

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МОЗ УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

Дроздової Анастасії Геннадіївни

УДК: 616.37-002.1-06-089.819-035(043.3)

## ДИСЕРТАЦІЯ

Оптимізація лікування різних форм гострого панкреатиту з урахуванням профілактики вторинної панкреатичної інфекції із використанням мініінвазивних технологій  
зі спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія»

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ А. Г. Дроздова  
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Криворучко Ігор Андрійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 2

м. Харків – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Дроздова А. Г.* Оптимізація лікування різних форм гострого панкреатиту з урахуванням профілактики вторинної панкреатичної інфекції із використанням мініінвазивних технологій. – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія». 14.01.03 – хірургія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків.

На сьогодні за офіційними даними ВООЗ захворюваність гострим панкреатитом (ГП) складає 33-74 випадків на 100 тис. осіб. Смертність при ГП становить від 1% до 2% в цілому, некроз підшлункової залози (ПЗ) розвивається у 10%–20% хворих, асоціюється з місцевими та системними ускладненнями і більш високою смертністю, яка досягає 30%. ГП характеризується широким спектром клінічних проявів від легкого до важкого некротичного запалення, яке протікає із явищами системної запальної реакції (SIRS) та множинної дисфункції органів (MODS). Тяжкий ГП характеризується наявністю стійкої MODS, що в значній мірі визначає результат та можливість летального наслідку у пацієнта. За даними світових досліджень частота розвитку MODS при ГП може становити 8-20%.

На сьогодні доведено, що у хворих на ГП травний тракт (ТТ) стає досить уразливим і виникнення його дисфункції відіграє суттєву роль у розвитку ускладнень захворювання. Вважається, що деякі біомаркери, такі як білок, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), D-лактат (D-1a) та ліпополісахарид (LPS), можуть використовуватись у якості можливих маркерів для визначення порушення бар'єрної функції ТТ та діагностики гострого пошкодження ТТ (AGI). Протягом останніх 20 років вивчається діагностичне значення нового клініко-лабораторного показника – I-FABP, який є одним із внутрішньоклітинних білків та приймає участь у транспортуванні та метаболізмі довголанцюгових жирних кислот. Характеристики I-FABP (розчинність у цитоплазмі, висока специфічність до

похідної тканини, висока концентрація у клітині, низька молекулярна маса) дозволяють використовувати появу цих маркерів у периферичній крові як чутливих і специфічних, які свідчать про пошкодження тканин, зокрема тонкої кишки. Відомо, що I-FABP міститься в епітеліальних клітинах тонкої кишки, а у літературі зараз активно дискутується діагностичне значення підвищення цього біомаркера у крові у пацієнтів із ГП, як у категорії хворих, у яких існує високий ризик розвитку ентеральної недостатності.

За останні 10 років результати лікування пацієнтів із ГП дещо поліпшились, але частота розвитку різноманітних інфекційних ускладнень все ще залишається високою (коливається від 40 до 70% випадків), що в подальшому може призвести до розвитку сепсису та MODS. З 2010 року світова спільнота панкреатологів заклала початок впровадження тактики «step-up approach» (так званий мінімально інвазивний та поетапно зростаючий підхід) до хірургічної клініки. Головне завдання оперативного втручання (ОВ) – своєчасна евакуація ексудата із черевної порожнини (ЧП) у період ферментної токсемії або некротично змінених ділянок залози, коли вони вже є, із мінімальним ризиком для життя пацієнта. Не є новиною для хірургів та реаніматологів, що лише половина успіху лікування хворого на ГП залежить від своєчасно проведеного ОВ, а половина все ж залежить від адекватного лікування у післяопераційному періоді, бо дана патологія, має досить складні каскадні патофізіологічні механізми розвитку. Застосування у клінічній практиці тактики «step-up approach» тісно переплітається із реалізацією концепції мультимодальної реабілітації хірургічних пацієнтів шляхом застосування протоколів Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) чи «fast-track surgery», що допомагає скоротити витрати на лікування, не погіршуючи при цьому його якості.

Продовжують дискутуватися тактика, методи та способи лікування ГП та його ускладнень, що призводить до формування протилежних поглядів на дану проблематику. Питання вибору методу ОВ, вдосконалення прогностичних критеріїв перебігу ГП та алгоритму лікувальної програми

залишаються актуальними.

**Мета дослідження** – покращити результати хірургічного лікування хворих на ГП, шляхом вдосконалення прогностичних критеріїв перебігу захворювання та алгоритму лікування цієї категорії пацієнтів, використовуючи мініінвазивні технології.

**Задачі дослідження.**

1. На основі ретро- та проспективного аналізу вивчити комплекс клініко-лабораторних та інструментальних даних для визначення їх діагностичної та прогностичної значимості у лікуванні ГП.
2. Визначити роль ТТ та рівня I-FABP сироватки крові хворих у перебігу ГП та довести, що рівень I-FABP у пацієнтів із ГП є цінним та об'єктивно раннім предиктором тяжкості пошкодження ТТ при цій патології.
3. Розробити способи прогнозування перебігу ГП та довести їх ефективність.
4. Довести ефективність тактики «step-up approach» та мініінвазивних втручань при різних формах ГП.
5. Вдосконалити алгоритм лікувальної тактики у пацієнтів із ГП та поліпшити результати хірургічного лікування таких хворих.

**Об'єкт дослідження:** різні клініко-морфологічні форми гострого панкреатиту.

**Предмет дослідження:** 103 хворих із різними клініко-морфологічними формами ГП, яким проводились оперативні втручання. Пацієнти знаходилися на лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» та Державній Установі «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т.Зайцева НАМН України» (директор д.мед.н., професор В. В. Бойко). Усі пацієнти були розподілені на дві групи: основна (56 пацієнтів) та група порівняння (47 пацієнтів). Пацієнти основної групи знаходились на лікуванні у вказаних вище закладах з 2018 по 2020 роки, пацієнти групи порівняння – з 2015 по 2017 роки.

**Методи дослідження:** клінічні, лабораторні (біохімічні, імунологічні), інструментальні, бактеріологічні, статистичні.

За результатами виконаних досліджень встановлено, що в загальній структурі хворих на ГП серед 56 пацієнтів основної групи в 31 (55,36%) пацієнта спостерігався інфікований панкреонекроз, у 25 (44,64%) – неінфікований; та серед 47 хворих групи порівняння у 26 (55,32%) випадках панкреонекроз був інфікований, у 21 (44,68%) – неінфікований. За типом ураження заочеревинних клітковинних просторів в обох групах переважали хворі з лівим верхнім – 14 (13,6%) і правим верхнім – 8 (7,8%) варіантами; рідше зустрічалися лівий нижній – 5 (4,9%), правий нижній – 6 (5,8%) і центральний – 8 (7,8%) типи.

Проведені дослідження ролі ТТ та рівня I-FABP сироватки крові хворих на ГП та доведено, що рівень I-FABP у пацієнтів із ГП є цінним та об'єктивно раннім (через 48 годин) предиктором тяжкості пошкодження ТТ при цій патології.

Розроблені способи ранньої діагностики пошкодження тонкої кишки з розвитком ентеральної недостатності при панкреонекрозі та прогнозування перебігу ГП. Для чого визначення рівня I-FABP сироватки крові хворих на ГП необхідно сполучати із оцінкою таких параметрів, як APACHE II score, AGI grade та рівнем APP у динаміці проведення комплексного лікування. Точність прогнозу була доведена методом аналізу кривих операційних характеристик і побудовою моделей оцінки тяжкості стану пацієнтів та ступеня пошкодження ТТ із використанням досліджуваних показників.

Доведена ефективність тактики «step-up approach» та мініінвазивних ОВ при різних формах ГП. Широке впровадження мініінвазивних втручань до повсякденної хірургічної практики при лікуванні хворих на ГП дозволяє поліпшити результати лікування цієї категорії пацієнтів за рахунок зменшення операційної травми, а також мінімізувати або виключити можливість розвитку ускладнень, в тому числі вторинної панкреатичної інфекції шляхом зниження ризику вторинного інфікування, як порожнини чепцевої сумки, так і ЧП.

Вдосконалено алгоритм ведення післяопераційного періоду у пацієнтів, оперованих з приводу панкреонекрозу, за допомогою реалізації концепції «fast-track surgery» протягом лікування таких хворих. Це значно поліпшує результати хірургічного лікування, а також представляє економічну доцільність.

Таким чином ефективність роботи:

-Медична: у результаті проведеного дослідження доведена ефективність використання мініінвазивних технологій лікування різних клініко-морфологічних форм ГП з урахуванням профілактики вторинної панкреатичної інфекції.

-Соціальна: проведене дослідження дозволяє знизити річну смертність від ГП, вдосконалює хірургічне лікування цієї категорії хворих, зменшує кількість післяопераційних ускладнень, що призводить до підвищення якості життя пацієнтів.

-Економічна: економічна ефективність дослідження полягає у скороченні фінансових витрат на лікувальні заходи у хворих із ГП шляхом підвищення ефективності лікування, а також у зменшенні кількості ліжко-днів перебування на стаціонарному лікуванні.

Можлива область застосування: хірургічні відділення, у котрих на лікуванні знаходяться пацієнти із різними клініко-морфологічними формами ГП.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 2 Харківського національного медичного університету «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень», № державної реєстрації 0116U004991.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, мініінвазивні технології, хірургічне лікування, «step-up approach», післяопераційний період, «fast-track surgery», відеолапароскопія, механічна жовтяниця, ускладнення.

***Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:***

1. Тесленко С. Н. Оптимизация хирургического лечения пациентов с панкреонекрозом с использованием видеолапароскопических технологий. / С. Н. Тесленко, К. Ю. Пархоменко, **А. Г. Дроздова**, Н. Н. Гончарова, М. В. Супличенко, К. А. Прокопенко // Харківська хірургічна школа. – 2018. – № 3 (90). – С. 44-46. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
2. Криворучко І. А. Хірургічне лікування хворих на гострий панкреатит, ускладнений вторинною панкреатичною інфекцією. / І. А. Криворучко, **А. Г. Дроздова**, М. В. Супличенко // Харківська хірургічна школа. – 2019. - № 1 (94). – С. 71-74. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
3. Криворучко І. А. Хірургічне та інтервенційне лікування вторинної панкреатичної інфекції. / І. А. Криворучко, В. В. Бойко, Є. В. Мушенко, **А. Г. Дроздова** // Сучасні медичні технології. – 2019. – № 2 (41). – С. 49-55. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
4. Криворучко І. А. Оценка биомаркера кишечного барьера I-FABP и тяжести состояния пациентов при остром панкреатите. / И. А. Криворучко, В. В. Бойко, Н. Н. Гончарова, И. А. Тарабан, А. В. Арсеньев, Ю. В. Иванова, Д. А. Смецков, **А. Г. Дроздова** // Новости хирургии. – 2019. – № 6 (27). – С. 641-649. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
5. Криворучко І. А. Комбінована хірургічна тактика із застосуванням "step-up approach" у лікуванні інфікованого гострого



панкреатиту. / І. А. Криворучко, В. В. Бойко, К. Ю. Пархоменко, **А. Г. Дроздова**, С. А. Андреєшев. // Клінічна хірургія. – 2020. – № 87 (3-4). – С. 3-9. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

6. Криворучко І. А. Реалізація концепції "fast-track surgery" при лікуванні хворих на гострий панкреатит за тактикою "step-up approach". / І. А. Криворучко, К. Ю. Пархоменко, **А. Г. Дроздова**, М. В. Супліченко // Харківська хірургічна школа. – 2020. – № 1 (100). – С. 81-74. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

7. Parkhomenko K. Yu. Positive trend of Ukrainian surgeons' attitude to simultaneous operations: analysis of survey results / K. Yu. Parkhomenko, V.V. Boyko, N. V. Kalinkina, **A.G. Drozdova**. // Reports of morphology. 2020; № 4 (26). P. 11-15. *(Здобувачка провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

8. **Дроздова А. Г.** Оптимізація хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит із використанням мініінвазивних методик. / А. Г. Дроздова // Харківська хірургічна школа. – 2020. – № 3. – С. 16-18. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

9. Криворучко І. А. Мультиmodalьна реабілітація пацієнтів, оперованих з приводу панкреонекрозу. / І. А. Криворучко, К. Ю. Пархоменко, **А. Г. Дроздова**, В. А. Вовк, К. Є. Паюнов, С. М. Дягілев // Харківська хірургічна школа. – 2021. – № 1 (106). – С. 36-39. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

10. **Дроздова А. Г.** Комплексний підхід до лікування пацієнтів із гострим панкреатитом. / А. Г. Дроздова, К. Ю. Пархоменко, Н. М. Гончарова, В. А. Вовк, К. Є. Паюнов, М. В. Супліченко // Харківська хірургічна школа. – 2021. – № 3 (108). – С. 8-11. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження*

хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

11. Kryvoruchko I. Pathophysiological aspects as the object of treatment tactics in acute pancreatitis (review). / I. Kryvoruchko, **A. Drozdova**, N. Goncharova // Inter Collegas. – 2021. – 24 June. – Vol. 8. – No. 2. – P. 87-94. Doi <http://doi.org/10.35339/ic.8.2.87-94>. (Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

12. Криворучко І. А. Хірургічне лікування хворих на панкреонекроз із використанням відеолапароскопічних методик. / І. А. Криворучко, **А. Г. Дроздова** // Хірургія України (додаток №1). – 2018. – № 4 (68). – С. 185-186. (Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та постерної доповіді).

13. Honcharova N.M. Optimization of surgical treatment of patients with pancreatic necrosis using videolaparoscopic technologies / N.M. Goncharova, I.A. Kryvoruchko, S.M. Teslenko, O.V. Shadrin, **A.G. Drozdova** // Materials of the 5-th international conference “Science and society”. – 2018. Canada. P. 389-397. (Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

14. Kryvoruchko I. A. Surgical treatment of various forms of acute pancreatitis. / I. A. Kryvoruchko, K. Y. Parkhomenko, **A. G. Drozdova**, M. V. Suplichenko, K. E. Paunov, K. A. Prokopenko // International Academy Journal Web of Scholar. – 2018. – № 11 (29). – P. 19-21. (Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

15. **Дроздова А. Г.** Хирургическое лечение пациентов с различными формами острого панкреатита. / **А. Г. Дроздова** // Матеріали конференції

«Медицина третього тисячоліття», 30-31 січня, Харків. – 2019. – С. 250-252. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та постерної доповіді).*

16. Пархоменко К. Ю. Хирургическое лечение острого инфицированного панкреонекроза у пациента пожилого возраста с применением малоинвазивных технологий. / К. Ю. Пархоменко, **А. Г. Дроздова**, М. В. Супличенко // Хирургия Украины. – 2019. – № 3. – С. 60-64. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

17. Kryvoruchko I. A. Surgical treatment of secondary pancreatic infection. / I. A. Kryvoruchko, V. V. Boyko, **A. G. Drozdova** // Acta Scientific Medical Sciences. – 2019. – № 3 (4). – P. 68-72. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

18. Kryvoruchko I. A. The effect of a novel minimally invasive strategy for acute necrotizing pancreatitis. / I. Kryvoruchko, K. Parkhomenko, **A. Drozdova** // Materials of the 48<sup>th</sup> World Congress of surgery WCS. – 2019. – 163.06. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та постерної доповіді).*

19. **Дроздова А. Г.** Застосування тактики «step-up approach» у хірургічному лікуванні пацієнтів із панкреонекрозом. / А. Г. Дроздова // Матеріали конференції «Медицина третього тисячоліття», 20-22 січня, Харків. – 2020. – С. 187-189. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

20. **Дроздова А. Г.** Застосування основних засад концепції «fast-track surgery» у лікуванні пацієнтів із гострим панкреатитом. / А. Г. Дроздова // Матеріали конференції «Медицина третього тисячоліття», 18-20 січня,

Харків. – 2021. – С. 150-152. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та постерної доповіді).*

21. **Drozdova A.** Fast-track surgery in severe acute pancreatitis using the tactics step-up approach. / A. Drozdova, K. Parkhomenko, V. Vovk, I. Kryvoruchko // *Pancreatology. Abstracts.* 21 (2021). S18-S119. S31. P. 041. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та постерної доповіді).*

22. Kryvoruchko I. Early indicators for severity and prognosis in acute pancreatitis. / I. Kryvoruchko, **A. Drozdova** // *Pancreatology. Abstracts.* 21 (2021). S18-S119. S31. P. 042. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та постерної доповіді).*

23. Kryvoruchko I. Open and minimally invasive management of severe acute pancreatitis and its local complications: a 30-years experience in two centers with one tactical approach. / I. Kryvoruchko, V. Boyko, K. Parkhomenko, Y. Ivanova, **A. Drozdova** // *Pancreatology. Abstracts.* 21 (2021). S18-S119. S31. P. 043. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

***Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:***

24. Криворучко І.А., Бойко В.В., Гончарова Н.М., Тесленко С.М., Пархоменко К.Ю., Сивожелізов А.В., Паюнов К.Є., Супліченко М.В., **Дроздова А.Г.** Спосіб ранньої діагностики пошкодження тонкої кишки з розвитком ентеральної недостатності при панкреонекрозі. Патент України на корисну модель № 135117. Заявл. 11.02.2019. Опубл. 10.06.2019. Бюл. № 11. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення патенту на корисну модель).*

25. Криворучко І.А., Бойко В.В., Гончарова Н.М., Арсеньєв О.В., Тесленко С.М., Пархоменко К.Ю., Шадрін О.В., Сивожелізов А.В., Паюнов К.Є., Супліченко М.В., **Дроздова А.Г.** Спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту. Патент України на корисну модель № 139819. Заявл. 06.06.2019. Опубл. 27.01.2020. Бюл. № 2. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення патенту на корисну модель).*

26. Пархоменко КЮ, Гончарова НМ, **Дроздова АГ**, Супліченко МВ, Паюнов КЄ. Спосіб ведення післяопераційного періоду у хворих, оперованих з приводу панкреонекрозу. Патент України на корисну модель №144975. Заявл. 01.06.2020. Опублік. 10.11.2020. Бюл. №21. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення патенту на корисну модель).*

27. Пархоменко К.Ю., Бойко В.В., Супліченко М.В., Паюнов К.Є., **Дроздова А.Г.** Ступінчаста реалізація концепції мультимодальної реабілітації пацієнтів після симультанних лапароскопічних оперативних втручань. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 102052. Заявл. 18.01.2021. Дата реєстрації 26.01. 2021 р. *(Здобувачка здійснила набір та обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір).*

## ANNOTATION

*Drozdova A. G.* Improvement of the treatment of acute pancreatitis considering the prevention of secondary pancreatic infection using minimally invasive technologies. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 14.01.03 «Surgery» (222 Medicine). – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv.

