дренування у пацієнтів із відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу супроводжувалося виконанням повторних втручань у 24,3 % спостережень, що у 2,5 рази ($p < 0,05$) менше, ніж у пацієнтів із гострими некротичними скупченнями, яким виконували пункції під ехо-відеоендоскопічним контролем, та практично у 3,5 рази ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із відмежованим панкреонекрозом, яким проводили транскутанні діапевтичні втручання. Дренування патологічних вогнищ у просвіт шлунку або дванадцятипалої кишки забезпечує фізіологічний напрямок потрапляння панкреатичних ферментів у ШКТ, що сприятливо впливало на ефективність ехо-відеоконтрольованих втручань. Навіть при високій активності панкреатичних

ферментів у вмісті патологічних вогнищ, яка у 30% пацієнтів перевищувала 1000 Од/мл, не виникало потреби повторних втручань або виконання відкритої некрсеквестрэктомії. Чинниками, що сприяли повторним втручанням, були наявність кількох патологічних вогнищ або їх великий розмір, коли один дренаж не забезпечував достатньої санації відмежованих вогнищ панкреатичного некрозу. Лапаротомну некрсеквестрэктомію вимушено застосовували у 3 пацієнтів із поширеним нагноєним ураженням парапанкреатичної клітковини та ознаками сепсису з ОН. Смертність становила 1,6%. У всіх пацієнтів проводили контрольні УЗД, за потреби – КТ або МРТ. Тривалість стаціонарного лікування – $16 \pm 4,5$ ліжко-днів.

Ендоскопічну некрсеквестрэктомію виконували у пацієнтів із відмежованими некрозами. Використовували такий трансмуральний доступ, щоб відстань від задньої стінки шлунка або медіальної стінки ДПК до порожнини вогнища не перевищувала 1 см (рис. 6.23).

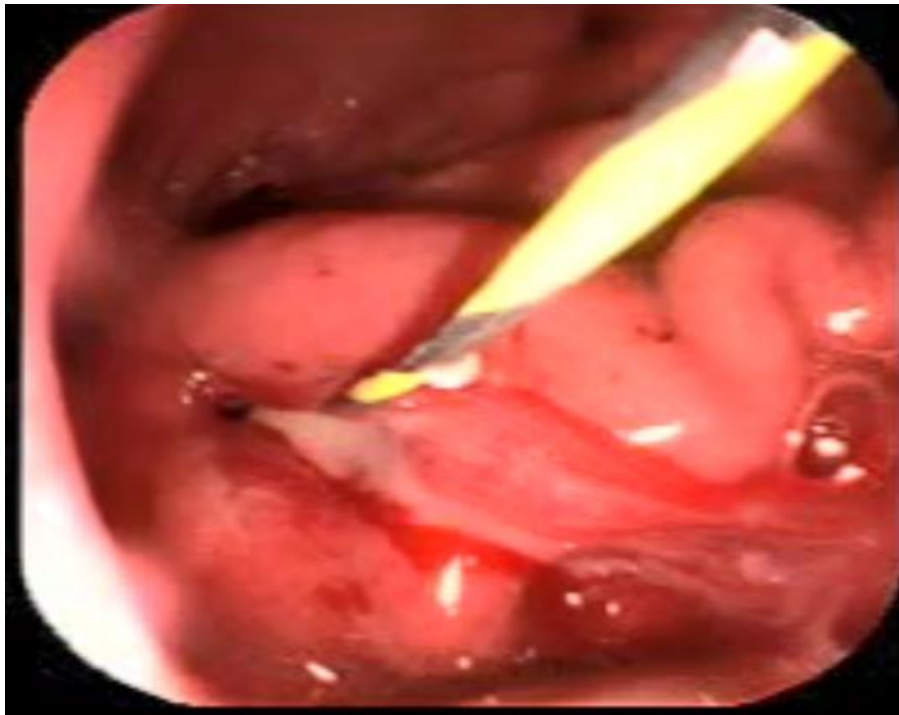


Рис. 6.23. Створення цистогастральної нориці за допомогою ендоскопічного цистогастротому. Виділення нагноєної некротичної маси з відмежованого вогнища панкреатичного некрозу, 35 доба.

Відразу після дилатації отвору до такого розміру виникала некротична панкреатична маса у вигляді темно-коричневого детриту у великій кількості. Для забезпечення ефективного дренивання діаметр створеної нориці має бути не менше 15–20 мм. Порожнину відмежованого вогнища панкреонекрозу промивали фізіологічним розчином декілька разів для механічного видалення некротичних тканин. За даними, ефективним методом механічної очистки таких патологічних вогнищ може бути санація 3 % перекисом водню, що було використано у 2 пацієнтів. За умови великої кількості некротичних тканин через утворену норицю вводили в порожнину патологічного вогнища кінчик ендоскопа для проведення візуальної оцінки (рис. 6.24).



Рис. 6.23. Ендоскопічна картина відмежованого вогнища панкреатичного некрозу через отвір цистогастростоми, 35 доба.

За незначної кількості твердого компоненту відмежованого вогнища панкреатичного некрозу та ураженні менше 30% ПЗ дилатація каналу до 20 мм і введення двох двобічних дренажів типу pig-tale розміром 8 Fr у 8 пацієнтів було достатньо, оскільки потрапляння шлункового соку та жовчних кислот у порожнину патологічного вогнища сприяє перетравленню некротичних тканин та їх відторгненню. У 7 пацієнтів із ознаками ССЗВ та

великою кількістю гнійної маси в порожнину вводили цистоназальний зонд, через який підключали систему для безперервного лаважу фізіологічним розчином до 2–5 л на добу.

Вперше в Україні (Патент України) нами запропоновано для виконання адекватної некрсеквестрэктомії використовувати металеві стенти, що покриті з обох сторін силіконом і самі розправляються (рис. 6.25).

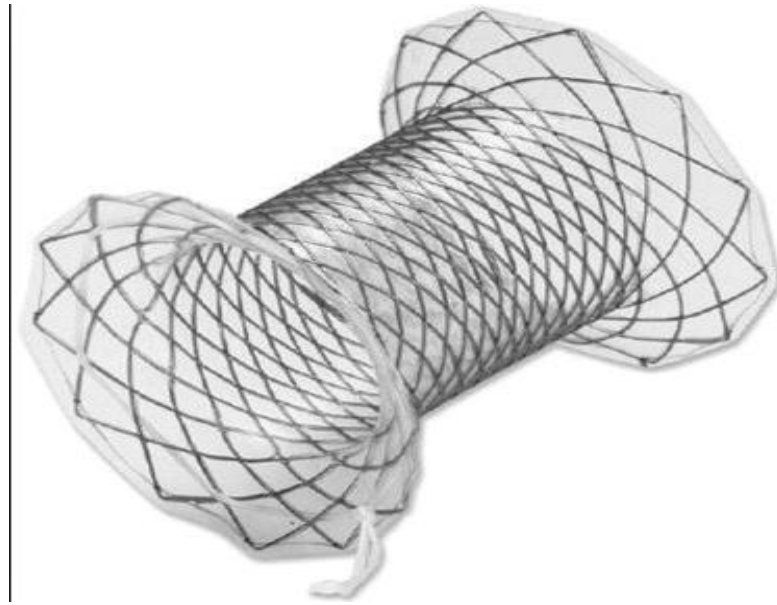


Рис. 6. 25. Загальний вигляд покритого нітіолового стента.

Такі стенти виготовляються з нітіолової сітки, яка володіє пам'яттю форми і при стисканні розправляється до початкового розміру.

Останні у компактному (стисненому) стані монтуються на направитель, який через робочий канал ендоскопа вводиться в просвіт створеної нориці (рис. 6.26). Надалі стент знімають з провідника, котрий самостійно розправляється до певного діаметра, відповідно свого розміру (10-15-20 мм, рис. 6.27). Для запобігання міграції використовували стенти, що мають загнуті кінці у вигляді фланків 20–30 мм (вдвічі більше діаметра стенту).

Через встановлений таким чином стент у 6 пацієнтів із значною кількістю твердої некротичної маси у порожнину патологічного вогнища заводили ендоскоп та виконували некрсеквестрэктомію під

відеоендоскопічним контролем за допомогою щипців, корзинок Dormia, катетерів за типом Фоґарті, ендоскопічних петель.

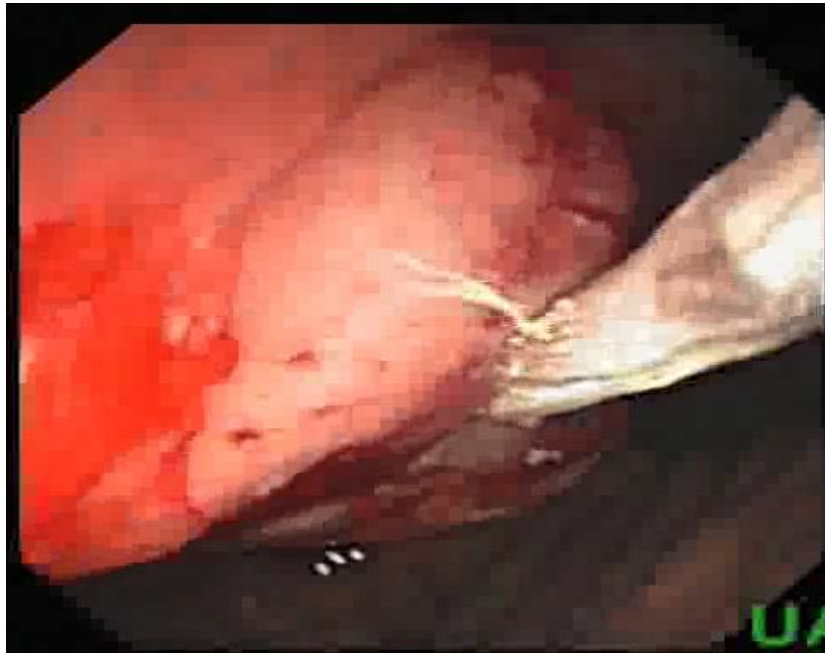


Рис. 6.26. Нітіоловий стент з провідником. уведений через утворену цистогастральну норицю.

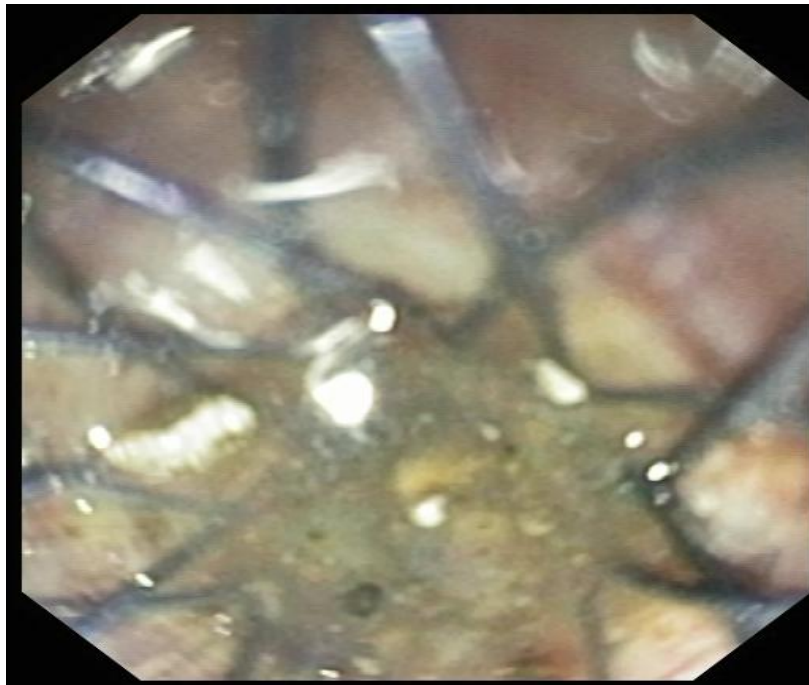


Рис. 6.27. Нітіоловий стент у розправленому стані в цистогастральній нориці, масивне відходження некротичних тканин.

Некрсеквестректомію виконували дуже обережно, оскільки безпосередньо близько розташовані панкреатичні та селезінкові судини, ушкодження яких може призвести до масивної кровотечі. Видаляли тільки добре відмежовані некротичні тканини, які легко відділялися від паренхіми ПЗ (рис. 6.28). За неможливості видалити всі некротичні тканини одноразово через встановлений стент виконували повторні некрсеквестректомії через 7–12 днів після первинного втручання.

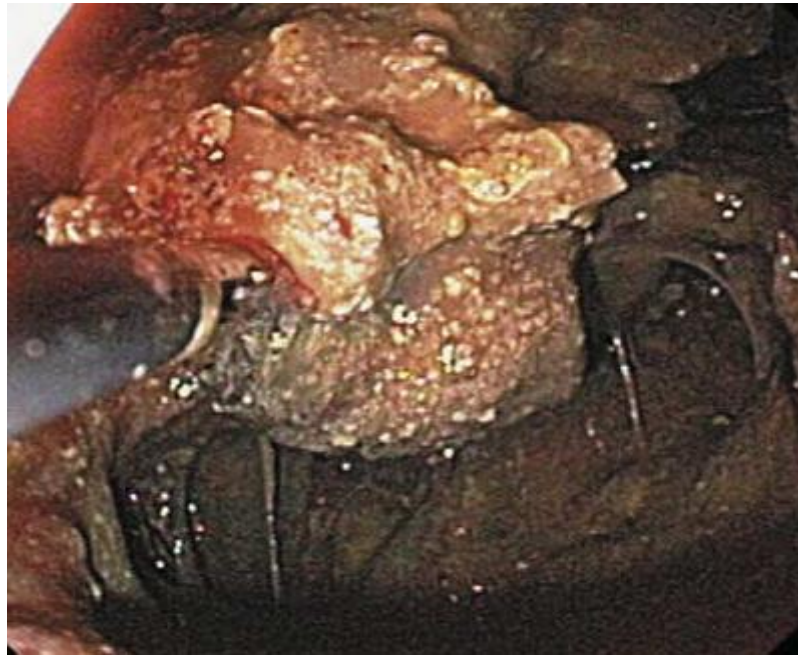


Рис. 6.28. Ендоскопічна некрсеквестректомія через встановлений нітіоловий стент за допомогою петлі.

При ефективній санації порожнина патологічних вогнищ вкривалася ніжною грануляційною тканиною, на контрольній КТ відзначали відновлення структури ПЗ.

Ендоскопічну некрсеквестректомію виконано у 23 хворих на ГНП із відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу, що прилягали до задньої стінки шлунка або ДПК. У всіх хворих при надходженні були ознаки ССЗВ. Постійну форму ОН відзначали у 31,3 % пацієнтів, транзиторну – у 21,7 %. У 16 осіб (69,6 %) діагностували поширений некроз ПЗ, що перевищувало 30%. Вже після першого ендоскопічного втручання відзначали

клінічне поліпшення із зменшенням ознак ССЗВ та ОН в усіх випадках, хоча для повної санації патологічних вогнищ потрібно було 3–4 сеанси ендоскопічної некрсеквестрэктомії. Інтраопераційна кровотеча з місця формування цисто-гастростоми виникла в 3 (13,0 %) спостереженнях, в 1 пацієнта розвинулася недостатність цисто-дуоденостоми, через що на 2 добу виконана лапаротомія, санація черевної порожнини та зовнішнє дренажування відмежованого вогнища панкреатичного некрозу. Тривалість стаціонарного лікування становила 23 ± 2 ліжко-доби, кількість інвазивних втручань – $3,2\pm 0,27$.

6.3. Люмботомні відео-контрольовані некрсеквестрэктомії з використанням нефроскопа

У 14 пацієнтів із інфікованим ГНП в якості наступного (більш інвазивного) етапу запропонованого покрокового підходу в хірургічному лікуванні патологічних вогнищ ГНП застосований такий вид черезшкірного оперативного втручання – люмботомна відеоконтрольована заочеревинна санація з використанням нефроскопа. Метод використаний у 6 пацієнтів із гострими некротичними скупченнями та у 8 – із відмежованими вогнищами панкреонекрозу. Для санації парапанкреатичного простору використовували відеоендоскопічну апаратуру фірми Karl–Storz–Endoskope. Використовували черезшкірні нефроскопи з постійним низьконапірним промиванням та відсмоктуванням. З метою видалення некротизованих тканин застосовували операційні інструменти для черезшкірного видалення камінців нирки, захоплюючі щипці з вікончастими браншами та кільцевою рукояткою, з двома рухливими браншами.

Люмботомну відеоконтрольовану санацію заочеревинного простору здійснювали так. Після ретельного обстеження хворого з використанням інструментальних методів (УЗД, СКТ з контрастним підсиленням, тримірним відтворенням ділянки патологічного вогнища та визначенням проєкції люмботомії) встановлювали показання до виконання оперативного втручання

(інфікування гострих некротичних заочеревинних скупчень та/або вогнища нагноєного відмежованого панкреатичного некрозу), а також визначали оптимальний оперативний доступ. Місце для виконання мінілюмботомії обирали залежно від найкоротшої відстані, яка була б безпечною для здійснення доступу. Операційне поле обробляли розчинами антисептиків. Виконували мінілюмботомію, у рану вводили нефроскоп, за допомогою якого оглядали порожнину, видаляли некротизовані тканини (рис. 6.29), проводили санацію порожнини з використанням стерильних розчинів.



Рис. 6.29. Нефроскоп у робочому стані.

Здійснювали відповідне дронування порожнини шляхом введення дренажів через робочий канал нефроскопа, як правило, намагалися створити проточно-промивну систему. Зашивали рану.

У 8 пацієнтів застосований варіант санації парапанкреатичного гнійного вогнища за неефективності встановленого під контролем УЗД дренажу. За допомогою бужів різного діаметра проведено дилатацію наявного каналу, надалі – санацію гнійної порожнини і здійснення панкреатонекрсеквестрکتомії під візуальним контролем через нефроскоп (рис. 6.30) і дронування порожнини двопросвітною трубкою через робочий канал нефроскопа.



Рис. 6.30. Видалення некротизованих тканин через інструментальний канал нефроскопа.

У 6 хворих виконати черезшкірну санацію за наведеною методикою не вдалося через технічну неможливість попереднього дренивання гнійного парапанкреатичного вогнища під контролем УЗД. У цих хворих нефроскоп з метою санації гнійного вогнища та виконання панкреатонекрсеквестрэктомії вводили через мінілюмботомний розріз, довжина якого на 5 мм перевищувала зовнішній діаметр нефроскопа.

Застосування у лікувальному алгоритмі нового методу відеоконтрольованої заочеревинної санації вогнищ панкреонекрозу з використанням нефроскопа дозволяє здійснити відповідну некрсеквестрэктомію, санацію і дренивання з мінімальною травмою для пацієнта, ізолювано від черевної порожнини. Результати застосування запропонованого методу наглядно відображують дані СКТ з контрастним болюсним підсиленням (рис. 6.31, 6.32).

В 1 (5,5 %) пацієнта основної групи через 8 діб проведено повторну санацію парапанкреатичної клітковини та панкреатонекрсеквестрэктомію з використанням лапаротомного доступу з приводу прогресування основного захворювання.



Рис. 6.31. Комп'ютерно-томографічна семіотика інфікованого відмежованого вогнища некрозу головки-тіла підшлункової залози до черезшкірної заочеревинної санації з використанням нефроскопа.

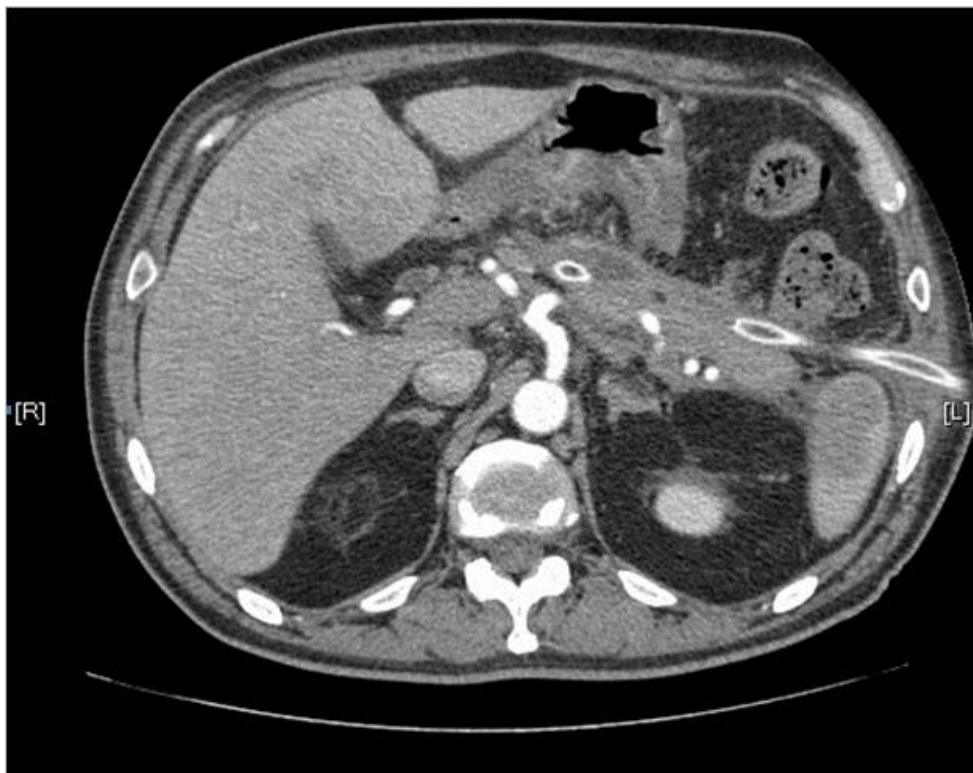


Рис. 6.32 Комп'ютерно-томографічна семіотика інфікованого відмежованого вогнища некрозу головки і тіла підшлункової залози після відеоконтрольованої панкреатонексеквестрэктомії, санації та дренивання заочеревинного простору з використанням нефроскопа.

Люмботомна відеоконтрольована санація заочеревинного простору у хворих на ГНП, ускладнений вогнищевим ураженням заочеревинного простору, є високоефективним методом хірургічного лікування тяжкого ГП, сприяє зменшенню частоти післяопераційних гнійно-септичних ускладнень, летальності, швидшому одужанню хворих.

6.4. Комбінований заочеревинно-відео-ендоскопічний доступ для виконання мініінвазивної некрсеквестректомії

Впровадження відео-контрольованих ендоскопічної та мінілюмботомної некрсеквестректомії поліпшили результати лікування хворих на ГНП, водночас кожен із цих методів має свої обмеження. Для ефективного виконання ендоскопічної некрсеквестректомії потрібно щільне прилягання патологічного вогнища до стінки шлунка/дванадцятипалої кишки та наявність щільної капсули навколо некротичних тканин, що виникає не раніше 4–5 тижня від початку захворювання, в іншому випадку існує високий ризик потрапляння його вмісту в черевну порожнину з можливим розвитком гнійного перитоніту та сепсису. При великому розмірі парапанкреатичного скупчення, зокрема якщо скупчення поширюється на фланки та в ретроободовий відділ заочеревинного простору, видалення некротизованих тканин стає технічно складним, виникає потреба у численних повторних втручаннях. Виконання люмботомної відео-контрольованої некрсеквестректомії з використанням нефроскопа можливе на більш ранніх стадіях ГНП до відмежування патологічних вогнищ щільною капсулою, однак часто ускладнюється формуванням зовнішньої панкреатичної нориці. Для усунення вказаних обмежень нами вперше в Україні застосовано комбінований ретроперитонеально-відео-ендоскопічний доступ, в якому одночасно використовуються переваги ендоскопічного та люмботомного відео-контрольованого методів некрсеквестректомії.

На першому етапі під контролем УЗД проводили транскутанну пункцію патологічного вогнища та встановлювали дренажну трубку за

методом Сельдингера. Через встановлений дренаж випускали не більше 10 мл вмісту для визначення ферментативної активності (амілаза, ліпаза, трипсин), мікроскопії із забарвленням за Грамом та посіву на живильні середовища для виділення патогенних мікроорганізмів. Після отримання потрібної кількості вмісту дренажну трубку перекривали та переводили пацієнта в ендоскопічне операційне відділення. Інвазивну ендоскопію виконували, як правило, під загальною анестезією. Початкове дослідження проводили за допомогою відео-дуоденоскопа. У пацієнтів, в яких візуально визначається випинання шлункової або дуоденальної стінки, ендоскопічне дренажування може бути виконано без використання ехо-відеоендоскопу виключно під флюороскопічним контролем. Здійснювали трансмуральну пункцію патологічного вогнища ендоскопічною голкою діаметром 19G під прямим кутом до випуклості, для чого найкраще підходять голки для склеротерапії, що здатні згинатися під заданим кутом (Carr-Locke injection needle; U.S. Endoscopy, Mentor). Для підтвердження розташування голки в порожнині патологічного вогнища вводили контраст. При оптимальному положенні голки по ній вводили цистотом, крізь який у просвіт патологічного вогнища заводили гідрофільний нітіоловий провідник діаметром 0,035-дюйма у такий спосіб, щоб він у просвіті утворив три петлі. Замість цистотому по встановленому провіднику вводили гідростатичний або градуйований дилататор для розширення фістули, що утворюється, до 8 мм. Після дилатації гастро/дуодено-цистостоми поряд із попереднім вводили другий гідрофільний нітіоловий провідник діаметром 0,035-дюйма з утворенням фіксуючої петлі. Провідники використовували для встановлення двох двобічних пластикових стентів типу pig-tail діаметром від 7F до 10F і довжиною від 4 см до 7 см залежно від розміру порожнини патологічного вогнища. Використання двох дренажів зумовлено можливістю їх obturaції некротичною масою, у такому разі дренажування відбувається за рахунок проміжку між ними. У пацієнтів без випинання задньої стінки шлунку/ДПК,

за наявності виразкової хвороби, портальної гіпертензії трансмуральну пункцію виконували виключно під ехо-відеоендоскопічним контролем.

Періопераційно та у післяопераційному періоді проводили антибактеріальну терапію препаратами широкого спектра дії, переважно карбапенемами. Корекцію антибактеріальних препаратів здійснювали відповідно до результатів мікробіологічного дослідження та антибіотикограми. Транскутанні дренажі вели проактивно. Щоденно тричі промивали не менш ніж 50 мл антисептика (декасан, фізіологічний розчин з бетадином тощо), у разі появи ознак обтурації дренажних трубок їх змінювали на дренажі більшого діаметра до максимального розміру 30F для забезпечення відповідного відходження некротичних тканин. Для контролю правильного розташування транскутанного дренажу виконували УЗД-моніторинг, фістулографічне дослідження, якщо потрібно – КТ. Інтервал між заміною дренажних трубок та КТ-дослідженням не був стандартизований і залежав від клінічного перебігу. За відсутності виділень по транскутанному дренажу та ознак затримки рідини в патологічних вогнищах останній видаляли. Тактика ведення цисто-гастральних/дуоденальних дренажів залежала від стану протокової системи ПЗ. За відсутності ушкодження проток їх видаляли через 2–3 тижня після усунення транскутанного дренажу. У пацієнтів із синдромом розриву панкреатичної протоки їх залишали на місці на термін до 4–6 місяців, після чого виконували екскреторну МРТ-панкреатографію та визначалися з подальшою тактикою лікування.

Комбінований ретроперитонеально-відео-ендоскопічний доступ для виконання мініінвазивної некрсеквестрєктомії був використаний у 16 пацієнтів із патологічними вогнищами, що прилягали до задньої стінки шлунка/ДПК та мали заочеревинні затьоки (табл. 6.5).

При використанні ретроперитонеального-відео-ендоскопічного доступу для виконання некрсеквестрєктомії післяопераційний період мав сприятливий перебіг, без ускладнень. Усі хворі одужали, тривалість

лікування становила 27 ± 4 ліжко-доба, кількість інвазивних втручань $1,73 \pm 0,17$.

Таблиця 6.5

Результати застосування мініінвазивних некрсеквестрэктомій у хірургічному лікуванні хворих (n=53) на гострий некротичний панкреатит ($M \pm m$)

Показники	
Кількість пацієнтів, n	53
Вік	45 ± 2
Стать: чол/жін,%	61/39
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,4 \pm 1,8$
Тяжкість за шкалою APACHE II, бали	$10,4 \pm 0,74$
Поширеність панкреонекрозу, n (%)	
– до 30 %	7 (13,2 %)
– більше 30 %	31 (58,5 %)
– більше 50 %	15 (28,3 %)
Органна недостатність при поступленні, n (%):	
– транзиторна (<48 год)	15 (28,3 %)
– постійна (>48 год)	16 (30,2 %)
Методи втручань, n (%)	
– ендоскопічна некрсеквестрэктомія	23 (43,4 %)
– некрсеквестрэктомія під контролем нефроскопу	14 (26,4 %)
– комбінований доступ	16 (30,2 %)
Кількість інвазивних втручань, n	$2,0 \pm 0,11$
Лапаротомні втручання, n,%	3 (5,7)
Ліжко-доба	23 ± 2
Смертність (%)	1 (1,8)

Запропонована методика має декілька переваг, порівнюючи з окремо ендоскопічною та люмботомічною відео-контрольованими некрсеквестрэктоміями. Застосування комбінованого доступу виключає потребу введення ендоскопу в просвіт патологічного вогнища, що усуває

ризик його перфорації в черевну порожнину та розвиток перитоніту. Відповідно, створення цистогастральної/ДПК нориці меншого діаметру (8 мм проти 20–30 мм) значно зменшує вірогідність виникнення повітряної емболії, кровотечі з інтрамуральних судин та потрапляння їжі в просвіт патологічного вогнища, що запобігає вторинному інфікуванню. Запропонований спосіб дозволяє виконувати в частини пацієнтів ентеральне дронування патологічного вогнища без застосування ехо-відеоендоскопа. Мабуть, найбільшою перевагою комбінованого доступу є відсутність ризику розвитку зовнішньої панкреатичної нориці, зокрема у пацієнтів з синдромом розриву панкреатичної протоки, за рахунок шлункового або дуоденального відведення панкреатичного соку через утворену внутрішню норицю.

6.5. Лапаротомні втручання в хірургічному лікуванні гострого некротичного панкреатиту

За неефективності черезшкірних втручань з усунення патологічного вогнища або неможливості застосування методу переходили до наступного етапу мініінвазивного хірургічного лікування ГНП – виконували «відкрити» мінілапаротомію та мінілюмботомію.

Показаннями до здійснення селективної мінілапаротомії та мінілюмботомії були нагноєні відмежовані вогнища панкреонекрозу невеликого (до 5–7 см в діаметрі) розміру. Селективні «відкриті» мініінвазивні втручання застосовані у 12 хворих основної групи.

Мінілапаротомію виконували в лівій і правій підреберній ділянках з використанням трансректального та параректального доступів, по серединній лінії у надчеревній ділянці, а також підреберного доступів. Зокрема, параректальний доступ праворуч виконували у такий спосіб. Початок вертикального розрізу довжиною 3–5 см орієнтували за місцем прикріплення хряща ІХ ребра до ребрової дуги праворуч, де є заглиблення по нижньому краю ребрової дуги. Цей орієнтир відповідає початку правої параректальної лінії. Після розсічення шкіри і підшкірного прошарку пошарово розсікали

апоневроз зовнішнього та внутрішнього косих м'язів живота у безм'язовому проміжку у місті їх з'єднання з латеральним краєм піхви прямого м'яза живота. Поперечний м'яз живота розсували і розкривали очеревину. Мінілапаротомію з застосуванням трансректального доступу в обох підреберних ділянках виконували у такий спосіб. Вертикальний розріз проводили на 2–4 см медіальніше параректальної лінії (рис. 6.33). Розсікали шкіру, підшкірний прошарок передню пластинку піхви прямого м'яза живота на відстані 7–8 см.



Рис. 6.33. Некресекевстректомія з використанням селективного мінілапаротомного доступу в лівому підребер'ї.

Прямий м'яз розшаровували і розводили в боки, розсікали задню пластинку піхви прямого м'яза живота, поперечну фасцію та очеревину. За потреби селективну «відкриту» мініінвазивну лапаротомію виконували в усіх ділянках передньої черевної стінки. Мінілюмботомію виконували переважно по передній та середній пахвових лініях (рис. 6.34).

Мінілюмботомію завжди завершували широким дренажуванням, встановлювали 2–3 дренажі, з них один діаметром 1 см і більше – для відходження секвестрів, некротизованих тканин.



Рис. 6.34. Мінілюмботомічний доступ справа.

Для більш зручного маніпулювання в черевній порожнині нами підібраний набір інструментів (гачки Brunner 180 × 30 мм, Kirsch 60 × 11 мм, Nosel 120 × 30 мм, гачки Фарабефа, вигнутий затискач Люера, розроблена в клініці спеціальна петля для зав'язування лігатур у глибині рани), застосовували також інструменти з лапароскопічного набору.

В усіх 12 хворих на ГНП (у 7 – здійснено мінілапаротомію, у 5 – мінілюмботомію) основної групи за наявності локалізованих патологічних вогнищ хірургічне лікування з використанням прицільних, за найкоротшою траєкторією, доступів, мініінвазивних «відкритих» втручань виявилось успішним. Потреба виконання широкої лапаротомної некрсеквестрєктомії виникла в 1 спостереженні. Пацієнти оглянуті через 6–12 міс, скарг не було.

