

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,
МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
ІНСТИТУТ ПСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ
ПІДГОТОВКИ**

**Пацкань Б.М., Фатула Ю.М., Росул М.В.
ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПРОГРЕСУВАННЯ ДЕСТРУКТИВНОГО ПРОЦЕСУ
НА РАННІХ СТАДІЯХ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ**

Методичні рекомендації

УЖГОРОД 2013

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,
МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
ІНСТИТУТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ
ПІДГОТОВКИ**

**Пацкань Б.М., Фатула Ю.М., Росул М.В.
ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПРОГРЕСУВАННЯ ДЕСТРУКТИВНОГО ПРОЦЕСУ
НА РАННІХ СТАДІЯХ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ**

Методичні рекомендації

УЖГОРОД 2013

Установа-розробник: Державний вищий навчальний заклад „Ужгородський національний університет” Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України

Укладачі:

Пацкань Б.М. к.м.н., професор, завідувач кафедри хірургічних дисциплін,
Фатула Ю.М. к.м.н., доцент кафедри хірургічних дисциплін,
Росул М.В., к.м.н. асистент кафедри хірургічних дисциплін

Рецензенти:

Шеремет П.Ф., д.м.н., професор кафедри хірургічних хвороб медичного факультету УжНУ
Філіп С.С., д.м.н., професор кафедри загальної хірургії медичного факультету УжНУ

Рекомендовано Вченою радою інституту післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету, протокол № 5 від 19 грудня 2013 року

Голова Вченої ради – завідувач кафедри громадського здоров'я інституту післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки УжНУ, доктор медичних наук, професор Рогач І.М.

Методичні рекомендації призначені для лікарів всіх спеціальностей, передусім хірургів різних профілів, анестезіологів, сімейних лікарів, лікарів-інтернів, а також студентів старших курсів медичних вузів.

Визначення

Гострий панкреатит – первинне асептичне запалення підшлункової залози демаркаційного характеру, в основі якого лежить процес некробіозу панкреатоцитів, ферментної, цитокинової, оксидативної аутоагресії з наступним розвитком некрозу, дегенерації підшлункової залози і позаочеревинної клітковини, ураженням органів-мішеней і приєднанням вторинної інфекції.

Летальність від гострого панкреатиту (ГП) протягом останніх десятиліть не має тенденції до зниження і коливається в межах 3 – 5% [2]. Абсолютна більшість смертей при ГП припадає на важкі, деструктивні форми захворювання, летальність при яких сягає 20 – 25% [2]. Тому головним фактором, який визначає результати лікування пацієнтів з ГП є наявність та об'єм панкреонекроза.

За Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10) виділяють:

1. Гострий панкреатит, набрякова форма (шифр К 85)
2. Гострий панкреатит, деструктивна форма (шифр К 85)

Однак, більшість авторів віддають перевагу класифікації, прийнятій на міжнародному симпозиумі в Атланті, США (Атланта, 1992), в якій взяті до уваги клініко-лабораторні дані, а також результати УЗД та комп'ютерної томографії (КТ).

За цією класифікацією розрізняють:

- I. Гострий панкреатит:
 - а) легкий;
 - б) важкий.
- II. Гостре скопичення рідини (в тканині ПЗ і парапанкреатичній клітковині) – гострий інтерстиційний панкреатит.
- III. Панкреонекроз:
 - а) стерильний;
 - б) інфікований.
- IV. Панкреатична псевдокіста (несправжня кіста).
- V. Панкреатичний абсцес.

Клінічними критеріями ГП, згідно з цією класифікацією, є гострий початок і швидке прогресування клінічних проявів, постійний біль в животі у поєднанні з ознаками подразнення очеревини, блювання, лихоманка, тахікардія, збільшення кількості лейкоцитів та підвищення активності панкреатичних ферментів.

Тяжкий перебіг гострого деструктивного панкреатиту (ГДП), як правило, супроводжується обширним парапанкреатичним некрозом і некрозом тканин залози, крововиливами (місцевими або дифузними), парапанкреатичним утворенням (гострою псевдокістою, абсцесом).

Цей патоморфологічний критерій (панкреонекроз) тісно пов'язаний з такими клінічними параметрами, як важкість захворювання, інтенсивність токсикозу, частотою ускладнень та летальністю.

Характерною морфологічною особливістю гострого деструктивного панкреатиту є “розгерметизація” протокової системи, що зумовлює розвиток ферментативного перитоніту, парапанкреатиту, постнекротичної кісти тощо [1].

Всебічна оцінка клінічного матеріалу ГП дозволяє умовно поділити пацієнтів на 4 групи за критерієм важкості захворювання [2]:

1. Легкий ГП: набряк підшлункової залози (питома вага 85%, летальність 0,07%).
2. Середньої важкості: дрібновогнищевий панкреонекроз (питома вага 9%, летальність 6,7%).
3. Важкий ГП – великовогнищевий панкреонекроз (питома вага 4%, летальність 37%).
4. Вкрай важкий ГП: тотально-субтотальний панкреонекроз (питома вага 2%, летальність 75%).

Дрібновогнищевий панкреонекроз слід називати, коли вогнища некрозу розміром 0,1 – 1,0 см. Після розриву такої форми формується дифузний (або вогнищевий) фіброз і ліпоматоз підшлункової залози [1].

Великовогнищевий панкреонекроз – це одне або декілька вогнищ некрозу розміром 2 x 3 – 3 x 4 см. Еволюція такої форми панкреонекрозу залежить від глибини розташування вогнищ у паренхімі і їх локалізації по відношенню до анатомічних відділів залози. Вогнища некрозу в ділянці хвоста переважно заміщуються фіброзною тканиною, в ділянці головки та тіла – частіше формується постнекротична кіста або абсцес.

Тотально-субтотальний панкреонекроз – це пошкодження більш, ніж 50% об'єму паренхіми, що в більшості випадків призводить до розплавлення та секвестрації некротизованої підшлункової залози.

Таким чином, більшість випадків ГП приходиться на легку, набрякову форму (85%). Хворі з набряковим панкреатитом лікуються консервативно (за виключенням біліарного панкреатиту, при якому виконується оперативне втручання на жовчних шляхах без будь-яких маніпуляцій на залозі).