Today, according to official World Health Organization data, the incidence of acute pancreatitis is 33-74 cases per 100 thousand people. Mortality in acute pancreatitis is from 1% to 2% in general, pancreatic necrosis develops in 10%–20% of patients, is associated with local and systemic complications and higher mortality, which reaches 30%. Acute pancreatitis is characterized by a wide range of clinical manifestations from mild to severe necrotic inflammation, which occurs with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS), MODS and then organ failure. Severe acute pancreatitis is characterized by the presence of persistent MODS, as noted above, which largely determines the outcome and the possibility of death in the patient. According to world studies, the frequency of organ failure in acute pancreatitis can be 8-20%.

Today, it has been proven that in patients with acute pancreatitis, the digestive tract becomes quite vulnerable and the occurrence of its dysfunction plays a significant role in the development of complications of the disease. It is believed that some biomarkers, such as fatty acid-binding protein (I-FABP), D-lactate (D-1a) and lipopolysaccharide (LPS), can be used as possible markers to determine the violation of the barrier function of digestive tract and diagnosis of acute damage to the digestive tract.

For the last 20 years, the diagnostic value of a new clinical and laboratory indicator - I-FABP, which is one of the intracellular proteins and is involved in the transport and metabolism of long-chain fatty acids. The characteristics of I-FABP (solubility in the cytoplasm, high specificity to the derived tissue, high

concentration in the cell, low molecular weight) allow the use of these markers in the peripheral blood as sensitive and specific, indicating tissue damage, including small intestine. I-FABP is known to be present in the epithelial cells of the small intestine, and the diagnostic value of an increase in this biomarker in the blood of patients with acute pancreatitis is now actively discussed in the literature, as in patients at high risk of enteral insufficiency.

Over the last 10 years, the results of treatment of patients with acute pancreatitis have improved slightly, but the incidence of various infectious complications still remains high (ranging from 40 to 70% of cases). What in turn can lead to the development of sepsis with the development of organ failure. Since 2010, the world community of pancreatologists has abandoned open surgical necrosectomy and initiated the introduction of a “step-up approach” tactics to the surgical clinic. The main task of surgical intervention is the timely evacuation of exudate from the abdominal cavity during enzymatic toxemia or necrotic areas of the gland, when they already exist, with minimal risk to the patient's life. It is not news for surgeons and resuscitators that only half of the success of treatment of a patient with acute pancreatitis depends on timely intervention, and half still depends on adequate treatment in the postoperative period, because this pathology, as mentioned above, has a rather complex cascading pathophysiological mechanisms of development. The application of the step-up approach in clinical practice is closely intertwined with the implementation of the concept of multimodal rehabilitation of surgical patients through the implementation of the protocols Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) or "fast-track surgery". This helps to reduce the cost of treatment without compromising its quality.

Tactics, methods and ways of treatment of acute pancreatitis and its complications continue to be discussed, which leads to the formation of opposing views on this issue. The issues of choosing the method of surgical intervention, improving the prognostic criteria for acute pancreatitis and the algorithm of the treatment program remain relevant.

The aim of the study is to improve the results of surgical treatment of

patients with acute pancreatitis by improving the prognostic criteria for the course of the disease and the algorithm of treatment of this category of patients, using minimally invasive technologies.

**Tasks of the study:**

1. On the basis of retro- and prospective analysis to study a set of clinical-laboratory and instrumental data to determine their diagnostic and prognostic significance in the treatment of acute pancreatitis.
2. To determine the role of the digestive tract and serum I-FABP levels in patients with acute pancreatitis and to prove that I-FABP levels in patients with acute pancreatitis are a valuable and objectively early predictor of the severity of gastrointestinal damage in this pathology.
3. Develop methods for predicting the course of acute pancreatitis and prove their effectiveness.
4. Prove the effectiveness of tactics "step-up approach" and minimally invasive interventions in various forms of acute pancreatitis.
5. To improve the algorithm of treatment tactics in patients with acute pancreatitis and to improve the results of surgical treatment of such patients.

Object of the study – Different forms of acute pancreatitis.

Subject of the study: 103 patients with different clinical and morphological forms of acute pancreatitis who underwent surgery. Patients were treated at the Municipal non-commercial enterprise of the Kharkov regional council «Regional Clinical Hospital», and the State Institution "Institute of General and Emergency Surgery named after VT Zaitsev NAMS of Ukraine" (Director, MD, Professor VV Boyko). All patients were divided into two groups: the main group (56 patients) and the comparison group (47 patients). Patients of the main group were treated in the above institutions from 2018 to 2020, patients of the comparison group - from 2015 to 2017.

Research methods: clinical, laboratory (biochemical, immunological), instrumental, bacteriological, statistical.



According to the results of the performed researches it was established that in the general structure of patients with acute pancreatitis among 56 patients of the main group in 31 (55.36%) patients there was infected pancreatic necrosis, in 25 (44.64%) – uninfected; and among 47 patients of the comparison group in 26 (55.32%) cases pancreatic necrosis was infected, in 21 (44.68%) – uninfected. By type of lesion of the retroperitoneal tissue spaces in both groups was dominated by patients with left upper – 14 (13.6%) and upper right – 8 (7.8%) variants; the lower left – 5 (4.9%), the lower right – 6 (5.8%) and the central – 8 (7.8%) types met less often.

Studies of the role of the digestive tract and serum I-FABP levels in patients with acute pancreatitis have shown that I-FABP levels in patients with acute pancreatitis are a valuable and objectively early (48 hours) predictor of the severity of gastrointestinal damage in this pathology.

Methods for early diagnosis of small bowel damage with the development of enteral insufficiency in pancreatic necrosis and prediction of acute pancreatitis have been developed. Therefore, the determination of serum I-FABP in patients with acute pancreatitis should be combined with the assessment of parameters such as APACHE II score, AGI grade and APP level in the dynamics of complex treatment. The accuracy of the prognosis was proved by the method of analysis of the curves of operational characteristics and construction of models for assessing the severity of patients and the degree of damage to the digestive tract using the studied indicators.

The effectiveness of "step-up approach" tactics and minimally invasive surgical interventions in various forms of acute pancreatitis has been proved. Widespread introduction of minimally invasive interventions in daily surgical practice in the treatment of patients with acute pancreatitis can improve the treatment of this category of patients by reducing surgical trauma, as well as minimize or eliminate the possibility of complications, including secondary pancreatic infection by reducing the risk of secondary infection omental bag or abdominal cavity.

The algorithm of postoperative management in patients operated on for pancreatic necrosis has been improved by implementing the concept of "fast-track surgery" during the treatment of such patients. This significantly improves the results of surgical treatment and also represents economic feasibility.

Medical effect of the study: As a result of the conducted research the efficiency of use of minimally invasive technologies of treatment of various clinical and morphological forms of acute pancreatitis taking into account prevention of a secondary pancreatic infection is proved.

Social effect of the study: The study reduces the annual mortality from acute pancreatitis, improves surgical treatment of this category of patients, reduces the number of postoperative complications, which leads to improved quality of life of patients.

Economic effect: The economic efficiency of the study is to reduce the financial costs of treatment in patients with acute pancreatitis by increasing the effectiveness of treatment, as well as reducing the number of bed-days in hospital.

Possible field of application: surgical departments, which treat patients with various clinical and morphological forms of acute pancreatitis.

The dissertation is a fragment of research work of the Department of Surgery № 2 Kharkiv National Medical University "Improvement and development of methods for diagnosis and surgical treatment of diseases and injuries of the abdominal cavity and chest, vessels of the upper and lower extremities using minimally invasive techniques in high risk patients postoperative complications ", № state registration 0116U004991.

**Key words:** acute pancreatitis, minimally invasive technologies, surgical treatment, «step-up approach», postoperative period, «fast-track surgery», videolaparoscopy, obturation jaundice, complications.

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	21
Вступ	23
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	31
1.1 Епідеміологія, етіологія та патогенез гострого панкреатиту та його ускладнень	31
1.2 Поліорганна дисфункція та роль травного тракту при гострому панкреатиті	39
1.3 Сучасний стан діагностики та комплексного лікування гострого панкреатиту	43
Розділ 2. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ: МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	53
2.1. Загальна характеристика груп хворих	53
2.2. Методи клініко-лабораторного та інструментального дослідження	58
2.3. Вибір відповідного методу лікування	61
2.4. Статистична обробка даних	63
Розділ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ, ЛАБОРАТОРНОЇ, ІНСТРУМЕНТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ ОРГАННИХ ПОРУШЕНЬ	65
3.1. Клініко-лабораторна та інструментальна діагностика у хворих на гострий панкреатит	65
3.2. Клініко-лабораторне обґрунтування методу прогнозування тяжкості стану хворих, враховуючи ступінь ентеральної недостатності	70
Розділ 4. ВИБІР ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ	89
Розділ 5. ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТІВ, ОПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ	102

ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	110
ВИСНОВКИ	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	116
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	117
Додаток А. Список наукових праць здобувача	141

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	- Артеріальний тиск	
ВЛС	- Відеолапароскопія	
ГП	- Гострий панкреатит	
ДПК	- Дванадцятипала кишка	
ЕГДС	- Ендоскопічна гастродуоденоскопія	
ЕГХПГ	- Ендоскопічна холангіопанкреатографія	ретроградна
ЕКГ	- Електрокардіографія	
ЖКХ	- Жовчно-кам'яна хвороба	
ЗП	- Заочеревинний простір	
ІХС	- Ішемічна хвороба серця	
ЛХЕ	- Лапароскопічна холецистектомія	
МСКТ	- Мультиспіральна комп'ютерна томографія	
МРТ	- Магнітно-резонансна томографія	
ОВ	- Оперативне втручання	
ОЧП	- Органи черевної порожнини	
ПЗ	- Підшлункова залоза	
ПНСЕ	- Панкреатонексеквестректомія	
УЗД	- Ультразвукова діагностика	
ТТ	- Травний тракт	
ЧП	- Черевна порожнина	
ЧС	- Чепцева сумка	
ЧСС	- Частота серцевих скорочень	

AGI	- Гостре пошкодження травного тракту
APACHE II	- Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APP	- Перфузійний тиск
CCI	- Charlson Comorbidity Index
CRP	- C-reactive protein
ERAS	- Enhanced recovery after surgery
IL-6	- Інтерлейкін-6
I-FABP	- Кишковий білок, що зв'язує жирні кислоти
MODS	- Множинна дисфункція органів
PCT	- Procalcitonin
SIRS	- Системна запальна реакція
SOFA	- Sequential Organ Failure Assessment
WBC	- White blood cells (лейкоцити)

## ВСТУП

**Актуальність.** На сьогодні за офіційними даними ВООЗ захворюваність гострим панкреатитом (ГП) складає 33-74 випадків на 100 тис. осіб. За даними зарубіжних авторів у Європейських країнах ГП зустрічається від 4,6 до 100 випадків на 100 тис. населення, причому щорічний приріст складає 2,7%. Смертність при ГП становить від 1% до 2% в цілому, некроз підшлункової залози (ПЗ) розвивається у 10%–20% хворих, асоціюється з місцевими та системними ускладненнями і більш високою смертністю, яка досягає 30% [1, 4, 7, 8, 9, 11, 32, 36, 43, 44, 47, 50, 78, 106, 111, 172, 183].

ГП характеризується широким спектром клінічних проявів від легкого до важкого некротичного запалення, яке протікає із явищами системної запальної реакції (SIRS) та множинної дисфункції органів (MODS). Тяжкий ГП характеризується наявністю стійкої MODS, що в значній мірі визначає результат та можливість летального наслідку у пацієнта. За даними світових досліджень частота розвитку MODS при ГП може становити 8-20% [4, 8, 9, 10, 11].

На сьогодні доведено, що у хворих на ГП травний тракт (ТТ) стає досить уразливим і виникнення його дисфункції відіграє суттєву роль у розвитку ускладнень захворювання. Вважається, що деякі біомаркери, такі як білок, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), D-лактат (D-1a) та ліпополісахарид (LPS), можуть використовуватись у якості можливих маркерів для визначення порушення бар'єрної функції ТТ та діагностики гострого пошкодження ТТ (AGI). Протягом останніх 20 років вивчається діагностичне значення нового клініко-лабораторного показника – I-FABP, який є одним із внутрішньоклітинних білків та приймає участь у транспортуванні та метаболізмі довголанцюгових жирних кислот [13, 20, 55, 166, 168].

Характеристики I-FABP (розчинність у цитоплазмі, висока специфічність до похідної тканини, висока концентрація у клітині, низька

молекулярна маса) дозволяють використовувати появу цих маркерів у периферичній крові як чутливих і специфічних, які свідчать про пошкодження тканин, зокрема тонкої кишки. Відомо, що I-FABP міститься в епітеліальних клітинах тонкої кишки, а у літературі зараз активно дискутується діагностичне значення підвищення цього біомаркера у крові у пацієнтів із ГП, як у категорії хворих, у яких існує високий ризик розвитку ентеральної недостатності [24, 25, 27, 55, 98, 113, 116, 129, 168].

За останні 10 років результати лікування пацієнтів із ГП дещо поліпшились, але частота розвитку різноманітних інфекційних ускладнень все ще залишається високою (коливається від 40 до 70% випадків), що в подальшому може призвести до розвитку сепсису та MODS [7, 9, 11, 36, 44, 50, 106]. З 2010 року світова спільнота панкреатологів заклала початок впровадження тактики «step-up approach» (так званий мінімально інвазивний та поетапно зростаючий підхід) до хірургічної клініки. Головне завдання оперативного втручання – своєчасна евакуація ексудата із черевної порожнини (ЧП) у період ферментної токсемії або некротично змінених ділянок залози, коли вони вже є, із мінімальним ризиком для життя пацієнта. Не є новиною для хірургів та реаніматологів, що лише половина успіху лікування хворого на ГП залежить від своєчасно проведеного оперативного втручання, а половина все ж залежить від адекватного лікування у післяопераційному періоді, бо дана патологія, має досить складні каскадні патофізіологічні механізми розвитку [8, 9, 10, 16, 17, 38, 39, 59, 77, 82, 105, 107, 110, 163]. Застосування у клінічній практиці тактики «step-up approach» тісно переплітається із реалізацією концепції мультимодальної реабілітації хірургічних пацієнтів шляхом застосування протоколів Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) чи «fast-track surgery», що допомагає скоротити витрати на лікування, не погіршуючи при цьому його якості [12, 22, 23, 29, 67, 79, 92, 104, 123, 124].

Як бачимо, продовжують дискутуватися тактика, методи та способи лікування ГП та його ускладнень, що призводить до формування



протилежних поглядів на дану проблематику. Питання вибору методу оперативного втручання, вдосконалення прогностичних критеріїв перебігу ГП та алгоритму лікувальної програми залишаються актуальними.

**Зв'язок роботи з науково-дослідними програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 2 Харківського національного медичного університету «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень», № державної реєстрації 0116U004991.

**Мета дослідження**

Покращити результати хірургічного лікування хворих на ГП, шляхом вдосконалення прогностичних критеріїв перебігу захворювання та алгоритму лікування цієї категорії пацієнтів, використовуючи мініінвазивні технології.

