

Українська медична стоматологічна академія
Міністерство охорони здоров'я України

Харківський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Черкун Олексій Юрійович

УДК:616.37-002.1:616-06-022.1:617-03

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ПРИ
ПАРАПАНКРЕАТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙНО-СЕПТИЧНИХ
УСКЛАДНЕННЯХ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

14.01.03 – хірургія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

_____ О.Ю.Черкун

Науковий керівник

Шейко Володимир Дмитрович

доктор медичних наук, професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Черкун О.Ю. Диференційована хірургічна тактика при парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія». – Українська медична стоматологічна академія, Полтава.

Зміст анотації

Дисертація присвячена вивченню проблеми інфекційно-септичних ускладнень у хворих з деструктивними формами гострого панкреатиту. За даними різних авторів захворюваність на гострий панкреатит складає від 38 до 95 на 100000 населення. Деструктивні форми гострого панкреатиту розвиваються у 15-25% пацієнтів. Летальність при деструктивних формах гострого панкреатиту, за даними закордонних авторів, коливається в межах 27-45%. Саме ці пацієнти є найбільш тяжкою групою в діагностичному, лікувальному, соціальному і економічному плані, що підтверджується даними про високі показники летальності, частоту ускладнень, терміни госпіталізації та значні фінансові витрати при лікуванні даної категорії пацієнтів. За оновленою класифікацією гострого панкреатиту «Антанта–2012» визначено, що для тяжкої форми гострого панкреатиту притаманні поширені пери- та інтрапанкреатичний некроз, локалізовані чи дифузні некрози паренхіми, перипанкреатична флегмона, інфікований некроз, формування псевдокіст і абсцесів. В літературі недостатньо приділяється уваги саме вибору хірургічної тактики при даних ускладненнях в залежності від характеру та локалізації інфікованого парапанкреатичного осередку. Останнім часом з'являються роботи про роль гормонів щитоподібної залози у прогнозуванні розвитку бактеріальної інфекції. Так, відомо що, підвищення

рівня прокальцитоніну вище 1,8 нг/мл при гострому панкреатиті, вказує на розвиток інфекційних ускладнень, які в свою чергу, при неадекватному подальшому лікуванні, можуть призвести до розвитку тяжкого сепсису чи поліорганної недостатності та смерті пацієнта. Тому доцільно вивчення рівня тиреоїдних гормонів у пацієнтів з деструктивним панкреатитом, оскільки відомо, що синдром низького T_3 є предиктором синдрому поліорганної недостатності та несприятливого перебігу соматичної патології. Таким чином, невирішені питання в діагностиці та виборі лікувальної тактики у пацієнтів з деструктивним панкреатитом, різні погляди на показання до оперативного втручання, визначення термінів та об'єму оперативного втручання, аналіз впливу гормонів тиреоїдного профілю на динаміку захворювання, обумовлюють актуальність проведення даного дослідження.

Дослідження проводилося на кафедрі хірургії №2 медичного факультету №1 Української медичної стоматологічної академії. Клінічною базою було Комунальне підприємство "Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради". Всім пацієнтам з парапанкреатичними інфекційно-септичними ускладненнями деструктивного панкреатиту було проведено повне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження згідно наказу МОЗ України (наказ №297 від 02.04.2010 року). Додатково проводилося визначення рівня прокальцитоніну, С-реактивного білку, T_3 , T_4 , T_3 _{вільного} та ТТГ.

Робота заснована на ретро- та проспективному аналізі лікування 127 хворих з інфекційно-септичними ускладненнями гострого деструктивного панкреатиту, які знаходилися на лікуванні у хірургічному відділенні та відділенні анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії вищезгаданої установи з 2010 по 2018 роки.

Під час першого етапу дослідження було проаналізовано діагностичну та лікувальну тактику у 87 пацієнтів (група порівняння) з парапанкреатичними інфекційно-септичними ускладненнями деструктивного панкреатиту. Хірургічна тактика лікування хворих даної

групи в цілому відповідала загальноприйнятим стандартам і спиралася переважно на характер парапанкреатичних ускладнень і поширеність локального процесу. Так при поширеності рідинних скупчень без секвестральних мас на 1 чи 2 ЗППН, хворим виконували дренивання під УЗ-контролем. Отримані виділення під час дренивання відправляли на дообстеження: бактеріоскопію, рівень амілази, посів на мікрофлору та на дослідження чутливості до антибактеріальних препаратів. Показанням до полідренивання було поширення рідинних скупчень на 2-4 ЗППН, з переважанням рідинного компоненту (5 пацієнтів – 5,7%), при цьому завершальним етапом лікування воно було у 1 пацієнта (1,1%). Всі інші потребували подальшого дообстеження та відкритих оперативних втручань. Було встановлено пряму залежність між поширеністю локальних парапанкреатичних ускладнень та перебігом органної дисфункції у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом. Так при поширеності парапанкреатичних локальних ускладнень на 1 чи 2 ЗППН, тривалість ПОД спостерігалася лише у 12,5% пацієнтів, при поширеності на 3-4 ЗППН – 30-44% хворих, а при поширеності локальних ускладнень більше ніж 5 ЗППН, персистуюча ПОД спостерігалася майже у всіх пацієнтів(>80%).

Незважаючи на проведене лікування, у даній групі пацієнтів спостерігалася високий рівень післяопераційних ускладнень – 9 (10,3%) пацієнтів. Слід відмітити, що всі ускладнення виникали після відкритих операцій, ускладнень після дренивання/полідренивання не спостерігалася. Самим поширеним ускладненням було арозивна кровотеча (5,7%), кишкова нориця (4,5%). Окрім цього, рівень летальності склав 39,1%, а частота повторних хірургічних втручань – 46%. Також виявилось, що рутинне первинне дренивання парапанкреатичних локальних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту під УЗ-контролем призводить до раннього інфікування даних скупчень та збільшення майже на третину госпітальних штамів та *S.aureus*. Як наслідок, раннє призначення антибактеріальних препаратів резерву призводить до розвитку мультирезистентності госпітальної інфекції,

що в подальшому негативно позначається на антибіотикотерапії після відкритих НСЕ і погіршує прогноз даних пацієнтів.

На другому етапі дослідження проведено аналіз лікування 40 хворих (основна група) з розподілом їх на 2 підгрупи. Першу підгрупу (2а, n=17) склали пацієнти, у яких окрім стандартних методів обстеження додатково проводили визначення рівня прокальцитоніну, С-реактивного білка, а також гормонів тиреоїдного профілю: Т3, Т4, ТТГ, та Т3_{вільного}. Обстеження проводили перед запланованим оперативним втручанням. Інфікованим парапанкреатичне рідинне скупчення вважали при підвищенні рівня прокальцитоніну вище 3,8 нг/мл, С-реактивний білок вважали маркером розвитку гнійно-септичних ускладнень при гострому тяжкому панкреатиті при підвищенні концентрації вище 100,0 мг/л, розвиток синдрому низького трийодтироніну вважали коли рівень Т3_{вільного} складав менше 2,5 нмоль/л. Обов'язково визначали рівень гормонів трийодтироніну, тетраїодтироніну та тиреотропного гормону для виключення захворювань щитоподібної залози, що могло дати хибні результати. У цій підгрупі, відхилень від нормального рівня тиреоїдних гормонів не спостерігалось. Проведений аналіз потенційних маркерів ГСУ у пацієнтів 2а підгрупи основної групи виявив, що у пацієнтів з середньо-важким панкреатитом, підвищення рівня проСа більше 3,8 нг/мл відмічалось у 10% пацієнтів, підвищення рівня СРБ вище 100,0 мг/л – у жодного з пацієнтів, розвиток синдрому low Т3 спостерігався у 10% пацієнтів. Тоді як у пацієнтів з тяжким перебігом ГТП – підвищення рівня СРБ також не визначали, підвищення рівня проСа вище порогового у 42,9% пацієнтів, розвиток синдрому low Т3 відмічено у всіх пацієнтів(100%).

На 4-5 добу після проведено оперативного лікування хворим повторно визначали рівень вищеописаних гормонів. Рівень проСа нижче 3,8 нг/мл визначали лише у 5.9% пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту. Показник СРБ визначили як неінформативний. Синдром low Т3 зберігався лише у 6 пацієнтів (85,7%) з тяжким перебігом гострого панкреатиту.

Померлих у 2а підгрупі основної групи було 6 пацієнтів. Було виявлено, що у всіх 6 пацієнтів регресу синдрому low T3 не спостерігалось.

Отже, розвиток синдрому low T3 є предиктором несприятливого перебігу захворювання з чутливістю 85,7% та специфічністю 90,1%, що дає змогу використовувати даний маркер у плануванні оперативних втручань з метою попередження розвитку незворотної органної дисфункції.

Спираючись на отримані результати, було розроблено алгоритм диференційованої хірургічної тактики.

Пацієнтам в перші 4 тижні захворювання проводиться контроль лабораторних показників, оцінюється тяжкість стану та наявність органної дисфункції в динаміці. За допомогою променевих методів обстеження виконують контроль за локальними парапанкреатичними ускладненнями. За наявності рідинного компонента в останніх, слід першочергово виконувати пункцію скупчень, з метою декомпресії а також визначення збудника, якщо він наявний. За умов отримання гною в пунктаті – показано дренивання даного рідинного скупчення. У випадку відсутності позитивного ефекту від діагностичної пункції пі УЗ-контролем або формуванню повторних рідинних скупчень – пацієнту показане МРТ-дослідження для потенційного визначення секвестральних мас низької щільності. За результатами МРТ визначають переважання рідинного чи тканинного компонентів – з подальшим визначенням хірургічної тактики. За можливості потрібно надавати перевагу дрениванню через фланки – з подальшим бужуванням порожнини гнійників за допомогою розробленого в клініці пристрою для бужування порожнини абсцесу (патент України на корисну модель №127401 від 25.07.2018). У випадку, коли за даними МРТ переважає рідинний компонент, і немає ефекту від тонкоголкової пункції, паралельно обов'язковим є визначення рівня вільного T3. У випадку діагностики синдрому lowT3 пацієнту показане відкрите оперативне втручання. Обов'язковим є переоцінка рівня тиреоїдних гормонів на 4-5 добу. Показаннями до етапних хірургічних втручань є персистенція синдрому

низького трийодтироніну і/або діагностика не фіксованих секвестрів за даними інструментальних методів дослідження. У терміні захворювання більше 4-х тижнів, за наявності ознак SIRS хворим показане проведення КТ з в/в контрастуванням для діагностики сформованих парапанкреатичних скупчень, з подальшим визначенням об'єму хірургічного прийому.

Даний алгоритм було використано при лікуванні другої підгрупи основної групи (2b, n=23). Констатовано зниження числа післяопераційних ускладнень на 4,4% завдяки використанню міні-доступів, а також зниження рівня летальності у пацієнтів з ГСУ на 13,0%.

Ключові слова: гострий тяжкий панкреатит, гнійно-септичні ускладнення, хірургічна тактика.

SUMMARY

Cherkun O.Yu. Differentiated surgical tactics in case of parapancreatic infectious and septic complications of destructive pancreatitis. – Qualification work published as a manuscript.

Dissertation thesis for obtaining the Candidate Degree in Medical Sciences (Doctor of Philosophy) on specialty 14.01.03 – Surgery. – Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

The thesis is devoted to the investigation of the problem of infectious-septic complications in patients with destructive forms of acute pancreatitis. According to various authors, the incidence of acute pancreatitis ranges from 38 to 95 per 100,000 population. Destructive forms of acute pancreatitis develop in 15-25% of patients. Mortality in destructive forms of acute pancreatitis, according to foreign authors, ranges from 27-45%. These patients are the most difficult group in the diagnostic, medical, social and economic plan, which is confirmed by the data on high mortality rates, frequency of complications, hospitalization time and significant financial expenses in the treatment of this category of patients. According to the updated classification of acute pancreatitis "Atlanta-2012" it is determined that for severe form of acute pancreatitis there are widespread peri- and intra-pancreatic necrosis, localized or diffuse necrosis of the parenchyma, peripancreatic phlegmonosis, infected pestilence, infected. In the literature, insufficient attention is paid to the choice of surgical tactics for these complications, depending on the nature and location of the infected parapancreatic cell. Recently, there has been work on the role of thyroid hormones in predicting the development of bacterial infection. It is known that an increase in procalcitonin above 1.8 ng / ml in acute pancreatitis indicates the development of infectious complications, which in turn, with inadequate subsequent treatment, can lead to the development of severe sepsis or multiple organ failure and death of the patient. Therefore, it is advisable to study the level of thyroid hormones in patients with destructive pancreatitis, since it is known that low T3 syndrome is a predictor of

multiple organ failure syndrome and adverse course of somatic pathology. Thus, unresolved issues in the diagnosis and choice of therapeutic tactics in patients with destructive pancreatitis, different views on indications for surgery, definition of timing and volume of surgery, analysis of the influence of thyroid profile hormones on the dynamics of the disease, determine the relevance of the study.

The study was conducted at the Department of Surgery №2, Ukrainian Medical Stomatological Academy. The clinical base was the Municipal Enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovsky" of Poltava Regional Council". All patients with parapancreatic infectious-septic complications of destructive pancreatitis were subjected to a complete clinical, laboratory and instrumental examination in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine (Order No. 297 of April 2, 2010). Additionally, the determination of procalcitonin, C-reactive protein, T3, T4, T3 free and TSH was performed.

The study is based on retrospective and prospective analysis of the treatment of 127 patients with infectious-septic complications of acute destructive pancreatitis, who were treated in the surgical and anesthesiology, resuscitation and intensive care units of the above institution from 2010 to 2018.

During the first stage of the study, diagnostic and therapeutic tactics were analyzed in 87 patients (comparison group) with parapancreatic infectious-septic complications of destructive pancreatitis. Surgical tactics of treatment of patients of this group as a whole corresponded to the generally accepted standards and relied mainly on the nature of parapancreatic complications and the prevalence of the local process. Thus, with the prevalence of fluid clusters without sequestral masses on 1 or 2 PNZ, patients underwent drainage under ultrasound control. Obtained secretions during drainage were sent for further examination: bacterioscopy, amylase level, sowing on the microflora and for the study of sensitivity to antibacterial drugs. The indication for polydrainage was the spread of fluid accumulations by 2-4 PNZ, with the predominance of the fluid component (5 patients - 5.7%), with the final stage of treatment being in 1 patient (1.1%). All others needed further examination and open surgery. A direct correlation was

found between the prevalence of local parapancreatic complications and the onset of organ dysfunction in patients with acute severe pancreatitis. Thus, with spread of parapancreatic local complications of 1 or 2 PNZ, the duration of MOD was observed only in 12.5% of patients, with spread to 3-4 PNZ - 30-44% of patients, and with the spread of local complications to more than 5 PNZ, persistent MOF was observed in almost all patients (>80%).

Despite the treatment, a high rate of postoperative complications was observed in this group of patients - 9 (10.3%) patients. It should be noted that all complications occurred after open surgery, complications after drainage/polydrainage were not observed. The most common complications were arrosive bleeding (5.7%) and intestinal fistula (4.5%). In addition, the mortality rate was 39.1% and the incidence of recurrent surgery was 46%. It has also been shown that routine primary drainage of parapancreatic local complications of acute severe pancreatitis under ultrasound control leads to early infection of these clusters and an increase of almost one third of hospital strains and *S. aureus*. As a consequence, the early administration of antibacterial reserve drugs leads to the development of multi-resistance hospital infection, which in turn has a negative effect on antibiotic therapy after open NSE and impairs the prognosis of these patients.

In the second stage of the study, an analysis of the treatment of 40 patients (the main group) was carried out with the division into 2 subgroups. The first subgroup (2a, n = 17) consisted of patients who, in addition to standard examination methods, additionally determined the levels of procalcitonin, C-reactive protein, and thyroid hormones: T3, T4, TSH, and T3 free. The examination was performed before the planned surgery. Infected parapancreatic fluid accumulation was considered with increasing procalcitonin level above 3.8 ng/ml, C-reactive protein was considered a marker of purulent-septic complications with acute severe pancreatitis at a concentration above 100.0 mg/l, development of low triiodothyroid syndrome T3free was less than 2.5 nmol/L. It is mandatory to determine the level of hormone triiodothyronine,

tetraiodothyronine and thyrotropic hormone to eliminate thyroid disease, which could be misleading. In this subgroup, deviations from the normal level of thyroid hormones were not observed. The analysis of potential markers of GSU in patients 2a of the subgroup of the main group found that in patients with moderate pancreatitis, an increase in the level of proSa more than 3.8 ng / ml was observed in 10% of patients, an increase in CRP above 100.0 mg / l - in in none of the patients, the development of low T3 syndrome was observed in 10% of patients. Whereas in patients with severe AP, an increase in CRP was also not detected, an increase in MSA above the threshold in 42.9% of patients, the development of low T3 syndrome was observed in all patients(100%).

4-5 days after the surgical treatment, the patients were re-determined the level of the above hormones. ProSa levels below 3.8 ng / ml were determined in only 5.9% of patients with severe pancreatitis. The CRP indicator was defined as uninformative. Low T3 syndrome persisted in only 6 patients (85.7%) with severe acute pancreatitis. 6 patients died in the 2a subgroup of the main group. It was found that all 6 patients had no regression of low T3 syndrome.

Therefore, the development of low T3 syndrome is a predictor of an adverse disease course with a sensitivity of 85.7% and a specificity of 90.1%, which makes it possible to use this marker in the planning of surgical interventions to prevent the development of irreversible organ dysfunction.

Based on the results obtained, an algorithm for differentiated surgical tactics was developed.

Patients during the first 4 weeks of the disease are monitored for laboratory parameters, evaluated the severity of the condition and the presence of organ dysfunction in the dynamics. Using ray examination methods, local parapancreatic complications are monitored. In the presence of a liquid component in the latter, it is necessary to perform first the puncture of clusters, in order to decompression and to determine the pathogen, if any. In the case of receiving manure in the punctate - the drainage of this fluid accumulation is shown. In the absence of a positive effect from diagnostic puncture and ultrasound control or the formation of repeated fluid

clusters - the patient is shown an MRI study for the potential determination of low-density sequestral masses. The results of MRI determine the predominance of fluid or tissue components - with further definition of surgical tactics. Wherever possible, drainage through the flanges should be preferred - with subsequent bougainage of the abscess cavity by means of an abscess cougar device developed at the clinic (Ukrainian patent No. 1277401 dated 25.07.2018). In the case where the MRI is dominated by the liquid component and there is no effect from the fine needle puncture, the determination of free T3 is obligatory in parallel. In the case of diagnosis of lowT3 syndrome, the patient is shown open surgery. It is mandatory to re-evaluate your thyroid hormone levels for 4-5 days. Indications for stage surgical interventions are persistence of low triiodothyronine syndrome and / or diagnosis of fixed sequesters according to instrumental research methods. In the period of the disease more than 4 weeks, in the presence of signs of SIRS, patients are shown conducting CT scan with / in contrast to diagnose the formed parapancreatic clusters, with subsequent determination of the volume of surgical admission.

This algorithm was used in the treatment of the second subgroup of the main group (2b, n = 23). The number of postoperative complications was reduced by 4.4% due to the use of mini-accesses, as well as a decrease in the mortality rate in patients with ISC by 13.0%.

Key words: acute severe pancreatitis, infectious and septic complications, surgical tactics.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Черкун О.Ю. Прогнозування етапних хірургічних втручань при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту / О.Ю. Черкун, В.В. Кас'ян, А.С. Калюжка. В.Д. Шейко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017.- Т. 17, Вип.3 (59).-С. 315-318. (Автором особисто проаналізовані

літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текст статті).

2. Кас'ян В.В. Прогностичні критерії тяжкого перебігу гострого панкреатиту з останніх переглядів класифікаційних ознак / В.В. Кас'ян, О.Ю. Черкун, Д.А. Ситнік, В.Д. Шейко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018.- Т. 18, Вип.4 (64).-С. 128-131. (Автором особисто проаналізовано літературні джерела та підготовлено текстстатті).

3. Черкун О.Ю. Органна дисфункція в динаміці гострого панкреатиту / О.Ю. Черкун, Д.А. Ситнік, А.С. Калюжка, В.Д. Шейко // Клінічна хірургія. – 2018.-Т.85.- № (8).– С. 15-17. (Дисертантсамостійнопровів аналіз динаміки перебігу гострого тяжкого панкреатиту, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).

4. Cherkun O. Yu. Evaluation of the effectiveness of surgical management in local purulent-septic complications of acute pancreatitis / O. Yu. Cherkun, D.A. Sytnik, A.S. Kaliuzka, V.D. Sheyko, V.H. Hryn // Wiadomosci Lecarsie. – 2018.-Т LXXI.-nr 6.-S.1231-1234. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текстстатті).

5. Кас'ян В.В. Перспективи вивчення тиреоїдного профілю у пацієнтів з органними дисфункціями при гострому панкреатиті / В.В. Кас'ян, О.Ю. Черкун, Д.А. Ситнік, В.Д. Шейко // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Вип.1. – Т.1 (148).-С. 43-47. (Дисертантом проведено частину клінічних досліджень, опрацьовано аналізи результатів дослідження, підготовлено статтю до друку).

6. Черкун О.Ю. Прогностичне значення біохімічних маркерів при гнійно-септичних ускладненнях гострого тяжкого панкреатиту / О.Ю. Черкун, Д.А. Ситнік, О.А. Крижановський, В.Д. Шейко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019.- Т. 19, Вип.2 (66).-С.99-102.

7. Кас'ян В.В. Хірургічна тактика при гострому панкреатиті, що

ускладнений асцит-перитонітом / В.В. Кас'ян. О.Ю. Черкун, Д.А. Ситнік, В.Д. Шейко // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, №4(115). – С. 522-527. (Дисертантом проведено частину клінічних досліджень, опрацьовано аналізи результатівдослідження).

8. Должковий С.В. Вивчення динаміки вироблення бета-лактамаз збудниками інтраабдомінальних хірургічних інфекцій / С.В. Должковий, О.Ю. Черкун // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, № 1 (49). – С. 74-76. (Автором проведено частину клінічних досліджень, підготовлено статтю до друку).

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

9. Шейко В.Д., Черкун О.Ю. Тактика step-up при лікуванні тяжкого панкреатиту. Матеріали засідання Полтавської обласної громадської організації лікарів-хірургів «Асоціація хірургів Полтавщини», Полтава 2019. (Здобувач проаналізував сучасний стан питання сформулював висновки та підготував текст доповіді).

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

10. Пат.128237 МПК А 61 В 17/00. Спосіб хірургічного лікування парапанкреатичних локальних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту / Шейко В.Д., Черкун О.Ю., Калюжка А.С.; заявники та патентовласники Шейко В.Д., Черкун О.Ю., Калюжка А.С. - № у 201802764 ; заявл. 19.03.18 ; опубл. 10.09.18,Бюл.№17.

11. Пат. 127401 МПК А 61 В 29/00. Пристрій для бужування порожнини абсцесу / Шейко В.Д., Черкун О.Ю., Калюжка А.С.; заявники та патентовласники Шейко В.Д., Черкун О.Ю., Калюжка А.С. - № у 201802799 ; заявл. 19.03.18 ; опубл. 25.07.18,Бюл.№14.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІКУМОВНИХСКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПАРАПАНКРЕАТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬДЕСТРУКТИВНОГОПАНКРЕАТИТУ.....	24
1.1 Причини виникнення інфекційно-септичних ускладнень при гострому деструктивномупанкреатиті	24
1.2 Діагностика парапанкреатичнихгнійно-септичнихускладнень.....	29
1.3 Оцінка тяжкості та прогнозування динаміки захворювання при гнійно-септичних ускладненнях гострогодеструктивногопанкреатиту.....	37
1.4 Хірургічна тактика при парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладненняхдеструктивногопанкреатиту.....	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ІМЕТОДИДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1 Загальна характеристикаклінічногоматеріалу	47
2.2 Методидослідження.....	56
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА У ХВОРИХ З ІНФІКОВАНИМ ДЕКТРУКТИВНИМ ПАНКРЕАТИТОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЛОКАЛІЗАЦІЇ ТА ПОШИРНОСТІСЕПТИЧНОГООСЕРЕДКУ.....	61
3.1 Оцінка тяжкості стану та органної дисфункції у пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями деструктивного панкреатиту в залежності від поширеностіпарапанкреатичнихускладнень.....	61
3.2 Особливості хірургічної тактики в залежності від характеру, локалізації та поширеності інфекційно-септичного осередку при деструктивному панкреатиті.....	67
3.3 Бактеріальний пасаж та антибіотикочутливість збудників гнійно-септичних ускладнень у пацієнтів з гостримтяжкимпанкреатитом	76

РОЗДІЛ 4. ОБ'ЄКТИВІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ІНФЕКЦІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕННЯХ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ...	82
4.1 Прогностичне значення прокальцитоніну, С-реактивного білку та синдрому lowT ₃ при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту.....	82
4.2 Особливості бактеріальної флори у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом основної групи(підгрупа2а).....	97
4.3 Алгоритм диференційованої хірургічної тактики в залежності від локалізації та характеру інфікованого септичного осередку у пацієнтів при некротичному панкреатиті	101
4.4 Хірургічна тактика при парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту	105
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	117
ВИСНОВКИ.....	127
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	128
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	130
Додаток А	148

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АБП – антибактеріальні препарати
БП – бактеріальний пасаж
ГП – гострий панкреатит
ГТП – гострий тяжкий панкреатит
ЗППН – зона перипанкреатичних некрозів
ІСУ – інфекційно-септичні ускладнення
КТ – комп'ютерна томографія
ОД – органна дисфункція
проСа - прокальцитонін
ПДВ – пункційно-дренуючі втручання
ПОД – поліорганна дисфункція
УЗД – ультразвукове дослідження
АСС – абдомінальний компартмент синдром
СРБ – С-реактивний білок
lowT₃ – синдром низького трийодтироніну
SIRS – синдром системної запальної відповіді

ВСТУП

Актуальність теми. За даними різних авторів захворюваність на гострий панкреатит складає від 38 до 95 на 100000 населення. Деструктивні форми гострого панкреатиту розвиваються у 15-25% пацієнтів. [2, 15, 22, 28, 40, 46, 68] Летальність при деструктивних формах гострого панкреатиту, за даними закордонних авторів, коливається в межах 27-45% пацієнтів [3, 36-37, 68-70, 73, 83, 111, 125]. Саме ці пацієнти є найбільш тяжкою групою в діагностичному, лікувальному, соціальному і економічному плані, що підтверджується даними про високі показники летальності, частоти ускладнень, термінів госпіталізації та фінансових витрат у лікуванні даної категорії пацієнтів.

За оновленою класифікацією гострого панкреатиту Антанта – 2012 визначено, що для тяжкої форми гострого панкреатиту притаманні поширені пери- та інтрапанкреатичний некроз, локалізовані чи дифузні некрози паренхіми, перипанкреатична флегмона, інфікований некроз, формування псевдокіст і абсцесів. Інфекційно-септичні ускладнення при гострому панкреатиті зазвичай розвиваються з 3-4 тижня від початку захворювання. [37, 76-77, 95, 100, 102] В літературі недостатньо приділяється уваги саме вибору хірургічної тактики при даних ускладненнях в залежності від характеру та локалізації інфікованого парапанкреатичного осередку.

Останнім часом з'являються роботи про роль гормонів щитоподібної залози у прогнозуванні розвитку бактеріальної інфекції. Так, відомо що, підвищення рівня прокальцитоніну вище 1,8 нг/мл при гострому панкреатиті, вказує на розвиток інфекційних ускладнень, які в свою чергу, при неадекватному подальшому лікуванні, можуть призвести до розвитку тяжкого сепсису чи поліорганної недостатності та смерті пацієнта [69, 86-92, 98]. Тому доцільно вивчення рівня тиреоїдних гормонів у пацієнтів з деструктивним панкреатитом, оскільки відомо, що синдром низького T_3 є предиктором синдрому поліорганної недостатності та несприятливого

перебігу соматичної патології. Специфічного лікування даний стан не потребує, а вирішення його полягає в усуненні основної причини.

Таким чином, невирішені питання в діагностиці та виборі лікувальної тактики у пацієнтів з деструктивним панкреатитом, різні погляди на показання до оперативного втручання, визначення термінів та об'єму оперативного втручання, аналіз впливу гормонів тиреоїдного профілю на динаміку захворювання, обумовлюють актуальність проведення даного дослідження, направлено на їх вирішення.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри хірургії №2 Української медичної стоматологічної академії: «Диференційована хірургічна тактика при парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту». (№ державної реєстрації: 0116/U005439) та складовою науково-дослідницької роботи НДІ Генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакокінетики «Українська медична стоматологічна академія»: «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляції M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з урахуванням маси тіла» (№ державної реєстрації:0117U005252).

Мета дослідження. Поліпшити результати лікування хворих з ускладненим перебігом деструктивного панкреатиту шляхом визначення оптимальних термінів та методів хірургічних втручань в залежності від форми, поширеності та локалізації інфікованого парапанкреатичного осередку.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати особливості перебігу органної дисфункції у пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту.
2. Визначити ранні клінічні, лабораторні, ультрасонографічні та комп'ютернотомографічні ознаки локальних інфекційно-септичних

ускладнень та оцінити їх прогностичну значимість для хірургічної тактики у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом.

3. Проаналізувати бактеріальний пейзаж та результати чутливості збудників до антибактеріальних препаратів у пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту в залежності від терміну та характеру хірургічного втручання.
4. Оцінити прогностичне значення синдрому lowT₃ у пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту.
5. Визначити показання для застосування пункційно-дренуючих, відкритих хірургічних втручань, в структурі етапного хірургічного лікування та розробити алгоритм диференційованої хірургічної тактики в залежності від локалізації, поширеності та характеру інфікованого септичного осередку у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом.
6. Розробити пристрій для оптимізації мінідostępів при хірургічному лікуванні пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту.
7. Проаналізувати результати запропонованої диференційованої хірургічної тактики у хворих з інфекційно-септичними ускладненнями деструктивного панкреатиту.

Об'єкт дослідження – інфекційно-септичні ускладненнями деструктивного панкреатиту.

Предмет дослідження – дані комп'ютерно-томографічного та ультрасонографічного досліджень в динаміці лікування; оцінка зміни рівня T₃, T₄, ТТГ, прокальцитоніну, С-реактивного білка, іонізованого кальцію в динаміці лікування; ефективність мініінвазивних та відкритих хірургічних втручань у хворих при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту.

Методи дослідження: методи клінічного спостереження за хворими, біохімічні та імуноферментні методи, інструментальні методи

(ультрасонографічний, рентгенологічний, комп'ютерної томографії, ендоскопічний), метод статистичного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів:

Дисертаційна робота містить новий підхід до вирішення наукового завдання, що передбачає поліпшення результатів лікування хворих з інфекційно-септичними ускладненнями деструктивного панкреатиту, шляхом визначення чітких показань, методів та оптимальних термінів виконання оперативних втручань.