Патогенез виникнення і розвитку панкреонекрозу

Формування панкреонекрозу того чи іншого об'єму відбувається в перші 24 – 36 годин від початку захворювання, після чого деструктивний процес в підшлунковій залозі самостійно зупиняється або прогресує. В подальшому перебіг і симптоматика ГДП визначається реактивними запальними змінами у вогнищах некрозу в тому числі гнійними ускладненнями.

Надзвичайно важливим фактом, який має під собою експериментальне та клінічне підтвердження є керованість деструктивними процесами в підшлунковій залозі до кінцевого формування панкреонекрозу, тобто в першу

добу від початку нападу ГП. Можливість терапевтичного впливу на уражену ПЗ в ці терміни відкриває шлях до реального покращення результатів лікування найбільш важкої категорії пацієнтів (3 і 4 за класифікацією), які протягом десятиліть вважались практично невиліковними.

За сучасними знаннями ГП будь-якого ступеню важкості починається з пошкодження певної “критичної” маси панкреатоцитів, викликаного різними причинами (протокова гіпертензія, гіперсекреція, ішемія залози, пряме або опосередковане пошкодження тощо). Внутрішньоорганна активація протео- та ліполітичних ферментів призводить до каскадного вивільнення кінінів та цитокінів, які призводять до різкого підвищення судинної проникності. Локально виникає набряк строми залози, здавлення судин, вторинна ішемія і некроз паренхіми, який перебігає в умовах так званого “оксидативного стресу” (поєднання синдромів гіпоксії та гіпероксидації). В активну форму переходить ліпаза, фосфоліпаза А₂, калікреїн, фактор-супресор міокарду та інші. Активуються лейкоцити з надмірним утворенням цитокінів. Утворюються ендотоксини і вазоактивні речовини, інтерлейкіни, простагландини, активні радикали кисню, оксид азоту. Ці реакції спочатку є захисними, проте при надмірній активації вони стають безпосередніми факторами агресії, викликаючи синдром системної запальної відповіді, гемодинамічні розлади, синдром гострого пошкодження легень. Системне підвищення судинної проникності призводить до пасивної ексудації в тканини і серозні порожнини. Втрата води, білка, електролітів при цьому веде до збільшення в'язкості крові і клінічно виражається в синдромі ексикозу. Ішемізована тканина ПЗ і ексудат служать джерелом токсикозу (“медіаторно-цитокінова буря”), який призводить до поліорганної недостатності і шоку. В умовах високої в'язкості відбувається активація процесів агрегації формених елементів, перш за все в ПЗ, в мікроциркуляторному руслі якої відмічаються мікротромбози і панкреонекроз прогресує. Таким чином формується “вадове коло”, яке неможливо розірвати традиційною базисною терапією.

Саме цій меті присвячені наші дослідження в розробці так званої “обриваючої терапії” важкого панкреонекрозу.

Початкові прояви ГП будь-якого ступеню важкості мають єдині патогенетичні механізми, однак тільки у 6% хворих (сума груп 3 та 4) життєво необхідне лікування, яке цілеспрямовано направлене на редукцію панкреонекрозу – тобто “обриваюча терапія”. Тому для виявлення пацієнтів з формуючимся важким панкреонекрозом потрібна діагностика “миттєвого значення” важкості захворювання та динамічна прогностична характеристика.

Враховуючи трудомісткість визначення та неадаптованість відомих схем важкості ГП в сучасних умовах до вітчизняної охорони здоров'я, запропонована прогностична система, яка дозволяє в ургентному порядку виявити прогресуючий важкий ГДП в першу добу від початку захворювання. В систему оцінки входять два переліки симптомів–основні і додаткові (таблиця 1).

Таблиця 1.

Основні та додаткові симптоми ГДП

I. Основні ознаки важкості.
1. Шкірні симптоми (мармуровість шкіри ніг, екхімози на черевній стінці)
2. Частота пульсу > 120 або < 70
3. Олігоанурія
4. Геморагічний перитонеальний екссудат
5. Гемоліз або фібриноліз сироватки крові
6. Зниження абсолютного числа лімфоцитів < 0,7 x 10 ⁹ /л.
7. Паралітична кишкова непрохідність
8. Синдром підвищеного абдомінального тиску (СПАТ)
II. Додаткові ознаки важкості.
1. Перший по рахунку напад ГП
2. Друга половина вагітності або недавні (до 6 місяців) роди
3. Тривожний діагноз при направленні ("гострий живіт", "перитоніт")
4. Збудження, неспокій
5. Головокружіння, холодний піт
6. Гіперемія обличчя
7. Концентрація гемоглобіну > 140 г/л
8. Лейкоцитоз > 13 x 10 ⁹ /л
9. Гіперглікемія > 7 ммоль/л
10. Білірубінемія > 21 мкмоль/л (за відсутності ЖКХ).

При наявності у пацієнта мінімум 2 основних ознак, або 1 основної і 2 додаткових – вірогідність розвитку у нього важкої (3 або 4) форми ГДП складає 95% (I варіант). Якщо у пацієнта в першу добу лікування захворювання реєструється мінімум 2 основні ознаки або 1 основна і 2 додаткові, то з вірогідністю 95% відбувається прогресування гострого панкреатиту, тобто перехід з набрякової форми в деструктивну, що свідчить про неадекватність лікування (II варіант).

Як в першому, так і в другому варіантах клінічної ситуації необхідно терміново застосувати наступний "обриваючий комплекс", який впливає на основні ланки патогенезу ранньої фази ГП.

Сюди відносяться:

1. Антисекреторні препарати:
 - Октреотид (укреотид) 0,1 мг 3 рази на добу в/в або п/шк);
2. Реологічно активні препарати:
 - рефорган (стабізол) – 400 – 800 мл в/в краплинно.
3. Детоксикаційна терапія:
 - перитонеальна перфузія ;

- плазмаферез.
4. Цитокінова блокада: пентоксифілін (трентал) 20 мл на добу в/в краплинно.
 5. Ліквідація гіпоксії та гіпероксидатії:
 - озонотерапія;
 6. Антикоагулянтні препарати:
 - клексан.