**Задачі дослідження.**

1. На основі ретро- та проспективного аналізу вивчити комплекс клініко-лабораторних та інструментальних даних для визначення їх діагностичної та прогностичної значимості у лікуванні ГП.
2. Визначити роль ТТ та рівня I-FABP сироватки крові хворих у перебігу ГП та довести, що рівень I-FABP у пацієнтів із ГП є цінним та об'єктивно раннім предиктором тяжкості пошкодження ТТ при цій патології.
3. Розробити спосіб прогнозування перебігу ГП та довести його ефективність.
4. Довести ефективність тактики «step-up approach» та мініінвазивних втручань при різних формах ГП.
5. Вдосконалити алгоритм лікувальної тактики у пацієнтів із ГП та поліпшити результати хірургічного лікування таких хворих.

**Об'єкт дослідження:** різні клініко-морфологічні форми гострого панкреатиту.

**Предмет дослідження:** 103 хворих із різними клініко-морфологічними формами ГП, яким проводились оперативні втручання.

**Методи дослідження:** клінічні, лабораторні (біохімічні, імунологічні), інструментальні, бактеріологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Досліджено ролі ТТ та I-FABP сироватки крові хворих у перебігу ГП та доведено, що рівень I-FABP у пацієнтів із ГП є цінним та об'єктивно раннім (через 48 годин) предиктором тяжкості пошкодження ТТ при цій патології. Розроблені способи ранньої діагностики пошкодження тонкої кишки з розвитком ентеральної недостатності при панкреонекрозі та прогнозування перебігу ГП. Для чого визначення рівня I-FABP сироватки крові хворих на ГП необхідно сполучати із оцінкою таких параметрів, як APACHE II score, AGI grade та рівнем APP у динаміці проведення комплексного лікування. Точність прогнозу була доведена методом аналізу кривих операційних характеристик і побудовою моделей оцінки тяжкості стану пацієнтів та ступеня пошкодження ТТ із використанням досліджуваних показників.

Доповнені наукові дані про ефективність тактики «step-up approach» та мініінвазивних оперативних втручань при різних формах ГП. Широке впровадження мініінвазивних втручань до повсякденної хірургічної практики при лікуванні хворих на ГП дозволяє поліпшити результати лікування цієї категорії пацієнтів за рахунок зменшення операційної травми, а також мінімізувати або виключити можливість розвитку ускладнень, в тому числі вторинної панкреатичної інфекції шляхом зниження ризику вторинного інфікування, як порожнини чепцевої сумки, так і черевної порожнини.

Вдосконалено алгоритм ведення післяопераційного періоду у пацієнтів, оперованих з приводу ГП, що значно поліпшує результати хірургічного лікування, а також представляє економічну доцільність.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дослідження доповнили існуючі теоретичні відомості про перебіг ГП. Використання вдосконаленої лікувально-діагностичної програми у пацієнтів із ГП сприяло

покращенню результатів хірургічного лікування, зменшенню частоти ускладнень та рівня летальності, а також зменшенню тривалості перебування у хірургічному відділенні, що відображає економічну доцільність комплексу заходів, що пропонуються.

Впровадження до клінічної практики розроблених способу ранньої діагностики пошкодження тонкої кишки з розвитком ентеральної недостатності при панкреонекрозі (патент України на корисну модель №135117, G 01 N 33/50, № u201901384, заявлено 11.02.19, опубліковано 10.06.19) та способу прогнозування перебігу ГП (патент України на корисну модель №139819, G 01 N 33/48, № u201906332; заявлено 06.06.19; опубліковано 27.01.20) дозволило на ранніх етапах прогнозувати тяжкість перебігу захворювання і, відповідно до цього, обирати лікувальну тактику. Отримані дані свідчать, що використання визначення I-FABP сироватки крові хворих на ГП є об'єктивно раннім предиктором пошкодження ТТ при цій патології.

Застосування протягом лікування способу ведення післяопераційного періоду у хворих, оперованих з приводу панкреонекрозу (патент України на корисну модель №144975, A61K31/35, A61M21/00 №u202003285; заявлено 01.06.20; опубліковано 10.11.20), та авторського твору «Ступінчаста реалізація концепції мультимодальної реабілітації пацієнтів після симультанних лапароскопічних оперативних втручань» (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 102052. Заявл. 18.01.2021. Дата реєстрації 26.01.2021 р), що здійснюються шляхом реалізації основних засад концепції «fast-track surgery», дозволило значно скоротити кількість ліжко-днів у хірургічному відділенні та частоту виникнення ускладнень протягом післяопераційного періоду, що безумовно скорочує фінансові витрати на лікування пацієнтів із цією патологією.

Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації за результатами досліджень упроваджені й використовуються в лікувальній практиці хірургічних відділень Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», Навчально-наукового

медичного комплексу «Університетська клініка» ХНМУ, Комунального некомерційного підприємства «Нововодолазька ЦРЛ» Нововодолазької районної ради Харківської області, Комунального підприємства «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Державного Закладу «Спеціалізована медико-санітарна частина № 13» Міністерства охорони здоров'я України, Комунального некомерційного підприємства «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, Військово-медичного клінічного центру Західного регіону, Комунального некомерційного підприємства «Сумська центральна районна клінічна лікарня», Військово-медичного клінічного центру Північного регіону Міністерства оборони України.

**Особистий внесок автора.** Дисертантом самостійно проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за проблемою, інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційної роботи, набір клінічного матеріалу, формування груп хворих, статистична обробка отриманих даних із побудовою моделей оцінки тяжкості стану пацієнтів із використанням досліджуваних показників. Разом із науковим керівником – доктором медичних наук, професором І. А. Криворучко, сформульовані мета та завдання дослідження, обговорені отримані результати. Самостійно виконано написання всіх розділів дисертації, формулювання висновків, їхнє відображення в періодичних виданнях та впровадження до клінічної практики.

Лабораторне імунологічне дослідження проводилось на базі лабораторії радіаційної імунології Інституту медичної радіології імені С. П. Григор'єва АМН України (директор д.мед.н., професор М. В. Красносельський; науковий консультант завідувач лабораторії радіаційної імунології к.мед.н., П. П. Сорочан).

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи повідомлені та обговорені на науково-практичних конференціях та з'їздах: на XVIII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії.

Вогнепальні та побутові рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа» (м. Київ, 2018), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної хірургії» (м. Київ, 2018), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (м. Харків, 2019), на Всеукраїнському симпозиумі з міжнародною участю «Новітні технології в діагностиці та лікування сепсису» (м. Запоріжжя, 2019), на науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (м. Харків, 2019), на 48-му Світовому конгресі хірургів 2019 (м. Краків, 2019), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії» (м. Київ, 2019), на міжвузівській конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 2019), на міжвузівській конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 2020), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (м. Харків, 2020), на науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (м. Харків, 2020), на онлайн «52<sup>nd</sup> meeting of the European Pancreatic Club combined with the International Assosiation of Pancreatology» (2020), на міжвузівській конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 2021), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (м. Харків, 2021), на науково-практичній онлайн-конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (м. Харків, 2021), на онлайн-конференції «Meeting of the European Pancreatic Club» (2021).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 27 наукових праць, у тому числі: 11 статей у фахових наукових виданнях України та 2 – за кордоном; 1 стаття в журналі, що індексується у наукометричній базі Scopus, 10 публікацій – у збірниках тез, 1 стаття – без співавторів. Отримано 3 патенти України на корисну модель та 1 свідоцтво про

реєстрацію авторського права.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація викладена на 144 сторінках друкованого тексту та складається з анотацій (двома мовами), вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 187, та додатку. Роботу ілюстровано 20 таблицями та 17 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Епідеміологія, етіологія та патогенез гострого панкреатиту та його ускладнень

Гострим панкреатитом (ГП) називають раптовий запальний процес у підшлунковій залозі (ПЗ) із можливим залученням суміжних органів або навіть органів інших систем. За темпами росту сьогодні захворюваність ГП випереджає усі невідкладні захворювання органів черевної порожнини (ЧП). На сьогодні за офіційними даними ВООЗ вона складає 33-74 випадків на 100 тис. осіб. За даними зарубіжних авторів у Європейських країнах ГП зустрічається від 4,6 до 100 випадків на 100 тис. населення. А за даними британських панкреатологів захворюваність ГП становить від 15 до 42 випадків на 100 тис. населення протягом року, причому щорічний приріст складає 2,7% [1, 4, 7, 8, 9, 11, 32, 36, 43, 44, 47, 50, 78, 106, 111].

Аналіз на основі регіонів показав, що випадки ГП та смертності були значно вищими в американському регіоні, ніж у регіонах Європи та Західної частини Тихого океану. Тільки в США ГП призводить до щорічного надходження до лікарень 270 000 хворих, а стаціонарні витрати перевищують 2,5 млрд. доларів. Смертність при ГП становить від 1% до 2% в цілому, некроз ПЗ розвивається у 10%–20% хворих, асоціюється з місцевими та системними ускладненнями і більш високою смертністю, яка досягає 30% [1, 8, 9, 36, 106, 172, 185, 186].

Серед провідних причин розвитку ГП вітчизняні та зарубіжні автори виділяють наявність жовчнокам'яної хвороби та зловживання алкоголем. Причому, у жінок віком старше 60 років провідну роль посідає біліарний панкреатит, а у чоловіків значно переважає алкогольний. Приблизно у 30% випадків мова йде про ідіопатичний ГП (коли не можливо виділити провідний етіологічний чинник розвитку захворювання). Не останню роль у виникненні захворювання відіграють також низький соціально-економічний рівень та належність до чоловічої статі [78, 106, 163, 172, 183].

Гострий біліарний панкреатит – це різновид гострого запалення ПЗ, що виникає внаслідок пасажу одного чи більше жовчних конкрементів через інтрапанкреатичну частину загального жовчного протока до дванадцятипалої кишки або ж вклинення жовчного конкременту у великому сосочку дванадцятипалої кишки. За даними світової літератури існує ряд концепцій розвитку гострого біліарного панкреатиту. Найбільш науково обґрунтованими із них є концепції міграції конкрементів, сладжу та мікролітіазу, функціональної обструкції сфінктера Одді, пошкодження протокової системи ПЗ (при потраплянні до неї суміші жовчі та панкреатичного соку, інфікованої жовчі, неінфікованої жовчі під великим тиском та дуоденального вмісту). Проте у всіх вище перерахованих випадках ні у кого не викликає сумніву той факт, що обструкція панкреатичного протока є початковим моментом захворювання [5, 7, 49, 50].

Алкоголь є наступною причиною, що вкрай часто призводить до виникнення ГП. Встановлено, що при тривалому вживанні алкоголю активізується перехід трипсиногену в трипсин, тобто в активну форму, підвищується активність лізосомальних ферментів у відповідь на введення холецистокініну. Для алкогольних панкреатитів характерна тригліцеридемія, а підвищений розпад тригліцеридів під впливом ліпаз може призвести до пошкодження ацинарних клітин вільними жирними кислотами, які при цьому утворюються. Тобто сам етанол є токсичним для ацинарних клітин і призводить до запалення та деструкції їх мембран. Також доведено, що етанол підвищує тиск у протоковій системі ПЗ та призводить до ретроградного току секрету. Це у свою чергу, призводить до порушень мікроциркуляції в органі. Збільшується проникність судинних мембран, далі – набряк та розвиток некротичних змін. Ішемічно-реперфузійні порушення напряму впливають на розвиток ГП [4, 5, 34, 36, 64, 73, 84, 160].

Післяопераційний ГП в абдомінальній хірургії розвивається у результаті як прямої хірургічної травми ПЗ, так і непрямого впливу на орган, обумовленого розладами системного чи місцевого кровообігу внаслідок



хірургічного втручання. Ендоскопічні втручання з діагностичною та лікувальною метою також можуть призвести до виникнення ГП [47, 49, 50, 71, 163].

Відомо, що до факторів ризику розвитку ГП відноситься активація зимогенів трипсину із трипсиногену іншими зимогенами завдяки аутокаталітичним процесам. Тобто, в основі розвитку ГП лежить пошкодження ацинарних клітин (деструкція мембранних структур та органоїдів) та неконтрольована секреція ензимів, що у свою чергу призводить як до інтрацелюлярних (внутрішньоклітинна активація ферментних систем, накопичення кальцію та білкових комплексів), так і до екстрацелюлярних порушень (нервові та судинні порушення). Підвищення рівня кальцію сприяє накопиченню проферментів та лізосомальних гранул, що прискорює перетворення трипсиногену у трипсин.

У будь-якому разі ПЗ є по суті першим органом-мішенню аутоферментної агресії і в основі патофізіології ГП, не зважаючи на етіологічний чинник, лежать активація та вивільнення панкреатичних ензимів у інтерстиціальний простір, аутодигестія та множинна дисфункція органів після вивільнення до системної циркуляції активованих панкреатичних ферментів та вторинних медіаторів. У ранній стадії викиду ферментів і як прояв віддаленої аутоферментної агресії розвивається картина локального (у паренхімі залози) та розповсюдженого (у суміжних органах) васкуліту. Медіатори запалення у данному випадку набувають деструктивних функцій, розвиваються поліорганні порушення, у тому числі кишкова ендоксемія та бактеріальна транслокація, що є основним механізмом септичних ускладнень при ГП. Щодо ролі кишківника у патогенезі захворювання, то це підтверджує і той факт, що більшість бактерій, які викликають вторинну панкреатичну інфекцію, ентєрального походження [5, 49, 64, 84, 106, 111, 122, 126, 172].

ГП є динамічним процесом із різноманітним патофізіологічним механізмом розвитку місцевих та системних ускладнень. Адекватна оцінка

стану захисних сил організму та усвідомлення взаємодії між різними компонентами імунної системи дозволяє швидко ідентифікувати порушення, що виникають, та визначити стратегію цілеспрямованої терапії.

У патофізіології панкреонекрозу можна виділити два періоди: перший – протягом перших 7-8 діб від початку захворювання, пов'язаний із асептичним некрозом ПЗ, органною недостатністю, ранньою множинною дисфункцією органів; другий – після другого тижня захворювання, зазвичай пов'язаний із інфікуванням некротів ПЗ та рідинних панкреатичних колекторів [14, 36, 122, 126, 163, 172, 186].

У світовій спільноті панкреатологів загальноприйнятою вважається класифікація ГП, затверджена у 2012 році в Атланті. Діагноз ГП можливо встановити за наявності хоча б двох із перерахованих факторів: гострий персистуючий біль в епігастрії із іррадіацією до спини, підвищення рівня амілази сировотки крові у три рази від норми, наявність інструментальних ознак гострого запалення ПЗ при ультразвуковому дослідженні (УЗД) чи мультиспіральній комп'ютерній томографії (МСКТ) органів ЧП [36, 37, 56, 78, 135, 163]. Часом початку захворювання вважають момент появи типового абдомінального болю. В залежності від типу запалення ГП може бути класифікований як набряковий (інтерстиціальний) чи некротичний (панкреонекроз). За ступенем тяжкості виділяють легкий, середнього ступеня тяжкості та тяжкий. При легкому ГП відсутні ознаки органної недостатності, локальні чи системні ускладнення. При ГП середнього ступеня тяжкості є ознаки органної недостатності, яку вдається ліквідувати протягом 48 годин (транзиторна поліорганна дисфункція) або ж є локальні чи системні ускладнення без пролонгації органної недостатності. Тяжкий ГП характеризується поліорганною недостатністю, що триває більше 48 годин, не зважаючи на лікувальні заходи. Морфологічно у такому випадку мають місце некроз паренхіми ПЗ різного ступеня розповсюженості та локалізації, некроз перипанкреатичних тканин різної розповсюженості, формування

гострих рідинних скупчень. За фазою перебігу розрізняють ранню (1-2 тижні від початку захворювання) та пізню (пізніше 2 тижнів від початку).

Впродовж тривалого часу в літературі дискутуються тактика, методи та способи лікування ГП та його ускладнень, що призводить до формування протилежних поглядів на дану проблематику. У такій ситуації важливою і актуальною стає своєчасна оцінка тяжкості стану хворого, щоб можливо було прогнозувати подальший розвиток захворювання та відповідно до цього вибрати вірну лікувальну тактику. Згідно світових рекомендацій тяжкість стану хворого повинна бути визначена протягом перших 24 годин з моменту госпіталізації хворого до стаціонару. Тому не останню роль для адекватної оцінки ступеня тяжкості ГП у пацієнта відіграє використання всесвітньовідомих шкал та прогностичних систем, зокрема шкали поліорганної дисфункції Маршалла (таблиця 1.1), шкали SOFA, шкали APACHE II, шкали BISAP, шкали qSOFA [61, 62, 78, 111].