Якщо, незважаючи на застосування комплексної консервативної терапії, лапароскопії, ендоскопічних, черезшкірних методів хірургічного втручання, «відкритих» операцій з використанням мінідоступів, захворювання прогресувало або відзначали його редуковані фази з швидкою появою заочеревинного нагноєння, прогресуванням інтоксикації, виникненням хірургічних ускладнень, переходили до наступного етапу

лікування, найбільш травматичного – виконання широкої лапаротомії, іноді «програмованого» лаважу черевної порожнини, релапаротомії.

Показаннями до лапаротомії були:

- нагноєння патологічних вогнищ ГНП за неефективності черезшкірних, мініінвазивних втручань;
- прогресування біліарного некротичного панкреатиту за наявності деструктивного калькульозного холециститу, жовтяниці, холедохолітазу, який не вдалося усунути під час ендоскопічної папілосфінктеротомії;
- наявність кровотечі з вогнищ некрозу;
- перфорація порожнистих органів і утворення норичь;
- порушення прохідності шлунково-кишкового тракту за рахунок стиснення патологічними вогнищами ГНП при неефективності черезшкірних, мініінвазивних втручань;
- погіршення стану хворого, незважаючи на проведення інтенсивної терапії, мініінвазивних втручань;
- внутрішньочеревна гіпертензія вище 20 мм рт ст. (абдомінальний компартмент-синдром), що не усувалася консервативними заходами;
- припущення про наявність іншого гострого захворювання органів черевної порожнини.

Широка лапаротомія виконана в нашому дослідженні у 46 (14,3 %) пацієнтів дослідної групи. У нашому дослідженні в основній групі виконані такі види широких «відкритих» лапаротомних оперативних втручань (табл. 6.6).

Вважаємо, що, чим пізніше від початку захворювання здійснюють відкриту операцію, тим вище її ефективність. Під час ранньої лапаротомії у хворих на ГНП неможливе максимальне видалення некротизованих тканин ПЗ. Таким хворим, зазвичай, виконують лише дренажальні операції, нерідко надалі їм потрібне здійснення повторної «програмованої» лапаротомії. Виконання багаторазових санаційних операцій, які кожного разу

супроводжуються руйнуванням захисного бар'єру, є причиною генералізації інфекції та спричиняють вторинне інфікування ПЗ.

Таблиця 6.6

**«Відкрита» широка лапаротомія, характер оперативних втручань,
виконаних у хворих на ГНП**

Оперативне втручання	основній	
	абс.	%
	Панкреатонекрсеквестректомія, прошивання арозованих судин ПЗ	6
Панкреатонекректомія за Бегером	26	56,52
Панкреатонекрсеквестректомія, холецистектомія, холецистостомія, зовнішнє дренажування спільної жовчної протоки	8	17,39
Дренажування нагноєного патологічного вогнища парапанкреатичного, заочеревинного простору	6	13,04
Релапаротомія	9	19,57

При застосуванні запропонованого покрокового підходу хірургічного лікування ГНП потреба в лапаратомних втручаннях у період до 4 тижня захворювання в пацієнтів основної групи, виникла лише у 8 (17,4 %, $p < 0,05$) осіб. У фазу гемодинамічних змін (перший тиждень захворювання) оперативні втручання вимушено виконані у 4 (8,7 %) пацієнтів із абдомінальним компартмент-синдромом, в яких консервативні заходи, зокрема, лапароцентез, не дозволили знизити внутрішньочеревний тиск менше 20 мм рт. ст. Усім хворим виконували декомпресійну фасціотомію – розсікали апоневроз по білій лінії живота без розкриття очеревини. Середній показник ВЧТ перед операцією становив 23 ± 2 мм рт.ст., а відразу після неї знизився до $18,4$ мм рт. ст. ($p = 0,001$). У всіх пацієнтів визначали поліпшення респіраторної (зменшення тахіпное, підвищення сатурації киснем

артеріальної крові) та сечовидільної функцій (відновлення діурезу), в одного хворого – нормалізація гемодинаміки безпосередньо після декомпресії.

У 6 хворих на ГНП із клінічною картиною розлитого перитоніту застосовували лапароскопічну санацію, дренування сальникової сумки і черевної порожнини з використанням поліхлорвінілових трубок, надалі проводили інтермітуючий перитонеальний діаліз. Швидке усунення перитоніту, відновлення перистальтики кишечника дозволили уникнути вторинного інфікування ПЗ, більш ефективно боротися з ознаками СПОН.

Ранню лапаротомію за наявності біліарного некротичного панкреатиту, ускладненого обтураційною жовтяницею, гнійним холангітом, холедохолітіазом, виконували лише в 1 пацієнта, в якого біліарну гіпертензію та ознаки гнійного холангіту не вдавалося усунути за допомогою мініінвазивних втручань, ендоскопічної ретроградної папілосфінктеротомії з екстракцією конкрементів. На 14 добу була виконана холецистектомія, холедохолітотомія, зовнішнє дренування холедоха. За наявності біліарного інтерстиціального та компенсованого некротичного панкреатиту, у перші фази захворювання, ускладненого деструктивним калькульозним холециститом, здійснювали ранню лапароскопічну холецистектомію, надалі проведили комплексну консервативну терапію.

Лапаротомні втручання були виконанні в 3 пацієнтів у період 19–27 діб від початку захворювання через прогресуванням гнійно-запального процесу в інфікованих гострих некротичних скупченнях та неефективність мініінвазивних діапевтичних втручань на фоні етіотропної антибактеріальної терапії. В усіх хворих проводили транскутанну або ендоскопічну пункцію/дренування патологічних вогнищ з аспірацією вмісту та визначенням чутливості виділених мікроорганізмів не менше 2 разів. Незважаючи на відповідну корекцію антибактеріальних засобів, дренування патологічного вмісту та проведення інтенсивної терапії стан пацієнтів не поліпшувався, зберігалися ознаки ОН. Під час оперативного втручання виконували часткове видалення некротичних скупчень та їх дренування.

Основним показанням до проведення відкритого оперативного втручання в 38 пацієнтів із відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу було їх інфікування та нагноєння. Пізні постнекротичні ускладнення, залежно від ефективності проведеної консервативної терапії, відзначали з 14–20 доби захворювання як результат вторинного інфікування вогнищ некрозу в ПЗ. Широкі лапаротомні операції в 31 пацієнта виконувалися після застосування діапевтичних транскутанних або ендоскопічних втручань та були останнім кроком в запропонованому нами етапному підході хірургічного лікування ГНП. У 7 осіб, які надійшли або були переведені з інших лікувальних закладів у терміни після 4 тижня від початку захворювання та мали поширені нагноєні відмежовані ураження (понад 50 % ПЗ, рис. 6.35) із клінічною картиною сепсису, виконували лапаротомні втручання в якості першого та остаточного етапу хірургічного втручання.

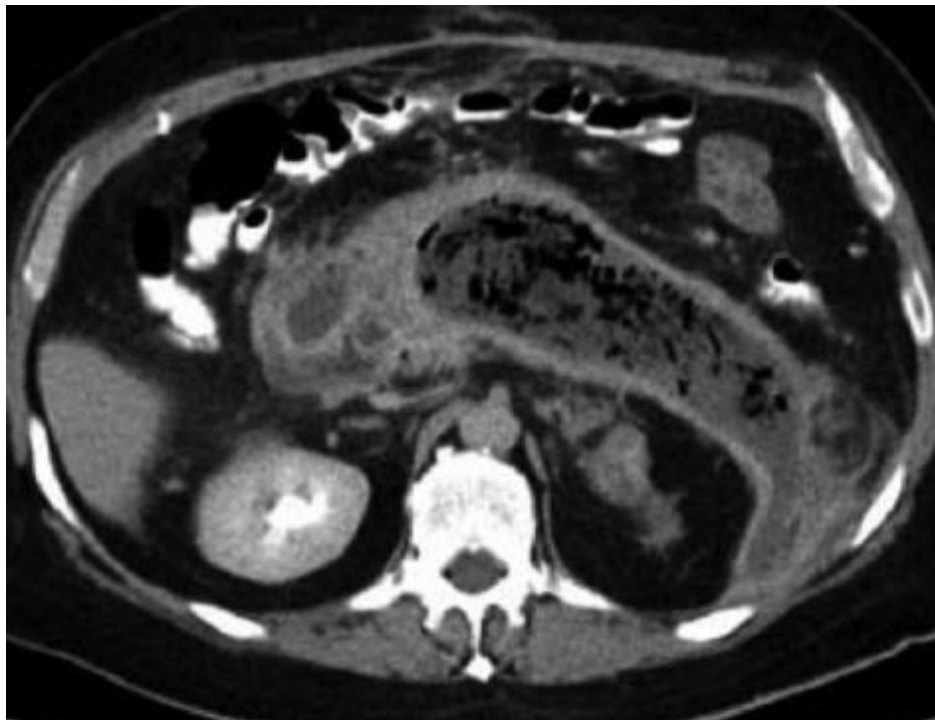


Рис. 6.35. Комп'ютерна томографія відмежованих вогнищ панкреатичного некрозу, що займають більше 50% підшлункової залози та містять міхурці повітря.

За умови проведення адекватної терапії з застосуванням розробленого нами комплексу медикаментозних заходів, використання в алгоритмі лікування діапевтичних втручань, відмежування некротизованих тканин відбувалося після 4 тижня захворювання. У такий термін під час виконання «відкритого» широкого оперативного втручання перевагу віддавали здійсненню панкреатонекрсеквестрэктомії (рис. 6.36).

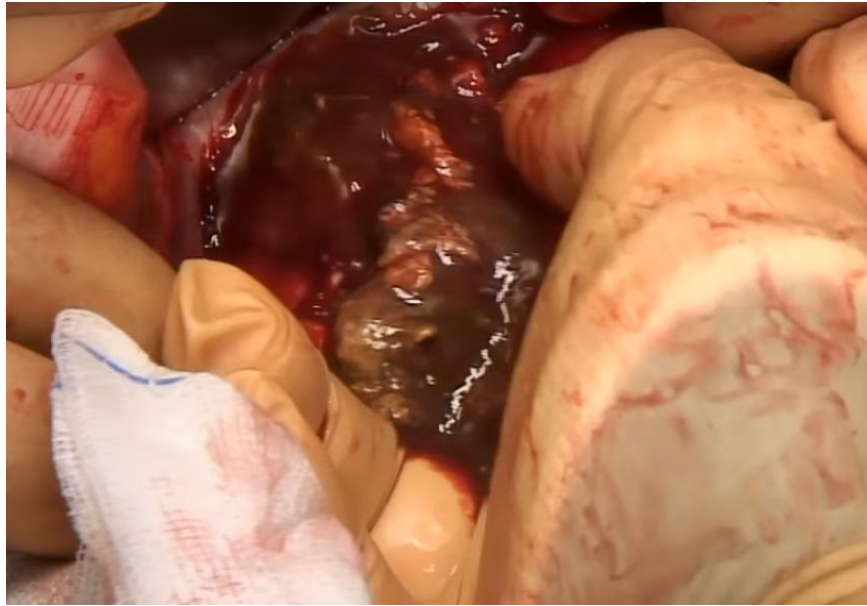


Рис. 6.36. Панкреатонекрсеквестрэктомія з використанням методу дигітоклазії.

Розрізом у надчеревній ділянці розкривали черевну порожнину. Як правило, застосовували двопідреберний напівовальний, білатеральний поперековий доступ, рідше – верхньо-серединну лапаротомію. Після ревізії органів черевної порожнини широко розкривали шлунково–ободову зв’язку з детальною ревізією всіх відділів ПЗ, парапанкреатичної клітковини, розкриттям патологічних вогнищ, санацією скупчення гною. Максимально повне видалення некротизованих тканин проводили шляхом дигітокластичної некрсеквестрэктомії; некротизовані тканини з патологічних вогнищ ПЗ та парапанкреатичної клітковини видаляли також з використанням вікончастого затискача. Фіксовані ділянки некрозу видаляли обережно, щоб уникнути арозивної кровотечі (рис. 6.37).

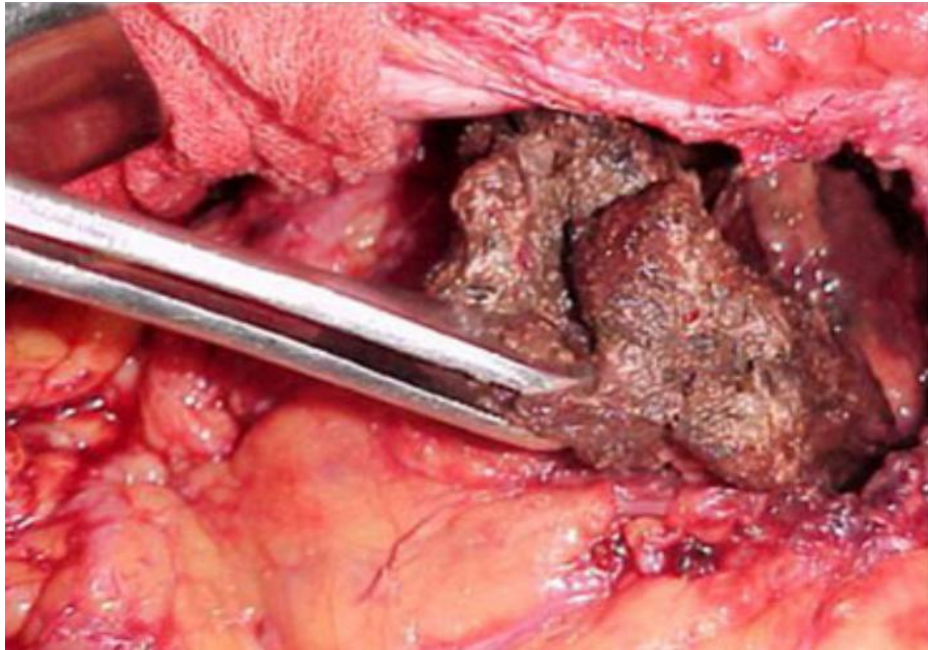


Рис. 6.37. Видалення некротизованих тканин з патологічних вогнищ з використанням вікончастого затискача.

Виявлені «кишені» в заочеревинному просторі по верхньому і нижньому краях ПЗ, у проекції хвоста, головки, у брижі кишечника розкривали, некротизовані тканини ретельно видаляли, септичні вогнища санували відповідно, з використанням еластичних широких (діаметром 1,0 – 1,5 см) поліхлорвінілових трубок, дренивали (рис. 6.38).



Рис. 6.38. Видалений секвестр панкреатичного неркозу.

Для дренивання ділянки головки ПЗ здійснювали максимально можливу мобілізацію ДПК за Кохером. Набряк та запальна інфільтрація тканин створюють певні технічні труднощі під час виконання такого оперативного прийому. По можливості мобілізували правий згин ободової кишки. До головки ПЗ, позаду підкови ДПК, по передній поверхні праворуч, іноді через малий сальник праворуч розкривали сальникову сумку, дренаж виводили через ліву контрапертуру, підводили поліхлорвінілові трубки. Тіло і хвіст ПЗ дренивали за допомогою двох поліхлорвінілових трубок діаметром 1 см, які виводили через контрапертуру в лівій підреберній ділянці по середній пахвовій лінії, позаду лівого згину ободової кишки.

Черевну порожнину дренивали поліхлорвініловими трубками і гумовими смужками відповідно до поширення перитоніту. Після встановлення всіх дренажів сальникову сумку, черевну порожнину заповнювали розчином антисептиків і контролювали ефективність його відтоку по кожній з дренажних трубок. Лише після перевірки ефективності кожного дренажу трубки фіксували до шкіри. Дренажі з сальникової сумки, патологічної порожнини видаляли лише після повного припинення гнійних виділень і усунення залишкової порожнини.

При розташуванні гнійно-некротичного вогнища у межах сальникової сумки операцію завершували за Н. D. Veger. Оперативне втручання передбачало формування закритої порожнини з постійним проточним промиванням розчинами антисептиків у кількості 2–3 л/добу протягом 9–24 діб до повного очищення промивних вод. Дві дренажальні еластичні поліхлорвінілові трубки заводили в ложе видаленої некротизованої тканини ПЗ позаду згинів ободової кишки через ліву і праву люмботомні контрапертури (рис. 6.39). На розкриту сальникову сумку накладали окремі вузлові або безперервні шви. У нашому дослідженні панкреатонекректомія з локальним лаважем суворо за методом Н. D. Veger. виконана в 14 пацієнтів основної групи.

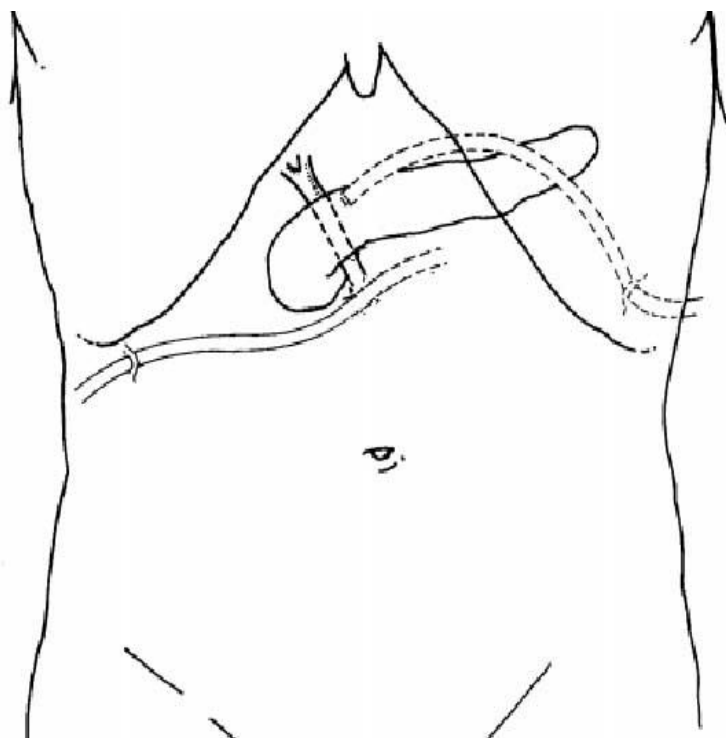


Рис. 6.39. Схема оперативного втручання за Н. D. Veger.

Якщо гнійно-некротичний процес не обмежувався сальниковою сумкою і поширювався заочеревинно, проводили мобілізацію печінкового або селезінкового кута ободової кишки відповідно до локалізації запливу, коли потрібно – правої або лівої половини та дренивання ретроободової клітковини. Водночас видаляли некротизовані тканини, проводили широке промивання й додаткове дренивання гнійних порожнин. Заочеревинні патологічні вогнища, флегмону в проекції лівого бічного каналу дренивали через їх найнижчу точку позаду низхідної ободової кишки з виведенням гумово–трубчастих дренажів через ділянку люмботомії (рис. 6.40). Якщо повне видалення некротизованих тканин ПЗ і навколишньої клітковини неможливе, рану зашивали тимчасово з накладанням вузлів-бантиків або формували програмовану лапаростому.

Наводимо клінічне спостереження.

Хвора, К., госпіталізована в клініку зі скаргами на постійний виражений біль у надчеревній ділянці оперізуючого характеру, здуття живота, нудоту, виражену загальну слабкість, нездужання.

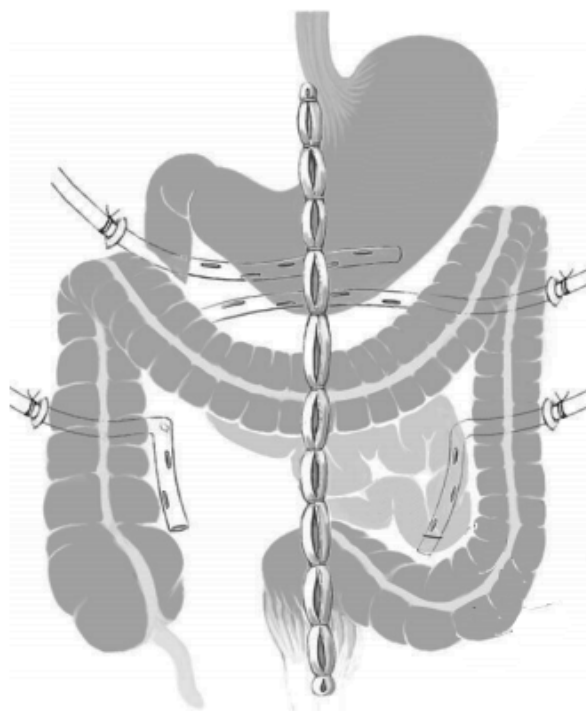


Рис. 6.40 Схема оперативного втручання при ураженні заочеревинних клітковинних просторів.

Хворіє протягом 8 діб, коли після вживання жирної їжі виник сильний біль у верхніх ділянках живота, у проекції ПЗ, здуття черевної порожнини, нудота, багаторазове блювання. Впродовж 7 діб проводилося лікування у стаціонарі за місцем проживання: хворій був виконаний лапароцентез, проведена інтенсивна інфузійна терапія у відділенні анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії. Через те, що зберігалася ниркова недостатність (діурез 600 мл/добу, сечовина – 22 ммоль/л, креатинін – 267 мкмоль/л), для лікування надалі хвора була переведена в клініку. При надходженні стан хворої тяжкий. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді. Частота дихання 25 за 1 хв, пульс 106 за 1 хв, АТ 140/100 мм рт. ст. Дихання ослаблене в нижніх відділах. Живіт збільшений в об'ємі за рахунок здуття, при пальпації живіт м'який, болючий у правому та лівому підребер'ї, проекції ПЗ. Слабопозитивні симптоми подразнення очеревини. Перистальтика ослаблена. Діурез 700 мл за добу, гази відходять нерегулярно, кишкові випорожнення були за день до надходження після клізми. ВЧТ – 15,4 мм рт. ст. Загальний аналіз крові: ер. $3,4 \times 10^{12}$ в 1 л, гемоглобін 114 г/л, лейкоцити $13,9 \times 10^9$ в 1 л,

ШОЕ 28 мм/год, загальний білок 49,4 г/л, білірубін загальний 19,7 мкмоль/л, прямий 7,1 мкмоль/л, сечовина 12,4 ммоль/л, креатинін 182 мкмоль/л, Ca^{++} 1,01 ммоль/л K^+ 3,6 ммоль/л, Na^+ 136 ммоль/л, глюкоза крові 7,2 ммоль/л. pVCO_2 32,4 мм рт. ст., pVO_2 28,6 мм рт. ст., рН 7,43, гідрокарбонат 20,7 ммоль/л, лактат крові 1,8 ммоль/л, дефіцит буферних основ (BE) – 4,3 ммоль/л, протромбіновий індекс 30%, фібриноген 6,2 г/л, С-реактивний протеїн – 261,4 мг/л, прокальцитонін 0,72 нг/мл. Кількість балів за шкалою АРАСНЕ II 12. За даними УЗД, печінка збільшена, дифузно ущільнена, гепатоз. Жовчний міхур розміром 8,5x3,8 см, містить у порожнині декілька конкрементів до 1,5 см. У проекції хвоста та тіла підшлункової залози рідинне утворення з перегородками, розміром 14x8,3 см, з неоднорідним вмістом. ПЗ чітко не диференціюється. Заочеревинна клітковина набрякла, парапанкреатична клітковина набрякла, потовщена. Нижче правої нирки рідинне утворення, розміром 9x5 см. Вільної рідини в черевній порожнині не має. ПЗ збільшена, в ділянці головки, тіла контури розмиті, відзначаються секвестри, рідина в малому сальнику. Хвіст ПЗ гідрофільний, збільшений. Протока ПЗ діаметром 3–4 мм. Кишечник роздутий. Селезінка, нирки без патологічних змін. Встановлений діагноз: ГНП, тяжка форма, гостре парапанкреатичне некротичне скупчення; хронічний калькульозний холецистит; хронічний гастродуоденіт. Хвора госпіталізована у відділення інтенсивної терапії. Розпочата інтенсивна терапія, що включала інгаляцію зволоженого кисню, інфузійну терапію, знеболювання, корекцію порушень центральної гемодинаміки та периферичного кровообігу, засоби пригнічення секреторної активності ПЗ, ферментотерапію, антибактеріальну терапію, дезинтоксикаційну терапію, гепатопротектори, засоби профілактики утворення стресових виразок. Враховуючи порушення моторної активності кишечника та підвищення ВЧТ, вирішено дрениувати рідинні скупчення. Через 4 доби після надходження (12 доба від початку захворювання) під контролем УЗД проведено транскутанне дрениування рідинного скупчення в правому заочеревинному просторі та в ділянці хвоста ПЗ, отримано

геморагічну рідину, без ферментативної активності. Мікробіологічне дослідження рідини та крові – бактеріологічний ріст відсутній. Через 3 доби та 6 діб виконали повторні дренивання рідинних скупчень з такими ж результатами досліджень. На фоні призначеного лікування стан хворої стабілізувався, відновилася моторна активність ШКТ, ВЧТ зменшився нижче 12 мм рт. ст., діурез – 1800 мл, нормалізувалися показники сечовини, креатиніну, протромбінового індексу. Хвора на самостійному диханні, сатурація артеріальної крові 95 %. Однак через 4 доби (16 доба від початку захворювання) у хворої збільшився лейкоцитоз ($15 \times 10^9/\text{л}$) та зсув лейкоцитарної формули вліво (16% паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів) на фоні підвищення температури тіла до $38,5^\circ \text{C}$, рівня С-реактивного протеїну до 567 мг/л та наростання ниркової недостатності (сечовина – 9,1 ммоль/л). Хворій виконали мультиспіральне КТ-обстеження, на якому виявлено гетерогенне рідинне скупчення в ділянці тіла та хвоста ПЗ з поширенням у лівий параренальний простір розмірами 10x12x11 см, в якому контурують тіні зовнішніх дренажів. Оскільки встановлені транскутанні дренажі не забезпечували ефективне відходження некротичних тканин, вирішено виконати транслюмбальну мініінвазивну некрсеквестректомію під контролем нефроскопу. Останню проведено на 18 добу під місцевою анестезією, видалено некротичні тканини та мутну рідину в об'ємі близько 500 мл, встановлено двопросвітний дренаж, через який розпочато активне промивання патологічного вогнища. При мікробіологічному дослідженні виділено *K. pneumoniae*, згідно з результатами антибіотикограми відкоректовано антибактеріальну терапію. Після проведеного втручання температура тіла знизилася до $37,5^\circ \text{C}$, лейкоцитоз до $10,0 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивний протеїн до 126 мг/л. Однак через 7 діб стан без позитивної динаміки, на контрольному КТ-дослідженні виявлено формування відмежованого вогнища в ділянці головки ПЗ із включенням міхурців газу. Через 28 діб від початку захворювання вирішено виконати відкриту (лапаротомну) некрсеквестректомію. Верхня серединна

лапаротомія. Під час ревізії органів черевної порожнини виявлений інфільтрат у сальниковій сумці. Широко розкрита шлунково–ободова зв'язка, видалений ексудат, який відправлений для бактеріологічного дослідження. У ділянці головка – тіло ПЗ виявлені секвестри, вогнища некрозу, які відмежовані сполучнотканиною капсулою. Виконано панкреатонекрсеквестрєктомію в ділянці головки ПЗ за Н. D. Vegeг. Холецистєктомія. Рана зашита. Перебіг післяопераційного періоду середньої тяжкості, відзначали транзиторну ниркову недостатність у 1 добу післяопераційного періоду. При бактеріологічному дослідженні виділено К. охутоса, антибактеріальну терапію відкорєктовано. Дренажі з сальникової сумки видалені на 12 добу. Пацієнтка у задовільному стані виписана через 15 діб. Оглянута через 6 міс, 1 рік після оперативного лікування, скарг немає.

Отже, покрокове застосування інтервенційного лікування дозволило відтермінувати найбільш травматичне втручання – широку лапаротомну некрсеквестрєктомію на період після 4 тижня від початку захворювання, коли патологічне вогнище відмежувалося від прилеглих тканин. Як наслідок, ефективна некрсеквестрєктомія була виконана з мінімальною операційною травмою та не супроводжувалася значимою ОН в післяопераційному періоді, що стало передумовою видужання пацієнтки. Через прогресування гнійно-некротичного процесу і поширення його на парапанкреатичну та заочеревинну клітковину, виникнення ускладнень у 8 хворих основної групи виконані повторні оперативні втручання, частота виконання релапаротомії становила 17,4 %. Релапаротомію і санацію проводили до очищення рани від некротизованих тканин і утворення грануляцій.

Основні принципи лікування ГП можна об'єднати в розроблений нами алгоритм (рис. 6.41).

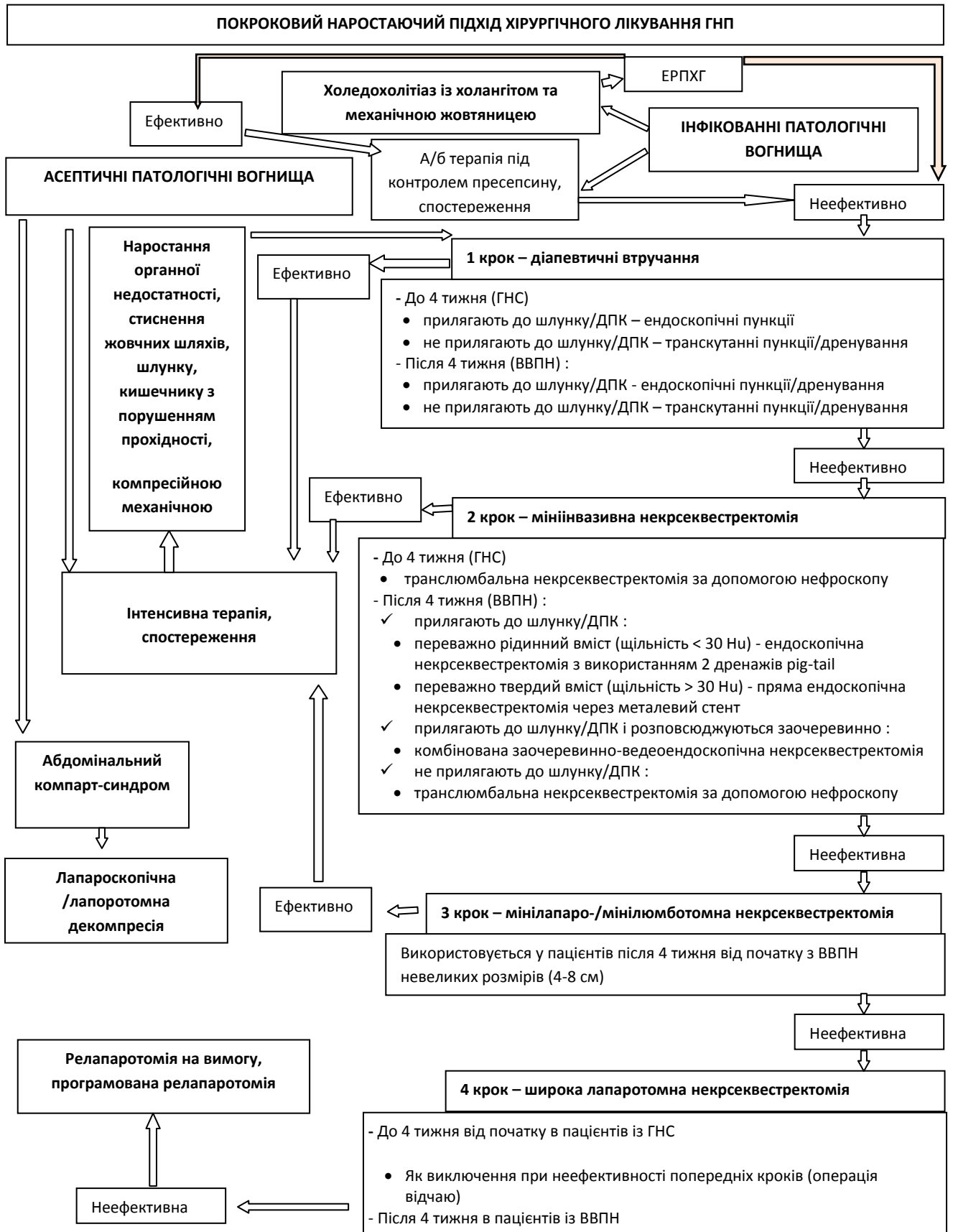


Рис. 6.41. Мультиmodalний покроковий алгоритм мініінвазивного хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту. Примітка. ГНС – гострі некротичні скупчення, ВВПН – відмежовані вогнища панкреатичного некрозу, ЕРПХГ – ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія, ДПК – дванадцятипала кишка.