Доповнено наукові дані про залежність тривалості первинної та другої хвилі поліорганної дисфункції на 10-14 добу від початку захворювання від поширеності локальних парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладнень у хворих з гострим тяжким панкреатитом на підставі аналізу даних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень.

Обґрунтовано необхідність відмови від раннього застосування емпіричної антибактеріальної терапії препаратами резерву на початку лікування пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом для попередження розвитку антибіотикорезистентності серед збудників інфекційно-септичних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту.

Розширено наукові поняття про те, що розвиток синдрому lowT3 у пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту свідчить про тенденцію до декомпенсації функцій систем життєзабезпечення організму з розвитком незворотної поліорганної дисфункції, що визначає його як предиктора несприятливого перебігу захворювання.

Розроблено алгоритм диференційованої хірургічної тактики у пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту, який враховує поширеність локальних парапанкреатичних ускладнень, наявність органної і поліорганної дисфункції, та розвиток синдрому lowT3.

Практичне значення отриманих результатів.

Доведено що застосування раннього рутинного дренивання рідинних скупчень під УЗ-контролем сприяє ранній колонізації їх мультирезистентною нозокоміальною флорою та підвищенню антибіотикорезистентності збудників інфекційно-септичних ускладнень при гострому тяжкому панкреатиті майже на 20%. Дренивання доцільне лише за наявності гною, отриманого припункції.

Обґрунтована доцільність ранньої МРТ для виявлення УЗД/КТ-негативних секвестральних мас при відсутності декомпресійного ефекту після пункції/дренивання рідинних скупчень для оптимізації хірургічної тактики.

Доведена можливість зменшити рівень післяопераційних ускладнень за рахунок застосування розробленого пристрою для бужування порожнини абсцесу (патент України на корисну модель №127401 від 25.07.2018) у пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту за умови виконання міні-доступів для НСЕ після попереднього дренивання перипанкреатичних некрозів під місцевою анестезією (патент України на корисну модель № 128237 від 10.09.2018).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведений аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за темою дисертації, проведено патентно-інформаційний пошук, сформульовано мету та визначено основні теоретичні і практичні напрямки дослідження. Автором було проведено набір клінічного матеріалу (87 хворих ретроспективної та 40 хворих основної групи), виконано статистичну обробку даних, написано та опубліковано низку наукових статей, розроблено пристрій для бужування порожнини абсцесу та спосіб хірургічного лікування парапанкреатичних локальних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту. У наукових статтях, які були публіковані у співавторстві, здобувачу належить ідея роботи, фактичний матеріал і формулювання висновків.

Планування, організація та проведення досліджень здійснювалися сумісно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення та матеріали дисертаційної роботи були викладені й обговорені на Всеукраїнській науковій конференції молодих учених: «Медична наука у практику охорони здоров'я» (Полтава 2019), а також на засіданні Полтавської обласної асоціації хірургів (Полтава, 2018, 2019).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт. З них в фахових виданнях рекомендованих МОН України опубліковано 7 статей (в тому числі у виданнях, що цитуються міжнародними наукометричними базами – 3 публікації), а також 1 наукова стаття в закордонному журналі, 1 тези доповідей в матеріалах практичної конференції. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПАРАПАНКРЕАТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Причини виникнення інфекційно-септичних ускладнень при гострому деструктивному панкреатиті

У даний час, ГП займає провідну позицію серед структури ургентних абдомінальних захворювань, у деяких регіонах відтіснивши на другий план гострий апендицит [55, 65, 77, 100, 103]. За даними різних авторів захворюваність на ГП складає від 8,6 до 47 на 10 000 населення. Деструктивні форми цього захворювання розвиваються у 15-25% пацієнтів [53, 56, 85]. Згідно даних закордонних авторів, летальність при ДГП коливається в межах 27-45% [58, 77, 85, 98, 133]. В Україні захворюваність на ГП коливається в межах 9-17 на 10 000 населення [3, 21, 70, 73]. В свою чергу, ДГП розвивається приблизно у 15-20%, а в деяких регіонах — до 30% хворих на ГП [33, 56]. Відповідно оновленій класифікації гострого панкреатиту (Атланта – 2012) визначено, що для тяжкої форми гострого панкреатиту притаманні поширені пери- та інтрапанкреатичний некроз, локалізовані чи дифузні некрози паренхіми, перипанкреатична флегмона, інфікований некроз, формування псевдокіст і абсцесів [2, 76, 93].

Головним патогенетичним механізмом розвитку ДГП є пошкодження паренхіми ПЗ з подальшим вивільненням і активацією протеолітичних ферментів та секвестрацією рідини, що призводить до розвитку SIRS, який запускає виникнення низки інших системних ускладнень. Найбільш небезпечне з них – СПОН, що обумовлює першу хвилю летальності при ДГП. За даними різних досліджень, вона складає від 20% до 60% всіх летальних випадків при ДГП [37, 120]. Розвиток недостатності як мінімум однієї з систем органів у пацієнтів з ГП протягом перших п'яти днів

захворювання пов'язаний з підвищенням летальності до 45% та вище [22, 63]. Тривалість СПОН протягом тижня або більше асоційована з рівнем летальності у 40 - 60% [59]. У свою чергу, ступінь поширення некрозу ПЗ або заочеревинної клітковини прямо корелює з розвитком СПОН [68, 123, 135]. Так, при площі некрозу до 20% тканини залози загальний рівень летальності складає близько 10%, а при некротичному ураженні половини паренхіми ПЗ та більше - рівень летальності становить вже 35%. За даними деяких авторів встановлено, що у 90% померлих від ДГП був наявний некроз ПЗ або парапанкреатичної клітковини [130,134].

Мікробна інвазія ПЗ та парапанкреатичних ділянок обумовлена порушенням гемодинаміки, насамперед мезентеріального кровотоку, що призводить до редукції спланхнічного кровотоку (ішемії) з наступною реперфузією, порушуючи бар'єрні можливості кишкової стінки, та призводить до транслокації (міграції) кишкової флори і продуктів її життєдіяльності, як у черевну порожнину, так і в системний кровообіг [48-50]. Вперше Дж. Меакінс та Дж. Маршал у 1986р. висунули гіпотезу розвитку сепсису та СПОН у результаті змін у слизовій кишечника. За образним виразом авторів: «Ішемізований кишечник – це недренований абсцес та двигун поліорганної недостатності».

Основною тактикою лікування пацієнтів з ДГП протягом перших двох тижнів захворювання на даний час вважається відмова від травматичних хірургічних втручань [9, 17, 22, 38, 42, 57]. Перевага надається забезпеченню адекватного водного балансу та рівня тканинної оксигенації з використанням постійного моніторингу стану пацієнта. Виважене відтермінування проведення операції та застосування останніх досягнень інтенсивної терапії дозволило відчутно знизити летальність від ДГП на ранніх стадіях. Так, у 70-х та 80-х роках внаслідок ранньої активної хірургічної тактики на перший тиждень захворювання припадало до 60% летальних випадків від ДГП, а у 90-х із зниженням хірургічної активності - близько 35% [10,20,35,75]. Саме ці пацієнти є найбільш тяжкою групою

діагностичному, лікувальному, соціальному і економічному аспектах, що підтверджується високими показниками летальності, частоти ускладнень, термінів госпіталізації та фінансових витрат при їх лікуванні.

Отже, на сьогодні більшість пацієнтів з ДГП завдяки комплексному консервативному лікуванню виживають на ранніх стадіях захворювання [16, 34, 45, 55].

Основним чинником, що зумовлює летальність починаючи з 3-го тижня перебігу ДГП вважають розвиток ГСУ. За даними Beger H.G. вони виникають у 35 - 70% хворих з некрозом ПЗ [80]. В той же час, у пацієнтів з відсутніми вогнищами некрозу ПЗ або парапанкреатичної клітковини ГСУ виникають дуже рідко. За даними багатьох публікацій встановлено, що летальність при наявності ГСУ сягає 30-50% навіть у спеціалізованих центрах, а у разі асептичного перебігу захворювання – 4-12% [4, 19, 67, 112, 137]. У пацієнтів з ГСУ частіше виникають гострі дихальна, ниркова і серцево-судинна недостатності. Незважаючи на широке застосування протягом останніх років максимально раннього призначення тривалого курсу профілактичної антибіотикотерапії, питома вага пацієнтів з ГСУ залишається практично незмінною [109, 121]. Єдиним загальноприйнятим шляхом лікування ГСУ залишається хірургічний, метою якого є проведення некрсеквестрэктомії з подальшим забезпеченням дренажу гнійного вогнища [14, 27, 33, 38, 55, 74-78, 91, 138]. Останнім часом все більше авторів для лікування хворих з ГСУ при ДГП використовують мініінвазивні втручання [34, 59-61, 70, 108,111].

На сучасному етапі розвитку абдомінальної хірургії актуальним залишається питання вибору раціональної тактики лікування та адекватної оцінки проведеної терапії у пацієнтів із розвитком ГСУ при ДГП, що зумовлено високими показниками летальності. Незважаючи на запропоновані нові методи діагностики і лікування, удосконалення хірургічної техніки, досягнення анестезіології та реаніматології, розширення

можливостей антибактеріальної терапії, летальність при розвитку ГСУ суттєво не зменшується [109, 121].

Так, показники летальності при застосуванні різних видів хірургічного лікування даного типу ускладнень ДГП залишаються досить високими та складають в середньому близько 23%, досягаючи 40% в деяких серіях досліджень. В зв'язку з цим останнім часом проводяться окремі спроби консервативного ведення інфікованого некрозу ПЗ, проте їхні результати свідчать про відсутність переваг такого підходу [11, 18, 40, 42-47, 61-65, 72, 121, 128].

Серед збудників ГСУ при ДГП в кінці ХХ сторіччя на перше місце вийшов стафілокок [114]. Разом із ним і іншою грампозитивною коковою флорою зростає роль грамнегативної мікрофлори. В даний час спостерігається значне зростання захворювань, що викликаються грамнегативними бактеріями. Якщо ще 30 років тому на 1000 хворих доводився 1 хворий з сепсисом, то до середини 90-х років ХХ сторіччя тільки в США випадки цього захворювання були відмічені у 500 тис. чоловік, причому летальний результат мав місце у 175 тис. хворих [114, 120, 122].

Згідно даних багатьох експериментальних та клінічних досліджень інфікування некротизованої паренхіми ПЗ відбувається переважно шляхом транслокації мікроорганізмів з товстої кишки. Тому при зволіканні з призначенням антибактеріальних препаратів основними збудниками ГСУ є грамнегативні мікроорганізми: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* та інші. У випадках застосування при ДГП тривалої антибіотикопрофілактики частіше за все збудниками ГСУ є грампозитивні бактерії: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, а також мультирезистентні штами (в т. ч. MRSA), гриби (переважно *Candida spp.*) і анаеробні мікроорганізми. На ранніх стадіях формування гнійного вогнища у 60-87% випадків характерна персистенція в ньому єдиного збудника, в той час як при дослідженні вмісту сформованих панкреатичних абсцесів отримують переважно полімікробну флору з клінічними ознаками наявності анаеробної мікрофлори. Незалежновід

кількості видів мікроорганізмів, отриманих з клінічного матеріалу хворих на ДГП, наявність мультирезистентних бактерій і/або грибової інфекції підвищує показники летальності до 84% [78, 114].

Таким чином для ГСУ при ДГП характерною рисою є відсутність специфічного збудника. Мало ймовірною вважається також можливість прогнозування видового спектру та антибіотикочутливості збудників ГСУ у кожного конкретного хворого [19].

Таким чином, незважаючи на наявність великої кількості інформації щодо діагностики та лікування ДГП, летальність при даному захворюванні все ще залишається досить високою. Незважаючи на те, що близько третини хворих на ДГП помирає через розвиток ГСУ, лікувальна тактика цієї категорії пацієнтів залишається чітко не визначеною. В даний час не розробленими залишаються чіткі критерії або методики для прогнозування виникнення цього типу ускладнень. Відсутні також підтверджені з позицій доказової медицини методи профілактики розвитку ГСУ при ДГП.

1.2 Діагностика парапанкреатичних гнійно-септичних ускладнень

Рання діагностика інфікованого панкреонекрозу значною мірою залежить від адекватного прогнозування розвитку панкреатичної інфекції. Проблеми визначення тяжкості ГП і прогнозування летального кінця при ДГП досить широко висвітлено в медичній літературі [2, 11, 42, 44, 67, 71-73, 118, 137], в той час як визначенню вірогідності розвитку панкреатичної інфекції та септичних ускладнень присвячені лише поодинокі дослідження [Veger H.G. et al., (2008) показали, що частота гнійно-септичних ускладнень при панкреонекрозі корелює з тривалістю захворювання [80, 109]. За їх даними, при операціях, що були виконані з приводу панкреонекрозу, інфікування виявлене у 28% пацієнтів через 1 тиждень, 45% — через 2 тижні, у 78% — через 3 тижні від моменту початку панкреатичної атаки. Схожі дані отримані Gerzof S.G. et al (2010) [130], автори, використовуючи тонкоіголкуву тканинну біопсію тканини ПЗ при панкреонекрозі, виявили інфікування в 27% випадків через 1 тиждень і у 55% хворих через 2 тижні від початку захворювання. Інша група дослідників на великому клінічному матеріалі виявила інфікування тканини підшлункової залози у 7% випадків протягом першого тижня, 32% і 49 % протягом третього та четвертого тижнів з моменту початку захворювання. Розвиток ГСУ також корелює зі ступенем поширеності некрозу паренхіми ПЗ [68, 70, 137]. Відомо, що при ураженні 50% та більше тканини ПЗ, ГСУ розвиваються у 70% пацієнтів [38-39, 70]. Тому, ряд дослідників вважає, що наявність некрозу 50 та більше відсотків тканини ПЗ, не тільки переконливо свідчить на користь тяжкої форми ГП, але й дозволяє визначити групу хворих з великою вірогідністю розвитку ГСУ [1, 14, 19, 40,].

Подібні дані були отримані й при проведенні іншого дослідження, автори якого виявили, що частота інфікування при ДГП корелює з тяжкістю ГП за критеріями Ranson. У хворих на ГП та наявністю 1 позитивного критерію панкреатична інфекція виявлена в 5,3% випадків, тоді як при 5

балах за шкалою Ranson — у 58,8% хворих [12, 96-97]. Частота інфікування при ДГП складає 40-70%, причому інфікується не лише некротизована тканина ПЗ, але і парапанкреатична клітковина, ексудат сальникової сумки та черевної порожнини [2, 4, 31, 38, 101, 117]. Найбільш вірогідним є розвиток панкреатичної інфекції на третьому тижні від початку захворювання. За даними інтраопераційних бактеріологічних досліджень, інфікування паренхіми ПЗ настає через 2 тижні від моменту госпіталізації в 27% випадків, у 71% випадків — через 3 тижні від початку захворювання [42, 117, 128]. Слід зазначити, що клініко-лабораторні прояви гнійно-септичних ускладнень залежать від форми панкреатичної інфекції (інфікований панкреонекроз, панкреатичний абсцес, інфікована псевдокіста), локалізації, а також попередніх маніпуляцій на ПЗ [41, 68-71, 112, 136,138].

Відомо також, що існують відмінності в частоті розвитку панкреатичної інфекції залежно від етіології захворювання [28, 36]. Найвні повідомлення про більш високу вірогідність розвитку ГСУ при ГП, як ускладнення ЕРХПГ [136]. Проте результати інших досліджень свідчать, що сам по собі етіологічний чинник розвитку ГП без урахування інших факторів патогенезу захворювання не може бути незалежним предиктором розвитку ГСУ [8, 72-73, 82]. Відмічений зв'язок між частотою розвитку ГСУ та проміжком часу від дебюту панкреатичної атаки до госпіталізації пацієнтів з ГП. Так, у групі госпіталізованих протягом перших двох діб інфекційні ускладнення зустрічалися в 12% спостережень; протягом першого тижня — в 20-24%, протягом другого тижня — в 45-85%, протягом третього тижня — у 58-64%, при більш пізніх термінах — в 14-20% випадків [19,40].

Як правило, у хворих із ГП зменшується діурез, а іноді в клінічній картині переважають явища гострої ниркової недостатності, що є поганою прогностичною ознакою [16, 20, 94].

Слід окремо підкреслити, що об'єктивізація ендогенної інтоксикації за допомогою лабораторних тестів більш специфічна і точна в порівнянні з клінічною картиною. У післяопераційному періоді, і тим більшепри

виникненні ГСУ, в організмі хворого відбувається зрушення метаболізму у бік катаболічних реакцій, в крові з'являється велика кількість кінцевих і проміжних продуктів обміну в неприродньо високих концентраціях, різноманітних біохімічно активних речовин, продуктів деструкції органів і тканин, речовин активного протеолізу плазмових білків, продуктів неповного переварювання їжі, що всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, мікробних токсинів, гідроперекисів ліпідів, білків і так далі [62, 71, 80, 116]. Загальноприйняті клініко-біохімічні дослідження, що дозволяють дати оцінку ступеня ураження різних органів, також досить точні, але їх інформативність в діагностиці ендогенної інтоксикації виявляється в пізніших стадіях хвороби, деколи вже при розвинутій поліорганній недостатності, коли резервні можливості того або іншого органу, будь то серце, нирки, печінка або центральна нервова система, уже вичерпані [21, 50, 108-109].

Вивчення лейкоцитарної реакції крові більш специфічне і вона досить швидко реагує на гнійно-септичну агресію. Проте, при зміненій реактивності хворого показники лейкоцитарної формули крові можуть ввести в оману навіть дуже досвідченого клініциста [52, 57, 62, 84].

Достовірна діагностика інфікованого панкреонекрозу лише на підставі клінічних даних є вкрай складним завданням. Специфічні клінічні ознаки або симптоми, які дозволяють чітко виключити або підтвердити наявність ГСУ при ДГП в практичній хірургії відсутні. Велика кількість неспецифічних лабораторних показників можуть відрізнитися від референтних значень, відображаючи можливий розвиток панкреатичної інфекції. Аналогічні зміни можуть спостерігатися і у пацієнтів із стерильним панкреонекрозом, біліарною обструкцією, явищами поліорганної недостатності та низкою інших патологічних станів. Через це пошуки високоспецифічного і простого у визначенні лабораторного маркера, що дозволить поліпшити якість діагностики ГСУ при ДГП, зробити її доступнішою, дешевшою і менш

інвазивною, є дуже актуальними на сучасному етапі розвитку панкреатології [101-102].

В даний час вважається, що якщо у пацієнта з ДГП після певної стабілізації стану на тлі комплексного лікування захворювання з'являється прогресування больового синдрому, гіпертермії, тахікардії, тахіпноє, явищ гастростазу, органної недостатності; виникає розм'якшення панкреатогенного інфільтрату, слід запідозрити розвиток вторинної панкреатичної інфекції [1, 70, 83]. У дослідженні [6] показано, що розвиток СПОН, яка погано корегується за допомогою інтенсивної терапії, підвищує вірогідність виникнення ГСУ при ДГП. До лабораторних критеріїв інфікованого панкреонекрозу деякі автори відносять лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво і появою в ній мієлоцитів та метамієлоцитів; збільшення лейкоцитарного індексу інтоксикації; зростання нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнту; збільшення концентрації глюкози та сечовини в сироватці крові; зменшення кліренсу ендogenous креатиніну; збільшення АСТ і АЛТ. Однак ці показники не є специфічними і можуть лише направити лікаря на активний пошук інших достовірних доказів наявності ГСУ [16,18].

В останній час в якості раннього, високочутливого і специфічного маркера системної запальної реакції та тяжкості інфекційного процесу запропоновано визначення концентрації прокальцитоніну сироватки крові [47, 86, 123]. Відомо, що в організмі хворих з хронічними запальними (у тому числі і автоімунними) процесами, вірусними захворюваннями, локалізованими бактеріальними інфекціями рівень прокальцитоніну дуже низький (<0,5 нг/мл). При тяжкій бактеріальній інфекції, сепсисі, інфекційно-токсичному шоці концентрація прокальцитоніну плазми крові перевищує 2 нг/мл і може досягати 100 нг/мл і більше [47, 123]. За результатами досліджень Б.Р. Гельфанда та співавт. визначення концентрації прокальцитоніну в плазмі крові хворих ДГП є оптимальним лабораторним тестом для диференціальної діагностики стерильних та інфікованих форм панкреонекрозу. На думку авторів, визначення прокальцитоніну найбільш

виправдано в сумнівних і важких ситуаціях. Пороговим рівнем, що підтверджує інфікування вогнищ панкреонекрозу, визнана концентрація прокальцитоніну понад 1,8 нг/мл [47]. В той же час, згідно даних WSES (World Society of Emergency Surgery, 2019), рівень цього гормону у сироватці крові 3,8 нг/мл і більше є предиктором розвитку панкреатогенної інфекції та смерті з чутливістю 79% і специфічністю 93% [140]. За даними Rau B. et al. (2007) виявлення порогової концентрації прокальцитоніну щонайменше протягом двох днів поспіль у хворих на ДГП свідчить про наявність інфекційного процесу з 95% чутливістю та 85% специфічністю [123]. Але відомо, що підвищення рівня прокальцитоніну нерідко пов'язане з іншими захворюваннями (злоякісні захворювання, вірусні інфекції, вагітність тощо) і може бути не рідко хибно-позитивним [26].

Іншим біохімічним маркером, якому в літературі відводиться досить велика увага в якості маркеру ГСУ при ДГП, є С-реактивний білок [118]. Проте слід зазначити, що рівень цього протеїну в плазмі залишається підвищеним протягом декількох днів після усунення інфекційного вогнища; його концентрація не корелює з тяжкістю інфекційного процесу і може диспропорційно збільшуватися при «малих» інфекціях; визначення С-реактивного білку не дозволяє диференціювати запальну реакцію інфекційного та неінфекційного генезу. Однак згідно даних World Society of Emergency Surgery (2019р), специфічним для розвитку панкреатогенної інфекції при гострому тяжкому панкреатиті є підвищення С-реактивного білка більше 100 мг/л [140].

При УЗД верифікація ГСУ досягається в 60 - 91% випадків. За допомогою цього методу доцільно досліджувати наявність рідинних скупчень, які часто розміщуються у парапанкреатичних зонах []. Загальновідомі переваги має комп'ютерна томографія, при якій точність діагностики досягає 88 – 100% [21, 34]. «Золотим стандартом» в діагностиці некрозу паренхіми ПЗ вважають КТ з контрастним підсиленням [118]. Проте проведення КТ для верифікації саме інфікованого панкреонекрозу в

більшості випадків є неефективним. Адже єдиною достовірною ознакою панкреатичної інфекції за даними КТ є симптом «бульбашок газу» в парапанкреатичній клітковині, який спостерігається лише в 20-55% всіх хворих з панкреатичними абсцесами і вкрай рідко у хворих з інфікованим панкреонекрозом. Інші специфічні симптоми при виконанні КТ з контрастним підсиленням, які можуть вказати на відмінність зон стерильного і інфікованого панкреонекрозу, відсутні [33, 108,120].

Враховуючи відсутність надійних загальноприйнятих клінічних або лабораторних критеріїв панкреатичної інфекції, в даний час найбільш раннім і точним методом диференціальної діагностики стерильного та інфікованого панкреонекрозу вважається тонкоголкова пункція та тканинна біопсія під контролем УЗ або КТ [22, 40, 130]. Під час пункції намагаються уникати пошкодження кишкової трубки для запобігання можливості інфікування тканин підшлункової залози [11, 38]. Отриманий пунктат в терміновому порядку забарвлюють за Грамом з подальшою бактеріоскопією, а також проводиться посів аспірованих тканин на спеціальні живильні середовища з метою визначення виду мікрофлори і її чутливості до антибіотиків [20, 129]. В даний час, тонкоголкова пункція є єдиним методом, що дозволяє визначити інфекційно індукований генез SIRS у пацієнтів хворих на ДГП [73]. Клінічні спостереження свідчать, що у 80% випадків достатньо проведення однієї маніпуляції для верифікації інфікованого панкреонекрозу, у решти хворих було потрібно дві і більше. Вважається, що виконання тонкоголкової тканинної біопсії показано, якщо після адекватної початкової відповіді на проведену терапію ДГП з'являються клінічні та лабораторні ознаки SIRS або СПОН [73, 118]. У більшості випадків, ГСУ виникають після десятої доби з моменту первинної панкреатичної атаки, тому проведення тонкоголкової тканинної біопсії в більш ранні терміни зазвичай не проводиться [118, 123]. В одному з досліджень ефективності тонкоголкової тканинної біопсії продемонстровано, що при її проведенні до 12-ої доби від початку захворювання всіх хворих отримані негативні результати, тоді як на 17-ту

добу захворювання у 90% пацієнтів результати передопераційної тонкоглкової тканинної біопсії і подальшого інтраопераційного бактеріоскопічного дослідження були позитивними та ідентичними [71, 90]. Однак, згідно результатів низки досліджень, рутинне використання тонкоглкової пункції у всіх пацієнтів з наявністю некрозу ПЗ за відсутністю рідинних скупчень не є доцільним через можливість отримання хибно-негативних результатів [18, 92, 134]. У більшості проведених досліджень повідомляється про низьку частоту ускладнень після тонкоглкової тканинної біопсії, яка складає 1,6-4,9%. Найпоширенішими ускладненнями є інфікування стерильних вогнищ некрозу та розвиток кровотечі з паренхіми ПЗ [16, 19, 98]. На думку більшості дослідників, тонкоглкова тканинна біопсія повинна виконуватися переважно хворим з вираженими клінічними і лабораторними ознаками можливої панкреатичної інфекції через наявність потенційного ризику вторинного інфікування. Ознаки SIRS в ранній фазі ГП не повинні бути показанням до проведення тонкоглкової тканинної біопсії [55, 59,68].

Виконання черезшкірних діагностичних та лікувальних втручань при ГСУ ДГП можливе під КТ контролем [31, 96, 118]. В цьому разі втручанням передують комп'ютерна томографія, за результатами якої вибирають найбільш доцільний доступ та оптимальну точку для пункції на шкірі пацієнта. На моніторі розраховують глибину та кут нахилу пункційної голки. На тілі хворого розміщують рентгенконтрастні мітки, відносно яких коригують положення голки. При виконанні втручання під контролем КТ постійний контроль неможливий. тому для контролю положення голки періодично доводиться переривати втручання та виконувати додаткові скани [117-118].

З розвитком лапароскопічної хірургії та накопиченням досвіду розширюється показання до використання лапароскопії при ДГП [23, 76, 78]. Більшість хірургів вважають відеолапароскопію об'єктивним методом, який дозволяє оцінити прямі ознаки ДГП та ГСУ[]. Технічні можливості методу

дозволяють провести оглядову та детальну ревізію органів черевної порожнини і виконати за можливістю санаційні втручання [41-42, 73].

Таким чином, тонкоголкова пункція та тканинна біопсія, за даними літератури, є найбільш точним і, в більшості випадків, завершальним методом діагностики інфікованого панкреонекрозу. Проте використання тонкоголкової пункції та тканинної біопсії обмежене межами ехо-вікна та в низці випадків пов'язане з ризиком розвитку ускладнень [34, 69, 99]. Через це тонкоголкова пункція та тканинна біопсія для діагностики інфікування зон некрозу ПЗ при ДГП застосовується лише у 67% хірургічних клінік, КТ з контрастним підсиленням – у 71% [29,112].

1.3 Оцінка тяжкості та прогнозування динаміки захворювання при гнійно-септичних ускладненнях гострого деструктивного панкреатиту

Прогнозування динаміки захворювання при ГСУ ДГП є однією з найбільш інтенсивно досліджуваних проблем панкреатології. Прогностична оцінка тяжкості перебігу ГП має надзвичайно важливе значення і може сприяти зниженню смертності при ДГП. Відомо, що поліорганна дисфункція при ДГП становить 25-37%, а СПОН – 35-66% [59, 78]. Найчастіше у патологічний процес втягуються органи дихання, серцево-судинна система, печінка та нирки – у 39,1-63,0%; 23,0-37,7%; 20,7 і 5,8-13% пацієнтів відповідно [29, 113-116]. Одним із механізмів розвитку синдрому ПОН у хворих з критичним станом вважають абдомінальний компартмент синдром (ACS). Цей діагноз встановлюють, коли рівень внутрішньочеревного тиску перевищує 15 мм рт. ст., а також гостра ниркова недостатність і/або респіраторний дистрес синдром [22, 95-96]. Під цим синдромом розуміють патологічний стан, який супроводжує розвиток ПОН при некерованому прогресуючому збільшенні внутрішньочеревного тиску. Клінічно ACS проявляється значним збільшенням за розмірами живота у поєднанні з дихальною, серцево-судинною, печінково-нирковою недостатністю, енцефалопатією [84]. При ДГП відбувається підвищення внутрішньочеревного тиску в 78% спостережень, при цьому ACS розвивається в 9,3% хворих [71-72]. Встановлено пряму залежність між рівнем внутрішньочеревного тиску та поширеністю панкреатогенного запального процесу в черевній порожнині й заочеревинному просторі, а також між рівнем внутрішньочеревного тиску і ступенем тяжкості стану пацієнтів за шкалою APACHE II [93]. При ДГП спостерігаються два піки смертності: рання смертність – відбувається на початку розвитку SIRS протягом перших кількох днів, і другий пік –індукований СПОН – часто спостерігається після другого тижня захворювання [56,61].

У 80% випадків сепсис при ДГП може призвести до смерті [81]. Рання діагностика й адекватне лікування мають важливе значення для зниження смертності. Такі фактори, як етіологія, вік, стать, раса, генетичні особливості, тяжкість загального стану при зверненні за медичною допомогою, інфікування, впливають на рівень смертності.

В даний час розроблено низку шкал для прогнозування розвитку ГСУ у різних груп пацієнтів. Так, система IPS (Infection Probability Score) включає загальноприйнятні критерії інфекції: температура тіла, частота пульсу, частота дихання, кількість лейкоцитів периферичної крові, концентрацію С-реактивного протеїну та шкалу SOFA. Шкала IPS згідно думки авторів, має позитивну прогностичну значущість у 53,6%, може спрогнозувати відсутність розвитку інфекції при кількості балів понад 14 з 89,5% точністю [91].

Шкала NOSEP розроблена і застосовується для прогнозування виникнення нозокоміального сепсису в неонатології. Вона ґрунтується на оцінці гематологічних показників, наявності гіпертермії та тривалості застосування парентерального харчування. Шкала має чутливість близько 82% та специфічність близько 67% [91, 108].

На думку деяких авторів, при стерильному панкреонекрозі ступінь деструкції підшлункової залози корелює з ступенем органної дисфункції, в той час як при інфікованому панкреонекрозі спостерігаються більш виражені органні порушення. Тому для прогнозування гнійно-септичних ускладнень можливе використання шкал динамічного визначення функціонального стану пацієнта - SAPS II, APACHE II та ступеня органної дисфункції — MODS, SOFA та ін. [72,91,93].