*Таблиця 1.1*

Шкала поліорганної дисфункції Маршалла

Органи та системи	Бали				
	0	1	2	3	4
Дихальна система ( $pO_2/FIO_2$ )	>400-301	301-400	201-300	101-200	$\leq 101$
Нирки (креатинін сироватки, ммоль/л)	<134	134-169	170-310	311-439	>439
Серцево-судинна система (ССС) (систоличний АТ, мм рт ст)	>90	<90 зростає на тлі інфузії	<90 не зростає на тлі інфузії	<90, рН<7,3	<90, рН<7,2

Що ж до шкали APACHE II, то вона є загальним показником тяжкості захворювання, заснованим на 12 фізіологічних показниках у момент

визначення та віці пацієнта. Чим вище показник, тим вище ризик госпітальної смертності.

Шкала BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) була запропонована у 2008 році та використовується для раннього визначення ризику летального наслідку і тяжкості перебігу ГП, причому на ранньому етапі, відразу після госпіталізації. Згідно даної шкали, пацієнти можуть бути розподілені на дві групи: із високим та низьким ризиком летального наслідку (таблиця 1.2).

Таблиця 1.2

Шкала BISAP

Азот сечовини крові	> 25 мг/дл (8.9 ммоль/л)	1 бал
Порушення свідомості	Шкала ком Глазго < 15 або порушення свідомості	1 бал
Синдром системної запальної реакції	Ознаки синдрому системної запальної реакції	1 бал
Вік	Понад 60	1 бал
Плевральний випіт	Виявляється рентгенологічно	1 бал

Загальний рахунок:

0-2 бали	Низький ризик смертності	< 2 відсотків
3-5 балів	Високий ризик смертності	> 15 відсотків

Шкала SOFA (sepsis-related organ failure) представляє собою бальну шкалу для оцінки поліорганної недостатності у пацієнтів із септичним синдромом, що знаходяться на інтенсивній терапії. Ця шкала була створена для швидкого розрахунку та опису ряду ускладнень у хворих, які перебувають у критичному стані Робочою Групою з проблем сепсису Європейської Спільноти Медицини Критичних Станів (таблиця 1.3).

Таблиця 1.3

## Шкала SOFA

Оцінка	Показник	1	2	3	4
Оксигенація	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mm. Hg	< 400	< 300	< 200	< 100
Коагуляція	Тромбоцити, x 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	< 150	< 100	< 50	< 20
Печінка	Білірубін, мкмоль/л	20-32	33-101	102-204	> 204
ССС	Гіпотензія або ступінь інотропної підтримки	АТ <sub>середнє</sub> < 70 mm. Hg	Допамін < 5 <sup>3</sup>	Допамін > 5 <sup>3</sup> або адреналін < 0,1	< 6
ЦНС	Показник за шкалою Glasgow	13-14	10-12	6-9	< 6
Нирки	Креатинін, мкмоль/л, олігурія	110-170	171-299	300-400, < 500 мл/добу	> 440, < 200 мл/добу
Інтерпретація результатів оцінки за шкалою SOFA					
Кількість систем	Бал SOFA	Летальність	Кількість систем	Бал SOFA	Летальність
0	0-2	до 9%	3	9-12	До 69%
1	3-4	до 22%	4 і більше	13 і	83% і більше
2	6-8	до 38%		більше	

Шкала qSOFA призначена для раннього визначення (на етапі госпіталізації) вірогідності летального наслідку для пацієнта, та включає

всього три показники (рівень порушення свідомості, рівень систолічного артеріального тиску (АТ) та частоту дихання).

Морфологічні критерії тяжкості ГП можна визначити за шкалою Balthazar, що наведена нижче (таблиця 1.4). Бали тяжкості панкреатиту та розповсюдженості некрозу сумуються. Максимальна тяжкість становить 10 балів, мінімальна – 0 балів.

*Таблиця 1.4*

Морфологічні критерії тяжкості гострого панкреатиту за шкалою Balthazar

Ступінь А. Нормальний вид підшлункової залози — 0 балів	Розповсюдженість некрозу
Ступінь В. Збільшення розмірів підшлункової залози — 1 бал	Уражено <30% паренхіми залози— 2 бали
Ступінь С. Ознаки запалення навколопанкреатичної клітковини — 2 бали	Уражено 30—50% паренхіми залози — 4 бали
Ступінь D. Збільшення розмірів залози та наявність рідини у передньому паранефральному просторі — 3 бали	Уражено >50% паренхіми залози — 6 балів
Ступінь Е. Скупчення рідини щонайменше у 2 ділянках — 4 бали	

Для вірного вибору доступу та об'єму втручання необхідна стандартизована оцінка локалізації ураження заочеревинної клітковини. Внаслідок особливостей анатомічного розташування ПЗ, основним об'єктом ураження ферментативним ексудатом та субстратом для подальшого формування гнійно-некротичних ускладнень може ставати заочеревинна клітковина (у 84-97% випадків за даними зарубіжних авторів). Згідно класифікації Атанти 2012 року [36, 111, 135], що згадується вище, виділяють наступні зони панкреатичної агресії:

1. Перипанкреатична клітковина – клітковина, що розташована навколо ПЗ та безпосередньо прилягає до її поверхні (можна досягти адекватного дренивання шляхом дренивання чепцевої сумки);
2. S1 – лівий верхній квадрант заочеревинного простору (ЗП) – клітковина, що розташовується зліва від хребта та вище брижі ободової кишки (її адекватне дренивання потребує заочеревинної контрапертури у лівій поперековій ділянці);
3. S2 – лівий нижній квадрант ЗП – клітковина, що розташовується зліва від хребта та нижче брижі ободової кишки (для її адекватного дренивання необхідно заочеревинне розділення усієї заочеревинної клітковини зліва від хребта та заочеревинна контрапертура у лівій здухвинній ділянці);
4. D1 – правий верхній квадрант ЗП – клітковина, що розташована справа від хребта та вище брижі ободової кишки (для її адекватного дренивання використовуються верхній трансректальний підпечінковий доступ через черевну порожнину із елементами мобілізації дванадцятипалої кишки по Кохеру та заочеревинна контрапертура у правій поперековій ділянці);
5. D2 – правий нижній квадрант ЗП – клітковина, яка розташовується справа від хребта та нижче брижі ободової кишки (для її адекватного дренивання необхідно додатково заочеревинне розділення усієї заочеревинної клітковини справа від хребта та заочеревинна контрапертура у правій здухвинній ділянці).

Серед можливих ускладнень виділяють місцеві (гостре парипанкреатичне рідинне скупчення, панкреатична псевдокіста, гостре некротичне скупчення та обмежений некроз, тромбоз селезінкової та воротної вени, некроз ободової кишки) та загальні (різноманітні прояви синдрому поліорганної недостатності) [37, 78, 111, 163].

## **1.2 Поліорганна дисфункція та роль травного тракту при гострому панкреатиті**

ГП характеризується широким спектром клінічних проявів від легкого до важкого некротичного запалення, яке протікає із явищами системної запальної реакції (SIRS) та множинної дисфункції органів (MODS). Тяжкий ГП характеризується наявністю стійкої MODS, як зазначалось вище, що в значній мірі визначає результат та можливість летального наслідку у пацієнта. MODS, як загальний термін, можна визначити як значне функціональне порушення систем органів, що мають вирішальне значення для життєдіяльності. Її вираженість може бути кількісно визначена на основі параметра, що найкраще визначає основну функцію конкретного органу. У випадку ГП найбільш важливими вважаються 3 системи органів, тобто респіраторна, ниркова та серцево-судинна системи, які найчастіше залучені до каскаду патофізіологічних механізмів. За даними світових досліджень частота розвитку MODS при ГП може становити 8-20% [46, 50, 93, 103, 109, 139, 158, 164]. Факторами ризику розвитку MODS при ГП є вік, наявність супутніх захворювань, ожиріння, рівень тригліцеридів, етіологія, ступінь локального ураження ПЗ та генетична схильність до розвитку MODS [65, 93, 111, 115, 130, 146, 163].

Хоча розвиток MODS та його наслідків давно підтверджені при ГП, існують окремі поняття первинної MODS, що розвивається рано через сам ГП (асептичне запалення) та може передувати некрозу, та вторинної MODS, що розвивається через інфікований сепсис ПЗ. Інфікування некротичної тканини ПЗ – це зловісний передвісник розвитку вторинної MODS, що може стати причиною «пізньої» смерті при ГП. Слід сказати, що прогностично розвиток первинної MODS значно гірше, ніж вторинної. Бо первинна MODS розвивається так блискавично та призводить до «ранньої» смерті, що у лікаря майже відсутній час для проведення лікувальних заходів. При вторинній MODS, як правило, стан пацієнта дозволяє провести ряд лікувальних заходів, після чого на перший план виходить боротьба із сепсисом [103, 109, 130, 158, 163, 164].



Слід зазначити, що у хворих на ГП травний тракт (ТТ) стає досить уразливим і виникнення його дисфункції відіграє суттєву роль у розвитку ускладнень захворювання. Гостра дисфункція та недостатність ТТ найчастіше розпізнаються у пацієнтів, які знаходяться у критичному стані. У 2012 році Робоча група з проблем черевної порожнини (WGAP) Європейської спільноти інтенсивної терапії (ESICM) визначила гостре пошкодження ТТ (AGI) як порушення його роботи у критичних пацієнтів при наявності у них гострого захворювання, у тому числі й хірургічного, та рекомендувала класифікацію для оцінки ступеня тяжкості AGI. Були запропоновані чотири ступеня тяжкості: AGI I ступеня тяжкості – підвищений ризик розвитку дисфункції ТТ (стан, що ліквідується самостійно); AGI II ступеня – дисфункція ТТ (ТТ не в змозі адекватно здійснювати травлення та всмоктування нутрієнтів для задоволення потреб організму в поживних речовинах та рідині, проте змін у загальному стані пацієнта внаслідок проблем із травленням не спостерігається); AGI III ступеня – виражена недостатність ТТ (втрата функцій ТТ, причому, не зважаючи на різноманітні втручання, не відбувається відновлення його функцій, загальний стан пацієнта погіршується, постійна непереносимість харчових речовин, яка виражається у постійному парезі ТТ, наявність персистуючої чи нарастаючої MODS); AGI IV ступеня – недостатність ТТ із безпосереднім впливом на функції віддалених органів (становить загрозу для життя, нарастає MODS, можуть спостерігатися ішемія кишківника із некрозом та шлунково-кишкова кровотеча аж до геморагічного шоку, абдомінальний компартмент-синдром, що потребує хірургічної декомпресії ЧП). Вважається, що деякі біомаркери, такі як білок, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), D-лактат (D-1a) та ліпополісахарид (LPS), можуть використовуватись у якості можливих маркерів для визначення порушення бар'єрної функції ТТ та діагностики AGI [13, 20, 24, 25, 55, 87, 98, 113].

Протягом останніх 20 років вивчається діагностичне значення нового клініко-лабораторного показника – білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP),

який є одним із внутрішньоклітинних білків та приймає участь у транспортуванні та метаболізмі довголанцюгових жирних кислот. Згідно класифікації, запропонованої Smathers R. L. у 2011 році, представники FABP носять назву тканини, у якій їх було вперше виявлено. Вони включають у себе liver – L-FABP (або FABP1), intestine – I-FABP (або FABP2), heart – H-FABP (або FABP3), adipocyte – A-FABP (або FABP4) та інші [24, 25, 27, 136, 156, 158, 166]. Дане розділення є умовним та не відображає повною мірою усіх якостей білка. У різних тканинах та органах може утворюватись декілька форм FABP, проте один із них все ж переважає кількісно. Усі біомаркери FABP мають спільні якості. Так, ці білки складаються із багатьох цитозольних білків молекулярною масою від 12 до 16 kDa. Первинна структура різних типів FABP включає близько 130 амінокислотних залишків. Спільним для всіх типів білків є будова – десять антипаралельних  $\beta$ -тяжів зливаються у два  $\beta$ -шари, що в свою чергу утворюють специфічну фігуру-молекулу із  $\beta$ -порожниною для зв'язку із лігандом. Усі основні типи FABP ацетильовані із N-кінця. У N-кінцевій ділянці молекули FABP (15-35 амінокислотні залишки), зверху над  $\beta$ -порожниною розташовані дві  $\alpha$ -спіралі, які формують структуру « $\alpha$ -спіраль – поворот –  $\alpha$ -спіраль», що є притаманним для родини ДНК-зв'язуючих білків. При взаємодії двох молекул води із карбоксильною групою молекул жирних кислот і боковими ланцюгами амінокислотних залишків усередині молекули FABP створюються водневі зв'язки, що утворюють асоціацію ліганда. Таким чином, усі FABP зв'язуються із довголанцюговими жирними кислотами, проте мають різну ліганд-селективність, здатність до споріднення та механізм зв'язку, що пояснюється відмінностями у структурі кожної окремої ізоформи FABP та різною теплоємністю [116, 136, 156, 158, 168].

Характеристики I-FABP (розчинність у цитоплазмі, висока специфічність до похідної тканини, висока концентрація у клітині, низька молекулярна маса) дозволяють використовувати появу цих маркерів у периферичній крові як чутливих і специфічних, які свідчать про

пошкодження тканин, зокрема тонкої кишки. Відомо, що I-FABP міститься в епітеліальних клітинах тонкої кишки, а у літературі зараз активно дискутується діагностичне значення підвищення цього біомаркера у крові у пацієнтів із ГП, як у категорії хворих, у яких існує високий ризик розвитку ентеральної недостатності [20, 25, 27, 116, 129, 141, 168].

### **1.3 Сучасний стан діагностики та комплексного лікування гострого панкреатиту**

Лабораторна діагностика ГП включає визначення активності специфічних панкреатичних ферментів (амілази, ліпази, еластази, фосфоліпази А2) у сироватці крові. У 95 % хворих відмічається підвищення рівня амілази сироватки крові. Крім того, серед біохімічних маркерів панкреонекрозу виділяють підвищення активності еластази, вміст С-реактивного білка, білка активації трипсиногену та інтерлейкіна-6 уже через 12 годин від моменту захворювання. Для ГП характерні гіперглікемія та глюкозурія, а також гіпокальціємія при тяжкому перебігу захворювання.

Окрім клінічних, лабораторних і бактеріологічних показників ряд авторів рекомендує визначати в плазмі крові концентрацію прокальцитоніну, що є універсальним біохімічним маркером вираженості SIRS і тяжкості бактеріальної інфекції. Так, концентрація прокальцитоніну більше 1.8 нг/мл ( $p < 0,0001$ ) при двох повторних щоденних дослідженнях у поєднанні з клінічними, лабораторними та інструментальними ознаками свідчить про достовірний розвиток панкреатогенної інфекції [71, 144, 172].

Деєв В. А., Хомяк І. В. та співавт. (2007) виявили, що у 88,6% хворих із некротичним панкреатитом спостерігалось підвищення рівня С-реактивного білка більше 6 мг/л. Також було встановлено, що у групах із переходом асептичного некрозу у гнійний та гнійно-септичний панкреатит, рівень склав 17,9 і 21,3 мг/л відповідно, що значно менше 150 мг/л запропонованих Губергриц Н. Б. (2006).

У 90-х роках був розроблений тест Aktim Pancreatitis (Medix Biochemica, Фінляндія), який представляє собою одноетапний експрес-тест

на смужках для скринінгу ГП. Тест базується на визначенні підвищеної концентрації трипсиногену-2 у сечі. Цей маркер володіє великою діагностичною точністю як для постановки, так і для виключення діагнозу ГП. При ГП трипсиноген-2 виділяється в сечу в значній кількості і його рівень залишається високим протягом багатьох днів і навіть тижнів.

Із інструментальних методів дослідження при ГП УЗД є обов'язковим скринінговим методом оцінки стану ПЗ, жовчовивідних шляхів, органів грудної та ЧП. Чутливість, специфічність і точність при встановленні діагнозу ГП сягає 70, 97 і 92 % спостережень за даними літератури, але не завжди дозволяє достовірно верифікувати його форму, а також (у ранньому періоді) оцінити стан заочеревинного простору та парапанкреатичної клітковини.

«Золотим стандартом» діагностики некрозу ПЗ сьогодні вважається МСКТ із контрастуванням і, що дозволяє отримати об'ємне зображення та подальшу динаміку розвитку процесу. Вважається, що МСКТ показана у всіх випадках, коли при ГП виникає підозра на розвиток некрозу ПЗ. Метод дозволяє оцінити розповсюдженість і характер ураження ПЗ та клітковини ЗП.

Динамічні УЗД та МСКТ необхідно проводити за можливості усім хворим із некротичним панкреатитом незалежно від строків їхньої госпіталізації, особливо при погіршенні стану і при підозрі на виникнення ускладнених форм.

МРТ поступається в діагностичній цінності МСКТ та УЗД, бо характеризується меншою просторовою роздільною здатністю і наявністю артефактів від рухів. Проте МРТ може бути предметом вибору для пацієнтів із алергією та нирковою недостатністю [126, 128, 151, 153, 154].

