



**В. П. Андрющенко,
Д. В. Андрющенко, В. В. Куновський,
В. А. Магльований**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Ефективність оригінальних способів використання медикаментів і раннього ентерального харчування в комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит

Вступ. Гострий панкреатит (ГП) – одне з найбільш складних, прогностично малосприятливих і часто життєво небезпечних гострих захворювань органів черевної порожнини [3, 10, 12].

Проблема лікування хворих на ГП екстраполяється не тільки на суто медичні аспекти, а й на не менш важливий соціально-економічний контекст із огляду на домінування серед пацієнтів осіб працездатного віку, тривале перебування на лікарняному ліжку, значні витрати на медикаментозне лікування, а навіть у разі одужання – втрату працездатності, часто з подальшою інвалідизацією [2, 11].

Незважаючи на впровадження новітніх схем консервативного лікування, вдосконалення традиційних і застосування сучасних високотехнологічних мінімально інвазивних операційних методик, вибір оптимальних лікувальних підходів не перестає бути предметом дискусій [1, 13, 14].

Тому поряд із реалізацією адекватної хірургічної тактики застосування методик неінтервенційного компонента лікувальної програми з метою корекції чинників появи та наростання тяжкості як хвороби, так і її ускладнень набуває щораз більшого значення.

Мета дослідження. З'ясувати ефективність оригінальних способів використання медикаментів та раннього ентерального харчування в комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит.

Матеріали й методи дослідження. Обстежено 329 хворих на ГП (127 жінок, 202 чоловіки віком від $28,0 \pm 1,4,3$ до $53,0 \pm 7,2$ року). Усі пацієнти проходили стаціонарне лікування у міському спеціалізованому панкреатологічному центрі на базі кафедри загальної хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Для виконання кожного фрагмента дослідження формували по дві вибір-

кові групи пацієнтів – основну (41 жінка, 111 чоловіків віком від $34,0 \pm 3,7$ до $51,0 \pm 6,8$ року), стосовно якої реалізовувався комплекс опрацьованих методик медикаментозного лікування, і порівняльну (86 жінок, 91 чоловік віком від $27,0 \pm 9,8$ до $52,0 \pm 6,1$ року) – з традиційними лікувальними підходами. Пацієнти обох груп були зіставлюваними за гендерними та віковими характеристиками і тяжкістю клінічного перебігу хвороби. Для діагностики ГП використано клінічні, лабораторні, біохімічні, а також додаткові радіологічні (рентгенологічні, ультрасонографічні, комп'ютерно-томографічні) методи досліджень (Наказ МОЗ України від 2 квітня 2010 року № 297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія»). Отримані результати опрацьовано методами варіаційної статистики із застосуванням критеріїв Стьюдента і χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення. Оскільки неінтервенційне лікування ГП є досить різновекторним, удосконалено низку існуючих і створено нові оригінальні методики медикаментозної терапії й оцінено їх ефективність.

Одним із вагомих патогенетичних чинників появи та наростання тяжкості хвороби є активізація зовнішньосекреторної функції підшлункової залози з гіперферментемією. Тому опрацьовано оригінальні способи пригнічення секреції як підшлункової залози, так і шлунка. Теоретичні передумови ґрунтувались на врахуванні особливостей нейрогуморальної регуляції секреції цих органів. За суттєвого зниження кислотності шлункового соку зменшується вміст у крові гормону гастрину, який виділяють G-клітини антрального відділу шлунка і який стимулює синтез інтестинальних гормонів початкових відділів тонкої кишки, зокрема холецистокінін-панкреозиміну, що

регулює функціональну активність зовнішньосекреторної діяльності підшлункової залози з її ферментною гіперсекрецією. Тобто застосування ефективних кислотознижувальних лікарських засобів мало б опосередковано сприяти пролонгованому пригніченню секреторної функції залози, забезпечуючи її функціональний спокій.

