

В. Г. Ярешко, С. О. Поталов, І. В. Філімонова, Ю. О. Міхеєв, А. І. Марусій

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

V. G. Yaresko, S. O. Potalov, I. V. Filimonov, Y. O. Mikheev, A. I. Marousi

State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

МІКРОБНИЙ СПЕКТР І РАЦІОНАЛЬНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ІНФІКОВАНИХ ФОРМ НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Microbial spectrum and rational antibacterial therapy in treatment of infected forms of necrotic pancreatitis

Резюме

Найбільш значущими напрямками науково-практичних досліджень в невідкладній панкреатології останнього десятиріччя залишаються вивчення перебігу некротичного панкреатиту з оцінкою ефективності антибактеріальної терапії на різних стадіях захворювання згідно мікробіологічних досліджень, нозокоміальної інфекції та розвитку сепсису.

Мета дослідження. Вивчити ефективність застосування антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні інфікованих форм некротичного панкреатиту в залежності від видового складу інфекції, важкості патології та при розвитку сепсису.

Матеріал та методи дослідження. В дослідження включені 48 пацієнтів з інфікованими формами некротичного панкреатиту, за останні два роки, що проходили лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії 3-ї міської клінічної лікарні Запоріжжя у 2017–2018 роки.

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення видового складу мікроорганізмів показало, що при панкреатогенній інфекції переважає грамнегативна флора: *Pseudomonas aeruginosa* – 26,3%, *Acinetobacter* spp. – 21,1%, сімейство *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* – 10,5% та *Escherichia coli* – 15,8%. Виявлений спектр мікроорганізмів дає уявлення про основних збудників, характерних для інфікованих форм некротичного панкреатиту. Аналіз антибіотикочутливості показав, що висока активність щодо збудників відзначається у меропенему, тайгецикліну та тобраміцину. У 21% хворих виявили резистентні штами *Ps. Aeruginosa*,

Abstract

The most significant areas of scientific and practical research in urgent pancreatology of the last decade are the study of the course of necrotic pancreatitis with the evaluation of the effectiveness of antibiotic therapy at different stages of the disease according to microbiological studies, nosocomial infection and the development of sepsis.

Purposw of the study. To study the effectiveness of antibacterial therapy in complex treatment of infected forms of necrotizing pancreatitis, depending on the species composition of the infection, the severity of the pathology and the development of sepsis.

Materials and methods. The study included 48 patients with infected forms of necrotic pancreatitis over the past two years undergoing treatment at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Zaporizhzhia 3rd City Clinical Hospital in 2017–2018.

Results. Research of the species composition of microorganisms showed that there is predominant gram-negative flora in pancreatogenic infection such as: *Pseudomonas aeruginosa* – 26,3%, *Acinetobacter* spp. – 21,1%, the *Enterobacteriaceae* family: *Klebsiella pneumoniae* – 10,5% and *Escherichia coli* – 15,8%. The detected spectrum of microorganisms gives an idea of the main pathogens characteristic of infected forms of necrotizing pancreatitis. Antibiotic sensibility analysis showed that high activity against pathogens was observed in meropenem, taygecycline and tobramycin. In 21% of patients, resistant strains of *Ps. Aeruginosa* were detected,

але у 3 пацієнтів спостерігалась позитивна динаміка при застосуванні детоксикаційної терапії з включенням екстракорпоральних методів детоксикації (дискретний плазмаферез) в поєднанні з двокомпонентною антибактеріальною терапією (меропенем + лінезолід).

Висновки. Проведений аналіз лікування хворих з інфікованим некротичним панкреатитом та його ускладненнями на основі постійного моніторингу бактеріальної флори з забезпеченням адекватної антибактеріальної терапії, профілактики нозокоміальної інфекції та сучасної стратегії використання оперативних втручань, особливо малоінвазивних, сприяє зменшенню розвитку сепсису і, як результат, зменшенню летальності та важких післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: некротичний панкреатит, комбінована антибактеріальна терапія, нозокоміальна інфекція, летальність.