Що стосується диференційної діагностики неінфікованого чи інфікованого панкреонекрозу, то тут «золотим стандартом» є черезшкірна пункція та аспірація під контролем УЗД із негайним мікроскопічним та бактеріологічним дослідженням. Це дозволяє, поряд із клініко-лабораторними показниками, своєчасно діагностувати інфікування вогнища некрозу, та вважається безпечною і достатньо точною маніпуляцією. Її чутливість складає 96%, а

специфічність – 99%. При негативних результатах дослідження рекомендують продовжувати емпіричну консервативну терапію та повторити пункцію через 5 - 7 діб.

Основним видом лікування ГП є комплексне консервативне лікування та оперативне, за наявності показань до нього.

Головна мета лікувальної тактики при ГП – знизити вірогідність розвитку інфікованого панкреонекрозу та можливість летального наслідку. За останні 10 років результати лікування пацієнтів із ГП дещо поліпшились, але частота розвитку різноманітних інфекційних ускладнень все ще залишається високою (коливається від 40 до 70% випадків), що в подальшому може призвести до розвитку сепсису із розвитком MODS. Загальна летальність при тяжких формах ГП може сягати 15 % при стерильних формах і 30 % при інфікованих. Серед основних причин високої летальності слід виділити ендотоксичний шок та MODS («рання» смерть, що настає у перший тиждень захворювання), а також гнійні ускладнення, у тому числі сепсис («пізня» смерть, зазвичай на третьому тижні від початку захворювання). Вторинна панкреатична інфекція є подальшим фактором, що часто призводить до негативних наслідків, та діагностується приблизно у 40% пацієнтів і пов'язана з високою смертністю, яка перевищує 40% при розвитку системних ускладнень.

Зараз у світі загальновизнаним показанням до оперативного лікування при ГП є розвиток вторинної панкреатичної інфекції. За даними вітчизняних та іноземних авторів показаннями до хірургічного лікування ГП зазвичай є погіршення загального стану пацієнта на тлі консервативного лікування (стійка гіпертермія, посилення больового синдрому, поява позитивних перитонеальних симптомів), розвиток гнійно-септичних ускладнень, клініка перитоніту [21, 30, 47, 51, 69, 82, 95, 107, 108].

Відомо, що принципи оперативних втручань (ОВ) при панкреонекрозі були закладені ще В. Моуніан у 1925 р., а основні хірургічні методи для контролю вторинної панкреатичної інфекції та сепсису протягом останніх 40

років включали: 1) «відкриту методику» лікування у вигляді некрозектомії, санації та відкритого ведення осередку інфекції; 2) некрозектомію з плановими релапаротоміями та повторними санаціями осередку інфекції; 3) «закриту методику» з некрозектомією, дренаванням та з безперервним промиванням чи без нього. Але й сьогодні принципи лікування некротичного панкреатиту і роль хірургії залишаються спірними. У 1990-х роках більше 60% пацієнтів із ГП лікувались із використанням відкритих втручань. У 1991 році E.L. Bradley та K. Allen рекомендували консервативне лікування стерильного некрозу ПЗ у відібраних випадках, а M. Gagner був першим, хто виконав та описав мінімально інвазивне відеолапароскопічне хірургічне лікування вторинної панкреатичної інфекції у 1996 р., у тому числі лапароскопічне ретроколічне, ретроперитонеоскопічне і трансгастральне втручання [39, 40, 111, 112, 148, 150, 163].

У подальшому було висунуто гіпотезу про те, що черезшкірне дренавання осередків інфікованого панкреатичного некрозу та рідинних колекторів може мати позитивний терапевтичний ефект. Ця рекомендація була заснована на клінічних спостереженнях, які свідчили про відсутність потреби максимального видалення всіх некротичних тканин для успішного лікування пацієнтів з інфікованим панкреонекрозом. Виконуючи дренавання інфікованих рідинних скупчень, автори довели, що клінічний стан хворих може поліпшитися після цих втручань, а некротичні тканини можуть бути успішно оброблені у подальшому імунною системою пацієнта. Тобто, мета дренавання – видалення інфікованої рідини, а не некрозу [1, 4, 5, 17, 18, 150].

З 2010 року світова спільнота панкреатологів відмовилась від відкритої хірургічної некрозектомії та заклала початок впровадження тактики «step-up approach» (так званий мінімально інвазивний та поетапно зростаючий підхід) до хірургічної клініки. Бо саме відкрита некрозектомія призводила до виникнення масивної системної запальної реакції із подальшим розвитком поліорганної недостатності та місцевих гнійно-септичних ускладнень. Все більшого розповсюдження набуває застосування мініінвазивних методик у

комплексному лікуванні ГП, таких як черезшкірне дронування, транслюмінальна ендоскопічна некроектомія через шлунок або дванадцятипалу кишку (ДПК), лапароскопічна некроектомія і заочеревинний хірургічний дренаж. Іноді мова йде про первинне дронування із наступною некроектомією, за необхідності. Або ж, якщо мова йде про гострий біліарний панкреатит, під час першого оперативного втручання адекватно санують ЧП та чепцеву сумку (за необхідності), а під час другого – виконують холецистектомію. Саме це віддзеркалює принципи тактики «step-up approach» у сучасній панкреатології. В окремих клініках саме завдяки цій тактиці у лікуванні некротичного ГП вдається зменшити летальність при його інфікованих формах до 15,4 % [10, 11, 12, 16, 21, 31, 148, 163].

Важливою складовою тактики «step-up approach» є сучасна консервативна лікувальна програма, що дозволяє значною мірою обмежити показання до виконання ранніх ОВ з приводу ГП, а хірургічні методи застосовувати лише за абсолютними показаннями. Основні принципи базової консервативної лікувальної програми при ГП: корекція порушень центральної гемодинаміки та периферійного кровообігу, респіраторна підтримка, знеболювання, декомпресія шлунково-кишкового тракту, адекватне білково-енергетичне забезпечення, профілактика та лікування гнійної інфекції, пригнічення секреторної активності ПЗ, дезінтоксикаційна терапія, профілактика утворення стресових виразок, гепатопротекція, профілактика та лікування синдрому внутрішньочеревної гіпертензії. Для забезпечення адекватної анальгезії перевага зазвичай надається ненаркотичним анальгетикам. При вираженому больовому синдромі, особливо в поєднанні з парезом кишківника, широко використовується подовжена епідуральна анальгезія на рівні ThVII-ThVIII шляхом введення розчинів місцевих анестетиків. Гемодинамічна підтримка під час інтенсивної терапії в умовах токсемічного та ензимного шоку розпочинається з корекції гіповолемії та дегідратації, а також порушень мікроциркуляції. Центральний венозний тиск підтримується на рівні 100 мм вод. ст., діурез – 40-60 мл/год. При

нестабільній гемодинаміці та порушенні перфузії тканин при адекватній рідинній ресусcitaції показано використання вазопресорів. Респіраторна підтримка (оксигенотерапія та штучна вентиляція легень) в умовах ВІТ обґрунтована при дихальній недостатності ( $\text{SaO}_2 < 95\%$ ,  $\text{PaO}_2 < 70$  мм рт. ст.). З метою блокади панкреатичної секреції застосовується соматостатин та полівалентний інгібітор серинових протеаз уніластатин, який до того ж зменшує синтез прозапальних цитокінів імункомпетентними клітинами та ендотелієм, зменшує активність лейкоцитарних еластаз та лізосомальних гідролаз, інгібує коагуляцію та фібриноліз. Профілактика та антибактеріальна терапія інфекційних ускладнень проводиться згідно з міжнародними рекомендаціями IAP/APA з лікування ГП. Призначаються препарати широкого спектру дії, активні щодо більшості вірогідних збудників панкреатичної інфекції та здатні проникати до тканини ПЗ, секрету залози, парапанкреатичної клітковини (здебільшого карбапенеми) [21, 31, 40, 47, 51, 59].

Головне завдання ОВ – своєчасна евакуація ексудата із ЧП у період ферментної токсемії або некротично змінених ділянок залози, коли вони вже є, із мінімальним ризиком для життя пацієнта.

Пункційно-дренуючі методи є наступним етапом діагностично-лікувального алгоритму у хворих на гострий некротичний панкреатит. У деяких клінічних випадках вони можуть розглядатися як пряма альтернатива операції та можуть бути успішно виконані у 54% випадків під ультрасонографічним або комп'ютерно-томографічним контролем.

Цілий ряд авторів позиціонують перкутанні дренуючі втручання як тимчасову міру доопераційно або пряму альтернативу операції в обмеженій групі пацієнтів. Постановка перкутанних дренажів дозволяє покращити демаркацію вогнищ панкреонекрозу та зменшує операційну травму в подальшому. З метою дренивання використовують дренажі розміром 14–32 French. Катетер оптимально має розміщуватись у лівому або правому ретроперитонеальному просторі, залежно від локалізації рідинного колектора. Деякі джерела вказують, що катетери великих діаметрів (до 28Fr) можуть



бути більш ефективними, враховуючи морфологічну специфіку панкреатичних та перипанкреатичних некрозів, у яких міститься велика кількість щільних некротичних елементів. Процедура поступового збільшення розмірів дренажних катетерів, яка дозволяє евакуювати некротичні тканини, отримала назву перкутанної некроектомії [41, 68, 69, 72, 77, 95, 105, 150].

Транслюмінальні ендоскопічні методики, що вже згадувались, займають вагому нішу в лікуванні гострого некротичного панкреатиту. Свою історію ендоскопічний метод лікування перипанкреатичних рідинних скупчень розпочав у 1975 р., коли в літературі був вперше описаний випадок трансгастрального дренивання кісти. Результати досліджень, проведених на початку 2000-х років, показали перші успіхи нової методики: успішність дренивання у 70–100%. Звичайно, за останні десятиліття ендоскопічний метод пройшов серйозну еволюцію – від простої трансгастральної аспірації до транслюмінальної некроектомії з використанням ультразвукового моніторингу та спеціальних стент-систем. За даними ряду авторів, трансгастральна некроектомія дозволяє уникнути небезпечних ускладнень, що пов'язані з транскутанною пункцією (кровотеча, перфорація порожнистих органів, формування зовнішньої панкреатичної нориці), та забезпечує більш прямий підхід до вогнищ некрозів. Кінцевим етапом втручання є постановка стентів (double-pigtail) 5–10 Fr, як правило двох, або назогастрального катетера, заведеного у порожнину чепцевої сумки (ЧС). Санація порожнини має здійснюватись протягом 24 годин за допомогою зрошення фізіологічним розчином об'ємом 1 літр. Оцінка результатів ендоскопічного дренивання має здійснюватись протягом наступних 72 годин. Повторна ендоскопічна процедура має виконуватись у випадках відсутності клінічного покращення [11,12, 78, 82, 111, 112, 148, 150, 163].

Що ж до відеолапароскопії, то слід враховувати, що вона виконує і діагностичні, і лікувальні задачі. При виконанні відеолапароскопії слід підтвердити діагноз ГП та виключити інші гострі захворювання ЧП. До достовірних ознак ГП належать набряк кореня брижі поперечно-ободової

кишки, випіт із високою активністю амілази (у 2-3 рази перевищує активність амілази крові), «скловидний набряк» (серозна інфільтрація жирової клітковини), наявність вогнищ стеатонекрозів (що виникають внаслідок дії активованої ліпази та фосфоліпази). На користь тяжкого ГП свідчать геморагічний характер ексудату (вишневий, малиновий, рожевий, коричневий колір), розповсюджені ділянки стеатонекрозу, значне геморагічне просочування заочеревинної клітковини, що виходить за межі ПЗ. Під час втручання слід також оцінити і стан біліарної системи, зокрема жовчного міхура (чи напружений він, чи здатен спорожнюватись, чи містить конкременти). Якщо жовчний міхур напружений, не здатен до спорожнювання, втручання має обов'язково завершитись розвантаженням біліарної системи у вигляді накладання холецистостоми.

Аналіз літератури свідчить, що трансабдомінальні техніки некроектомії за частотою використання у клінічній практиці значно поступаються ретроперитонеоскопічним. Лапароскопічні доступи до ПЗ аналогічні до таких при відкритих ОВ: через шлунково-ободову зв'язку, малий чепець або мезоколон. Можливість досягти максимально повного видалення некротичних тканин робить метод особливо привабливим.

Ряд публікацій повідомляють про успішність однопортової лапароскопічної некрсеквестроектомії та лапароскопічно-асистованої некрсеквестроектомії (hand-assisted) [31, 34, 148, 150, 163].

Відеоасистована ретроперитонеальна некрсеквестроектомія (VARN, VARD – Video-Assisted Retroperitoneal Debridement) є найбільш поширеною мініінвазивною методикою у Сполучених Штатах Америки та Нідерландах. Безсумнівною перевагою методу є відсутність контакту з ЧП, що запобігає її інфікуванню. Методика вперше описана Horvath та співавт. у 2001 році. VARN є невід'ємною частиною тактики «step-up approach» у лікуванні гострого некротичного панкреатиту. Транскутанне дренивання розглядається як обов'язковий етап, що передує VARN. За даними Van Santvoort та спіавт., дренивання лівого ЗП технічно можливе у 95%

випадках. Суть методики полягає у субкостальному доступі до ЗП, орієнтиром для якого є заочеревинний дренаж. При досягненні некротичних мас виконується непряма некроектомія. Надалі з використанням лапароскопа за допомогою інсуфляції вуглекислого газу виконується пряма (відеоасистована) частина операції [38, 39, 112, 148, 150, 182].

Проблема комплексного лікування пацієнтів із ГП залишається актуальною, так само, як і проблема адекватного ведення цієї категорії хворих у післяопераційному періоді. Не є новиною для хірургів та реаніматологів, що лише половина успіху лікування хворого на ГП залежить від своєчасно проведеного ОВ, а половина все ж залежить від адекватного лікування у післяопераційному періоді, бо дана патологія, як було зазначено вище, має досить складні каскадні патофізіологічні механізми розвитку [40, 41, 163].

Застосування у клінічній практиці тактики «step-up approach» тісно переплітається із впровадженням концепції мультимодальної реабілітації хірургічних пацієнтів шляхом реалізації протоколів Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) чи «fast-track surgery». Це допомагає скоротити витрати на лікування, не погіршуючи при цьому його якості. Концепція ERAS передбачає комплекс заходів у пери- та післяопераційному періоді, направлених на скорочення термінів госпіталізації та реабілітації після ОВ. Так як хворі на ГП – це та категорія пацієнтів, що найчастіше потребують тривалого (чого приховувати, а іноді й затяжного) та витратного стаціонарного лікування, то спроби впровадити концепцію ERAS саме під час їх лікування, представляють собою актуальність та економічну доцільність. Концепція «fast-track surgery» потребує злагоджених дій усього медичного персоналу, а також повне взаєморозуміння між пацієнтом та лікарем, який мотивує та ставить перед хворим щоденні задачі [12, 67, 79, 81, 85, 88, 92, 104]. Дослідження патофізіологічних механізмів будь-яких ОВ показали, що ключовим є збій фізіологічної діяльності внутрішніх органів у відповідь на хірургічний стрес. Ці зміни функцій внутрішніх органів

опосередковані метаболічними змінами, що викликані хірургічною травмою, та активацією ряду каскадних систем. Мультимодальна реабілітація із акцентом на передопераційне інформування пацієнта, зменшення реакції відповіді на оперативне втручання, оптимізоване купірування больового синдрому, рання мобілізація та початок годування зменшили число ускладнень, терміни перебування у відділенні, а отже і вартість лікування [22, 23, 104, 118, 123].

Як бачимо, проблема лікування пацієнтів із ГП залишається актуальною і багато в чому не вирішеною.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ: МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

#### 2.1. Загальна характеристика груп хворих

Робота заснована на ретроспективному та проспективному аналізі результатів хірургічного лікування 103 хворих на ГП. Пацієнти знаходилися на лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» та Державній Установі «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т.Зайцева НАМН України» (директор д.мед.н., професор В. В. Бойко), тобто дослідження можна вважати двоцентровим. Усі пацієнти були розподілені на дві групи: основна (56 пацієнтів) та група порівняння (47 пацієнтів). Пацієнти основної групи знаходились на лікуванні у вказаних вище закладах з 2018 по 2020 роки, пацієнти групи порівняння – з 2015 по 2017 роки.

Пацієнтів, включених в дослідження, лікували відповідно з міжнародними рекомендаціями [1, 109, 111, 150, 163], адаптованими до місцевих ресурсів і процедур. Критерії виключення були післяопераційний ГП, відсутність клінічних та лабораторних даних ВПП, яку підозрювали при тривалій лихоманці ( $>38,5^{\circ}\text{C}$  протягом  $>5$  днів) разом з підвищеним лейкоцитів крові та РСТ, або появою органної недостатності, або газу при МСКТ в межах панкреатичних та/або перипанкреатичних колекторів, або при наявності комбінації цих факторів.