Характеристика окремих складових "обриваючого комплексу"

I. Антисекреторні препарати:

Октреотид (укреотид)

Встановлено, що соматостатин виконує функції місцевого регулятора секреції гормонів. Ефекти гормональної дії соматостатина реалізуються ендокринним, екзокринним, нейрокринним та особливо паракринним шляхами. Останній шлях дії забезпечує безпосередній міжклітинний контакт між гормонпродукуючою дельта-клітиною та клітиною-мішенню, що, можливо, визначає специфічність дії соматостатину. Пригнічення виділення шлункового соку та пепсина відбувається, по крайній мірі частково, безпосередньо в парієтальних клітинах та основних клітинах залоз слизової шлунку.

Механізм дії соматостатину на функцію шлунково-кишкового тракту до теперішнього часу являється предметом досліджень. Відомо, що соматостатин стимулює утворення c-AMP in vitro (АМФ – аденозин-моно-фосфат), який грає основну роль в процесі секреції гормонів. Соматостатин перешкоджає процесу проникнення кальцію всередину секреторних клітин, що було продемонстровано в експерименті на ізольованій групі клітин підшлункової залози.

По мірі накопичення експериментального та клінічного матеріалу були виявлені та описані різноманітні види інгібуючої дії соматостатину, а саме на процеси шлунково-кишкової секреції та викиду гормонів, синтезованих в органах шлунково-кишкового тракту, а також інгібування і деяких інших функцій шлунково-кишкового тракту.

ОКТРЕОТИД (УКРЕОТИД) представляє собою синтетичний октапептид, який є похідним природнього гормону соматостатину. Маючи більшість ефектів соматостатина, він має більш виражену активність та спорідненість до соматостатинових рецепторів, а також більш тривалий, ніж у соматостатину, період дії в організмі. Це пояснюється тим, що більша частина (65%) препарату в плазмі зв'язана з білками (переважно ліпопротеїнами). Метаболічна стабільність препарату, як в плазмі, так і в тканинах, малий об'єм розподілу і низький кліренс синтетичного ОКТРЕОТИДУ (УКРЕОТИДУ) забезпечують його тривалу дію (до 10 – 12 годин) і високу біологічну активність навіть після одноразової підшкірної ін'єкції. Фармакологічний ефект ОКТРЕОТИДУ (УКРЕОТИДУ) прямо пропорційний його концентрації в плазмі і не залежить

від способу введення Доведено, що пригнічення шлункової секреції являється первинним і пов'язано з безпосередньою дією ОКРЕОТИДУ (УКРЕОТИДУ) на обкладку клітини шлунку. В зв'язку з цим імовірно існування в шлунку рецепторів соматостатину, по аналогії з наявністю H₂-рецепторів. В той же час доведено, що ОКРЕОТИД (УКРЕОТИД) викликає зниження рівню базального гастрину на 35 – 40%, а також гальмує виділення стимульованого гастрину. Припускається, що гальмування вивільнення гастрину може являтися первинним механізмом, який призводить до інгібування шлункової секреції (паракринна дія ОКРЕОТИДУ (УКРЕОТИДУ)).

Відомо, що ОКРЕОТИД (УКРЕОТИД) має інгібуючий вплив на моторику шлунку, затримуючи евакуацію і знижуючи градієнт антро-дуоденального тиску. В той же час перистальтична активність дванадцятипалої кишки при введенні цього пептиду посилюється. Зниження моторної активності відбувається внаслідок пригнічення вивільнення мотиліну, а також взаємодії зі специфічними рецепторами клітинних мембран та послідуною стимуляцією аденілатциклази.

ОКРЕОТИД (УКРЕОТИД) викликає помітне зменшення магістрального мезентеріального кровотоку, спричиняючи пряму дію на гладенькі м'язи мезентеріальних судин.

Висока ефективність ОКРЕОТИДУ (УКРЕОТИДУ) у відношенні інгібування шлункової секреції, а також його здатність зменшувати кровоплин в органах черевної порожнини послужили основою для його використання при стравохідних та гастродуоденальних кровотечах. Підвищуючи рН шлункового соку до 7,0 – 7,5, ОКРЕОТИД (УКРЕОТИД) спричиняє підсилення агрегації тромбоцитів, що сприяє спонтанному гемостазу і перешкоджає лізису тромба в дефекті судинної стінки при кровотечах.

ОКРЕОТИД (УКРЕОТИД), як і соматостатин, має виражену цитопротективну дію, яка реалізується через блокаду цитокіногенезу та продукції простагландинів.

Таким чином, ОКРЕОТИД (УКРЕОТИД):

- Пригнічує екзокринну секрецію підшлункової залози та шлунку (трипсину, хімотрипсину, амілази, ліпази, пепсину, соляної кислоти);
- Володіє цитопротективною дією по відношенню до клітин паренхіми підшлункової залози, печінки, шлунку та кишечника;
- Пригнічує секрецію гормонів та біологічно активних речовин (гастрину, вазоактивного інтестинального пептиду, глюкагону, інсуліну, холецистокініну, серотоніну, мотиліну тощо), які впливають на секрецію та моторику шлунково-кишкового тракту;
- Знижує кровотік в органах черевної порожнини та портальний тиск;
- Збільшує всмоктування води та електролітів в кишечнику.

2. *Реологічно активні препарати:*

Рефортан® та Стабізол® (Берлін-Хемі АГ) – 6% колоїдні розчини гідроксиетилкрохмалю. Являються кровозамінниками з реологічною, замісною та частково дезитоксикаційною дією. Склад та основні фізико-хімічні властивості рефортану та стабізолу наведені в таблиці 2.

Таблиця 2.