6.6. Порівняльний аналіз ефективності покрокового послідовного підходу і первинних лапаротомних втручань для хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту

Традиційну хірургічну тактику з первинним застосуванням відкритих лапаротомних оперативних втручань використано у 115 хворих на ГНП групи порівняння. У період до 4 тижнів від початку ГНП прооперовано 74 (64,3 %) пацієнта з гострими некротичними скупченнями, зокрема в 42 (36,5 %) – впродовж 1 тижня захворювання. У 6 (8,1 %) хворих виконували лапаротомію в якості операції «відчаю» через прогресування МОН, незважаючи на проведення повного об'єму інтенсивної терапії. У 6 (14,9 %) випадках ГНП біліарної етіології відзначали наростання деструктивних явищ в жовчному міхурі або жовтяниці, що не корегувалася. Оперативні втручання в ранній термін захворювання проводили у 10 (13,5 %) хворих на ГНП з клінічними ознаками синдрому внутрішньочеревної компресії, які не усувалися консервативними заходами. У хворих на ГНП із гострими некротичними скупченнями виконані такі види широких «відкритих» лапаротомних оперативних втручань (табл. 6.7). За відсутності до операції чітких даних про ступінь ураження ПЗ та за наявності перитоніту виконували серединну лапаротомію. Об'єм втручання полягав у проведенні дренажувальної операції. Операція обов'язково включала дренажування бічних фланків черевної порожнини та порожнини малого таза. За наявності ураження заочеревинного простору останній дренажували люмботомічним доступом. Додатково виконували марсупілізацію ПЗ шляхом формування оментопанкреатобурсостоми у 24 пацієнтів. Основним показанням для цього було ураження більше 30 % ПЗ. У 10 пацієнтів із субтотальним або тотальним ураженням ПЗ та ознаками дифузного серозно-фібринозного перитоніту на фоні вираженого парезу кишечника було прийнято рішення виконати програмовану релапаротомію. Заплановану релапаротомію (програмовану лапароперцію) виконували за умови стабілізації стану хворого, зазвичай через 72–120 годин після первинного втручання.

Таблиця 6.7

Характер лапаротомних оперативних втручань, виконаних у хворих із гострими некротичними скупченнями

Оперативне втручання	Кількість втручань в групах	
	абс.	%
Дренування, зокрема марсупілізація чепцевої сумки та черевної порожнини	49	65,33
Дренування чепцевої сумки, холецистектомія, холецистостомія, зовнішнє дренування спільної жовчної протоки дренування черевної порожнини	12	16,0
Панкреатонекрсеквестректомія	3	4,0
Панкреатонекрсеквестректомія, холецистектомія, холецистостомія, зовнішнє дренування спільної жовчної протоки	4	5,33
Панкреатосеквестректомія, санація та дренування сальникової сумки і черевної порожнини	6	8,0
Інтубація кишечника назоінтестинальним зондом	7	9,33
Первинна програмована лапароперція (зашивання лапаротомної рани на бантики)	9	12,0
Релапаротомія на вимогу	20	26,67

Якщо інтраопераційна ревізія виявляла, що проведена достатня санація черевної порожнини, операційну рану ушивали наглухо швами через усі шари, залишаючи дренажі у відлогих місцях черева. При плановій релапаротомії оглядали доступні ділянки ПЗ, за потреби видаляли вільно розташовані секвестри, промивали чепцеву сумку та за очеревинний простір розчинами антисептиків, за потреби – змінювали дренажі або встановлювали нові. При вираженій дилатації кишечника виконувалася його інтубацію назоінтестинальним зондом (типу Ебота), через який здійснювали промивання та відсмоктували вміст. Зонд видаляли після нормалізації моторної функції кишечника, зазвичай, через 72–96 год після операції.

Лапаротомію за наявності некротичного панкреатиту, ускладненого обтураційною жовтяницею, гнійним холангітом, холедохолітіазом, виконували, коли гіпертензію не вдавалося усунути за допомогою консервативних заходів. У таких ситуаціях виконували холецистектомію, холедохолітотомію, зовнішнє дренивання спільної жовчної протоки, за показаннями дренивали сальникову сумку.

Виконання лапаротомного оперативного втручання у ранній фазі ГНП дозволило стабілізувати або поліпшити загальний стан лише в 41 (55 %) пацієнтів. У 33 (44,5 %) хворих загальний стан після операції значно погіршився через поглиблення наявної або розвиток післяопераційної ОН. Кількість пацієнтів із ОН після операції збільшилася до 31 (41,9 %), у 16 (22 %) осіб розвинулася МОН (табл. 6.8), що була основною причиною летальності хворих. У післяопераційному періоді в 3 пацієнтів виникли арозивні кровотечі, у 4 – шлунково-кишкові кровотечі, у 7 – панкреатичні та дуоденальні нориці.

Таблиця 6.8

Основні післяопераційні ускладнення у хворих на гострий некротичний панкреатит з гострими некротичними скупченнями

Вид ускладнення	абс.	%
ОН після операції, n	31	41,8
Розвиток МОН після операції, n	15	20,2
Інфікування патологічних вогнищ	41	55,4
Арозивна кровотеча	3	5,0
Шлунково–кишкова кровотеча	4	7,0
Дигестивна нориця	3	5,0
Панкреатична нориця	4	7,0
Сепсис	9	12,1
Летальність	16	21,6

Вторинне інфікування патологічних вогнищ відмічали в 43 (56,6 %) оперованих хворих, у 10 (8,42 %) випадках з ознаками генералізації і розвитку сепсису. Статистично вірогідними чинниками, що сприяли розвитку вторинного інфікування патологічних вогнищ ГНП, були ураження більше 30 % ПЗ ($\chi^2=3,82$, $p<0,048$), ОН при надходженні ($\chi^2=4,02$, $p<0,045$), тяжкістю стану за шкалою АРАСНЕ-II більше 12 балів (AUC $0,862\pm 0,086$, $p<0,013$) після проведення передопераційної підготовки (рис. 6.42).

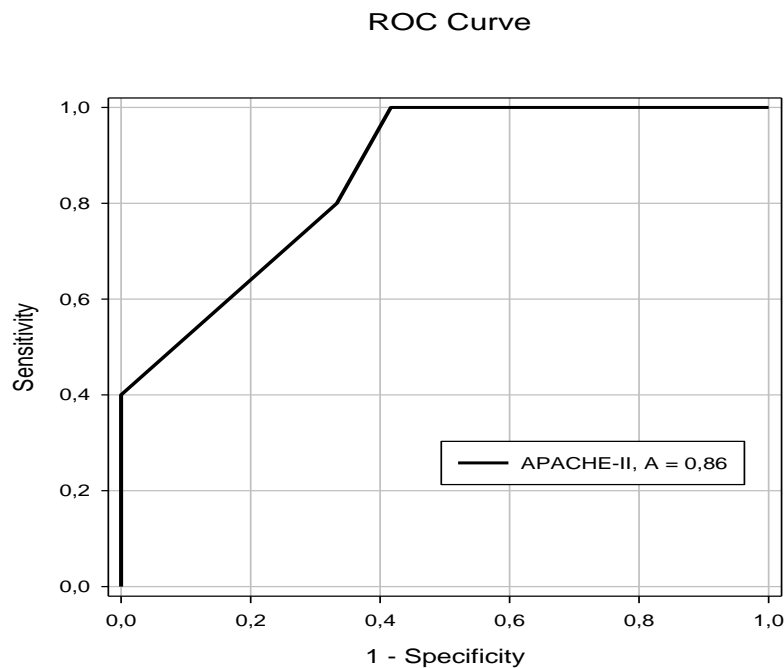


Рис. 6.42. ROC-аналіз залежності частоти вторинного інфікування патологічних вогнищ від тяжкості стану за шкалою АРАСНЕ II у пацієнтів із гострими некротичними скупченнями.

Потреба проведення релапаротомії (зокрема планової) виникла у 20 пацієнтів із поширеним ураженням ПЗ та вторинним інфікуванням панкреатичних некрозів. Тривалість ШВЛ у післяопераційному періоді становила $9\pm 2,3$ годин, у 4 (20 %) пацієнтів виникла необхідність її проведення довше 24 годин. Відновлення моторної активності шлунково-кишкового тракту відбувалося у більшості спостережень повільно, окремі перистальтичні хвилі виникали не раніше 48–72 год після операції. Як наслідок, рівень внутрішньочеревного тиску у всіх пацієнтів був вище

10 мм рт. ст. впродовж перших 3–5 діб. Нормалізація внутрішньочеревної гіпертензії найшвидше відбувалася у хворих, в яких застосовували програмовану лапароскопію з накладанням провізорних швів на «бантиках» на черевну стінку та використовували назоінтестинальну інтубацію кишечника, дещо повільніше під час формуванні широких оментобурсостом (марсупілізації ПЗ).

У період після 4 тижнів від початку ГНП прооперовано 41 (35,7 %) пацієнтів із відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу. У більшості пацієнтів відзначали ознаки ССЗВ – підвищення температури тіла вище 38 °С, тахікардію, тахіпноє, лейкоцитоз, збільшення кількості незрілих нейтрофільних лейкоцитів. Порушення прохідності жовчних шляхів за рахунок їх стиснення патологічними вогнищами з жовтяницею виявили в 6 (15 %) осіб. Компресія дванадцятипалої кишки або воротаря шлунка виявлена в 5 (12,5 %) хворих, що проявлялася нудотою, повторним блюванням, рефлюксом, здуттям епігастральної ділянки черева. Ознаки часткової кишкової непрохідності, що були зумовлені стисненням тонкого кишечника відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу в брижі відповідного відділу, відзначали в 2 (5 %) пацієнтів. У 4 (10 %) хворих на ГНП після 4 тижнів перебігу захворювання зберігався виражений больовий синдром, що неефективно корегувався нестероїдними протизапальними препаратами. У хворих на ГНП в період після 4 тижнів від початку захворювання виконували наступні оперативні втручання (табл. 6.9).

Оперативне втручання включало виконання панкреатонекроеквестрэктомії у 29 (71 %) пацієнтів, у 11 пацієнтів крім панкреатонекроеквестрэктомії, проводили санацію і дренажування сальникової сумки, у 9 – виконували холецистектомію, холецистостомію і зовнішнє дренажування спільної жовчної протоки. Дренажування псевдокісти, що формується, марсупілізацію чепцевої сумки і дренажування черевної порожнини виконали в 12 хворих. Потреба симультантної холецистектомії та зовнішнього дренажування жовчних шляхів виникла у 9 пацієнтів із

жовтяницею, у 8 випадках виконання некрсеквестрєктомії та дрєнування вмісту відмежованого вогнища панкреатичного некрозу було достатнім для відновлення прохідності жовчних шляхів.

Таблиця 6.9

Характер лапаротомних оперативних втручань, виконаних у пацієнтів із відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу (n=41)

Оперативне втручання	Кількість втручань в групах	
	абс.	%
Панкреатонекрсеквестрєктомія	9	21,95
Панкреатонекрсеквестрєктомія, санація та дрєнування сальникової сумки і черевної порожнини	11	26,83
Панкреатонекрсеквестрєктомія, холецистєктомія, холецистостомія, зовнішнє дрєнування спільної жовчної протоки	9	21,95
Дрєнування псевдокісти, що формується, марсупілізація чєпцевої сумки та черевної порожнини	12	29,32
Прошивання арозованих судин ПЗ	2	4,88
Рєлапаротомія	10	24,39

Після операцій у хворих на ГНП, які були оперовані після 4 тижня захворювання, відзначали наступні хірургічні ускладнення (табл. 6.10).

Нові випадки ОН спостєрігалися в 5 (12 %) хворих, а загальна кількість пацієнтів з ОН після оперативного втручання зменшилася на 2 (4,87 %) особи, порівнюючи з передопераційним періодом. МОН після операції визначали лише у 4 (9,75 %) пацієнтів. Основним чинником збільшення кількості пацієнтів з ОН у передопераційному періоді був розвиток гнійно-запального процесу в патологічних вогнищах, що супроводжувався вираженими проявами ССЗВ. Відмежування вогнищ панкреатичного

некрозу, яке спостерігалось в усіх оперованих на цей термін пацієнтів, дозволяло одночасно з дрениванням виконати достатній обсяг некрсеквестрэктомії, що сприяло їх ефективній санації. Як наслідок в більшості спостережень (75 %) стан хворих на ГНП покращувався вже в ранній післяопераційний період.

Таблиця 6.10

Основні післяопераційні ускладнення у хворих на гострий некротичний панкреатит із відмежованими вогнищами панкреатичного некрозу

Вид ускладнення	абс.	%
Нові випадки ОН після операції, n	5	12,2
Розвиток МОН після операції, n	4	9,8
Вторинне інфікування патологічних вогнищ	3	7,3
Арозивна кровотеча	2	4,9
Шлунково-кишкова кровотеча	2	4,9
Дигестивна нориця	2	4,8
Панкреатична нориця	3	7,3
Сепсис	2	8,42
Летальність	4	9,75%

Відсутність клінічного поліпшення після виконання оперативного втручання в даній категорії пацієнтів свідчило про недостатній обсяг некрсеквестрэктомії або наявність недренованих патологічних вогнищ та їх запливів. У таких хворих виникала потреба в проведенні повторних операцій (релапаротомій, люмботомій, 10 випадків або 20 %). У 3 (6 %) пацієнтів причиною релапаротомії була арозія панкреатичних судин. Шлунково-кишкові кровотечі, які спостерігалися в 2 (7 %) пацієнтів із хронічних виразок ДПК вдалося купувати консервативними заходами. Загальна летальність склала 4 (9,75 %) випадки.

При однофакторному статистичному аналізі чинниками летальності в пацієнтів групи порівняння були ОН як до операції ($\chi^2=35,75$, $p<0,001$), так і

після ($\chi^2=26,3$, $p<0,001$), поширеність панкреонекрозу ($\chi^2=9,94$, $p<0,005$), вторинне інфікування патологічних вогнищ після операції ($\chi^2=4,101$, $p<0,043$) та термін, що пройшов від початку захворювання до операції ($F=3,15$, $p<0,05$). За даними багатфакторної логістичної регресії тільки ОН до і після оперативного втручання та, зокрема, виникнення нової ОН або МОН були статистично вірогідними факторами летальності (табл. 6.11).

Отриманні дані свідчать, що первинні лапаротомні хірургічні втручання у хворих на ГНП, зокрема в ранньому періоді захворювання, є недостатньо ефективними, супроводжувалися високою частотою вторинних інфекційних ускладнень і за рахунок високої травматичності операції сприяли прогресуванню наявної ОН та розвиток МОН у післяопераційному періоді.

Таблиця 6.11

Багатфакторний аналіз чинників післяопераційної летальності у хворих на гострий некротичний панкреатит групи порівняння

Чинник	OR	95 % IR	Критерій Вальда	P
ОН до операції	2,417	1,200–4,866	4,555	0,033
ОН після операції	4,685	0,245–17,626	4,921	0,027
Нові випадки ОН або МОН	22,833	3,766–138,434	15,855	0,0001
Поширеність ураження	1,955	0,804–4,754	1,032	0,310
Вторинне інфікування	0,156	0,0363–0,675	0,818	0,366
Час від початку захворювання до операції	0,970	0,928–1,012	1,063	0,303

Примітки: OR – співвідношення шансів, IR – довірчий інтервал, P – достовірність, ОН – органна недостатність, МОН – мультиорганна недостатність.

У пацієнтів основної групи в якості першого кроку хірургічного лікування використовували діапевтичні втручання. У пацієнтів із гострими некротичними скупченнями в 37 осіб застосовували транскутанний доступ, у 15 – втручання проводили через задню стінку шлунка або ДПК під контролем ехо-відеоендоскопу, у 81,1 % спостережень вони були єдиним і остаточним методом інвазивного лікування. При їх недостатній ефективності в 6 пацієнтів застосовували люмботомну відеоконтрольовану заочеревинну санацію з використанням нефроскопа.

Транскутанні пункції/дренування застосовано у 48 пацієнтів із клінічною картиною інфікування відмежованих вогнищ панкреатичного некрозу, у 68,8 % з яких вони були остаточним методом лікування. Ендоскопічні методи дренування патологічних вогнищ використанні в 92 пацієнтів після 4 тижня захворювання, їх ефективність становила 95,6 %. Широкі лапаротомні втручання виконували у 46 (14,3 %) пацієнтів дослідної групи. Вважаємо, що, чим пізніше від початку захворювання здійснюють відкриту операцію, тим вище її ефективність. Такі оперативні втручання виконували у разі прогресування захворювання, незважаючи на застосування рекомендованих медикаментозних заходів, лапароскопії, ендоскопічних, черезшкірних методів хірургічного лікування або відзначали редуковані фази захворювання з швидким утворенням заочеревинного нагноєння, збільшенням тяжкості інтоксикації, появою хірургічних ускладнень. У 12 пацієнтів із відмежованими нагноєними вогнищами панкреатичного некрозу використовували селективні (фокусні) мінілапаро– та мінілюмботомії. Через прогресування гнійно–некротичного процесу і поширення його на парапанкреатичну та заочеревинну клітковину, виникнення ускладнень у 17,4 % пацієнтів основної групи виконані повторні оперативні втручання, у контрольній групі частота виконання релапаротомій становила 23,4 %.

У хворих на ГНП основної групи частоту типових ускладнень вдалося знизити в 2,5 рази, порівнюючи з контрольною групою (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

**Основні післяопераційні ускладнення у хворих на гострий некротичний
основної групи та групи порівняння**

Вид ускладнення	Основна група (n=46)	Група порівняння (n=115)
Нові випадки ОН після операції, n (%)	7 (15,2)*	36 (31,3)
Розвиток МОН після операції, n (%)	2 (4,3)*	19 (16,5)
Інфікування патологічних вогнищ, n (%)	3 (6,5)*	44 (38,3)
Арозивна кровотеча, n (%)	3 (6,5)	5 (4,3)
Шлунково–кишкова кровотеча, n (%)	1 (2,2)*	6 (5,2)
Дигестивна нориця, n (%)	3 (6,5)	4 (4,3)
Панкреатична нориця, n (%)	3 (6,5)	7 (6,1)
Сепсис, n (%)	1 (2,2)*	11 (9,6)
Летальність, n (%)	3 (6,5)*	20 (17,4)

Примітка. * $p < 0,05$ – відмінності достовірні, порівнюючи з контрольною групою.

Частота вторинного інфікування патологічних вогнищ ГНП знизилася в 5 разів ($p < 0,05$), нові випадки ОН вдвічі ($p < 0,05$), розвитку МОН – майже в 4 рази ($p < 0,05$), шлунково-кишкової кровотечі вдвічі ($p < 0,05$). Зменшення частоти післяопераційних ускладнень забезпечило зменшення рівня післяопераційної летальності на 10,9 % ($p < 0,05$).

РЕЗЮМЕ

У даному розділі нами вивчено ефективність мультимодального покрокового застосування мініінвазивних втручань для санації та дренивання

патологічних вогнищ ГНП і проведено порівняльний аналіз із використанням виключно лапаротомних оперативних втручань в групі порівняння. Отримані нами результати засвідчили, що успішне хірургічне лікування ГНП потребує індивідуалізованого підходу, який включає інтенсивну терапію та покрокове мультимодальне застосування нових методів інвазивного лікування. Важливим принципом хірургічної тактики лікування ГНП має бути відтермінування оперативного втручання до того терміну, поки некротичні скупчення добре не відмежуються. Мініінвазивні діапевтичні втручання повинні використовуватися в якості першого кроку хірургічного лікування, особливо якщо виникає його потреба у перші тижні захворювання. При недостатньо ефективному мініінвазивному втручанні, його необхідно повторити, використовуючи інший, альтернативний доступ. У випадку неможливості ефективно контролювати вогнище інфекції слід переходити до наступного кроку – мініінвазивної некрсеквестректомії. Впродовж перших 4 тижнів перевагу слід віддавати транслямбальній відеоконтрольованій санації за допомогою нефроскопу, а після відмежування вогнищ некрозу можна використовувати також ендоскопічні та комбіновані методи мініінвазивної некрсеквестректомії. Подальшим кроком хірургічного лікування при невеликих розмірах патологічних вогнищ є застосування селективних мінілапаро- та мінілюмботомічних некрсеквестректомій. Якщо захворювання продовжує прогресувати або спостерігаються редуковані фази ГНП із швидким утворенням заочеревинного нагноєння, збільшенням тяжкості інтоксикації, появою хірургічних ускладнень, незважаючи на послідовне застосування вищеперерахованих кроків мініінвазивного хірургічного лікування, слід переходити до останнього кроку – виконання широкої лапаротомії. Застосування розробленої нами покрокової хірургічної тактики сприяло відмежуванню патологічного процесу і виконати відтерміновану панкреатонекректомію з мінімальним ризиком для пацієнта, з меншою частотою післяопераційних ускладнень та летальності.

Основні положення розділу 6 показано в працях автора [410–418].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гострий панкреатит є однією з найбільш актуальних проблем невідкладної абдомінальної хірургії, що зумовлено неухильним зростанням цієї патології і високої летальності. Показник захворюваності на гострий панкреатит в Україні становить 60–70 випадків, у країнах Європи від 46 до 100 [4], а в США – від 111 до 127 випадків на 100 000 населення і немає тенденції до принципового зниження [5–6]. За частотою госпіталізації в хірургічних стаціонарах України гострий панкреатит знаходиться на другому-третьому місці поряд з гострим апендицитом. Незважаючи на прогрес, який досягли за останні десятиріччя в діагностиці, консервативному і хірургічному лікуванні, летальність при гострому некротичному панкреатиті залишається досить високою і сягає від 9 до 36%, післяопераційна – до 45 %, а у разі розвитку гнійно-септичних ускладнень становить 27–85 % [8–10].

Основним джерелом інфікування ділянок панкреонекрозу у ранні терміни захворювання, за даними досліджень [11–13], слугує кишечник, інфікування має часозалежний характер, вірогідність інфікування підвищується із збільшенням зони панкреонекрозу. Бактеріальна транслокація визначається як недостатність кишкового бар'єра, що супроводжується міграцією життєздатних бактерій і ендотоксину через слизову оболонку кишечника в брижові лімфатичні вузли і віддалені органи [14]. Інфікування має часозалежний характер, вірогідність інфікування підвищується із збільшенням зони панкреонекрозу. Незважаючи на численні експериментальні та клінічні дослідження, механізми розвитку гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту недостатньо вивчені, а саме, порушення кишкового бар'єру за рахунок впливу лізосомальних ферментів на деградацію глікопротеїнів приепітеліального шару, ішемічно-реперфузійних пошкоджень клітинних мембран епітелію ТК, втрати колонізаційної резистентності слизової оболонки за рахунок елімінації

автохтонної мікрофлори, підвищення внутрішньочеревного тиску та транслокації бактерій і ендотоксину.

В оновленій класифікації гострого панкреатиту (Атланта, 2012) оцінку тяжкості хворих на гострий панкреатит і вибір хірургічного лікування рекомендують проводити по наявності органної недостатності за Маршаллом [18–19]. Дана шкала не враховує кишкову недостатність, хоча порушення функції кишечника трапляється в 85–95 % хворих на гострий панкреатит і кишечник є не тільки джерелом ендогенної інтоксикації, але і «мотором» синдрому системної запальної відповіді та мультиорганної недостатності [20–21]. Зважаючи на високу частоту порушення функції кишечника при гострому панкреатиті і роль кишкової недостатності в розвитку ускладнень, виникає клінічна потреба у визначенні біомаркерів стану кишкового бар'єру та потребують удосконалення методи його медикаментозного захисту. Одним із важливих і до кінця не вирішених питань хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит є оцінка тяжкості стану пацієнтів у перші години їх госпіталізації та прогнозування клінічного перебігу захворювання [23–24]. Наявні прогностичні інтегральні шкали (APACHE II, Ranson's, SOFA) є достатньо громіздкими і мають свої обмеження: підрахунок загальної кількості балів проводиться лише наприкінці першої – на початку другої доби або через 48 год після госпіталізації; для їх розрахунку потрібні лабораторні та інструментальні дослідження, що не доступні для більшості лікарень [25–26]. З цією метою перспективними методами є визначення маркерів запалення в плазмі крові – прокальцитоніну, С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6, розчинного sCD14-рецептора та інших біологічно активних речовин [27–28].

Сьогодні ні в Україні, ні за рубежом не існує єдиних підходів до консервативного та хірургічного лікування ГНП. Існуючі в літературі повідомлення часто суперечливі [10–13,15–20]. Потребують подальшого удосконалення наявні і розробки нових методів профілактики, ранньої

діагностики і лікування гнійно-септичних ускладнень, у першу чергу методів і лікарських препаратів для захисту кишкового бар'єра.

Однією з основних проблем продовжує залишатися вибір найбільш раціональної тактики хірургічного лікування тяжкого ГП та інфікованого панкреонекрозу. Узгодженої позиції щодо принципів хірургічного лікування на сьогоднішній день не існує, не визначені оптимальні терміни оперативного втручання, обсяг основного етапу, доступи і методи дренивання [24, 28–31]. Відсутність єдиної доктрини консервативного та хірургічного лікування ГП зумовлює недостатню його ефективність та високий рівень розвитку ускладнень. Деякі хірурги дотримуються концепції активного хірургічного лікування з максимальним застосуванням відкритої лапаротомії, ранньої некресквестректомії, яке, на їх думку, попереджає виникнення системних ускладнень захворювання, що, однак, супроводжується післяопераційною летальністю на рівні 25,3–44,5 % [248–251]. Інші вважають абсолютними показаннями до лапаротомного хірургічного втручання інфікування вогнищ ГП, при цьому частота післяопераційних ускладнень практично не зменшується [252–254]. Важливо відмітити, що застосування тільки одного виду мініінвазивних втручань, наприклад транскутанних пункцій під контролем УЗД, не забезпечує суттєвого покращання результатів хірургічного лікування – летальність після виконання вимушених лапаротомних втручань зберігається на рівні 15,2–20,5 % [31, 35]. Незважаючи на окремі успіхи мінімально інвазивних технологій при лікуванні окремих форм захворювання дані втручання не отримали належного широкого розповсюдження серед практичних хірургів. Потребують удосконалення та визначення місця мінімально інвазивних методів в алгоритмі інтервенційних втручань [8–11, 20, 24, 32–34]. На сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо послідовності виконання діапевтичних втручань, мініінвазивних транскутанних та ендоскопічних некресквестректомії та лапаротомних оперативних втручань.

Наведене свідчить про необхідність пошуку та вдосконалення хірургічної тактики у хворих на ГНП, консервативної терапії, визначення чітких строків, показань до мініінвазивних втручань, розробки та обґрунтування методів безпосереднього втручання на ПЗ, що здатні усунути тяжкі прояви захворювання.

Метою нашого дослідження було покращити результати хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит шляхом впровадження індивідуалізованої етапної патогенетично обґрунтованої хірургічної тактики лікування, прогнозування та ранньої діагностики ускладнень та розробки і впровадження нових малоінвазивних хірургічних втручань.

Виходячи із поставленої мети були сформульовані наступні завдання дослідження:

1. В експерименті дослідити мікробіологічні, морфологічні та біохімічні зміни в кишечнику та оцінити їх вплив на розвиток кишкової недостатності при ГНП.

2. Експериментально вивчити вплив внутрішньочеревної гіпертензії на тяжкість перебігу ГНП та розробити спосіб для неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску.

3. Обґрунтувати застосування медикаментозних засобів для зменшення структурних ушкоджень кишкового бар'єру та корекції кишкової дисфункції при ГНП.

4. Дослідити вплив підвищеної проникності кишечника для ендотоксину на перебіг ГНП, розробити і впровадити ефективні методи селективної деконтамінації кишечника.

5. Вивчити структуру органної недостатності та провести аналіз впливу кишкової дисфункції на перебіг ГНП.

6. Розробити і впровадити в клінічну практику критерії прогнозування та ранньої діагностики інфікування патологічних вогнищ підшлункової залози при ГНП.

7. Розробити і впровадити в практику нові мініінвазивні способи хірургічного лікування патологічних вогнищ при ГНП.

8. Розробити показання до різноманітних методів хірургічних втручань залежно від фази та варіантів перебігу ГНП.

9. Розробити патогенетично обґрунтовану тактику хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту та оцінити її ефективність, порівнюючи з традиційним лікуванням.

Для реалізації сформульованої мети і завдань наукового дослідження проведені експериментальні дослідження на 180 самцях безпородних білих щурів і комплексне обстеження 468 хворих на гострий некротичний панкреатит. З метою оцінки змін кишкового бар'єру та визначення ефективності запропонованої медикаментозної терапії, в експерименті моделювали, відповідно, набрякову і некротичну форму ГП шляхом введення потрібної дози таурохолевої кислоти в біліопанкреатичний проток і L-аргініну гідрохлориду в очеревинну порожнину. Тварини кожної групи виводили з експерименту через 24, 48, 72, 96 год. Обстеження хворих на ГНП передбачало проведення загальноклінічних аналізів, біохімічних досліджень, специфічними були визначення активності амілази, ліпази в крові. За тяжкого перебігу захворювання проводили: біохімічне, бактеріологічне, цитологічне дослідження ексудату (за умови виконання пункції), аналіз антибіотикограми, бактеріологічне дослідження крові. Інструментальні методи дослідження включали: оглядову рентгеноскопію органів черевної порожнини, грудної клітки, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, езофагогастродуоденоскопію. Надалі, залежно від характеру перебігу захворювання, застосовували: спіральну комп'ютерну томографію органів черевної порожнини, лапароскопію, черезшкірну пункцію під контролем УЗД. До інструментальних методів дослідження за показаннями відносили: СКТ з болюсним контрастним підсиленням, ангиографію, ЕРПХГ, тонкоголкову аспіраційну біопсію, лапароскопію. Для оцінки активності системної запальної відповіді та ранньої діагностики

гнійно-септичних ускладнень ГНП визначали С-реактивний протеїн (СРП), інтерлейкін-6 (Іл-6), прокальцитонін (ПКТ), ендотоксин (ліпополісахарид ЛПС), розчинні рецептори sCD14 та пресепсин (ПСП). Бактеріологічне дослідження проводили в усіх хворих на ГНП. Відбір матеріалу, культивування та ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили відповідно до діючих нормативних наказів. У тяжких хворих ідентифікацію мікроорганізмів та визначення їх чутливості до антибіотиків здійснювали за допомогою бактеріологічного аналізатора miniAPI фірми bioMerieux (Франція), який дає можливість ідентифікувати понад 800 видів мікроорганізмів: ентеробактерій, стрептококів, анаеробів, неферментуючих грамнегативних збудників, стафілококів, дріжджів і грибів, а також визначити антибіотикочутливість виділених бактерій та грибів до широкого спектра антибактеріальних препаратів і провести експертну інтерпретацію отриманих результатів.

Після індукції експериментального ГНП відзначали активацію лізосомальних ферментів, підвищену протеолітичну і колагенолітичну активність. Зокрема, вже через 6 год експерименту активність β -галактозидази підвищилася у два рази ($p < 0,05$) і N-ацетил- β -глюкозамінідази – майже в чотири рази ($p < 0,02$), порівнюючи з показниками тварин контрольної групи, і залишалися стабільно високими до 4 доби від початку експерименту. Водночас, як наслідок активації ферментів, у ці часові проміжки спостерігали порушення якісного та кількісного складу глікопротеїнів приепітеліального шару слизової оболонки, у першу чергу фуко- та сіалопротеїнів. У структурі глікопротеїнів зменшувався вміст фукози вдвічі ($p < 0,05$) і сіалових кислот на 36,72 % ($p < 0,05$), тобто моноцукрів, які займають кінцеве положення в глікопротеїнах і забезпечують зв'язок грампозитивних індигенних анаеробних бактерій з епітелієм кишки.

Порушується колонізаційна резистентність слизової оболонки кишечника внаслідок елімінації біфідобактерій і лактобактерій, частота їх виділення із слизової оболонки зменшилася втричі ($p < 0,01$), а популяційний

рівень, відповідно, на 25 % ($p < 0,05$) і 36 % ($p < 0,02$). Слизову оболонку активно колонізували грамнегативні патогенні ентеробактерії на високому популяційному рівні (3,07–5,39 lg КУО/г), що дозволило даній мікрофлорі подолати ушкоджений кишковий бар'єр і здійснювати транслокацію. Через 24 годин після індукції ГП *E.coli* і *P. mirabilis* проникали в мезентеріальні лімфовузли, після 48 години *E. coli* і *S. epidermidis* виділяли з портальної крові, тканин підшлункової залози, очеревинної порожнини. У більш пізній термін спектр мікрофлори розширявся за рахунок патогенних штамів ешеріхії, стафілококів (*S. aureus*), *K. pneumonia*, *E. tarda*.

У ранню фазу ГНП відмічали також порушення якісного та кількісного складу вуглеводно-білкових компонентів міжклітинного матриксу, зокрема, міжклітинних щільних контактів, як наслідок підвищеної колагенолітичної активності на 30–35 %, лізису азоказеїну та азоальбуміну – на 25–30 %. Уміст протеогліканів та колагенових білків зменшувався через 48–72 год на 25–35 % ($p < 0,05$), підвищувалася проникність слизової оболонки для великих молекул і води, що підтверджували при дослідженні збільшенням відношення екскреції Л/М у п'ять разів ($p < 0,001$), індексу набряку втричі ($p < 0,05$). Стінка кишечника була набряклою, потовщеною, у просвіті кишечника і, зокрема, у черевній порожнині збільшується кількість рідини, що слугувало одним із основних чинників підвищення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ).