Серед пацієнтів обох груп жінок було 42 (40,8%), чоловіків – 61 (59,2%). Вік хворих варіював від 22 до 69 років. Більшість хворих була працездатного віку (від 22 до 60 років) – 90,3% (93 хворих).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на гострий панкреатит за віком та статтю

Вікова категорія	Чоловіки (n=61)		Жінки (n=42)	
	n	%	n	%
< 30 років	3	4,92	2	4,76
30-39 років	8	13,11	5	11,90
40-49 років	25	40,98	11	26,20
50-59 років	14	22,95	19	45,24
≥60 років	11	18,04	5	11,90
Середні значення, роки, Me [IQR]	56,5 [22; 69]		57,5 [25; 65]	

$$\chi^2 = 1,671, P = 0,191$$

Середній час госпіталізації до хірургічного відділення з моменту початку ГП склав  $24,38 \pm 15,21$  години, розподіл хворих в залежності від часу госпіталізації до хірургічного відділення з моменту початку захворювання (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл хворих в залежності від часу госпіталізації до хірургічного відділення з моменту початку захворювання

Час від початку захворювання	Кількість хворих	%
0-6 годин	5	4,85
7-12 годин	29	28,16
13-24 години	23	22,33
25-48 годин	43	41,75
Більше 48 годин	3	2,91
Всього	103	100

Із загальних проявів ГП в обох групах спостерігались біль у верхніх відділах живота, спрага та сухість у роті, нудота та блювання, гіпертермія, напруження м'язів передньої черевної стінки, ослаблення перистальтичних

хвиль (аускультативно), метеоризм. Рідше спостерігались тахіпное, жовтяниця, олігурія. Порушення гемодинаміки відзначалось тахікардією, зниженням показників систолічного АТ, мармуровістю шкірних покривів чи зміною кольору окремих ділянок (ділянки ціанозу, бурого кольору чи петехіальних крововиливів), ціанозом слизових оболонок.

У 91 хворого (88%) при надходженні в клініку виявлені супутні захворювання.

У групі пацієнтів до 60 років переважали захворювання серцево-судинної системи у чоловіків у вигляді: ішемічна хвороба серця (стенокардія напруги різних функціональних класів) – 16 (15,5%) хворих, гіпертонічна хвороба частіше II стадія з високим ризиком ускладнень – 7 (6,8%). У групі після 60 років частота серцево-судинних захворювань однакова як серед чоловіків так і жінок, але переважають більш важкі нозологічні форми: постінфарктний кардіосклероз, миготлива аритмія (фібриляція передсердь постійна форма), гіпертонічна хвороба III стадії, ускладнена в анамнезі ГПМК. У групі ендокринних захворювань лідирує цукровий діабет II типу, вторинний інсулінозалежний, частіше в стадії декомпенсації, що вимагало в післяопераційному періоді суворого контролю рівня глікемії. У даній групі пацієнтів перебіг післяопераційного періоду був значно важчим, супроводжувався явищами гіперглікемії, кетоацидотичними порушеннями.

Розподіл хворих за структурою супутніх захворювання відображено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

## Супутні захворювання у хворих з гострим панкреатитом

Супутня патологія	Групи хворих			
	Основна група n=56		Порівняння група n=47	
	абс	%	абс	%
захворювання серцево-судинної системи	23	51,1	18	46,2
бронхолегеневі захворювання	6	13,3	4	10,2
ендокринні захворювання	16	35,6	17	43,6
Всього	45	100	39	100

$$\chi^2 = 0,394, P = 0,530$$

Серед етіологічних причин розвитку ГП переважали аліментарний (в т.ч. алкогольний) фактор, що з'явився причиною захворювання у 56 пацієнтів (54,3%), і біліарний генез захворювання у 28 хворих (27,2%). Лише у 19 (18,5%) пацієнтів мова йшла про ідіопатичний ГП.

Діагноз ГП верифікований на підставі критеріїв Atlanta (2012): больовий синдром (оперізуючого характеру) у верхніх відділах живота виявлено у 103 (100%) хворих, трикратне збільшення рівня амілази сироватки крові – у 91 (88,3%) пацієнта, візуалізація змін паренхіми ПЗ за даними ультразвукового дослідження та мультиспіральної комп'ютерної томографії ЧП – 96 (93,2%) хворих.

Як бачимо, досліджувані групи (основна та порівняння) були зіставними за віком, статтю, наявністю супутніх захворювань, тривалістю захворювання до початку дослідження.

Серед 56 пацієнтів основної групи (згідно класифікації Атланти 2012 року) у 31 (55,36%) пацієнта спостерігався інфікований панкреонекроз, у 25 (44,64%) – неінфікований. Серед 47 хворих групи порівняння у 26 (55,32%) випадках панкреонекроз був інфікований, а в 21 (44,68%) – неінфікований. За



типом ураження заочеревинних клітковинних просторів в обох групах переважали хворі з лівим верхнім – 14 (13,6%) і правим верхнім – 8 (7,8%) варіантами. Рідше зустрічалися лівий нижній – 5 (4,9%), правий нижній – 6 (5,8%) і центральний – 8 (7,8%) типи.

За поширеністю виділяли вогнищевий і розповсюджений варіанти ураження ПЗ. Великовогнищевим вважалось ураження до двох відділів залози, що відзначалось у 9 (19,1%) пацієнтів групи порівняння і у 7 хворих (12,5%) основної групи, субтотальним – при ураженні практичний всієї залози, що спостерігалось у 13 (27,7%) і 21 (37,5%) випадках відповідно, тотальним – при відсутності візуально помітною неураженої тканини ПЗ, що було виявлено у 2 (4,3%) і 1(1,8%) спостереженнях відповідно.

Для оцінки важкості стану хворих обох груп, а також для прогнозування летальних випадків застосовували шкалу APACHE II (таблиця 2.4).

Таблиця 2.4.

Розподіл хворих за шкалою APACHE II

Група хворих	Хворі		Прогнозована летальність (%)
	абс.	%	
I група: <10 балів (8,0 [7; 9])	32	31,07	<10
≥10<20 балів (13,5 [10; 17])	18	17,48	10-22
≥20 балів (24,0 [20; 28])	6	5,83	30-82
II група: <10 балів (7,0 [5; 9])	30	29,13	<10
≥10<20 балів (14,5 [10; 19])	14	13,58	10-22
≥20 балів (25,0 [21; 29])	3	2,91	30-50

Як видно з наведених у таблиці 2.5 даних, як в першій, так і в другій групах переважали хворі, кількість балів у яких за шкалою APACHE II не перевищувало 20 балів. Причому, рівень прогнозованої летальності не перевищував 10% як в першій, так і в другій групах.

Розподіл хворих за наявністю або відсутністю у них SIRS і MODS представлено у таблиці 2.5, із якої випливає, що за цими критеріями групи також однорідні, відмінностей не було.

Таблиця 2.5

Розподіл хворих в залежності від ознак шкал SIRS и MODS

Групи хворих	SIRS/(%)	MODS/(%)				
		Відсутність	2 органа	3 органа	4 органа	5 органів
Основна група	56 (100%)	9 (8,74%)	19 (18,45%)	18 (17,48%)	9 (8,73%)	1 (0,97%)
Порівняння	47 (100%)	6 (5,83%)	17 (16,50%)	14 (13,59%)	8 (7,77%)	2 (1,94%)
Всього:	103	15 (14,57%)	36 (34,95%)	32 (31,07%)	17 (16,5%)	3 (2,91%)

Показники оцінки тяжкості стану за шкалою APACHE II та оцінки дисфункції органів за шкалою SOFA були обчислені на сайті ClinCalc.com.

## 2.2. Методи клініко-лабораторного та інструментального дослідження

Хворим основної групи проведені загальноприйнятні лабораторні дослідження, відповідно до сучасних рекомендацій Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворих з ГП № 297 від 02.04.2010.: клінічний аналіз крові; біохімічний аналіз крові: АЛТ, АСТ, білірубін, лужна фосфатаза, амілаза, ліпаза, креатинін, сечовина, калій, натрій, хлор, кальцій, глюкоза крові; протеїнограма; загальний аналіз сечі; група крові і резус фактор; дослідження показників коагуляційної системи крові та маркерів ендотоксикозу; інструментальні дослідження: реєстрація ЕКГ; УЗД органів ЧП, оглядова рентгенографія органів грудної клітки та органів ЧП, езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС), МСКТ, ендоскопічна ретроградна

холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) – лише у випадку наявності відповідних показань.

Метод УЗД органів ЧП та ЗП використовувався у якості скринінг методу та для оцінки результатів лікування. УЗД виконували на ультразвуковому апараті «ULTIMA RA ГРИС. 941217. 015-01» за стандартними протоколами.

МСКТ додатково здійснювалась лише при наявності показань (не яскраво виражена клінічна симптоматика). МСКТ здійснювали на апараті Toshiba Aquilon в спіральному режимі з мультипланарною реконструкцією. Перед дослідженням пацієнт випивав 500 мл дегазованої води для контрастування шлунку. Стандартне дослідження починалося з виконання топограми і серії нативних томограм. Область сканування включала в себе область грудної клітини, живота, малого тазу, позаочеревинного простору. Після аналізу даних нативного дослідження і визначення приблизної поширеності патологічного процесу проводили дослідження в умовах трифазного болюсного контрастування. Болюсне контрастування здійснювали за допомогою автоматичного шприца інжектора Nemoto. Внутрішньовенне введення контрастної речовини проводили через кручений пластиковий перехідник і гнучкий внутрішньовенний катетер діаметром 18G. Катетер встановлювали в ліктьову або в будь-яку іншу доступну периферичну вену. Використовували неіонну контрастну речовину «Омніпак» (Iogexol, Amersham Health, Ірландія) в концентрації 350 мг йоду / мл або «Ультравіст» (Iopromide, Баер Фарма АГ, Німеччина) в концентрації 370 мг йоду / мл. Контрастну речовину вводили в обсязі 100 мл зі швидкістю 4 мл/с. З метою збільшення тривалості контрастування судин, введення контрастної речовини доповнювали болюсом фізіологічного розчину в обсязі 30 мл. Побудову зображень проводили за стандартними програмами для 3D перетворень.

Для ендоскопічних досліджень застосовували фіброгастродуоденоскопи: Olympus CV-150, Olympus evis EXERA II CV-180, Olympus evis EXERA III CV-190 plus.

Лабораторні дослідження включали загальний аналіз крові за В. Е. Предтеченським, активність АлТ визначали за уніфікованим динітрофенілгідразиновим методом Райтмана-Френкеля, концентрацію загального білірубіну в сироватці крові визначали за уніфікованим методом Йендрашика-Грофу, вміст  $\alpha$ -амілази визначали спектрофотометричним методом (за Вольгемутом), рівень глюкози в сироватці аналізували глюкозооксидазним методом за Хагедором-Йэнсенем, електроліти плазми – уніфікованим методом плазменної фотометрії, сечовини – за кольоровою реакцією з діацетилмонооксимом, креатиніну за Яффе в модифікації Попера та співавт.

Також діагностична програма пацієнтів включала визначення лактату плазми крові, як маркеру гіперфузії тканин та показника кислотно-лужного балансу організму (за допомогою спектрофотометричного методу), визначення рівня I-FABP (імуноферментний аналіз за допомогою комерційних наборів «I-FABP, Human, ELISAKit», the Netherlands; із використанням імуноферментного аналізатора SunRise TouchScreen; дослідження проводилось на базі лабораторії радіаційної імунології Інституту медичної радіології імені С. П. Григор'єва АМН України, директор д.мед.н., професор М. В. Красносельський; науковий консультант завідувач лабораторії радіаційної імунології к.мед.н., П. П. Сорочан), бактеріологічні та статистичні дослідження.

Зразки крові для визначення рівня I-FABP у сироватці збирали, вичікували згортання при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім центрифугували (3000 обертів на хвилину) протягом 10 хвилин. Сироватку збирали у пробірки Еппіндорфа (2,0 мл) та зберігали при температурі  $-70(-80^{\circ}\text{C})$  до проведення аналізу.

Внутрішньочеревний тиск визначали непрямим способом шляхом вимірювання тиску у сечовому міхурі за I.L. Kron et al. При оцінці рівня інтраабдомінальної гіпертензії використовували класифікацію World Society of the Abdominal Compartment Syndrome із розрахунком перфузійного тиску черевної порожнини (APP) за формулою:

$$APP = MAP - IAP, \quad (1)$$

де MAP — середній артеріальний тиск, IAP — внутрішньочеревний тиск.

$$MAP = AT \text{ діаст.} + 1/3 AT \text{ пульсове}, \quad (2)$$

де  $AT \text{ пульсове} = AT \text{ сист.} - AT \text{ діаст.}$

### 2.3. Вибір відповідного методу лікування

Лікування пацієнтів із ГП здійснювалось з урахуванням загальносвітових тенденцій і рекомендацій провідних експертів України, зокрема відповідно Клінічному протоколу надання медичної допомоги хворих з ГП № 297 від 02.04.2010 та не суперечило Удосконаленому алгоритму діагностики та лікуванню ГП №5 від 07.06.2012. Основну групу складали пацієнти, у яких була застосована тактика «step-up approach», із проведенням відповідної базової консервативної лікувальної програми та переважно мінімально інвазивного ОВ, і відповідно впроваджені принципи концепції ERAS (2018-2020 роки). Групу порівняння складали пацієнти (2015-2017 роки), у яких під час лікування ще не використовувались принципи ERAS та яким у якості стандартного хірургічного лікування використовувався переважно відкритий метод із виконанням лапаротомії чи мінілапаротомії.

До складу базової лікувальної програми входило: моніторування життєвих функцій, нормалізація обміну кисню або респіраторна підтримка, гемодинамічна підтримка (кристалоїди, коллоїди), адекватне знеболення (для забезпечення адекватної анальгезії перевага надавалась ненаркотичним анальгетикам, а при вираженому больовому синдромі, особливо в поєднанні з парезом кишківника, використовувалась подовжена епідуральна анальгезія на рівні ThVII-ThVIII шляхом введення розчинів місцевих анестетиків),

гістопротекція ПЗ та профілактика гострих виразок шлунку та ДПК, антибіотикопротекція (у ранній фазі при наявності показань, у подальшому, при наявності ознак інфікування, антибіотикотерапія широкого спектру дії з корекцією по бактеріологічному посіву на чутливість), профілактика мікротромбувань та поширення некрозу (низькомолекулярні гепарини або нефракціонований гепарин за загальноприйнятими методиками), нутритивна підтримка (ентеральне харчування після ліквідації ознак динамічної непрохідності кишок, парентеральне харчування), корекція електролітного балансу, екстракорпоральна детоксикація (за показаннями), стимуляція діурезу (за показаннями), корекція поліорганних порушень, симптоматична терапія.

Усім пацієнтам проводилось також оперативне лікування. Показаннями до хірургічного лікування ГП були погіршення загального стану пацієнта на тлі проводимої базової терапії (стійка гіпертермія, посилення больового синдрому, поява позитивних перитонеальних симптомів), розвиток гнійно-септичних ускладнень, клініка перитоніту.

Метою ОВ були: своєчасна евакуація ексудату із ЧП у період ферментної токсемії, видалення некротично змінених ділянок залози (коли вони вже мали місце), із мінімальним ризиком для життя пацієнта. Тобто хірургічне лікування всім хворим проводилося з дотриманням органозберігаючого принципу.

В основній групі у пацієнтів перевага надавалась мініінвазивним методикам оперативного лікування: відеолапароскопія, з подальшими санацією та дрениванням ЧС та ЧП, розкриттям парапанкреатичних рідинних скупчень (якщо вони вже мали місце); данне втручання могло бути доповнене люмбоскопією та дрениванням ЗП простору, або лапароскопічною холецистектомією, або зовнішнім дрениванням холедоха, або холецистостомією, за наявності показань; чи пункційно-дренуючі інтервенції під УЗД-навігацією. Лише при неможливості проведення адекватної ревізії

виконувались мінілапаротомія із панкреатонекрсеквестректомією (ПНСЕ) та люмботомія зліва із санацією та дренажуванням ЗП.

У групі порівняння у якості стандартного хірургічного лікування використовувався переважно відкритий метод із виконанням лапаротомії чи мінілапаротомії із подальшими ПНСЕ, оментобурсостомією, трансназальною інтубацією тонкої кишки, санацією та дренажуванням. Лише у 18 із 47 пацієнтів використовувались пункційно-дренуючі інтервенції під УЗД-навігацією.

У пацієнтів основної групи застосовувався спосіб ведення післяопераційного періоду у хворих, оперованих з приводу панкреонекрозу (патент України на корисну модель №144975, А61К31/35, А61М21/00 №u202003285; заявлено 01.06.20; опубліковано 10.11.20), що здійснюється шляхом реалізації основних засад концепції «fast-track surgery», на відміну від пацієнтів групи порівняння.

#### **2.4. Статистична обробка даних**

Статистична обробка даних проводилася з використанням статистичного програмного пакету StatSoft Statistica 6.0. Так як розподіл показників, що вивчаються, відрізнявся від нормального (критерій Шапіро-Уїлка), розраховувались медіани, 25% та 75% квантилі.