Шкала APACHE II тривалий час з успіхом застосовувалася для моніторингу стану «критичних» хворих. Застосування цієї шкали для прогнозування перебігу ГП дозволяє раніше, ніж при використанні шкал Ranson або Imrie передбачити подальший перебіг ГП: кількість балів 8 або більше за шкалою APACHE II через 24 години свідчить про наявність тяжкої

форми захворювання (чутливість 71%, специфічність 92%) []. Сума балів 15 або вище через 48 годин після початку панкреатичної атаки свідчить про летальний характер перебігу ГП [61, 91]. На думку багатьох дослідників, шкалі APACHE II властиві велика специфічність і точність при оцінці ступеня тяжкості стану хворих з ДГП. Пацієнти з некротичним панкреатитом, у яких протягом 24-48 год. від початку захворювання показник шкали APACHE II не перевищує 8, зазвичай виживають. При показниках більше 8 спостерігається підвищення летальності [61]. В одному з клінічних досліджень показано, що рівень летальності серед пацієнтів із ДГП не перевищував 4% при значенні шкали APACHE II менше 9. При значеннях 11-15 балів летальність зростала до 16%, 16-20 балів — склала 33% [23, 61, 71, 122]. Використання цієї системи дозволяє точніше прогнозувати розвиток летального наслідку у пацієнтів із важким перебігом ГП. Переваги цієї шкали полягають в тому, що вона може бути використана у будь-який момент часу для оцінки як тяжкості стану хворого з панкреонекрозом, так і ефективності застосованої терапії [54, 62]. На думку деяких дослідників, недоліком цієї системи є її складність, що дещо обмежує її застосування в клінічній практиці [81]. Отже, використання шкали APACHE II у хворих з ГП дозволяє виявити групу пацієнтів із тяжким перебігом захворювання і високим ризиком розвитку летального кінця з більшою вірогідністю в порівнянні з використанням інших прогностичних систем [84].

Застосування шкали MODS [81] протягом перших 72 годин після госпіталізації з метою стратифікації групи хворих з летальним перебігом ГП, та застосування з цією ж метою шкали APACHE II дозволяє отримати порівнювані результати [72].

Шкала SOFA (Sequentially Organ Failure Assessment) протягом останніх років отримала майже таке ж широке визнання, як і шкала APACHE II. Існуючі на сьогодні дослідження свідчать, що при госпіталізації у пацієнтів з ГП про летальний кінець захворювання свідчить кількість балів за шкалою

SOFA 8 або більше та 6 чи більше через 48 годин після надходження пацієнта до стаціонару. У 2017 р. згідно Консенсусу у відношенні сепсису та септичного шоку для визначення поняття сепсису використовується критерій qSOFA (Quick SOFA): частота дихання ≥ 22 / хв., порушення свідомості, систолічний артеріальний тиск ≤ 100 мм рт. ст. [97].

Шкала ASSES була розроблена для оцінки тяжкості стану хворих з гострим сепсисом при ДГП [96-97]. Показано, що застосування цієї шкали з урахуванням додаткових коефіцієнтів дозволяє також оцінювати вірогідність летального кінця при розвитку ГСУ [81].

Для прогнозування перебігу ГП також застосовують побудову штучних нейронних мереж. Використання даного методу дозволяє прогнозувати розвиток СПОН [55, 131].

Останнім часом з'явилися поодинокі публікації проте, що при різкому зниженні рівня трийодтироніну, у тяжких та критичних пацієнтів виникає порушення вітальних функцій, що з часом приводить до летального наслідку. Наприклад, італійськими вченими (R. Junik et al., 1995; J. R. Stockigt, 1996) встановлено, що у хворих в критичному стані, рівень Т3 виступає важливим прогностичним чинником загальної летальності і вказує на поганий прогноз щодо виживання [44, 47, 69, 78]. Дослідники вважають, що пацієнтам з таким варіантом тиреоїдної дисфункції, а, насамперед, при зниженні концентрації в крові Т3 нижче 0,7 нмоль/л, крім ентерального харчування їжею, збагаченою вуглеводами, показана корекція гормонального статусу тиреоїдними препаратами [69, 78-79, 86-89]. У 2013 р. білоруські вчені Є.А Гусакова і І.В. Городецька вивчали роль тиреоїдних гормонів у антистрес-системі організму, що дозволило їм дійти наступного висновку: L-тироксин у малих дозах мінімізує негативний вплив стрес-факторів на клітини печінки, зокрема, попереджує прояви дистрофії, лімітує і усуває некроз і інфільтрацію, що робить доцільним призначення L-тироксину у різноманітних стрес-ситуаціях, до яких належать і оперативні втручання [87, 100,119].

Таким чином, на сьогодні існує достатня кількість систем оцінки тяжкості стану хворих із ГП. В основному всі загальновідомі системи дозволяють цілком вірогідно прогнозувати результат лікування в більшості випадків. Універсальної шкали не існує. Кожна шкала має обмеження. Шкала АРАСНЕ II може бути використана в якості відносного показання до проведення методів етапного хірургічного лікування. Динамічний моніторинг СПОН при розвитку ГСУ – оптимізує тактику лікування. Не достатньо вивчено рівень трийодтироніну та прокальцитоніну у хворих із сепсисом при розвитку ГСУ заДГП.

1.4 Хірургічна тактика при парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту

Перші спроби лікування ГСУ при ДГП були зроблені ще Morgagni в 1761 р. та LeDentu 1875 р., але до сьогодні серед хірургів немає єдиної думки про тактику вибору термінів та обсягу оперативного втручання при лікуванні парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладнень ДГП [81].

Постнекротичні інфіковані панкреатичні і/або парапанкреатичні рідинні скупчення з наявністю гнійного вмісту та некротизованих тканин/детриту при доведеному факті наявності аеробно-анаеробної мікрофлори (за результатами бактеріального дослідження) являють собою свого роду «верхівку айсберга», основу якого складають гнійно-некротичні обмежені або поширені ураження паренхіми залози, тканин парапанкреатичних та/або параколярних заочеревинних просторів [82,109, 126]. Зазначені ураження та зони їх виникнення встановлюються за даними променевих методів - УЗД та КТ на підставі виявлених характерних ознак ГСУ відповідної топографо-анатомічної локалізації [118].

У подібних клінічних випадках, за даними Begeer H.G. (2008 р.), мініінвазивні технології мають розцінюватися в якості допоміжних лікувально-хірургічних засобів, які слід використовувати в поєднанні із традиційними хірургічними втручаннями. В зазначеному контексті їх доречно розглядати як етапні і такі, що стабілізують важкий стан хворого [81].

При виконанні традиційних хірургічних втручань з приводу інфікованого панкреонекрозу, гнійно-некротичного парапанкреатиту/параколіту необхідно забезпечити широкий доступ до всіх ділянок гнійно-некротичного ураження ПЗ і заочеревинної жирової тканини з метою їх ревізії та санації [30, 41, 56]. Для цього, згідно даних літератури, використовується серединна або поперечна лапаротомія. Відповідно даним чисельних публікацій, принципово важливо виявити всі зони ураження

залози і заочеревинних просторів, оскільки залишений без санації, навіть невеликий осередок, зумовлює виникнення триваючого інтоксикаційного синдрому [61, 68, 111].

За даними багатьох авторів, осередок гнійно-некротичного процесу в корені брижі тонкої і товстої кишки спостерігався у 44%, параколярних просторах - у 31%, паранефрально - у 15% і піддіафрагмально (зліва) - у 10% спостережень. При цьому обмежені ураження, до яких відносяться дві ділянки, виявлялися в 29% і поширені (більше двох ділянок) - в 71% випадків [23, 41-44, 56].

За умов остаточної некрсеквестрэктомії з видаленням некротичної тканини доцільно реалізовувати принцип закритого дренивання, а саме, після розкриття і санації гнійно-некротичного осередку забезпечити його активне проточно-промивне дренивання за Н. Beger [81]. При поширених ураженнях заочеревинних просторів, в умовах неможливості одномоментного видалення всіх некротизованих тканин і несформованих секвестрів, слід використовувати методику етапних санацій шляхом програмованих релапаротомій з первинним формуванням лапаро-ретроперитонеостоми [81, 108].

В.П. Андрющенко пропонує кожне наступне втручання доцільно реалізовувати через 4-5 діб, оскільки це є оптимальним терміном формування нових ділянок некрозу і зон демаркації, а також стабілізації пацієнта після попередньої операції. По мірі «очищення» гнійно-некротичного осередку з появою грануляційної тканини етапна санація завершується встановленням лише трубчастих дренажів з переходом на проточно-промивне дренивання [3].

Цікавим є використання методу Vacuum-assisted closure (VAC® therapy), принцип Topical negative pressure (TNP) [126]. Вакуум-інстиляційна терапія в комплексному лікуванні інфікованих і гнійних, гострих і хронічних ран сприяє більш швидкій ліквідації місцевого гнійно-запального процесу, деконтамінації рани, очищення від некротів, дозволяє скоротити терміни

підготовки рани до пластичного закриття, уникнути щоденних болючих перев'язок, запобігти розвитку внутрішньолікарняної інфекції [33, 64, 102].

Із впровадженням нових технологій ситуація в діагностиці і лікуванні Інфікованого панкреатиту почала змінюватися в бік малоінвазивних втручань. Лапароскопічне лікування дає обнадійливі результати, оскільки воно менш інвазивне, вимагає коротшого терміну перебування в стаціонарі, має нижчу летальність, ніж відкриті оперативні втручання. Проте слід взяти до уваги, що досвід проведення такого лікування залишається обмеженим, воно може застосовуватися не у всіх випадках, оскільки має певні протипоказання, і необхідні дані довготривалих спостережень, щоб зробити остаточний висновок про еквівалентність результатів мініінвазивних втручань результатам традиційних методів хірургічного втручання.

Розкриття, санації та дренування гнійних вогнищ, може бути здійснене традиційним лапаротомним способом так і одним з малоінвазивних методів [5, 12, 43, 109]. Зовнішнє дренування інфекційно-септичного вогнища з міні-доступу із застосуванням апарату міні-асистент; ендоскопічне внутрішнє дренування порожнини гнійника з некрсеквестрктомією; перекутану пункцію порожнини інфікованого скупчення під контролем засобів медичної візуалізації [40, 62, 118].

Операційно-тактичні підходи ГСУ мають свої особливості [72]. Аналіз хірургічної тактики при різних формах ГП з використанням мінімально інвазивних технологій, традиційних лапаротомних операційних технологій, а також у їх поєднанні на підставі врахування характеристик інфекційного чиннику, дозволив окреслити наступні принципи лікування даного контингенту пацієнтів [65-67, 69, 71, 74, 85, 99, 115].

Останніми роками більшість публікацій надає перевагу перекутаній тонкоголковій аспіраційній пункції та дренуванню інфікованого рідинного скупчення під контролем сучасних засобів медичної візуалізації [99, 115]. Технічна простота виконання перекутаної пункції порожнини інфікованого рідинного скупчення, можливість виконання малотравматичного втручання

незалежно від тяжкості стану пацієнта привертає увагу багатьох авторів до цієї групи втручань у пацієнтів із гнійним парапанкреатитом [54, 112]. Метод дозволяє вводити антибактеріальні препарати в гнійну порожнину і промивати її розчинами антисептиків. При цьому контроль за станом порожнини можливо здійснювати так само за допомогою фістулографії, що виконується в динаміці [125-126]. Втручання виконують через печінку, шлунково-селезінкову і шлунково-ободову зв'язки, малий сальник, транслюмбально, при неможливості застосування іншого доступу – трансгастрально. При дрениванні патологічного вогнища перевагу віддають введенню двох дренажів, що дозволяло створити аспіраційно-промивну систему [130].

За даними клінік, які займаються лікуванням ДГП, мініінвазивні операційні технології, а саме інтервенційна сонографія і відеолапароскопія у 57% спостережень забезпечують остаточний позитивний результат лікування хворих без виконання лапаротомії [33, 105].

Ендосонографічна панкреатонекрсеквестректомія не рідко є альтернативою традиційному лапаротомному доступу для санації інфікованих осередків [19, 41, 93]. Ендоскопічне втручання може виконуватися тільки за наявності тієї топографічної ситуації, що задовольняє показанням до нього: приляганню скупчення до стінки шлунка / дванадцятипалої кишки, відсутності варикозного розширення вен шлунка, максимальної відстані між скупченням і стінкою шлунка (менше 1 см) для трансмурального дренивання, наявності зв'язку між скупченням і протоковою системою ПЗ для транспапільярного дренивання [92]. Більшість робіт, присвячених ендоскопічному трансгастральному дрениванню інфікованих скупчень, з'явилися за останні десять років. В роботах описуються методики дренивання інфікованих скупчень, які мають зв'язок з протоковою системою ПЗ. Ці методики полягають в папілосфінктеропластиці, вірсунготомії з вірсунгопластикою. Результати застосування цього методу показали ефективність в 60-80% з частотою розвитку ускладнень і рецидивів в 20-30%

випадків, що гірше за результати, отримані при перекутаних зовнішніх дренажних втручаннях [41-42, 52].

Таким чином, у даний час є недостатньо вирішеною проблема критеріїв вибору хірургічної тактики при парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладнень ДГП, а саме термінів, обсягу та методу оперативного втручання. Дотепер до кінця не визначена та межа, де закінчується доцільність застосування мініінвазивної хірургії і приходить час використовувати відкриті операції. У зв'язку з цим виникає необхідність в розмежуванні показань до застосування мініінвазивних методик та лапаротомних оперативних втручань. Невирішені питання в діагностиці та виборі лікувальної тактики у пацієнтів з парапанкреатичними інфекційно-септичними ускладненнями ДГП, різні погляди на показання до оперативного втручання, визначення термінів та об'єму оперативного втручання, аналіз впливу гормонів тиреоїдного профілю на динаміку захворювання, обумовлюють актуальність проведення даного дослідження, направлено на їх вирішення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу

Дослідження проводилося на кафедрі хірургії №2 медичного факультету №1 Української медичної стоматологічної академії. Клінічною базою було Комунальне підприємство "Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради".

Робота заснована на ретро- та проспективному аналізі лікування 127 хворих з інфекційно-септичними ускладненнями гострого деструктивного панкреатиту, які знаходилися на лікуванні у хірургічному відділенні та відділенні анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії вищезгаданої установи з 2010 по 2018 роки.

Під час першого етапу дослідження було проаналізовано діагностичну та лікувальну тактику у 87 пацієнтів (група порівняння) з парапанкреатичними інфекційно-септичними ускладненнями деструктивного панкреатиту. Визначено ключові діагностичні та лікувальні недоліки, які в деяких випадках призводили до несприятливих результатів лікування.

На другому етапі дослідження проведено аналіз лікування 40 хворих (основна група) з розподілом їх на 2 підгрупи. Першу підгрупу (2a, n=17) склали пацієнти, у яких окрім стандартних методів обстеження додатково проводилося визначення гормонів щитоподібної залози (прокальцитоніну, трийодтироніну, вільного трийодтироніну, тетраїодтироніну, тиреотропного гормону, С-реактивного білку) з метою прогнозування несприятливого перебігу у пацієнтів з ГСУ при гострому тяжкому панкреатиті. Розроблено алгоритм диференційованої хірургічної тактики в залежності від локалізації та характеру інфікованого септичного осередку. До другої підгрупи включено 23 пацієнти (2b, n=23), тактика лікування яких була змінена з врахуванням даних, отриманих на попередньому етапі дослідження. Після

цього було проведено порівняння результатів лікування групи пацієнтів що лікувалися за традиційними підходами, та пацієнтів основної групи.

Хворі основної групи та групи порівняння були порівнювані за статтю, віком, етіологічним чинником та наявністю супутньої патології, термінами госпіталізації до стаціонару, тяжкістю стану (табл. 2.1-2.7).

Вибірка хворих проводилася за наступними критеріями.

Критерії включення:

1. Пацієнти у яких перебіг гострого тяжкого панкреатиту ускладнився парапанкреатичними інфекційно-септичними ускладненнями;
2. Вік пацієнтів від 18 років;
3. Тяжкий та середній ступінь ГП згідно класифікації Атланта 2012 року перегляду;
4. Згода пацієнта на участь в дослідженні.

Критерії невключення:

1. Термінальний стан хворих при госпіталізації;
2. Легка форма ГП відповідно до класифікації Атланта 2012 року перегляду;
3. Прогресуюча ПОН (фульмінантна форма);
4. Вагітність;
5. ВІЛ-інфіковані пацієнти;
6. Наявність онкологічних захворювань;
7. Психічні захворювання;
8. Хвороби крові;
9. Загострення хронічного панкреатиту;
10. Наявність супутньої хронічної патології у стадії декомпенсації;
11. Відмова хворого в участі в дослідженні.

Середній вік пацієнтів в обох групах складав $47,87 \pm 14,53$ роки (від 22 до 81 років). Розподіл пацієнтів за статтю та віком представлені в таблиці 2.1.

Розподіл хворих за віком та статтю

Вік, років	Група порівняння (n=87)				Основна група (n=40)								
					2a (n=17)				2b (n=23)				
	Стать												
	Чоловіча		Жіноча		Чоловіча		Жіноча		Чоловіча		Жіноча		
	Кількість хворих												
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18-29	11	12,7	3	3,4	2	11,8	-	-	2	8,7	1	4,35	
29-39	13	14,9	6	6,9	3	17,6	1	5,9	3	13,0	1	4,35	
40-49	4	4,6	2	2,3	2	11,8	1	5,9	2	8,7	1	4,35	
50-59	19	21,8	9	10,3	4	17,6	1	5,9	5	13,0	2	8,75	
60-69	7	8,1	6	6,9	2	11,8	1	5,9	2	8,7	1	4,35	
70-79	4	4,6	2	2,3	-	-	1	5,9	2	8,7	-	-	
80 і більше	-	-	1	1,2	-	-	-	-	-	-	1	4,35	
Разом	58	66,7	29	33,3	12	70,5	5	29,5	16	69,5	7	30,5	

З 87 пацієнтів групи порівняння чоловіків було 58 (66,7%), жінок – 29 (33,3%). З 40 хворих основної групи чоловіків було 28 (70,0%), жінок – 12 (30,0%). В обох групах переважали хворі активного працездатного віку (29-60 років) – 78 (66,7%). Статистично значимої різниці між групами хворих виявлено не було ($p > 0,05$).

Проміжок часу від початку захворювання до госпіталізації коливався від кількох годин до 12 днів. Це пов'язано з тим, що спочатку пацієнти лікувалися в ЦРЛ за місцем проживання або в ургентних хірургічних стаціонарах (табл 2.2).

Терміни госпіталізації пацієнтів з ГТП

Термін госпіталізації	Група порівняння		Основна група			
			2a підгрупа		2b підгрупа	
	абс	%	абс	%	абс	%
до 24 годин	11	12,6	2	11,8	3	13,0
24-48 годин	56	64,4	10	58,8	14	60,9
пізніше 48 годин	20	23,0	5	29,4	6	26,1
Всього	87	100,0	17	100,0	23	100,0

Протягом першої доби від початку захворювання до стаціонару госпіталізовано 16 (12,6%) пацієнтів, у період від 24 до 48 годин – 80 (63,0%), в термін понад 48 годин від початку захворювання – 31 (24,4%) пацієнтів. (рис 2.1).

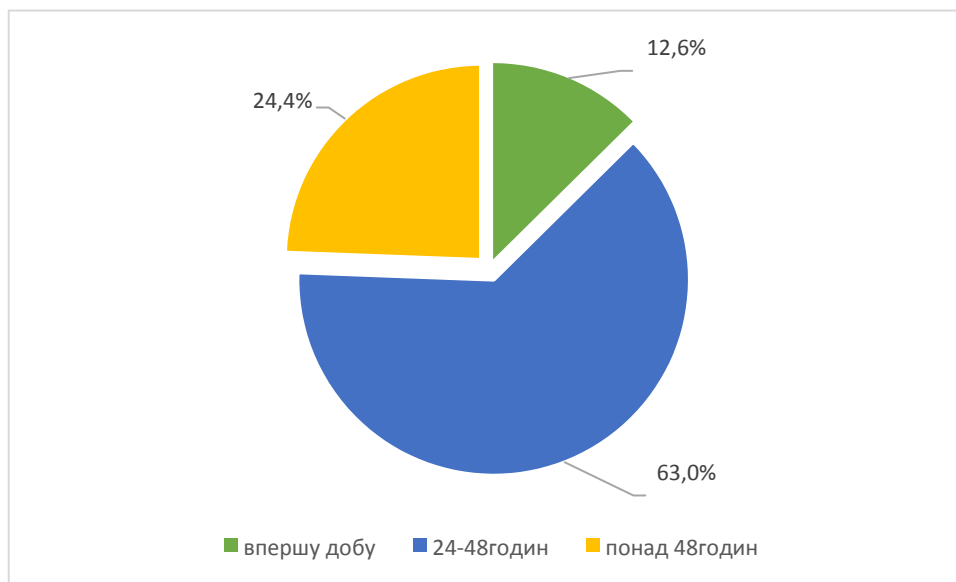


Рис. 2.1. Строки госпіталізації хворих в стаціонар.

При порівнянні досліджуваних груп статистичної різниці між ними не виявлено ($p > 0,05$).

Діагноз гострий панкреатит встановлювали за наявності двох з трьох нижче вказаних параметрів:

1. Типовий для гострого панкреатиту абдомінальний біль.
2. Підвищення рівня сироваткової α -амілази більше ніж в 3 рази від верхньої границі норми.
3. Виявлення характерних ознак за даними інструментальних методів дослідження (УЗД/КТ ОЧП з внутрішньовенним контрастуванням).

Частота виявлення клінічних симптомів при гострому панкреатиті під час госпіталізації до лікарні у пацієнтів обох груп показані в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Частота виявлення клінічних симптомів ГП

Показник	Група порівняння		Основна група				Всього	
	абс.	%	2a		2b			
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Типовий для ГП абдомінальний біль	87	100	17	100	23	100	127	100
Підвищення рівня сироваткової α -амілази	61	70,1	10	58,8	15	65,2	86	67,7
Дані УЗД/КТ за ГП	30	34,5	6	35,3	7	30,4	42	33,1

Примітка: статистично значимої різниці між групами хворих виявлено не було ($p > 0,05$).

Таким чином, у всіх пацієнтів при госпіталізації був характерний абдомінальний біль. У 16 (29,9%) хворих групи порівняння та 15 (37,5%) хворих основної групи рівень сироваткової α -амілази був в нормі, тому для постановки діагнозу гострого панкреатиту хворі потребували проведення ультразвукового дослідження чи комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням.

Причиною розвитку ГП у переважній більшості випадків було зловживання алкоголем (56 хворих – 44,1%) та погрішність у харчуванні (38

хворих – 29,9%). Тяжкий біліарний панкреатит спостерігався у 28 хворих (22,0%), ідіопатичний генез захворювання – у 5 хворих (3,9%) (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Етіологія захворювання у пацієнтів з ГТП.

Етіологічний чинник	Група порівняння		Основна група			
			2а		2б	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зловживання алкоголем	38	43,6	8	47,1	10	43,5
Погрішність в харчуванні	26	29,8	5	29,4	7	30,4
Жовчнокам'яна хвороба	20	22,9	3	17,6	5	21,7
Ідіопатичний ГТП	3	3,7	1	5,9	1	4,4
Всього	87	100	17	100	23	100

Примітка: статистично значимої різниці між групами хворих виявлено не було ($p > 0,05$).

Супутню патологію у досліджуваних групах виявлено у 101 (79,5%) пацієнтів. При цьому наявність окремих захворювань прямо корелювало з віком хворих, що в свою чергу впливало на виникнення та тривалість системних ушкоджень, які потребували додаткової корекції терапії (табл.2.5).

**Супутня патологія у пацієнтів
з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого
панкреатиту.**

Вид патології	Група порівняння (n=87)		Основна група			
			2a (n=17)		2b (n=23)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Серцево-судинна система	50	57,4	6	35,3	7	30,4
Травна система	10	11,5	1	5,9	1	4,3
Ендокринна система	6	6,9	1	5,9	2	8,7
Інша патологія	2	4,3	-	-	1	4,3
Ожиріння	52	59,8	7	41,2	10	43,5

Найбільш часто зустрічалася патологія серцево-судинної системи (63 хворих – 49,6%), хвороби органів травлення – 12 (9,4%), захворювання ендокринної системи – 9 (7,1%). Ожиріння констатовано майже у кожного другого пацієнта (69 хворих – 54,3%).

В роботі використана класифікація гострого панкреатиту 2012 року (робочої групи по перегляду класифікації Атланти, з доповненнями) [], згідно якої пацієнти були поділені наступним чином – табл. 2.6.

Транзиторна органна недостатність з локальними чи системними ускладненнями у пацієнтів основної групи виявлено у 8 (36,4%) пацієнтів, а у 14 (63,6%) пацієнтів виявлені локальні чи системні ускладнення без ОН, що вважали як панкреатит середнього ступеня тяжкості (22 пацієнти – 55,0%). У решти хворих (14 пацієнтів – 45,0%) встановлено тяжкий перебіг гострого панкреатиту з персистоючою органною недостатністю. При цьому ОН обмежувалося однією системою організму у 7 (38,9%) хворих, поліорганна недостатність виявлена у 11 (61,1%) хворих.

Градація хворих за ступенем тяжкості згідно класифікації

Атланта 2012 р. третього перегляду.

Ступінь тяжкості	Групи хворих					
	порівняння (n=87)		основна (n=40)		всього (n=127)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Середня	47	54,0	22	55,0	69	54,3
транзиторна ОН та локальні або системні ускладнення	16	34,1	8	36,4	24	34,8
локальні або системні ускладнення без ОН	31	65,9	14	63,6	45	65,2
Тяжка	40	46,0	18	45,0	58	45,6
персистентна ОН (одна система органів)	11	27,5	7	38,9	18	31,1
персистентна ОН (множинна органна дисфункція)	29	72,5	11	61,1	40	68,9
Разом	87	100	40	100	127	100

Примітка: статистично значимої різниці між групами хворих виявлено не було ($p > 0,05$).

В групі порівняння, 16 (34,1%) хворих мали транзиторну ОН з локальними чи системними ускладненнями, 31 (65,9%) локальні чи системні ускладнення протікали без ОН. У 40 (46,0%) хворих перебіг гострого панкреатиту був тяжкий. Персистуюча органна недостатність обмежувалася однією системою органів у 11 (27,5%) хворих, поліорганна недостатність виявлено у 29 (72,5%) хворих відповідно.

Наявність поліорганної недостатності констатували за шкалою Marshal (модифікація 2012 року).

Тяжкість стану пацієнтів при госпіталізації в стаціонар оцінювали за шкалою BISAP (The Bedside Index Severe Acute Pancreatitis) (табл. 2.7).

Оцінка тяжкості стану хворих за шкалою BISAP.

Показник	Групи хворих			
	порівняння		основна	
	абс.	%	абс.	%
Рівень сечовини крові (>8/9 ммоль/л)	28	32,2	14	35,0
Порушення ментального статусу	14	16,1	7	17,5
SIRS (2 і більше ознак)	26	29,9	11	27,5
Вік більше 60 років	20	23,0	9	22,5
Реактивний плеврит	45	39,2	13	32,5

Примітка: статистично значимої різниці між групами хворих виявлено не було ($p > 0,05$).

Кожен окремий показник оцінювався в 1 бал. Наявність трьох більше балів у даних пацієнтів визначали високий ризик ускладнень та летальності при гострому панкреатиті. При госпіталізації середня кількість балів у основній групі склала $3,1 \pm 0,29$ бали, у групі порівняння – $3,2 \pm 0,30$ бали.

2.2 Методи дослідження.

Всім пацієнтам з парапанкреатичними інфекційно-септичними ускладненнями деструктивного панкреатиту було проведено повне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження згідно наказу МОЗ України (наказ №297 від 02.04.2010 року), після отримання письмової згоди від пацієнта на проведення маніпуляцій.

При зборі анамнезу, звертали увагу на локалізацію, іррадіацію, тривалість, інтенсивність болю, фактори що передували виникненню больового приступу. З'ясовували наявність приступів гострого панкреатиту раніше, їх частоту виникнення, тяжкість перебігу. Визначали наявність супутньої патології.

Під час об'єктивного обстеження оцінювали колір шкіри та склер, частоту дихання, частоту пульсу та артеріального тиску, температуру тіла. Пальпацією визначали наявність або відсутність інфільтрату епігастральної ділянки, його розміри.

Усім хворим визначали параметри загальноклінічних лабораторних та біохімічних досліджень. Досліджували рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, швидкість зсідання еритроцитів, лейкоцитарну формулу, рівень глюкози крові стандартним методом.

В біохімічному аналізі крові визначали рівень загального білка, загального білірубіну, креатиніну, сечовини, концентрацію калію і кальцію; в коагулограмі брали до уваги показники протромбінового індексу та фібриногену за уніфікованими методами.

В загальному аналізі сечі визначали показники діастази та білка.

Дані обстеження виконувалися пацієнтам в день госпіталізації, через 48 годин, на 7 та 14 добу від госпіталізації. В подальшому в залежності від тривалості перебування в стаціонарі результати аналізів бралися до уваги з інтервалом в середньому близько тижня.

Ультразвукова діагностика виконувалася всім пацієнтам при госпіталізації на ультразвуковому сканері «Logiq C 5» (General Electric, США) за допомогою датчика 3,5-5,0 МГц в режимі сірої шкали. Під час дослідження звертали увагу на наступні параметри: стан підшлункової залози (контури, розміри, форма, структура, ехогенність), наявність вільної рідини чи секвестрів в сальниковій сумці, ретрокалярно справа та зліва, навколо селезінки, в корені брижі тонкої кишки, вільної рідини в черевній (в тому числі міжпетельно) та плевральних порожнинах.

Ендоскопічне дослідження шлунку та дванадцятипалої кишки виконували фіброгастродуоденоскопом «GIF-E3» (Olympus, Японія).

Плевропульмональні ускладнення деструктивного панкреатиту діагностували з допомогою рентгенографії, на апараті «RS-50A» (Shimadzu, Японія). Рентгенографію шлунково-кишкового тракту як правило не виконували, альтернативним методом вважали комп'ютерну томографію.

Комп'ютерну томографію органів черевної порожнини з контрастуванням виконували на комп'ютерному томографі Siemens somatom Emotion 6/Aquilion prime SP/, Німеччина.

Магнітно-резонансну томографію проводили на апараті Siemens Magnetom skyra, Німеччина.