ВВЕДЕННЯ

В Україні, як і в більшості країн світу, спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на гострий панкреатит (ГП), яка складає 67–69 осіб на 100 тисяч населення [1]. Незважаючи на розвиток сучасних принципів хірургічної тактики, а також впровадження сучасних та високотехнологічних методів інтенсивної терапії та хірургічних втручань, не вдається досягти істотного зниження кількості поліморфних ускладнень перебігу НП та знизити рівень летальності, особливо у хворих з панкреатогенним шоком та гнійно-септичними ускладненнями.

Необхідно зазначити, що на теперішній час головною причиною летальності пацієнтів при некротичному панкреатиті є абдомінальний сепсис з розвитком поліорганної недостатності, як наслідок приєднання вторинної інфекції (40–70% хворих). Панкреатична інфекція розвивається внаслідок вторинного інфікування некротичних ділянок підшлункової залози (ПЗ) та зачервинної клітковини. Схильність до інфікування прямо пропорційна поширеності некрозу ПЗ та парапанкреатичної клітковини. При ураженні більше 30% тканини залози у 29% хворих розвиваються інфекційні ускладнення, а якщо в патологічний процес залучено понад 50% паренхіми ПЗ – то у 71% [7].

Тому з практичної точки зору, інтерес представляють ряд невирішених проблем: існування різних підходів до стартової емпіричної антибактеріальної терапії (АБТ), відсутність можливості проведення своєчасної етіотропної терапії в ряді випадків, у зв'язку з неможливістю типування збудника, а також існування протилежних рекомендацій щодо застосування комбінованої терапії антибактеріальними препаратами.

Важливе значення в розвитку абдоміналь-

но сепсису (АС), летальність при якому навіть при наявності сучасних досягнень в медицині коливається від 20% до 80%, відіграє госпітальна інфекція, яка в основному і визначає перебіг та результат даного захворювання [4, 5]. На думку зарубіжних та вітчизняних авторів, летальність при гнійно-септичних захворюваннях залежить не тільки від кількості органів, залучених до патологічного процесу, а й від тривалості поліорганної недостатності [2, 3]. Так, при поліорганній недостатності, що триває більше 3-х діб, післяопераційна летальність досягає 83–98% [6, 7]. У найбільш важких пацієнтів з АС на тлі парезу кишечника та антибіотикотерапії, поряд з патологічною колонізацією шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та дисбактеріозом кишечника, відбувається контамінація ротоглотки, трахеї та бронхів, сечового міхура умовно-патогенною мікрофлорою з 2-х основних джерел – мікрофлора ШКТ та госпітальні мікроорганізми. Синдром кишкової недостатності при АС є основним фактором патогенезу поліорганної недостатності [3]. Порушення бар'єрної функції ШКТ при синдромі кишкової недостатності створює умови для неконтрольованої транслокації умовно-патогенних мікроорганізмів та підтримки сепсису навіть при ефективній санації інших вогнищ. Результат гнійно-септичних ускладнень залежить перш за все від термінів їх виявлення і значно погіршується при пізній діагностиці та недооцінці тяжкості стану пацієнтів [2, 4]. Більшість методів ідентифікації мікроорганізмів, які найбільш часто використовують в клінічній практиці, пов'язаних з розвитком сепсису найчастіше займають кілька днів, що призводить до небезпечної затримки проведення життєво важливих заходів [1]. Однак, тільки мікробіологічна діагностика дозволяє ідентифікувати збудники, визначити їх чутливість до антимікробних препаратів і тим самим своєчасно

Conclusion. The analysis of treatment of patients with infected necrotizing pancreatitis and its complication on the basis of continuous monitoring of bacterial flora with the provision of adequate antibiotic therapy, prevention of nosocomial infection and a modern strategy for the use of surgical interventions, especially non-invasive, contributes to the reduction of sepsis and, as a result, reduction in mortality and severe postoperative complications.

Keywords: necrotizing pancreatitis, combined antibiotic therapy, nosocomial infection, mortality.