Склад та основні фізико-хімічні властивості рефортану та стабізолу

500 мл препарату містять:	Рефортан	Стабізол
Гідроксиетилкрохмалю	(ГЕК 200/0,5; 6%) 30,0 г (середнє арифметичне значення молекулярної маси М.м. = 200000, молекулярне заміщення МЗ = 0,5)	(ГЕК 450/0,7; 6%) 30,0 г (середнє арифметичне значення молекулярної маси М.м. = 450000, молекулярне заміщення МЗ = 0,7)
Натрію хлориду	4,50 г	4,50 г
води для ін'єкцій	до 500 мл	до 500 мл
Осмолярність	приблизно 500 мОсмоль/л	приблизно 300 мОсмоль/л
Колоїдно-осмотичний тиск (КОТ)	приблизно 38 мбар = приблизно 28 мм рт.ст.	приблизно 24 мбар = приблизно 18 мм рт.ст.
Значення рН	4,0-7,0	4,0-7,0

Основні позитивні властивості:

- Швидке виповнення втраченого об'єму крові за рахунок внутрішньосудинного простору розподілу (відсутність набряків при великих дозах введення)
- Стійкий волемічний ефект
- 100% об'єм, який досягається відносно введеного об'єму рідини
- Висока стабільність ізоонкотичного колоїдно-осмотичного тиску
- Реологічний ефект по дії порівнюється із введенням Трентала
- Тривалість дії більше 30 годин
- Не викликає прямого звільнення гістаміну
- Низький відсоток інцидентії анафілактоїдних реакцій і важких реакцій несумісності
- Не впливає на функції органів
- Тривалий термін зберігання

Області застосування:

Відновлення нестачі об'єму крові в судинах при станах недостатнього об'єму циркулюючої крові; профілактика і терапія гіповолемічного шоку в зв'язку з опіками, травмами, операціями: гемодилуція (наприклад, ізоволемічна гемодилуція).

3. Детоксикаційна терапія:

а) Перитонеальний діаліз (Перитонеальна перфузія)

Величезна (1,7 – 2 м²) поверхня очеревини може стати діалізуючою мембраною, через яку можуть виходити з кровотоку фактори ендогенної інтоксикації. При цьому з організму хворого видаляється надлишок продуктів білкового обміну, таких, як сечовина, креатинін, в меншій мірі індикан, амінокислоти, олігонептиди. Чим скоріше переходять ці речовини в рідину, що омиває очеревину, так званий діалізат, тим інтенсивніше поступають в загальну циркуляцію токсичні метаболіти з інтерстиційної рідини та з мембран клітин. Направлена зміна діалізату з допомогою додавання глюкози дозволяє регулювати водний баланс в організмі хворого, а підбір електролітного складу – корегувати каліємію, плавно діяти на кислотно-лужний склад крові.

Розрізняють два основних способи промивання порожнини очеревини: **проточний (безперервний) та фракційний**, коли діалізат видаляють з порожнини очеревини після більш-менш щільного врівноваження його з внутрішнім середовищем організму. Більшість вітчизняних реаніматологів надає перевагу фракційному методу, оскільки в такий ситуації менше порушується баланс між притоком та відтоком діалізату, менші втрати альбуміну в діалізат. Створюються необхідні сприятливі умови для дії антибактеріальних хіміотерапевтичних засобів, які вводяться внутрішньоочеревинно. Крім того, полегшується догляд за такими хворими за рахунок нерівномірного розподілу сеансів перитонеального діалізу (ПД) та нічних перерв між ними.

Але в останній час в деяких клініках знову отримали визнання рециркуляційні способи проточного перитонеального промивання, при яких дренажування порожнини очеревини декількома дренажами об'єднується через перфузійний контур з включенням в нього сорбційної колонки, теплообмінника та оксигенатора [Базелюк В.Ф. та інші, 1996]. Це дозволяє забезпечити високу швидкість червоночеревинної перфузії з очищенням, оксигенацією та гіпертермією, прискорюючи санацію порожнини очеревини. По суті це відновлення на новому рівні умов ПД за допомогою апарату ДІАП-90, який дозволяв підтримувати задану температуру діалізату, перебудовувати програму ПД в залежності від стану хворого з мінімальною небезпекою інфікування очеревини.

При виборі складу перитонеального діалізату слід спиратися на характер гомеостатичних розладів, що супроводжують ендогенну інтоксикацію (гіперазотемія, гіперкаліємія, гіпопротеїнемія, кислотно-лужні розлади).

Основною вимогою слід вважати близькість електролітного складу і концентрації Н-іонів до звичайного складу позаклітинної рідини, відсутність надлишкової осмотичності: осмолярність діалізату вище 450 мОсмоль/кг викликає біль. При відсутності діалізатів, які виробляються промислово (гамбросол, діаніл тощо), оптимальним можна вважати розчин № 2, запропонований М.Н.Лізанцем (1974), який містить ацетат натрію. Його склад: NaCl – 6,1 г, CH₃COONa – 3,0 г, CaCl₂ – 0,45 г, NaH₂PO₄ – 0,07 г, MgCl₂ – 0,05 г, глюкоза – 15 г на 1 літр води. Додавши до розчину № 2 калій (0,35 г KCl на 1 л діалізату), попереджаємо наростання дефіциту калію в організмі хворого, а додавання 24 г глюкози (60 мл 40% розчину на 1 літр) сприяє відтоку води з організму хворого в діалізат і регуляції водного балансу.

Інтенсивне спостереження за станом життєво важливих функцій такого пацієнта, динамікою основних електролітів та кислотно-лужним складом крові, концентрацією плазмового білка і відповідна корекція з врахунком втрат з відтікаючою рідиною дозволяє попередити виникнення гомеостатичних розладів ятрогенного походження та забезпечує успіх ПД як метода детоксикації.

До відносних протипоказів до ПД слід віднести:

- розповсюджений спайковий процес на очеревині, який утруднює введення дренажу / катетера;
- негерметизовану порожнину очеревини та витік діалізату як наслідок технічних помилок при ушиванні рани або евентрації;
- індивідуальну непереносимість ПД в зв'язку з граничною гіпопротеїнемією, гіповолемією;
- ускладнені форми ниркової недостатності, коли швидке розрешення ендогенної інтоксикації може бути досягнуте тільки з допомогою екстракорпоральних процедур (гемодіалізу, гемофільтрації).

б) Детоксикаційний плазмаферез (ДПФ) спрямований на видалення факторів ендогенної інтоксикації (ЕІ), що містяться в плазмі. Переміщення ендогенних токсичних субстанцій (ЕТС) з клітинного пула в плазму циркулюючої крові (по мірі зниження їх концентрації) в значній мірі розвантажує клітини та інтерстицій від таких субстанцій. Принципово для виконання такого варіанту гемаферезу можуть бути застосовані дві технології: центрифужна та мембранна, або фільтраційна.