Із огляду на це, опрацьовано методики антисекреторного лікування вибіркового контингенту 73 хворих (38 жінок, 35 чоловіків віком від $34,0 \pm 2,4$ до $47,0 \pm 11,2$ року), поділених на дві групи. Основну сформували зі 46 пацієнтів, антисекреторне лікування яким виконували згідно з опрацьованим «Способом лікування гострого панкреатиту із застосуванням інгібіторів протонної помпи» [8] на основі використання інгібітора протонної помпи (ППП) пантопризолу (40,0 мг на добу внутрішньовенно на 400,0 мл 0,9% розчину NaCl упродовж 5–7 днів), або з наступним, відповідно до оригінального «Способу ступінчастої терапії із застосуванням інгібіторів протонної помпи при лікуванні гострого панкреатиту» [9], переходом на пероральне вживання таблетованої форми препарату (1 таблетка пантопризолу 40,0 мг 1 раз на добу, загальна тривалість лікування до 14 днів). До порівняльної групи увійшли 27 осіб, яким з метою пригнічення секреторної функції підшлункової залози застосовували синтетичний аналог гормону соматостатину – октреотид. Препарат вводили підшкірно дозою 100,0 мкг тричі на добу впродовж 5 днів, а в разі тяжкого перебігу хвороби дозу збільшували до 1200,0 мкг/добу, вводили внутрішньовенно).

Аналіз динаміки вмісту амілази в сечі як показника ефективності інгібіції гіперферментної активності на 1-шу, 3-тю і 5-ту добу показав, що на момент шпиталізації значення амілазури було майже однаковим у обох групах обстежених – відповідно $880,4 \pm 20,2$ од. і $910,4 \pm 18,4$ од. ($p > 0,05$) за референтного значення 470,0 од. У разі використання ППП, на відміну від групи, де з метою пригнічення секреції застосовували синтетичний аналог соматостатину – октреотид, спостерігалася статистично значиме зменшення показника ферменту вже на 3-тю добу – до $612,2 \pm 12,2$ од. ($p < 0,05$) з остаточною його нормалізацією на 5-ту добу – $430 \pm 20,4$ од. ($p > 0,05$).

Ефективність впливу опрацьованої схеми антисекреторного лікування на органічні ураження верхніх відділів шлунково-кишкового каналу (ШКК), що часто виникають у хворих на ГП, досліджували у 62 пацієнтів, яким на діагностичному етапі проводили езофагогастроуденофіброскопію (ЕГДФС) з виявленням запально-дегенеративних і ерозивно-виразкових уражень стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки. У 46 пацієнтів (76,0 %) констатовано наявність еритематозної і геморагічно-ерозивної гастродуоденопатії, а в окремих спостереженнях (у випадку тяжкого ГП) – гострих ерозій і виразок шлунка та дванадцятипалої кишки.

У 47 хворих із позитивним перебігом хвороби внаслідок лікування на 8–12-ту добу була виконана по-

вторна ЕГДФС. У цьому випадку констатовано позитивну динаміку органічних змін верхніх відділів ШКК у всіх обстежених. Зокрема, у чотирьох із шести пацієнтів із гострими виразками шлунка і дванадцятипалої кишки спостерігалася тенденція до загоєння зі зменшенням розмірів дефекту слизової, у двох формувався ніжний рубець. У інших дослідженнях у разі повторної ЕГДФС ерозивні зміни слизової не візуалізувалися.

Кислотознижувальний ефект ППП окрім впливу на інгібіцію ферментів залози сприяв відновленню структури стінки верхніх відділів ШКК з нівелюванням ерозивно-виразкових змін у шлунку і дванадцятипалій кишці, а отже, запропоновані схеми лікування давали змогу досягати подвійного лікувального ефекту, застосовуючи один лікарський засіб.

Оскільки набряково-ексудативні ураження тканин підшлункової залози та заочеревинної клітковини, що виникають у випадку ГП, є субстратом імовірного інфікування, вивчено можливості їх медикаментозної елімінації у 64 пацієнтів (28 жінок, 36 чоловіків віком від $47,0 \pm 4,3$ до $56,0 \pm 7,1$ року), поділених на дві групи. Основну групу сформували із 38 осіб, комплекс лікування у яких доповнювали діосмін-гесперидинвісними препаратами групи флавоноїдів – нормовеном (по 4 таблетки на добу впродовж тижня), згідно з опрацьованим «Способом лікування гострого набрякового/інтерстиціального панкреатиту» [6]. До групи порівняння увійшли 26 хворих, яким проводили загальноприйняте медикаментозне лікування.