оптимізувати режим їх призначення. Традиційні мікробіологічні дослідження є вельми специфічними та доступними в рутинній практиці методами, проте їх чутливість не перевищує 25–42%, а негативний результат посіву крові не гарантує відсутність бактеріємії [5]. При цьому час до отримання результату мінімум 48 годин. Визначення концентрації прокальцитоніну (ПКТ) виглядає найкращим та доступнішим, за всі інші маркери (СРБ, інтерлейкіни) та спостерігається тісний кореляційний зв'язок зі ступенем тяжкості сепсису та органної дисфункції. Рівень ПКТ залишається підвищеним на тлі невдалої терапії сепсису [6]. Комплексне лікування пацієнтів з абдомінальним сепсисом є однією з основних проблем хірургії нашого часу. Своєчасна хірургічна санація гнійного вогнища та раціональна антибактеріальна терапія є важливим заходом в лікуванні сепсису [8]. Успіх лікування залежить від суворого дотримання 3-х стратегічних принципів:

- адекватна хірургічна санація та дренування (місцеве лікування) [2];
- оптимізована антибактеріальна терапія;
- коригуюче інтенсивне консервативне лікування [3].

Однак, інтенсивна терапія абдомінального сепсису, що включає в себе антибіотикотерапію, інфузійно-трансфузійну терапію, корекцію системних та імунних порушень гомеостазу, інотропну та судинну підтримку (при шоці), респіраторну підтримку (в умовах гіпоксії різко збільшується швидкість реакції септичного каскаду), нутритивну підтримку (гіперметаболізм при сепсисі вимагає добового калоража 40–50 ккал/кг) залишається провідною на всіх етапах перебігу захворювання, а оперативні втручання відповідають хірургічним ускладненням захворювання [4, 7, 8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити ефективність застосування антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні інфікованих форм НП в залежності від видового складу інфекції, важкості патології та при розвитку сепсису.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 48 пацієнтів, які проходили лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії 3-ї міської лікарні Запоріжжя з діагнозом некротичний панкреатит з 2017 по 2018 рік. Критерієм включення в дослідження були хворі з НП в поєднанні з абдомінальним сепсисом та без. Всі пацієнти після підписання інформованої згоди, були обстежені з використанням загальноклінічних, інструментальних методів та біохімічної діагностики. Лабораторні методи до-

слідження включали: загальноклінічні аналізи крові та сечі; біохімічні аналізи крові (визначення загального білка та його фракцій, білірубину та його фракцій, сечовини, креатиніну, залишкового азоту, цукру, АСТ і АЛТ, спеціальні біохімічні дослідження на визначення в крові хворого концентрації ПКТ, що є важливим біохімічним маркером системної запальної реакції та інфікування осередків некрозу підшлункової залози. Серед інструментальних методів дослідження основними були ультразвукове дослідження (УЗД) та комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини з внутрішньовенним підсиленням. Ультразвукове дослідження проводилося на апараті Sono Ace 8000 EX № A79100300001968 і займало провідне місце, адже сам метод є одним з найдоступніших та безпечних серед відомих інструментальних. Його перевагами являється можливість проводити дослідження в динаміці з оцінкою структури ПЗ, наявності рідинних утворень, стану жовчевідної системи, функції шлунково-кишкового тракту. Діагностична інформативність ультразвукового методу склала 89,5%. КТ виконувалася на 64-х зрізовому комп'ютерному томографі Somatom Spirit, Siemens Medical Solutions по програмі Abdomen Multi Phase з товщиною шару 5 мм в 2-а етапи, до і після болюсного контрастного посилення. Діагностична інформативність КТ була вищою (96%) за УЗД, так як метод дозволяє оцінити глибину та поширеність некротичних змін в самій залозі та навколишніх тканинах, а оцінка їх за бальним принципом в системі визначення важкості процесу чітко формулює покази до операції з вибором самого способу оперативного втручання (інтервенційна сонографія, лапароскопія, лапаротомія) в залежності від технологічних можливостей.