У роботі використовувались методи непараметричної статистики: критерій Манна-Уїтні, Вілкоксона,  $\chi^2$ , коефіцієнт кореляції Спірмена. У всіх випадках перевірка статистичних гіпотез проводилася при довірчій вірогідності більше 95%. Для оцінки адекватності порівнянь та точності прогнозу використовувався метод аналізу кривих операційних характеристик (ROC — Receiver Operating Characteristic curve analysis).

Оптимальне співвідношення між чутливістю (відсоток від загального числа тяжких випадків, що розпізнає даний метод) та специфічністю (відсоток від загального числа легких випадків, що розпізнає даний метод) методу прогнозування обиралося на основі критерія Парето.

Прогностична ефективність моделі оцінювалась шляхом дискримінації за індексом AUC. Ефективність моделі вважали обмеженою при  $AUC > 0,70$ , доброю – при  $AUC > 0,80$ , відмінною – при  $AUC > 0,90$ .



**РОЗДІЛ 3**  
**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ, ЛАБОРАТОРНОЇ,**  
**ІНСТРУМЕНТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ**  
**ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ ОРГАННИХ**  
**ПОРУШЕНЬ**

**3.1 Клініко-лабораторна та інструментальна діагностика у хворих на**  
**гострий панкреатит**

Клінічна симптоматика ГП, яка спостерігалась у хворих, що аналізуються, наведена в табл. 3.1.1. У всіх пацієнтів спостерігались біль у верхніх відділах живота, спрага та сухість у роті, нудота та блювання, гіпертермія, напруження м'язів передньої черевної стінки, ослаблення перистальтичних хвиль (аускультативно), метеоризм. Рідше спостерігались тахіпное, жовтяниця, олігурія.

*Таблиця 3.1.1*

Частота клінічних проявів гострого панкреатиту за результатами  
дослідження

Симптоми	Кількість (%)
Біль у верхніх відділах живота	103 (100)
Спрага, сухість у роті	98 (95,1)
Нудота та блювання	79 (76,7)
Напруження м'язів передньої черевної стінки	74 (71,8)
Послаблення перистальтики, метеоризм	72 (69,9)
Гіпертермія	65 (63,1)
Жовтяниця	39 (37,9)
Олігурія	36 (34,9)
Тахіпное	27 (26,2)
Гемодинамічні розлади	19 (18,4)

Порушення гемодинаміки відзначалось тахікардією, зниженням показників систолічного АТ, мармуровістю шкірних покривів чи зміною

кольору окремих ділянок (ділянки ціанозу, бурого кольору чи петехіальних крововиливів), ціанозом слизових оболонок (рис. 3.1.1).



Рис. 3.1.1 Ознаки порушення мікроциркуляції у пацієнтки із гострим панкреатитом у вигляді «плям ціанозу» на передній черевній стінці

Діагноз ГП верифікований на підставі критеріїв Atlanta (2012): больовий синдром (оперізуючого характеру) у верхніх відділах живота виявлено у 103 (100%) хворих, трикратне збільшення рівня амілази сироватки крові – у 91 (88,3%) пацієнта, візуалізація змін паренхіми ПЗ за даними УЗД чи МСКТ ЧП – у 96 (93,2%) хворих.

Із інструментальних методів дослідження УЗД був обов'язковим скринінговим методом оцінки стану ПЗ, жовчовивідних шляхів, органів грудної та ЧП. Чутливість, специфічність і точність при встановленні діагнозу ГП сягає 70, 97 і 92 %. Метод допомагав виявити наявність інфільтрації парапанкреатичної клітковини, вільної рідини у ЧП, парапанкреатичних рідинних скупчень (рис. 3.1.2).

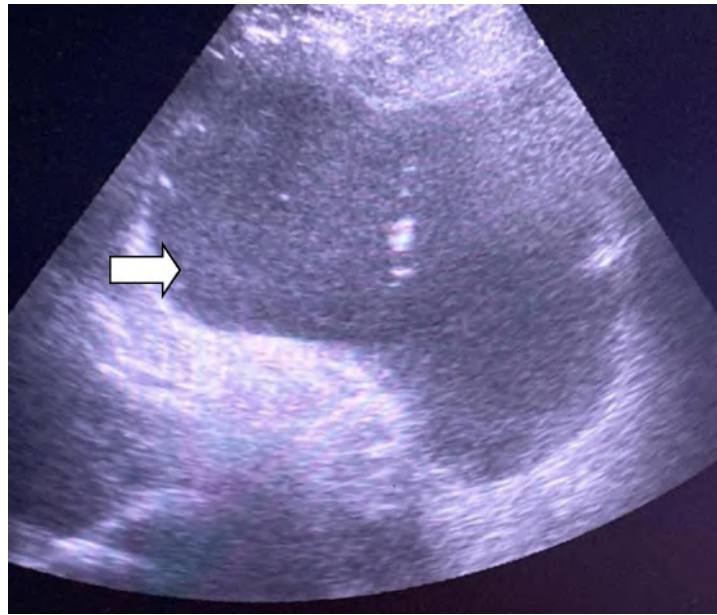


Рис. 3.1.2 Стрілкою вказане парапанкреатичне рідинне скупчення

«Золотим стандартом» діагностики некрозу ПЗ можна було вважати МСКТ із контрастуванням, що дозволяло отримати об'ємне зображення та мати уявлення про подальшу динаміку розвитку процесу. Метод дозволяє оцінити розповсюдженість і характер ураження ПЗ та клітковини ЗП, проте, на жаль, не завжди тяжкість стану дозволяла провести дане дослідження (Рис. 3.1.3).

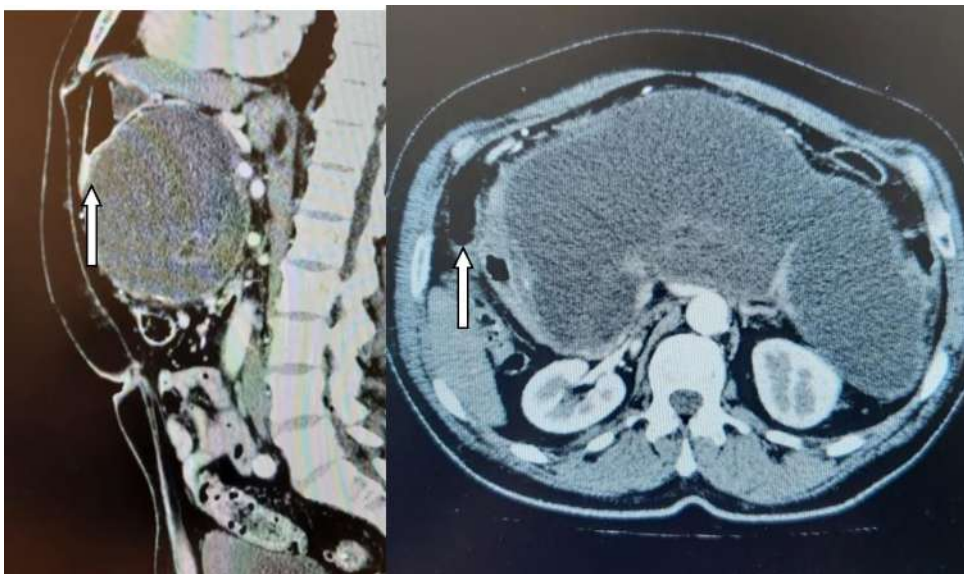


Рис. 3.1.3 Стрілкою вказане парапанкреатичне рідинне скупчення

Динамічні УЗД та МСКТ (за можливості) проводились усім хворим із некротичним панкреатитом не залежно від строків їхньої госпіталізації, особливо при погіршенні стану і при підозрі на виникнення ускладнених форм.

У 28 (27,2%) пацієнтів мова йшла про гострий біліарний панкреатит. Випадки, коли провідним тригером розвитку ГП були обтурація конкрементом великого дуоденального сосочку (ВДС) чи загальної жовчної протоки, потребували ЕРХПГ, доповненої ендоскопічною папілосфінктеротомією (ЕПСТ) із літоекстракцією (Рис. 3.1.4, 3.1.5). Дана процедура проводилась лише за наявності конкретних показань (окрім клінічних проявів ГП, наявність даних УЗД, які б виявили обтурацію ВДС чи загальної жовчної протоки), із лікувально-діагностичною метою та обов'язково у всіх випадках супроводжувалась медикаментозною протипанкреатичною терапією.

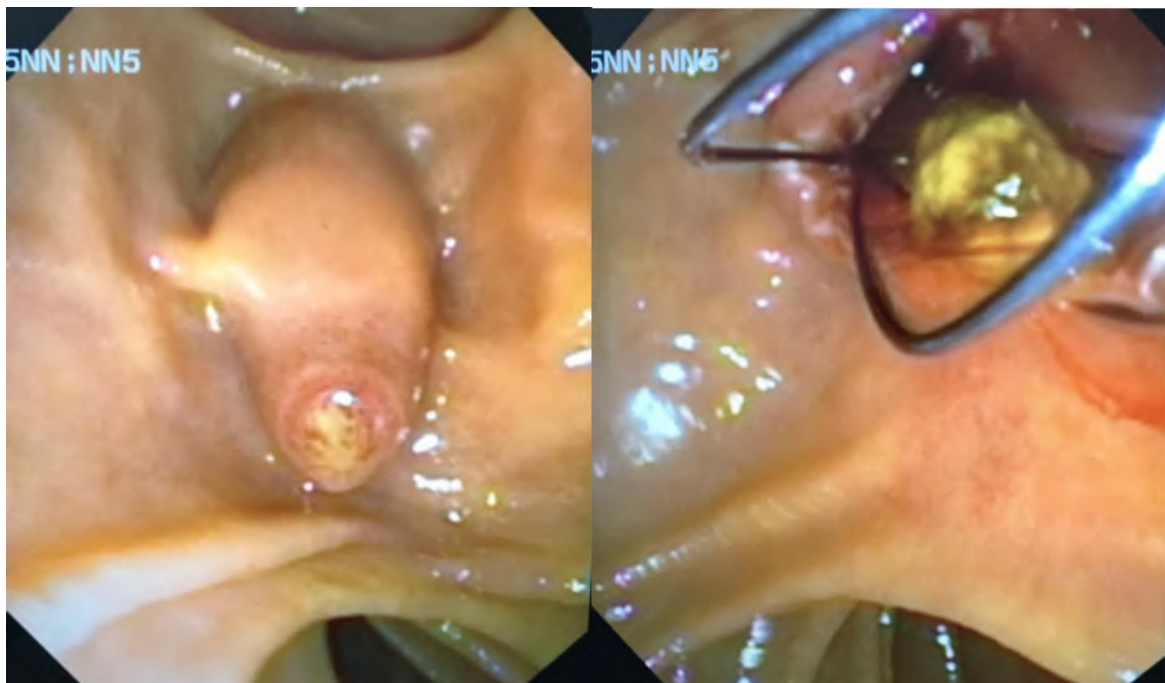


Рис. 3.1.4 Вклиненный конкремент, що був причиною розвитку гострого панкреатиту у пацієнта

Рис. 3.1.5 ЕПСТ із літоекстракцією конкременту за допомогою кошика Дормеа

Наступним етапом лікувально-діагностичної програми пацієнта із ГП є відеолапароскопія, яка виконує і діагностичні, і лікувальні задачі. При виконанні відеолапароскопії слід підтвердити діагноз ГП та виключити інші гострі захворювання ЧП. До достовірних ознак ГП належать набряк кореня брижі поперечно-ободової кишки, випіт із високою активністю амілази (у 2-3 рази перевищує активність амілази крові), «скловидний набряк» (серозна інфільтрація жирової клітковини), наявність вогнищ стеатонекрозів (що виникають внаслідок дії активованої ліпази та фосфоліпази). На користь тяжкого ГП свідчать геморагічний характер ексудату (вишневий, малиновий, рожевий, коричневий колір), розповсюджені ділянки стеатонекрозу, значне геморагічне просочування заочеревинної клітковини, що виходить за межі ПЗ. Під час втручання слід також оцінити і стан біліарної системи, зокрема жовчного міхура (чи напружений він, чи здатен спорожнюватись, чи містить конкременти).

Далі схематично викладено алгоритм лікувально-діагностичних заходів у пацієнтів із ГП при надходженні до стаціонару (Рис. 3.1.6)

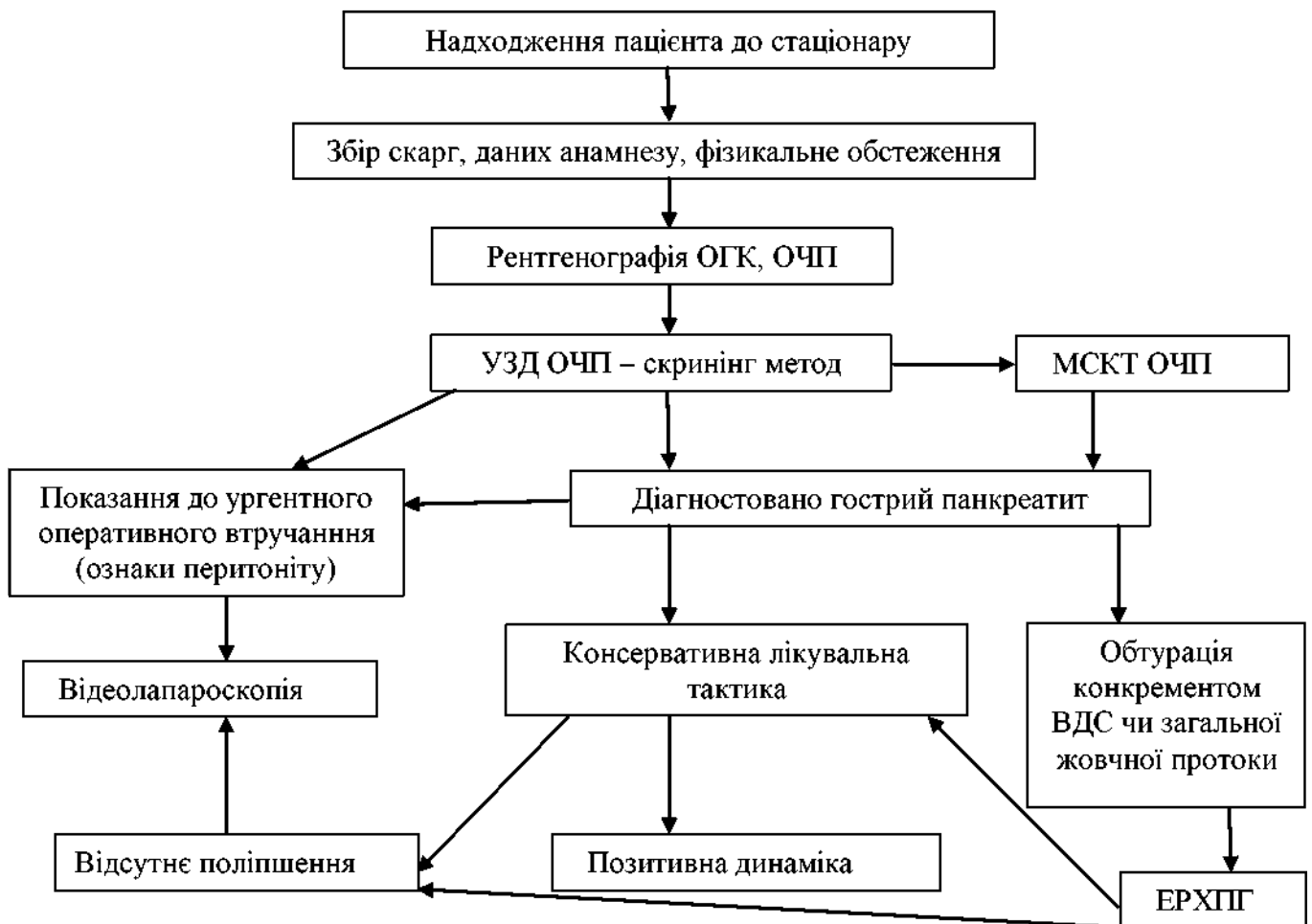


Рис. 3.1.6 Алгоритм лікувально-діагностичних заходів у пацієнтів із гострим панкреатитом при надходженні до стаціонару

### 3.2 Клініко-лабораторне обґрунтування методу прогнозування тяжкості стану хворих, враховуючи ступінь ентеральної недостатності

Одним із характерних клінічних проявів ГП є гостра паралітична непрохідність кишківника, яка відзначається у (40-60) %, а за деякими даними у 90 % хворих [13, 20, 24, 25, 116, 129, 158]. Виявлення ранніх ознак парезу і вибір найбільш ефективних методів його лікування залишаються визначальними факторами успішного лікування хворих із ГП.