Аналіз динаміки набряково-ексудативних змін клітковини парапанкреатичного заочеревинного простору згідно з результатами ультрасонографії під час вимірювання у двох площинах (верхньо-нижній і передньо-задній) показав, що в основній групі хворих, на відміну від групи порівняння, на третю добу лікування відбувалося статистично значиме зменшення як верхньо-нижніх – $118,2 \pm 3,2$ мм проти $84,3 \pm 2,8$ мм ($p < 0,05$), так і передньо-задніх – $83,4 \pm 2,2$ мм проти $56,4 \pm 1,8$ мм ($p < 0,05$) розмірів парапанкреатичних набряків із достовірною тенденцією до подальшої нормалізації в наступні дні. Окрім цього, у більшості пацієнтів основної групи (32; 84,0 %) зберігалася асептичність запалення як підшлункової залози, так і заочеревинної клітковини з кінцевим позитивним результатом консервативного лікування. Тільки у 6 хворих (16,0 %) виник інфікований панкреонекроз і гнійно-некротичний парапанкреатит/параколіт ($\chi^2 = 4,289$; $p = 0,038$). У групі порівняння асептичність запального процесу зберігалась лише в 15 клінічних спостереженнях (58,0 %), а приєднання інфекційного чинника констатовано в 11 осіб (42,0 %) – $\chi^2 = 0,6923$; $p = 0,4$, тобто не мало статистично значимої різниці.

Позаяк клінічний перебіг ГП супроводжується досить інтенсивним і сталим больовим синдромом (БС), який, окрім негативного впливу на суб'єктивний стан пацієнта, є істотним чинником наростання тяжкості патологічного процесу внаслідок активізації симпатико-адреналової системи та щораз більше вираженої

вазоконстрикції, опрацьовано методики нівелювання БС без застосування лікарських засобів групи опіатів. Ефективність анальгезивного ефекту оцінювали непрямым вимірюванням за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ). Як біохімічний критерій використовували показник вмісту стресового гормону кортизолу в крові, який визначали електрохімічно-несцентним методом за допомогою приладу Cobas (Швейцарія). У цей сегмент дослідження включено вибірку сукупність 62 хворих на ГП (22 жінки, 40 чоловіків віком від $37,0 \pm 4,4$ до $54,0 \pm 6,2$ року).

Пацієнтів поділено на дві зіставлені групи. До основної віднесено 39 осіб, знеболення у яких проводили за принципом мультимодальної анальгезії з використанням анальгетика центральної дії – нефопаму гідрохлориду дозою 20,0 мг двічі на добу дом'язово, або в разі інтенсивного болювого синдрому по 20,0 мг дом'язово через кожні 4 год. впродовж першої доби в поєднанні з препаратом групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗП) – диклофенаком (75,0 мг один раз на добу дом'язово впродовж 5 днів) [5]. Друга група, порівняльна, об'єднувала 23 хворих, знеболення у яких здійснювали з використанням традиційних анальгетиків (диклофенак 75,0 мг один раз на добу дом'язово впродовж 5 днів) і спазмолітиків (м-холінолітиків 20,0 мг на 400,0 мл 0,9% розчину NaCl внутрішньовенно крапельно та одномоментно 20,0 мг дом'язово). Застосування запропонованої методики дало змогу досягти позитивного знеболювального ефекту за показниками ВАШ-шкали впродовж першої доби у 32 пацієнтів основної групи (84,0%), тоді як подібний ефект у групі порівняння виявлявся лише у 14 хворих (61,0%); $p < 0,05$. Показник вмісту кортизолу в крові в основній групі знижувався на третю добу від $1041,0 \pm 12,0$ нмоль/л до $685,0 \pm 24,0$ нмоль/л ($p < 0,05$), тоді як у групі порівняння подібної динаміки не спостерігали – відповідно $997,0 \pm 18,0$ і $786,0 \pm 21,0$ нмоль/л ($p > 0,05$).

Відповідно до «Способу фармакотерапії болювого синдрому при гострому панкреатиті» [7], застосовували НПЗП із сучасним спазмолітиком комбінованої дії флороглюцинол + симетикон у пероральній формі (по 2 капсули тричі на добу впродовж трьох днів). Оцінка ефективності цього методу лікування БС, яку здійснено у вибірковій групі з 48 пацієнтів, засвідчила зменшення інтенсивності болю за ВАШ-шкалою від $19,0 \pm 1,2$ до $6,0 \pm 1,2$ бала ($p < 0,05$) упродовж трьох діб, тоді як традиційне знеболення істотної динаміки ліквідації БС не спостерігали – від $18,0 \pm 1,4$ до $12,0 \pm 1,2$ бала ($p > 0,05$). Ця методика повною мірою відповідає сучасному принципу Fast-track-хірургії (хірургії «швидкого шляху»), оскільки мінімізувала інвазивність процедур і, тим самим, стресову ситуацію для хворих.