Лапароскопія виконувалася з використанням ендоскопічної системи Karl Storz Endovision® DCI® з системою авторотації (ARS) – цифрова одиночна камера, кольорні системи PAL, NTSC з вбудованим цифровим модулем обробки зображень. Лапароскопія застосовувалася, як для диференціальної діагностики патології з уточненням характеру перитонеального ексудату, поширеності та вираженості деструктивних змін підшлункової залози, заочеревинної клітковини, визначення клініко-патоморфологічної форми ускладнення перебігу некротичного панкреатиту. В останні роки були значно розширені оперативні можливості методу від простої діагностики та дренування до розкриття заочеревинного простору в залежності від поширеності процесу до секвестрнекротомій, які носили етапний характер, а в окремих випадках лапароскопія була одноосібним методом лікування НП.

Для визначення біологічного виду та чутливості бактерій до антибіотиків використовувався бактеріологічний аналізатор VITEK 2 Compact.

Тест на чутливість проводили з чистою культурою мікроорганізмів, що була виділена на щільному поживному середовищі. В результаті визначались мінімальні інгібуючі концентрації (МІК), на основі яких розраховували дозування препарату. Традиційні методи визначення МІК засновані на використанні антибіотиків. МІК була найменша концентрація, що викликала інгібіцію мікроорганізмів. Визначення мінімальних інгібуючих концентрацій автоматичним методом інтерпретувалося, за допомогою AES EUCAST + Phenotypic.

Для визначення чутливості бактерій до хіміотерапевтичних препаратів диско-дифузійним методом використовувалися стандарти EUCAST v.7.1 2017-03-10. Використовували диско-дифузійний метод, за Байером та Кірбі, із застосуванням стандартних комерційних дисків з антибактеріальними препаратами виробництва Hi Media (Індія). Також проводився скринінг клінічно значущих мультирезистентних та нозокоміальних мікроорганізмів з використанням поживних хромогенних середовищ, а також мікробіологічний моніторинг, за резистентністю мікроорганізмів до хіміотерапевтичних антибактеріальних препаратів, за допомогою програми WHONET.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження базувалися на аналізі лікування 48 хворих з НП віком від 26 до 92 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в середньому 30 діб. Варто відзначити, що більшість з них – 27 (56,2%) госпіталізовані в різні терміни захворювання з інших лікувальних установ та їм вже були виконані різні хірургічні втручання з емпіричною антибактеріальною терапією. Показами до переведення була відсутність ефективності лікування та прогресування захворювання внаслідок не дотримання стандартів та протоколів лікування НП. Пацієнтів з первинним зверненням було 21 (43,8%).

З 48 хворих оперовано 46 пацієнтів. При ферментативному перитоніті та гострих рідинних скупченнях 15-м хворим виконано лапароскопічне дренування черевної порожнини та сальникової сумки з абдоміналізацією підшлункової залози; 10 хворим з постнекротичними абсцесами лапароскопічне дренування з некрсеквестректомією. Необхідно зазначити, що клініко-ехографічна та клініко-томографічна картини НП відповідали патологічним змінам у підшлунковій залозі та парапанкреатичній клітковині, виявленим під час оперативних втручань.

При постнекротичних абсцесах 7 (14,6%) хворим виконано зовнішнє дренування під УЗ-контролем. Динамічне ультразвукове дослідження виконувалось на наступну добу. У 2-х пацієнтів під час

УЗ-дослідження спостерігалася облітерація порожнин абсцесів, що свідчило про ефективність дренування. У зв'язку з прогресуванням хвороби після зовнішнього дренування під УЗ-контролем, 2-м пацієнтам була виконана лапароскопічна некрсеквестректомія, ще 2-м некрсеквестректомія з невеликих селективних розрізів, 1-у пацієнту виконана лапаротомія з дистальною панкреатнекрсеквестректомією. В післяопераційному періоді мали місце 2 ускладнення у вигляді панкреатичних норниць, що закрилися під впливом консервативного лікування.