Пацієнтам обох групи виконувалася діагностична пункція парапанкреатичних скопичень. Якщо під час неї отримували рідкий компонент – виконувалося подальше дренивання цього скопичення (за умов наявності «ехо-вікна» для постановки дренажу) за допомогою дренажів типу «pig tail», і в динаміці під час УЗД досліджень спостерігали за об'ємом, характером виділень і розміром даної порожнини. Катетер видаляли за умов припинення виділень по ньому. Якщо ж під час пункції отримували гній (як правило густий) пацієнту було показане «відкрите» оперативне втручання. Об'єм операції залежав від розміру, локалізації скопичень та кількості анатомічних зон залучених у процес: від мінілапаротомії та мінілюмботомії до традиційної лапаротомії з некрсеквестректомією.

Пунктат отриманий під час пункції/дренування скопичень відправлявся на бактеріоскопічне, бактеріологічне, біохімічне дослідження за стандартними методиками. В біохімічному аналізі визначали вміст білку та активність амілази; в бактеріоскопічному – готувався мазок досліджуваного матеріалу; бактеріологічний аналіз допомагав визначити збудника, кількість бактерій в одному мілілітрі та їх чутливості до антибактеріальних препаратів. Імуноферментні дослідження проводилися на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики «УМСА», м. Полтава.

Визначали рівень прокальцитоніну (Набор реагентів для імуноферментного определения концентрации прокальцитонина в сыворотке (плазме) крови человека «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ», Россия).

У всі лунки вносили по 100 мкл розчину для розведення зразків, потім додавали по 20 мкл кожного калібровочного та контрольного зразків. В інші лунки вносили в дублікатах по 20 мкл досліджуваних зразків плазми крові. Планшет заклеювали плівкою і інкубували протягом 60 хвилин струшуючи на шейкері при температурі $+37^{\circ}\text{C}$ і 700 об/хв. Після інкубації вміст лунок видаляли, і промивали 5 раз дезінфекційним розчином. Дану процедуру повторювали з Кон'югатом №1 та Кон'югатом №2 протягом 30 хвилин за аналогічних умов, після чого в лунки додавали по 100 мкл розчину тетраметилбензидина плюс та інкубували в затемненому місці при температурі $+22^{\circ}\text{C}$ протягом 25 хвилин. Після інкубації у кожен лунку додавали по 100 мкл стоп-реагенту.

Результати аналізу отримували шляхом вимірювання оптичної щільності розчинів в лунках на спектрофотомері вертикального сканування в двохвильовому режимі: при основній довжині хвилі 450 нм і довжині хвилі порівняння в діапазоні 620-655 нм. Вимірювання проводили протягом 10 хвилин після зупинки реакції. Облік результатів проводили з допомогою лінійного калібровочного графіку залежності оптичної щільності від концентрації прокальцитоніну в калібровочних зразках.

Визначали рівень С-реактивного білка (Набор реагентів для імуноферментного определения концентрации С-реактивного белка в сыворотке (плазме) крови «СРБ-ИФА», ХЕМА, Россия).

Вносили у всі лунки по 100 мкл червоного ІФА-буфера, потім вносили в відповідні лунки в дублікатах по 25 мкл калібрувальної проби і контрольної сироватки. В інші лунки вносили в дублікатах по 25 мкл попередньо розведених у 100 разів досліджуваних зразків сироватки (плазми) крові. Інкубували планшет протягом 30 хвилин при температурі $+37^{\circ}$ С. Після трикратного відмивання лунок дезрозчином вносили у всі лунки по 100 мкл кон'югата, інкубували 30 хвилин при температурі $+37^{\circ}$ С і знову промивали лунки дезрозчином 5 разів. Далі додавали по 100 мкл розчину тетраметилбензидину, і після 20 хвилин інкубації при температурі $+22^{\circ}$ С вносили по 100 мкл стоп-реагента. Оптичну щільність розчинів визначали спектрофотометром вертикального сканування при довжині хвилі 450 нм. Вміст С-реактивного білка визначали по калібровочному графіку залежності концентрації СРБ плазми крові від оптичної щільності калібровочних проб.

Визначали рівень T_3 , T_4 , T_3 вільного, ТТГ (Набор реагентів для імуноферментного определения концентрации трийодтиронина в сыворотке (плазме) крови «Т3-ИФА», ХЕМА, Россия; Набор реагентів для імуноферментного определения концентрации тетраiodтиронина в сыворотке (плазме) крови «Т4-ИФА», ХЕМА, Россия; Набор реагентів для імуноферментного определения концентрации свободного трийодтиронина в сыворотке (плазме) крови «свТ3-ИФА», ХЕМА, Россия, Набор реагентів для імуноферментного определения концентрации тиреотропного гормона в сыворотке (плазме) крови «ТТГ-ИФА», ХЕМА, Россия).

Вносили у відповідні лунки в дублікатах по 25 мкл калібрувальної проби і контрольної сироватки, в інші вносили по 25 мкл досліджуваної плазми крові (для ТТГ – по 50 мкл), додавали у всі лунки по 100 мкл кон'югату та інкубували при температурі $+37^{\circ}$ С. після закінчення інкубації вміст видаляли, і промивали дезрозчином 5 разів. Далі додавали по 100 мкл

розчину тетраметилбензидину, і після 20 хвилин інкубації при температурі $+22^{\circ}\text{C}$ вносили по 100 мкл стоп-реагента. Оптичну щільність розчинів визначали спектрофотометром вертикального сканування при довжині хвилі 450 нм. Вміст T_3 , T_4 , T_3 вільного, ТТГ визначали по калібровочному графіку залежності концентрації вищезгаданих гормонів плазми крові від оптичної щільності калібровочних проб.

Статистичні дослідження: Результати дослідження по групах заносились у звітні таблиці та наступним статистичним аналізом даних. Статистична обробка даних, отриманих в ході дослідження, проводилася із застосуванням програми Microsoft Office Excel 2010 на базі MS Windows 10 та програми Statistika10.

Для порівняння та оцінки достовірності отриманих результатів використовували розрахунок критерію достовірності Ст'юдента (t-тест). [] Результат вважався достовірним при ймовірності похибки $p < 0,05$.

Оцінку кореляційних взаємозв'язків між показниками в обстежених групах проводили за методом Пірсона. Кореляцію вважали значимою при $|r| > 0,7$ при ймовірності похибки $p < 0,05$.

Розділ III

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА У ХВОРИХ З ІНФІКОВАНИМ ДЕСТРУКТИВНИМ ПАНКРЕАТИТОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЛОКАЛІЗАЦІЇ ТА ПОШИРЕНОСТІ СЕПТИЧНОГО ОСЕРЕДКУ

3.1 Оцінка тяжкості стану та органної дисфункції у пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями деструктивного панкреатиту в залежності від поширеності парапанкреатичних ускладнень

Ультразвукове обстеження виконувалося всім хворим при госпіталізації та в динаміці на 2, 7 10-14 добу від моменту госпіталізації. Для зручності аналізу поширеності локальних парапанкреатичних ускладнень, заочеревинний простір умовно був розділений на 8 зон перипанкреатичних некрозів (ЗППН) : 1 – парапанкреатична клітковина, сальникова сумка; 2 – ділянка селезінкового кута ободової кишки; 3 – клітковина панкреато-дуоденальної зони; 4 – ліва піддіафрагмальна ділянка; 5 – права ретроколярна ділянка; 6 – ліва ретроколярна ділянка; 7 – корінь брижі тонкої кишки та міжпетельні скупчення; 8 – клітковина малого тазу. Проводилася візуалізація підшлункової залози, наявності вільної рідини у черевній та плевральних порожнинах та рідинних скупчень заочеревинного простору.

За даними УЗД при госпіталізації, неоднорідність підшлункової залози з інфільтрацією навколо визначалася у всіх пацієнтів, обмежені рідинні скупчення (ОРС) не визначалися. Поширеність інфільтрату на 1 ЗППН виявлено у 19(21,8%) хворих, 2 ЗППН у 24(27,6%), 3-4 ЗППН – 26(29,8%) хворих, 5 та більше – 18 (20,7%) хворих (табл. 3.1-3.2).

Реактивний гідроторакс на першу добу від госпіталізації діагностовано у 20 пацієнтів (23,0%). При цьому лівобічний гідроторакс виявлено у 19,5%, правобічний – 2,3% (табл. 3.3).

**Поширеність локальних парапанкреатичних ускладнень
у пацієнтів з ГТП**

Доба від початку захворювання	1		2		6-7		12-14		20-21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	19	21,8	19	21,8	32	36,8	29	33,3	29	33,3
2	24	27,6	24	27,6	23	26,4	26	29,8	27	31,0
3-4	26	29,9	26	29,9	20	23,0	22	25,3	21	24,1
більше 5	18	20,7	18	20,7	12	13,8	10	11,6	10	11,6
	87	100	87	100	87	100	87	100	87	100

Тяжкість стану за шкалою BISAP при госпіталізації у пацієнтів групи порівняння становив $3,2 \pm 0,30$ бали (від 2 до 5 балів). Кількість балів за шкалою Marshall більше або рівне 2, в одній чи декількох систем із трьох спостерігалось у 59 (67,8%) пацієнтів (табл. 3.4). Всі пацієнти отримували консервативну терапію згідно рекомендацій «Working group IPA/APA acute pancreatitis guidelines» (2012p) з подальшою переоцінкою стану в динаміці.

За даними ультразвукової діагностики в динаміці через 48 годин значимих змін в характері та поширеності локальних парапанкреатичних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту не спостерігалось. Правобічний гідроторакс зберігався у 1 пацієнта (1,1%), лівобічний – у 16 (18,4%), двобічний – у 2 (2,3%) пацієнтів.

**Характеристика локальних парапанкреатичних ускладнень
у пацієнтів групи порівняння**

Доба від початку захворювання	Тип локального ускладнення					
	Інфільтрат		Рідинні скупчення		Рідинні скупчення + секвестри	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	87	100	-	-	-	-
2	87	100	-	-	-	-
6-7	57	65,5	30	34,5	-	-
12-14	10	11,5	53	60,9	24	27,6
20-21	-	-	40	46,0	47	54,0

Тяжкість стану за шкалою BISAP через 48 годин після госпіталізації становив $2,9 \pm 0,28$ бали (від 2 до 4 балів). На фоні інфузійної терапії, яку хворі отримували при госпіталізації, регрес органної недостатності через 2 доби відмічено у 29 (33,3%) хворих, тоді як резистентною до консервативної терапії органна недостатність залишалася у 30 (34,5%) хворих.

На 6-7 добу, за даними ультразвукового обстеження, поширення парапанкреатичних локальних ускладнень на 1 ЗППН виявлено у 32 (36,8%) пацієнтів, на 2 ЗППН – 23 (26,4%), 3-4 ЗППН – 20 (23,0%), 5 та більше – 12 (13,8%). Інфільтрація парапанкреатичної клітковини визначалася у 57 (65,5%) хворих, рідинні скупчення виявлено у 30 (34,5%) пацієнтів. Ознак секвестрації не спостерігалось в жодному з випадків. Правобічний гідроторакс виявлено у 1 (1,1%) пацієнта, лівобічний – у 12 (13,8%), двобічний спостерігався у 1 (1,1%) хворого.

Тяжкість стану за шкалою BISAP через на 6-7 добу оцінено в $2,5 \pm 0,27$ бали (від 2 до 4 балів). Органна недостатність зберігалася у 16 (18,4%) хворих (визначалося 2 і більше балів за шкалою Marshall в одній чи декількох систем ізтрюх).

Частота виявлення гідротораксу у пацієнтів групи порівняння

Доба від початку захворювання	1		2		6-7		12-14		20-21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гідроторакс										
Правобічний	2	2,3	1	1,1	1	1,1	2	2,3	1	1,1
Лівобічний	17	19,5	16	18,4	12	13,8	14	16,1	8	9,2
Двобічний	3	3,1	2	2,3	1	1,1	3	3,4	-	-
Всього	20	23,0	19	18,4	14	16,1	19	18,4	9	10,3

За даними комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням на 12-14 добу інфільтрація парапанкреатичної клітковини зберігалася у 10 (11,5%) пацієнтів, рідинні скупчення виявлено у 77 (88,5%) хворих, наявність тканинного компоненту (секвестрів) встановлено у 24 (27,6%) з них. Поширеність парапанкреатичних локальних ускладнень на одну ЗППН діагностовано у 29 (33,3%) пацієнтів, на 2 ЗППН – у 26 (29,8%), 3-4 ЗППН – у 22 (25,3%), 5 та більше – у 10 (11,6%) пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом. Гідроторакс виявлено у 19 хворих. З них двобічний процес спостерігався у 3 (3,4%) хворих, правобічний – у 2 (2,3%), лівобічний – у 14 (16,1%) пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом.

Тяжкість стану за шкалою BISAP через на 12-14 добу оцінено в $2,8 \pm 0,30$ бали (від 2 до 5 балів). Ознаки органної дисфункції виявлено у 28 (32,2%) хворих. При цьому персистуюча органна дисфункція зберігалася у 16 (18,4%) хворих. Друга хвиля ПОД розвинулася у 12 (13,8%) пацієнтів, що була пов'язана з розвитком інфекційно-септичних ускладнень.

**Динаміка тяжкості перебігу захворювання
у пацієнтів групи порівняння**

	Доба від початку захворювання				
	1	2	6-7	12-14	20-21
BISAP, бали	3,2±0,32	2,9±0,28	2,5±0,27	2,8±0,30	2,6±0,27
Marshall (≥2балів у одній чи декількох системах із трьох), абс.(%)	59 (67,8)	30 (34,5)	16 (18,4)	28 (32,2)	10 (11,5)

На 20-21 добу, за даними ультразвукового обстеження/комп'ютерної томографії, локалізація парапанкреатичних ускладнень в 1 ЗППН виявлено у 29 (33,3%) пацієнтів, на 2 ЗППН – 27 (31,0%), 3-4 ЗППН – 21 (24,1%), 5 та більше – 10 (11,6%). Відмежовані рідинні скупчення виявлено у 40 (46,0%) пацієнтів, рідинні скупчення з секвестрами діагностовано у 47 (54,0%) хворих. Лівобічний гідроторакс виявлено у 8 (9,2%) пацієнтів, правобічний – 1 (1,1%) пацієнтів, двобічного процесу не спостерігалось.

Тяжкість стану за шкалою BISAP через на 20-21 добу оцінено в 2,6±0,27 бали (від 2 до 4 балів). Ознаки органної недостатності залишалися у 10 (11,5%) пацієнтів.

Встановлено залежність між поширеністю локальних парапанкреатичних ускладнень та перебігом органної дисфункції у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом (табл.3.5).

**Тривалість ПОД у пацієнтів з ГТП в залежності від поширеності
локальних парапанкреатичних ускладнень.**

Кількість ЗППН	Кількість пацієнтів, абс	Тривалість ПОН					
		менше 24 годин		24-48 годин		більше 48 годин	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	19	14	73,7	3	15,8	2	10,5
2	24	17	70,8	4	16,7	3	12,5
3	17	8	47,1	4	23,5	5	29,4
4	9	4	44,4	1	11,1	4	44,4
5	5	-	-	1	20,0	4	80,0
6	5	-	-	1	20,0	4	80,0
7	3	-	-	-	-	3	100,0
8	5	-	-	-	-	5	100,0

При поширенні локальних парапанкреатичних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту на одну чи дві ЗППН, тривалість органної дисфункції понад 48 годин спостерігається не більше ніж у 12,5% пацієнтів. При поширенні деструктивного процесу на 3 і 4 ЗППН, персистуюча органна недостатність виявлено у 29,4% і 44,4% пацієнтів відповідно, а при розповсюдженні запального процесу на 5-8 ЗППН, персистуюча органна дисфункція спостерігалася більше ніж у 80% пацієнтів.

Таким чином, тяжкість стану хворих значною мірою залежить від розвитку інфекційно-септичних ускладнень та поліорганної дисфункції. В свою чергу, тривалість органної дисфункції прямо залежить від поширеності локальних парапанкреатичних ускладнень.

3.2 Особливості хірургічної тактики в залежності від характеру, локалізації та поширеності інфекційно-септичного осередку при деструктивному панкреатиті.

Хворі при госпіталізації до стаціонару отримували базисну терапію, яка включала всебі:

1. Гемодинамічну підтримку:
 - Відновлення дефіциту ОЦК та корекція електролітного балансу (ресусцитація рідини 30-80 мл/кг/добу);
 - Інотропну підтримку (в умовах ВАІТ за нестабільної гемодинаміки на фоні інфузійної терапії).
2. Антибактеріальну терапію проводили згідно наказу МОЗ від 02.04.2010 року №297.
3. Знеболення – мультимодальне із застосуванням епідуральної анестезії.
4. Раннє ентеральне харчування.
5. Спазмолітична терапія.
6. Профілактика тромбоемболічних ускладнень (переважно у пацієнтів з ожирінням).

Показанням до хірургічних маніпуляцій було формування рідинних скупчень. Об'єм хірургічного втручання залежав від характеру рідинного компоненту (наявність або відсутність секвестрів) та поширенню парапанкреатичних локальних ускладнень на зони заочеревинного простору.

Так на 6-7 добу перебування в стаціонарі, за даними методів візуалізації, рідинні скупчення діагностовано у 20 (23,0%) хворих. Розповсюдження на 1 ЗППН виявлено у 15 (17,2%) хворого, на 2 ЗППН – 5 (5,7%) хворих. Показанням до дренивання було наявність у пацієнтів ознак SIRS у 18 (20,7%) хворих, та/або ознаки компресії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з клінікою порушення кишкового пасажу у 2 (2,3%) пацієнтів. Дренивання виконували під ультразвукової навігацією катетерами по типу «PigTail» від 9 до 12 Fr. Обов'язковою умовою проведення

маніпуляції було наявність «ехо-вікна». У разі відсутності останнього виконували лише тонкогольну пункцію рідинних скупчень.

В результаті маніпуляції отримували в середньому до 600 ± 130 мл бурого ексудату одноразово, та по 140 ± 30 мл протягом наступних 2-3 діб. Отриману рідину відправляли на дослідження α -амілази та бактеріологічний посів з чутливістю до антибіотиків. Середній рівень діастази пунктату становив 512 ± 168 Од (від 128 до 2048 Од). Інфікований вміст було виявлено у 8 (40,0%) пацієнтів, стерильними скупчення були у 12 (60,0%) випадках. При переоцінці стану через 48-72 години, відмічалось зменшення об'єму рідинних скупчень у 2-4 рази. Регрес ознак високої кишкової непрохідності відмічено у всіх пацієнтів, депресія SIRS відмічено у 8 (40,0%) хворих. У 13 (65,0%) пацієнтів, дронування було завершальним етапом хірургічного лікування, дренаж видалявся при зменшенні об'єму серозних виділень до 10-30мл.

Додаткове дронування парапанкреатичного скупчення виконано 7 хворим (8,0%). Показанням до даної маніпуляції було відсутність регресу SIRS у 6 (8,0%) пацієнтів та наявність рідинного скупчення, що не здренувалося під час попереднього дронування у 2 (3,4%) пацієнтів. В подальшому у цих хворих констатовано розвиток інфекційно-септичних ускладнень, і вони потребували відкритого оперативного втручання. В даному випадку пункційно-дренуюче втручання дозволяло відтермінувати відкриту операцію, та сприяло, в першу чергу, демаркації та «локалізації» осередкузапалення.

Реактивний гідроторакс виявлено при госпіталізації виявлено у 20 (23%) пацієнтів. З них, лівобічний гідроторакс виявлено у 17 (19,5%) пацієнтів, двобічний гідроторакс спостерігали у 3 (3,1%) хворих, правобічний – у 2 (2,1%) хворих. На 6-7 добу перебування в стаціонарі лівобічний гідроторакс виявлено у 12 (13,8%) пацієнтів, двобічний гідроторакс спостерігали у 2 (2,3%) хворих, правобічний – у 1 (1,1%) хворих. Усім хворим з об'ємом ексудату в плевральних порожнинах більше 200 мл

проводили плевральну пункцію під контролем УЗД. В середньому отримували 350 ± 70 мл ексудату, який відправляли на бактеріологічне дослідження та визначали рівень α -амілази. На 7 добу, при бактеріологічному дослідженні ріст мікрофлори не виявляли. Рівень α -амілази становив від 32 до 128 Од (в середньому $81,3 \pm 18$ Од).

Показанням до дренивання плевральної порожнини було об'єм випоту 500 мл і більше, а також рецидивуючий гідроторакс. Виконана дана маніпуляція 13 хворим (14,9%). Одномоментно під час дренивання отримували в середньому 770 ± 150 мл, після чого за добу виділялося від 200 до 350 мл переважно серозних виділень. Після проведеної маніпуляції відмічали покращення загального стану пацієнтів, а також регрес явищ дихальної недостатності. Дренажі видалялися при зменшенні виділень з плевральної порожнини до 50 мл за добу.

На 12-14 добу після госпіталізації, інфільтрація парапанкреатичної клітковини зберігалася у 10 (11,5%) пацієнтів – ці пацієнти продовжували отримувати базисну консервативну терапію, хірургічної агресії не потребували. Рідинні скупчення виявлено у 27 (31,0%) пацієнтів. Поширення останніх на 1 ЗППН спостерігали у 13 (14,9%) хворих, 2 ЗППН – у 9 (10,3%) хворих, 3-4 ЗППН – у 4 (4,6%) хворих, 5 і більше – у 1 (1,1%) хворих. Рідинні скупчення з тканинним компонентом діагностовано у 24 (27,6%) хворих. Локалізацію останніх в одній анатомічній зоні виявляли у 9 (10,3%) пацієнтів, 2 анатомічні зони – 4 (4,6%), 3-4 анатомічні зони – у 6 (6,9%) пацієнтів, 5 та більше – у 5 (5,7%) пацієнтів.

В групі порівняння тяжкість стану за шкалою BISAP на 14 добу становила $2,8 \pm 0,30$ балів (від 2 до 5 балів), ознаки ПОД (2 і більше балів у одній чи декількох системах із трьох за шкалою Marshall) спостерігали у 28 (32,2%) хворих. Ознаки SIRS були наявні у 31 (35,6%) хворого.

Первинно дренивання під УЗ-контролем виконано 13 (14,9%) пацієнтам з рідинними скупченнями без тканинного компонента, що поширювалися на 1 ЗППН і 9 (10,3%) пацієнтам, що поширювалися на 2 ЗППН. Отриманов

середньому 500 ± 150 мл ексудату, який відправляли на дослідження. Інфікований вміст отримано у 13 (14,9%) хворих, гній – у 5 (5,7%) хворих, гній з детритними масами – у 4 (4,5%) хворих. Завершальним етапом дане дренивання було для 9 (10,3%) пацієнтів. Інші 18 пацієнтів потребували додатково дренивання парапанкреатичних скупчень або відкритого оперативного втручання. Причиною цього було збереження ознак SIRS у 13 (14,9%) пацієнтів, відсутність ефекту від дренивання у вигляді зберігання ознак високої кишкової непрохідності у 2 (2,3%) пацієнтів, а також відсутності динаміки зменшення парапанкреатичного скупчення за даними УЗД в динаміці (6 пацієнтів – 6,7%).

Полідренивання застосовували у 5 (5,7%) пацієнтів з локалізацією парапанкреатичних рідинних скупчень на 3 та більше ЗППН. У 4 (4,6%) з них, через 24-48 годин спостерігалось регрес SIRS. Завершальним воно було у 1 (1,1%) пацієнтів. Всі інші потребували в подальшому відкритих некрсеквестрэктомій (НСЕ), у зв'язку з діагностикою у даних пацієнтів секвестральних мас (4 пацієнти – 4,6%) та відсутності регресу клініки SIRS (2 пацієнта – 2,3%). В даному випадку полідренивання під УЗ-контролем дозволило відтермінувати відкрите оперативне втручання та сприяло відмежуванню осередку запалення.

Первинно відкрита некрсеквестрэктомія на 14 добу від початку захворювання виконана 19 (21,8%) пацієнтам, у яких парапанкреатичні скупчення за даними КТ ОЧП з в/в контрастуванням містили окрім рідинного компоненту секвестральні маси та констатували резистентну до консервативної терапії поліорганну дисфункцію. При поширеності деструктивного процесу на 1-2 ЗППН (9 пацієнтів – 10,3%) виконували лапаротомію з НСЕ у 8 випадках та лівобічну люмботомію у 1 випадку. У разі, коли патологічний процес поширювався на 3 та більше ЗППН (10 пацієнтів – 11,5%) виконували лапаротомію з люмботомією та НСЕ. На операції здійснювали видалення гнійно-некротичних мас з подальшим відправленням їх на бактеріоскопічне, бактеріологічне дослідження та

визначення чутливості до антибактеріальних препаратів. За можливості, гнійники що розташовувалися в заочеревинному просторі розкривали таким чином, щоб уникнути їх сполучення з черевною порожниною. Під час виконання НСЕ, проводили видалення лише вільнолежачих секвестрів, щоб зменшити ризик виникнення кровотечі. Дренування проводили м'якими силіконовими дренажами. У випадку дренування гнійників заочеревинного простору налагоджували проточне промивання. Лаваж по дренажам в післяопераційному періоді проводили 1-3 рази на добу до «чистих вод», в залежності від наявності та кількості детриту що виділявся при промиванні.

В післяопераційному періоді на 2-6 добу, у 4 (21,1%) пацієнтів після відкритих НСЕ виникли ускладнення, які були представлені арозивною кровотечею (табл. 3.8). Ці пацієнти потребували негайного оперативного втручання для зупинки кровотечі.

У 11 (57,9%) пацієнтів, НСЕ була одномоментною, та не потребувала подальших етапних хірургічних втручань. 8 пацієнтів (42,1%) потребували повторних етапних НСЕ. У 6 (31,5%) пацієнтів в післяопераційному періоді зберігалися ознаки SIRS, а у 2 (10,5%) пацієнтів під час операції виявляли щільно фіксовані секвестри, що унеможливило їх безпечне видалення (табл. 3.7). Тяжкість стану за шкалою BISAP становила $2,8 \pm 0,29$ бали (від 2 до 4 балів), ознаки органної дисфункції зберігалися у 6 (31,5%) хворих.

На 20-21 добу парапанкреатичні скупчення з виключно рідинними компонентом виявлено у 2 (2,3%) хворих. Поширювалися вони на 1 ЗППН. Цим пацієнтам виконувалося дренування під УЗ-контролем. Одномоментно отримано 650 ± 100 мл густого гною, який був відправлений на бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження з визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів. На 3-4 добу у хворих відмічали регрес ознак SIRS. Дренування під УЗ-контролем було завершальним етапом у лікуванні даних пацієнтів.

Таблиця 3.6

Результати хірургічного лікування локальних парапанкреатичних ускладнень деструктивного панкреатиту у пацієнтів групи порівняння

	1 анатомічна зона				2 анатомічні зони				3-4 анатомічні зони				5 і більше анатомічних зон			
	PC		PC+секв		PC		PC+секв		PC		PC+секв		PC		PC+секв	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дренування під УЗД контролем	30	34,4	-	-	14	16,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Полідренування	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4,5	-	-	1	1,1	-	-
Одномоментні НСЕ	-	-	4	4,5	-	-	15	17,2	-	-	9	10,3	-	-	10	11,5
Етапні НСЕ	7	8,0	2	2,2	3	3,4	10	11,5	-	-	10	11,5	-	-	10	11,5

Парапанкреатичні рідинні скупчення з секвестральними масами діагностовано у 47 (54,0%) пацієнтів. З них поширення на 1 ЗППН спостерігали у 8 (9,1%) хворих, 2 ЗППН – у 13 (14,9%) хворих, 3-4 ЗППН – у 20 (23,0%) хворих, 5 і більше – у 6 (6,9%) хворих. Критерії SIRS були виявлені у 35 (40,2%) хворих. Тяжкість стану за шкалою BISAP становила $2,6 \pm 0,27$ бали (від 2 до 4 балів), ознаки ПОН (2 і більше балів у одній чи декількох системах із трьох за шкалою Marshall) спостерігали у 10 (11,5%) хворих. В групі порівняння серед 47 пацієнтів, первинну НСЕ на 20-21 добу від початку захворювання виконали 23 (26,4%) пацієнтам. З них лапаротомію з НСЕ виконано 10 (43,5%) пацієнтам у яких деструктивний процес поширювався на 1 чи 2 ЗППН. У разі поширення запального процесу на 3 та більше ЗППН (13 пацієнтів) виконували лапаротомію з люмботомією та НСЕ у всіх випадках (56,5%). При переоцінці стану хворого в післяопераційному періоді, через 48 годин, тяжкість стану за шкалою BISAP в середньому становила $2,4 \pm 0,25$ бали (від 1 до 4 балів). Ознаки органної дисфункції зберігалися у 8 (9,2%) пацієнтів, ознаки SIRS – у 11 (47,8%). У 13 (56,5%) пацієнтів оперованих первинно на 20-21 добу після госпіталізації в стаціонар, первинна НСЕ була завершальним етапом у лікуванні. 10 (43,5%) пацієнтів потребували подальших етапних хірургічних втручань (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Кількість та об'єм первинних та повторних відкритих НСЕ
у пацієнтів групи порівняння.**

Об'єм операції	12-14 доба від початку захворювання				20-21 доба від початку захворювання			
	Первинна НСЕ		Етапна НСЕ		Первинна НСЕ		Етапна НСЕ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лапаротомія	8	42,1	3	15,8	10	43,5	4	17,4
Люмботомія	1	5,2	-	-	-	-	1	4,3
Лапаротомія+Люмботомія	10	52,7	5	26,3	13	56,5	5	21,7
Всього	19	100,0	8	42,1	23	100,0	10	43,4

Таким чином, частота етапних НСЕ після первинних втручань майже однакова не зважаючи на терміни самої операції і складає понад 40% в обох випадках.

Післяопераційні ускладнення, які виникли у пацієнтів первинно оперованих на 20-21 добу після відкритих НСЕ були: кишкова нориця – 4 (4,5%) пацієнт, арозивна кровотеча – 1 (1,1%) пацієнт.

Пацієнтам яким були виконані етапні НСЕ після попередніх оперативних втручань (24 пацієнти – 27,6%) виконували релапаротомію з НСЕ у 19 (21,8%) хворих, лівобічну люмботомію з НСЕ – у 5 (5,7%) хворих. (табл. 3.6).

Первинно дронування локальних парапанкреатичних ускладнень було ефективним у пацієнтів з рідинними скупченнями без тканинного компоненту і поширенням деструктивного процесу на 1-2 ЗППН. В свою чергу, пацієнтам з розповсюдженням парапанкреатичних ускладнень на 3 і більше ЗППН в переважній більшості випадків первинно виконували відкриті НСЕ (21,8%). Етапні НСЕ у групі порівняння виконувалися у 46% пацієнтів, при цьому частіше дані операції були показані хворим з поширенням деструктивного процесу на 3 та більше ЗППН.

Загалом післяопераційні ускладнення після дронування під УЗ-контролем не спостерігалося; після відкритих НСЕ виникли у 9 (10,3%) хворих. Структура ускладнень при відкритих оперативних втручаннях у хворих з інфекційно-септичними ускладненнями деструктивного панкреатиту представлена в таблиці 3.8.