За центрифужною технологією можливо виконання двох варіантів ДПФ. При *ступінчасто-поетапному або дискретному ручному методі* ДПФ виконують забір крові по 0,4 – 0,5 літрів в подвоєні стандартні мішки-контейнери "Гемокон – 500 / 300" або флакони зі стандартним стабілізатором. Після цього ці ємності центрифугують в центрифугу з хрестоподібним ротором (РС-6, ЦЛ-4000, К-70, ОС-6 тощо) при швидкості 2500 об/хв протягом 15 хвилин. Після центрифугування плазму, яка відокремилася, ручним плазмоекстрактором переводять в меншу ємність гемакону чи відсмоктують з флакону. В ємність з

еритроцитами вводять 200 мл збалансованого сольового чи білкового кровозамінника, після чого еритроцитарна маса повертається хворому. В ході одного циклу дискретного ДПФ можна видалити 200 – 350 мл цитратної плазми. Іноді для підвищення детоксикаційного ефекту еритроцити двічі відмивають – розводять ізотонічним розчином натрію хлориду і повторно центрифугують при швидкості 2500 обертів за хвилину, протягом 10 хвилин. Тривалість одного циклу до 60 хвилин, вся процедура детоксикаційного дискретного ДПФ включає 3 – 5 циклів за сеанс через те, що його чітка дія проявляється тільки тоді, коли загальний об'єм вилученої плазми складає близько 0,5 ОЦП, тобто мінімум 1,2 – 1,5 л у дорослого хворого.

Безперервний або апаратний ДПФ за центрифужною технологією проводять з використанням апаратів – сепараторів крові, як вітчизняних (АНЦ-1, ПФ-05, ПФЗ-05, ФК-35), так і зарубіжних (AS-104, Autopheresis C і CS-3000 Baxter, Cobe Spectra, PCS-2 Haemonetics, Vivacele тощо). Ці апарати дозволяють повністю вилучити плазму в кількості, необхідній для отримання терапевтичного ефекту, аж до повної заміни ОЦП: 800 – 1200 мл плазми приблизно за годину роботи апарату, підключеного до судинної системи хворого

Відокремлення плазми в дільній камері, принципово представляючій центрифугу, і реінфузія ресуспендованих еритроцитів відбувається в замкненій системі. Це виключає виникнення циркуляторних ускладнень дискретного ДПФ, дозволяє комбінувати аферезні методики гемокорекції з сорбційними.

За мембранною технологією детоксикаційний ДПФ забезпечується розділенням крові на основні компоненти шляхом фільтрації за градієнтом тиску через пристрої, які містять непроникну для клітин крові мембрану – плазмофільтри. Мембранний ДПФ може виконуватися при розміщенні плазмофільтру в перфузійному контурі з примусовою циркуляцією крові (апарати PEM 10 Escorim, Prisma Hospal) чи як дискретна операція по апаратній чи навіть безапаратній методиці. Для цього виконується ексфузія крові хворого в контейнер з стабілізатором, а далі повернення еритроцитів в ту ж саму вену після проходження крові через плазмофільтр з контейнеру, піднятого на висоту 1 м над ліжком хворого.

Підбором мембрани можна створити дільні пристрої, які дозволяють добитися розділення самої плазми на розчин альбуміну і фракцію, яка містить токсичні субстанції. Така каскадна плазмофільтрація дозволяє добитися екстракорпоральної гемокорекції з видаленням патогенних факторів ЕІ без істотного зниження рівня загального білка крові хворого.

4. Цитокінова блокада.

Основні характеристики пентоксифіліну (тренталу):

Склад та форма випуску: 1 ампула з 5 мл розчину для ін'єкцій – 100 мг; в коробці 5 шт.

Фармакологічна дія: Судинорозширююча, антиагрегантна, антиадгезивна, ангіопротективна, покращуюча мікроциркуляцію, нормалізуюча реологічні властивості крові. Пригнічуючи фосфодієстеразу, сприяє накопиченню цАМФ в формених елементах крові, клітинах гладеньких м'язів судин тощо.

Фармакодинаміка: Гальмує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, підвищує їхню гнучкість, знижує підвищену концентрацію фібриногена в плазмі та підсилює фібриноліз. Має слабку міотропну судинорозширюючу дію, а також позитивний міотропний ефект. Покращує мікроциркуляцію та постачання тканин киснем. Незначно розширює коронарні судини.

В результаті експериментальних досліджень встановлено, що пентоксифілін (трентал) пригнічує продукцію TNF (фактору некрозу пухлин). Застосування цього препарату ефективно при “гасінні медіаторного вибуху”.

Пентоксифілін (трентал) вводять повільно внутрішньовенно в дозі 100 – 300 мг на ізотонічному розчині натрію хлориду. Цей препарат максимально впливає на концентрацію цитокінів, одночасно достовірно зменшує число лімфоцитів, кількість зрілих Т-лімфоцитів (при стабільному вмісті Т-хелперів), цитотоксичних Т-лімфоцитів і вміст натуральних кілерів.

5. Ліквідація гіпоксії та гіпероксидації:

Озонотерапія

Озон активно вступає в реакції з різними біологічними об'єктами, зокрема зі структурами клітини. При парентеральному введенні основна дія озону впливає на організм опосередковано за рахунок дії озонідів – сполук озону з органічними сполуками, що містять подвійні зв'язки. Основна маса подвійних зв'язків знаходиться в ненасичених жирних кислотах, що дозволяє вважати органічним озонідом перекис ненасиченої жирної кислоти, котрий володіє неспецифічною фунгі-, бактеріо-, вірусцидною дією і справляє системний метаболічний ефект на всі тканини і клітини організму.

В зв'язку з “упаковкою” ліпідів і білків в біомембранах саме плазматичні мембрани виступають в ролі основної “мішені” біологічної дії озону на клітину.