Водночас, при індукції ГНП відмічали надмірне утворення активних форм кисню (АФК) та неконтрольовану активацію вільнорадикального окиснення фосфоліпідів клітинних мембран ентероцитів. У слизовій оболонці кишечника відзначали підвищення вмісту малонового діальдегіду на 48,3 % ($p < 0,02$), дієнових кон'югат на 35 % ($p < 0,05$) і зниження концентрації основного антиоксиданту – відновленого глутатіону вдвічі ($p < 0,02$). Надмірна активація ПОЛ у тварин з ГНП зумовлює швидке зменшення запасів антиоксидантів, що призводить до ушкодження клітинних мембран ентероцитів, набряку клітин, органел і їх руйнування.

Аналізуючи вплив ВЧТ на основні життєво важливі функції відзначено, що підвищення ВЧТ лише вище 15 мм рт. ст. спричиняло негативний вплив на перебіг ГНП, передусім погіршення кровопостачання і метаболізму в кишечнику і внутрішніх органах. Встановлено, що вміст молочної кислоти в тканинах кишечника підвищується вдвічі при ВЧТ 15 мм рт. ст. і втричі – при більше 25 мм рт. ст. Виникає внутрішньоклітинний метаболічний ацидоз в слизовій оболонці, підвищується проникність для бактерій, ендотоксину і води. Нами запропонований спосіб і прилад, що забезпечують неінвазивну, об'єктивну, просту і динамічну оцінку внутрішньочеревного тиску по кількісному зменшенню або збільшенню податливості передньої стінки черевної порожнини. Цей результат досягається за рахунок того, що на обмежену ділянку передньої стінки черевної порожнини діє сила, яка перевищує ВЧТ, і під дією якої виникає поглиблення в черевній стінці на певну величину. При стандартній величині поглиблення черевної стінки, сила буде відповідати ВЧТ.

Виявлені аспекти порушень бар'єрної функції кишечника були основою для розробки патогенетичних методів їх лікування. Введення L-лізіну есцената тваринам з експериментальним ГП двічі на добу запобігає деградації глікопротеїнів муцину приепітеліального шару, глікопротеїнів, протеогліканів і колагену позаклітинного матриксу тонкої кишки за рахунок пригнічення активності лізосомальних ферментів, про що свідчить наявність кореляційного зв'язку ($r = 0,672$, $p < 0,05$). Встановлено, що L-лізіну есценат зменшує ступінь набряку стінки тонкої кишки втричі ($p < 0,05$), а кількість рідини в черевній порожнині – у сім разів ($p < 0,01$).

За умови відсутності ентерального харчування і недостатнього надходження відновленого глутатіону з жовчою до слизової оболонки кишечника, парантеральне введення N-ацетилцистеїна у дозі 70 мг/кг/добу дослідним тваринам з експериментальним ГНП відновлює, хоча і не повністю, запас антиоксиданту в тканинах тонкої кишки. За час спостереження відмічали підвищення концентрації відновленого глутатіону в

ТК до $2,37 \pm 0,07$ мкмоль/г, що практично не відрізнялося від показника здорових тварин ($2,67 \pm 0,12$ мкмоль/г, $p > 0,05$). Підвищення вмісту відновленого глутатіону в ТК сприяло більш ефективній нейтралізації продуктів ПОЛ. Встановлено, що концентрація малонового діальдегіду і дієнових кон'югат у тканинах ТК впродовж експерименту прогресивно зменшується і на кінець експерименту знаходиться в межах показників контрольної групи, відповідно, $8,72 \pm 0,67$ мкмоль/г і $8,32 \pm 0,22$ мкмоль/г. Слід зазначити, що N-ацетилцистеїн також містить SH-групу і здатний самостійно інактивувати АФК, тому його використання забезпечує, крім відновлення ВГ, і безпосередню антиоксидантну дію.

Досліджували ефективність рифаксиміну та ципрофлоксацину для селективної деконтамінації кишечника і профілактики розвитку гнійно-септичних ускладнень у хворих на ГНП. Встановлено, що при ентеральному введенні у дозі 3 мг/кг двічі на добу ципрофлоксацин швидко адсорбується в кров і його концентрація в просвіті і на слизовій оболонці ТК була нижчою мінімально пригнічу вальної концентрації для патогенної мікрофлори. Водночас, кількість виділених штамів патогенних і умовно-патогенних бактерій та їх рівень у тварин зберігалися на тому ж рівні через 48 і 72 годин експерименту. Доказано, що ентеральне введення нанокапсульованої форми ципрофлоксацину у тій же дозі була ефективною: на 24-ту годину експерименту із слизової оболонки ТК виділялися патогенні і умовно-патогенні бактерії (*E. coli* HLY+, *K. pneumoniae* і *P. mirabilis*), вміст яких перебував в межах 2,42–2,53 lg КУО/г, що в 30–40 разів був нижчий ($p < 0,01$), порівнюючи з показника контрольної групи. РФ практично не адсорбується, не впливає на індигенну мікрофлору, для досягнення мінімальної пригнічу вальної концентрації потрібно вводити в дозі 8 мг/кг двічі на добу в нанокапсульованій формі. Найбільш ефективним методом, за даними нашого дослідження, є комбіноване використання обох препаратів протягом перших 3 діб, надалі проводити монотерапію рифаксиміном. Коліместат натрію та 0,1–5 % розчин хітозану зв'язують ендотоксин в

просвіті кишечника за рахунок утворення агрегатів розмірами 140–280 нм. При формуванні наночасток із хітозану спостерігали збільшення його ендотоксинсорбційної активності вдвічі ($p < 0,05$), а при їх навантаженні колімістатом натрію – в 14 разів.

Клінічна частина роботи містить раннє прогнозування та діагностику тяжкості перебігу ГНП при надходженні пацієнтів, прогнозування та діагностику гнійно-септичних ускладнень, медикаментозне забезпечення консервативного лікування хворих і мультимодальну тактику покрокового застосування мініінвазивних втручань в хірургічному лікуванні хворих на ГНП.

Раннє прогнозування та діагностику тяжкості перебігу ГНП при надходженні проведені в 151 пацієнтів групи порівняння за шкалою BISAP, що мала принципове значення для стратифікації пацієнтів і забезпечення максимального рівня лікувальних заходів вже при їх госпіталізації. Доказано, що у межах перших шість годин після госпіталізації ризик розвитку постійної органної недостатності (ОН) виник у 60 (40%) хворих, які мали 3 і більше балів за шкалою BISAP, і був вірогідно у чотири рази вищий, ніж у тих хворих (91), в яких кількість балів була менше 3. Всіх 60 пацієнтів з високим ризиком розвитку ОН (більше 3-х балів за шкалою BISAP) і панкреатогенним шоком скеровували, зазвичай, на лікування у відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії. Повторну оцінку тяжкості пацієнтів провели через 48 годин після проведеної інтенсивної терапії. За критеріями Атланта із переглядом інтернаціональним консенсусом (2012) у 50 (33%) хворих визначили тяжкий ГНП за наявності постійної органної ОН, що не усувалася протягом 2 діб. Різниця між розрахованою ОН за шкалою BISAP і встановленою за критеріями Атланта була невірогідна: 60 (40 %) проти 50 (33 %, $p > 0,05$). Потрібно зазначити, що для розрахунку шкали BISAP використали лише показники, що доступні для лікарень любого рівня: вік пацієнта більше 60 років, ССЗВ (не менше 2-х перемінних показників),

креатинін сироватки крові більше 170 мкмоль/л, плевральний випіт, рівень свідомості за шкалою Глазго менше 15 балів.

Для прогнозу розвитку гнійно-септичних ускладнень і оцінки стану кишкового бар'єра в плазмі крові 70 хворих на ГНП визначали розчинні sCD14-рецептори. ЕТ, що надходить із кишечника, у крові взаємодіє з ліпополісахарид-зв'язуючим білком і реалізує свої ефекти через мембранні CD14-рецептори моноцитів/макрофагів (mCD14). Проведення активаційного сигналу через TOLL-подібний корецептор слугує поштовхом для початку експресії моноцитами/макрофагами генів цитокінів, NO-синтази і генів інших медіаторів, ферментів і регуляторних молекул запалення, надлишкове утворення яких супроводжується розвитком ССЗВ і ПОН. Після трансляції сигналу mCD14-рецептор відділяється від макрофага і перетворюється в розчинну форму sCD14-рецептор, що викликає індукцію запалення в клітинах, що не мають мембранних CD14-рецепторів і не реагують на ЕТ, передусім ендотелію судин, епітелію слизових оболонок, зокрема кишечника. Встановлено, що в ранній термін ГНП рівень sCD14 корелює з концентрацією ЕТ у плазмі крові ($r=0,742$, $p<0,02$), а вище 1670 нг/мл при надходженні слугує незалежним прогностичним критерієм розвитку гнійно-септичних ускладнень у 70 пацієнтів надалі (чутливість – 87 %, специфічність – 81 %). Відзначали, що поєднання показників sCD14 рецепторів у плазмі крові і шкали BISAP при надходженні пацієнтів, підвищує її прогностичну цінність, згідно за ROC-аналізом, з $0,835\pm 0,012$ до $0,904\pm 0,011$ ($p<0,05$).

З метою ранньої діагностики інфікування патологічних вогнищ ГНП визначали в плазмі крові біологічні маркери запалення – ПКТ, ПСП, Іл-6 і СРП у 70 хворих на ГНП і 10 здорових осіб. Наявність інфекції і розвиток гнійно-септичних ускладнень виявляли за значним і вірогідним ($p<0,01$) підвищенням рівня ПСП у середньому до 1244 ± 168 пг/мл (496 – 5004 пг/мл), ПКТ – до $4,47\pm 0,67$ нг/мл (2,13–14,44 нг/мл), ІЛ-6 до 376 ± 86 пг/мл (205 – 1284 нг/мл), що в три-чотири рази вище показників пацієнтів без інфекції.

При гнійно-септичних ускладненнях підвищення СРП становило 336 ± 85 мг/л, що лише на 61,5% ($p > 0,05$) перевищувала показник пацієнтів із стерильним некрозом підшлункової залози. На ранніх стадіях системної інфекції, поки вона мала локальний характер, відзначали незначне підвищення рівня ПКТ (від $1,26 \pm 0,19$ нг/мл до $2,08 \pm 0,56$ нг/мл), Іл-6 (від 121 ± 27 до 203 ± 90 пг/мл) і СРП (від 206 ± 31 до 208 ± 97 мг/л), тобто їх рівні не дозволяли підтвердити наявність інфекції і поставити діагноз сепсису, що підтверджується за ROC-аналізом. AUC ROC для ПКТ становила $0,665 \pm 0,10$, для ІЛ-6 – $0,496 \pm 0,11$ і СРП – $0,607 \pm 0,12$.

Водночас, у пацієнтів із локальними інфекційними ускладненнями рівень ПСП був у два рази вищий ніж в осіб із СПН ($p < 0,02$), значення AUC ROC для ПСП становила $0,927 \pm 0,02$, що з високою вірогідністю ($p < 0,0001$) дає можливість підтвердити інфекційний характер синдрому системної запальної відповіді. Відзначали прогресивне підвищення концентрації маркерів запалення у пацієнтів із сепсисом і тяжким сепсисом: ПСП у середньому до 2668 ± 583 пг/мл, ПКТ – до $7,25 \pm 2,15$ нг/мл, Іл-6 – до 525 ± 154 пг/мл і СРП – до 420 ± 179 мг/л. За ROC-аналізом виявили чітку залежність концентрацій маркерів запалення в крові від наявності і тяжкості інфекційних ускладнень у хворих на ГНП із сепсисом: AUC ROC для ПСП становила $0,956 \pm 0,007$ (CI $0,883-0,972$, $p < 0,0001$) і була вища ніж для ПКТ – $0,840 \pm 0,048$ (CI $0,745-0,935$, $p < 0,0001$). Величина AUC ROC як для ПСП, так і ПКТ, дозволяла з високою вірогідністю ($p < 0,0001$) діагностувати інфекційні ускладнення при ГНП. Водночас, клінічна чутливість і клінічна специфічність у ПСП була вища, ніж у ПКТ. За даними дослідження граничним рівнем, що вказує на інфікування патологічних вогнищ при ГНП, була величина ПСП 632 пг/мл (чутливість 92,11 %, специфічність 96,86 %) і 1,76 нг/мл для ПКТ (чутливість 75,1 %, специфічність – 71,43 %).

Оцінку порушення функції кишечника у хворих на ГНП вперше визначали за концентрацією цитруліна (Цт) у плазмі крові. Високий ризик кишкової дисфункції/недостатності виявили в 37 (24 %) хворих на ГНП

середньої тяжкості, загальний стан хворих стабільний, без органної недостатності, оцінювали за шкалою APACHE II від 6 до 9 балів. Парез кишечника, нудота, рефлюкс або блювота мали тимчасовий характер і швидко самостійно минали, не впливали на загальний стан хворих. ВЧТ перебував у межах 5–12 мм рт. ст., Цт плазми крові 28–38 мкмоль/л. Порухення функції кишечника II ступеня (кишкова дисфункція) відзначали в 54 (35,7 %) хворих, загальний стан пацієнтів середньої тяжкості, оцінювали за шкалою APACHE II від 10 до 19 балів. У хворих виявляли клінічні ознаки і лабораторні показники транзиторної органної недостатності, яка корегувалася протягом 24–48 годин після госпіталізації. Кишкова дисфункція проявлялася гострим розвитком парезу кишечника, великим (більше 500 мл) резидуальним об'ємом шлунку, рефлюксом, внутрішньочеревною гіпертензією I ст. (ВЧТ перебував у межах 12–14 мм рт. ст). Цт плазми крові був вірогідно ($p < 0,01$) нижчим за показник контрольної групи. Кишкова недостатність (порушення функції кишечника III ступеня) тривалістю більше 3–5 діб виявлена в 38 (25,2 %) хворих з тяжким ГНП, тяжкість стану яких оцінювали за шкалою APACHE II від 19 до 30 балів. Відмічали тривалий виражений парез кишечника (дилатація сліпої кишки до 9 см, ободової – до 10 см), високі резидуальні об'єми шлунка (від 500 до 1000 мл), прогресує внутрішньочеревна гіпертензія (ВЧТ від 15 до 20 мм рт. ст.), що супроводжується низьким рівнем перфузії органів черевної порожнини (перфузійний тиск менше 60 мм рт. ст), зокрема кишечника і підшлункової залози, що призводило до розвитку постійної органної недостатності. Частіше виникала гостра дихальна, ниркова недостатність і порушення кровообігу. Знижувалася концентрація ЦТ у плазмі крові до $11,03 \pm 0,19$ мкмоль/л. У всіх 38 хворих тест генерації Цт був негативним, що свідчило про зменшення маси еритроцитів за рахунок некрозу ворсинок ТК при її ішемії та реперфузії і неспроможності кишечника як органа. Рівень ЦТ нижче 12,5 мкмоль/л дозволяв діагностувати КН з чутливістю 90,4 % та специфічністю 84,6 % (AUC ROC становила $0,905 \pm 0,0179$, $p = 0,001$). Виявили

вірогідну кореляційну залежність між ступенем кишкової дисфункції та концентрацією Цт в крові ($r = 0,743$ $p < 0,05$). Порушення функції кишечника ІV ступеня із тяжким впливом на віддалені органи (критична КН) визначали в 13 (8,6 %) хворих з тяжким ГНП, загальний стан яких оцінювали за шкалою АРАСНЕ ІІ у 25–30 і більше балів. При підвищенні ВЧТ до 25–30 мм рт. ст. відмічали розвиток або поглиблення наявної постійної органної недостатності, що характеризується як абдомінальний компартмент синдром (АКС). Передусім порушувалося дихання і в пацієнтів вже на початковому етапі АКС виникала потреба в респіраторній підтримці. Пряма дія підвищеного ВЧТ на нижню порожнисту вену вприводила до зменшення притоку крові до серця, і, відповідно, зменшення серцевого викиду. Розвивалася компенсаторна тахікардія, надалі – артеріальна гіпотонія.

Високу госпітальну летальність спостерігали в контрольній групі переважно серед пацієнтів із постійною органною недостатністю (ПОН). ПОН, що враховувалася лише у разі при тривалості дисфункції органа більше 48 годин, виникла в 50 пацієнтів, 28 (56 %) із них померли; у 101 пацієнта відзначали транзиторну дисфункцію одного або двох органів, із них померли лише 3 (2,97 %) особи. Кількість органів із дисфункцією в пацієнтів, що померли, була статистично вірогідно більша, ніж у тих, що вижили ($3,48 \pm 0,81$ проти $1,33 \pm 0,44$, $p < 0,05$). В осіб, що померли, були вірогідно вищі кількість балів за шкалою АРАСНЕ ІІ, вік пацієнтів і лабораторні показники, що характеризують ступінь органної недостатності – гематокрит і креатинін. Кишкова недостатність тривалістю 5 і більше діб розвилася в 21 (67 %) із 31 хворого, що померли, концентрація ЦТ у них була вірогідно нижча, ніж у пацієнтів, що вижили ($10,31 \pm 0,12$ мкмоль/л проти $14,64 \pm 0,28$ мкмоль/л, $p < 0,02$). При багатофакторному аналізі методом логістичної регресії встановлено, що кількість органів, залучених у МОН, дихальна, серцево-судинна, ниркова та кишкова недостатності є незалежними чинниками летальності хворих на ГНП.

Лікування пацієнтів з приводу ГНП проводили відповідно до фазового (стадійного) перебігу захворювання. При госпіталізації хворих у ферментну фазу в консервативній терапії використовували гемодинамічну і респіраторну підтримку, корекцію водно-електролітного і кислотно-лужного обмінів, відновлення функції нирок і печінки. Для забезпечення аналгезії перевагу віддавали ненаркотичним анальгетикам, проводили подовжену епідуральну блокаду, особливу при наявності парезу кишечника. Нестероїдні протизапальні препарати вводили у вигляді ректальних свічок для профілактики розвитку ГП після ЕРХПГ. Для зменшення проявів вираженого ССЗВ і профілактики розвитку органної недостатності у пацієнтів дослідної групи із тяжким ГНП використали полівалентний інгібітор серинових протеаз уліностатин (Ю-тріп) по 200000 МО двічі на добу внутрішньовенно впродовж 4–5 діб.

Для обґрунтування потреби в селективній деконтамінації кишечника і відповідного вибору антибіотиків, обстежили 74 хворих на ГНП групи порівняння, які оперовані з приводу ускладнень ГНП. У ранній термін захворювання оперовано 28, у пізній термін (після 4-х тижнів) – 46 пацієнтів. При надходженні пацієнтів під час проведення гастродуоденофіброскопії в стерильних умовах забирали вміст із проксимального відділу ТК для бактеріологічного дослідження. У 16 із 28 (57,4 %) пацієнтів, які оперовані в ранній термін захворювання (до 4-х тижнів) і не було можливості інфікування із зовнішнього середовища, із некротичних тканин ПЗ, вмісту чепцевої сумки виділяли типові представники грамнегативних умовнопатогенних мікроорганізмів, зокрема: *E.coli* (87,5 %), *K. pneumoniae* (62,5 %), *P. aeruginosa* (62,5 %), *E. faecalis* (31,2 %) і *S. aureus* (37,5 %). Їх морфологічні, тинкторіальні і культуральні властивості були ідентичні мікрофлорі ТК, що виділена до операції із проксимального відділу. Встановлено, що рифаксимін, за величиною мінімальної пригнічувальної концентрації від 0,25 до 8 мкг/мл, і ЦФ, від 0,25 до 1 мкг/мл, *in vitro* на 100 % інгібують культивування виділених мікроорганізмів. Антимікробна

активність дослідних антибіотиків значно перевищувала активність цефотаксиму і гентаміцину, які широко використовуються для санації кишечника. Рифаксимін і ципрофлоксацин використали для селективної деконтамінації кишечника як доповнення системної антибіотикопрофілактики в 25 хворих на ГНП основної групи. Для визначення необхідності їх застосування користувалися консенсусними рекомендаціями Міжнародної Асоціації Панкреатології/Американської Панкреатологічної Асоціації (IPA/APA Guidelines, 2013) [50], Японської Асоціації Панкреатологів (JPN Guidelines, 2015) [245], Американської Гастроентерологічної Асоціації (AGA Guidelines, 2018) [39] та отриманими нами даними щодо прогностичної цінності вмісту sCD14 при поступленні. Селективну деконтамінацію кишечника проводили при високому ризику розвитку інфекційних ускладнень: постійна форма МОН, 9 і більше балів за шкалою APACHE II, рівень sCD14 більше 1670 нг/мл при госпіталізації, наявність двох і більше некротичних скупчень впродовж 7–12 діб. Використовували комбіноване введення рифаксиміну 8 мг/кг та ципрофлоксацину 3 мг/кг двічі на добу протягом перших 3 діб, надалі проводили монотерапію рифаксиміном. Позитивний ефект від розробленої схеми селективної деконтамінації кишечника відзначали в 23 пацієнтів, у 2 осіб літнього віку спостерігали інфекційні ускладнення (пневмонія).

ГНП являє собою гіперкатаболічний метаболічний стан, що характеризується високою потребою в енергетичних, пластичних, насамперед білкових, ресурсів для ефективного забезпечення гострих системних запальних реакцій та репаративних процесів. У хворих дослідної групи проводили раннє ЕХ в якості ключового компонента енергетичного забезпечення підтримуючої терапії при ГНП, а також в якості відновлення нутритивного статусу перед хірургічним втручанням. Нами розроблений і впроваджений алгоритм ентерального харчування. При легкій та середньотяжкій формі ГНП ЕХ проводили за принципом на вимогу (on-demand): всім пацієнтам тест-порцію харчової суміші пропонували через

72 год від початку захворювання; якщо спостерігалася непереносимість, пропонували тест-порцію повторно через 24 год і якщо непереносимість зберігалася – розпочинали зондове ЕХ. При переносимості їжі і бажанні їсти пацієнтам дозволяли харчуватися в більш ранні терміни. У хворих на тяжкий ГНП ентєральне харчування проводили через зонд, який встановлювали в проксимальний відділ тонкої кишки, переважно за допомогою ендоскопа, не пізніше 48–72 год від початку захворювання.

Для лікування порушень функції кишечника нами розроблений алгоритм, який передбачає диференційне застосування лікувальних заходів залежно від ступеня її тяжкості. Порушення функції кишечника у хворих на ГНП ми розділяли на чотири групи: 1 група – ризик розвитку кишкової недостатності, 2 група – кишкова дисфункція, 3 група – кишкова недостатність, 4 група – критична кишкова недостатність. Лікувальні заходи включали стабілізацію системного і мезентеріального кровотоку; корекцію водно-електролітного і кислотно-лужного балансу; нейтралізацію АФК і продуктів ПОЛ; стимуляцію моторної активності; моніторинг ВЧТ та інтенсивну терапію внутрішньочеревної гіпертензії; ентєральне харчування. Для профілактики розвитку АКС використовували консервативні методи, що надані раніше, а також екстракорпоральне очищення крові з ультрафільтрацією після достатньої інфузійної терапії у хворих з олігоанурєю, штучну вентиляцію легень та гемодинамічну підтримку. Хірургічне втручання у хворих з АКС проводили при ВЧТ більше 20 мм рт. ст. лише за відсутності ефекту від консервативної терапії та розвитку органної недостатності.

Проведене сучасне консервативне лікування і раціональне ентєральне харчування дозволило досягти одужання 96 (32,2 %) із 284 хворим дослідної групи (контроль – 18,5 %, $p < 0,05$) без хірургічних втручань.

Традиційну хірургічну тактику з первинним застосуванням відкритих лапаротомних оперативних втручань використали в 115 хворих на ГНП групи порівняння. Показаннями до хірургічного лікування були:

прогресування перитоніту (11), прогресування біліарного некротичного панкреатиту за наявності деструктивного калькульозного холециститу, жовтяниці, холедохолітазу (19), погіршення стану хворого, незважаючи на проведення інтенсивної терапії (9), збільшення інфільтрату ПЗ або парапанкреатичної клітковини за неефективності консервативного лікування (15), інфікування вогнищ асептичного некрозу (20), наявність кровотечі з вогнищ некрозу (3). У ранній термін (до 4 тижнів) від початку ГНП оперовані 74 (64,3 %) пацієнта з гострими некротичними скупченнями, зокрема 42 (36,5 %) особи – впродовж 1 тижня захворювання. Проведення оперативних втручань у цей термін ГНП стабілізувало або поліпшило загальний стан лише в 41 (55 %) пацієнта, водночас, кількість хворих із ОН після операції збільшилася вдвічі ($p < 0,05$), у 32 (43,2 %) пацієнтів після операції була вперше виявлена ОН, зокрема, у 16 (22 %) осіб виникла мультиорганна недостатність. Лапаротомні некрсеквестректомії в пізній термін (після 4-го тижня) в якості першого етапу хірургічного лікування виконані у 41 (35,7 %) хворого. Операції після 4 тижня захворювання супроводжувалися меншою частотою ускладнень: лише в 5 (12 %) пацієнтів вперше виявили ОН, водночас, загальна кількість пацієнтів з ОН після операції зменшилася на 2 (4 %) особи. Потребу в повторних втручаннях (релапаротомія на вимогу, люмботомія та ін.) визначали в 30 (26 %) пацієнтів контрольної групи, післяопераційна летальність становила 17,4 %. При однофакторному статистичному аналізі чинниками летальності в пацієнтів контрольної групи були ОН як до операції ($\chi^2=35,75$, $p < 0,001$), так і після ($\chi^2=26,3$, $p < 0,001$), поширеність панкреонекрозу ($\chi^2=9,94$, $p < 0,005$), вторинне інфікування патологічних вогнищ після операції ($\chi^2=4,101$, $p < 0,043$) та термін, що пройшов від початку захворювання до операції ($\chi^2=3,15$, $p < 0,05$). За даними багатофакторної логістичної регресії тільки ОН до і після оперативного втручання та, зокрема, виникнення нової ОН або МОН були статистично вірогідними факторами летальності.

В основній групі хірургічне лікування проводили послідовно, відповідно до фаз захворювання вибудовували етапність хірургічного лікування ГНП. Основним показаннями до інвазивного хірургічного лікування вважали наявність або підозру на інфікування патологічних вогнищ при відсутності поліпшення клінічного стану, незважаючи на максимальну інтенсивну та антибактеріальну терапію. До інших показань відносили обструкцію жовчних шляхів та шлунково-кишкового тракту як результат їх стиснення патологічними вогнищами, постійний біль, внутрішньочеревну гіпертензію та нелокалізований септичний синдром.

В якості першого кроку застосовували діапевтичні ендоскопічні або транскутанні пункції/дренування залежно від локалізації та морфологічної характеристики патологічних вогнищ у 171 пацієнта. Ехо-контрольовані ендоскопічні втручання застосовували при приляганні патологічних вогнищ до шлунку або ДПК у 69 (40,4 %) осіб. За умови їх відмежування ефективність методу становила 92,6 %.

У пацієнтів із гострими некротичними скупченнями перевагу надавали транскутанним пункціям та встановленню силіконових дренажів діаметром 10-12 Fr під контролем УЗД, які при активному веденні в 81,1 % пацієнтів були остаточним методом інвазивного лікування. У післяопераційному періоді всім пацієнтам проводили етіотропну антибіотикотерапію за результатами регулярного бактеріологічного дослідження некротичних мас, ефективність якої оцінювали за активністю ССЗВ та по динаміці змін біологічних маркерів – СРП, ПКТ та ПСП.

При застосуванні транскутанних методів потреба в повторних транскутанних пункціях/дренуваннях виникла в 64,5 % спостережень, а при використанні ендоскопічного доступу – в 21,3 % ($p < 0,05$). Причиною їх виконання було недостатнє дренивання некротичних мас та прогресування гнійно-запального процесу. Чинниками, що сприяли неефективності діапевтичних втручань були ураження більше 30 % ПЗ, наявність декількох некротичних вогнищ та їх великий об'єм із переважанням твердого вмісту.

При недостатньо ефективному дрениванні некротичного вмісту розширяли канал, по якому був введений дренаж, та замінювали його на більший за діаметром. При великих розмірах патологічних вогнищ у 10 спостереженнях використовували альтернативний (ендоскопічний або транскутанний, відповідно) доступ для повторного діапевтичного втручання. Одночасно відповідно до результатів антибіотикограм проводили корекцію антибактеріальної терапії.

Тільки при відсутності позитивної динаміки від використання діапевтичних методів та наявності декількох чинників їх неефективності переходили до наступного, більш інвазивного кроку – застосування мініінвазивних некрсеквестретомиї. В період до 4 тижня захворювання перевагу надавали позаочеревинному доступу до уражених ділянок, для чого у 8 пацієнтів використовували люмботомну відео-контрольовану санацію за допомогою нефроскопу. За наявності відмежованих патологічних вогнищ, що прилягали до шлунку або ДПК у 23 випадках застосовували ендоскопічну некрсеквестретомию під ехо-ендоскопічним контролем. Втручання проводили індивідуалізовано: при незначній кількості твердого компонента в 7 спостереженнях некрсеквестретомию закінчували введення двох двобічних дренажів типу pig-tale. За наявності великої кількості гнійних мас в 8 осіб у порожнину вводили цистоназальний зонд, через який підключали систему для безперервного лаважу фізіологічним розчином у післяопераційному періоді. При недостатній щільності оточуючої капсули та великій кількості детриту нами вперше у 8 пацієнтів застосовано покриті металеві стенти, що самі розправляються, для виконання адекватної та безпечної некрсеквестретомиї. Вже після першого ендоскопічного втручання спостерігалось клінічне покращання зі зменшенням ознак ССЗВ та ОН в усіх випадках. У 26 (%) пацієнтів із поширеними ураженнями ПЗ та запливами в заочеревинний простір нами вперше застосовано комбінований ретроперионеально-відео-ендоскопічний доступ, в якому одночасно використовуються переваги ендоскопічного та люмботомного відео-

контрольованого методів некрсеквестректомії. На першому етапі під УЗД контролем встановлювали транскутанний дренаж, на другому – за допомогою ехо-відеоендоскопу проводили пункцію утворення через стінку шлунку або дванадцятипалої кишки та, за необхідності, виконували його внутрішнє дренивання з використанням пластикових або металевих стентів. Незважаючи на тяжкість та поширеність ураження метод виявився високоефективним і в 92 % пацієнтів при його використанні не виникало необхідності в подальших втручаннях.

При неможливості застосування вищеперерахованих втручань або їх недостатньої ефективності переходили до наступного кроку, а саме, до виконання відкритої лапаротомної некрсеквестректомії. Нами розроблена техніка селективних мінілапаро- та мінілюмботомій, використання яких зменшувало травматичність операції. Показаннями до їх здійснення були нагноєні відмежовані вогнища панкреонекрозу невеликих (до 5–7 см в діаметрі) розмірів. Селективні «відкриті» мініінвазивні втручання виконали у 12 хворих основної групи, потреба у більш інвазивному лікуванні була лише у двох пацієнтів. Широка лапаротомна панкреатонекрсеквестректомія виконана в 46 (14,5 %) пацієнтів основної групи. У 40 пацієнтів втручання виконували після застосування діапевтичних транскутанних або ендоскопічних втручань та були останнім етапом в запропонованому нами покроковому підході хірургічного лікування ГНП. У 6 осіб, які поступали або були переведені з інших лікувальних закладів у терміни після 4 тижня від початку захворювання і мали поширені нагноєні відмежовані ураження із клінічною картиною сепсису, виконували лапаротомні втручання в якості першого та остаточного етапу хірургічного втручання.

Через прогресування гнійно-некротичного процесу і поширення його на парапанкреатичну та заочеревинну клітковину, виникнення ускладнень у 8 хворих основної групи виконані повторні оперативні втручання, частота виконання релапаротомії становила 19,6 %. Релапаротомію і санацію

проводили до очищення рани від некротизованих тканин і утворення грануляцій.

Отримані нами результати засвідчили, що успішне хірургічне лікування ГНП потребує багатофакторного підходу, який включає індивідуалізовану інтенсивну терапію та застосування нових методів інвазивного лікування. Важливим предиктором ефективності інвазивних втручань виступає термін їх виконання. Лапаротомні втручання, в тому числі використання ендоскопічних методів, протягом перших кількох тижнів для панкреонекрозу, як правило, малоефективні і застосовуються при інфікуванні патологічних вогнищ у пацієнтів із тяжким ГНП та клінічною деградацією. Недостатньо організований або багатовогнищевий панкреатичний некроз тяжче піддається будь-якому інвазійному лікуванню в порівнянні з інкапсульованими вогнищами панкреонекрозу. Тому, головним принципом хірургічної тактики лікування ГНП має бути відтермінування оперативного втручання до того терміну, поки некротичні скупчення добре не відмежуються. Хоча відмежування патологічних вогнищ інколи зустрічається вже після 1 тижня, зазвичай достатня інкапсуляція досягається не раніше 4 тижня після початку захворювання. Стратегія інвазивного лікування панкреонекрозу відрізняються для кожної клінічної ситуації. У хворих на інфікований ГНП з явищами сепсису без добре інкапсульованого накопичення мета хірургічного втручання полягає в контролі вогнища інфекції, а не у видаленні всіх інфікованих некротичних тканин, тому транскутанні діапевтичні втручання є найбільш прийнятними у такій ситуації. Однак у пацієнтів із добре відмежованими накопиченнями, які зумовлюють симптоматичну обструкцію шлунку, метою операції має бути повна некрсеквестректомія. Тому правильне визначення мети втручання є основою індивідуалізованого проведення оперативного лікування.