Структура післяопераційних ускладнень після відкритих НСЕ

	12-14 доба		20-21 доба	
	абс.	%	абс.	%
Арозивна кровотеча	4	4,6	1	1,1
Ккишкова нориця	-	-	4	4,5

Таким чином, після відкритих НСЕ які були виконані 12-14 добу виникали ускладнення у вигляді арозивних кровотеч. У оперованих пацієнтів на 20-21 добу переважно зустрічалися ускладнення у вигляді кишкових нориць. Це пов'язано з тим, що стінкою гнійника була поперечно-ободова кишка (1 пацієнт – 1,1%) або дванадцятипала кишка (3 пацієнта – 3,4%). Середній ліжко-день у хворих групи порівняння становив $33,4 \pm 3,2$ діб. Післяопераційна летальність склала 39,1% (34 хворих).

Отже, на підставі проведеного аналізу можливо виділити наступні ключові ознаки, що сприяли негативним результатам лікування, а саме: використання стандартних маркерів тяжкості стану і органної дисфункції не дають чітких показань та не визначають оптимальних термінів до хірургічного лікування гнійно-септичних ускладнень деструктивного панкреатиту, про що свідчить висока питома вага ранніх первинних відкритих (49,4%) та повторних у даних пацієнтів (42,8%) НСЕ, з високим відсотком (10,3%) післяопераційних ускладнень, що призвело до летальних наслідків у 39,1% хворих. Відсутність декомпресійного ефекту від дренажування рідинних парапанкреатичних скупчень під УЗД контролем потребувало призначення раннього МРТ органів черевної порожнини з метою ранньої діагностики секвестральнихмас.

3.3 Бактеріальний пасаж та антибіотикочутливість збудників гнійно-септичних ускладнень у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом.

Аналіз бактеріального пасажу у хворих з гнійно-септичним ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту проводився на основі 174 результатів дослідження біологічного матеріалу, 87 з яких відносилися до первинного пасажу, 87 – до повторного пасажу.

49 пацієнтам забір ексудату проводився після первинного дренивання чи полідренивання. При цьому, у 35 випадках (71,4%) аеробна бактеріальна флора не виявлялася. У 38 хворих вперше забір матеріалу на дослідження виконувався під час «відкритої» операції – ріст мікрофлори виявлено у 37 (97,4%) з них. Повторний посів виділень з дренажів на мікрофлору та чутливість до антибактеріальних препаратів виконували на 5-10 добу в залежності від клінічної картини перебігу захворювання. У порівнянні з первинним БП спостерігали суттєвий ріст мікроорганізмів на поживному середовищі. (табл. 3.9).

У пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом спостерігався значний (49,0%) приріст бактеріальної флори після раннього дренивання парапанкреатичних рідинних скупчень.

Таблиця 3.9

Результати первинного і повторного БП пацієнтів з ГСУ ГТП в залежності від методу хірургічного втручання.

	Первинний БП				Повторний БП			
	Ріст мікрофлори		Відсутність росту мікрофлори		Ріст мікрофлори		Відсутність росту мікрофлори	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дренивання під УЗД-контролем	14	28,6	35	71,4	38	77,6	11	22,4
НСЕ	37	97,4	1	2,6	37	97,4	1	2,6

Видовий спектр збудників первинного і повторного бактеріальних пасажів представлено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Питома вага збудників первинного та повторного бактеріальних пасажів у хворих на ГТП з ГСУ.

Збудники	Питома вага, %			
	Первинний БП		Повторний БП	
	Дренування/ полідренування	Відкрита НСЕ	Дренування/ полідренування	Відкрита НСЕ
S. aureus	5,1	5,4	16,3	15,8
S.epidermidis	24,5	21,1	14,3	10,5
Streptococcus spp.	14,3	15,8	8,2	7,9
Enterococcus spp.	14,3	18,4	6,1	10,5
E. coli	41,8	39,3	22,4	21,1
Klebsiella spp.	0	0	10,2	7,9
Enterobacter spp.	0	0	4,1	5,3
Proteus spp.	0	0	4,1	7,9
Pseudomonas aeruginosae	0	0	8,2	5,3
Citrobacter spp.	0	0	2,1	2,6
Acinetobacter spp.	0	0	4,1	5,3

В первинному пасажі переважала грам-позитивна флора (58,2%), яка була представлена *S.epidermidis* (23,0%), *S. aureus* (5,3%), *Streptococcus spp.* (14,9%), *Enterococcus spp.* (16,1%). Грам-негативна флора була представлена *E. coli* (41,8%). У повторному бактеріальному пасажі спостерігали діаметрально протилежну картину, а саме переважання грам-негативної мікрофлори (55,2%). Найчастіше висівалися *E. coli* та *Klebsiella spp.* (21,8% та 9,2% відповідно). Окрім того у повторному бактеріальному пасажі було виявлено наступні внутрішньолікарняні грам-негативні штами: *Enterobacter spp.* (4,6%), *Proteus spp.* (5,7%), *Pseudomonas aeruginosae* (6,9%), *Citrobacter spp.* (2,3%), *Acinetobacter spp.* (4,6%). Серед грам-позитивної флори

результатах посіву найчастіше отримували *S. aureus* (16,1%), а також *S. epidermidis* (12,6%), *Streptococcus spp.* (8,2%), *Enterococcus spp.* (6,1%).

Таким чином, у повторному бактеріальному пасажі відмічали збільшення кількості видів збудників ГСУ за рахунок внутрішньолікарняних штамів. Звертає увагу значний приріст госпітальних штамів (32,7%), а також збільшення частоти виявлення *S. aureus* майже у 3 рази в порівнянні з результатами первинного БП.

Визначали концентрацію мікробних тіл (табл. 3.11). Так у первинному бактеріальному пасажі переважали культури з малою концентрацією мікроорганізмів (70,4%), а питома вага посівів з високою концентрацією останніх ($>10^5$ КУО/мл) становила всього 7,3%. Інша ситуація була у повторному бактеріальному пасажі: більшість культур (66,4%) мали високу концентрацію мікроорганізмів.

Таблиця 3.11

Концентрація мікроорганізмів в ексудаті хворих на ГТП з ГСУ.

Концентрація мікроорганізмів	Первинний бактеріальний пасаж, %	Повторний бактеріальний пасаж, %
$<10^3$ КУО/мл	70,4	5,2
10^3-10^5 КУО/мл	22,3	28,4
$>10^5$ КУО/мл	7,3	66,4
Всього	100,0	100,0

Результати чутливості мікроорганізмів первинного бактеріального пасажу відображені в таблиці 3.12. Найбільш чутливими збудники ГСУ були до представників груп глікопептидів (ванкоміцин – 95,2%), оксазолідінонів (лінезолід – 91,1%), а також гліцилциклінів (тігециклін – 85,7%) та цефалоспоринів (цефепім – 83,3%). Найнижча чутливість відмічалася до пеніцилінів (ампіцилін – 28,5%) та вторхінолонів (левофлосацин – 19,0%).

Чутливість до антибактеріальних препаратів мікрофлори первинного бактеріального пасажу хворих на ГТП з ГСУ.

Антибіотик	Чутливість, %
Ампіцилін	28,5
Цефуроксім	38,1
Цефоперазон	66,6
Цефокситін	71,4
Цефтазідім	52,3
Цефотаксім	66,6
Цефтріаксон	61,9
Цефепім	83,3
Ампіцилін-сульбактам	48,3
Амоксицилін-клавуланат	52,3
Піперацилін-тазобактам	61,9
Цефоперазон-сульбактам	61,9
Іміпенем	61,2
Меропенем	67,1
Ципрофлоксацин	57,1
Левофлоксацин	19,0
Гентаміцин	66,6
Амікацин	42,8
Тобраміцин	57,1
Ерітроміцин	47,6
Ванкоміцин	95,2
Лінезолід	91,1
Тігециклін	85,7
Рифампіцин	52,3

Чутливість мікроорганізмів повторного бактеріального пасажу показано в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Чутливість до антибактеріальних препаратів мікрофлори повторного бактеріального пасажу хворих на ГТП з ГСУ.

Антибіотик	Чутливість, %
Ампіцилін	36,4
Цефуроксім	27,2
Цефоперазон	43,5
Цефокситін	51,4
Цефтазідім	38,3
Цефотаксім	51,6
Цефтріаксон	42,0
Цефепім	57,5
Ампіцилін-сульбактам	51,3
Амоксицилін-клавуланат	38,4
Піперацилін-тазобактам	40,2
Цефоперазон-сульбактам	73,3
Іміпенем	42,1
Меропенем	51,7
Ципрофлоксацин	26,6
Левофлоксацин	42,9
Гентаміцин	56,8
Амікацин	38,2
Тобраміцин	38,9
Ерітроміцин	33,9
Ванкоміцин	82,1
Лінезолід	61,2
Тігециклін	65,2
Рифампіцин	43,1

Звертає увагу підвищення резистентності мікрофлори до більшості антибактеріальних препаратів, що скоріше за все пов'язано з превалюванням грам-негативної та мультирезистентної госпітальної флори. Як і у первинному БП, зберігається висока чутливість до ванкомицину – 82,1%, і до цефоперазону/сульбактаму – 73,3%. Проте відмічено зниження чутливості до антибактеріальних препаратів резерву: до меропенему – з 67,1% до 51,7%, а також до тігецикліну з 85,7% до 65,2%. Найнижча чутливість була до ципрофлоксацину та цефуроксіму (26,6% і 27,2% відповідно).

Таким чином, рутинне первинне дренування/полідренування обмежених рідинних скупчень під контролем УЗД призводить до раннього інфікування та збільшення питомої ваги госпітальних штамів (32,7%), а також приріст більше ніж у 3 рази питомої ваги *S.aureus*. Раннє емпіричне призначення антибактеріальних препаратів резерву призводить до підвищення стійкості госпітальних штамів, про що свідчить зниження чутливості до меропенему та тігецикліну майже на 20% за результатами первинного і повторного бактеріальних досліджень.

Розділ IV

ШЛЯХИ ПОЛПШЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ

4.1 Прогностичне значення прокальцитоніну, С-реактивного білку та синдрому lowT₃ при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивногопанкреатиту

Частині пацієнтів основної групи (підгрупа 2а, n=17) окрім стандартних методів обстеження додатково проводилося визначення гормонів щитоподібної залози, прокальцитоніну, С-реактивного білку.

За даними УЗД при госпіталізації, неоднорідність підшлункової залози з інфільтрацією навколо визначалася у всіх пацієнтів, обмежені рідинні скупчення (ОРС) не визначалися. Поширеність інфільтрату на 1 ЗППН виявлено у 3 (17,6%) хворих, 2 ЗППН у 6 (35,3%), 3-4 ЗППН – 4(23,5%) хворих, 5 та більше – 4 (23,5%) хворих (табл. 4.1).

Реактивний гідроторакс на першу добу від госпіталізації діагностовано у 3 пацієнтів (17,6%). При цьому лівобічний гідроторакс виявлено у 11,8%, правобічний – 5,8% (табл. 4.3).

Тяжкість стану за шкалою BISAP при госпіталізації у пацієнтів 2а підгрупи становило $3,1 \pm 0,30$ бали (від 2 до 5 балів). Кількість балів за шкалою Marshall 2 і більше, в одній чи декількох систем із трьох спостерігалось у 11 (64,7%) пацієнтів (табл. 4.4). Всі пацієнти отримували консервативну терапію з подальшою переоцінкою стану в динаміці згідно рекомендацій «Working group IPA/APA acute pancreatitis guidelines»(2012p).

**Поширеність локальних парапанкреатичних ускладнень
у пацієнтів з ГТП основної групи (підгрупа 2а, n=17)**

К-сть ЗППН	Доба*		1		2		6-7		12-14		20-21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	3	17,6	3	17,6	2	11,8	3	17,6	3	17,6	3	17,6
2	6	35,3	6	35,3	8	47,1	7	41,2	7	41,2	7	41,2
3-4	4	23,5	4	23,5	4	23,5	5	29,4	4	23,5	4	23,5
більше 5	4	23,5	4	23,5	3	17,6	2	11,8	2	11,8	2	11,8

*Примітка: * - доба від початку захворювання.*

За даними інструментальних методів діагностики в динаміці через 48 годин змін в характері та поширеності локальних парапанкреатичних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту не спостерігалось. Правобічний гідроторакс зберігався у 1 (5,9%) пацієнта, лівобічний – у 2 (11,8%). Поширеності процесу на обидві плевральні порожнини не визначалося.

Тяжкість стану за шкалою BISAP через 48 годин після госпіталізації становив $2,9 \pm 0,29$ бали (від 2 до 4 балів). На фоні інфузійної терапії, яку хворі отримували при госпіталізації, регрес органної недостатності через 2 доби відмічено у 3 (17,6%) хворих, тоді як резистентною до консервативної терапії органна недостатність залишалася у 8 (47,1%) хворих.

**Характеристика локальних парапанкреатичних ускладнень
у пацієнтів основної групи (підгрупа 2а, n=17)**

Доба*	Тип локального ускладнення					
	Інфільтрат		Рідинні скупчення		Рідинні скупчення + секвестри	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	17	100,0	-	-	-	-
2	17	100,0	-	-	-	-
6-7	10	58,8	7	41,2	-	-
12-14	2	11,8	6	35,3	9	23,5
20-21	-	-	4	23,5	13	76,5

*Примітка: * - доба від початку захворювання.*

На 6-7 добу від початку захворювання, за даними візуальних методів обстеження, поширення парапанкреатичних локальних ускладнень на 1 ЗППН виявлено у 2 (11,8%) пацієнтів, на 2 ЗППН – 8 (47,1%), 3-4 ЗППН – 4 (23,5%), 5 та більше – 4 (23,5%). Інфільтрація парапанкреатичної клітковини визначалася у 10 (58,8%) хворих, рідинні скупчення виявлено у 7 (41,2%) пацієнтів. Ознак секвестрації не спостерігалось в жодному з випадків. Правобічний гідроторакс виявлено у 1 (5,9%) пацієнта, лівобічний – у 1 (5,9%), двобічний спостерігався у 1 (5,9%) хворого.

Тяжкість стану за шкалою BISAP на 6-7 добу оцінено в $2,5 \pm 0,26$ бали (від 2 до 4 балів). Органна недостатність зберігалася у 3 (17,6%) хворих (визначалося 2 і більше балів за шкалою Marshall в одній чи декількох систем із трьох).

**Частота виявлення гідротораксу у пацієнтів основної групи
(підгрупа 2а, n=17)**

Гідроторакс \ Доба*	1		2		6-7		12-14		20-21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Правобічний	1	5,9	1	5,9	1	5,9	1	5,9	1	5,9
Лівобічний	2	11,8	2	11,8	1	5,9	2	11,8	1	5,9
Двобічний	-	-	-	-	1	5,9	1	5,9	-	-
Всього	3	17,6	3	17,6	3	17,6	4	23,5	2	11,8

*Примітка: * - доба від початку захворювання.*

За даними комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням на 12-14 добу інфільтрація парапанкреатичної клітковини зберігалася у 2 (11,8%) пацієнтів, рідинні скупчення виявлено у 6 (35,3%) хворих, наявність тканинного компонента (секвестрів) встановлено у 9 (52,9%) з них. Поширеність парапанкреатичних локальних ускладнень на одну ЗППН діагностовано у 3 (17,6%) пацієнтів, на 2 ЗППН – у 7 (41,2%), 3-4 ЗППН – у 5 (29,4%), 5 та більше – у 2 (11,8%) пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом. Гідроторакс виявлено у 4 хворих (23,5%). З них двобічний процес спостерігався у 1 (5,9%) хворого, правобічний – у 1 (5,9%), лівобічний – у 2 (11,8%) пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом.

Тяжкість стану за шкалою BISAP через на 12-14 добу оцінено в $2,7 \pm 0,28$ бали (від 2 до 5 балів). Ознаки органної дисфункції виявлено у 7 (41,2%) хворих. При цьому персистуюча органна дисфункція зберігалася у 3 (17,6%) хворих. Друга хвиля ПОД розвинулася у 4 (23,5%) пацієнтів, що була пов'язана з розвитком інфекційно-септичних ускладнень. (табл.4.4)

**Динаміка тяжкості хворих у пацієнтів основної групи
(підгрупа 2а)**

	Доба*				
	1	2	6-7	12-14	20-21
BISAP, бали	3,1±0,30	2,9±0,29	2,5±0,26	2,7±0,28	2,7±0,28
Marshall (≥2балів у одній чи декількох системах із трьох), абс.(%)	11 (64,7)	8 (47,1)	3 (17,6)	7 (41,2)	4 (23,5)

*Примітка: * - доба від початку захворювання.*

На 20-21 добу, за даними ультразвукового обстеження/комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням, локалізація парапанкреатичних ускладнень в 1 ЗППН виявлено у 3 (17,6%) пацієнтів, на 2ЗППН–7(41,2%),3-4ЗППН–5(29,4%),5табільше–2(11,8%).

Відмежовані рідинні скупчення виявлено у 4 (23,5%) пацієнтів, рідинні скупчення з секвестрами діагностовано у 13 (76,5%) хворих. Лівобічний гідроторакс виявлено у 1 (5,9%) пацієнта, правобічний – у 1 (5,9%) пацієнта, двобічного процесу не спостерігалось.

Тяжкість стану за шкалою BISAP через на 20-21 добу оцінено в 2,7±0,28 бали (від 2 до 4 балів). Ознаки органної недостатності залишалися у 4 (23,5%)пацієнтів.

Тривалість ПОД у пацієнтів основної групи (підгрупа 2а, n=17) з ГТП в залежності від поширеності локальних парапанкреатичних ускладнень

Кількість ЗППН	Кількість пацієнтів, абс	Тривалість ПОН					
		менше 24 годин		24-48 годин		більше 48 годин	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	3	2	66,7	1	33,3	-	-
2	6	3	50,0	2	33,3	1	16,7
3-4	4	2	50,0	1	25,0	1	25,0
5-6	2	-	-	1	50,0	1	50,0
7-8	2	-	-	-	-	2	100,0

При аналізі даних (табл. 4.5) чітко прослідковується залежність тривалості органної недостатності від поширеності локальних парапанкреатичних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту, аналогічно пацієнтам з ретроспективної групи. Проте результати лікування хворих ретроспективної групи свідчать про низьку ефективність використовувати шкалу Marshall для динамічної оцінки органної дисфункції у пацієнтів з гнійно-септичними ускладненнями при гострому тяжкому панкреатиті, що в свою чергу не дає нам чітко визначити найкращі терміни для хірургічної агресії.

З метою визначення оптимальних термінів оперативного втручання та прогнозування несприятливого перебігу у пацієнтів з ГСУ при гострому тяжкому панкреатиті, всім хворим основної групи проводили визначення рівня прокальцитоніну, С-реактивного білку, трийодтироніну, вільного трийодтироніну, тетраіодтироніну, тиреотропного гормону.

Пацієнтам 2а підгрупи (n=17), дослідження проводили на 14-16 добу після госпіталізації перед будь-яким оперативним втручанням. Пороговим рівнем прокальцитоніну, при якому парапанкреатичні рідинні скупчення вважали інфікованими визначали спираючись на рекомендації WSES (World

Society for Emergency Surgery) 2019 року який становив більше 3,8 нг/мл. С-реактивний білок вважали маркером розвитку гнійно-септичних ускладнень при гострому тяжкому панкреатиті при підвищенні концентрації останнього вище 100,0 мг/л [1]. Розвиток синдрому низького трийодтироніну констатували при зниженні рівня вільного T_3 нижче 2,5 нмоль/л. Обов'язковим було визначення рівня гормонів трийодтироніну, тетраіодтироніну та тиреотропного гормону для виключення «тиреоїдного» генезу даного стану(табл.4.6).

Таблиця 4.5

**Показники рівня тиреоїдних гормонів у пацієнтів основної групи
(підгрупа 2а, n=17)**

Показник	Мінімальне значення	Максимальне значення	Середня значення в групі
T_3 , нмоль/л	2,6	5,6	3,8
T_4 , нмоль/л	74	138	98
ТТГ, мМЕ/л	0,7	3,6	1,8

У нашому випадку всі вищезгадані гормони коливалися в межах норми, що свідчило про нормальну роботу щитоподібної залози і вказувало на те що синдром low T_3 виникав саме внаслідок тяжкого стану пацієнта при розвитку гнійно-септичних ускладнень.

Так, підвищення рівня прокальцитоніну вище 2,0 нг/мл перед оперативним втручанням виявлено у 14 (82,3%) пацієнтів. Зростання рівня С-реактивного білка вище 5,0 мг/л спостерігали у 16 (94,1%) пацієнтів, синдром low T_3 виявлено у 8 пацієнтів. (табл. 4.6).

**Потенційні маркери ГСУ у пацієнтів основної групи (підгрупа 2а)
до оперативного втручання**

Показник \ Тяжкість панкреатиту	Середньо-тяжкий (n=10)		Тяжкий (n=7)		Всього (n=17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Прокальцитонін > 2,0 нг/мл	8	80	6	85,7	14	82,3
Прокальцитонін > 3,8 нг/мл	1	10	3	42,9	4	23,5
С-реактивний білок > 5,0 мг/л	9	90	7	100	16	94,1
С-реактивний білок > 100,0 мг/л	0	0	0	0	0	0
low T ₃	1	10	7	100	8	47,1

Проте підвищення рівня прокальцитоніну вище 3,8 нг/мл, що свідчило б про інфікування парапанкреатичних скупчень при ГТП спостерігали у 1 (10%) пацієнта з середньо-тяжким перебігом гострого панкреатиту і у 3 (42,9%) пацієнтів з тяжким перебігом. Підвищення показників С-реактивного білка вище 100 мг/л не зареєстровано як в групі пацієнтів з тяжким панкреатитом, так і серед хворих з панкреатитом середньої тяжкості. В той же час, зниження вільного трийодтироніну відмічено у 100% пацієнтів з тяжким панкреатитом і лише у 10% з середньо-тяжким.

В подальшому всі пацієнти отримували комплексну терапію, проводився постійний клініко-лабораторний моніторинг. Двоє пацієнтів (11,8%), у яких за даними комп'ютерної томографії на 13-14 добу діагностовано інфільтрацію парапанкреатичної клітковини без рідинного компоненту, продовжували отримувати консервативну терапію. Рідинний компонент без секвестральних мас діагностовано у 6 (35,3%) пацієнтів. Поширеність на 1 ЗППН виявлено у 1 (5,9%) хворого, на 2 ЗППН – 4 (23,5%) хворих, 3-4 ЗППН – 1 (5,9%) хворого. Ознаки компресії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту клінічно визначалися у 2 (11,8%) пацієнтів.

На підставі аналізу даних отриманих на попередньому етапі дослідження була змінена тактика пункційно-дренуючих втручань. За наявності ознак SIRS та/або ознак компресії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, всі рідинні скупчення первинно підлягали пункції під ультразвуковим контролем для декомпресії, макроскопічної оцінки характеру отриманих виділень та для виконання посіву на мікрофлору з подальшим визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів. Дренування рідинних скупчень виконували якщо первинно під час пункції отримували гній.

Дренування під УЗД контролем виконано 5 (29,4%) пацієнтам, у 1 випадку (5,9%) виконувалася відкрита операція, у зв'язку з відсутністю технічних умов (відсутність «ехо-вікна») для дренування. У 4 пацієнтів (23,5%), дана маніпуляція була завершальним етапом у лікуванні. Двоє пацієнтів потребували подальшого дообстеження. Причиною тому було наявність на 3-4 добу ознак SIRS у 1 (5,9%) пацієнта та відсутність регресу клініки високої кишкової непрохідності у 1 (5,9%) пацієнта. У даному випадку було прийнято рішення про виконання магнітно-резонансного обстеження цим пацієнтам, за результатами якого було виявлено наявність секвестральних мас, що попередньо не були діагностовані за допомогою УЗД/КТ дослідження. В подальшому цим хворим було виконано відкриті операції з некрсеквестректомією.

Наявність рідинного компоненту з секвестрами діагностовано у 9 (52,9%) пацієнтів. Поширеність на 1 ЗППН виявлено у 1 (5,9%) хворого, на 2 ЗППН–у2(11,8%)хворих,3-4ЗППН–у4(23,5%)хворих,на5ібільше–2 (11,8%) хворих. 8 пацієнтам (88,9%) виконувалася первинно лапаротомія з некрсеквестректомією та дренуванням порожнин гнійників з налагоджуванням проточного промивання. Завершальним етапом у лікуванні дане оперативне втручання було у 2 (17,6%) хворих, 6 пацієнтів (35,3%) потребували етапних НСЕ.

Одному пацієнту (5,9%) за даними КТ органів черевної порожнини діагностовано секвестральні маси з рідинним компонентом, що поширювалися на дві анатомічні ділянки (сальникова сумка та лівий ретроколярний простір) та сполучалися між собою. Під час УЗД встановлено наявність «ехо-вікна» для дренивання як через передню черевну стінку так і можливість для дренивання через лівий фланк. У даному випадку прийнято рішення дрениувати через лівий ретроколярний простір одним дренажем типу «pig tail». В подальшому даному пацієнту вдалося виконати бужування даної порожнини абсцесу за допомогою розробленого в клініці «Пристрою для бужування порожнини абсцесу» (патент України на корисну модель №127401 від 25.07.2018р) (рис.1), а саме розбужувати вхід в порожнину з секвестральними масами під місцевою анестезією через міні-люмботомічний доступ (патент України на корисну модель №128237 від 10.09.2018р). У випадку коли під час діагностики виявляли рідинне скупчення з наявними у них секвестральними масами, що поширювалося на 1 або 2 анатомічні ділянки, після первинного дренивання, пацієнтам виконувалося бужування порожнини абсцесу (3 пацієнта – 13,6%) за допомогою розробленого нами пристрою.

Суть методу полягала в тому що, за допомогою 7 металевих трубок різного діаметру, які подаються одна за одною, з подальшим видаленням попередньої, ми мали змогу збільшити післяопераційну рану з діаметру який відповідав зовнішньому діаметру катетеру типу «pig tail» до такого щоб можна було евакуювати вільно лежачий секвестр. Маніпуляція виконувалася під місцевою анестезією, тим самим зменшували додаткове анестезіологічне навантаження пацієнтам з тяжким основним захворюванням, а також вдається знизити ризик післяопераційних ускладнень.



Рис.1

Пристрій для бужування порожнини абсцесу

Клінічний приклад №1.

Пацієнт К., ІХ №13349 58 років, знаходився на лікуванні в хірургічному відділенні «КП ПОР ПОКЛ» ім. М.В. Скліфосовського з 18.07.17 по 16.08.17р, з діагнозом: Гострий тяжкий панкреатит. Панкреонекроз. Абсцес сальникової сумки. Ретрокалярна флегмона зліва. Гіпертонічна хвороба ІІ ст, 2ст., ризикпомірний.

Госпіталізований через 3 доби від початку захворювання зі скаргами на біль оперізуючого характеру в верхніх відділах живота, періодичну нудоту, рвоту, підвищення температури тіла до 38,2⁰С. Дебют пов'язує з погрішністю в харчуванні. При огляді: шкірні покриви блідо-рожевого кольору, дихання самостійне, кисневонезалежний, ЧДР – 19/хв. Пульс задовільних властивостей, ЧСС – 96 за хвилину. АТ – 140/90 мм.рт.ст. Гемодинамічно стабільний. Язик вологий, обкладений біля кореня білим нальотом. Живіт симетричний, не здутий, бере участь в акті дихання. Пальпаторно м'який, помірно болючий в епігастрії, лівому підребер'ї, де визначається болючий інфільтрат без чітких контурів, діаметром близько

15 см. Симптоми подразнення очеревини негативні, перистальтика задовільна. Діурез і стул не порушені.

Пацієнту призначено стандартну інфузійну, спазмолітичну терапію, проводили динамічний контроль загально клінічних обстежень, і на 6 добу виконано КТ з в/в контрастуванням, за результатами якої виявлено рідинне скупчення неоднорідної структури в сальниковій сумці розміром 12*8*6 см, а також ретрокалярну флегмону ліворуч, розміром 8*6*6 см. Встановлено, що ці скупчення з'єднувалися між собою. Ультразвукове обстеження показало можливість дренивати рідинні скупчення через передню черевну стінку в епігастральній ділянці, а також окремо дренивати ретрокалярну флегмону з бокового доступу.

Враховуючи те, що 2 скупчення знаходилися близько один до одного, а також те, що вони сполучалися, прийнято рішення дренивати обидва скупчення через лівий ретрокалярний простір одним катетером типу «pig tail» («нанизуючий дренаж»). Одномоментно отримано гній з детритом, в об'ємі до 300 мл. Пунктат відправлено на бактеріологічне дослідження, на посів на мікрофлору та визначення чутливості до антибіотиків. Діастаза виділень становила 512 Од При переоцінці через 3 доби, дебіт по дренажу знизився, і складав близько 30 мл/добу. В динаміці стану пацієнта відмічали відсутність регресу клініки SIRS. Хворому проведено визначення гормонів щитоподібної залози. Так за результати показник T_3 – 2,8 нмоль/л, T_4 – 88 нмоль/л, ТТГ – 1,2 мМЕ/л. Тоді як рівень $T_{\text{звільного}}$ складав 1,4 нмоль/л, прокальцитоніну – 2,6 нг/мл, С-реактивного білка – 9,3 мг/л – що свідчило про розвиток синдрому $lowT_3$ у даного пацієнта.

Виконано ультразвукове дослідження, за даними якого рідинний компонент не визначався, а діагностовано лише наявність порожнини з секвестрами. Фланкове дренивання дало змогу даному пацієнту провести мініінвазивне втручання з допомогою розробленого в клініці патенту під місцевою анестезією. Видалено вільнолежачі секвестри загальним об'ємом

до 300см^2 ідренувати порожнину поліхлорвініловими дренажами ($d \approx 1\text{см}$) для проточного промивання (рис.2).



Рис.2.

Дренування локальних паранкреатичних ускладнень з мінідоступу

Після операції, виконували промивання порожнини абсцесу до «чистих вод», і через 7 діб, хворий з дренажем виписаний на доліковування за місцем проживання. Відмічено тенденцію до нормалізації рівня $T_{\text{звільного}}$ – 1,9 нмоль/л, а також зниження рівня С-реактивного білка – 6,5 мг/л, та прокальцитоніну – 1,9 нг/мл.