- *Протигіпоксичний ефект* – один з найбільш потужних системних ефектів озонотерапії. Він реалізується за двома напрямками: через поліпшення кисневого транспорту і за рахунок позитивного впливу на процеси утилізації кисню. Активація транспорту кисню до тканин на фоні озонотерапії пов'язана з наростанням його парціального тиску в артеріальній та венозній крові (PaO₂), підвищенням деформабельності еритроцитів, здатних проникати в більш дрібні капіляри, і нарешті, зі зменшенням зв'язку гемоглобіну з киснем. Остання обставина пов'язана з

активацією в еритроцитах процесу гліколізу 1,2,3-дифосфогліцерату – сполуки, що підвищує віддачу гемоглобіном кисню тканинам. У механізмах протигіпоксичної дії певну роль відіграє вазодилатація, яка стосується насамперед артеріол та посткапілярних венул. Вазодилатційний ефект озону пов'язаний із виділенням ендотеліоцитами так званих ендотеліальних факторів розслаблення судин, до яких належить оксид азоту (NO). Індукування процесів утилізації кисню клітинами організму під час озонотерапії пов'язане з активацією кисень-залежних реакцій, до яких відносяться гліколіз, β -окислення жирних кислот, цикл Кребса. Із проміжних продуктів цих реакцій становлять інтерес відновлені форми нікотинаміддинуклеотиду (НАД) і нікотинаміддинуклеотиду відновленого (НАДФ), що є донорами протонів для природних антиоксидантів (глутатіону, α -токоферолу, аскорбінової кислоти), окислені форми яких неактивні. В результаті підвищується потужність антиоксидантних систем захисту [Rokitansky], одночасно оптимізується робота мітохондріальної дихальної системи, прискорюється утворення макроергічних сполук (АТФ, АМФ) [Viebahn].

- *Зменшення ступіню тканинної гіпоксії* є одним з механізмів протизапальної дії озонотерапії. До інших механізмів цього ефекту належить переривання циклу утворення простагландинів як ефektorів запалення за рахунок окислення арахідонової кислоти, відновлення нормального рН і електролітного балансу у вогнищі запалення.
 - *Озон має виражену знеболюючу дію.* При цьому зменшення інтенсивності гострого болю зумовлено безпосереднім окисненням алгопептидів, які утворюються в місці пошкодження тканини і беруть участь в передачі ноцицептивного сигналу в ЦНС. В знятті хронічних больових синдромів велика роль
 - відводиться відновленню балансу між процесами перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту, а також активації антиноцептивних медіаторних систем.
 - *Було встановлено, що в основі реакцій з боку згортувальної системи крові* лежить відновлення електричного заряду мембран формених елементів крові (еритроцитів, тромбоцитів), яке проявлялося зниженням їхньої агрегаційної здатності. Одночасно спостерігається зниження рівню фібриногену і підвищення фібринолітичної активності плазми.
 - *Імуномодулюючий ефект* озонотерапії реалізується через вплив на мембрану макрофагів і лейкоцитів з допомогою вторинних цитокінів і лімфокінів, що беруть безпосередню участь в регуляції активності клітинної і гуморальної ланок імунітету.
 - *Дезінтоксикаційний ефект* яскраво виражений і проявляється через оптимізацію функції мікросомальної системи гепатоцитів і посилення ниркової фільтрації.
- Застосування озону.*

В основному застосовуються методи загальної озонотерапії: внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину (ОФР) у кількості 200 – 400 мл при концентрації озону 3 – 6 мкг/мл, 2 процедури на добу. У випадку перитонеальної перфузії при перитоніті необхідно поєднання загальної озонотерапії із санацією черевної порожнини ОФР. В середньому перитонеальний діаліз ОФР продовжують 72 години.

Внутрішньовенні інфузії здійснюються протягом 50 – 60 хвилин з одномоментним барботуванням фізіологічного розчину, що вводиться.

6. Антикоагулянтні препарати:

Клексан являється низькомолекулярним гепарином, отриманим із стандартного гепарину методом деполімеризації в спеціальних умовах. Препарат володіє вираженою активністю по відношенню до фактору Ха. Навідміну від нефракціонованого стандартного гепарину, фраксипарин володіє вираженою анти-Ха-активністю та незначною анти-ІІа-активністю. Фраксипарин володіє антитромботичною активністю, оказуючи швидкий та тривалий ефект.

Фармакокінетика.

Максимум активності через 3 години після введення. Біодоступність – 98%. Період напіввиведення – (в/в) – 3,5 години, анти-Ха-активність (п/шк) \geq 24 годин.

Застосування.

Препарат вводять в підшкірну жирову клітковину черева. Добова доза складає 0,4 – 0,8 мл 1 раз на добу, курс лікування – 5 – 10 днів.

Взасодія.

Ефект фраксипарина посилюють непрямі антикоагулянти, саліцилати та інші нестероїдні протизапальні засоби, антиагреганти та декстрани.

Протипокази: підвищена чутливість до препарату, гострі бактеріальні ендокардити, тромбоцитопенія у пацієнтів з позитивним тестом агрегації *in vitro* в присутності фраксипарину, кровотеча або схильність до геморагій, (за виключенням коагулопатії споживання), органічне захворювання з потенціальною можливістю розвитку кровотечі, геморагічний інсульт.

Побічні ефекти: схильність до геморагій, можлива тромбоцитопенія, алергічні реакції, гематоми, некроз шкіри в місці введення препарату.

Цей комплекс був застосований нами у 47 хворих з важким ГДП, які поступили в стаціонар до 24 годин від початку захворювання (середній термін складав 17,3 годин). В результаті проведеного лікування успішний “обрив” панкреонекроза з поступовою регресією симптоматики протягом 3 – 4 тижнів наступив у 37 хворих (78,7%). Гнійні ускладнення виникли у 8 хворих (17%). Померло 4 хворих (8,5%), з них 2 від ендотоксичного шоку, 2 – в стадії гнійних ускладнень від хірургічного сепсису.

Заключення

Таким чином, оптимальні результати лікування важкого ГП можна очікувати при застосуванні запропонованої лікувальної тактики, яка обумовлена швидкою госпіталізацією пацієнтів в стаціонар, де проводиться крім традиційної діагностики ГП ще і ургентна оцінка і прогнозування важкості захворювання, а також невідкладне застосування високоспеціалізованої “обриваючої терапії”, яка ґрунтується на провідних патогенетичних ланках ранньої фази панкреатиту.

Додаток

Протоколи лікування гострого панкреатиту

Програма обстеження

Обов'язкові лабораторні методи обстеження:

- загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі
- цукор крові
- амілаза сечі
- група крові, резус-фактор
- біохімічний аналіз крові (білірубін, АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ, тимолова проба, електроліти, сечовина, білок, креатинін, азот сечовини, сечова кислота)
- білок та білкові фракції
- коагулограма
- середні молекули
- кальцій сироватки крові
- С-реактивний білок (в кількісних одиницях)
- газовий склад крові

Всі вказані вище обстеження виконуються на протязі двох годин з моменту поступлення хворого в стаціонар.