Іншою важливою складовою ефективного інвазивного лікування є послідовність використання хірургічних втручань. Принцип даної стратегії – покроковий послідовний (зростаючий) підхід – ґрунтується на

першочерговому використанні найменш травматичних втручань та відтермінуванні застосування більш інвазивних методик до часу, коли відбудеться організація патологічних вогнищ. Малотравматичні, мініінвазивні інструментальні методи повинні використовуватися в якості першого кроку хірургічного лікування, особливо якщо виникає його необхідність в перші тижні захворювання. У ці терміни у хворих на ГНП зберігаються явища ССЗВ, нерідко – органна недостатність, і травматичність втручання багато в чому обумовлює вірогідність їх подальшого прогресування. Тому на першому етапі слід застосовувати діапевтичні пункції або дренивання. Якщо таке мініінвазивне хірургічне втручання є недостатньо ефективним, його необхідно повторити, використовуючи інший, альтернативний доступ. У випадку неможливості ефективно контролювати вогнище інфекції слід переходити до наступного кроку – мініінвазивної інструментальної некрсеквестректомії. На протязі перших 4 тижнів перевагу слід віддавати транслюмбальній відеоконтрольованій санації за допомогою нефроскопу, а після відмежування вогнищ некрозу можна використовувати також ендоскопічні та комбіновані методи мініінвазивної некрсеквестректомії. Наступним кроком хірургічного лікування при невеликих розмірах патологічних вогнищ є застосування селективних мінілапаро- та мінілюмботомічних некрсеквестректомій. У випадку якщо, незважаючи на послідовне застосування вищеперерахованих кроків мініінвазивного хірургічного лікування, захворювання продовжує прогресувати або спостерігаються редуковані фази ГНП із швидким утворенням заочеревинного нагноєння, збільшенням тяжкості інтоксикації, появою хірургічних ускладнень, слід переходити до наступного кроку – виконання широкої лапаротомії, іноді – програмованого лаважу черевної порожнини, релапаротомії.

Застосування індивідуалізованого консервативного лікування за рахунок стратифікації пацієнтів відповідно до ризику ускладненого перебігу захворювання, ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень,

запропонованих підходів ентерального харчування та корекції порушень бар'єрної функції кишечника, використання розробленого алгоритму покрокового хірургічного лікування дозволило значно покращити результати лікування хворих на ГНП.

Частота вторинного інфікування патологічних вогнищ знизилася в 5 разів ($p < 0,05$), нові випадки ОН вдвічі ($p < 0,05$), розвитку МОН – майже в 4 рази ($p < 0,05$), шлунково-кишкової кровотечі вдвічі ($p < 0,05$), кількість «широких» лапаротомій вдалося зменшити з 76,15 % в групі порівняння до 15,87 % ($p < 0,05$); ускладнення в основній групі дослідження вдалося знизити в 2,26 рази ($p < 0,05$). Зменшення частоти післяопераційних ускладнень забезпечило зменшення рівня післяопераційної летальності в основній групі на 10,9 % ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та новий підхід до розв'язання актуальної проблеми поліпшення результатів лікування хворих на гострий некротичний панкреатит шляхом розробки покрокової тактики хірургічного лікування, що ґрунтується на експериментально визначених механізмах розвитку порушень бар'єрної функції кишечника та розробці методів її медикаментозної корекції, встановленні ефективних прогностичних та ранніх діагностичних критеріїв розвитку гнійно-септичних ускладнень, обґрунтуванні індивідуалізованого підходу використання розроблених мініінвазивних транскутанних та ехо-контрольованих ендоскопічних втручань із послідовним застосуванням більш травматичних оперативних втручань.

1. Порушення бар'єрної функції кишечника в ранні терміни гострого некротичного панкреатиту відбуваються внаслідок деградації глікопротеїнів приєпітеліального шару слизу та міжклітинного матриксу слизової оболонки кишечника за рахунок підвищення активності лізосомальних ферментів у 1,8–2,9 рази ($p < 0,05$), активації оксидантного стресу і зменшення вмісту антиоксидантів на 45–75 % ($p < 0,05$), що сприяє колонізації слизової оболонки патогенними мікроорганізмами та їх транслокації у внутрішні органи.

2. При інтраабдомінальній гіпертензії в експериментальних тварин із гострим панкреатитом порушується цілісність та кровопостачання слизової оболонки кишечника, збільшується вміст молочної кислоти в ній при внутрішньочеревному тиску вище 15 мм рт. ст. вдвічі ($p < 0,05$), а вище 20 мм рт. ст. – втричі ($p < 0,001$), що сприяє зростанню частоти транслокації мікроорганізмів в уражені тканини підшлункової залози до 57,2 % і 100 % ($p < 0,05$), відповідно, та посиленням її некротичного ураження.

3. Застосування стабілізатору лізосомальних мембран L-лізину есценату та попередника відновленого глутатіону N-ацетилцистеїну знижує активність лізосомальних глікозидаз на 29,5–59,6 % ($p < 0,05$), протеїназ на

18,3–26,9 % ($p < 0,05$), нормалізує вміст відновленого глутатіону, зменшує концентрацію дієнових кон'югат на 31,3–41,2 % ($p < 0,05$) та малонового діальдегіду – на 24,5–32,7 % ($p < 0,05$), чим запобігає деградації глікопротеїнів приєпітеліального шару слизу та міжклітинного матриксу слизової оболонки тонкої кишки.

4. Міграція ендотоксину з кишечника в системну циркуляцію крові понад 0,44 МО/мл посилює активність синдрому системної запальної відповіді у хворих на гострий некротичний панкреатит. Розчинні рецептори sCD14 у плазмі крові в ранній термін захворювання відображають рівень транслокації ендотоксину в кров, їх концентрація вище 1670 нг/мл при надходженні є незалежним прогностичним критерієм розвитку гнійно-септичних ускладнень (чутливість – 87 %, специфічність – 81 %, $p < 0,01$).

5. Доведено, що вміст пресепсину в плазмі крові дозволяє з високою чутливістю і клінічною специфічністю підтвердити наявність як локальної, так і системної інфекції при гострому некротичному панкреатиті. Проведений аналіз виявив його вищу ефективність порівнюючи з іншими біологічними маркерами: AUC ROC для пресепсину становила $0,956 \pm 0,007$ ($p < 0,0001$), прокальцитоніну – $0,840 \pm 0,048$ ($p < 0,0001$), інтерлейкіну-6 – $0,763 \pm 0,63$ ($p < 0,06$), С-реактивного протеїну – $0,592 \pm 9,82$ ($p < 0,17$).

6. Встановлено, що дихальна, серцево-судинна, ниркова та кишкова недостатності є незалежними чинниками летальності хворих на гострий некротичний панкреатит (OR 7,4–14,8; $p < 0,05$). Вміст цитруліну в плазмі крові менше 12,5 мкмоль/л є доступним об'єктивним критерієм діагностики кишкової недостатності (AUC ROC $0,905 \pm 0,0179$, чутливість 90,4 %, специфічність 84,6 %, $p < 0,01$).

7. При консервативній терапії гострого некротичного панкреатиту необхідно проводити корекцію порушень кишкової дисфункції. Включення розробленого алгоритму медикаментозного лікування функції кишечника в комплексну інтенсивну терапію дозволило досягти одужання в 96 (30,7 %)

пацієнтів основної групи (група порівняння – 18,5 %, $p < 0,05$) без будь-яких хірургічних втручань.

8. Покроковий підхід хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту передбачає використання діапевтичних втручань в якості першого етапу хірургічного лікування. Вони були остаточним методом лікування в 74,2% хворих на гострий некротичний панкреатит, у 25,8 % – як етап підготовки до наступних оперативних втручань, що дозволило в усіх пацієнтів стабілізувати стан, зменшити частоту розвитку нових випадків органної недостатності в чотири рази ($p < 0,001$) та скоротити тривалість післяопераційної інтенсивної терапії вдвічі ($p < 0,05$).

9. Транскутанні мініінвазивні втручання під ультразвуковим контролем є оптимальним методом початкового хірургічного лікування в пацієнтів з ускладненими гострими некротичними скупченнями (до 4 тижня від початку гострого некротичного панкреатиту): при їх застосуванні не спостерігався розвиток післяопераційних ускладнень, потреба в лапаротомних операціях виникла в 19,8 %. У хворих із відмежованими вогнищами панкреонекрозу (після 4 тижня захворювання) більш ефективними є ендоскопічні втручання, використання яких було остаточним у 94,4 % випадках.

10. Розроблені методи мініінвазивної ретроперитонеальної та ендоскопічної некрсеквестрєктомії під контролем ехо-ендоскопа та нефроскопа в якості подальшого хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту забезпечили виконання адекватної санації, видалення некротичних тканин, дренажування нагноєних патологічних вогнищ, що дозволило досягнути одужання без додаткових оперативних втручань у 94,3 % пацієнтів та сприяло зменшенню післяопераційної летальності до 1,8 %.

11. Лапаротомну некрсеквестрєктомію слід виконувати в хворих на гострий некротичний панкреатит лише за чітко розробленими нами показаннями, у терміни не раніше 4 тижня захворювання, після

відмежування секвестрів і ділянки некрозу від неуражених тканин підшлункової залози та стабілізації стану пацієнтів. Проведений статистичний аналіз виявив чинники, що сприяли потребі в її виконання: постійна форма органної недостатності ($\chi^2=13,1$; $p<0,05$), кількість балів за шкалою АРАСНЕ II більше 11,1 після застосування діапевтичних втручань ($\chi^2=18,0$; $p<0,05$), висока активність панкреатичних ферментів у вмісті патологічних вогнищ ($\chi^2=9,4$; $p<0,05$), субтотальне та тотальне ураження підшлункової залози ($\chi^2=11,2$; $p<0,05$).

12. Впроваджена покрокова тактика хірургічного лікування, що включає застосування запропонованих прогностичних та діагностичних критеріїв перебігу захворювання, проведення відповідного обсягу консервативної терапії, корекції порушень бар'єрної функції кишечника, послідовне використання розроблених транскутанних, ехо-контрольованих відео-ендоскопічних та комбінованих мініінвазивних втручань, дозволила суттєво покращити результати хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит: кількість «широких» лапаротомій вдалося зменшити з 76,15 % до 15,87 % ($p<0,05$); частоту ускладнень вдалося знизити в 2,26 рази ($p<0,05$); післяопераційна летальність в основній групі хворих становила 3,53 % проти 18,28 % – у групі порівняння ($p<0,05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Evolving treatment of necrotizing pancreatitis / A. Roch, T. Maatman, R. Carr [et al] // *Am. J. Surg.* – 2018. – Vol. 215(3). – P. 526 - 529.
2. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis / J. A. Greenberg, J. Hsu, Bawazeer M. [et al.] // *Can. J. Surg.* – 2016. – Vol. 59. – P. 128 - 140.
3. Managing Infected Pancreatic Necrosis /J. Thomson, S. Van Dijk, M. Brand, H. Van Santvoort, M. Besselink // *Chirurgia (Bucur).* – 2018. – Vol. 113(3). – P. 291 - 299.
4. Усенко О. Ю. Перспективи розвитку хірургії в Україні / О. Ю. Усенко І // Буковинський хірургічний форум : Матеріали наук. -практ. конф. (Чернівці, 28-29 вер. 2017 р. - Чернівці, 2017. - С. 46 - 47.
5. The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis / S. G. Krishna, A. K. Kamboj, P. A. Hart, A. Hinton, D. L. Conwell // *Pancreas.* – 2017. – Vol. 46. – P. 482 - 488.
6. Predictors of In-Hospital Mortality in Acute Pancreatitis / D. Mossad, B. Dinh, R. Markert, M. Musleh, S. Agrawal // *JOP. J Pancreas (Online).* - 2017. – Vol. 18. – P. 465 - 469.
7. Management of acute pancreatitis in Japan: Analysis of nationwide epidemiological survey / S. Hamada, A. Masamune, T. Shimosegawa // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 6335 - 6344.
8. Кебкало А. Б. Ретроспективний аналіз захворюваності, ускладнень, лікування хворих на некротичний панкреатит / А. Б. Кебкало // Харківська хірургічна школа. – 2013. – Т. 58. - № 1. – С. 139 – 143.
9. Федорків М. Б. Аналіз смертності у хворих з гострим панкреатитом / М. Б. Федорків // *Шпитальна хірургія.* – 2014. – Т. 66. - № 2. – С. 66 – 69.

10. Аблаев Э. Э. Результаты лечения больных по поводу некротического панкреатита / Э. Э. Аблаев // Клінічна хірургія. – 2013. – № 12. – С. 18 – 21.
11. Андрющенко Д. В. Острый панкреатит: приоритетные составляющие комплексного хирургического лечения с позиций современных научных исследований / Д. В. Андрющенко, В. А. Маглеваний, В. П. Андрющенко // Международный научно-практический журнал Хирургия Восточная Европа. - 2013. - №2 (06). - С. 120 - 126.
12. Васильев А. А. Раннее прогнозирование тяжелого острого панкреатита / А. А. Васильев // Український журнал хірургії. – 2014. – № 1. – С. 39 – 43.
13. Велигоцкий Н. Н. Современные подходы к лечению острого деструктивного панкреатита / Н. Н. Велигоцкий, А. Н. Велигоцкий // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 1. – С. 67 – 70.
14. Berg R. D. Bacterial translocation from gastrointestinal tract / R. D. Berg // Adv. Exp. Med. Biol. – 1999. – Vol. 473. – P. 11 – 30.
15. Винник Ю. С. Риск развития осложнений при остром алкоголь-ассоциированном панкреатите / Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская, Д. А. Антюфьева // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20. - № 4. – С. 38 – 41. 360
16. Андрющенко В. П. Мультидисциплінарний принцип сучасної хірургічної тактики в лікуванні хворих на гострий ускладнений панкреатит / В. П. Андрющенко, Д. В. Андрющенко // XXIII з'їзд хірургів України, збірник наукових робіт. - 2015. - С. 616 - 617
17. Велигоцкий Н. Н. Дифференцированный подход к выбору оперативных вмешательств при тяжелых формах острого панкреатита / Н. Н. Велигоцкий, С. Э. Арутюнов, А. В. Козаченко [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 2. – С. 56 – 58.
18. Воробей А. В. Аррозивно-геморагические осложнения острого некротизирующего панкреатита / А. В. Воробей, В. Н. Лурье, А. Н. Шулейко

// Актуальные проблемы хирургической гепатологии: материалы конгресса 18-20 сентября 2013 г. – Донецк, 2013. – С. 157 – 158.

19. Гринчук Ф. В. Лікувальна тактика у хворих на поєднану патологію в невідкладній абдомінальній хірургії / Ф. В. Гринчук // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19. - № 3. – С. 31 – 33.

20. Кондратенко П. Г. Острый панкреатит: концептуальные вопросы диагностики и тактики лечения / П. Г. Кондратенко, М. В. Конькова // Укр. журнал хірургії. – 2009. – № 1. – С. 68 – 76.

21. Yadav D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A. B. Zowenfels // Gastroenterol. – 2013. – Vol. 144. - № 6. – P. 1252 – 61.

22. Acute pancreatitis. Evidence-based practice guidelines / I. Hritz, L. Czakó, Z. Dubravcsik [et al.] // Orv Hetil. – 2015. – Vol. 156 (7). – P. 244 – 261.

23. Дацюк О. І. Особливості інфузійної терапії у хворих з тяжким гострим панкреатитом / О. І. Пацюк, В. О. Шапринський, І. П. Шлапак // Клін. хірургія. – 2013. – № 9. – С. 22 – 25.

24. До питання хірургічного лікування гнійно-некротичних ускладнень гострого панкреатиту / О. Є. Каніковський, О. А. Жупанов, В. В. Мосьондз [та ін.] // Український журнал хірургії. – 2011. – № 2. – С. 116 – 119.

25. Кагліченко В. В. Диференційоване застосування плазмафереза, в комплексній інтенсивній терапії гострого панкреатита: автореф. дис. . . на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. : спец. 14. 01. 30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» / В. В. Кагліченко. – К. 2012. – 19 с.

26. Максим'юк В. В. Нові підходи до оптимізації діагностики гострого панкреатиту / В. В. Максим'юк, І. Ю. Полянський, Ф. В. Гринчук // Український журнал хірургії. – 2011. – № 3. – С. 225 – 227.

27. A double-blind, randomized, controlled study to explore the efficacy of rFVIIa on intraoperative blood loss and mortality in patients with severe acute

pancreatitis / J. Lu, L. M. Liao, Y. X. Geng [et al.] // *Thromb. Res.* – 2014. – Vol. 133. – P. 574-578.

28. Severe acute pancreatitis prognosis and treatment implications / J. E. Anaya-Ayala, Porres-Aguilar, C. F. Mora-Loya [et al.] // *Rev. Gastroenterolog. Mex.* – 2008. – Vol. 73. - №. 1. – P. 40 – 46.

29. Дронов О. І. Гострий панкреатит: визначення, принципи діагностики та лікування / О. І. Дронов, І. О. Ковальська // *Здоров'я України.* – 2010. – № 10. – С. 28 – 30. 364

30. Копчак В. М. Гострий некротичний панкреатит: сучасні підходи до хірургічного лікування / В. М. Копчак, І. В. Хомяк, К. В. Копчак // *Харківська хірургічна школа.* – 2008. – № 2. – С. 109 – 111.

31. Криворучко И. А. Использование чрезкожных пункционно-дренирующих вмешательств при лечении послеоперационных осложнений в неотложной абдоминальной хирургии / И. А. Криворучко, С. Н. Балака, М. С. Повеличенко // *Клін. хірургія.* – 2013. – № 4. – С. 32 – 33.

32. Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis a randomized trial / O. J. Bakker, H. C. Santvoort, S. Brunschot // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307. - № 10. – P. 1053 – 1061.

33. Dutch Pancreatitis Study Group. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome / H. C. va Santvoort, O. J. Bakker, T. L. Bollen [et al.] // *Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 141. - №4. – P. 1254 – 1263.

34. Безродний Б. Г. Хірургічне лікування захворювання підшлункової залози / Б. Г. Безродний, В. М. Короткий, І. В. Колосова. - К. , 2011. – 252 с.

35. Велигоцький М. М. Питання класифікації і лікувально-діагностичної тактики при гострому панкреатиті / М. М. Велигоцький, О. М. Велигоцький // *Практична медицина.* – 2014. – Т. XVI. - № 4. – С. 17 – 21.

36. Класифікація гострого панкреатиту: перегляд інтернаціональним консенсусом у 2012 р. класифікації, прийнятої в Атланті / І. А. Криворучко, В. М. Копчак, О. Ю. Усенко [та ін.] // Клін. хірургія. – 2014. – № 9. – С. 19 – 24.
37. Сипливий В. О. Діагностичні критерії тяжких форм гострого панкреатиту та прогнозування його перебігу / В. О. Сипливий, В. І. Робак, К. В. Конь // Клін. хірургія. – 2013. – № 4, додаток. – С. 53.
38. Скиба В. В. Нерешенные тактические и технические проблемы хирургического лечения острого деструктивного панкреатита / В. В. Скиба, С. Е. Бондарев, А. Б. Токунов // XXIII з'їзд хірургів України (Київ): зб. наук. робіт. – К. 2015. – С. 185 – 186. 382
39. American Gastroenterological Association Institute. Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis / S. S. Vege, M. J. Di Magno, C. E. Forsmark, M. Martel, A. N. Barkun // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 154. – P. 1103 - 1139.
40. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small, bowel rather than from colon / S. Tsziz [et al.] // Am. J Surg. – 2010. – Vol. 200. - №1. – P. 111.
41. Bakker J. Treatment options for acute pancreatitis / J. Bakker, Y. Issa, H. C. van Santvoort // Natur. Rev. Gastroenterol. Hepatol. . – 2014. – Vol. 11. – P. 462 – 469.
42. Banks P. A. Acute pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012 revision of Atlanta classification end definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis // Gut. – 2013. – Vol. 62. - № 91. – P. 102 – 111.
43. Besselink M. G. Timing and impact of infections in acute pancreatitis // M. G. Besselink, van H. C Santvoort, M. A. Boermeester // Br. J. Surg. – 2009. – Vol. 96. – P. 267 – 273.

44. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis / R. Pezzilli, A. Zerbi, D. Campra [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2015. – Vol. 47 (7) . – P. 532 - 543.
45. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E. P. Dellinger, C. E. Forsmark, P. Layer [et al.] // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 256. – P. 875-880.
46. Differential roles of inflammatory cells in pancreatitis / J. Mayerle, A. Dummer, M. Sendler [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – Vol. 27, Suppl 2. – P. 47-51.
47. Forsmark C. E. Prediction and management of severe acute pancreatitis / C. E. Forsmark, T. B. Gardner. – Springer, 2015 . – 236 P.
48. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis / A. Habtezion // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 31. – P. 395-399.
49. Huber W. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Current Recommendations / W. Huber, R. M. Schmid // *Internist (Berl.)*. – 2011. – Vol. 52. - №7. – P. 283-330, 832.
50. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis Guidelines / M. Besselink, H. van Santvoort, M. Freeman [et al.] // *Pancreatology.* – 2013. – Vol. 13 (4 Suppl 2). – P. e1 – 15.
51. Ince A. T. Pathophysiology, classification and available guidelines of acute pancreatitis / A. T. Ince, B. Baysal, J. Turk // *Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 25(4). – P. 351 – 357.
52. Intraacinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis / R. Dawra, R. P. Sah, V. Dudeja [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011 . – Vol. 141 . – P. 2210 – 2217.
53. Masahiko H. The role of trypsin, trypsin-inhibitor and trypsin receptor in the onset and aggravation of pancreatitis / H. Masahiko, O. Masaki, B. Hideo // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 41. - № 9. – P. 832 – 836.
54. Acute pancreatitis associated with molecular therapies a retrospective review of the clinico-radiological feature, management and outcome / S. H.

Tirumani, J. P. Jagannathan, A. B. Shinagare [et al.] // *Pancreatolog.* – 2013. – Vol. 13, N. 5. – P. 461 – 467.

55. Pathophysiological mechanisms of acute pancreatitis define inflammatory markers of clinical prognosis / G. A. Minkov, K. S. Halacheva, Y. P. Yovtchev, M. V. Gulubova // *Pancreas.* – 2015. – Vol. 44 (5). – P. 713-717.

56. Pezzilli R. Immunological Aspect of Acute Respiratory Distress Syndrom in acute Pancreatitis / R. Pezzilli // *Immuno-Gastroenterol.* . – 2013. – Vol. 2, Issue 2. – P. 104 – 108.

57. Reply to letters, guidelines: acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. M. Dewitt [et al.] // *Am J Gastroenterol.* - 2014 . – Vol. 109 (3) . – P. 444.

58. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis / W. Halangk, M. M. Lerch, B. Brandt-Nedelev [et al.] // *J Clin Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 773 – 781.

59. Singh P. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding / P. Singh, P. K. Garg // *Indian J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 35. – P. 153-166.

60. Suzuki M. Acute pancreatitis in children and adolescent / M. Suzuki, J. K. Sai, T. Shimizu // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2014. – Vol. 5. - № 4. – P. 416 – 426. 400

61. Treatment with Evasin-3 abrogates neutrophil-mediated inflammation in mouse acute pancreatitis / F. Montecucco, F. Mach, S. Lenglet [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 44. – P. 940 – 950.

62. Zebrafish as a model for the study of neutrophil biology / K. M. Henry, C. A. Loynes, M. K. Whyte [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 2013. – Vol. 94. – P. 633 – 642.

63. Acute pancreatitis with organ dysfunction associates with abnormal blood lymphocyte signaling: controlled laboratory study / J. Oiva, H. Mustonen, M. L. Kylänpää [et al.] // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14. – R207.

64. Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis / E. Akbal, S. Demirci, E. Koçak [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2013. – Vol. 24. – P. 243-246.
65. Association of matrix metalloproteinases -7, -8 and -9 and TIMP-1 with disease severity in acute pancreatitis. A cohort study / E. Nukarinen, O. Lindström, K. Kuuliala [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – e0161480.
66. Association of plasma aldosterone with left ventricular mass in hypertension: interaction with plasma fibrinogen levels / C. Catena, G. L. Colussi, M. Valeri, L. A. Sechi // *Am. J. Hypertens*. – 2013. – Vol. 26. – P. 111 -117.
67. Causes and consequences of coagulation activation in sepsis: an evolutionary medicine perspective / M. M. Fiusa, M. A. Carvalho-Filho, J. M. Annichino Bizzacchi, E. V. De Paula. // *BMC Med*. – 2015. – Vol. 13. – 105.
68. Clinical aspects of the haemostasis – inflammation interface / A. Z. Galal, S. A. Shoeib, H. S. El Barbary, W. R. Abu-Sabala // *Menoufia Medical Journal*. – 2015. – Vol. 28. – P. 282-288.
69. de Stoppelaar S. F. The role of platelets in sepsis / S. F. de Stoppelaar, C. van't Veer, T. van der Poll // *Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 112. – P. 666-677.
70. Double filtration plasmapheresis in the treatment of pancreatitis due to severe hypertriglyceridemia / G. I. Carrillo, P. Demelo-Rodriguez, M. L. Rodríguez Ferrero, F. Anaya // *J Clin Lipidol* . – 2015. – Vol. 9(5). – P. 698 – 702.
71. Babu B. I. Functional protein C levels during the early phase of clinical acute pancreatitis / B. I. Babu, A. K. Siriwardena // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39. – P. 1077-1081 .
72. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock / J. F. BermejoMartin, E. Tamayo, G. Ruiz [et al.] // *Crit. Care*. – 2014. – Vol. 18. – 407.
73. Dupuis C. S. Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications / Casolyn S. Dupuis, Veronica Baptista, Giles Whalen [et al.] // *Gastrointest. Intervent*. – 2013. – Vol. 2, Issue 2. – P. 36 – 46.

74. Hashimoto D. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells / D. Hashimoto, M. Ohmuraya, M. Hirota // *J. Cell Biol.* – 2008. – Vol. 181. – P. 1065 – 1072.
75. Efficacy of resistin and leptin in predicting persistent organ failure in patients with acute pancreatitis / P. Yu, S. Wang, Z. Qiu [et al.] // *Pancreatology.* – 2016. – Vol. 16. – P. 952-957.
76. Endoplasmic reticulum stress is activated in acute pancreatitis / J. S. Wu, W. M. Li, Y. N. Chen [et al.] // *J. Dig. Dis.* – 2016. – Vol. 17. – P. 295-303.
77. Akt is essential to induce NADPH-dependent NETosis and to switch the neutrophil death to apoptosis / D. N. Douda, L. Yip, M. A. Khan [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 123. – P. 597 – 600.
78. Hegyi P. L-arginine induced experimental pancreatitis / P. Hegyi, J. Pakonczad, R. Sarietal // *World J. Gastroenterology.* - 2004. – Vol. 10. - P. 2003 - 2009.
79. Fournier B. M. The role of neutrophils during intestinal inflammation / B. M. Fournier, C. A. Parkos // *Mucosal Immunol.* – 2012. – Vol. 5. – P. 354 – 366.
80. Lin Z. Q Human leukocyte antigen-DR-expression of peripheral monocytes may be early marker for secondary infection in severe acute pancreatitis / Z. Q. Lin, J. Guo, Q. Xia // *Hepatogastroenterol.* – 2013. – Vol. 60. - №. 128. – P. 1896 – 1902.
81. Malmstrom M. L. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis inflammatory response in acute pancreatitis / M. L. Malmstrom, M. B. Hansen, A. M. Andersen // *Pancreas.* – 2012. – Vol. 41. – P. 271 – 277.
82. Criddle D. N. Reactive oxygen species, Ca(2+) stores and acute pancreatitis; a step closer to therapy? / D. N. Criddle // *Cell Calcium.* – 2016. – Vol. 60. – P. 180-189.
83. Evaluation of oxidant/anti-oxidants status in patients with mild acute pancreatitis / H. Baser, U. Can, D. Karasoy [et al.] // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 2016. – Vol. 79. – P. 23-28.

84. Hegyi P. The role of nitric oxide in the physiology and pathophysiology of the exocrine pancreas / P. Hegyi, Z. Rakonczay Jr. // *Antioxid. Redox Signal.* 2011. – Vol. 15. – P. 2723-2741 .
85. Improved autophagic flux is correlated with mTOR activation in the later recovery stage of experimental acute pancreatitis / Y. Y Hu. , C. H. Zhou, W. H. Dou [et al.] // *Pancreatology.* – 2015. – Vol. 15. – P. 470-477.
86. Бондаренко М. М. Діагностична цінність маркерів гострофазного запалення для прогнозування перебігу гострого панкреатиту / М. М. Бондаренко, С. І. Бараник, Г. О. Родинська // *Харківська хірургічна школа.* – 2009. – № 3. – С. 23 – 25.
87. Лобенко О. А. NO-опосередковані механізми розвитку експериментального панкреатиту / О. А. Лобенко, В. М. Демидов, С. М. Демидов // *Журн. АМН України,* 2002. -т. 8. -№2. - С. 385-393.
88. Cell death and DAMPs in acute pancreatitis / R. Kang, M . T. Lotze, H. J. Zeh [et al.] // *Mol. Med.* – 2014. – Vol. 20. – P. 466-477.
89. Enhancement of ICAM-1 via the JAK2/STAT3 signaling pathway in a rat model of severe acute pancreatitis-associated lung injury / X. Han, Y. Wang, H. Chen [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol. 11. – P. 788-796.
90. Harcket T. Antioxidant therapy in acute pancreatitis experimental and clinical evidence / T. Hackert, J. Werner // *Antioxid Redox Signal.* – 2011. – Vol. 15. – P. 2767 – 2777. 395
91. Presence of SPINK-1variant alter the course of chronic pancreatitis / B. Sandhu, P. Vitazka, A. Ferreira-Gonzalez [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 26. - № 6. – P. 965 – 969. 399
92. Remote effect of kidney ischemia-reperfusion injury on pancreas: role of oxidative stress and mitochondrial apoptosis / N. M. Abogresha, S. M. Greish, E. Z. Abdelaziz, W. F. Khalil // *Arch. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 12. – P. 252- 262.
93. Yang Z. W. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis / Z. W. Yang , X. X. Meng , P. Xu // *J. Cell. Mol. Med.* - 2015. – Vol. 19, N 11 . – 2513-2520

94. Zaheer A. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: updates in imaging terminology and guidelines / A. Zaheer, V. K. Singh, R. O. Qureshi, E. K. Fishman // *Abdom Imaging*. – 2013. – Vol. 38(1). – P. 125 - 136.
95. Thoeni R. F. The Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis its Importance for the Radiologist and its Effect on Treatment / R. F. Thoeni // *Radiology*. – 2012. – Vol. 262. - № 3. – P. 751 -764.
96. Rosenberg A. Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management / A. Rosenberg, E. A. Steensma, L. M. Napolitano // *Surg Infect (Larchmt)*. – 2015. – Vol. 16 (1). – P. 1 -13.
97. Petrov M. S. Classification of the Severity of Acute Pancreatitis: How Many Categories Make Sense / M. S. Petrov, A. Widsor // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 74 – 76.
98. Necrotizing pancreatitis: a review of multidisciplinary management / A. Sabo, N. Goussous, N. Sardana [et al.] // *JOP* . – 2015. – Vol. 16 (2). – P. 125-135.
99. Minimally invasive intervention for infected necrosis in acute pancreatitis / R. A. Hollemans, S. van Brunschot, O. J. Bakker [et al.] // *Expert Rev Med Devices*. – 2014. – Vol. 11 (6). – P. 637-648.
100. Bollen T. L. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis / T. L. Bollen, VK Singh, R Mauer // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. - № 4. – P. 612 – 619.
101. Bollen T. L. Imaging of acute pancreatitis update of the revised Atlanta classification / T. L. Bollen // *Radiol. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 50. – P. 429 – 445.
102. Freeman ML International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Intervention for necrotizing pancreatitis summary multidisciplinary consensus conference / ML Freeman, J. Werner, HC van Santvoort HC // *Pancreas*. – 2012. – Vol. 41 . - № 8. – P. 1176 – 1194.

103. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview / G. Kokosis, A. Perez, T. N. Pappas // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20(43). – P. 16106 – 16112.

104. Андрющенко Д. В. Реалізація концепції хірургії «швидкого шляху» в лікуванні хворих з приводу гострого панкреатиту / Д. В. Андрющенко // *Клін. хірургія.* - 2014. - №9. - С. 25-27.

105. Власов А. П. Оптимизация консервативного компонента в терапии панкреонекроза / А. П. Власов // *Актуальные проблемы хирургической гепатологии: материалы конгресса 18-20 сентября 2013 г.* – Донецк, 2013. – С. 157.