Таблиця 4.7

Маркери ГСУ у пацієнтів основної групи (підгрупа 2а) після оперативного втручання

Показник	Середньо-тяжкий (n=10)		Тяжкий (n=7)		Всього (n=17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Прокальцитонін $> 2,0$ нг/мл	6	60	4	57,1	10	58,8
Прокальцитонін $> 3,8$ нг/мл	0	0	1	14,3	1	5,9
С-реактивний білок $> 5,0$ мг/л	8	80	5	71,4	13	76,4
С-реактивний білок $> 100,0$ мг/л	0	0	0	0	0	0
low T_3	-	-	6	85,7	6	35,3

Показники рівня прокальцитоніну більше 2 нг/мл та С-реактивного білка більше 5 мг/л знижується у пацієнтів обох груп приблизно в півтора рази. Рівень СРБ більше 100 мг/л не визначалися після операції в жодному разі, а підвищення рівня прокальцитоніну вище 3,8 нг/мл визначалося лише у 1 (14,3%) пацієнта з тяжким перебігом гострого деструктивного панкреатиту. В той же час, значного підвищення рівня вільного трийодтироніну не спостерігається.

Таким чином, підвищення рівня проСа і СРБ вище нормальних показників зустрічається у більшості пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом. Але у нашому випадку, підвищення проСа до рівня який би вказував саме на інфікування парапанкреатичних скупчень при гострому панкреатиті зустрічається лише у 14,3% (1 пацієнт), а рівень СРБ вище 100 мг/л взагалі не було, що свідчить про їх малоінформативність.

Таблиця 4.8

Показники маркерів ГСУ у виживших і померлих пацієнтів 2а підгрупи

	Вживші (n=11)	Померлі (n=6)	Всього (n=17)
С-реактивний білок > 100,0 мг/л	-	-	-
Прокальцитонін > 3,8 нг/мл	3 (27,3%)	1 (16,7%)	4 (23,5%)
low T ₃	2 (18,2%)	6(100%)	8 (47,1%)

Середній ліжко-день у хворих 2а підгрупи основної групи складав 29,6±2,9 діб. Післяопераційна летальність склала 6 хворих (35,3%).

Таким чином, низька концентрація вільного трийодтироніну в комбінації з нормальними показниками Т4 та ТТГ у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом (синдром LowT₃) є предиктором несприятливого перебігу захворювання з чутливістю – 85,7% та специфічністю – 80,1%, та дозволяє підвищити ефективність хірургічної агресії за рахунок раннього виявлення пацієнтів у яких може розвинути незворотна органна дисфункція. Відсутність декомпресійного ефекту або регрес клініки SIRS

потребує призначення раннього МРТ дослідження для виявлення попередньо не діагностованих секвестральних мас низької щільності при УЗ/КТ діагностиці, що допомагає оптимізувати ефективність хірургічного лікування за рахунок своєчасного планування НСЕ при гнійно-септичних ускладненнях гострого тяжкого панкреатиту. Дренування рідинних скупчень через фланки більш прийнятніше ніж фронтальне дренування при плануванні та виконанні етапних НСЕ за допомогою мінідostępів.

4.2 Особливості бактеріальної флори у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом основної групи (підгрупа 2а)

Всім 17 пацієнтам підгрупи 2а проводили дослідження отриманого ексудату під час діагностичних пункцій, дренажів, відкритих оперативних втручань. Загалом виконано 41 бактеріальний посів.

За результатами бактеріальних пасажів отриманих після первинної діагностичної пункції (n=17) аеробна флора виявлялася лише у 4 (23,5%) випадках. В інших 13 випадках (77,5%), росту бактеріальної флори не спостерігали.

Повторний бактеріальний пасаж проводили уже безпосередньо після проведення хірургічних втручань. Результати дослідження представлені у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Питома вага збудників повторного бактеріального пасажу у основній групі хворих на ГТП з ГСУ (підгрупа 2а)

Збудники	Питома вага, %
S. aureus	5,9
S.epidermidis	17,6
Streptococcus spp.	17,6
Enterococcus spp.	11,8
E. coli	47,1
Klebsiella ssp.	0
Enterobacter spp.	0
Proteus spp.	0
Pseudomonas aeruginosae	0
Citrobacter spp.	0
Acinetobacter spp.	0

Таким чином, отримані дані вказують на те, що незважаючи на повторний бактеріальний пасаж, росту внутрішньолікарняної бактеріальної флори не відмічалось, на відміну від результатів повторного бактеріального посіву пацієнтів ретроспективної групи, що свідчить про ефективність використання діагностичної пункції на початкових етапах лікування пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом. Видовий спектр грам-позитивної і грам-негативної флори представлений майже порівну – 52,9% і 47,1% відповідно.

Концентрація мікроорганізмів та результати антибіотикочутливості показані у таблицях 4.10 і 4.11.

Таблиця 4.10

Концентрація мікроорганізмів в ексудаті хворих основної групи на ГТП з ГСУ (підгрупа 2а)

Концентрація мікроорганізмів	Повторний бактеріальний пасаж, %
$<10^3$ КУО/мл	35,3
10^3-10^5 КУО/мл	35,3
$>10^5$ КУО/мл	29,4
Всього	100,0

Таким чином, висока концентрація бактерій – збудників ГСУ у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом спостерігається лише у близько 30% хворих.

Таблиця 4.11

Чутливість до антибактеріальних препаратів мікрофлори повторного бактеріального пасажу хворих основної групи на ГТП з ГСУ (підгрупа 2а)

Антибіотик	Чутливість, %
Ампіцилін	30,3
Цефуроксім	42,3

Цефоперазон	68,2
Цефокситін	74,3
Цефтазідім	62,3
Цефотаксім	61,5
Цефтріаксон	62,3
Цефепім	89,7
Ампіцилін-сульбактам	38,6
Амоксицилін-клавуланат	51,7
Піперацилін-тазобактам	62,8
Цефоперазон-сульбактам	71,9
Іміпенем	64,9
Меропенем	71,2
Ципрофлоксацин	62,3
Левофлоксацин	21,2
Гентаміцин	59,6
Амікацин	40,7
Тобраміцин	67,3
Ерітроміцин	42,9
Ванкоміцин	92,2
Лінезолід	92,2
Тігециклін	83,6
Рифампіцин	48,3

Таким чином, найвища чутливість мікроорганізмів спостерігається до цефалоспоринів (цефепім – 89,7%), глікопептидів (ванкоміцин – 92,2%), оксазолідинонів (лінезолід – 92,2%), а також гліцилциклінів (тігециклін – 83,6%). Слід відзначити високий рівень антибіотикочутливості (лише 7 препаратів (29,2%) мають показник менше 50%).

Отже, відносно низька концентрація мікроорганізмів у посівах повторного бактеріального пасажу та висока антибіотикочутливість до препаратів широкого спектру дії, дозволяє на початкових етапах лікування

гострого тяжкого панкреатиту не призначати антибіотики резерву. Відмова від рутинного первинного раннього дренування гострих парапанкреатичних рідинних скупчень та раннього призначення антибіотиків резерву сприяє зниженню антибіотикорезистентності госпітальних штамів серед збудників гнійно-септичних ускладнень у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом і покращує результати антибіотикотерапії на етапах гнійно-септичних ускладнень.

4.3 Диференційована хірургічна тактики у пацієнтів при некротичному панкреатиті в залежності від локалізації та характеру інфікованого септичного осередку

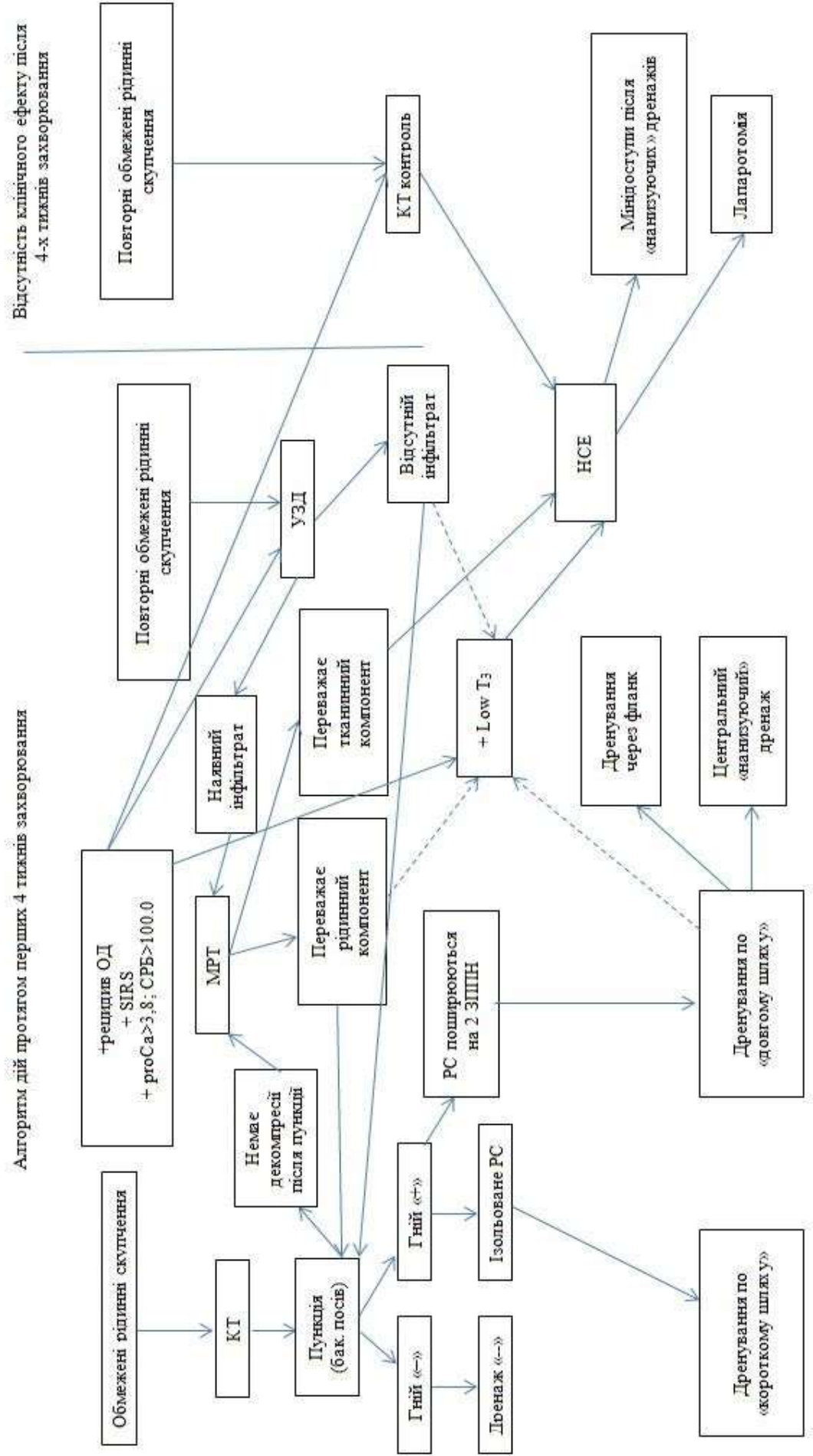
Для оптимізації лікувальної тактики у пацієнтів з гнійно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту розроблено алгоритм диференційованої хірургічної тактики.

Під час розробки алгоритму, до уваги брали наявність або відсутність органної чи поліорганної дисфункції, її тривалість та перебіг, характер та поширеність локальних парапанкреатичних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту, дані лабораторних методів обстеження, особливу увагу приділяли рівню тиреоїдних гормонів та на підставі результатів лікування пацієнтів 2а підгрупи основної групи (Рис. 3).

Аналіз лікування пацієнтів 2а групи вказує на те що в перші 4 тижні захворювання, у пацієнтів з поліорганною дисфункцією доцільним є проведення лабораторного моніторингу та моніторингу стану локальних парапанкреатичних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту. Паралельно слід проводити динамічну оцінку перебігу органної дисфункції. У випадку неможливості консервативної корекції останньої показане відкрите оперативне втручання для дренивання парапанкреатичних ускладнень деструктивного панкреатиту. Першочергово, всім пацієнтам яким за допомогою методів візуальної діагностики (УЗД/КТ дослідження) виявлено наявність обмежених рідинних скупчень, виконували діагностичну тонкоголкову пункцію під УЗ-контролем. Дана маніпуляція виконується по перше з декомпресійною метою, а також для діагностики наявності чи відсутності гною, з подальшим посівом отриманого ексудату на мікрофлору та визначення чутливості до антибактеріальних препаратів. За наявності гною потрібно виконувати дренивання даного скупчення, об'єм якого визначає поширеність на анатомічні зони. У випадку ізольованого рідинного скупчення – показане дренивання по «короткому шляху» (черезпередню

Рис.3

Алгоритм диференційованої хірургічної тактики при парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладненнях гострого тяжкого панкреатиту



черевну стінку), коли рідинні скупчення поширюються на ретрокалярні простори, за можливості (наявність «ехо-вікна») потрібно проводити дренажування по «довгому шляху» (дренування 1 «pig tail-ом» через декілька скупчень) через фланки. При відсутності гною при первинній пункції – продовжувати консервативну терапію з подальшою переоцінкою загальноклінічних та лабораторних обстежень. За відсутності декомпресійного ефекту під час пункції, або за наявності ознак повторного формування обмежених рідинних скупчень, пацієнтам потрібно виконувати магнітно-резонансну томографію. У випадку діагностування секвестрів пацієнту показана відкрита НСЕ, якщо за даними МРТ переважає рідинний компонент – показано повторна пункція для діагностики наявності гною, а також паралельно діагностика синдрому $lowT_3$.

Отже, показанням до дренивання парапанкреатичних рідинних скупчень під УЗ-контролем є наявність гною, який діагностовано під час пункції та технічна можливість проведення даної маніпуляції(наявність «ехо-вікна»). Кількість та локалізація дренажів прямопропорційно залежить від поширеності локальних парапанкреатичних ускладнень. Перевагу слід надавати фланковому дрениуванню, що вважаємо більш оптимальними для мінідostępів при плануванні етапних НСЕ.

Показаннями до відкритих операцій є:

- при наявності рідинних скупчень з секвестральними масами, коли парапанкреатичні локальні ускладнення поширюються на 3 та більше анатомічні ділянки, що унеможлиблює застосування мініінвазивних методик;
- персистуюча або рецидивуюча органна та поліорганнадисфункція;
- ознаки синдрому $lowT_3$.

Після хірургічного лікування обов'язковим є лабораторний моніторинг загальноклінічних аналізів, виконання УЗД/КТ досліджень в динаміці, переоцінка рівня тиреоїдних гормонів на 4-5 добу. Показаннями до етапних хірургічних втручань є персистенція синдрому низького трийодтироніну

і/або діагностика вільнолежачих секвестрів за даними інструментальних методів дослідження.

У терміні захворювання більше 4-х тижнів, коли у пацієнта констатують наявність ознак SIRS – необхідне виконання КТ з внутрішньовенним контрастуванням для діагностики рідинних скупчень і/або секвестральних мас. Як правило таким пацієнтам показане відкрите оперативне втручання зНСЕ.

4.4 Хірургічна тактика при парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту

До другої підгрупи (2b) основної групи включено 23 пацієнти.

Лікування цих хворих проводили за розробленим алгоритмом.

Під час госпіталізації з допомогою ультразвукового обстеження інфільтрацію парапанкреатичної клітковини з дифузною неоднорідністю підшлункової залози діагностовано у всіх без виключення пацієнтів, обмежені рідинні скупчення не визначалися (табл. 4.13). Локалізація інфільтрату в одній анатомічній ділянці виявлено у 8 (34,8%) хворих, двох анатомічних ділянках у 9 (39,1%), трьох та більше анатомічних ділянках – у 6 (26,1%) хворих (табл. 4.12).

Випіт у плевральних порожнинах на першу добу лікування в стаціонарі діагностовано у 5 пацієнтів (21,7%). Лівобічний гідроторакс виявлено у 8,7%, правобічний – 4,3%. Двобічний процес спостерігали у 8,7% пацієнтів (табл. 4.14).

Таблиця 4.12

Поширеність локальних парапанкреатичних ускладнень у пацієнтів з ГТП основної групи (підгрупа 2b, n=23)

Доба*	1		2		6-7		12-14		20-21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	8	34,8	7	30,4	5	21,8	5	21,8	5	21,8
2	9	39,1	8	34,8	9	39,1	8	34,8	8	34,8
3 та більше	6	26,1	8	34,8	9	39,1	10	43,5	10	43,5

Примітка: * - доба від початку захворювання.

За шкалою BISAP при госпіталізації тяжкість стану у пацієнтів 2b групи становило $3,1 \pm 0,30$ бали (діапазон від 2 до 5 балів). 2 бали чи більше за шкалою Marshall в одній чи декількох систем із трьох констатовано у 16 (69,6%) пацієнтів (табл. 4.15). Показань до хірургічної агресії на даному етапі не було виявлено, пацієнти отримували базисну стандартну терапію.

Таблиця 4.13

**Характеристика локальних парапанкреатичних ускладнень
у пацієнтів основної групи (підгрупа 2b, n=23)**

Доба*	Тип локального ускладнення					
	Інфільтрат		Рідинні скупчення		Рідинні скупчення + секвестри	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	23	100	-	-	-	
2	23	100	-	-	-	
6-7	12	52,2	11	47,8	-	
12-14	1	4,3	10	43,5	12	52,2
20-21	-	-	6	26,1	17	73,9

*Примітка: * - доба від початку захворювання.*

Динаміка УЗД через 48 годин принципів відмінностей в характері локальних парапанкреатичних ускладнень не виявило. Змінилося розповсюдження інфільтрату, а саме локалізація останнього в 1 ЗППН виявлено у 7 (30,4%) пацієнтів, 2 ЗППН – 8 (34,8%) пацієнтів, 3 та більше – 8 (34,8%) пацієнтів. Під час рентгенологічного дослідження правобічний гідроторакс виявлено у 1 (4,3%) пацієнта, лівобічний – у 2 (8,7%). Поширеності процесу на обидві плевральні порожнини – 2 (8,7%) хворих.

Тяжкість стану за шкалою BISAP через 48 годин після госпіталізації становив $3,1 \pm 0,3$ бали (діапазон від 2 до 4 балів). На фоні масивної консервативної терапії, яку хворі отримували при госпіталізації, регрес

органної дисфункції через 2 доби спостерігали у 1 (4,3%) хворого, у той же час не було реакції на лікування у 15 (65,2%) пацієнтів.

Проведене на 6-7 добу, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини виявило розповсюдження парапанкреатичних локальних ускладнень на 1 ЗППН у 5 (21,7%) пацієнтів, на 2 ЗППН – 9 (39,1%). Більше ЗППН зон було уражено – у 9 (39,1%). Інфільтративні зміни клітковини навколо підшлункової залози спостерігали у 12 (52,2%) хворих, парапанкреатичні рідинні скупчення виявлено у 11 (47,8%) пацієнтів. Ознаки компресії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту констатовано у 2 пацієнтів (11,8%). Тканинного компонента в рідинних скупченнях не спостерігали в жодному з випадків. Всім пацієнтам з наявністю парапанкреатичних рідинних скупчень виконували тонкоголкову пункцію під УЗД контролем. Отримували в середньому 550 ± 200 мл бурого ексудату відправляли на дослідження. При бактеріологічному дослідженні анаеробна флора не визначалася. Показань до дренивання не було, хворі продовжували отримувати консервативну терапію. Після маніпуляції відмічено регрес ознак високої кишкової непрохідності в усіх пацієнтів. Лівобічний гідроторакс зберігався у 2 (8,7%) хворих, двобічний – у 1 (4,3%) хворого.

За шкалою BISAP тяжкість стану на 6-7 добу оцінено в $2,6 \pm 0,26$ бали (від 2 до 4 балів). Поліорганна дисфункція зберігалася у 8 (34,8%) хворих (визначалося 2 і більше балів за шкалою Marshall в одній чи декількох систем із трьох).

На 14 добу перебування в стаціонарі органна дисфункція виявлена у 13 (56,5%) хворих. При цьому персистуюча органна дисфункція зберігалася у 8 (34,8%) хворих. Друга хвиля ПОД розвинулася у 5 (21,7%) пацієнтів (табл. 4.15). Тяжкість стану за шкалою BISAP через на 12-14 добу оцінено в $2,8 \pm 0,27$ бали (від 2 до 5 балів).

**Частота виявлення гідротораксу у пацієнтів основної групи
(підгрупа 2b, n=23)**

Гідроторакс \ Доба*	1		2		6-7		12-14		20-21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Правобічний	1	4,3	1	4,3	-	-	2	8,7	-	-
Лівобічний	2	8,7	2	8,7	2	8,7	2	8,7	1	4,3
Двобічний	2	8,7	2	8,7	1	4,3	2	8,7	-	-
Всього	5	21,7	5	21,7	3	13,0	6	26,1	1	4,3

*Примітка: * - доба від початку захворювання.*

Через 2 тижні від госпіталізації, за даними променевих методів обстеження, інфільтрація парапанкреатичної клітковини зберігалася у 1 (4,3%) хворого, рідинні скупчення виявлено у 10 (43,5%) хворих, наявність секвестрів виявлено у 12 (52,2%) хворих. Ознаки компресії верхніх відділів ШКТ відмічали у 8 (34,8%). Поширеність локальних ускладнень на 1 ЗППН діагностовано у 5 (21,7%) пацієнтів, на 2 ЗППН – у 8 (34,8%), залучення у процес більше трьох ЗППН виявлено у 10 (43,5%). Випіт в правій плевральній порожнині діагностовано у 2 хворих (8,7%), лівій плевральній порожнині – 2 хворих (8,7%), двобічний гідроторакс виявлено у 2 (8,7%) хворих.

Пацієнтам з локальними парапанкреатичними ускладненнями де констатували лише рідинний компонент виконували тонкоголкову пункцію під УЗ-контролем з подальшим обстеженням пунктату. Гній отримано у 6 (26,1%) пацієнтів, гній з детритом у 1 (4,3%) пацієнта, бурий «стерильний» ексудат у 3 (13,0%) пацієнтів.

Результати хірургічного лікування пацієнтів основної групи (підгрупа 2b) наведені в таблиці 4.16.

**Динаміка тяжкості хворих у пацієнтів основної групи
(підгрупа 2b)**

	Доба*				
	1	2	6-7	12-14	20-21
BISAP, бали	3,1±0,30	3,1±0,30	2,6±0,26	2,8±0,27	2,5±0,24
Marshall (≥2балів у одній чи декількох системах із трьох), абс.(%)	16 (69,6)	15 (65,2)	8 (34,8)	13 (56,5)	8 (34,8)

Примітка: * - доба від початку захворювання.

Таблиця 4.16

**Результати хірургічного лікування пацієнтів основної групи
(підгрупа 2b)**

	2b група (n=22)											
	1 ЗППН				2 ЗППН				3 і більше ЗППН			
	PC		PC+секв		PC		PC+секв		PC		PC+секв	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Дренування під УЗД контролем	2	9,1	1	4,5	-	-	2	9,1	-	-	-	-
Полідренування	-	-	-	-	1	4,5	-	-	-	-	-	-
Відкриті НСЕ	1	4,5	1	4,5	2	9,1	3	13,6	2	9,1	8	36,4
Етапні НСЕ	-	-	-	-	1	4,5	1	4,5	-	-	7	31,8

Первинно дренування під УЗД контролем виконано 5 пацієнтам (21,7%): 2 (9,1%) у яких діагностовано рідинні скупчення і 1 (4,5%) де було наявне рідинне скупчення з секвестральними масами, що поширюються на 1 анатомічну ділянку. У 2 (9,1%) пацієнтів було діагностовано рідинне скупчення з секвестральними масами що поширювалися на 2 анатомічні ділянки. У даному випадку вдалося задренувати дві порожнини одним катетером типу «rig tail» через бокову стінку (по типу «довгого шляху»). Полідренування виконано 1 (4,5%) пацієнту, при цьому у тканинний

компонент у даному випадку не визначався, дренажі видалили при зменшенні виділень по них до 15-30 мл/добу і пацієнт виписався зі стаціонару. У 4 пацієнтів (17,4%) після тонкоголкової пункції регресу високої кишкової непрохідності не спостерігали. Цим хворим виконували МРТ, за результатами якої у 3 (13,0%) випадках було виявлено переважання рідинного компоненту. У 1 (4,3%) хворого діагностовано наявність секвестрів, що являлось показанням до первинної НСЕ. Пацієнтам у яких за даними МРТ діагностовано переважання рідинного компоненту діагностували розвиток синдрому lowT₃ – що було показанням до відкритої операції.

Клінічний приклад №2.

Хвора Б., ІХ № 15488, 79 років, знаходилася на лікуванні в хірургічному відділенні «КП ПОР ПОКЛ» ім. М.В. Скліфосовського з 20.07.17 по 04.09.17р.

Діагноз: Гострий тяжкий панкреатит. Панкреонекроз. Паранекротичні рідинні скупчення. Правобічний реактивний гідроторакс. Гіпертонічна хвороба II ст., 2ст, ризик високий. ІХС: дифузний кардіосклероз, СН I.

З анамнезу: захворіла гостро після погрішності в дієті (вживання смаженої риби) коли з'явився біль в епігастрії оперізуючого характеру, неоднократне блювання. Пацієнтка звернулася за медичною допомогою через 14 годин після початку захворювання, госпіталізована в хірургічне відділення ЦРЛ за місцем проживання, звідки була переведена для подальшого лікування через 12 діб в хірургічне відділення КП ПОР «ПОКЛ ім. М.В.Скліфосовського».

При госпіталізації: скарги на біль в верхніх відділах живота, періодичну нудоту, підвищення температури тіла до 37.7⁰С. При огляді: шкіра звичайного кольору. В легенях везикулярне дихання, дещо послаблене в нижніх відділах, більше праворуч. ЧДР – 21 за хвилину. Пульс 90 за хвилину, АТ 100/70 мм.рт.ст.Язик вологий, обкладений білим нальотом.Живіт

симетричний, децю піддутий, приймає участь в акті дихання. Пальпаторно болючий у верхніх відділах. Там же пальпується болісний інфільтрат, умовними розмірами до 10-12 см в діаметрі. Симптоми подразнення очеревини негативні. Кишкові шуми вислуховуються.

Пацієнтці призначено базисну стандартну консервативну терапію (наказ МОЗ №297 від 02.04.2010р).

На наступну добу стан хворої без вираженої динаміки, зберігалася гіпертермія, розміри інфільтрату черевної порожнини не змінювалися. Хворій виконано комп'ютерну томографію з в/в контрастуванням, за даними якої в сальниковій сумці наявне рідинне скупчення, неоднорідної структури, умовними розмірами 10*8*7см.

Ознайомившись з результатами КТ ОЧП, хворій запропоновано оперативне втручання в об'ємі дренивання рідинного скупчення під контролем УЗД, і після отримання інформованої згоди пацієнтці виконана дана маніпуляція. Одномоментно отримано близько 400 мл густого гною з детритом. Біологічний матеріал відправлено на бактеріологічне дослідження, на посів на мікрофлору та визначення чутливості до антибіотиків. Діастаза виділень становила 1024 Од.

З кожним днем дебіт виділень зменшувався, відмивався густий гній з детритом. Проте гіпертермія зберігалася до цифр 37.7-38.0 С, тахікардія до 90-94 за хвилину, АТ – 130/70мм.рт.ст.

Враховуючи відсутність регресу картини SIRS, а також попередньо діагностовано наявність секвестральних мас, пацієнтці виконано операцію – бужування порожнини абсцесу, за допомогою пристрою розробленого в клініці, під місцевою анестезією. Діаметр розширено до 26 мм. За допомогою корцанга видалений вільнолежачий секвестр загальним об'ємом близько 200см³ чорного кольору. Рана промита хлоргексидином, дренована двома ПХВ дренажами діаметром 1 см кожний. Виконували проточне промивання, і на 4 добу виділення були вже виключно прозорими. Виділення з дренажу взято на дослідження рівня амілази. Остання становила 4096 Од. Пацієнтці

призначено препарат сондастатин, і через 6 днів дебіт по дренажам становив близько 10-15 мл на добу. Пацієнтка виписана на амбулаторне доліковування. Через 14 днів хвора з'явилася на плановий огляд. Післяопераційна рана загоювалася, патологічних виділень не відмічали.

Клінічний приклад №3.

Хвора О., ІХ № 9678, 44 років, знаходилася на стаціонарному лікуванні хірургічному відділенні «КППОРПОКЛ» ім. М.В. Скліфосовського з 06.03.18 по 07.04.18р.

Діагноз: Гострий тяжкий панкреатит. Панкреонекроз. Абсцес сальникової сумки. Заочеревинна флегмона зліва. Артеріальна гіпертензія. ІХС: кардіосклероз атеросклеротичний, СН I, ФК II.

З анамнезу: після погрішності в харчуванні з'явився біль в епігастрії, нудота, неоднократна рвота, що тимчасово приносило полегшення. Через добу пацієнтка звернулася за медичною допомогою в хірургічне відділення ЦРЛ за місцем проживання, де була госпіталізована. Для подальшого лікування направлена в «КП ПОР ПОКЛ» ім. М.В. Скліфосовського – госпіталізована в хірургічне відділення.

При госпіталізації відмічено скарги на біль в верхніх відділах живота, виражену загальну слабкість, періодичну нудоту, підвищення температури тіла до 37,4⁰С. При огляді: шкіра блідо-рожевого кольору, дихання самостійне, кисневонезалежна, аускультативно дещо ослаблене в нижніх відділах з обох сторін, ЧДР – 16 за хв. Пульс задовільних властивостей, ритмічний, ЧСС – 80 за 1 хв., АТ – 140/80 мм.рт.ст. Язик підсушений, обкладений білим нальотом біля кореня, живіт симетричний, помірно піддутий, бере участь в акті дихання. Пальпаторно м'який, болючий в епігастрії, лівому підребер'ї. Інфільтрат в епігастрії не визначався. Симптоми подразнення очеревини негативні. Перистальтика вислуховується, ослаблена.

За даними УЗ-діагностики визначалася інфільтрація парапанкреатичної клітковини в проекції сальникової сумки. Кореня брижі тонкої кишки.

Хворій призначено базисну консервативну терапію (наказ МОЗ №297 від 02.04.2010р).

На 10 добу перебування в стаціонарі стан хворої погіршився ознаки компресії ШКТ у зв'язку з чим виконано КТ ОГК і ОЧП з в/в контрастуванням, за результатами якої в сальниковій сумці визначалося рідинне однорідне скупчення розміром близько 15см в діаметрі, а також двобічний гідроторакс: справа – близько 200 мл, зліва – 600мл.

Хворій, після отримання інформованої згоди, виконано пункція вищеприписаного утворення. Отримано близько 300 мл бурого густого ексудату, який відправлений на дослідження. За результатами бактеріологічного дослідження росту аеробної флори не виявлено. У пацієнтки залишалися ознаки високої непрохідності, що було показанням до виконання МРТ обстеження.

Результати представлені на рис.2 і рис.3.