- антибіотикограма
- посів крові на стерильність
- біохімічний, бактеріологічний, цитологічний аналіз ексудату з плевральної порожнини та черевної порожнини (якщо виконувалася плевральна пункція або лапароцентез).

Обов'язкові інструментальні дослідження:

- оглядова рентгенографія органів черевної порожнини
- рентгенографія органів грудної порожнини
- УЗД органів черевної порожнини

Всі вказані вище обстеження виконуються на протязі двох годин з моменту поступлення хворого в стаціонар.

- комп'ютерна томографія органів черевної порожнини (рання КТ на протязі 72 годин при тяжкому гострому панкреатиті, підозрі на інфікований некроз, псевдокісту або абсцес підшлункової залози, визначення об'єму стерильних некрозів)
- лапароцентез, лапароскопія, плевральна пункція – по показанням

Додаткові лабораторні методи обстеження:

- ЛДГ
- імунограма (включаючи визначення ІЛ-1, 2, 6, 8, 10 та TNF- α)
- прокальцитонін
- малоновий диальдегід
- церулоплазмін, α 1-антитрипсин, поліморфноядерна еластаза, фосфоліпаза A₂ I типу

- амілаза, ліпаза крові

Додаткові інструментальні обстеження:

- ФГДС
- комп'ютерна томографія з контрастним підсиленням
- спіральна КТ з болюсним контрастним підсиленням
- РПХГ
- тонкоголкова аспіраційна біопсія з бактеріологічним дослідженням аспірату

Обов'язкові критерії оцінки ступеню важкості хворих з гострим панкреатитом:

- APACHE II
- Ransow
- Glasgow
- Оцінка поліорганної недостатності згідно MOF
- На основі даних КТ – критерії Balthazar з доповненням Bradley

Обов'язково: консультація реаніматолога при поступленні; госпіталізація хворих з тяжким гострим панкреатитом у відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Характеристика лікувальних заходів

Хворі з набряковим панкреатитом лікуються консервативно (за виключенням біліарного панкреатиту, при якому проводиться оперативне втручання на жовчних шляхах без будь-яких маніпуляцій на залозі).

Консервативна терапія гострого набрякового панкреатиту:

1. Анальгетики (переважно ненаркотичні, в деяких випадках – трамал, трамадол, морадол)
2. Спазмолітики (но-шпа, папаверин, бускопан, галідор)
3. М-холіноблокатори (атропін, платифілін, гастроцепін)
4. Інфузійна терапія (колоїди, кристалоїди), об'єм якої визначається клінічною ситуацією
5. Антиоксиданти (аскорбінова кислота, церулоплазмін, токоферол)
6. При гастрогенних панкреатитах – H₂-блокатори, антациди, сукральфат.

Тривалість стаціонарного лікування – 3 – 7 діб

Вимоги до результатів лікування: зняття болювого синдрому, відсутність змін в показниках крові, які свідчать про наявність активного запального процесу, нормалізація температури тіла.

Особливості лікування біліарного панкреатиту (набрякової форми):

1. Холецистектомія на протязі 24 годин з моменту поступлення хворого в клініку.
2. Зовнішнє дренивання холедоха показано тільки при наявності вираженої жовчної гіпертензії, холедохолітазу, гнійного холангіту.

3. Базисна терапія відповідає вищевказаній, з включенням в комплекс лікування гепатопротекторів, антибіотиків (перевага надається фторхінолонам, цефалоспоринам III покоління).

Тривалість стаціонарного лікування – 5 – 14 діб

Вимоги до результатів лікування: зняття болювого синдрому, відсутність змін в показниках крові, які свідчать про наявність активного запального процесу, нормалізація температури тіла, усунення порушень холекінезу і активного запалення в біліарному тракті.

Хворі з деструктивним панкреатитом мають отримувати консервативну терапію, оперативне лікування показано лише при розвитку гнійних ускладнень.

Консервативна терапія деструктивного панкреатиту:

1. Стадія токсемії та поліорганної недостатності:

Базисна терапія – має бути розпочата відразу після встановлення діагнозу “важкий панкреатит” (протягом двох годин з моменту поступлення).

1. Блокатори секреції підшлункової залози:

- Соматостатин (Сандостатин ® (NOVARTIS) 0,1 мг 3 рази на добу п/шкірно 5 – 7 днів);
- Кальцитонін (Мікальцик ® (NOVARTIS) 300 МО на добу в/в протягом 6 днів);
- Даларгін 10 мг в/в крапельно, далі по 4 мг 3 рази на добу в/м.

Призначати блокатори панкреатичної секреції доцільно тільки в перші 5 – 7 діб розвитку захворювання, а препарати соматостатину – повторно при розвитку арозивних кровотеч і нориць (панкреатичних, кишкових).

2. Цитокінова блокада

- пентоксифілін 20 мл на добу в/в краплинно – 5 – 7 діб.

3. Антиоксиданти:

- Аскорбінова кислота 5% - 10 – 20 мл протягом 5 діб;
- α-токоферол 2 мл на добу протягом 5 діб;
- Церулоплазмін 100 мг на добу 5 – 7 діб (як стимулятор кровотворення може застосовуватися при анемії у хворих з гнійно-некротичними ускладненнями)
- Фіноптин 5 – 10 мг на добу в/в повільно протягом 3 – 5 діб.

4. Анальгетики:

- Ненаркотичні: баралгін, кетанов;
- Наркотичні, за виключенням морфіну;
- Перидуральна анестезія.

5. Спазмолітики: но-шпа, папаверин, бускопан, галідор.

6. М-холіноблокатори: атропін, платифілін, гастроцепін.

7. Стимулятори моторики кишечника:

- убретид 0,5 мг, повторне введення не раніше, як через 24 години (бензогексоній 2,5% - 0,5 мл 2 рази на добу);
- перидуральна анестезія.