Решті хворих 14 (43,8%) після етапних малоінвазивних оперативних втручань та прогресування хвороби (некроз підшлункової залози, розвиток флегмони заочеревинного простору, перитоніт) виконані лапаротомії з резекцією підшлункової залози (дистальної частини), за методикою клініки, за показами з гастроінтестинальною інкубацією кишківника. Повторні оперативні втручання виконані 11-м пацієнтам, з них «планових релапаротомій» – 6 (54,5%), «на вимогу» – 5 (45,5%). Показання до релапаротомії «на вимогу» визначалися прогресуванням інтраабдомінального запального процесу та його ускладненнями в різні терміни післяопераційного періоду (в 1-му випадку було прогресування перитоніту з розвитком гострої кишкової непрохідності, аррозивні кровотечі – 2 випадки, прогресування інтраабдомінальної інфекції з утворенням абсцесів і флегмон черевної порожнини різної локалізації – 2-а випадки). У 25 (52%) пацієнтів перебіг НП був ускладнений абдомінальним сепсисом, який діагностували, за допомогою клініко-лабораторних методів дослідження відповідно консенсусу СЕПСИС 3 (оцінювали стан хворих за шкалою qSOFA, SOFA та ПКТ в динаміці, показники якого коливались від 0,05 до > 12,8 нг/мл). Післяопераційна летальність склала 7 осіб (14,6%) з них 5 хворих (20%) в зв'язку з прогресуванням абдомінального сепсису, наявністю мікробних асоціацій (появи змішаної мікрофлори, а також контамінація організму умовно патогенної мікрофлори) їх резистентністю до антибактеріальної терапії. Головними чинниками летальності пацієнтів були прогресуючий сепсис та поліорганна недостатність 2-а пацієнта без абдомінального сепсису (9%) померли внаслідок прогресування НП, внаслідок несвоечасної хірургічної санації, нераціональної медикаментозної терапії, декомпенсації супутньої соматичної патології.

Згідно рекомендаціям консенсусу «Сепсис 3» пацієнти отримували інтенсивну терапію з включенням деескалаційної емпіричної антибактеріальної терапії в максимально дозованих дозах на початкових етапах лікування. Після виявлення збудника та його чутливості до антибіотика пацієнтам призначалась раціо-

нальна антибактеріальна терапія. Для обґрунтування та контролю протимікробної терапії у всіх пацієнтів з панкреатогенною інфекцією проведені посіви на флору і чутливість до антибіотика, у 19 пацієнтів використовували імуноферментний метод визначення, а у 29 – посів на біосередовища. Мікрофлора виявлена у 19 (39,5%) проб.

У 14 (73,7%) дослідженнях виділена монокультура, в 5 (26,3%) – мікробні асоціації (двокомпонентні). Вивчення видового складу виділення мікроорганізмів показало, що при панкреатогенній інфекції переважає грам-негативна флора, що склала 14 (73,7%) від всіх виділених культур. Серед грам-негативних бактерій превалювали неферментуючі грам-негативні бактерії (НГОБ): *Pseudomonas aeruginosa* – 26,3%, *Acinetobacter* spp. – 21,1%, сімейство *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* – 10,5% і *Escherichia coli* – 15,8%. Грам-позитивна флора виявлена в 5 (26,3%) дослідженнях. Переважаючими агентами серед грам позитивних бактерій з'явилися збудники роду ентерококів, зокрема, *E. faecalis* – 10,5%, а також *Staphylococcus aureus* (5,3%) і *Staphylococcus haemolyticus* (5,3%). Виявлений спектр мікроорганізмів дає уявлення про основних збудників, характерних для інфікованих форм некротичного панкреатиту. При цьому, аналізуючи дані бактеріологічних досліджень в динаміці, відзначено, що збільшенням термінів лікування в ВРІТ (в основному це пацієнти, у яких був поширений характер ураження підшлункової залози та заочеревинної клітковини), на тлі проведеної АБТ змінювалася структура мікрофлори. Якщо на початку лікування в досліджуваному матеріалі переважала *E. coli*, то в наступному можна було помітити збільшення частки госпітальних мікроорганізмів. Найбільш часто виявлялася *P. aeruginosa*. З плином часу (на 7–10 добу) істотне значення набувала УПМ: *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., які володіють високою резистентністю до більшості сучасних антибіотиків. Крім того, при тривалому перебуванні хворого в ОРІТ зазначалася поява змішаної мікрофлори, а також контамінація організму УПМ.