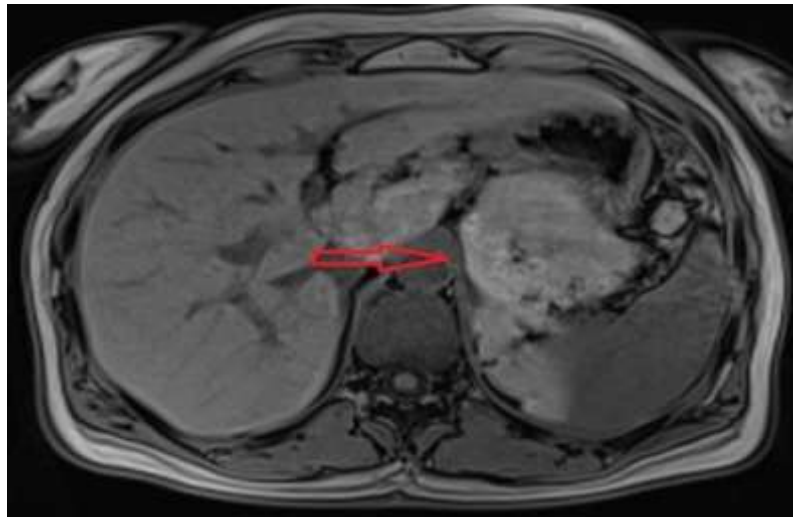


Рис.2.

МРТ хворої О., режим T_1

Як видно з даного знімку МРТ в режимі T_1 спостерігається однорідна інфільтрація в ділянці тіла-хвоста підшлункової залози, що не є показанням

до оперативного втручання. Проте звертаючи увагу на знімок МРТ в режимі T_2 (рис.3), визначається неоднорідність в даній ділянці, що вказує на наявність секвестральних мас – що і було показанням до відкрито НСЕ у даної пацієнтки.

На наступну добу хворій виконане оперативне втручання в об'ємі лапаротомія, розкриття сальникової сумки з некрсеквестректомією з подальшим дрениванням останньої, а також дренивання лівої плевральної порожнини і пункція правої плевральної порожнини.

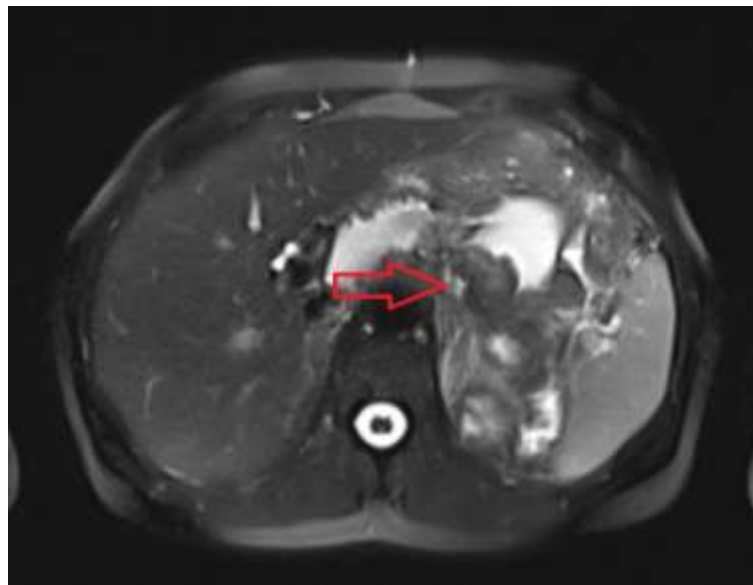


Рис.3.

МРТ хворої О., режим T_2

Післяопераційний період хвора знаходилася у ВАІТ, звідки була переведена до хірургічного відділення через 3 доби. На 11 добу перебування в хірургічному відділенні виділень по дренажам не спостерігали, дренажі видалено, хвора виписана з хірургічного стаціонару.

Первинно відкриті НСЕ виконано 16 пацієнтам (72,7%). З них лапаротомія з некректомією виконано 4 (18,2%) хворим, лапаротомія з некрсеквестректомією – 6 (27,3%), лапаротомія з правобічною люмботомією – 1 (4,5%), лапаротомія з лівобічною люмботомією – 3 (13,6%), лапаротомія з двобічною люмботомією – 2 (9,1%) хворим (табл. 4.18).

**Відкриті хірургічні втручання у пацієнтів основної групи
(підгрупа 2b)**

Назва операції	Кількість, абс	%
лапаротомія з некректомією	4	18,2
лапаротомія з некрсеквестректотомією	6	27,3
лапаротомія з правобічною люмботомією	3	4,5
лапаротомія з лівобічною люмботомією	2	13,6
лапаротомія з двобічною люмботомією	1	9,1

Таким чином, 4 (18,2%) пацієнтам виконували відкриту операцію не діагностувавши у них наявність секвестральних мас. У 1 випадку це було пов'язано з відсутністю «ехо-вікна» для дренивання під УЗД-контролем. Проте у 3 пацієнтів (13,6%) рішення прийняте на підставі розробленого протоколу, через розвиток у них синдрому низького трийодтироніну.

Через 4-5 діб після операції, всім пацієнтам проводили повторне визначення рівня тиреоїдних гормонів. Встановлено відсутність синдрому lowT₃ у 1 пацієнта (4,3%) і наявність останнього у 2 (8,6%) хворих з тяжким перебігом деструктивного панкреатиту, що потребувало в подальшому проведення етапних хірургічних втручань у цих пацієнтів.

Загалом етапні некрсеквестректомії виконано 9 пацієнтам (40,9%). Післяопераційні ускладнення виникли у 2 пацієнтів (8,7%) і були представлені арозивною кровотечею після етапних хірургічних втручань. Померлих в підгрупі 2b основної групи було 6 хворих, що склало 26,1%. Середній ліжко-день у даній групі – 31,2±2,8 діб.

Завдяки застосуванню розробленого алгоритму диференційованої хірургічної тактики при парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту, впровадженню нової методики малоінвазивного лікування хворих з інфекційно-септичними парапанкреатичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту, вдалося

покращити результати їх лікування. Так вдалося зменшити частоту післяопераційних ускладнень на 1,6% та рівень летальності знизився на 13,0%. (табл. 4.19)

Таблиця 4.19

Частота етапних хірургічних втручань, середній ліжко-день та рівень смертності у досліджуваних групах

	Група порівняння	Основна група (підгрупа 2b)	p
Середній ліжко-день	33,4±3,2 доби	31,2±2,8 доби	>0,05
Частота післяопераційних ускладнень	10,3 %	8,7 %	>0,05
Летальність	39,1 %	26,1 %	>0,05

Отже, використання розробленого алгоритму диференційованої хірургічної тактики дозволяє знизити частоту повторних операцій та рівень смертності при лікуванні інфекційно-септичних ускладнень деструктивного панкреатиту на 13,0%.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Гострий панкреатит займає провідну позицію серед структури ургентних абдомінальних захворювань, у деяких регіонах відтіснивши на другий план гострий апендицит. За даними різних авторів захворюваність на ГП складає від 8,6 до 47 на 10 000 населення. Деструктивні форми цього захворювання розвиваються у 15-25% пацієнтів [2, 15, 22, 28, 40, 46, 68]. Згідно даних закордонних авторів, летальність при ДГП коливається в межах 27-45% [3, 36, 37, 68-70, 73, 83, 111, 125]. В Україні захворюваність на ГП коливається в межах 9-17 на 10 000 населення [3, 21, 70, 73]. В свою чергу, ДГП розвивається приблизно у 15-20%, а в деяких регіонах — до 30% хворих на ГП [33, 56].

Незважаючи на наявність великої кількості інформації щодо лікування ГТП, летальність при даному захворюванні залишається доволі високою. Незважаючи на те, що майже кожен третій хворий на ГТП помирає від розвитку ГСУ, оптимальні терміни оперативного втручання і сама хірургічна тактика лікування цієї категорії пацієнтів залишається чітко не визначеною.

Тому метою нашого дослідження було поліпшити результати лікування хворих з ускладненим перебігом деструктивного панкреатиту шляхом визначення оптимальних термінів та методів хірургічних втручань в залежності від форми та локалізації інфікованого парапанкреатичного осередку.

Для досягнення поставленої мети було проведено двоетапний ретро- і проспективний аналіз лікування 127 хворих з інфекційно-септичними ускладненнями гострого деструктивного панкреатиту, які знаходилися на лікуванні на базі Комунального підприємства "Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради" з 2010 по 2018 роки. В дослідження увійшли хворі з тяжким та середнім ступенем тяжкості гострого панкреатиту згідно з класифікацією Атланта (2012).

До дослідження не потрапили пацієнти з прогресуючою (фульмінантною формою) ПОН, термінальним станом при госпіталізації,

наявністю хронічних захворювань в стадії декомпенсації, вагітні, онкохворі, діти до 18 років, а також у разі відмови пацієнта від обстеження.

Під час першого етапу дослідження було проаналізовано діагностичну та лікувальну тактику у 87 пацієнтів (група порівняння) з парапанкреатичними інфекційно-септичними ускладненнями деструктивного панкреатиту. Визначено ключові діагностичні та лікувальні ознаки, які в деяких випадках призводили до несприятливих результатів лікування.

На другому етапі дослідження проведено аналіз лікування 40 хворих (основна група) з розподілом їх на 2 підгрупи. Першу підгрупу (2а, n=17) склали пацієнти, у яких окрім стандартних методів обстеження додатково проводилося визначення гормонів щитоподібної залози (прокальцитоніну, трийодтироніну, вільного трийодтироніну, тетраіодтироніну, тиреотропного гормону, С-реактивного білку) з метою прогнозування несприятливого перебігу у пацієнтів з ГСУ при гострому тяжкому панкреатиті. Розроблено алгоритм диференційованої хірургічної тактики в залежності від локалізації та характеру інфікованого септичного осередку. До другої підгрупи включено 23 пацієнти (2b, n=23), тактика лікування яких була змінена з врахуванням даних, отриманих на попередньому етапі дослідження. Після цього було проведено порівняння результатів лікування групи пацієнтів що лікувалися за традиційними підходами, та пацієнтів основної групи.

Середній вік досліджуваних груп складав $47,87 \pm 14,53$ роки – що визначає цих пацієнтів як осіб працездатного віку, що ще більше робить тему дослідження актуальною. Чоловіків було в 2,3 більше ніж жінок, переважна більшість пацієнтів була госпіталізована до стаціонару через 24-48 годин від дебюту захворювання (64% - ретроспективна група і 60,8% - проспективна відповідно).

В обох групах етіологічним чинником переважно було зловживання алкоголем (43,6% і 45,5% ретро- і проспективна група відповідно).

У групі порівняння тяжкість стану пацієнта оцінювали за шкалою BISAP (Bedside index for severity in acute pancreatitis) при госпіталізації, через

48 годин, і в динаміці в залежності від перебігу захворювання. Критеріями на які звертали увагу було: рівень сечовини в крові понад 8,9 ммоль/л, порушення ментально статусу, дві і більше ознаки SIRS, вік хворого понад 60 років і наявність реактивного плевриту. Кожен показник оцінювали в 1 бал. Три і більше балів свідчило про високий ризик розвитку ПОН і високий ризик летальності (таблиця 2.7). Наявність поліорганної недостатності констатували за шкалою Marshal (модифікація 2012 року).

Градацію тяжкості гострого панкреатиту визначали згідно з класифікацією Атланти третього перегляду 2012 року. Результати представлені в таблиці 2.6.

Для зручності визначення поширеності локальних парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту, черевна порожнина була умовно поділена на 8 ЗППН: 1 – парапанкреатична клітковина, сальникова сумка; 2 – ділянка селезінкового кута ободової кишки; 3 – клітковина панкреато-дуоденальної зони; 4 – ліва піддіафрагмальна ділянка; 5 – права ретрокалярна ділянка; 6 – ліва ретрокалярна ділянка; 7 – корінь брижі тонкої кишки; 8 – клітковина малого тазу. Поширеність та характер парапанкреатичних скупчень визначала за допомогою УЗ-діагностики або комп'ютерної томографії при госпіталізації, через 48 годин після госпіталізації, а також на 6-7, 12-14, 20-21 добу, в залежності від перебігу захворювання (табл.3.1).

На початку дослідження було встановлено пряму залежність між поширеністю локальних парапанкреатичних ускладнень та перебігом органної дисфункції у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом. Так при поширеності парапанкреатичних локальних ускладнень на 1 чи 2 ЗППН, тривалість ПОД спостерігалася лише у 12,5% пацієнтів, при поширеності на 3-4 ЗППН – 30-44% хворих, а при поширеності локальних ускладнень більше ніж 5 ЗППН, персистуюча ПОД спостерігалася майже у всіх пацієнтів (>80%).

Всі пацієнти при госпіталізації отримували базисну консервативну терапію, яка включала в себе антибактеріальну терапію (наказ МОЗ №297 від 02.04.2010р), відновлення дефіциту ОЦК, знеболюючу та спазмолітичну терапію, а також профілактику тромбоемболічних ускладнень. Надавали перевагу ранньому ентеральному харчуванню.

Хірургічна тактика лікування хворих ретроспективної групи в цілому відповідала загальноприйнятим стандартам і спиралася переважно на характер парапанкреатичних ускладнень і поширеність локального процесу. Так при поширеності рідинних скупчень без секвестральних мас на 1 чи 2 ЗППН, хворим виконували дренування під УЗ-контролем. Отримані виділення під час дренування відправляли на дообстеження: бактеріоскопію, рівень амілази, посів на мікрофлору та на дослідження чутливості до антибактеріальних препаратів. Показанням до полідренування було поширення рідинних скупчень на 2-4 ЗППН, з переважанням рідинного компоненту (5 пацієнтів – 5,7%), при цьому завершальним етапом лікування воно було у 1 пацієнта (1,1%). Всі інші потребували подальшого дообстеження та відкритих оперативних втручань.

У разі поширення процесу на 3 та більше ЗППН або за даними променевих методів обстеження констатували наявність секвестральних мас, в переважній більшості випадків виконували лапаротомію з НСЕ (47 пацієнтів – 54,0%). Об'єм втручання прямо залежав від поширеності гнійно-запального процесу, частіше за все виконувалася лапаротомія з одно- чи двобічною люмботомією (табл. 3.7). Було встановлено, що частота повторний (етапних) НСЕ була майже однаковою у пацієнтів що оперовані на 12-14 і 20-21 добу, і складала майже 40%.

Однак незважаючи на проведені лікування, у даній групі пацієнтів спостерігалось високий рівень післяопераційних ускладнень – 9 (10,3%) пацієнтів. Слід відмітити, що всі ускладнення виникали після відкритих операцій, ускладнень після дренування/полідренування не спостерігалось. Самим поширеним ускладненням було арозивна кровотеча (5,7%), кишкова

нориця (4,5%). Окрім цього, рівень летальності склав 39,1%, а частота повторних хірургічних втручань – 46%. При цьому відмічено, що частіше етапні НСЕ виконували пацієнтам, у яких патологічний процес поширювався на 3 і більше ЗППН. Таким чином, тяжкість стану, а також перебіг органної дисфункції не дають оптимальних термінів і показань до відкритої хірургічної тактики.

Весь біологічний матеріал (174 аналізи: 87 – первинний пасаж, 87 – вторинний пасаж), отриманий після дренування/полідренування, відкритих НСЕ відправлявся на бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження, виконувалися посіви матеріалу на живильне середовище з визначенням збудника та чутливості до антибактеріальних препаратів. Так з'ясовано, що при первинному бактеріальному пасажі після дренування парапанкреатичних рідинних скупчень (49 випадків) ріст мікрофлори спостерігався лише у 14 пацієнтів (28,6%), відсутність аеробної флори – 35 пацієнтів (71,4%). При бактеріологічному дослідженні виявлено переважання грам позитивної флори (58,2%) що була представлена переважно трьома збудниками: *S. epidermidis* (23,0%), *S. aureus* (5,3%), *Streptococcus spp.* (14,9%), *Enterococcus spp.* (16,1%). Тоді як грам-негативна флора була представлена єдиним представником – *E. coli* (41,8%).

У повторному бактеріальному пасажі ріст мікрофлори виявляли уже у 77,6% випадках (38 пацієнтів), тоді як стерильними аналізи були всього у 11 пацієнтів. Також відмічено видову зміну збудників, а саме в повторному бактеріальному пасажі уже переважала грам-негативна флора (*E. coli* – 21,8% та *Klebsiella spp.* – 9,2%), а також виявлено різкий приріст внутрішньолікарняних грам-негативних штамів – збудників ГСУ при гострому тяжкому панкреатиті, таких як *Enterobacter spp.* (4,6%), *Proteus spp.* (5,7%), *Pseudomonas aeruginosae* (6,9%), *Citrobacter spp.* (2,3%), *Acinetobacter spp.* (4,6%). Окрім цього, слід відмітити приріст більше ніж у 3 рази *S. aureus* (16,1%). Визначали концентрацію мікробних тіл в досліджуваному ексудаті, якщо при первинному бактеріальному пасажі відзначали невелику

концентрацію мікроорганізмів ($<10^3$ КУО/мл) у переважній більшості посівів (70,4%), то уже у повторному бактеріальному посіві виявлялася діаметрально-протилежна картина – 66,4% пацієнтів з високим ($>10^5$ КУО/мл) вмістом мікробних тіл (табл.3.11).

Проводили визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Результати представлені в таблицях 3.11 і 3.12. Слід зазначити, що при первинному бактеріальному пасажі відмічалось високий рівень чутливості до переважної більшості антибактеріальних препаратів (лише 5 препаратів із 24 досліджуваних мали чутливість менше 50%), тоді як при визначенні чутливості до антибактеріальних препаратів повторного бактеріального пасажу визначалося зниження даного показника (14 із 24 мали чутливість менше 50%).

Окремо слід зазначити, що спостерігалася тенденція до зниження чутливості до антибіотиків резерву. Так чутливість до меропенему знизилася з 67,1% до 51,7%, а також до тігецикліну – з 85,7% до 65,2%.

Таким чином, рутинне первинне дронування парапанкреатичних локальних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту під УЗ-контролем призводить до раннього інфікування даних скупчень та збільшення майже на третину госпітальних штамів та *S.aureus*. як наслідок, раннє призначення антибактеріальних препаратів резерву призводить до розвитку мультирезистентності госпітальної інфекції, що в подальшому негативно позначається на антибіотикотерапії після відкритих НСЕ і погіршує прогноз даних пацієнтів.

На другому етапі дослідження окрім стандартного обстеження, додатково проводили визначення рівня прокальцитоніну, С-реактивного білка, а також гормонів тиреоїдного профілю: T_3 , T_4 , ТТГ, $T_{звільного}$ у пацієнтів 2а підгрупи (n=17) основної групи. Обстеження проводили перед запланованим оперативним втручанням. Інфікованим парапанкреатичне рідинне скупчення вважали при підвищенні рівня прокальцитоніну вище 3,8 нг/мл, С-реактивний білок вважали маркером розвитку гнійно-септичних

ускладнень при гострому тяжкому панкреатиті при підвищенні концентрації вище 100,0 мг/л (згідно рекомендацій WSES 2019р).

Розвиток синдрому низького трийодтироніну вважали коли рівень $T_{3\text{вільного}}$ складав менше 2,5 нмоль/л. Обов'язково визначали рівень гормонів трийодтироніну, тетраїодтироніну та тиреотропного гормону для виключення захворювань щитоподібної залози, що могло дати хибні результати (табл.4.5). У 2а підгрупі основної групи, відхилень нормальному рівні тиреоїдних гормонів не спостерігалось. Проведений аналіз потенційних маркерів ГСУ у пацієнтів 2а підгрупи основної групи і було встановлено, що у пацієнтів з середньо-важким панкреатитом, підвищення рівня проСа більше 3,8 нг/мл відмічалось у 10% пацієнтів, підвищення рівня СРБ вище 100,0мг/л – у жодного з пацієнтів, розвиток синдрому low T_3 спостерігався у 10% пацієнтів. Тоді як у пацієнтів з тяжким перебігом ГТП – підвищення рівня СРБ також не визначали, підвищення рівня проСа вище порогового у 42,9% пацієнтів, розвиток синдрому low T_3 відмічено у всіх пацієнтів (100%) (табл. 4.6).

На 4-5 добу після проведено оперативного лікування хворим повторно визначали рівень вищеописаних гормонів. Результати висвітлено в таблиці 4.7. Рівень проСа нижче 3,8 нг/мл визначали лише у 5.9% пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту. Показник СРБ визначили к неінформативний. Тоді як синдром low T_3 зберігається лише у 6 пацієнтів (85,7%) з тяжким перебігом гострого панкреатиту.

Померлих у 2а підгрупі основної групи було 6 пацієнтів. Було виявлено, що у всіх 6 пацієнтів регресу синдрому low T_3 не спостерігалось (табл.4.8).

Отже, розвиток синдрому low T_3 є предиктором несприятливого перебігу захворювання з чутливістю 85,7% та специфічністю 80,1%, що дає змогу використовувати даний маркер у плануванні оперативних втручань з метою попередження розвитку незворотної органної дисфункції.

Враховуючи результати первинного і повторного бактеріального пасажу у пацієнтів ретроспективної групи, була проведена корекція хірургічної тактики у пацієнтів з ГСУ гострого тяжкого панкреатиту. Так за наявності рідинного компонента, наявності ознак компресії верхніх відділів ШКТ та ознак SIRS, первинно всім пацієнтам виконували пункцію під УЗ-контролем. Так при первинному бактеріальному пасажі аеробна бак флора виявлена лише у 6 (35,3%) пацієнтів, тоді як стерильними бак.посіви визначалися у 64,7% пацієнтів. Показанням до дренивання було наявність гною, отриманого при пункції. Загалом дренивання виконано 5 пацієнтам (29,4%). Для 3 з них дана маніпуляція була завершальним етапом у їх лікуванні. Двоє пацієнтів (11,8%) потребували дообстеження у зв'язку з відсутністю регресу клініки SIRS у одному випадку, а в іншому зберігалися ознаки компресії верхніх відділів ШКТ. Тут було змінено методидіагностики – хворим виконана магнітно-резонансна терапія, за даними якої було виявлено вільні секвестральні маси, що не візуалізовувалися раніше за допомогою УЗД/КТ діагностики, що і визначило показання до відкритих НСЕ.

У 1 пацієнта (5,9%) дренивання парапанкреатичних рідинних скупчень, які поширювалися на 2 анатомічні ділянки (сальникова сумка і лівий ретрокалярний простір) виконано одним дренажем типу «pig tail» («нанизуючий дренаж») через обидва скупчення. Отримано під час дренивання гній з детритом, і коли дебіт по дренажу складав близько 20-30 мл за добу, за допомогою пристрою розробленого в клініці проведено мініінвазивне оперативне втручання – бужування порожнини гнійника з подальшою некрсеквестректомією та дрениванням двома ПХВ дренажами (діаметр \approx 1см) для проточного промивання під місцевою анестезією. Дане втручання дозволило уникнути додаткової анестезіологічної травми у даного пацієнта, та досягти позитивного результату за допомогою міні-доступу.

За результатами повторного БП у пацієнтів 2а підгрупи основної групи видовий спектр грам негативної флори був представлений лише E. Coli

(47,1%), тоді як грам-позитивна флора була представлена *S. Aureus* (5,9%), *S.epidermidis* (17,6%), *Streptococcus spp.* (17,6%), *Enterococcus spp.* (11,8%).

Відзначали доволі низький рівень високої ($>10^5$ КУО/мл) концентрації мікробних тіл у повторному БП (29,4%), що на 36,5% краще ніж було у пацієнтів ретроспективної групи. Також відмічали високий рівень антибіотикочутливості, найвищий рівень спостерігали до цефалоспоринів (цефепім – 89,7%), глікопептидів (ванкоміцин – 92,2%), оксазолідинонів (лінезолід – 92,2%), а також гліцилциклінів (тігециклін – 83,6%).

Таким чином, висока антибіотикочутливість до препаратів широкого спектру дії дозволяє відмовитися від призначення на початкових стадія від антибіотиків резерву. Відмова від раннього призначення антибіотиків резерву, в свою чергу сприятиме зменшенню антибіотикорезистентності госпітальних штамів серед збудників ГСУ у пацієнтів з ГТП.

Для оптимізації хірургічної тактики було розроблено алгоритм диференційованої хірургічної тактики (рис.1).

Пацієнтам в перші 4 тижні захворювання проводиться контроль лабораторних показників, оцінюється тяжкість стану та наявність органної дисфункції в динаміці. За допомогою променевих методів обстеження виконують контроль за локальними парапанкреатичними ускладненнями. За наявності рідинного компонента в останніх, слід першочергово виконувати пункцію скупчень, з метою декомпресії а також визначення збудника, якщо він наявний. За умов отримання гною в пунктаті – показано дренивання даного рідинного скупчення. У випадку відсутності позитивного ефекту від діагностичної пункції пі УЗ-контролем або формуванню повторних рідинних скупчень – пацієнту показане МРТ-дослідження для потенційного визначення секвестральних мас низької щільності, які не вдалося візуалізувати при раніше виконаних УЗД/КТ-дослідженнях. За результатами МРТ визначають переважання рідинного чи тканинного компонентів – з подальшим визначенням хірургічної тактики. За можливості потрібно надавати перевагу дрениванню через фланки – з подальшимбужуванням

порожнини гнійників за допомогою розробленого в клініці пристрою. У випадку коли за даними МРТ переважає рідинний компонент, і немає ефекту від тонкогілкової пункції, паралельно обов'язковим є визначення рівня вільного T_3 . У випадку діагностики синдрому $lowT_3$ пацієнту показане відкрите оперативне втручання. Обов'язковим є переоцінка рівня тиреоїдних гормонів на 4-5 добу. Показаннями до етапних хірургічних втручань є персистенція синдрому низького трийодтироніну і/або діагностика вільнолежачих секвестрів за даними інструментальних методів дослідження.

У терміні захворювання більше 4-х тижнів, за наявності ознак SIRS хворим показане проведення КТ з в/в контрастуванням для діагностики сформованих парапанкреатичних скупчень, з подальшим визначенням об'єму хірургічного прийому.

Лікування проводили згідно розробленого алгоритму. Дренування під УЗ-контролем виконано 22,7% пацієнтів, у яких за результатами тонкогілкової пункції діагностували гній. Полідренування було показане 4,5% пацієнтам, яке і було остаточним етапом у їх лікуванні. Відкриті НСЕ виконували 77,2% пацієнтам, при цьому етапні НСЕ були показані 40,9%. Післяопераційні ускладнення розвинулися у 5,9% пацієнтів і були представлені арозивною кровотечею. Виконано 17,6% операцій через міні-доступи після попереднього дренування через 2 суміжних рідинних скопичення («нанизуючий дренаж»), після яких післяопераційні ускладнення не спостерігалися.

Таким чином, застосування алгоритму диференційованої хірургічної тактики дозволило знизити число післяопераційних ускладнень завдяки використанню міні-доступів на 4,4%, а також рівень летальності у пацієнтів з ГСУ гострого тяжкого панкреатиту на 13,0%.

ВИСНОВКИ

1. Лікування пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту є найактуальнішою проблемою хірургії. Тяжкість первинної органної чи поліорганної дисфункції у пацієнтів з ІСУ деструктивного панкреатиту пропорційна поширеності локальних парапанкреатичних ускладнень; при поширеності інфекції на 5 і більше зон перипанкреатичних некрозів, рівень персистуючої органної чи поліорганної дисфункції складає більше 80%, а летальність перевищує 34%.
2. Виникнення другої хвилі органної чи поліорганної дисфункції після 10 доби захворювання у 13,8% пацієнтів групи порівняння та 22,5% основної групи прямопропорційно залежало від поширеності інфікованих перипанкреатичних некрозів. При розповсюдженні локального процесу на 5 і більше ЗППН – друга хвиля ПОД розвивається більше ніж у 65% хворих, летальність складає близько 28%.
3. Розвиток синдрому LowT₃ у 32,5% пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту на фоні етапного хірургічного лікування свідчить про тенденцію до декомпенсації органної дисфункції і є предиктором несприятливого перебігу (чутливість – 85,7% та специфічність – 80,1%) і потребує ранньої НСЕ.
4. При відсутності декомпресійного ефекту від пункційно-дренуючих втручань у пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту МРТ дозволяє оптимізувати тактику лікування у 16,7% пацієнтів за рахунок раннього виявлення УЗД/КТ-негативних секвестральних мас
5. Раннє емпіричне застосування антибактеріальних препаратів резерву та рутинне дронування парапанкреатичних рідинних скупчень під УЗ-контролем сприяє збільшенню на 32,7% мультирезистентних штамів збудників та підвищенню їх антибіотикорезистентності майже на 20% у пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями тяжкого гострого панкреатиту.

6. Застосування «нанизуючих» дренажів проведених через суміжні осередки рідинних скупчень та розробленого пристрою для бужування дозволило підвищити ефективність хірургічного лікування за рахунок міні-доступів у 17,6% пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту.
7. Запропонована хірургічна тактика у пацієнтів з гнійно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту дозволила підвищити ефективність лікування за рахунок зниження частоти повторних операцій на 5,1%, зменшення післяопераційних ускладнень на 4,4% та летальності на 13,0%. (39,1% vs 26,1%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пункційно-дренуючі втручання слід застосовувати у пацієнтів з підозрою на інфекційно-септичні ускладнення гострого тяжкого панкреатиту за наявності стійких ознак SIRS та компресії ШКТ, при цьому методом вибору є пункція, метою якої є декомпресія та бактеріологічне дослідження пунктату. Дренування показане лише за наявності гною, отриманого після первинної пункції.

2. У випадку відсутності декомпресійного ефекту після пункційно-дренуючих втручань рекомендовано рання МРТ з метою виявлення УЗД/КТ негативних секвестральних мас та корекції хірургічної тактики.

3. Застосування розробленого пристрою для бужування порожнини абсцесу рекомендовано для оптимізації хірургічного лікування локальних інфекційно-септичних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту за рахунок

формування міні-доступів, що в свою чергу дозволяє зменшити рівень післяопераційних ускладнень.

4. Діагностика синдрому lowT3 у пацієнтів з інфекційно-септичними ускладненнями гострого тяжкого панкреатиту потребує виконання ранньої НСЕ з оптимального хірургічного доступу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авакимян В. А. Прогноз и тактика лечения острого панкреатита в зависимости от тяжести патологического процесса: автореф.дис. д-р мед. наук / В. А. Авакимян. – Краснодар, 2015. – 45 с.
2. Андриющенко В. П. Гострий панкреатит: аналіз пріоритетних складових комплексного хірургічного лікування з позиції сучасних наукових досліджень / В. П. Андриющенко, Д.В. Андриющенко, В.А. Магльований [та ін.] // Український журнал хірургії. – 2011. №5 (14). – С.83-86.
3. Андриющенко Д.В. Особливості термінології та класифікації гострого панкреатиту / Д.В. Андриющенко // Клін. хірургія. – 2014. – № 11. – С. 35-37.
4. Андриющенко Д.В. Реалізація концепції хірургії «швидкого шляху» в лікуванні хворих з приводу гострого панкреатиту/ Д.В. Андриющенко // Клін. хірургія. – 2014. – № 9. – С.25-27.
5. Арсенюк В.В. Епідуральна анестезія як ефективний компонент мультимодальної аналгезії при гострому панкреатиті / В.В. Арсенюк, Л.В. Гайсенюк, Д.В. Петрук [та ін.] // Клін. хірургія. – 2016. – № 6. – С. 20-23.
6. Белобородова Ю. С. Возможности современных методов лучевой диагностики в лечении больных острым панкреатитом / Ю. С. Белобородова, Е. П. Данилина, А. А. Бемилородов // Сб.тез. «Актуальные вопросы современной хирургии» – Красноярск, 2013 – С. 31 –32.
7. Бенсман В. М. Выбор тактических решений в хирургии крупноочагового инфицированного панкреонекроза / Ю. П. Савченко, И. В. Голиков, В. В. Чайкин // Хирургия. – 2013. – № 4. – С. 38 –42.
8. Березницький Я.С. Результати лікування пацієнтів з гострим панкреатитом в умовах багатопрофільного хірургічного стаціонару / Я. С. Березницький, Р. В. Дука, [та ін.] // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. - №23 (2). - С. 54 –61.