8. Профілактика транслокації кишкової мікрофлори:

- Детоксикація (внутрішньокишковий лаваж, ентеросорбція);
- Корекція метаболічних порушень і відновлення бар'єрної функції кишечника (глутамін, аргинін, МСТ, антиоксиданти).
- Імунокорекція ($\omega 3$, $\omega 6$ -поліненасичені жирні кислоти, "Теком", аргинін, глутамін);
- Раннє ентеральне харчування (встановлення зонда в початковий відділ тонкої кишки інтраопераційно (якщо хворий оперований) або ендоскопічно);
- Селективна деконтамінація кишечника (поліміксин, норфлуксацин, амфотерицин В).

9. *Інфузійна терапія* (об'єм залежить від клінічної ситуації, перевага надається колоїдам перед ізотонічними розчинами кристалоїдів).

10. Антибіотикотерапія:

- Карбапенеми (меропенем 500 – 1000 мг в/в крапельно 1 раз на добу; Тіенам 500 мг 3 – 4 рази на добу в/в крапельно);
- Фторхінолони (ципрофлоксацин 500 – 750 мг 2 рази на добу, офлоксацин (таривід) 400 – 800 мг 2 рази на добу в/в крапельно, пефлоксацин (абактал) 400 мг 2 рази на добу в/в крапельно на 5% розчині глюкози);
- Цефалоспорины III – IV покоління (цефтріаксон 1 – 2 грами 1 – 2 рази на добу, цефобід 1 – 2 грами 3 рази на добу, цефатаксим 1 – 3 грами 4 рази на добу, цефтізоксим 0,5 – 4 грами в 2 – 4 ін'єкції);
- Синтетичні пеніциліни (піперацилін 2 – 6 грам 4 рази на добу, мезлоцилін 2 – 6 грам 4 рази на добу).

Всі антибіотики (за виключенням карбоненемів) необхідно комбінувати з антианаеробними препаратами (метроджіл 100 мг 3 рази на добу в/в крапельно).

Курс антибіотикотерапії не менше 14 днів, завжди доповнюється антимікотичною терапією (кетоконазол (нізорал) 200 мг на добу, флуконазол (дифлюкан) 50 – 400 мг на добу).

11. *Профілактика ерозивно-виразкових уражень ШКТ* (H_2 -блокатори, антациди, інгібітори протонної помпи, сукральфат).

12. *Корекція гіперліпідемії* (ліпостабіл 10 – 20 мл на добу в/в).

13. *Парентеральне харчування* (при необхідності).

14. *Інгібітори протеаз* (контрикал, трасилол, гордокс) – застосовуються лише при ДВЗ-синдромі.

15. Гепатопротектори.

При наявності ураження органів-мішеней (респіраторний дистрес-синдром, гостра ниркова, печінкова недостатність – посиндромна терапія).

2. Стадія панкреатичного інфільтрату:

Базисна терапія +

1. Антибіотикотерапія (антибіотики вибору вказані вище).
2. Антациди, сукральфат, H_2 -блокатори.

3. Імуномодуюча терапія.

4. Анальгетики, спазмолітики, антимиететики.

5. Інфузійна терапія (при необхідності).

6. Парентеральне харчування (при необхідності).

3. Стадія гнійно-некротичних ускладнень:

• Оперативне лікування.

• Консервативна терапія (в післяопераційному періоді):

- Антибіотикотерапія;

- Імуномодуюча терапія;

- Гіпераліментация (ентеральне харчування в комбінатії, при необхідності, з парентеральним).

Показання до раннього оперативного лікування хворих з деструктивним панкреатитом:

1. Прогресування біліарного панкреатиту (операція виконується на протязі 24 годин).

2. Прогресуюча поліорганна недостатність, яка не піддається адекватній інтенсивній терапії протягом 48 – 72 годин.

3. Гострий травматичний панкреатит (при "свіжому" розриві залози – резекція дистального відділу залози, при панкреонекрозі, який розвинувся – панкреатикостомія з наступним панкреатокишечним анастомозом або оклюзією частини органу).

Ферментативний перитоніт не служить показом до оперативного лікування, евакуацію рідини необхідно виконувати шляхом лапароскопії або лапароцентезу з наступним дрениванням черевної порожнини.

Розвиток гнійних ускладнень (інфікований некроз, абсцес підшлункової залози) являється показанням до оперативного лікування.

Операція виконується на 15 – 21 добу від початку захворювання.

При панкреатичному абсцесі (гній з мінімальною кількістю некротів) виконується:

1. Розкриття абсцесу з закритим дрениванням.

2. Різноманітні види ендоскопічних і малоінвазивних дренируючих операцій.

При інфікованих некрозах виконується:

1. Панкреатонексеквестректомія з закритим дрениванням.

2. Панкреатонексеквестректомія з пролонгованою іригацією.

3. Панкреатонексеквестректомія з лапаростомією.

4. Програмована релапаротомія.

5. Різноманітні види резекції залози (дуже рідко).

При необхідності дані втручання супроводжуються оперативними втручаннями на жовчних шляхах, спленектомією.

Особливості лікування біліарного панкреатиту (некротична форма):

1. Базисна терапія відповідає описаній вище.
2. Покази до РПХГ + ПСТ:
 - Вклинений камінь дистального відділу холедоха.
 - Виражений холестаза.
 - Критерій Ренсона більше 4 при поступленні.

Рання холецистектомія не дає ніяких переваг, операція повинна виконуватися по мірі затихання симптомів гострого панкреатиту.

Тривалість стаціонарного лікування: індивідуальна, залежно від характеру перебігу хвороби, наявності ускладнень.

Вимоги до результатів лікування: задовільний загальний стан, відсутність змін в показниках крові, які свідчать про наявність активного запального процесу, нормалізація показників, які характеризують функції печінки, нирок, зовнішнього дихання, можлива псевдокіста, яка формується, інфільтрат в стадії розсмоктування при відсутності ознак високої активності запального процесу.

Навчальне видання
Пацкань Богдан Михайлович
Фятула Юрій Михайлович
Росул Мирослав Васильович

**ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПРОГРЕСУВАННЯ ДЕСТРУКТИВНОГО
ПРОЦЕСУ НА РАННІХ СТАДІЯХ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ**

Методичні рекомендації

Підписано до друку 22.12.2013 р. Формат 60x90/16
Папір друкарський. Друк офсетний.
Умовн. друк. арк. 1,09
Наклад 100 прим.

Розтиражовано з готових оригінал-макетів
ПП Данило С.І.
м. Ужгород, пл. Ш.Петефі, 34/1
Тел.: 61-23-51