Використання антибактерійних засобів, зокрема антибіотиків, є важливим, однак суперечливим сегментом програми лікування ГП. Із огляду на це, опрацьовано принцип застосування антибактерійних лікарських засобів у режимі превентивної антибіотикотерапії за наявності панкреонекрозу з метою

запобігти вірогідному приєднанню інфекційного чинника до первинно асептичного запалення підшлункової залози. Аналіз чутливості культивованої аеробної мікрофлори до сучасних антибіотиків на підставі власних бактеріологічних досліджень (БД) показав [1], що вона виявляла високу (87,0%) антибіотико-чутливість до карбапенемів, цефалоспоринів III-IV покоління (68,0%) та фторхінолонів II-III покоління (62,0%), а анаеробні неклостридіальні бактерії – до карбапенемів, захищених пеніцилінів, цефалоспоринів III-IV покоління та кліндаміцину (від 91,0 до 97,0%). Тому превентивну антибіотикотерапію реалізовували у вигляді як моно-, з використанням карбапенемів або захищених пеніцилінів, так і комбінованого лікування із застосуванням цефалоспоринів/фторхінолонів та метронідазолу згідно з загальноприйнятими схемами дозування та кратності введення.

Аналіз результатів застосування антибіотиків у зазначеному режимі засвідчив, що трансформація первинно асептичного панкреонекрозу у гнійно-некротичний панкреатит/парапанкреатит, унаслідок виникнення панкреатичної інфекції, відбулася у 105 (32,0%) клінічних випадках. За результатами БД матеріалу приєднання інфекційного чинника визначалося у 29,0% досліджень, причому в разі комбінованої і монотерапії – відповідно у 12,0 і 17,0% спостережень. Результати повторних БД засвідчили, що превентивна антибіотикотерапія призводила до виникнення полірезистентності панкреатичної інфекції до антибіотиків, застосовуваних на доопераційному етапі. Так, полірезистентність аеробних бактерій до двох лікарських засобів виявляли у 46,0%, до трьох-чотирьох – у 24,0%, до п'яти-шести – у 19,0% спостережень. Полірезистентність анаеробних мікроорганізмів до двох лікарських засобів фіксували у 43,0%, до трьох-чотирьох – у 27,0%, до п'яти-шести – у 18,0%, семи та більше – у 12,0% клінічних випадків. Тому антибіотикотерапія у післяопераційному періоді передбачала заміну лікарських засобів і схем їх призначення на підставі визначення чутливості бактерій до конкретних лікарських засобів, тобто в режимі етіотропного лікування.

Раннє ентеральне харчування (РЕХ) є вагомим чинником програми лікування ГП. Удосконалено методики його проведення та оцінено ефективність у 82 хворих (31 жінка, 51 чоловік віком від $43,0 \pm 4,3$ до $55,0 \pm 5,1$ року) з помірно тяжким – у 28 (34,0%) і тяжким – у 54 (66,0%) обстежених клінічним перебігом ГП. Хворих поділено на дві групи – основну та порівняльну. Основну сформували з 58 пацієнтів, у комплексі лікування яких реалізовували РЕХ. Друга, порівняльна, об'єднувала 24 осіб, лікувальна програма у яких не передбачала проведення РЕХ. Оскільки пероральне вживання їжі призводить до стимуляції шлункової секреції зі зростанням титру соляної кислоти, у початковий відділ тонкої кишки вставляли зонд езофагогастроуденофіброскопічно або формуванням єюностомі за О. Вітцелем під час виконання операційного втручання.

Харчування реалізовували відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з парентерального й ентерального харчування (ESPEN, 2009) згідно з опрацьованим складом і послідовністю використання компонентів, що передбачало інтралюмінарну крапельну інфузію 0,9% розчину NaCl та гіпертонічного розчину, введення нутритивних сумішей зі збалансованим калоражем за перших ознак відновлення перистальтики, а також пробіотика *Saccharomyces boulardii* (I-745) для нормалізації облігатної мікрофлори. З метою підвищення ефективності РЕХ застосовували також «Спосіб корекції метаболічних порушень у післяопераційному періоді у пацієнтів із гнійно-запальними ураженнями органів панкреато-біліарної зони» [4] на основі застосування медикаментозного лікарського засобу – коректора метаболізму – цитруліну малату (череззондове введення по 1 пакетику двічі на добу, тривалістю до 10 днів).