106. Годлевський А. І. Оптимізація лікувально-діагностичних та тактичних принципів курації гострого панкреатиту біліарної етіології у хворих з цукровим діабетом / А. І. Годлевський, С. І. Саволук, Я. В. Томашевський // *Вісник Вінницького національного медичного університету.* – 2014. – Т. 18, Ч. 2. – С. 210-214.

107. Дронов А. И. Особенности патогенетического похода к лечению острого некротического панкреатита / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, В. Ю. Уваров // *Український журнал хірургії.* – 2013. – Т. 22. - № 3. – С. 145 – 149.

108. Еферентна терапія у комплексному лікуванні важкого перебігу гострого панкреатиту / Г. В. Буренко, М. М. Стець, І. М. Молнар [та ін.] // *Acta Medica Leopoliensia.* - 2011. – XVII. - №2. – С. 72 - 75.

109. The new revised classification of acute pancreatitis 2012 / M. G. Sarr, P. A. Banks, T. L. Bollen [et al.] // *Surg Clin North Am.* – 2013 . – Vol. 93. – P. 549- 562.

110. Кондратенко П. Г. Хирургическая тактика при остром некротическом панкреатите / П. Г. Кондратенко, М. В. Конькова, А. А. Васильев // *Український журнал хірургії.* – 2013. – Т. 22. - № 3. – С. 150 – 155.

111. Запорожченко Б. С. Аспекти комплексної терапії гострого деструктивного панкреатиту/ Б. С. Запорожченко, О. Б. Зубков, П. Т. Муравйов // *Харківська хірургічна школа.* – 2011. – № 3. – С. 63 – 64.

112. Криворучко І. А. Строки виконання хірургічного втручання у хворих на гострий некротичний панкреатит, ускладнений вторинною панкреатичною інфекцією / І. А. Криворучко, В. В. Бойко, С. А. Андреещев // Клін. хірургія. – 2011. – № 7. – С. 33 – 41 .

113. Buter A. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis / A. Buter, C. Imrie, C. Carter, S. Evans, C. McKay // Br. J. Surg. – 2002. – Vol. 89. – P. 298 – 302.

114. Johnson C. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis / C. Johnson, M. Abu-Hilal // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1340 – 1344.

115. Mofidi R. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis / R. Mofidi, M. Duff, S. Wigmore [et al.] // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93. – P. 738 – 744.

116. Singh V. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis/ V. Singh, B. Wu, T. Bollen [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 7. – P. 1247 – 1251.

117. Андрющенко В. П. Малоинвазивные интервенционные технологии в оценке тяжести клинического течения острого некротического панкреатита / В. П. Андрющенко, Л. Н. Когут // Український журнал хірургії. – 2013. – Т. 22. - № 3. – С. 140 – 144.

118. Буренко Г. В. Труднощі діагностики атипичного перебігу гострого панкреатиту у хворих похилого віку / Г. В. Буренко, М. М. Стець, В. Р. Антонів // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 3. – С. 133-134.

119. Воронов А. Н. Диагностика и лечение инфицированного панкреонекроза / А. Н. Воронов // Український журнал хірургії. – 2011. – № 3. – С. 219 – 224.

120. Запорожченко Б. С. Комплексна терапія септичних ускладнень гострого деструктивного панкреатиту / Б. С. Запорожченко, Г. Ю. Коритна, О. Б. Зубков // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 3. – С. 63 – 64.

121. Козаченко А. В. Острый панкреатит / А. В. Козаченко // Медицина невідкладних станів. – 2011. – № 5. – С. 149 – 155.
122. Копчак В. М. Сучасна тактика хірургічного лікування тяжких форм гострого панкреатиту / В. М. Копчак // Клін. хірургія. – 2011. – № 5. – С. 17 – 19.
123. Хомяк І. В. Диференційоване етапне хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту: автореф. дис... на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14. 01. 03 «Хірургія» / І. В. Хомяк ; [Нац. інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова]. — Київ, 2010. — 41 с.
124. Хомяк І. В. Індивідуалізована хірургічна тактика в лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатит / І. В. Хомяк // Український журнал хірургії. – 2009. – №1. – С. 129 – 133.
125. Черний В. І. Применение мультимодальной анальгезии с использованием акупана, дексалгина и налбуфина в послеоперационном периоде / В. І. Черний, Г. И. Ермилова, А. А. Егоров // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – № 3. – С. 64 – 66.
126. Щепотин И. Б. Перспективы использования мультимодальной программы Fasttrack surgery в хирургическом лечении опухолей брюшной полости / И. Б. Щепотин, Е. А. Колесник, А. В. Лукашенко [и др.] // Клиническая онкология. – 2012. – № 5. – С. 22 – 32.
127. Шідловський В. О. Рання діагностика тяжкості клінічного перебігу гострого панкреатиту / В. О. Шідловський, А. В. Чономидз, В. В. Буката // Шпитальна хірургія. – 2014. – Т. 65. - № 1. – С. 95 – 97.
128. Шейко В. Д. Оцінка ефективності загальноклінічних обстежень у ранній діагностиці гострого панкреатиту / В. Д. Шейко, О. О. Кизименко, С. П. Кравченко // Український журнал хірургії. – 2013. – Т. 21. - № 2. – С. 106 – 111.

129. Шевчук І. М. Особливості лікування гострого панкреатиту у осіб похилого та старечого віку / І. М. Шевчук, Р. Т. Кузенко // Клін. хірургія. – 2013. – № 11. – С. 27 – 30.

130. Андрющенко Д. В. Значение цитологических и РН-метрических исследований панкреатогенных жидкостных скоплений в оценке тяжести клинического течения острого панкреатита / Д. В. Андрющенко // Астраханский медицинский журнал. - 2014. - Т. 9. - №3. - С. 103-109.

131. Ганжий В. В. Диагностика некротической формы острого панкреатита в первые трое суток после госпитализации пациентов / В. В. Ганжий, И. П. Колесник, И. С. Матюшкин // Клін. хірургія. – 2012. – № 10. – С. 19 – 22.

132. Гомоляко І. В. Індекс пошкодження системи нейтрофілів як фактор прогнозу хірургічних ускладнень / І. В. Гомоляко, К. П. Тумасова, Н. Є Ключкова // Клін. хірургія. – 2013. – № 4. – С. 11 – 12.

133. Dutch Pancreatitis Study Group Treatment of necrotizing pancreatitis/ Svan Brunshot, O. J. Bakker, M. G. Besselink [et al.] // Clin Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 10. - №. 11. – P. 1190 – 1201.

134. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidencebased approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis / J. Schwartz, J. L. Winters, A. Padmanabhan [et al.] // J Clin Apher. – 2013. – Vol. 28(3). – P. 145-284.

135. Comparison of BISAP, RANSON's, APACHE-II and CTSI Scores in Predict Organ Failure Complications and Mortality in Acute Pancreatitis / J. Papachinson, V. Muddana, D. Yadav [et al.] // Am. J. Gastroeter. – 2010. – Vol. 105. – P. 435 – 441.

136. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis / H. C. van Santvoort , M. G. Besselink , O. J. Bakker [et al.] // New Engl J Med. – 2013. – Vol. 362. – P. 1491 – 1502 .

137. Early prediction of persistent organ failure by soluble CD73 in patients with acute pancreatitis / M. Maksimow, L. Kyhala, A. Nieminen [et al.] // *Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 42. – P. 2556 – 2564.

138. Hamada T. Continuous regional arterial infusion for acute pancreatitis a propensity score analysis using a nationwide administrative database / T. Hamada, H. Yasunaga, Y. Nakai [et al.] // *Crite Care.* – 2013. – Vol. 17. – P. 214 – 217.

139. Hut'an M. J. How long to wait with operations for necrotizing pancreatitis? / M. J. Hut'an, Y. Rashid, S. Novok // *Artic. Slovak Rozhl Chir.* – 2010. – V 89. - №8. – P. 513 – 517.

140. Interventions for necrotizing pancreatitis: an overview of current approaches / G. Trikudanathan, M. Arain, R. Attam, M. L. Freeman // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol. 7(5). – P. 463 – 475.

141. Газдюк П. В. Діагностика гнійно-некротичних ускладнень псевдокіст підшлункової залози / П. В. Газдюк // *Клін. хірургія.* – 2009. – № 9. – С. 18 – 20.

142. Гематологічні індекси в діагностиці інфікованого панкреонекрозу / В. О. Сипливий, В. І. Робак, К. В. Конь [та ін.] // *Медичні перспективи.* – 2012. – Т. XXII. - №1. – С. 81 – 83.

143. Гринь В. К. Методы диагностики и прогнозирование внутрибрюшных осложнений / В. К. Гринь, О. И. Миминошвили, С. В. Ярощак // *Клін. хірургія .* – 2013. – № 4. – С. 16.

144. Джансиз И. Н. Ферментативный перитонит у больных с острым асептическим небилиарным некротическим панкреатитом / И. Н. Джансиз, С. А. Крючина // *Український журнал хірургії.* – 2013. – Т. 23. - № 4. – С. 91 – 95.

145. Дзюбановський І. Я. Гострий поширений перитоніт. Лапаростомія чи програмована лапаротомія? / І. Я. Дзюбановський, В. В. Бенедикт // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* – 2014. – Т. 13. - № 1. – С. 53 – 55.

146. Дронов О. І. Діагностика гнійно-септичних ускладнень панкреатичного некрозу / О. І. Дронов, І. О. Ковальська, В. Ю. Уваров // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 3. – С. 109 – 110.

147. Кондратенко П. Г. Выбор способа и объема оперативного пособия в зависимости от распространенности острого небилиарного инфицированного некротического панкреатита / П. Г. Кондратенко, И. В. Ширшов // Український журнал хірургії. – 2013. – Т. 22. - № 3. – С. 84 – 90.

148. Криворучко И. А. Сравнительные аспекты хирургического лечения больных острым панкреатитом, осложненным вторичной панкреатической инфекцией / И. А. Криворучко, С. Н. Тесленко // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2. 1. – С. 127 – 129.

149. Матвійчук Б. О. Мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування псевдикісти підшлункової залози, ускладненої кровотечею / Б. О. Матвійчук, О. І. Кушнірук, М. Р. Бубняк // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 3. – С. 141 – 144.

150. Міщенко В. В. Тактичні підходи до лікування гострого інфікованого некротичного панкреатиту / В. В. Міщенко, Б. М. Даценко, Р. Ю. Вододюк // Український журнал хірургії. – 2013. – Т. 22. - № 3. – С. 46 – 49.

151. Timing of Intervention in Necrotizing Pancreatitis / Q. Guo, A. Li, Q. Xia [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery . – 2014. – Vol. 18 . – P. 1770 – 1776.

152. Glisic T. [Organ Failure Score in estimation of most severe forms of acute pancreatitis] / T. Glisic, A. Sijacki, V. Vuković [et al.] // Bernard. Srp. Arh. Celok. Lek. – 2009. – Vol. 137. - P. 166 – 170.

153. Dambrauskas Z. Value of the different prognostic systems and biological markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis / Z. Dambrauskas, A. Gulbinas, J. Pundzius, G. Barauskas // Scand. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45. P. 959 – 970.

154. Mason J. The performance of organ dysfunction scores for the early prediction and management of severity in acute pancreatitis: an exploratory phase diagnostic study / J. Mason, B. Babu, A. Bagul, A. Siriwardena // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39. – P. 1104 – 1108.

155. Thandassery R. Dynamic nature of organ failure in severe acute pancreatitis: the impact of persistent and deteriorating organ failure / R. Thandassery, T. Yadav, U. Dutta U [et al.] // *HPB*. – 2013. – Vol. 15. – P. 523 – 528.

156. Acute necrotizing pancreatitis: Surgical indications and technical procedures / J. M. Aranda-Narváez, A. J. González-Sánchez, M. C. Montiel-Casado // *World J. Clin. Cases*. – 2014. – Vol. 2 (12). – P. 840-845. 165

157. Can soluble CD73 predict the persistent organ failure in patients with acute pancreatitis / L. Jiang, S. Jiang, Y. Ma [et al.] // *Crit Care Med*. - 2015 . – Vol. 43. – P. 35 – 36.

158. Lankisch P. G. Treatment of Acute Pancreatitis: An Attempted Historical Review / P. G. Lankisch // *Pancreatology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 134 – 141.

159. Lippil G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis:in search of the Holy Grail / G. Lippil , M. Valentino , G. Cervellin // *Crit Rev Clin Lab Sci*. – 2012. – Vol. 49. – P. 18 – 31.

160. Munsell M. A. Acute pancreatitis / M. A. Munsell, J. M. Buscaglia // *J. Hosp Med*. – 2010. – Vol. 5. – P. 241 – 250.

161. Купко Н. Гострий панкреатит: діагностика та лікування. Рекомендації Американської колегії гастроентерологів (липень 2013) / Н. Купко // *Гастроентерологія*. – 2015. – № 6. – С. 24 – 27.

162. Лечебно-диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите / Н. Н. Велигоцкий, А. Н. Велигоцкий, С. Э. Арутюнов [и др.] // *Медичні перспективи*. – 2012. – Т. XXII. - №1. – С. 46 – 48.

163. Литвин А. А. Современные тенденции в хирургическом лечении острого некротизирующего панкреатита и инфицированного панкреонекроза

/ А. А. Литвин, В. М. Хома // Вести клубу панкреатологов. – 2012. – № 15. – С. 31 – 35.

164. Литвиненко О. М. Альтернативний метод прогнозування гострого панкреатиту / О. М. Литвиненко, И. В. Гомоляко, А. С. Калюжна // Клін. хірургія. – 2013. – № 4. – С. 28 – 31 .

165. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems / A. Reintam Blaser, M. Malbrain, J. Starkopf [et al.] // Intensive Care Med. – 2012. – Vol. 38. – P. 384 - 394.

166. Лупальцов В. И. Лечебная тактика при остром послеоперационном панкреатите / В. И. Лупальцов // Клін. хірургія. – 2013. – № 4. – С. 37.

167. Лященко П. В. Лікування хворих на абдомінальний сепсис / П. В. Лященко // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 88 – 89.

168. Мішалов В. Г. Аналіз ефективності діагностики та лікування хворих на гострий панкреатит / В. Г. Мішалов, А. О. Бурка, В. В. Храпач // Клін. хірургія. – 2009. – № 7 – 8. – С. 91 – 93.

169. Мішалов В. Г. Аналіз результатів лікування пацієнтів з гострим панкреатитом / В. Г. Мішалов, Р. М. Матвєєв // XX з'їзд хірургів України: зб. наук. робіт. – К., 2015. – С. 689 – 670.

170. Ничитайло М. Ю. Хірургічне лікування хворих на гострий панкреатит на підставі клінічної оцінки сучасних характеристик панкреатичної інфекції / М. Ю. Ничитайло, Д. В. Андрющенко, В. А. Магльований // Методичні рекомендації МОЗ України. - 2015. - 19 с.

171. Нові підходи до лікування гострого деструктивного панкреатиту / І. Ю. Полянський, В. В. Максимюк, О. Г. Харабара [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – Т. 11. - № 1. – 2007. – С. 70 – 72.

172. Нові підходи до оптимізації діагностики гострого панкреатиту / В. В. Максимюк, І. Ю. Полянський, Ф. Р. Гринчук [та ін.] // Український журнал хірургії. – 2011. – № 3. – С. 225 – 227.

173. Общие принципы консервативной терапии острого панкреатита / П. Г. Кондратенко, М. В. Конькова, А. А. Васильев [и др.] // Украинский журнал хирургии. – 2014. – №3-4. – С. 26 – 27.

174. Підгінний Я. М. Стратегія інтенсивної терапії інтраабдомінальної інфекції / Я. М. Підгінний, Б. Я. Підгірна // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 60-62.

175. Поляцко К. Г. Нестандартні ситуації при виконанні пункційно-дренуючих втручань під контролем сонографії в пацієнтів із хірургічною патологією органів черевної порожнини і заочеревинного простору / К. Г. Поляцко // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 99 – 102.

176. Navadgi S. Surgery for Acute Pancreatitis / S. Navadgi, S. Pandanaboyana, J. A. Windsor // Indian J Surg. – 2015. – Vol. 77(5). – P. 446-452

177. Petrov M. S. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patient with acute pancreatitis / M. S. Petrov, S. Shanbahag, M. Chakraborty // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 813 – 820.

178. Lowenwels A. The changing character of acute pancreatitis epidemiology and prognosis / A. Lowenwels, P. Maisonneuve, T. Sullivan // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2009. – Vol. 11. - № 2. – P. 97 – 103. 397

179. Шуляренко В. А. Проблема ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень гострого панкреатиту / В. А. Шуляренко, Я. П. Фелештинський, М. Д. Бондаренко // Клін. хірургія. – 2013. – № 4. – С. 65.

180. Шлапак И. П. Острый панкреатит: ключевые моменты диагностики и лечения / И. П. Шлапак, Д. Л. Мищенко, А. И. Дадюк // Здоровье Украины. – 2011. – № 3. – С. 17 – 19.

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

182. Шапринський В. О. Ефективність антибіотиків в лікуванні панкреонекрозу / В. О. Шапринський, В. В. Петрусенко // Шпитальна хірургія. – 2009. – № 1. – С. 14 – 16.

183. Харабара О. Г. Особливості перебігу та лікування панкреатогенного перитоніту: автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. . мед. наук: спец. 14. 01. 03 «Хірургія» / Харабара О. Г. – Чернівці, 2011. – 17 с.

184. Телемуха С. Б. Сучасний підхід до інфузійної антибіотикотерапії у лікуванні хворих з панкреонекрозом та перитонітом / С. Б. Телемуха // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2014. – Т. 13. - № 1. – С. 56 – 57.

185. Трофимов П. С. Релaparотомія й програмована санація черевної порожнини в лікуванні ранніх післяопераційних ускладнень / П. С. Трофимов, Д. В. Шестопалов, Н. Е. Каракурсаков // Клін. хірургія. – 2014. – № 8. – С. 18 – 20.

186. Уваров В. Ю. Профілактика та лікування ускладненого панкреатиту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14. 01. 03 «Хірургія» / В. Ю. Уваров – К, 2015. – 21 с.

187. Русин В. І. Оцінка важкості гострого панкреатиту / В. І. Русин, С. С. Філіп, С. М. Чобей // Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. “Медицина”. – 2012. – Вип. . № 1 . – С. 118 – 121.

188. Бойко В. В. Хирургическое лечение забрюшинных осложнений панкреонекрозу / В. В. Бойко, Е. Т. Доценко // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 3. – С. 93 – 95.

189. Кондратенко П. Г. Тактика лечения больных с острым небилиарным асептическим некротическим панкреатитом в зависимости от длительности заболевания / П. Г. Кондратенко, И. Н. Джансиз, А. П. Кондратенко // Укр. журнал хірургії. – 2014. – № 2. – С. 36 – 41. 368

190. Криворучко І. А. Хірургічне лікування хворих з приводу абдомінального сепсису / І. А. Криворучко, О. Ю. Усенко, С. А. Андрєщев // Клін. хірургія. – 2014. – № 8. – С. 34 – 38.

191. Міщенко В. В. Підходи до лікування гострого деструктивного панкреатиту / В. В. Міщенко, В. В. Грубник, Р. Ю. Вододюк // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 79 – 81.
192. Antibiosis of Necrotizing Pancreatitis / A. Arlt, W. Erhart, C. Schafmayer [et al.] // *Viszeralmedizin*. – 2014. – Vol. 30(5). – P. 318 – 324.
193. Aysan E. Effectivity of qualitative urinary trypsynogen-2 measurement in the diagnosis of acute pancreatitis a randomized, clinical study / E. Aysan, M. Sevenic, E. Basak // *Acta Chir. Belg.* – 2008. – Vol. 108. - № 6. – P. 696 – 698.
194. Phillip V. Early phase of acute pancreatitis: assessment and management / V. Phillip, J. M. Steiner, A. Algul // *World J. of Gastrointestinal Pathophysiology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 158 – 164.
195. Decisional procalcitonin thresholds are not adapted to elderly patients admitted to the emergency room / C. Chenevier-Gobeaux, E. Trabattoni, M. Roelens [et al.] // *Biomarkers*. - 2012. – Vol. 17. – P. 477 - 481.
196. A procalcitonin - based guideline promotes shorter duration of antibiotic use safely in acute pancreatitis / Y. Cai, J. Ee, Y. X. Liew [et al.] // *J. Infect.* – 2014. – Vol. 69(4). – P. 412-415.
197. Intestinal permeability and systemic endotoxemia in patients with acute pancreatitis / M. Schietroma, B. Pessia, F. Carlei [et al.] // *Ann. Ital. Chir.* // 2016. – Vol. 87. – P. 138-144.
198. Time course of intestinal barrier function injury in a sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis in rat model / H. Y. Liang, T. Chen, T. Wang, [et al.] // *J. Dig. Dis.* – 2014. – Vol. 15. – P. 386 - 393.
199. Zheng Y., Wang Y., Mao E. et al. Gut-derived endotoxin translocation is the main aggravating mechanism of acute severe pancreatitis / Y. Zheng, Y. Wang, E. Mao et al. // *Bioscience Hypotheses*. – 2009. – Vol. 2. – P. 286 – 289.
200. Mayeux P. R. Pathobiology of lipopolysaccharide / P. R. Mayeux // *J. Tox. Envir. Health: Curr. Iss.* – 2007. – Vol. 51. – P. 415 – 435.

201. New Insight in Loss of Gut Barrier during Major Abdominal Surgery / J. P. M. Derikx, D. A. van Waardenburg, G. Thuijls [et al.] // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3. – P. 1 – 7.
202. CD14 controls the LPS-induced endocytosis of toll-like receptor / I. Zanoni, R. Ostuni, L. R. Marek [et al.] // Cell. – 2011. - Vol. 147. - P. 868 – 880.
203. Endotoxin elimination in sepsis: physiology and therapeutic application / K. Buttenschoen, P. Radermacher, H. Bracht // Langenbecks Arch. Surg. – 2010. - Vol. 395. – P. 597 – 605.
204. Lipopolysaccharide needs soluble CD14 to interact with TLR4 in human monocytes depleted of membrane CD14 / C. Moreno, J. Merino, N. Ramírez [et al.] // Microbes and Infection. – 2004. – Vol. 6. – P. 990 – 995.
205. Umemura T. Association between serum soluble CD14 and IL-8 levels and clinical outcome in primary biliary cholangitis / T. Umemura, T. Sekiguchi, S. Joshita [et al.] // Liver Int. – 2017. – Vol. 37. – P. 897 - 905.
206. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection / N. G. Sandler, H. Wand, A. Roque [et al.] // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 203. – P. 780 - 790.
207. Soluble CD14 levels, interleukin 6, and mortality among prevalent hemodialysis patients / D. Raj, J. Carrero, V. Shah [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2009. – Vol. – 54. – P. 1072 - 1080.
208. Soluble CD14 is a nonspecific marker of monocyte activation / C. L. Shive, W. Jiang, D. D. Anthony, M. M. Lederman // AIDS. – 2015. – Vol. 29. – P. 1263 - 1265.
209. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment / A. R. Tenorio, Y. Zheng, R. J. Bosch [et al.] // J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 210. – P. 1248 - 1259.
210. Dynamic modulation of innate immune response by varying dosages of lipopolysaccharide (LPS) in human monocytic cells / M. C. Morris, E. A. Gilliam, J. Button, L. Li // J. Biol. Chem. – 2014. – Vol. 289. – P. 584 - 590.

211. Huet O., Chin-Dusting J. P. Septic shock: desperately seeking treatment / O. Huet, J. P. Chin-Dusting // *Clin. Sci.* – 2011. – Vol. 126. – P. 31 – 39.

212. Maitra U., Gan L., Chang S., Li L. Low-Dose Endotoxin Induces Inflammation by Selectively Removing Nuclear Receptors and Activating CCAAT/Enhancer-Binding Protein / U. Maitra, L. Gan, S. Chang, L. Li // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186. – P. 4467 – 4473.

213. Antoniv T. T., Ivashkiv L. B. Interleukin-10-induced gene expression and suppressive function are selectively modulated by the PI3K-Akt-GSK3 pathway / T. T. Antoniv, L. B. Ivashkiv // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 132. – P. 567 – 577.

214. Morris M., Li L. Molecular Mechanisms and Pathological Consequences of Endotoxin Tolerance and Priming / M. Morris, L. Li // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2011. – Vol. 60. – P. 13 – 18.

215. Rosadini C. V., Kagan J. C. Early innate immune responses to bacterial LPS / C. V. Rosadini, J. C. Kagan // *Curr. Opin. Immunol.* – 2016. – Vol. 44. – P. 14 - 19.

216. Cochet F., Peri F. The Role of Carbohydrates in the Lipopolysaccharide (LPS)/Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Signalling / F. Cochet, F. Peri // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. Vol. 18. – P. 2318 -2321.

217. Tan Y., Kagan JC. A cross-disciplinary perspective on the innate immune responses to bacterial lipopolysaccharide / Y. Tan, J. C. Kagan // *Mol. Cell.* – 2014. – Vol. 54. – P. 212 – 223.

218. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model / A. Vonlaufen, Z. Xu, B. Daniel [et al.] // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 1293 – 1303.

219. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis / C. Vaishnavi // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2013. - Vol. 31. – P. 334 - 342.

220. Increased gut permeability and bacterial translocation after chronic chlorpyrifos exposure in rats / C. Joly Condet, H. Khorsi-Cauet, P. Morlière [et

al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – e.102217. Published 2014 Jul 14. doi:10.1371/journal.pone.0102217

221. Bacterial translocation in abdominal trauma and postoperative infections / E. Nieves, L. Tobón, D. Ríos [et al.] // J. Trauma. – 2011. – Vol. 71. – P. 1258 - 1261.

222. Lewis N., Brady L. Breaking the bacterial protein targeting and translocation model: oral organisms as a case in point / N. Lewis, L. Brady // Mol. Oral. Microbiol. – 2015. – Vol. 30. – P. 186 - 197.

223. Gut microbial translocation in critically ill children and effects of supplementation with pre- and pro biotics / P. Papoff, G. Ceccarelli, G. d'Ettorre [et al.] // Int. J. Microbiol. – 2012. Vol. 2012. - 151393.

224. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut / J. Grootjans, G. Thuijls, F. Verdam [et al.] // World J. Gastrointest. Surg. – 2010. – Vol. 12. – P. 61 – 69.

225. Odenwald M., Turner J. Intestinal permeability defects: is it time to treat? / M. Odenwald, J. Turner // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 11. – P. 1075 – 1083.

226. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease / L. Antoni, S. Nuding, J. Wehkamp, E. F. Stange // World J. Gastroenterol. - 2014. – Vol. 20. – P. 1165 – 1179.

227. Baumler A. J., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut / A. J. Baumler, V. Sperandio // Nature. - 2016. – Vo. 535. – P. 85 – 93.

228. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? / C. Chapman, G. Gibson, I. Rowland // Eur. J. Nutr. – 2011. – Vol. 50. – P. 1 – 17.

229. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers / J. Wells, R. Brummer, M. Derrien [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2016. – Vol. 312. - G171 - G193.

230. Sicard JF, Le Bihan G, Vogeleeer P, Jacques M, Harel J. Interactions of Intestinal Bacteria with Components of the Intestinal Mucus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:387. Published 2017 Sep 5. doi:10.3389/fcimb.2017.00387
231. De Lisle R. Disrupted tight junctions in the small intestine of cystic fibrosis mice / R. De Lisle // *Cell. Tissue Res.* – 2013. – Vol. 355. – P. 131 - 142.
232. Carroll I. M., Maharshak N. Enteric bacterial proteases in inflammatory bowel disease- pathophysiology and clinical implications / I. M. Carroll, N. Maharshak // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19. – P. 7531 – 7543.
233. Bateman S. L., Seed P. C. Procession to pediatric bacteremia and sepsis: covert operations and failures in diplomacy / S. L. Bateman, P. C. Seed // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126. – P. 137 – 150.
234. Oxidative modification of the intestinal mucus layer is a critical but unrecognized component of trauma hemorrhagic shock-induced gut barrier failure / J. Fishman, G. Levy, V. Alli [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2012. – Vol.304. – P. 57 - 63.
235. Transport of particles in intestinal mucus under simulated infant and adult physiological conditions: impact of mucus structure and extracellular DNA / A. Macierzanka, A. Mackie, B. Bajka [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vo. 9. - e95274.
236. Zhang Y., Li J. Carbachol ameliorates lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial tight junction damage by down-regulating NF-kappabeta and myosin light-chain kinase pathways / Y. Zhang, J. Li // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol. 428. – P. 321 – 326.
237. Beger H. G. The use antibiotics for acute pancreatitis: is there a role ? / H. G. Beger, F. Gansange, B. Poch // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2009. – Vol. 11. - №2. – P. 101 – 107.
238. Efficacy of continuous regional arterial infusion with low-molecular-weight heparin for severe acute pancreatitis in a porcine model / L. Ke, H. B. Ni, Z. H. Tong [et al.] // *Shock.* – 2014. – Vol. 41. – P. 443-448.

239. Frishman W. H. Pharmacologic management of mesenteric occlusive disease / W. H. Frishman, S. Novak, L. J. Braned // *Cardiol. Rev.* – 2014. – Vol. 16. - № 2. – P. 59 – 68.

240. The crosstalk between gut inflammation and gastrointestinal disorders during acute pancreatitis / Z. Z. Guo, P. Wang, Z. H. Yi [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2014. – Vol. 20. – P. 1051 – 1062.

241. Alcoholic pancreatitis: New insights into the pathogenesis and treatment / D. L. Clemens, K. J. Schneider, C.K. Arkfeld [et al.] // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 48 - 58.

242. Primary conservative treatment results in mortality comperable to surgery in patient with infected pancreatic necrosis / P. K. Gard, M. Sharma, K. Medan [et al.] // *Clin Gastroeterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8. - №. 12. – P. 1089 – 1094.

243. SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis / E. Maravi Poma, F. Zubia Olascoaga, M. S. Petrov [et al.] // *Med. Intensiva.* – 2013. – Vol. 37. – P. 163-179.

244. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis / D. W. da Costa [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2014. – V 101. - №1 . – P. e 65-e79.

245. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points / S. Isaji, T. Takada, T. Mayumi [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2015. – Vol. 22 (6). – P. 433 – 445.

246. Analysis of the delayed approach to the management of infected pancreatic necrosis / S. Philip, V. Gandhi, M. Hussain, S. G. Barreto // *World J. Gastroenterol.* – 2010. - Vol. 17. - № 3. – P. 366 - 371.

247. Tuennemann J. Acute pancreatitis: guideline-based diagnosis and treatment / J. Tuennemann, J. Mössner, S. Beer // *Berl. Internist.* – 2014. – Vol. 55(9). – P. 1045 – 1056.

248. A contemporary series of patients undergoing open debridement for necrotizing pancreatitis / A. L. Madenci, M. Michailidou, G. Chiou [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2014. – Vol. 208. – P. 324 - 331.

249. Панков А. И. Сравнительная оценка ранних оперативных вмешательств при субтотально-тотальных формах панкреонекроза: Автореф. дисс. канд. мед. наук / А. И. Панков. – Смоленск, 2004. – 18 с.

250. Портнягин М. П. Сравнительная оценка результатов лечения панкреонекрозов : диссертация ... к. мед. н: 14.00.27 / Портнягин Михаил Петрович. - Томск, 2008. - 105 с.

251. Урсов С. В. Дифференцированное лечение деструктивных форм острого панкреатита / С. В. Урсов, А. М. Грицюк, Г. Я. Литовченко // *Инфекции в хирургии.* - 2005. - Прил. 1. - С. 8.

252. Martin R. F. Operative management of acute pancreatitis / R. F. Martin, A. R. Hein // *Surg Clin North Am.* – 2013 . – Vol. 93. – P. 595-610.

253. The role of open necrosectomy in the current management of acute necrotizing pancreatitis: a review article / K. Vasiliadis, C. Papavasiliou, A. Al Nimer [et al.] // *ISRN Surg.* – 2013 . – Vol. 2013. – P. 1 -10.

254. Кондратенко П. Г. Вибір способу та об'єму хірургічного втручання при гострому небіліарному панкреатиті / П. Г. Кондратенко // *Шпитальна хірургія.* – 2008. – № 4. – С. 9 – 12.

255. Криворучко І. А. Терміни хірургічного втручання у хворих на гострий некротичний панкреатит, ускладнений вторинною панкреатичною інфекцією / І. А. Криворучко, А. В. Сивозамідов // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина».* – 2011. – № 2. – С. 156 – 163.

256. Сипливый В. А. Хирургическое лечение тяжелых форм острого панкреатита / В. А. Сипливый, В. И. Робак, А. В. Евтушенко // *Актуальные проблемы хирургической гепатологии: материалы конгресса 18-20 сентября 2013г.* – Донецк, 2013. – С. 206.

257. Тамм Т. И. Дифференцированный подход к выбору хирургического лечения острого панкреатита / Т. И. Тамм, И. Н. Мамонтов // Харківська хірургічна школа. – 2011. – № 2 – С. 156 – 159.

258. Фомін П. Д. Реллапаротомія при перитоніті / П. Д. Фомін, О. Б. Матвійчук // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2014. – Т. 13. - № 1. – С. 50 – 52.