9. Богданов С. Н. Дифференцированная тактика хирургического лечения деструктивного панкреатита: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.17 / С. Н. Богданов. Ин-т ФСБ РФ, Нижний Новгород. – 2012. – 21с.
10. Богданов С.Н. Дифференцированная хирургическая тактика лечения распространенного инфицированного панкреонекроза: материалы межрегион. науч.–практ. конф. «Острый деструктивный панкреатит и его осложнения» / С. Н. Богданов, А. Ц. Буткевич, С. Г. Измайлов [и др.]. – КГМА. – Казань, 2012. – С. 4 –6.
11. Василюк С.М. Значення шкали BISAP для оцінки перебігу гострого біліарного панкреатиту / С.М. Василюк, В.В. Іванина // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». Випуск 2(41). – 2011. – С. 36-38.
12. Ващенко Р. В. Патогенез и патоморфология панкреатитов / Р. В. Ващенко, К. С. Кремнев // Сб. тез. «Актуальные вопросы современной хирургии». – Красноярск, 2013. – С. 46 –48.
13. Велигоцкий Н. Н. Современные подходы к лечению острого деструктивного панкреатита / Н. Н. Велигоцкий, А. Н. Велигоцкий // Сучасні мед. технології. – 2010. – № 1. – С. 67 –70.
14. 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.
15. Верхулецкий И. Е. Раннее энтеральное питание в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита / И. Е. Верхулецкий // Хирург. – 2011. – № 2. – С. 248 –251.
16. Винник Ю.С. Диагностическая ценность интегральных шкал в оценке степени тяжести острого панкреатита и состояния больного / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфриева // Вестник РАМН. –2015. – №1. – С. 90-94.

17. 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.
18. Глабай В. П. Инфицированный панкреонекроз: принципы хирургического лечения / В. П. Глабай, А. В. Архаров, В. Г. Зурабиани [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: Материалы XX междунар. конгр. Ассоциации хирургов—гепатологов стран СНГ (Донецк, 18 — 20 сент. 2013 г.). — Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2013. — С. 160.
19. Гниденко Ю. П. Пункционно–дренажные вмешательства при жидкостных образованиях у больных острым панкреатитом / Ю. П. Гниденко // Актуальні питання невідкладної хірургії. – 2011. – № 1(5). – С. 19 – 22.
20. Губергриц Н. Б. 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. Клочков, П. Г. Фоменко, А. В. Ротар // Вісник Клубу Панкреатологів. - 2017. - № 4. - С. 4 –15.
21. Дацюк О. І. Особливості інфузійної терапії у хворих за тяжкого гострого деструктивного панкреатиту / О. І. Дацюк, В. О. Шапринський , І. П. Шлапак // Клін. хірургія. – 2013. – № 9. – С. 22-25.
22. Должковий С. В. Вивчення динаміки вироблення бета-лактамаз збудниками інтраабдомінальних хірургічних інфекцій / С. В. Должковий, О. Ю. Черкун // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії, 2015. – Т. 15, № 1 (49). – С. 74-76.
23. Должковий С. В. Прогнозування та профілактика гнійно–септичних ускладнень у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту: автореф.

- дис. ... канд. мед. наук : 14.01.03 / С. В. Должковий; Держ. заклад "Запорізь. мед. акад. післядиплом. освіти МОЗ України". – Запоріжжя, 2014. – 20 с.
24. Дронов О.І. Вплив апаратного плазмаферезу на бар'єрну і моторно-евакуаторну функції кишечника у хворих на гострий некротичний панкреатит / О.І. Дронов, І.О. Ковальська, В.Ю. Уваров [та ін.] // Клін. хірургія. – 2013. – № 4. – С.24-27.
25. Дронов О.І. Застосування пункційно–дренуючих втручань під ультразвуковим контролем в лікуванні гострого некротичного панкреатиту / О. І. Дронов, І. О. Ковальська, С. І. Пахолюк, Т. В. Лубенець // Укр. журн. хірургії. – 2009. – № 5. – С. 87 –89.
26. Дронов О.І. Комбінована лапароскопічно та ретроперитонеоскопічно асистована панкреатонекрсеквестрэктомія / О.І. Дронов, І.О. Ковальська, К.С. Бурміч [та ін.] // Клін. хірургія. – 2016. – № 12. – С.5-8.
27. Дюжева Т.Г. Узловые вопросы диагностики и лечения тяжелого острого панкреатита, определяющие дифференцированную тактику ведения больных / Т. Г. Дюжева, А. В. Шефер, Е. В. Джус [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: Материалы XX междунар. конгр. Ассоциации хирургов—гепатологов стран СНГ (Донецк, 18—20 сент., 2013 г.). — Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2013. — С. 171 —172.
28. Запорожченко Б.С. Вплив мембранного плазмаферезу на перебіг ендотоксикозу при гострому деструктивному панкреатиті / Б.С. Запорожченко, Г.Ю. Коритна, П.Т. Муравйов, І.В. Шарапов // Клін. хірургія. – 2013. – № 9. – С.26-28.
29. Запорожченко Б.С. Комплексное лечение осложненного острого некротического панкреатита на различных этапах развития заболевания / Б. С. Запорожченко, И. Е. Бородаев, О. Б. Зубков [и др.] // Сучасні мед. технології. – 2010. – № 1. – С. 18 –21.

30. Кас'ян В.В. Хірургічна тактика при гострому панкреатиті, що ускладнений асцит-перитонітом / В.В. Кас'ян, О.Ю. Черкун, Д.А. Ситнік, В.Д. Шейко // Запорозький медичинський журнал, 2019. – Т.21, №4(115). – С. 522-527.
31. Кас'ян В.В. Перспективи вивчення тиреоїдного профілю у пацієнтів з органічними дисіюнкціями при гострому панкреатиті / В.В. Кас'ян, О.Ю. Черкун, Д.А. Ситнік, В.Д. Шейко // Вісник проблем біології і медицини, 2019. – Вип.1. – Т.1 (148).-С.43-47.
32. Кондратенко П. Г. Комплексное лечение острого небилиарного инфицированного некротического панкреатита / П. Г. Кондратенко, И. В. Ширшов // Сучасні мед. технології. – 2011. – № 3–4. – С. 165 –169.
33. Кондратенко П.Г. 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.
34. Кондратенко П.Г. Хирургическая тактика при остром некротическом панкреатите / П. Г. Кондратенко, М. В. Конькова, А. А. Васильева [и др.] // Укр. Журнал хірургії. – 2013. – № 3(22). – С. 150 –155.
35. Копчак В.М. 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.
36. Копчак В.М. Хирургическая анатомия поджелудочной железы: Монография / В. М. Копчак, А. Ю. Усенко, К. В. Копчак, А. И. Зелинский. — К.: Издательский дом «Аскания», 2011. — 141с.
37. Корымасов Е. А. Эффективность малоинвазивных пунктирно–дренажных вмешательств в лечении панкреонекроза / Е. А. Корымасов, А. М. Кричмар, Р. М. Джарар // Казан. мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 1 –6.
38. 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.
- 39.Литвиненко О.М. Альтернативний метод прогнозування гострого панкреатиту / О.М. Литвиненко, І.В. Гомоляко, А.С. Калюжка // *Клін. хірургія*. – 2013. – № 4. – С.28-31.
- 40.Лігоненко О.В. Обмін кальцію і стан перекисного окиснення ліпідів пригостромупанкреатиті/О.В.Лігоненко,І.І.Дігтяр//*Клін.хірургія*. – 2009. – № 7-8. – С. 86-88.
- 41.Маккормик Б. Основы интенсивной терапии (Руководство Всемирной федерации обществ анестезиологов). Под ред. Б. Маккормик. Архангельск: СГМУ. – 2014. – 464с.
- 42.Миллер С. В. Лечение больных острым деструктивным панкреатитом / С. В. Миллер, Ю. С. Винник, О. В. Теплякова // *Хирургия*. – 2012. – № 5. – С. 24 –30.
- 43.Мішалов В. Г. Результати лікування пацієнтів з гострим панкреатитом / В. Г. Мішалов, Л. Ю. Маркулан, Р. М. Матвеев // *Хірургія України*. – 2015. – № 1. – С. 84 –89.
- 44.Міщенко В. В. Тактичні підходи до лікування гострого інфікованого некротичного панкреатиту / В. В. Міщенко, Б. М. Даценко, Р.Ю. Вододюк//*Українськийжурналхірургії*.–2013.–Т.22.–№3.–С.46 –49.
- 45.Ничитайло М. Е. Эволюция хирургической тактики лечения больных по поводу панкреонекроза / М. Е. Ничитайло, Э. Э. Аблаев // *Клін. хірургія*. – 2012. – № 3. – С. 43 –46.
- 46.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. - 19с..
- 47.Оганезян А. Г. Эффективность миниинвазивных втручань під ультразвуковим контролемприобмеженихрідиннихскупченняху

- хворих на тяжкий гострий панкреатит / А. Г. Оганезян // Український журнал хірургії. – 2011. – № 2. – С. 254 – 256.
- 48.Оганезян А.Г. Можливості мініінвазивних технологій при лікуванні обмежених рідинних скупчень у хворих на тяжкий гострий панкреатит / А.Г. Оганезян // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Том 11. – № 2 (34). – С. 178 – 180.
- 49.Оганезян А. Г. Хірургічна тактика при обмежених рідинних скупченнях у хворих на тяжкий гострий панкреатит: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.03 / А. Г. Оганезян; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. – К., 2014. – 21 с.
50. Пат. 79514 Україна, МПК (2013.01) А61В 17/00. Спосіб прогнозування виникнення гнійно-септичних ускладнень у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту / В.Д. Шейко, С. В. Должковий, А.Г. Оганезян; заявник та патентовласник Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава. – № у 2012 12033; заявл. 19.10.2012; опубл. 25.04.2013. – Бюл. № 8, 2013.
- 51.Пивовар С.М. Синдром «низького трийодтироніну» та його частота при серцевій недостатності. / С.М. Пивовар // Український терапевтичний журнал. – 2018. - №1. – С.46-51.
- 52.Пиптюк О. В. Інфузійна антибіотикотерапія у хворих із панкреонекрозом / О. В. Пиптюк, С. Б. Телемуха // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія: Медицина. – 2014. – Вип. 1. – С. 130 –132.
- 53.Ротар В.І. 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.
- 54.Ротар О. В. Factors associated with outcome of acute necrotizing pancreatitis / О. В. Ротар // Буковинський медичний вісник. - 2017. - Т. 21. - №2. - С. 67 -70.

- 55.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.
- 56.Русин В.І. Гідроторакс – предиктор важкості протікання гострого панкреатиту / В.І. Русин, С.С. Філіп // Український журнал хірургії. – 2012. – Т. 3. – С.5-8.
- 57.Савельев В.С. Роль прокальцитонінового теста в діагностиці та оцінці тяжкості інфіцизованих форм панкреонекрозу / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М.И.Филимонов//Анналыхирургии.–2001.–№4.–С.44 – 49.
- 58.Семёнов Д.Ю. Малоинвазивные вмешательства в лечении острого деструктивного панкреатита / Д. Ю. Семёнов, А. А. Ребров, В. В. Васильев [и др.] // РЖГГК. – 2011. – № 3. – С. 41 –46.
- 59.Скиба В. В. Нерешённые 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
- 60.Сусак Я.М. Прогнозування перебігу та лікування перипанкреатичного інфільтрату у хворих на гострий некротичний панкреатит/ Я.М. Сусак, О.А. Ткаченко, І.Р. Малиш, О.О. Дирда, О.Г. Федорчук // Клін. хірургія. – 2014. – № 4. – С.20-22.
- 61.Уваров В. Ю. Профілактика та лікування ускладнень гострого панкреатиту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец 14.01.03 «Хірургія» / В. Ю. Уваров – К, 2015. – 21с.
- 62.Федорків М.Б. Аналіз смертності у хворих з гострим панкреатитом / М. Б. Федорків // Шпитальна хірургія. – 2014. – Т. 66. - № 2. – С. 66 –69.
- 63.Федорків М.Б. Профілактика та корекція легеневих ускладнень за тяжкого гострого панкреатиту / М.Б. Федорків // Клін. хірургія.– 2015. – № 6. – С. 22-24.

- 64.Хомяк І.В. 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.
- 65.Хомяк І.В. Вплив підвищеного внутрішньочеревного тиску на виникнення поліорганної недостатності при гострому панкреатиті / І.В. Хомяк, О.Ю. Фураманов, І.М. Савицька, О.В. Кіт, А.І. Хомяк // Клін. хірургія. – 2015. – № 10. – С.77-79.
- 66.Хомяк І.В. 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.
- 67.Хомяк І.В. Комбінований відеоендоскопічно-черезшкірний доступ у хірургічному лікуванні інфікованого гострого некротичного панкреатиту/ І.В. Хомяк, М.В. Костилев, О.В. Ротар [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2018.- № 2. - С.20-23.
- 68.Хомяк І.В. Роль біологічних маркерів у діагностиці гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту / І.В. Хомяк, В.І. Ротар, О.В. Ротар, М.Ф. Назарчук, Г.Г. Петровський, І.І. Чермак // Клінічна хірургія. – 2016. – Т.10, – С.31-33.
- 69.Хомяк І.В. 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.
- 70.Черкун О.Ю. Прогнозування етапних хірургічних втручань при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту / О.Ю. Черкун, В.В. Кас'ян, А.С. Калюжка, В.Д. Шейко // Актуальні проблеми сучасної медицини, 2017.- Т. 17, Вип.3 (59).-С.315-318.
- 71.Черкун О.Ю. Прогностичні критерії тяжкого перебігу гострого панкреатиту з останніх переглядів класифікаційних ознак /О.Ю.

- Черкун, В.В. Кас'ян, Д.А. Ситнік, В.Д. Шейко // Актуальні проблеми сучасної медицини, 2018.- Т. 18, Вип.4 (64).-С. 128-131.
- 72.Черкун О.Ю. Органна дисфункція в динаміці гострого панкреатиту / О.Ю. Черкун, А.С. Калюжка, Д.А. Ситнік, В.Д. Шейко // Клінічна хірургія, 2018.-Т.85.- № (8).– С.15-17.
- 73.Черкун О.Ю. Прогностичне значення біохімічних маркерів при гнійно-септичних ускладненнях гострого тяжкого панкреатиту / О.Ю. Черкун, В.Д. Шейко, Д.А. Ситнік, О.А. Крижановський // Актуальні проблеми сучасної медицини, 2019.- Т. 19, Вип.2 (66).-С.99-102.
- 74.Шевчук І.М. Мініінвазивні та ендоскопічні методи лікування постнекротичних псевдокіст підшлункової залози / І.М. Шевчук, С.М. Гедзик, Т.М. Дзвонковський, Н.В. Омельчук, Р.Т. Кузенко // Клін. хірургія. – 2015. – № 12. – С.22-25
- 75.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.
- 76.Шейко В.Д. Прогнозування інфікування обмежених скупчень рідини за тяжкого гострого панкреатиту / В.Д. Шейко, А.Г. Оганезян // Клін. хірургія. – 2015. – № 7. – С. 30 –31.
- 77.Ширшов И. В. Роль и место люмботомии в хирургическом лечении небилиарного некроического панкреатита / И. В. Ширшов // Український журнал хірургії. – 2014. – № 1. – С. 80 –85.
- 78.Щербаков С. С. Эффективность использования пролонгированной эпидуральной анестезии для коррекции нарушений гемокоагуляции у больных острым деструктивным панкреатитом / С. С. Щербаков, Е. П. Бугаенко//Досягненнябіологіїта медицини.–2012.–№1(19).–С.35 – 38.

79. Alsfasser G. Treatment of necrotizing pancreatitis: redefining the role of surgery / G. Alsfasser, F. Schwandner, A. Pertschy, [et al.] // *World J Surg.* 2012 Oct; 36(5):1142-1147. doi:10.1007/s00268-012-1504-5.
80. Bakker O.J. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial / O. J. Bakker, H. C. van Santvoort, S. van Brunsshot [et al.] // *J. A. M. A.* — 2012. — Vol. 307. — P. 1053 —1061.
81. Baltazar E.J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation / E.J. Baltazar // *Radiology.* 2002 June; 223(3). – p.603-613.
82. Banks P.A. Classifications of acute pancreatitis – 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by International Consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62. – P. 102 – 111.
83. Beger H. G. Diseases of the Pancreas / H.G. Beger, S. Matsuno, J. L. Cameron // *Cur. Surg. Therapy*, SpringerVerlag Berlin Heidelberg, 2008, p. 286-293.
84. Beger H.G. The use of antibiotics for acute pancreatitis: is there a role? / H. G. Beger, F. Gansauge, B. Poch // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2009. – Vol. 11. - №2. – P. 101 – 107.
85. Behrman S.W. Modern concepts in pancreatic surgery / S.W. Behrman, R.F. Martin // *Clinics review articles*, June 2013, - p.486-492.
86. Bunevicius A. Low triiodothyronine syndrome as a predictor of poor outcomes in patients undergoing brain tumor surgery: a pilot study / A. Bunevicius, V. Deltuva, S. Tamasauskas [et al.] // *Neurosurgery.* (2013) 118:1279–87.
87. Bunevicius A. Neuroprotective actions of thyroid hormones and low-T3 syndrome as a biomarker in acute cerebrovascular disorders. / A. Bunevicius, G. Iervasi, R. Bunevicius // *Expert Rev Neurother.* – 2015. – Vol. 15. – P.315–26.

88. Cardoso F. 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.
89. Castellanos G. 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.
90. Cherkun O.Yu. Evaluation of the effectiveness of surgical management in local purulent-septic complications of acute pancreatitis / O.Yu. Cherkun, D.A. Sytnik, A.S. Kaliuzhka, V.D. Sheyko, V.H. Hryn // *Wiadomosci Lecarsie*, 2018.-T LXXI.-nr 6.-S.1231-1234.
91. Chua T.Y. Necrotizing pancreatitis: Diagnose, treat, consult. T.Y. Chua, R.M. Walsh, M.E. Baker, C.J. Cleve, T. Stevens // *Med.* 2017 Aug;84(8), - p. 639-648. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.16052>.
92. Dupuis C. S. Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications / Casolyn S. Dupuis, Veronica Baptista, Giles Whalen [etal.] // *Gastrointest. Intervent.* – 2013. – Vol. 2, Issue 2. – P. 36 – 46.
93. Freeman M.L. Interventions for necrotizing pancreatitis summary of a multidisciplinary consensus conference and an international multidisciplinary panel of speakers and moderators / M. L. Freeman, J. Werner, H. C. Van Santvoort [et al.] // *Pancreas.* 2012. Vol. 41. Issue 8. P. 1176–1194.
94. Greenberg J.A. 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.
95. Haghshenasskashani A. 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.

96. Horvath K. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collection: a multicenter, prospective, singlarm phase 2 study / K. Horvath, P. Freeny, J. Escallon // Arch. Surg. – 2010. – Vol. 145. - № 9. – P. 817 –825.
97. Hritz I. Acute pancreatitis. Evidence-based practice guidelines / I. Hritz, L. Czako, Z. Dubravcsik [et al.] // Orv Hetil. – 2015. – Vol. 156(7). – P. 244 – 261.
98. Iervasi G. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease / G. Iervasi, A. Pinquore, M. Raciti [et al.] // Circulation, 2003. - № 107(5). – p.708–713.
99. 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.
100. Isaji S. Revised japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points / S. Isaji, T. Takada, T. Mayumi [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2015. Vol. 22. Issue 6. P. 433–445.
101. Khanna A.K. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS BISAP, APACHE II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis and mortality in acute pancreatitis / A. K. Khanna, S. Meher, S. Prakash [et al.] // HPB Surg. – 2013. – Vol. 367-581.
102. Khomiak I.V. 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.
103. Khomiak I. 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.

104. Khomiak I. 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.
105. Khomiak I. 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.
106. Leppäniemi A. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis / A. Leppäniemi, M. Tolonen, A. Tarasconi [et al.] // *World J Emerg Surg* 14, 27 (2019)doi:10.1186/s13017-019-0247-0.
107. Liu J. Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia / J.Liu, X. Wu, F. Lu [et al.] // *Sci. Rep.*, 2016. – Mar 1; 6:22271; doi:10.1038/srep22271.
108. Maheshwari R, Subramanian RM. Severe Acute Pancreatitis and Necrotizing Pancreatitis. *Crit Care Clin*. 2016 Apr;32(2):279-90. <https://doi:10.1016/j.ccc.2015.12.006>.
109. Martin R. F. Operative management of acute pancreatitis / R. F. Martin, A. R. Hein // *Surg Clin North Am*. – 2013 . – Vol. 93. – P.595-610.
110. Meyer S. Low triiodothyronine syndrome: a prognostic marker for outcome in sepsis? / S. Meyer, P. Schuetz, M. Wieland [et al.] // *Endocrine*. – 2011. – Vol. 39. – P.167–74.
111. Minkov G.A. 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.
112. Mossad D. PredictorsofIn-HospitalMortalityinAcutePancreatitis/ D. Mossad, B. Dinh, R. Markert, M. Musleh, S. Agrawal // *JOP. J Pancreas (Online)*. - 2017. – Vol. 18. – P. 465 - 469.

113. Otsuki M. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis / M. Otsuki, K. Takeda, S. Matsuno [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 21, Suppl. 19(35). – P.5798-5805.
114. Pal K.M. Correlates of morbidity and mortality in severe necrotizing pancreatitis [Electronic resource] / K. M. Pal, P. M. Kasi, M. Tayyeb [etal.] // ISRN Surg. – 2012. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3400372/>.
115. Papachistou G. I. Comparison of BISAP, Ranson`s, APACHE–II, and CTSI Scores in Predictin Organ Failure, Complications, and Mortality in Acute Pancreatitis / G. I. Papachistou, V. Muddana, Dh. Yadav [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105. – P. 435 –441.
116. Peery A.E. Burden of gastrointestinal diseases in the United States: 2012 Update / A.E. Peery, E.S. Dellon, J. Lund [et al] // Gastroenterology 2012; 143 : 1179 –87.
117. Pezzilli R. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis / R. Pezzilli, A. Zerbi, D. Campra [et al.] // Dig Liver Dis. – 2015. – Vol. 47 (7). – P. 532 - 543.
118. Rhee C.M. Low-T3 Syndrome in Peritoneal Dialysis: Metabolic Adaptation, Marker of Illness, or Mortality Mediator? / C. M. Rhee // Clinical journal of American society of nephrology, - 2015, - 10 (6), - P.917-919.
119. Roch A. Evolving treatment of necrotizing pancreatitis / A. Roch, T. Maatman, R. Carr [et al] // Am. J. Surg. – 2018. – Vol. 215(3). – P. 526 - 529.
120. 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.103-106.

121. Rotar O. 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.1409-1411.
122. Rosadini C. V. Early innate immune responses to bacterial LPS / C. V. Rosadini, J. C. Kagan // *Curr. Opin. Immunol.* – 2016. – Vol. 44. – P. 14 - 19.
123. Scoscia E. Low triiodothyronine (T3) state: a predictor of outcome in respiratory failure? results of a clinical pilot study / E. Scoscia, S. Baglioni, A. Eslami [et al.] // *Euro J Endocrinol.* – 2004. – Vol. 151. – P. 557–60.
124. Senapati D. 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.
125. Silva-Tinoco R. Developing thyroid disorders is associated with poor prognosis factors in patient with stable chronic heart failure / R. Silva-Tinoco, L. Castillo-Martinez, A. Orea-Tejeda [et al.] // *Int J Cardiol.* –2011. – Vol. 147. – P. 24–5.
126. Singh P. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding / P. Singh, P. K. Garg // *Indian J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 35. – P.153-166.
127. Solanki R. The role of image guided percutaneous drainage in multidisciplinary management of necrotizing pancreatitis / R. Solanki, N. B. Thumma, R. A. Sastry, N. Bheerappa. // *Tropical gastroenterology*. 2013. Vol. 34. Issue 1. P.25–30.
128. Susak Y.M. Infectious complications of acute pancreatitis is associated with peripheral blood phagocyte functional exhaustion / Y.M. Susak, O.O. Dirda, O.G. Fedorchuk [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2020. – Mar 13. doi:10.1007/s10620-020-06172-y

129. Talukdar R. Clinical utility of the Revised Atlanta Classification of acute pancreatitis in a prospective cohort: have all loose ends been tied? / R. Talukdar, A. Bhattacharya, B. Rao [et al.] // *Pancreatology*. – 2014. – N14. – P. 257 – 262.
130. 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.
131. Thomson J. 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.
132. Tuennemann J. Acute pancreatitis: guideline-based diagnosis and treatment / J. Tuennemann, J. Mössner, S. Beer // *Berl. Internist*. – 2014. – Vol. 55(9). – P. 1045 –1056.
133. Va Santvoort H.C. 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.
134. Van Santvoort H.C. 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 / H.C van Santvoort, M. Wittau, B. Mayer // *Scand. J. Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 46. – P. 261 –270.
135. Vasiliadis K. 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.] // *SRN Surg*. – 2013 . – Vol. 2013. – P. 1-10.
136. Vege S.S. 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.
137. 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.
138. Wang T. Intra-abdominal pressure reduction after percutaneous catheter drainage is a protective factor for severe pancreatitis / T. Wang, L. Liu, H. Luo [et al.] // *Pancreas*. 2016. Vol. 45. Issue 1. P.127–133.
139. Working group IPA/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IPA/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // *Pancreatology*. – 2013. – Vol. 13. – P. 1 –15.
140. Yokoe M. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: japanese guidelines 2015 / M. Yokoe, T. Takada, T. Mayumi et al. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* // 2015. Vol. 22. Issue 6. P.405–432.
141. Zhu L. Early-phase peritoneal drainage and lavage in a rat model of severe acute pancreatitis / L. Zhu, J. Lu, J. Yang et al. // *Surgery Today*. 2016. Vol. 46. Issue 3. P.371–378.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Черкун О.Ю. Прогнозування етапних хірургічних втручань при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту / О.Ю. Черкун, В.В. Кас'ян, А.С. Калюжка, В.Д. Шейко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017.- Т. 17, Вип.3 (59).-С. 315-318. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текст статті).
2. Кас'ян В.В. Прогностичні критерії тяжкого перебігу гострого панкреатиту з останніх переглядів класифікаційних ознак / В.В. Кас'ян, О.Ю. Черкун, Д.А. Ситнік, В.Д. Шейко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018.- Т. 18, Вип.4 (64).-С. 128-131. (Автором особисто проаналізовано літературні джерела та підготовлено текстстатті).
3. Черкун О.Ю. Органна дисфункція в динаміці гострого панкреатиту / О.Ю. Черкун, Д.А. Ситнік, А.С. Калюжка, В.Д. Шейко // Клінічна хірургія. – 2018.-Т.85.- № (8).– С. 15-17. (Дисертант самостійно провів аналіз динаміки перебігу гострого тяжкого панкреатиту, систематизував отримані результати, написав основні розділстатті).
4. Cherkun O. Yu. Evaluation of the effectiveness of surgical management in local purulent-septic complications of acute pancreatitis / O. Yu. Cherkun, D.A. Sytnik, A.S. Kaliuzka, V.D. Sheyko, V.H. Hryn // Wiadomosci Lecarsie. – 2018.-Т LXXI.-nr 6.-S.1231-1234. (Автором особисто проаналізовані літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлений текстстатті).
5. Кас'ян В.В. Перспективи вивчення тиреоїдного профілю у пацієнтів з органними дисфункціями при гострому панкреатиті / В.В.Кас'ян,

О.Ю. Черкун, Д.А. Ситнік, В.Д. Шейко // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Вип.1. – Т.1 (148).-С. 43-47. (Дисертантом проведено частину клінічних досліджень, опрацьовано аналізи результатів дослідження, підготовлено статтю до друку).

6. Черкун О.Ю. Прогностичне значення біохімічних маркерів при гнійно-септичних ускладненнях гострого тяжкого панкреатиту / О.Ю. Черкун, Д.А. Ситнік, О.А. Крижановський, В.Д. Шейко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019.- Т. 19, Вип.2 (66).-С.99-102.

7. Кас'ян В.В. Хірургічна тактика при гострому панкреатиті, що ускладнений асцит-перитонітом / В.В. Кас'ян. О.Ю. Черкун, Д.А. Ситнік, В.Д. Шейко // Запорозький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, №4(115). – С. 522-527. (Дисертантом проведено частину клінічних досліджень, опрацьовано аналізи результатів дослідження).

8. Должковий С.В. Вивчення динаміки вироблення бета-лактамаз збудниками інтраабдомінальних хірургічних інфекцій / С.В. Должковий, О.Ю. Черкун // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, № 1 (49). – С. 74-76. (Автором проведено частину клінічних досліджень, підготовлено статтю до друку).

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

9. Шейко В.Д., Черкун О.Ю. Тактика step-up при лікуванні тяжкого панкреатиту. Матеріали засідання Полтавської обласної громадської організації лікарів-хірургів «Асоціація хірургів Полтавщини», Полтава 2019. (Здобувач проаналізував сучасний стан питання сформулював висновки та підготував текст доповіді).

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

10. Пат.128237 МПК А 61 В 17/00. Спосіб хірургічного лікування парапанкреатичних локальних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту / Шейко В.Д., Черкун О.Ю., Калюжка А.С.; заявники та патентовласники Шейко В.Д., Черкун О.Ю., Калюжка А.С. - № и 201802764 ; заявл. 19.03.18 ; опубл. 10.09.18,Бюл.№17.

11. Пат. 127401 МПК А 61 В 29/00. Пристрій для бужування порожнини абсцесу / Шейко В.Д., Черкун О.Ю., Калюжка А.С.; заявники та патентовласники Шейко В.Д., Черкун О.Ю., Калюжка А.С. - № и 201802799 ; заявл. 19.03.18 ; опубл. 25.07.18,Бюл.№14.