Аналіз динаміки клінічних проявів порушення моторно-евакуаторних функцій кишки показав, що у пацієнтів із ентеральним харчуванням диспептичні порушення повністю зникали на третю добу, припинялося здуття живота і з'являлася перистальтика. Натомість у групі порівняння ці явища повністю не нівелювалися. У випадку застосування РЕХ показник вмісту білка в плазмі крові в основній групі істотно зростає на сьому добу ($67,0 \pm 3,1$ г/л), а у осіб порівняльної групи білок у цей період достовірно не збільшувався ($51,0 \pm 4,2$ г/л; $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз патоморфологічних змін слизової оболонки початкового відділу тонкої кишки за результатами патогістологічних досліджень – препаратів-біоптатів під час виконання динамічної ЕГДФС у 28 пацієнтів, з них у 17 лікованих з РЕХ, та в 11 без нутритивної підтримки, спонукає зробити висновок, що після РЕХ за запропонованою схемою кількість пацієнтів із проявами мікроструктурних змін стінки як за окремими ознаками, так і загалом, істотно зменшувалася. В основній групі достовірно знижувалася частота некротизованих ворсинок слизової з 16 (94,0 %) до 5 (29,0 %) ($\chi^2 = 12,454$; $p = 0,004$). У групі порівняння такої динаміки не виявлено – з 9 (82,0 %) до 7 (64,0 %) випадків, ($\chi^2 = 0,229$; $p > 0,05$). Якщо у випадку

реалізації РЕХ кількість спостережень із відшаруванням базальної/апикальної мембрани зменшувалася з 15 (88,0 %) до 6 (35,0 %), ($\chi^2 = 7,971$; $p = 0,004$), то в групі порівняння такої закономірності не виявлено – відповідно в 10 (91,0 %) і 7 (64,0 %) випадках ($\chi^2 = 1,035$; $p > 0,05$). Це стосувалося і динаміки нівелювання ерозивних змін слизової оболонки – відповідно 13 (76,0 %) проти 5 (29,0 %), ($\chi^2 = 5,785$; $p = 0,01$) і 7 (64,0 %) проти 6 (55,0 %), ($\chi^2 = 0,188$; $p > 0,05$).

Субопераційна оцінка змін осередку гнійно-некротичного запалення підшлункової залози і тканин заочеревинного простору під час виконання етапних хірургічних санацій релапаротоміями (РЛТ) показала, що в разі проведення РЕХ відбувалося більш раннє «очищення» гнійно-некротичних ділянок від девіталізованих тканин, запального ексудату і гною з проявами репаративних процесів у вигляді формування грануляційної тканини. Натомість у порівняльній групі в разі повторних РЛТ в ті ж самі терміни подібної позитивної динаміки не спостерігалось.

Незважаючи на те що хірургічний епізод є основним і зазвичай визначальним компонентом лікування ГП, медикаментозне лікування відіграє важливу роль у досягненні позитивних результатів [3, 11, 14]. Тому кардинальна доктрина неінтервенційного лікування ГП має полягати у застосуванні лікарських засобів, призначених розірвати патогенетичний ланцюг виникнення й наростання тяжкості хвороби [1, 12, 13]. Запропоновані нові й удосконалені існуючі лікувальні методики значною мірою сприяють розв'язанню проблеми.

Висновки. Оригінальні способи медикаментозного лікування в разі ГП, зокрема, мультимодальної анальгезії, антисекреторного лікування, нівелювання набряково-ексудативних уражень тканин залози та заочеревинної клітковини, превентивної й етіотропної антибіотикотерапії і раннього ентерального харчування, впливаючи на механізми виникнення хвороби, істотно підвищують ефективність лікування. Із огляду на позитивний клінічний ефект і доступність, доцільно опанувати запропоновані методики в роботі лікувальних закладів практичної охорони здоров'я.