259. Routine use of U-tube drainage for necrotizing pancreatitis: a step toward less morbidity and resource utilization / C. C. Stahl, J. Moulton, D. Vu [et al.] // Surgery. – 2015. – Vol. 158(4). – P. 919 – 926.

260. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview / G. Kokosis, A. Perez, T. N. Pappas // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 106 - 112.

261. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference / M. Freeman, J. Werner, H. van Santvoort [et al.] // Pancreas. – 2012. – Vol. 41. – P. 1176 – 1194

262. A comprehensive classification of invasive procedures for treating the local complications of acute pancreatitis based on visualization, route and purpose / B. Loveday P, M. Petrov, S. Connor [et al.]. - Pancreatology. – 2011. – Vol. 11. – P. 406 – 413.

263. Windsor J. A. Infected pancreatic necrosis: drain first, but do it better / J. A. Windsor. - HPB (Oxford). – 2011. – Vol. 13. – P. 367 – 368.

264. Karakayali F. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis / F. Karakayali // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 13412 - 13423.

265. Surgical treatment of acute pancreatitis / H. G. Gooszen, M. G. Besselink, H. C. van Santvoort, T. L. Bollen // Langenbecks Arch. Surg. – 2013. – Vol. 398. – P. 799 – 806.

266. Therapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis / H. Amano, T. Takada, S. Isaji // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. – 2010. – Vol. 17. – P. 53 – 59.

267. Ширшов И. В. Роль и место люмботомии в хирургическом лечении небилиарного некроического панкреатита / И. В. Ширшов // Український журнал хірургії. – 2014. – № 1. – С. 80 – 85.

268. До питання хірургічного лікування гнійно-некротичних ускладнень гострого панкреатиту / О. Є. Каніковський, О. А. Жупанов, В. В. Мосьондз [та ін.] // Український журнал хірургії. – 2011. – № 2. – С. 116 – 119.

269. Necrotizing pancreatitis: a review of multidisciplinary management / A. Sabo, N. Goussous, N. Sardana [et al.] // JOP . – 2015. – Vol. 16 (2). – P. 125-135.

270. Minimally invasive management of acute biliary tract disease during pregnancy / L. T. Chiapetta, ED. Napoli, M. C. Cannullan [et al.] // H. P. B. Surg. – 2009. – Epub 2009.

271. Tse F. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis / F. Tse, Y. Yuan // Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – Vol. 5. – P. 1 – 94.

272. Van Geenen E. J. Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines a systematic review / E. J. van Geenen, van H. C Santvoort, M. G. Besselink [et al.] // Pancreas. – 2013. – Vol. 42. – P. 774 – 780.

273. Петрушенко В. В. Місце термінової ендоскопічної папілосфінкреотомії у комплексному лікуванні гострого панкреатиту та його ускладнень / В. В. Петрушенко, Я. М. Пашинський, В. С. Собко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, Ч. 2. – С. 181 – 183.

274. Sudeep R. S. Doing less and less: continuing evolution to wards a less invasive approach to infected pancreatic necrosis / R. S. Sudeep // J. Surg. – 2010. – Vol. 72. – P . 179 – 180.

275. The Surgical Management of Concomitant Gallbladder and Common Bile Duct Stones / J. Darrien, K. Connor, A. Janeczko, J. Casey, S. Paterson-Brown // *HPB Surg.* – 2015. - 165068.

276. Laparoscopic CBD exploration using a V-shaped choledochotomy / E. Y. Kim, S.H. Lee, J. S. Lee, T. H. Hong // *BMC Surg.* – 2015. – Vol. 15. – P. 62.

277. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis / M. C. van Baal, H. C. van Santvoort, T. L. Bollen, [et al.] // *Br J Surg.* – 2011 . – Vol. 98. – P. 18-27.

278. Santvoort van H. C. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome / H. C. van Santvoort, J. Bakker, Y. Issa // *Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 141. – P. 1254 – 1263.

279. Конькова М. В. Диагностика и диапевтика острого панкреатита / М. В. Конькова, Е. Котлубей // *Український журнал хірургії.* – 2011. – № 5. – С. 110 – 113.

280. Wani S. V. Minimally invasive approach to pancreatic necrosectomy / S. V. Wani, R. V. Patankar, S. K. Mathur // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A .* – 2011 . – Vol. 21 (2). – P. 131-136.

281. Влахов А. К. Эхонавигационная интервенция в хирургическом лечении осложненных форм некротического панкреатита / А. К. Влахов, В. Н. Старосек // *Український журнал хірургії.* – 2011. – № 2. – С. 224 – 227.

282. Кулезнева Ю. В. Чрезкожные вмешательства при гнойно-некротических осложнениях панкреонекроза / Ю. В. Кулезнева, О. В. Мороз, Р. Е. Изралов // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2015. – Т. 20. - № 2. – С. 24 – 27.

283. Мініінвазивні та ендоскопічні методи лікування постнекротичних псевдокіст підшлункової залози / І. М. Шевчук, С. М. Гедзик, Т. М. Дзвонковський [та ін.] // *Клін. хірургія.* - 2015. - № 12. - с. 22 –

284. Мошковський Г. Ю. Порівняльна характеристика результатів лікування позаорганих обмежених рідинних скупчень шляхом застосування через-шкірних ехоконтрольованих та традиційних оперативних втручань / Г.

Ю. Мошковський, М. В. Кости́лев, І. В. Камінін // Клін. хірургія. – 2013. – № 4. – С. 41.

285. Сырбу И. Ф. Пункционно-дренажные вмешательства в лечении неинфицированных жидкостных образований при остром панкреатите / И. Ф. Сырбу, П. В. Новохатний // Український журнал хірургії. – 2011. – № 5. – 173 – 175.

286. Шейко В. Д. Оптимізація хірургічної тактики при обмежених скупченнях рідини за тяжкого гострого панкреатиту / В. Д. Шейко, А. Г. Оганезян // Клін. хірургія. – 2013. – № 12. – С. 22 – 24.

287. Шейко В. Д. Прогнозування ефективності пункційно-дренувальних санаційних втручань під контролем ультразвукового дослідження з приводу тяжкого гострого панкреатиту / В. Д. Шейко, А. В. Оганезян, О. А. Шкурупій // Клін. хірургія. – 2013. – № 11. – С. 24 – 26.

288. Оганезян А. Г. Ефективність мініінвазивних втручань під ультразвуковим контролем при обмежених рідинних скупченнях у хворих на тяжкий гострий панкреатит / А. Г. Оганезян // Український журнал хірургії. – 2011. – № 2. – С. 254 – 256.

289. Пепенин А. В. Эффективность миниинвазивных методов дренирования брюшной клетчатки при деструктивном панкреатите / А. В. Пепенин, А. И. Иоффе, А. В. Алексеев // Клін. хірургія. – 2013. – № 4 (додаток). – С. 46.

290. Dutch Pancreatitis Study Group Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis / MC van der Baal, HC Santvoort, OJ Bakker // Br. J. Surg. – 2011 – Vol. 98. - №1. – P. 18 – 27.

291. Dutch Pancreatitis Study Group. A conservative minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / HC van Santvoort, M. Wittau, B. Mayer // Scand. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 46. – P. 261 – 270.

292. Percutaneous "stepped" drainage technique for infected pancreatic necrosis / M. Bala, G. Almogy, A. Klimov [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* - 2009. - Vol. 19. - № 4. – P. 113 – 118.

293. Raraty M. G. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach / M. G. Raraty, C. M. Halloran, S. Dodd [et al.] // *Ann. Surg.* – 2010. – Vol. 251. – P. 787 – 793.

294. Horvath K. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collection: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study / K. Horvath, P. Freeny, J. Escallon // *Arch. Surg.* – 2010. – Vol. 145. - № 9. – P. 817 – 825.

295. Management of infected pancreatic necrosis using retroperitoneal necrosectomy with flexible endoscope: 10 years of experience / G. Castellanos, A. Piñero, L. A. Doig [et al.] // *Surg Endosc.* – 2013. – Vol. 27(2). – P. 443-453.

296. Management of Infected Pancreatic Necrosis—The “Step Up” Approach and Minimal Access Retroperitoneal Pancreatic Necrosectomy / B. Joseph, S. Swaminathan, L. Venkata [et al.] // *Indian Journal of Surgery.* – 2014 . – Vol. 77, Suppl 1 . – P. 125 – 127.

297. Сучасні напрямки хірургічного лікування помірно тяжкого та тяжкого гострого панкреатиту / В. М. Копчак, І. В. Хомяк, В. М. Шевченко [та ін.] // XXIII з'їзд хірургів України (Київ): зб. наук. робіт. – К., 2015. – С. 674 – 675.

298. Fitzgibbons R. J., Gardner G. C. Laparoscopic surgery and the common bile duct / R. J. Fitzgibbons, G. C. Gardner // *World J. Surg.* – 2001. – Vol. 25. – P. 1317 - 1324.

299. Laparoscopic transgastric necrosectomy for the management of pancreatic necrosis / D. Worhunsky, M. Qadan, M. Dua [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2014. – Vol. 219. – P. 735 - 743.

300. Dua M. Laparoscopic transgastric necrosectomy after endoscopic cystgastrostomy: Debridement versus drainage / M. Dua. – *HPB.* – Vol. 19. - S113

301. Дронов О. І. Особливості застосування динамічної лапароскопії та етапної некректомії заочеревинного простору у хворих, оперованих з приводу гострого некротичного панкреатиту / О. І. Дронов, І. О. Ковальська, А. П. Коваленко // Клін. хірургія. – 2009. – № 7 – 8. – С. 21 – 22.

302. Каніковський О. Є. Малоінвазивні методи корекції панкреатичної гіпертензії / О. Є. Каніковський // Клін. хірургія. – 2013. – № 4. – С. 25.

303. Русин В. І. Малоінвазивні лапароскопічні та ультрасонографічні способи лікування ускладнень гострого деструктивного панкреатиту / В. І. Русин, О. О. Болдіжар, А. В. Матяшов // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2010. – Вип. № 39. – С. 144 – 149.

304. The two-port laparoscopic retroperitoneal approach for minimal access pancreatic necrosectomy / A. B. Cresswell, H. Nageswaran, A. Belgaumkar [et al.] // Surg Engl. – 2015. – Vol. 97(5). – P. 354 – 358.

305. Грубник В. В. Лапароскопические вмешательства по поводу псевдокист поджелудочной железы / В. В. Грубник, А. С. Дюжев, Р. Ю. Володюк // Клін. хірургія. – 2009. – № 7 – 8. – С. 18 – 20.

306. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study) / H. Seifert, M. Biermer, W. Schmitt, [et al.] // Gut. – 2009. – Vol. 58. – P. 1260-1266.

307. Endoscopic ultrasound-guided drainage and necrosectomy of walled-off pancreatic necrosis using a metal stent with an electrocautery-enhanced delivery system and hydrogen peroxide / D. Galasso, T. H. Baron, F. Attili [et al.] // Endoscopy. – 2015. – Vol. 47, Suppl 1 . – P. 68

308. Kumar N. Direct Endoscopic Necrosectomy Versus Step-Up Approach for Walled-Off Pancreatic Necrosis / N. Kumar, D. L. Conwell, C. C. Thompson // Pancreas. – 2014. – Vol. 43. – P. 1334 – 1339. 160

309. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial

[ISRCTN09186711] . – S. van Brunschot, J. van Grinsven, R. P. Voermans [et al.] // BMC Gastroenterol . – 2013 . – Vol. 25. – P. 148 - 161.

310. Endoscopic drainage of walled-off pancreatic necrosis using a novel selfexpanding metal stent / M. T. Huggett, K. W. Oppong, S. P. Pereira [et al.] // Endoscopy. – 2015. – Vol. 47(10). – P. 929-932.

311. Endoscopic interventions for necrotizing pancreatitis / G. Trikudanathan, R. Attam, M. A. Arain [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 109(7). – P. 969- 981 .

312. Endoscopic necrosectomy of pancreatic necrosis: a systematic review / A. Haghshenasskashani, J. M. Laurence, V. Kwan, [et al.] // Surg Endosc. – 2011 . – Vol. 25. – P. 3724-3730.

313. Gluk M. Dual modality drainage for symptomatic walled-off pancreatic necrosis reduces length of hospitalization, radiological procedures, and number of endoscopies compared to standart percutaneous drainage / M. Gluk, A. Ross, S. Irani // J. Gastrointestinal Surg. – 2012. – Vol. 16. - № 2. – P. 248 – 256.

314. Lewis A. The Role of Endoscopy in the Management of Pancreatic Necrosis / A. Lewis, B. Partridge, O. Haluszka. // Current Gastroenterology. – 2014. – Vol. 16(9). – P. 1 -5. 166

315. Outcomes after implementing a tailored endoscopic step-up approach to walled-off necrosis in acute pancreatitis / J. Y. Bang, B. A. Holt, R. H. Hawes [et al.] // Br J Surg. – 2014. – Vol. 101 (13). – P. 1729 – 1738.

316. Pannala R. Pancreatic endotherapy and necrosectomy / R. Pannala, A. S. Ross // Curr Treat Options Gastroenterol. – 2015. – Vol. 13(2). – P. 185-197.

317. Ничитайло М. Ю. Клинические и экономические аспекты консервативной терапии больных деструктивным панкреатитом / М. Ю. Ничитайло, А. К Влахов // Укр. хіміотерапевтичний. журн. – 2012. – № 3. – С. 175 – 176.

318. Результаты лікування пацієнтів з гострим панкреатитом в умовах багатопрофільного хірургічного стаціонару / Я. С. Березницький, Р. В. Дука,

та ін. // 3б. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. - №23 (2). - С. 54 – 61 .

319. Wang C. Y. The guidelines interpretation for diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis. Review / C. Y. Wang, Y. P. Zhao // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2013. – Vol. 51(3). – P. 198 – 200.

320. A New Model for the Study of the Abdominal Compartment Syndrome in Rats / C. Meier, C. Contaldo, R. Schramm // *J. Surg. Res.* – 2007. – Vol. 139. – P. 209 – 216.

321. Novel hydrophilic chitosan-polyethylene oxide nanoparticles as protein carriers / P. Calvo, C. Remuñán-López, J. L. Vila-Jato, M. J. Alonso // *Appl. Polym. Sci.* – 1997ю – Vol. 63. – P. 125 - 132.

322. Preparation, characterization of hydrophilic and hydrophobic drug in combine loaded chitosan/cyclodextrin nanoparticles and in vitro release study / J. Jingou, H. Shilei, L. Weiqi [et al.] // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* – 2011. – VI. 83. – P. 103 - 107.

323. Mobarak D. H. Formulation of ciprofloxacin hydrochloride loaded biodegradable nanoparticles: optimization of technique and process variables / D. H. Mobarak, S. Salah, S. A. Elkheshen // *Pharm. Dev. Technol.* – 2014. – Vol. 19. – P. 891 - 900.

324. Ischemia/reperfusion injury in porcine intestine - Viability assessment / R. J. Strand-Amundsen, H. M. Reims, F. P. Reinholt [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24. – 2009 - 2023.

325. Nagpal K. Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients whith acute pancreatitis /K. Nagpal // *Am. J. Surgery.* - 2006. – Vol. 192. - P. 24 - 28.

326. Nagendra R. An mproved colorimetric method for the estimation of lactulose in lactose-lactulose mixtures/R. Nagendra, S. Venkat Rao // *Food Chemistry.* – 1992. – Vol. 43. – P. 399 – 402.

327. Sánchez J. Colorimetric Assay of Alditols in Complex Biological Samples / J. Sánchez // *J. Agric. Food Chem.* – 1998. – Vol. 46. – P. 157 – 160.

328. Магальяс В. М. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / В. М. Магальяс, А. О Міхеєв, Ю. Е. Роговий, А. В. Щербініна та інші // Навчально-методичний посібник, Чернівці – 42 с.

329. Федів О. І. Зміни метаболічної, гемокоагуляційної ланок гомеостазу при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки та патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування // Дис... докт. мед. наук. – 14. 01. 02 – внутрішні хвороби. – Харківський державний медичний університет. – Харків, 2002.

330. Федів О. І. Особливості стану сполучної тканини при виразковій хворобі в динаміці реабілітаційно-етапного лікування у хворих різного віку// Дис... канд. мед. наук. – 14. 00. 05 – внутрішні хвороби. – Київський державний інститут удосконалення лікарів. – Київ. , 1994.

331. Шараев П. Н. Метод определения фукозы, не связанной с белками / П. Н. Шараев, Н. С. Стрелков, Р. Р. Кильдияров и др. // Клини. лаб. диагност. - 1997. -№4. - С. 17 - 18.

332. Interaction of the Photobactericides Methylene Blue and Toluidine Blue With a Fluorophore in *Pseudomonas aeruginosa* Cells / M. N. Usacheva, M. C. Teichert, Y. M. Usachev, C. E. Sievert, M. A. Biel // *Lasers Surg. Med.* – 2008. – Vol. 40. – P. 55 – 61.

333. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* (2nd ed.) / D. J. Brenner; N. R. Krieg; J. T. Staley // New York: Springer, 2005. – 1450 p.

334. Sloss A, Kubler P. Prescribing in liver disease / A. Sloss, P. Kubler // *Aust. Prescr.* – 2009. – Vol. 32. – P. 32 - 35.

335. Acute abdominal compartment syndrome: current diagnostic and therapeutic options / A. Hecker, B. Hecker, M. Hecker [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2016. – Vol. 401. – P. 15 - 24.

336. Carbonnel F. Acute intestinal failure critically ill patients is plasma citrulline right market? / F. Carbonnel // *Intensive Care Med.* - 2011.-V.37.- P. 911-917.

337. Boid C. Optimization conditions for the colorimetric determination of citrulline using diacetylmonoxime / C. Boid // *Anal. Biochem.* - 1980. - Vol. 107. - P. 424 - 431.

338. A prospective study of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) score in acute pancreatitis: An Indian perspective / D. Senapati, P. Debata, S. Jenasamant [et.al.] // *Pancreatology.* - 2014. - Vol. 14. - P. 335 - 339.

339. Практическая коагулология / [М. А. Пантелеев, С. А. Васильев, Е.И. Синауридзе и др.] ; под ред. Воробьева А. И. — Москва : "Практическая медицина", 2010. — 192 с.

340. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points / F. Cardoso, L. Ricardo, A. Oliveira [et.al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2013. - Vol. 25. - P. 784 - 789.

341. Decisional procalcitonin thresholds are not adapted to elderly patients admitted to the emergency room / C. Chenevier-Gobeaux, E. Trabattoni, M. Roelens [et al.] // *Biomarkers.* - 2012. - Vol. 17. - P. 477 - 481.

342. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders / H. I. Dornbusch, V. Strenger, P. Sonitz [et al.] / *Support. Care Cancer.* - 2008. - Vol. 16. - P. 1035 - 1040.

343. Rao S. A., Kunte A. R. Interleukin-6: An Early Predictive Marker for Severity of Acute Pancreatitis / S. A. Rao, A. R. Kunte // *Indian J. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol. 21. - P. 424 - 428.

344. Endotoxin elimination in sepsis: physiology and therapeutic application / K. Buttenschoen, P. Radermacher, H. Bracht // *Langenbecks Arch. Surg.* - 2010. V. 395. - P. 597 - 605.

345. CD14 controls the LPS-induced endocytosis of toll-like receptor / I. Zanoni, R. Ostuni, L. R. Marek [et al.] // *Cell.* - 2011. - Vol. 147. - P. 868 - 880.

346. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic

inflammatory response syndrome / T. Shozushima, G. Takahashi, N. Matsumoto [et al.] // J. Infect. Chemother. - 2011. - Vol. 17. - P. 764 - 769.

347. Presepsin as powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study / S. Endo, Y. Susuki, G. Takahashi [et al.] // J. Infect. Chemother. - 2013. - Vol. 18. - P. 891 - 897.

348. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 2nd ed., vol. 1 / G.M. Garrity, D.R. Boone, R.W. Castenholz // Springer-Verlag, 2001. - New York. - 304 p.

349. Експериментальний гострий панкреатит / Д. В. Ротар, І. Й. Сидорчук, О. В. Ротар, В. І. Ротар // Клінічна та експериментальна патологія. - 2007. - Т. 6. - № 2. - С. 90 - 92.

350. Кисневе забезпечення тонкої та товстої кишок за умов нормоволемічної анемії / О. В. Ротар, В. М. Коновчук, Ф.Г. Кулачек, В. І. Ротар // Буковинський медичний вісник. - 2007. - Т. 11. - №3. - С. 134 – 137.

351. Бактеріальна флора підшлункової залози при гострому деструктивному панкреатиті / В. І. Ротар, І. Й. Сидорчук, Д. В. Ротар, В. М. Коновчук, В. В. Халатурник, С. Є. Дейнека, О. В. Ротар // Клін. та експеримент. патологія. – 2008. - Т.7. - №4. - С. 37 – 41.

352. Ротар О. В. Гострий панкреатит і пристінкова мікрофлора тонкої і товстої кишок: дисбактеріоз і бактеріальна транслокація в підшлункову залозу / О. В. Ротар, В. І. Ротар // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – т. X. - № 1 (35). - С. 143 – 147.

353. Ротар О.В. Вплив L-лізіну есценату на структуру і проникливість кишкового бар'єру при гострому панкреатиті / О. В. Ротар, В. І. Ротар // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. - Т.Х. - №4 (38). - С. 80 – 83.

354. Ротар О. В. Патофізіологічні аспекти підвищення внутрішньочеревного тиску при гострому панкреатиті / О. В. Ротар, В. І. Ротар // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. - Т. XI. - № 1 (39). - - С. 138 – 141.

355. Селективна деконтамінація кишечника нанокапсульованими формами антибіотиків при експериментальному гострому панкреатиті / О. В. Ротар, В. І. Ротар, О. Д. Архелюк // Клінічна та експериментальна патологія. - 2014. - т. 13. - № 1. - С. 112 – 116.

356. Preparation of chitosan nanoparticles loaded with glutathione for diminishing tissue ischemia-reperfusion injury / O. V. Rotar, I. S. Davidenko, V. I. Fediv, A. D. Arkhelyuk, V. I. Rotar, K. Tenedja // International Journal of Advanced Engineering and Nano Technology. - 2014. - Vol. 1(6). - P. 19 – 23.

357. Експериментально-клінічне обґрунтування використання ріфаксиміну для селективної деконтамінації кишечника при гострій хірургічній патології / О. В. Ротар, В. І. Ротар, О. Д. Архелюк // Хірургія України. – 2015. - № 1. - С. 90 – 96.

358. Лімфогенна транслокація мікрофлори кишечника при експериментальному гострому деструктивному панкреатиті / Д. В. Ротар, О. В. Ротар, В. І. Ротар // Український Журнал Хірургії. - 2015. - №1 – 2. - С. 35 – 39.

359. Ротар О.В. Порушення антиоксидантного захисту в тонкій кишці та його корекція при гострому некротичному панкреатиті / О. В. Ротар // Вестник клубу панкреатологов. – 2017. - №3. - С. 40 - 43.

360. Ротар О.В. Морфологічні та функціональні зміни слизової оболонки кишок за умови гострого некротичного панкреатиту / О. В. Ротар // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2018 – т. 17. - № 2. - С. 116 – 120.

361. Ротар О. В. Внутрішньочеревний тиск при гострому панкреатиті / О. В. Ротар, В. І. Ротар, В. Н. Кобзар // Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії: Всеукраїнська науково-практична конференція, м. Дніпропетровськ, 8 – 9 вересня 2011 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2011. - №2д. - С. 107 - 109.

362. Ротар О. В. Вплив N-ацетилцистеїну на метаболізм глутатіону і стан антиоксидантного захисту в тонкій кишці при гострому деструктивному панкреатиті / О. В. Ротар, В. М. Коновчук, В. І. Ротар // Актуальні питання

анестезіології та інтенсивної терапії: II Україно-російський конгрес, м. Одеса, 24 – 26 травня 2012 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2012. - № 1д. - С. 425 - 427.

363. Експериментальне обґрунтування селективної ентеросорбції ендотоксину розчинами хітозану при гострій хірургічній патології / О. В. Ротар, О. Д. Архелюк, В. І. Ротар, Ю. Б. Халавка, М. Фішбах // Новітні технології та способи лікування вогнепальних та інфікованих ран. Синдром діабетичної стопи: Науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 18 – 19 листопада 2014 р.: тези доповіді. Клінічна хірургія. - 2014. - № 11.3. - С. 30 – 31.

364. Rotar O.. Biochemical changes of small intestine in early stages of experimental acute pancreatitis / O. Rotar, V. Rotar // 42nd European Pancreatic Club, Stockholm, Sweden, June 16 – 19, 2010: abstracts book. Pancreatology. - 2010. - Vol. 10. - P. 328.

365. Rotar O. Intra-Abdominal hypertension increases bacterial translocation during acute pancreatitis in rats / O. Rotar, V. Rotar // Proceedings of the Fifth World Congress on the Abdominal Compartment Syndrome, Orlando, Florida, USA, August 10-13, 2011. THE AMERICAN SURGEON.- 2011. – Vol.77 (7) – P. S106.

366. Rotar O. Small intestinal bacterial overgrowth during acute destructive pancreatitis in rats / O. Rotar, V. Rotar // 43rd Meeting of European Pancreatic Club, Magdeburg, Germany, April 14 – 15, 2011: abstracts. Pancreatology. - 2011. - Vol. 11(1). - P. 179.

367. Rotar O. Effect of l-lysine aescinate on structure and permeability of intestinal barrier during acute pancreatitis / O. Rotar, V. Rotar // 44th Meeting of European Pancreatic Club. Prague, Czech Republic, June 20 – 23, 2012: abstracts. Pancreatology. - 2012. - Vol. 12(6). - P. 508.

368. Rotar O. Chitosan nanoparticles loaded with glutathione improve intestinal barrier during severe acute pancreatitis / O. Rotar, V. Rotar // Abstracts

of 45th Meeting of European Pancreatic Club, Zurich, Switzerland, 2013. *Pancreatology*. - 2013. – Vol. 13 (3). – P. S55 – S56.

369. Application of rifaximin for selective digestive decontamination during experimental severe acute pancreatitis / O. Rotar, V. Rotar, R. Rotar, O. Arheliuk // Abstracts of 46th Meeting of European Pancreatic Club, Southampton, United Kingdom, 2014. *Pancreatology*. - 2014. – Vol.14 (3). – P. S59.

370. Selective binding of intestinal lipopolysaccharide decreases tissue injury during acute pancreatitis / V. Rotar, O. Rotar, K. Taneja // Abstracts of 4th International Fluid Academy Days, Antwerp, Belgium. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. – 2014. – Vol. XLVI (Suppl. 2). – P. 126 – 127.

371. Low dose ciprofloxacin nanoparticles decrease bacterial translocation during severe acute pancreatitis / O. Rotar, I. Khomiak, V. Rotar, M. Fishbach, K. Taneja // 46th Meeting of the American Pancreatic Association. San Diego, USA, November 4 – 7, 2015: proceedings. *Pancreas*. - 2015. - Vol. 44(8). - P. 1409.

372. Effects of oral rifaximin on bacterial contamination of gastro-pancreatic fistulas in rats after acute necrotizing pancreatitis / V. Rotar, O. Rotar, O. Arheliuk, M. Fishbach, O. Konyk // 48th Meeting of European Pancreatic Club. Liverpool, United Kingdom, July 6 – 9, 2016: abstracts. *Pancreatology*. - 2016. - Vol. 16(3). - P. S34.

373. Ротар О. В. Factors associated with outcome of acute necrotizing pancreatitis / О. В. Ротар // Буковинський медичний вісник. - 2017. - Т. 21. - №2. - С. 67 - 70.

374. Новости европейской панкреатологии (по материалам 49-й встречи европейского Клуба Панкреатологов, Будапешт, июнь – июль 2017 г.) / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, А. Е. Ключков, П. Г. Фоменко, А. В. Ротар // Вісник Клубу Панкреатологів. - 2017. - № 4. - С. 4 - 15.

375. Результати виконання комплексної науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії "Обґрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гнійно-септичних ускладнень гострої поєднаної

хірургічної патології" / Польовий В. П., Сидорчук Р. І., Ротар О. В. [та ін.] // Клінічна та експериментальна патологія. - 2017. - Т. 16. - № 1. - С. 9 - 13.

376. Прогнозування та рання діагностика ускладнень гострого некротичного панкреатита / І. В. Хомяк, О. В. Ротар, В. І. Ротар, А. І. Хомяк // Харківська хірургічна школа. – 2018. - № 2. - С. 68 – 73.

377. Ендотоксикова агресія при синдромі ентеральної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит / І. В. Хомяк, О. В. Ротар, Г.Г. Петровський, В. І. Ротар, О. І. Грушко // Хірургія України. - 2016. - № 2 (58). - С. 51 - 55.

378. Ротар О. В. Порушення функцій шлунково-кишкового тракту при гострому некротичному панкреатиті / О. В. Ротар // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2018. - Т. 17. - № 3. - С. 11 - 14.

379. Impact of different organ failures on outcome of acute necrotizing pancreatitis / I. Khomiak, O. Rotar, M. Nazarchuck [et al.]. Madridge Journal of Surgery. 2018. Vol. 1 (2). P. 29 – 33.

380. Ротар О.В. Діагностичне та прогностичне значення ентеральної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит / О. В. Ротар // Клінічна хірургія. – 2017. - №2. - С. 75 – 76.

381. Діагностичне значення біологічних маркерів інфекційних ускладнень гострого некротичного панкреатиту / І. В. Хомяк, О. В. Ротар, Г. Г. Петровський, М. В. Назарчук, В. І. Ротар, І. І. Чермак // Клінічна хірургія. - 2016. - № 10. - С. 30 – 32.

382. Ротар О.В. Використання пресепсину в діагностиці та лікуванні гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту/ О. В. Ротар // Клінічна хірургія. – 2016. - №1. - С. 20 – 22.

383. Прогностичне значення складових синдрому мультиорганної недостатності та оцінка тяжкості стану за інтегральними шкалами при гострому некротичному панкреатиті / І. В. Хомяк, О. В. Ротар, Г. Г. Петровський, В. І. Ротар // Клінічна хірургія. - 2015. - №9. - С. 36 – 39.

384. Ротар О. В. Гнійно-септичні ускладнення гострого деструктивного панкреатиту / О. В. Ротар, В. І. Ротар // I Конгрес анестезіологів України та Росії, м. Одеса, 24 – 26 травня 2010 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2010. - №2д. - С. 187 - 188.

385. Ротар О. В. Синдром ентєральної недостатності у хворих на гострий панкреатит: діагностика, оцінка ступеню тяжкості і прогнозу / О. В. Ротар, В. І. Ротар // VI Національний конгрес анестезіологів України, м. Львів, 18 – 21 вересня 2013 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2013. - №2д. - С. 410 - 413.

386. Intestinal failure during acute necrotizing pancreatitis / O. Rotar, I. Khomiak, V. Rotar, K. Taneja // Abstracts of 47th Meeting of European Pancreatic Club, Toledo, Spain, 2015. Pancreatology. – 2015. – Vol. 15 (3). – P. S52.

387. Increased intra-abdominal pressure and depleted citrulline level are indicators of intestinal dysfunction and failure during acute necrotizing pancreatitis / I. Khomiak, O. Rotar, V. Rotar // Abstracts of Abstracts of 7th WCACS, World Congress of the Abdominal Compartment Society, Ghent, Belgium, 2015. Anaesthesiology Intensive Therapy. - 2015. - Vol. XLVII (Supp.1). - P.13-14.

388. Prognostic value of organ failure during acute necrotising pancreatitis / I. Khomiak, O. Rotar, G. Petrovsky [et al.] // 5th Anniversary International Fluid Academy Days, Antwerp, Belgium, November 27 – 29, 2015: proceedings. Anaesthesiology Intensive Therapy. - 2015. - Vol. 27(2). - P. 5 - 6.

389. Value of local sCD14-ST Abstracts of presepsin. for diagnosis of pancreatic necrosis Infection / O. Rotar, I. Khomiak, G. Petrovsky, V. Rotar, M. Fishbach, O. Konyk // Abstracts of Abstracts of 2016 IAP Meeting, Sendai, Japan, 2016. Pancreatology. – 2016. – Vol. 16 (4). – P. S165 – 166.

390. Prognostic value of components of multiorgan failure syndrome during acute necrotizing pancreatitis / O. Rotar, I. Khomiak, V. Rotar, M. Fishbach, O. Konyk // Abstracts of Abstracts of 12th World Congress of the

International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Sao Paolo, Brazil, 2016. H. P. B. – 2016. – Vol. 18 (Supp.1). – P. 92. – 93.

391. Presepsin for Early Infection Diagnosis during Acute Necrotizing Pancreatitis / O. Rotar, I. Khomiak, M. Nazarchuck, G. Petrovsky, V. Rotar // Abstracts of 49th Meeting of European Pancreatic Club, Budapest, Hungary, 2017. Pancreatology. – 2017. – Vol. 17 (3). – P. S57.