Аналіз антибіотикочутливості показав, що

висока активність до збудників відзначається у меропенему, чутливість склала 58% та тайгецикліну та тобраміцину – чутливість склала 37% і 32% відповідно, чутливість до лінезоліду склала 26%. У 4 (21%) хворих виявили резистентні штами *Ps. Aeruginosa*, але у 3-х пацієнтів спостерігалась позитивна динаміка при застосуванні детоксикаційної терапії з включенням екстакорпоральних методів детоксикації (плазмаферез) в поєднанні з двокомпонентною антибактеріальною терапією (меропенем + лінезолід). Крім того, при тривалому знаходженні хворого в ВРІТ зазначалася поява змішаної мікрофлори, що потребує призначення комбінованої антибактеріальної терапії, найбільш доведеним можна вважати поєднання карбопенемів та тобраміцину або оксазолідину.

Таким чином, за результатами власних досліджень аналізу публікацій з розглянутої проблеми визначено, що важливим напрямком поліпшення результатів лікування гнійно-септичних ускладнень в абдомінальній хірургії є вивчення та впровадження сучасних методів клініко-лабораторної діагностики, включаючи експрес-діагностику, для відкриття можливостей більш раннього початку етіопатогенетичного обґрунтованого лікування та ефективного моніторингу перебігу виявлених ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на інфіковані форми НП необхідно застосовувати раціональну антибактеріальну терапію згідно мікробіологічного моніторингу та нозокомінальної інфекції. Препаратами вибору, враховуючи проведене дослідження, є групи карбапенемів в поєднанні з оксазолідом в максимальних добових дозах.

2. Зменшенню летальності хворих на НП сприяють своєчасна хірургічна санація осередків некротичної деструкції підшлункової залози та стратегія використання малоінвазивних хірургічних технологій, що дозволяє встановити контроль, за джерелом інфекційного процесу, а також повноцінні лікувально-діагностичні заходи та постійний лабораторно-клінічний моніторинг.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bondarenko OM. Justification of the differential approach to minimally invasive and open surgical interventions on the complications of acute pancreatitis. *Klinichni khirurgiya*. 2016; 5: 13–16.
2. Gelfand BR, Gelfand EB, Platonov EA et al. Antibacterial therapy of abdominal sepsis in surgical patients. *Proceedings of the VII All-Russian Congress of aesthesiologists and resuscitators*. St. Petersburg, 2000, p. 56.
3. Darwin VV, Onishchenko SV, Ilkanich AJ et al. Acute destructive pancreatitis: an analysis of traditional and minimally invasive interventions. *Proceedings of the VII All-Russian Conference of Surgeons' Communities with international participation*. Krasnoyarsk, 201, p. 78–81.
4. Dronov AI, Kovalska IA, Uvarov VY, Gorlach AI. Peculiarities of the pathogenetic approach to the treatment of acute necrotic

pancreatitis. Ukrayinskyy zhurnal khirurhiyi. 2013; 3: 145–149.

5. Korchak VM, Khomyak IV, Shevchenko VM et al. Algorithm of surgical treatment of acute pancreatitis. Klinichna khirurhiya. 2014; 9: 21–24.

6. Kotelnikova PL, Burnyshev IG, Kudryavtsev PL. Immediate and long-term results of treatment of aseptic and infected pancreatic necrosis. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; 6: 49.

7. Beger HG, Rau BA, Isenmann R. Natural

history of necrotizing pancreatitis. J Pancreatol. 2003; 3: 93–101. DOI:10.1159/000070076.

8. Dulce M, Taxonera C, Giner M. Up date on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. World J Gastrointestinal Pathophysiol. 2012; 3 (3): 60–70. DOI: 10.4291/wjgp.v3.i3.60.

9. Petrov MS. Meta-analyses on the prophylactic use of antibiotic subacute pancreatitis: many are called but few are chosen. Am J Gastroenterol. 2008; 103 (7): 1837–1838. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01959_5.x.

Стаття надійшла до редакції 22.03.2019