Список літератури

1. Андрущенко ВП, Андрущенко ДВ, Магльований ВА. Хірургічна тактика при гострому ускладненому панкреатиті на основі врахування характеристик інфекційного чинника. *Клінічна хірургія*. 2018;6:7–9 (Andryushchenko VP, Andryushchenko DV, Mahlovany VA. Surgical tactics for acute complicated pancreatitis on the basis of taking into account the characteristics of the infectious factor. *Clinical Surgery*. 2018; 6: 7-9). (Ukrainian).
2. Кузенко РТ, Шевчук ІМ. Антибактеріальна профілактика в комплексному лікуванні гострого панкреатиту у хворих похилого та старечого віку. *Шпитальна хірургія*. 2015;2:119–120 (Kuzenko RT, Shevchuk IM. Antibacterial prophylaxis in the complex treatment of acute pancreatitis in patients of the elderly and old age. *Hospital Surgery*. 2015;2:119-120). (Ukrainian).
3. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту: метод. рекомендації. Фоміна ПД, ред. Київ; 2012. 80 с. (Improved algorithms for diagnosis and treatment of acute pancreatitis: methodical recommendations. Fomina PD, editor. Kyiv; 2012. 80 p.). (Ukrainian).
4. Андрущенко ДВ, Куновський ВВ, Магльований ВА, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб корекції метаболічних порушень в післяопераційному періоді у пацієнтів з гнійно-запальними ураженнями органів панкреато-біліарної зони. Патент України № 61614. 2003 Верес

- 11 (Andryushchenko DV, Kunovsky VV, Mahlovany VA, inventors; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, patent holder. Method of Correction of Metabolic Disorders in the Postoperative Period in Patients with Purulent-Inflammatory Lesions of the Organs of the Pancreatic-Biliary Zone. Patent N 61614. Sep 11, 2003). (Ukrainian).
5. Куновський ВВ, Андрющенко ВП, Андрющенко ДВ, Фус ЮО, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб до- та післяопераційного знеболення хворих з гострим панкреатитом. Патент України № 44812. 2009 Верес 19. (Kunovsky VV, Andryushchenko VP, Andryushchenko DV, Fus YuO, inventors; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, patent holder. Method of Pre- and Postoperative Analgesia in Patients with Acute Pancreatitis. Patent N 44812. Sep 19, 2009) (Ukrainian).
 6. Андрющенко ДВ, Андрющенко ВП, Кушнірчук МІ, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб лікування гострого набрякового/інтерстиціального панкреатиту; Патент України № 85305. 2013 Верес 21 (Andryushchenko DV, Andryushchenko VP, Kushnirchuk MI, inventors; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, patent holder. Method of Treating the Acute Edematous/Interstitial Pancreatitis; Patent N 85305. Sep 21, 2013). (Ukrainian).
 7. Андрющенко ВП, Куновський ВВ, Андрющенко ДВ, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб фармакотерапії больового синдрому при гострому панкреатиті. Патент України № 102079. 2015 Жовт. 12 (Andryushchenko VP, Kunovsky VV, Andryushchenko DV, inventors; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, patent holder. Method of Pharmacotherapy of Pain Syndrome in Acute Pancreatitis. Patent N 102079. Oct 12, 2015). (Ukrainian).
 8. Андрющенко ВП, Андрющенко ДВ, Кушнірчук МІ, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб лікування гострого панкреатиту із застосуванням інгібіторів протонної помпи. Патент України № 102927. 2015 Лист 25 (Andryushchenko VP, Andryushchenko DV, Kushnirchuk MI, inventors; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, patent holder. Method of Treating the Acute Pancreatitis Using Proton Pump Inhibitors. Patent of Ukraine N 102927. Nov 25, 2015). (Ukrainian).
 9. Андрющенко ВП, Андрющенко ДВ, Кушнірчук МІ, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб ступінчастої терапії із застосуванням інгібіторів протонної помпи при лікуванні гострого панкреатиту. Патент України № 102926. 2015 Лист 25 (Andryushchenko VP, Andryushchenko DV, Kushnirchuk MI, inventors; Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, patent holder. Method of Step Therapy with the Use of Proton Pump Inhibitors in the Treatment of Acute Pancreatitis. Patent of Ukraine N102926. Nov 25, 2015). (Ukrainian).
 10. Aitken EL, Gough V, Jone A. Observation study of intra-abdominal pressure monitoring in acute pancreatitis. Surgery. 2014;5:910-918. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.12.028>
 11. Babu BI, Sheen AJ, Lee SH, O'Shea S, Eddleston JM, Siriwardena AK. Open pancreatic necrosectomy in the multidisciplinary management of postinflammatory necrosis. Ann Surg. 2010;251:783-786. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b59303>
 12. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62:102-111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
 13. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2013;108(9):1400-1415. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>
 14. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatol. 2013;13:e1-15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>

Стаття надійшла до редакції журналу 06.02.2019 р.