392. Utility of presepsin and procalcitonin for infection diagnosis during acute necrotizing pancreatitis / I. Khomiak, O. Rotar, G. Petrovsky, M. Nazarchuck, V. Rotar, A. Khomiak // Abstracts of Digestive Disease Week 2017, Chicago. Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152 (1). – P. S1290.

393. Efficacy of presepsin, procalcitonin, il-6 and c-reactive protein for diagnosis of system and local infection in patients with acute necrotizing pancreatitis / O. Rotar, I. Khomiak, G. Petrovsky, M. Nazarchuck, V. Rotar, A. Khomiak // 13th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Geneva, Switzerland, September 4 – 7, 2018: materials. H. P. B. - 2018. - Vol. 20(S2). - P. S305.

394. Діагностика кишкової недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит / І. В. Хомяк, О. В. Ротар, В. І. Ротар, А. І. Хомяк // Методичні рекомендації 138.16/261.16, Київ, 2016, 21 с.

395. Пресепсин як маркер діагностики та ефективності лікування гнійно-септичних ускладнень у хворих на гострий некротичний панкреатит / О. Ю. Усенко, І. В. Хомяк, О. В. Ротар, В. І. Ротар, А. І. Хомяк // Методичні рекомендації 139.16/262.16 Київ, 2016, 19 с.

396. Прогнозування перебігу та лікування поширених форм перитоніту у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини: Монографія / Польовий В. П., Сидорчук Р. І., Кулачек Ф. Г. [та ін.] // Чернівці, Медуніверситет, 2013. – 402 с.

397. Ротар О. В., Хомяк І. В., Ротар В. І., Петровський Г. Г., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 109128 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб оцінки тяжкості ентеральної недостатності при абдомінальному сепсисі;

власники Ротар О. В., Хомяк І. В., Ротар В. І., Петровський Г. Г., Ротар Р. В. № u201602012; заявлено 01.03.2015; опубліковано 10.08.2012; Бюл. № 15.

398. Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є., Дубей Ю. І. Патент на корисну модель № 94339 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є., Дубей Ю. І. № u 201405736; заявлено 27.05.2014; опубліковано 10.11.2014; Бюл. № 21.

399. Ротар О. В., Ротар В. І., Дяконюк В. В., Ротар Р. В., Вівчарюк В. В. Патент на корисну модель № 100415 Україна, МПК А61В5/00. Прилад для вимірювання внутрішньочеревного тиску; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Дяконюк В. В., Ротар Р. В., Вівчарюк В. В. № u 201500807; заявлено 02.02.2015; опубліковано 27.07.2015; Бюл. № 14.

400. Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 80399 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб неінвазивного моніторингу бар'єрної функції тонкого кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № u 201214126; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10.

401. Сучасний алгоритм хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит / І. В. Хомяк, О. В. Ротар, І. С. Терешкевич, В. І. Ротар, А. І. Хомяк // Одеський медичний журнал. – 2017. - №3 (171). – С. 52 – 55.

402. Особливості сучасного медикаментозного забезпечення в етапному (step-up approach) хірургічному лікуванні гострого некротичного панкреатиту / І. В. Хомяк, О. В. Ротар, М. Ф. Назарчука, Г.Г. Петровський, В. І. Ротар, А. І. Хомяк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2017 - № 3 (61). - С. 116 – 120.

403. Сучасне індивідуалізоване покрокове хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту / В. М. Копчак, І. В. Хомяк, О. В. Ротар [та ін.] // XXIV з'їзд хірургів України, м. Київ, 24 – 28 вересня 2018 р.: тези доповіді. Київ, 2018. С. 190 – 191.

404. Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 80401 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб селективної деконтамінації кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201214129; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10.

405. Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 80400 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб профілактики внутрішньочеревної гіпертензії; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201214127; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10.

406. Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 95333 Україна, МПК А61К 9/51, А61К 31/722, А61Р 31/04. Композиція нанокапсульованого ріфаксиміну для селективної деконтамінації кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201405734; заявлено 25.12.2014; опубліковано 27.05.2014; Бюл. № 24.

407. Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. на корисну модель № 80398 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб регіональної доставки глутатіону до слизової оболонки тонкої кишки; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201214125; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10.

408. Ротар О. В., Ротар В. І., Саламандик Л. Я., Полянський О. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є. Патент на корисну модель № 95332 Україна, МПК А61К 9/51, А61К 31/722, А61Р 31/04. Композиція нанокапсульованого ципрофлоксацину для селективної деконтамінації кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Саламандик Л. Я., Полянський О. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є. № у 201405723; заявлено 25.12.2014; опубліковано 27.05.2014; Бюл. № 24.

409. Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 69016 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб неінвазивного діагностики внутрішньочеревної гіпертензії; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № у 201108603; заявлено 11.07.2011; опубліковано 25.04.2012; Бюл. № 8.

410. Етапні малоінвазивні втручання та відкрита панкреатонекректомія в хірургічному лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатиту / І. В. Хомяк, О. В. Ротар, І. С. Терешкевич, В. І. Ротар // Хірургія України. – 2017. - № 2. - С. 25 - 29.

411. Комбінований відеоендоскопічно – черезшкірний доступ у хірургічному лікуванні інфікованого гострого некротичного панкреатиту / І. В. Хомяк, М. В. Костилєв, О. В. Ротар, І. С. Терешкевич, В. І. Ротар, А. І. Хомяк // Клінічна хірургіяю – 2018. - №1. - С. 20 – 23.

412. Comparison of open pancreatic necrosectomy with step-up minimal invasive approach as surgical treatment of patients with acute necrotizing pancreatitis / I. V. Khomiak, O. V. Rotar, I. S. Tereshkevich, V. I. Rotar, A. I. Khomiak, Krishna Taneja // Int. Surg. J. - 2017. – Vol. 4. - № 8. – P. 2502 – 2506.

413. Тактика хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту з використанням мініінвазивних діапевтичних втручань / І. В. Хомяк, М. В. Костилєв, О. В. Ротар, В. І. Ротар // Клінічна хірургія. – 2017. - №5. - С. 5 – 8.

414. Step-up minimally invasive video-endoscopic approach for surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis / I. Khomiak, O. Rotar, I. Tereshkevich, V. Rotar, A. Khomiak // Abstract Volume of World Congress of Surgery WCS 2017. - Basel, Switzerland, 2017. - P. 389.

415. Surgical Interventions in Different Phases of Acute Necrotizing Pancreatitis / I. Khomiak, O. Rotar, V. Rotar, A. Khomiak // Abstracts of 50th Meeting of European Pancreatic Club, Berlin, Germany, 2018 : Pancreatology. - 2018. – Vol. 18 (4). – P. S160.

416. Efficacy of Proactive Application of Combined Retroperitoneal-Endoscopic-Transcutaneous Approach in Patients with Infected Acute Necrotizing Pancreatitis / Khomiak, O. Rotar, I. Tereshkevich, V. Rotar, A. Khomiak // Abstracts of Digestive Disease Week 2018, Washington, USA : Gastroenterology. - 2018. – Vol. 154 (6). – P. S1345.

417. Хомяк І. В., Терешкевич І. С., Ротар О. В., Хомяк А. І. Патент на корисну модель № 105243 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб малоінвазивного лікування ускладнених рідинних скупчень при гострому панкреатиті; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № у 201508731; заявлено 10.09.2015; опубліковано 10.03.2016; Бюл. № 5.

418. Хомяк І. В., Терешкевич І. С., Ротар О. В., Хомяк А. І. Патент на корисну модель № 107326 Україна, МПК А61В17/00, А61В17/94. Спосіб малоінвазивного лікування гострого некротичного панкреатиту; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № у 201600002; заявлено 04.01.2016; опубліковано 25.05.2016; Бюл. № 10.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ**Статті у наукових фахових виданнях України:**

1. **Ротар О. В.**, Коновчук В. М., Кулачек Ф.Г., Ротар В. І. Кисневе забезпечення тонкої та товстої кишок за умов нормоволемічної анемії. Буковинський медичний вісник. 2007. Т. 11. №3. С. 134–137. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету, проведено експериментальне моделювання нормоволемічної анемії, досліджено ефективність допаміну та гіпероксії для корекції гіпоксії слизової оболонки кишечника, виконана статистична обробка даних, підготовлено матеріал до друку).*
2. Ротар Д. В., Сидорчук І. Й., **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Експериментальний гострий панкреатит. Клінічна та експериментальна патологія. 2007. Т. 6. № 2. С. 90–92. *(Здобувачем обґрунтовано доцільність застосування аргінінової та перфузійної моделей захворювання, здійснено узагальнення результатів та написання статті).*
3. Ротар В. І., Сидорчук І. Й., Ротар Д. В., Коновчук В. М., Халатурник В. В., Дейнека С. Є., **Ротар О. В.** Бактеріальна флора підшлункової залози при гострому деструктивному панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2008. Т. 7. №4. С. 37–41. *(Здобувачем запропоновано ідею, обстежено 48 хворих на гострий некротичний панкреатит, здійснено набір та дослідження мікрофлори під час операцій, моделювання гострого панкреатиту в експерименті, узагальнення результатів).*
4. **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Гострий панкреатит і пристінкова мікрофлора тонкої і товстої кишок: дисбактеріоз і бактеріальна транслокація в підшлункову залозу. Клінічна та експериментальна патологія. 2011. Т. 10. № 1 (35). С. 143–147. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету, проведено експериментальне моделювання гострого панкреатиту, досліджено мікрофлору кишечника, виконана статистична обробка даних, підготовлено матеріал до друку).*
5. **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Вплив L-лізину есценату на структуру і проникливість кишкового бар'єру при гострому панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2011. Т.10. №4 (38). С. 80–83. *(Здобувачем*

розроблено ідею дослідження, проведено експериментальне моделювання гострого панкреатиту, визначено активність лізосомальних ферментів та показників сполучної тканини, здійснено узагальнення результатів та написання статті).

6. **Ротар О. В.,** Ротар В. І. Патофізіологічні аспекти підвищення внутрішньочеревного тиску при гострому панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2012. Т. 11. № 1 (39). С. 138–141. *(Здобувачем запропоновано ідею дослідження, проведено експериментальне моделювання внутрішньочеревної гіпертензії та панкреатиту, морфологічне та мікробіологічне дослідження, узагальнення результатів).*

7. **Ротар О. В.,** Ротар В. І., Архелюк О. Д. Селективна деконтамінація кишечника нанокапсульованими формами антибіотиків при експериментальному гострому панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2014. Т. 13. № 1. С. 112–116. *(Здобувачем сформульовано ідею, виконано синтез наночасток з антибіотиками, проведено експериментальні втручання, забір мікробіологічного матеріалу, узагальнення результатів та написання статті).*

8. Ротар Д. В., **Ротар О. В.,** Ротар В. І. Лімфогенна транслокація мікрофлори кишечника при експериментальному гострому деструктивному панкреатиті. Український Журнал Хірургії. 2015. №1–2 (28–29). С. 35–39. *(Здобувачем сформульовано ідею, проведено експериментальне втручання, узагальнення результатів та написання статті).*

9. Хомяк І. В., **Ротар О. В.,** Терешкевич І. С., Ротар В. І., Хомяк А. І. Сучасний алгоритм хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит. Одеський медичний журнал. 2017. №3 (171). С. 52–55. *(Здобувачем обстежено та проаналізовано 360 медичних карток хворих на гострий некротичний панкреатит, здійснено їхнє узагальнення та написання статті).*

10. **Ротар О. В.** Порушення антиоксидантного захисту в тонкій кишці та його корекція при гострому некротичному панкреатиті. Вісник Клубу Панкреатологів. 2017. №3. С. 40–43.

11. **Ротар О. В.** Factors associated with outcome of acute necrotizing pancreatitis. Буковинський медичний вісник. 2017. Т. 21. №2 (82). С. 67–70.

12. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М., Клочков А. Е., Фоменко П. Г., **Ротар А. В.** Новости европейской панкреатологии (по

матеріалам 49-й зустрічі європейського Клуба Панкреатологів, Будапешт, юнь–юль 2017 г.). Вісник Клубу Панкреатологів. 2017. № 4. С. 4–15. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, підбір хворих, статистична обробка та узагальнення результатів, написання статті)*

13. Польовий В. П., Сидорчук Р. І., Кулачек Ф. Г., **Ротар О. В.**, Паляниця А. С., Карлійчук О. О., Волянчук П. М., Кнут Р. П., Петрюк Б. В., Білик І. І., Мишковський Ю. М. Результати виконання комплексної науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії "Обґрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гнійно-септичних ускладнень гострої поєднаної хірургічної патології". Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т. 16. № 1 (59). С. 9–13. *(Здобувачем сформульовано ідею, мету дослідження, проведено дослідження патогенезу кишкової дисфункції та особливостей перебігу гострої хірургічної патології, узагальнення результатів та написання статті).*

14. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Хомяк А. І. Прогнозування та рання діагностика ускладнень гострого некротичного панкреатита. Харківська хірургічна школа. 2018. № 2. С. 68–73. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження з визначення вмісту пресепсину, прокальцитоніну, розчинних рецепторів, їхнє узагальнення, сформульовано висновки).*

Статті у фахових наукових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

15. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Архелюк О. Д. Експериментально-клінічне обґрунтування використання рифаксиміну для селективної деконтамінації кишечника при гострій хірургічній патології. Хірургія України. 2015. № 1. С. 90–96. *(Здобувачем сформульовано ідею та мету, виконано синтез наночасток з рифаксиміном, проведено експериментальне втручання, забір мікробіологічного матеріалу, узагальнення результатів та написання статті).*

16. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Петровський Г. Г., Ротар В. І., Грушко О. І. Ендотоксикова агресія при синдромі ентеральної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит. Хірургія України. 2016. № 2 (58). С. 51–55. *(Здобувачем запропоновано ідею, обстежено 70 хворих на гострий*

некротичний панкреатит, здійснено набір та дослідження маркерів запалення, узагальнення результатів).

17. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Терешкевич І. С., Ротар В. І. Етапні малоінвазивні втручання та відкрита панкреатонекректомія в хірургічному лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатиту. *Хірургія України. 2017. № 2. С. 25–29. (Здобувачем обстежено та проаналізовано 160 медичних карток пацієнтів, яким проводили діапневтичні втручання, здійснено аналіз одержаних результатів).*

18. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Назарчука М. Ф., Петровський Г. Г., Ротар В. І., Хомяк А. І. Особливості сучасного медикаментозного забезпечення в етапному (step-up approach) хірургічному лікуванні гострого некротичного панкреатиту. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017. Т. 16. № 3. С. 116–120. (Здобувачем запропоновано ідею дослідження, самостійно обстежено 224 пацієнтів, яким проведено запропоноване консервативне лікування, сформульовано висновки та рекомендації).*

19. **Ротар О. В.** Морфологічні та функціональні зміни слизової оболонки кишок за умови гострого некротичного панкреатиту. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018. Т. 17. № 2. С. 116–120.*

20. **Ротар О. В.** Порушення функцій шлунково-кишкового тракту при гострому некротичному панкреатиті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018. Т. 17. № 3. С. 101–105.*

21. Хомяк І. В., Костилюв М. В., **Ротар О. В.**, Терешкевич І. С., Ротар В. І., Хомяк А. І. Комбінований відеоендоскопічно-черезшкірний доступ у хірургічному лікуванні інфікованого гострого некротичного панкреатиту. *Клінічна хірургія. 2018. №1. С. 20–23. (Здобувачем запропонована ідею та мету, обстежено та проведено аналіз 27 медичних карток оперованих пацієнтів, виконано узагальнення результатів).*

Статті у наукових виданнях інших держав:

22. **Rotar O. V.**, Davidenko I. S., Fediv V. I., Arkhelyuk A. D., Rotar V. I., Tenedja K. Preparation of chitosan nanoparticles loaded with glutathione for

diminishing tissue ischemia-reperfusion injury. *International Journal of Advanced Engineering and Nano Technology*. 2014. Vol. 1(6). P. 19–23. *(Здобувачем синтезовано наочастки з глутатіоном, вивчено в експерименті їх ефективність, написано статтю).*

23. Khomiak I., **Rotar O.**, Nazarchuck M., Rotar V., Khomiak A., Petrovsky G., Salamandyk L. Impact of different organ failures on outcome of acute necrotizing pancreatitis. *Madridge Journal of Surgery*. 2018. Vol. 1 (2). P. 29–33. *(Здобувачем проведено дослідження значення недостатності різних органів в перебігу гострого панкреатиту, узагальнення результатів).*

24. Khomiak I. V., **Rotar O. V.**, Tereshkevich I. S., Rotar V. I., Khomiak A. I., Taneja K. Comparison of open pancreatic necrosectomy with step-up minimal invasive approach as surgical treatment of patients with acute necrotizing pancreatitis. *International Surgery Journal*. 2017. Vol. 4. № 8. P. 2502–2506. *(Здобувачем обстежено та проаналізовано 360 медичних карток хворих на гострий некротичний панкреатит, сформульовано висновки та рекомендації).*

Статті в інших наукових виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

25. Хомяк І. В., Костилюв М. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І. Тактика хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту з використанням мініінвазивних діапевтичних втручань. *Клінічна хірургія*. 2017. №5. С. 5–8. *(Здобувачем обстежено та проаналізовано 160 медичних карток пацієнтів, яким проводили діапевтичні втручання, здійснено узагальнення результатів та написання статті).*

26. **Ротар О. В.** Діагностичне та прогностичне значення ентеральної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит. *Клінічна хірургія*. 2017. №2. С. 75–76.

27. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Петровський Г. Г., Назарчук М. В., Ротар В. І., Чермак І. І. Діагностичне значення біологічних маркерів інфекційних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2016. № 10. С. 30–32. *(Здобувачем обстежено та зібрано біологічні проби в*

70 хворих на гострий некротичний панкреатит, визначено вміст біологічних маркерів запалення, здійснено узагальнення результатів та написання статті).

28. **Ротар О. В.** Використання пресепсину в діагностиці та лікуванні гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. Клінічна хірургія. 2016. №1. С. 20–22.

29. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Петровський Г. Г., Ротар В. І. Прогностичне значення складових синдрому мультиорганної недостатності та оцінка тяжкості стану за інтегральними шкалами при гострому некротичному панкреатиті. Клінічна хірургія. 2015. №9. С. 36–39. *(Здобувачем запропоновано ідею дослідження, обстежено 113 пацієнтів, проведено статистичний регресійний та Рос-аналіз одержаних результатів, сформульовано висновки).*

Патенти:

30. Хомяк І. В., Терешкевич І. С., **Ротар О. В.**, Хомяк А. І. Патент на корисну модель № 105243 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб малоінвазивного лікування ускладнених рідинних скупчень при гострому панкреатиті; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № у 201508731; заявлено 10.09.2015; опубліковано 10.03.2016; Бюл. № 5. *(Здобувачем запропонована ідея лікування ускладнених рідинних скупчень, оформлено опис, формулу та реферат патенту).*

31. Хомяк І. В., Терешкевич І. С., **Ротар О. В.**, Хомяк А. І. Патент на корисну модель № 107326 Україна, МПК А61В17/00, А61В17/94. Спосіб малоінвазивного лікування гострого некротичного панкреатиту; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України». № у 201600002; заявлено 04.01.2016; опубліковано 25.05.2016; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея проведення некреквестректомії через стент, написаний патент).*

32. **Ротар О. В.**, Хомяк І. В., Ротар В. І., Петровський Г. Г., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 109128 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб оцінки тяжкості ентеральної недостатності при абдомінальному сепсисі;

власники Ротар О. В., Хомяк І. В., Ротар В. І., Петровський Г. Г., Ротар Р. В. № u201602012; заявлено 01.03.2015; опубліковано 10.08.2012; Бюл. № 15. *(Дисертантом запропонована ідея та формула винаходу, самостійно здійснено дослідження, оформлено патент).*

33. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є., Дубей Ю. І. Патент на корисну модель № 94339 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є., Дубей Ю. І. № u 201405736; заявлено 27.05.2014; опубліковано 10.11.2014; Бюл. № 21. *(Здобувачем запропонована ідея неінвазивного вимірювання внутрішньочеревного тиску, підготовлений патент).*

34. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 95333 Україна, МПК А61К 9/51, А61К 31/722, А61Р 31/04. Композиція нанокапсульованого рифаксиміну для селективної деконтамінації кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № u 201405734; заявлено 25.12.2014; опубліковано 27.05.2014; Бюл. № 24. *(Здобувачем запропонована ідея застосування наночасток з рифаксиміном, сформульована формула винаходу, самостійно підготовлені матеріали до подання патенту).*

35. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Саламандик Л. Я., Полянський О. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є. Патент на корисну модель № 95332 Україна, МПК А61К 9/51, А61К 31/722, А61Р 31/04. Композиція нанокапсульованого ципрофлоксацину для селективної деконтамінації кишечника; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Саламандик Л. Я., Полянський О. І., Ротар Р. В., Пілат М. Є. № u 201405723; заявлено 25.12.2014; опубліковано 27.05.2014; Бюл. № 24. *(Здобувачем запропонована ідея застосування наночасток з ципрофлоксацином, оформлений патент).*

36. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Дяконюк В. В., Ротар Р. В., Вівчарюк В. В. Патент на корисну модель № 100415 Україна, МПК А61В5/00. Прилад для вимірювання внутрішньочеревного тиску; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Дяконюк В. В., Ротар Р. В., Вівчарюк В. В. № u 201500807; заявлено 02.02.2015; опубліковано 27.07.2015; Бюл. № 14. *(Здобувачем запропонована ідея та приладу для вимірювання внутрішньочеревного тиску, виконано набір підготовка*

матеріалів до видання патенту).

37. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 80401 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб селективної деконтамінації кишечнику; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № u 201214129; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея проведення селективної деконтамінації кишечнику, написана формула винаходу, опис патенту та його реферат).*

38. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 80400 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб профілактики внутрішньочеревної гіпертензії; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № u 201214127; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея використання лізин-есцинату для профілактики внутрішньочеревної гіпертензії, оформлено винахід).*

39. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. на корисну модель № 80398 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб регіональної доставки глутатіону до слизової оболонки тонкої кишки; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № u 201214125; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея застосування наночасток для доставки глутатіону в слизову оболонку кишечнику, запропонована формула винаходу, оформлені матеріали до друку).*

40. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 80399 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб неінвазивного моніторингу бар'єрної функції тонкого кишечнику; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № u 201214126; заявлено 11.12.2012; опубліковано 27.05.2013; Бюл. № 10. *(Здобувачем запропонована ідея моніторингу бар'єрної функції кишечнику по концентрації цитруліну, оформлено патент).*

41. **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Ротар Р. В. Патент на корисну модель № 69016 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб неінвазивного діагностики внутрішньочеревної гіпертензії; власники Ротар О. В., Ротар В. І., Ротар Р. В. № u 201108603; заявлено 11.07.2011; опубліковано 25.04.2012; Бюл. № 8. *(Здобувачем запропонована ідея моніторингу внутрішньочеревного тиску по пружності*

черевної стінки, оформлено патент).

Тези наукових доповідей:

42. **Ротар О. В.,** Ротар В. І. Гнійно-септичні ускладнення гострого деструктивного панкреатиту. I Конгрес анестезіологів України та Росії, м. Одеса, 24–26 травня 2010 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2010. №2д. С. 187–188. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

43. **Ротар О. В.,** Ротар В. І., Кобзар В. Н. Внутрішньочеревний тиск при гострому панкреатиті. Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії: Всеукраїнська науково-практична конференція, м. Дніпропетровськ, 8–9 вересня 2011 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2011. №2д. С. 107–109. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

44. **Ротар О. В.,** Коновчук В. М., Ротар В. І. Вплив N-ацетилцистеїну на метаболізм глутатіону і стан антиоксидантного захисту в тонкій кишці при гострому деструктивному панкреатиті. Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії: II Україно-російський конгрес, м. Одеса, 24–26 травня 2012 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2012. № 1д. С. 425–427. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

45. **Ротар О. В.,** Ротар В. І. Синдром ентеральної недостатності у хворих на гострий панкреатит: діагностика, оцінка ступеню тяжкості і прогнозу. VI Національний конгрес анестезіологів України, м. Львів, 18–21 вересня 2013 р.: тези доповіді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2013. №2д. С. 410–413. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

46. **Ротар О. В.,** Архелюк О. Д., Ротар В. І., Халавка Ю. Б., Фішбах М. Експериментальне обґрунтування селективної ентеросорбції ендотоксину розчинами хітозану при гострій хірургічній патології. Новітні технології та способи лікування вогнепальних та інфікованих ран. Синдром діабетичної

стопи: Науково-практична конференція з міжнародною участю, м. Київ, 18–19 листопада 2014 р.: тези доповіді. Клінічна хірургія. 2014. № 11.3. С. 30–31. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

47. **Rotar O.**, Rotar V. Biochemical changes of small intestine in early stages of experimental acute pancreatitis. 42nd European Pancreatic Club, Stockholm, Sweden, June 16–19, 2010: abstracts book. Pancreatology. 2010. Vol. 10. P. 328. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

48. **Rotar O.**, Rotar V. Intra-abdominal hypertension increases bacterial translocation during acute pancreatitis in rats. Proceedings of the Fifth World Congress on the Abdominal Compartment Syndrome. Orlando, USA, August 10–13, 2011: proceedings. The American Surgeon. 2011. Vol. 77(7). P. S106. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

49. **Rotar O.**, Rotar V. Small intestinal bacterial overgrowth during acute destructive pancreatitis in rats. 43rd Meeting of European Pancreatic Club, Magdeburg, Germany, April 14–15, 2011: abstracts. Pancreatology. 2011. Vol. 11(1). P. 179. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

50. **Rotar O.**, Rotar V. Effect of l-lysine aescinate on structure and permeability of intestinal barrier during acute pancreatitis. 44th Meeting of European Pancreatic Club. Prague, Czech Republic, June 20–23, 2012: abstracts. Pancreatology. 2012. Vol. 12(6). P. 508. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

51. **Rotar O.**, Rotar V. Chitosan nanoparticles loaded with glutathione improve intestinal barrier during severe acute pancreatitis. 45th Meeting of European Pancreatic Club, Zurich, Switzerland, June 26–29, 2013: abstracts. Pancreatology. 2013. Vol. 13 (3). P. S55–S56. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

52. **Rotar O.**, Rotar V., Arheliuk O. Application of rifaximin for selective

digestive decontamination during experimental severe acute pancreatitis. 46th Meeting of European Pancreatic Club, Southampton, United Kingdom, 24–28 June 2014: abstracts. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14(3). P. S59. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

53. **Rotar O.**, Rotar V., Taneja K. Selective binding of intestinal lipopolysaccharide decreases tissue injury during acute pancreatitis. 4th International Fluid Academy Days, Antwerp, Belgium, November 27–29, 2014: proceedings. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2014. Vol. 26(2). P. 126–127. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

54. **Rotar O.**, Khomiak I., Rotar V., Taneja K. Intestinal failure during acute necrotizing pancreatitis. 47th Meeting of European Pancreatic Club, Toledo, Spain, June 23–27, 2015: abstracts. *Pancreatology*. 2015. Vol. 15(3). P. S52. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

55. Khomiak I., **Rotar O.**, Rotar V. Increased intra-abdominal pressure and depleted citrulline level are indicators of intestinal dysfunction and failure during acute necrotizing pancreatitis. 7th World Congress of the Abdominal Compartment Society, Ghent, Belgium, May 28–30, 2014: proceedings. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015. Vol. 27(1). P. 13–14. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

56. Khomiak I., **Rotar O.**, Petrovsky G., Rotar V., Fishbach M., Konyk O., Taneja K. Prognostic value of organ failure during acute necrotising pancreatitis. 5th Anniversary International Fluid Academy Days, Antwerp, Belgium, November 27–29, 2015: proceedings. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015. Vol. 27(2). P. 5–6. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

57. **Rotar O.**, Khomiak I., Rotar V., Fishbach M., Taneja K. Low dose ciprofloxacin nanoparticles decrease bacterial translocation during severe acute pancreatitis. 46th Meeting of the American Pancreatic Association. San Diego, USA, November 4–7, 2015: proceedings. *Pancreas*. 2015. Vol. 44(8). P. 1409. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

тез доповідей).

58. Rotar V., **Rotar O.**, Arheliuk O., Fishbach M., Konyk O. Effects of oral rifaximin on bacterial contamination of gastro-pancretic fistulas in rats after acute necrotizing pancreatitis. 48th Meeting of European Pancreatic Club. Liverpool, United Kingdom, July 6–9, 2016: abstracts. Pancreatology. 2016. Vol. 16(3). P. S34. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

59. **Rotar O.**, Khomiak I., Petrovsky G., Rotar V., Fishbach M., Konyk O. Value of local sCD14-ST for diagnosis of pancreatic necrosis infection. IAP Meeting. Sendai, Japan, August, 4–7, 2016: abstracts. Pancreatology. 2016. Vol. 16(4). P. S165–S166. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

60. **Rotar O.**, Khomiak I., Rotar V., Fishbach M., Konyk O. Prognostic value of components of multiorgan failure syndrome during acute necrotizing pancreatitis. 12th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Sao-Paolo, Brazil, April 20–23, 2016: abstracts. H. P. B. 2016. Vol. 18(1). P. 92–93. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

61. **Rotar O.**, Khomiak I., Nazarchuck M., Petrovsky G., Rotar V. Presepsin for Early Infection Diagnosis during Acute Necrotizing Pancreatitis. 49th Meeting of European Pancreatic Club. Budapest, Hungary, June 28–30, 2017: abstracts. Pancreatology. 2017. Vol. 17(3). P. S57. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

62. Khomiak I., **Rotar O.**, Petrovsky G., Nazarchuck M., Rotar V., Khomiak A. Utility of presepsin and procalcitonin for infection diagnosis during acute necrotizing pancreatitis. Digestive Disease Week 2017, Chicago, USA, May 6–9, 2017: abstracts. Gastroenterology. 2017. Vol. 152(1). P. S1290. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

63. Khomiak I., **Rotar O.**, Rotar V., Khomiak A. Step-up minimally invasive video-endoscopic approach for surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. World Congress of Surgery, Basel, Switzerland, August 13–17, 2017:

Abstract books. Basel, 2017. P. 389. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

64. **Rotar O.**, Khomiak I., Petrovsky G., Nazarchuck M., Rotar V., Khomiak A. Efficacy of presepsin, procalcitonin, il-6 and c-reactive protein for diagnosis of system and local infection in patients with acute necrotizing pancreatitis. 13th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Geneva, Switzerland, September 4–7, 2018: materials. H. P. B. 2018. Vol. 20(S2). P. S305. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

65. Khomiak I., **Rotar O.**, Rotar V., Khomiak A. Surgical interventions in different phases of acute necrotizing pancreatitis. 50th Meeting of European Pancreatic Club, Berlin, Germany, June 13–16, 2018: abstracts. Pancreatology. 2018. Vol. 18(4). P. S160. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

66. Khomiak I., **Rotar O.**, Tereshkevich I., Rotar V., Khomiak A. Efficacy of proactive application of combined retroperitoneal-endoscopic-transcutaneous approach in patients with infected acute necrotizing pancreatitis. Digestive Disease Week 2018, Washington, USA, June 2–5, 2018: abstracts. Gastroenterology. 2018. Vol. 154(6). P. S1345. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

67. Копчак В. М., Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Кіт О. В., Дувалко О. В., Перерва Л. О., Андронік С. В. Сучасне індивідуалізоване покрокове хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту. XXIV з'їзд хірургів України, м. Київ, 24–28 вересня 2018 р.: тези доповіді. Київ, 2018. С. 190–191. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез доповідей).*

Монографія:

68. Польовий В. П., Сидорчук Р. І., Кулачек Ф. Г., Герич І. Д., Польова С. П., Білоокій В. В., Фодчук І. М., Бочаров А.В., Грушко О. І., Плегуга О. М., **Ротар О. В.**, Карлійчук О. О., Білик І. І., Воляннюк П. М., Петрюк Б. В., Кнут Р. П., Паляниця А. С., Карлійчук Є. С., Мороз О. М.,

Мишковський Ю. М., Режко В. Т., Каратєєва С. Ю., Соловей Ю. М., Кулачек Я. В., Вознюк С. М. Прогнозування перебігу та лікування поширених форм перитоніту у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини: Монографія. Чернівці, Медуніверситет, 2013. – 402 с.

Методичні рекомендації:

69. Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Хомяк А. І. Діагностика кишкової недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит: [методичні рекомендації 138.16/261.16]. Київ, 2016. 21 с. *(Здобувачем запропоновано ідею, обстежено 113 пацієнтів, проведено статистичний регресійний та Рос-аналіз одержаних результатів, сформульовано висновки).*

70. Усенко О. Ю., Хомяк І. В., **Ротар О. В.**, Ротар В. І., Хомяк А. І. Пресепсин як маркер діагностики та ефективності лікування гнійно-септичних ускладнень у хворих на гострий некротичний панкреатит: [методичні рекомендації 139.16/262.16]. Київ, 2016. 19 с. *(Здобувачем обстежено та зібрано біологічні проби в 70 хворих на гострий некротичний панкреатит, визначено вміст біологічних маркерів запалення, здійснено узагальнення результатів та написання рекомендацій)*