Ефективність оригінальних способів використання медикаментів і раннього ентерального харчування в комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит

В. П. Андрющенко, Д. В. Андрющенко, В. В. Куновський, В. А. Магльований

Вступ. Поряд із реалізацією адекватної хірургічної тактики неінтервенційний компонент лікування, спрямований на корекцію механізмів появи та наростання тяжкості гострого панкреатиту, набуває щораз більшого значення.

Мета. З'ясувати ефективність оригінальних способів використання медикаментів та раннього ентерального харчування в комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит.

Матеріали й методи. Обстежено 329 хворих на гострий панкреатит. Для виконання кожного фрагмента дослідження формували по дві вибіркові групи пацієнтів – основну, стосовно яких реалізовували комплекс опрацьованих неінтервенційних методик, і порівняльну – з традиційними лікувальними підходами. Використано клінічні, лабораторні, біохімічні, радіологічні (рентгенологічні, ультрасонографічні, комп'ютерно-томографічні) методики досліджень. Отримані результати опрацьовано методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Стюдента та χ^2 .

Результати. Реалізація оригінальних методик, зокрема, антисекреторної терапії, нівелювання набряково-ексудативних уражень парапанкреатичної заочеревинної клітковини, корекції метаболічних розладів, мультимодальної анальгезії, а також вдосконаленого способу раннього ентерального харчування сприяла підвищенню ефективності лікування порівняно з традиційною медикаментозною терапією.

Висновки. Із огляду на позитивний клінічний результат і доступність запропонованих методик, доцільно опанувати їх у роботі лікувальних установ практичної охорони здоров'я.

Ключові слова: гострий панкреатит, оригінальні та вдосконалені методики медикаментозного лікування.

Efficiency of the Original Methods of Using Medicines and Early Enteral Nutrition in the Complex Treatment of Patients with Acute Pancreatitis

V. Andryushchenko, D. Andryushchenko, V. Kunovsky, V. Mahlovan

Introduction. In addition to the implementation of adequate surgical tactics, the non-interventional component of treatment, aimed at correcting mechanisms for the appearance and increase of the severity of acute pancreatitis, becomes more and more important.

The aim of the study. To work out new methods and to improve the existing ones of medical therapy in the complex treatment of patients with acute pancreatitis.

Materials and methods. 329 patients with acute pancreatitis were examined. To perform each fragment of the study, two random groups of patients were formed, - the experimental ones, for which the complex of the worked out non-interventional methods were implemented, and comparison ones - with the traditional therapeutic approaches. There were used clinical, laboratory, biochemical, radiological (Xray, ultrasonographic, computed tomography), research methods were used to examine the patients. The obtained results were processed by the methods of variation statistics using Student's criteria and χ^2 .

Results. Antisecretory treatment of a sample of 73 patients (women - 38, men - 35, aged 34 ± 2.4 to 47 ± 11.2 years), divided into two groups, was provided. The experimental one was formed of 46 patients, antisecretory treatment for which according to the «Method of treatment of acute pancreatitis using proton pump inhibitors», based on the use of pantoprazole (40.0 mg per day iv / 400.0 ml 0.9% solution of NaCl for 5-7 days), or with the following, according to the original «Method of step therapy with the use of proton pump inhibitors in the treatment of acute pancreatitis», transition to its oral administration (1 tablet of pantoprazole 40.0 mg once a day with the total treatment duration up to 14 days) was performed. The comparative group included 27 persons who used octreotide (injected at a dose of 100.0 μg 3 times a day for 5 days, and in cases of severe illness - 1200.0 $\mu\text{g}/\text{day}$ IV)) to suppress the secretory function of the pancreas.

Analysis of the dynamics of amylase content in urine as an indicator of the effectiveness of hyper-enzyme activity inhibition on the 1st, 3rd and 5th day showed that at the time of hospitalization the amylase level was almost identical in both groups of the examined subjects - 880.4 ± 20.2 units and 910.4 ± 18.4 units ($p > 0,05$) with the reference value of 470.0 units.

During the study of the effectiveness of the developed scheme of antisecretory treatment influence on the upper gastrointestinal tract (UGIT) in 62 patients, using the results of esophagogastrobioscopy, the positive dynamics was noted in all the subjects

Since the edematous and exudative lesions of the pancreatic and retroperitoneal cellular tissue that occur in case of acute pancreatitis are a substrate of probable infection, the possibilities of its elimination in 64 patients (women - 28, men - 36 at the age from 47.0 ± 4.3 to 56.0 ± 7.1 years), divided into two groups were also studied. The main group consisted of 38 people, whose complex of treatment was supplemented by diosmin-gesperidine-containing substance of flavonoids - normoven (4 tablets per day for a week), according to the "Treatment of acute edematous / interstitial pancreatitis". The comparison group included 26 patients who received usual medical treatment. Analysis of the dynamics of edematous and exudative changes in the parapancreatic retroperitoneal cellular tissue in accordance with the results of ultrasonography showed that in the experimental group in contrast to the comparison group, on the third day of treatment, statistically significant decrease of the parapancreatic edema sizes with a reliable tendency to further normalization during the next days was observed. In addition, in the majority of patients from the experimental group (32; 84.0 %) the aseptic inflammation of both - the pancreas and retroperitoneal cellular tissue was observed. Only 6 patients (16.0 %) had pancreatic necrosis and purulent-necrotic parapancreatitis/paraclitus ($\chi^2 = 4.289$; $p = 0.038$). In the comparison group, aseptic inflammatory process persisted only in 15 persons (58.0 %), and the infectious factor was confirmed in 11 persons (42.0 %) - $\chi^2 = 0.62923$; $p = 0.4$.

As the clinical course of the chronic pancreatitis is accompanied by a rather intense and persistent pain syndrome, which, besides the negative influence on the condition of the patient, is a significant factor in the increase of the severity of the pathological process. The effectiveness of the analgesic effect was assessed by indirect measurement using the visual analog scale (VAS). As a biochemical criterion, the blood cortisol stress hormone content was used. This segment of the study included a sample of 62 patients (women - 22, men - 40 at the age of 37.0 ± 4.4 , 54.0 ± 6.2 years) with the acute pancreatitis divided into two groups with different treatment schemes. The application of the proposed method allowed to achieve a positive analgesic effect according to VAS score during the 1st day in 32 patients of the experimental (84.0 %), and only in 14 patients (61.0 %); ($p < 0.05$) of the comparison group. The

level of cortisol content in the blood in the experimental group decreased till the 3rd day from 1041.0 ± 12.0 nmol / L nmol / l to 685.0 ± 24.0 nmol / L nmol / l ($p < 0.05$), whereas in the comparison group, similar dynamics was not observed - 997.0 ± 18.0 nmol / L nmol / l and 786.0 ± 21.0 nmol / L nmol / l ($p > 0.05$) respectively.

The use of antibacterial agents, in particular antibiotics, is an important but controversial segment of the acute pancreatitis treatment program. In view of this, the principle of use of the antibacterial drugs in the mode of preventive antibiotic therapy in the presence of pancreatic necrosis has been worked out in order to prevent the probable attachment of the infectious factor to the primary aseptic inflammation of the pancreas.

Early enteral nutrition (EEN) is also a significant factor in the treatment of acute pancreatitis. The methods of its conduct were improved and the effectiveness was evaluated in 82 patients (women - 31, men - 51, ages 43.0 ± 4.3 , 55.0 ± 5.1 years) - 28 with moderate severity (34.0 %) and 54 (66.0 %) - with the severe course of the acute pancreatitis. Analysis of the dynamics of clinical manifestations of motor and evacuation function of the intestine disorders has shown that in patients with enteral nutrition, dyspeptic disorders completely disappeared up to the 3rd day, abdominal bloating also disappeared and normal peristalsis appeared. Instead of this, the phenomena did not completely alleviate in the comparison group. A comparative analysis of the pathomorphological changes of the mucous membrane of the proximal part of the small intestine according to the results of the pathologistological studies has shown that after the EEN according to the proposed scheme, the number of patients with manifestations of microstructural changes in the wall significantly decreased.

Sub-operative evaluation of changes in the place of purulent necrotic inflammation of the pancreas and retroperitoneal cellular tissues during the provision of the stage surgical sanitations - relaparotomy (RLT) - showed that in case of EEN, an earlier «purification» of purulent necrotic areas from deviated tissues, inflammatory exudate and pus with the start of the reparative processes occurred. Instead of this, in the comparative group, the same terms of such a positive dynamics were not observed.

Conclusions. The implementation of original techniques, in particular antisecretory therapy, leveling of edema-exudative lesions of parapancreatic retroperitoneal fluid, correction of metabolic disorders, multimodal analgesia, and improved method of early enteral nutrition, contributed to the improvement of treatment efficacy in comparison with traditional medication therapy, were proposed. The shown positive clinical outcome and the availability of the proposed techniques are advised to use in the work of medical institutions of practical health.

Keywords: acute pancreatitis, original and advanced methods of drug treatment.