У критично хворих пацієнтів кишківник є вразливим органом і дисфункція ТТ є поширеною. Моторні порушення функції ТТ є однією з головних причин прогресивно наростаючої важкої ендогенної інтоксикації, що призводить до глибоких порушень життєво важливих функцій організму і

різкого зниження компенсаторних і захисних механізмів, що впливають на летальність при деструктивному панкреатиті [20, 27, 35, 55, 87, 98, 113]. У зв'язку з цим особливого значення набувають пошуки нових методів, які поєднують у собі можливість поліпшення моторної функції кишківника, а також детоксикації організму [136, 141, 156, 166, 168].

Враховуючи зазначене вище, було проведене визначення та дослідження показників, які можуть бути використані для ранньої діагностики пошкодження тонкої кишки при ГП. З цією метою було оцінено асоціацію поміж рівнем біомаркеру I-FABP у плазмі хворого на ГП із рівнем АРР, при надходженні хворих до стаціонару, через 24 години та через 48 годин після проведення їм інтенсивного комплексного лікування.

Як видно з наведених даних (таблиця 3.2.1), пацієнти були співставні за основними показниками. Серед основних причин розвитку ГП серед пацієнтів переважав аліментарний фактор (у тому числі алкогольний) – 54,2%, рідше захворювання мало біліарний генез – 27,6%, лише у 3 випадках спостерігався ідіопатичний ГП. В основній групі та групі порівняння AGI grade (згідно якої проводилась оцінка ступеня порушення роботи ТТ у пацієнтів із ГП) у середньому склала відповідно 2 [1; 3] та 2 [1; 4] при надходженні у стаціонар, 2 [1; 4] та 2 [1; 4] через 48 годин інтенсивної терапії ( $p=0,983$ ;  $p=0,701$  по критерію  $\chi^2$ ). При госпіталізації середній АТ склав 70,45 [59,8; 78,3] та 70,32 [58,7; 76,9] mm Hg, рівень лейкоцитів крові 15,7 [12,2; 17,3]  $\times 10^9$ /л та 16,1 [12,8; 18,2]  $\times 10^9$ /л, рівень лактату плазми крові 1,5 [1,2; 2,8] та 1,5 [1,1; 2,9] ммоль/л відповідно в основній групі та групі порівняння.

Таблиця 3.2.1

Характеристика	Основна група	Група порівняння	$\chi^2/P$
	(n=56)	(n=47)	
Вік (роки), медіана (IQR)	54 [42; 62]	53 [43; 60]	0,101/0,751
Чол./жін., с (%)	19/8 (70,4/29,6)	22/9 (71/29)	0,002/0,999
Індекс маси тіла в кг/м <sup>2</sup> , медіана (IQR)	24 [21; 28]	25 [22; 27]	0,003/0,955
Причина ГП, n (%):			
Алкоголь	18 (66,7)	21 (67,7)	0,029/0,866
Холелітіаз	8 (29,6)	8 (25,8)	0,001/0,970
Інша	1 (3,7)	2 (6,5)	0,021/0,884
Розповсюдженість некрозу ПЗ, n (%):			
Нема даних	12 (44,5)	14 (45,2)	0,041/0,839
<30%	9 (33,3)	10 (32,2)	0,041/0,839
30-50%	5(18,5)	6 (19,4)	0,069/0,793
>50%	1 (3,7)	1 (3,2)	0,390/0,532
APACHE II score, медіана (IQR):			
Вихідні дані	11 [2; 21]	14 [4; 20]	0,001/0,979
через 48 годин	10 [3; 27]	11 [4; 21]	0,029/0,864
AGI grade, медіана (IQR):			
через 48 годин	2 [1; 3]	2 [1; 4]	0,148/0,701
Вихідні дані	2 [1; 4]	2 [1; 4]	0,148/0,701
SOFA score, медіана (IQR)	12 [7; 14]	12 [7; 15]	0,002/0,967



## Продовження таблиці 3.2.1

ШВЛ, n (%)	3(11,1)	4 (12,9)	0,047/0,829
Катехоламіни, n (%)	6 (22,2)	8 (25,8)	0,002/0,960
Штучна нирка, n (%)	1 (3,7)	1 (3,2)	0,390/0,532
Місцеві та системні ускладнення, n (%)	14(51,9)	18 (58)	0,001/0,973
Перебування у ВІТ, медіана (IQR)	5[1;8]	4 [1; 8]	0,021/0,885
MODS, n (%)	6 (22,2)	7 (22,6)	0,079/0,778
30-добова летальність, n (%)	4(14,8%)	7 (22,6%)	0,085/0,770

Відомо, що білок, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP) міститься в епітеліальних клітинах тонкої кишки, а його характеристики (розчинність у цитоплазмі, висока специфічність до похідної тканини, висока концентрація у клітині, низька молекулярна маса) дозволяють використовувати появу у периферичній крові, як чутливий та специфічний маркер, який свідчить про пошкодження ентероцитів при ГП (коли існує високий ризик розвитку ентеральної недостатності). Пропонується оцінювати ступінь порушення роботи ТТ у пацієнтів із ГП шляхом визначення рівня I-FABP сироватки крові для ранньої оцінки тяжкості та прогнозування перебігу захворювання.

Між показниками APACHE II score, AGI grade, APP та рівнями I-FABP у плазмі крові були виявлені достовірно значимі відмінності за критерієм Уїлкоксона при госпіталізації пацієнтів до стаціонару та через 48 годин проведення інтенсивної терапії, а також установлені сильні кореляційні зв'язки (коефіцієнт кореляції Спірмена) для цих показників (таблиця 3.2.2). Дослідження внутрішньогрупових взаємозв'язків показників, що вивчаються, виявило наявність сильних кореляційних зв'язків між показниками APACHE II score і AGI grade, APP і рівнем I-FABP через 48 годин проведення інтенсивного

лікування. При регресійному аналізі виявлено добру прогностичну цінність показників APACHE II score та APP при госпіталізації пацієнтів ( $AUC=0,889\pm 0,084$ , 95% ДИ 0,723-1,0).

Таблиця 3.2.2

Статистичні дані між показниками, що досліджуються, у пацієнтів із гострим панкреатитом

Показник	Вихідні дані (n=56)	Через 48 годин (n=56)	Критерій Уїлкоксона	Критерій Спірмена
APACHE II score, медіана (IQR)	12,5 [2; 21]	10,5 [3; 27]	W=153,0, n=54, z=1,935, p=0,052	r=0,815
AGI grade, медіана (IQR)	2 [1; 4]	2 [1; 4]	W=121,0, n=36, z=1,935, p<0,05	r=0,674
APP (mm Hg), медіана (IQR)	68,1 [57,2; 78,5]	63,8 [53,2; 77,3]	W=376,0, n=56, z=4,511, p=0,000	r=0,917
I-FABP (pg/ml), медіана (IQR)	658,1 [448,6; 1123,3]	994,6 [445,6; 3009,2]	W= -305,0, n=55, z=3,867, p=0,000	r=0,795

Через 48 годин ( $AUC=0,929\pm 0,069$ , 95% ДИ 0,793-1,0) проведення комплексного лікування (рис. 3.2.1, рис. 3.2.2) слід відмітити, що рівень I-FABP через 48 годин у середньому підвищувався на 69,8% ( $p=0,000$ ) (таблиця 3.3), та був значно вище у пацієнтів із ГП, ускладненим MODS (медіана 993,2 pg/ml проти 654,5 pg/ml;  $p=0,000$ ), при розвитку вторинної панкреатичної інфекції (медіана 977,6 pg/ml проти 489,4 pg/ml;  $p=0,000$ ), а також у пацієнтів, які знаходились у ВІТ більше 3х діб (медіана 937,8 pg/ml проти 522,4 pg/ml;  $p=0,000$ ). При регресійному аналізі рівень I-FABP показав гарну точність для прогнозування тяжкості пошкодження ТТ ( $AUC=0,913\pm 0,06$ , 95% ДИ 0,795–1,0, чутливість – 0,95) та обмежену ( $AUC=0,778\pm 0,096$ ) через 48 годин проведення комплексного лікування (рис. 3.2.3, рис. 3.2.4).

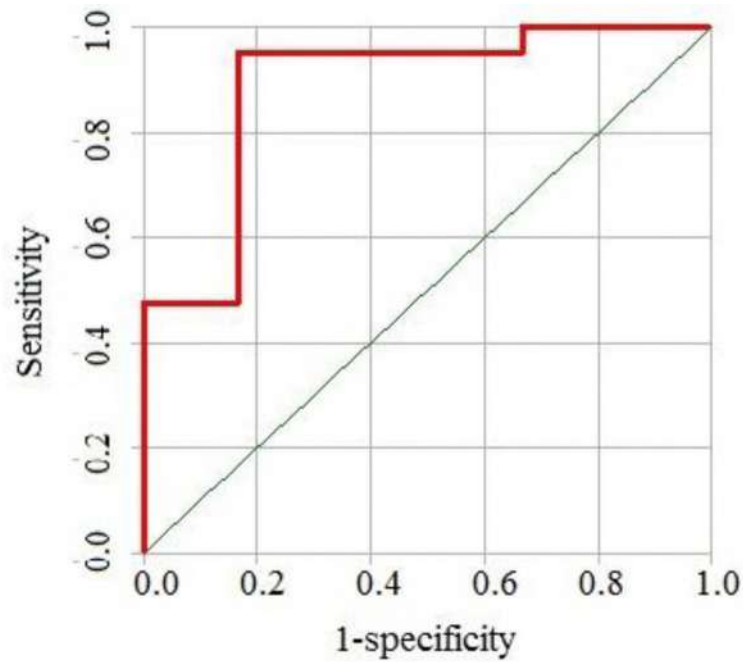


Рис. 3.2.1. ROC-крива для пацієнтів із гострим панкреатитом: APACHE II score та APP (наслідок): AUC=0,889 (95% ДИ 0,723-1,0). Порогове значення APP 72,1 mm Hg. при чутливості 0,82 та специфічності 0,83.

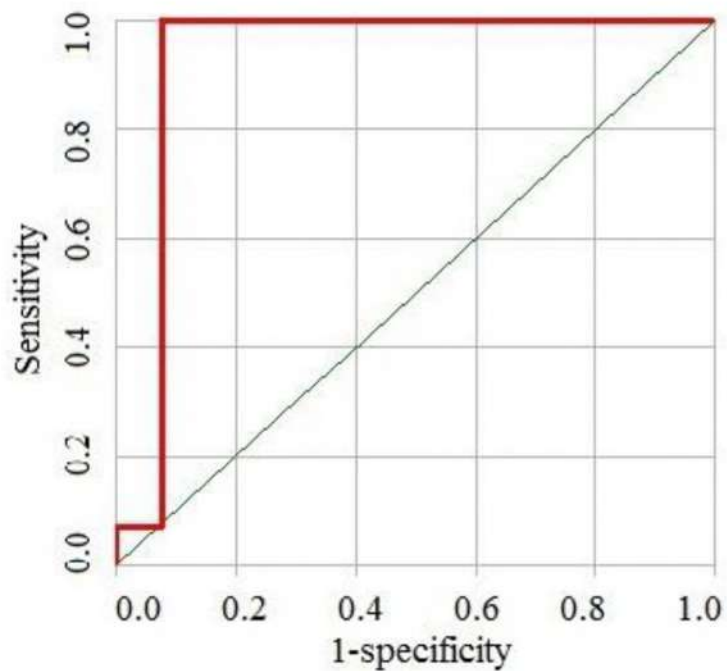


Рис. 3.2.2. ROC-крива для пацієнтів із гострим панкреатитом: APACHE II score та APP (48 год): AUC=0,929 (95% ДИ 0,793-1,0). Порогове значення APP 62 mm Hg. при чутливості 0,86 та специфічності 0,92.

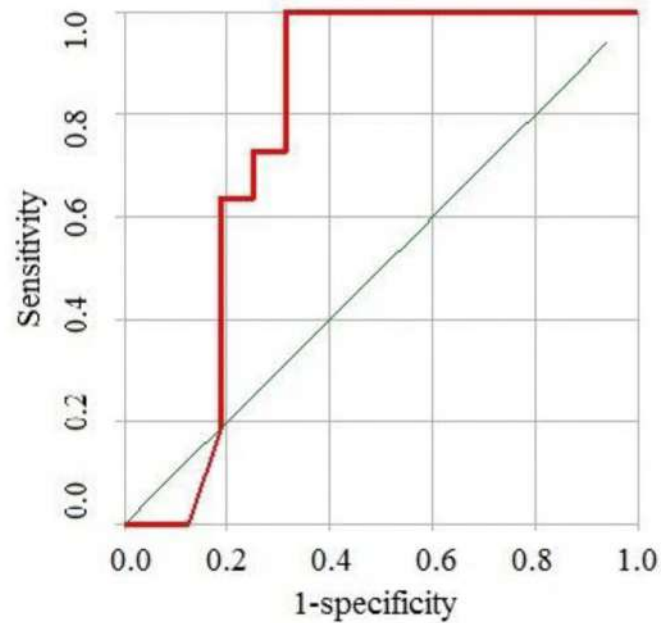


Рис. 3.2.3. ROC-крива для пацієнтів із гострим панкреатитом: AGI grade (48 год) та APP (48 год).  $AUC=0,778$  (95% ДИ 0,59-0,967). Порогове значення APP 60,2 mm Hg при чутливості 0,73 та специфічності 0,75.

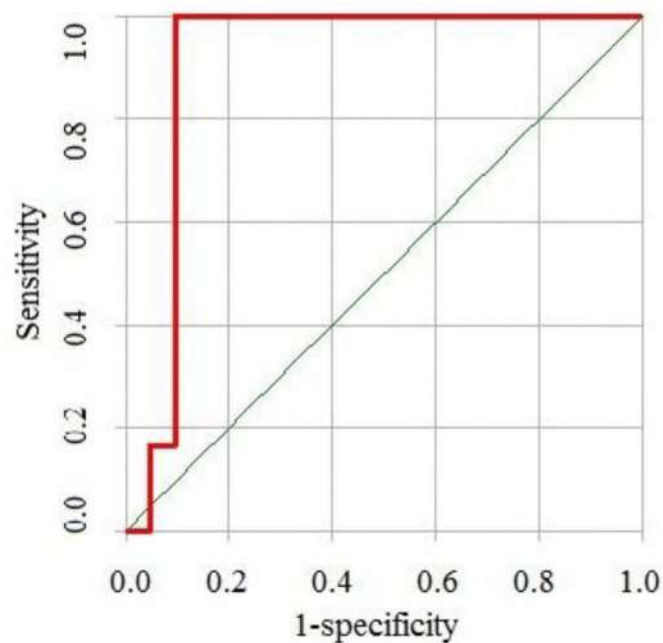


Рис. 3.2.4. ROC-крива для пацієнтів із гострим панкреатитом: AGI grade (наслідок) та I-FABP (48 год).  $AUC=0,913$  (95% ДИ 0,795-1,0). Порогове значення I-FABP (48 год) 1350 pg/ml при чутливості 0,95 та специфічності 0,9.

Результати проведеного дослідження показали, що показник AGI був від 1 до 4 ступеня тяжкості як при надходженні пацієнта до стаціонару, так і через 48 годин інтенсивного лікування (таблиця 3.2.1). При цьому виявлено наявність статистично достовірних відмінностей за критеріями Уїлкоксона та Спірмена для APACHE II score, AGI grade, APP та I-FABP при госпіталізації та через 48 годин інтенсивної терапії (таблиця 3.2.2), а також були встановлені кореляційні зв'язки показника AGI grade із тяжкістю стану пацієнтів за APACHE II score та рівнем I-FABP через 48 годин проведення комплексного лікування ГП (таблиця 3.2.3). Рівень I-FABP сироватки крові мав добру прогностичну цінність для оцінки ступеня пошкодження ТТ через 48 годин ( $AUC=0,913\pm 0,06$ , 95% ДІ 0,795-1,0, порогове значення I-FABP 1350 pg/ml при чутливості 0,95 та специфічності 0,9) у порівнянні із вихідним рівнем AGI grade.

Таблиця 3.2.3

Внутрішньогрупові кореляційні зв'язки між показниками у пацієнтів із гострим панкреатитом

Показники	APACHE II score (48 годин)	AGI grade (48 годин)	APP (48годин)	I-FABP (48 годин)
APACHE II score (48 годин)	1,0000	0,925	- 0,812	0,912
AGI grade (48 годин)	0,925	1,0000	- 0,436	0,902
APP (48 годин)	- 0,812	- 0,436	1,0000	- 0,904
I-FABP (48 годин)	0,912	0,902	- 0,904	1,0000

Враховуючи певні обмеження у визначенні класу AGI за запропонованими критеріями робочої групи [20, 129, 166, 168], внаслідок деякої складності та суб'єктивності оцінки даних, рівень I-FABP сироватки крові, як демонструє дослідження, можна використовувати у якості маркеру пошкодження ТТ через 48 годин, а разом із показниками APP – для оцінки та прогнозування тяжкості стану пацієнтів при госпіталізації та через 48 годин після початку лікування (таблиця 3.2.3), (рис. 3.2.5).

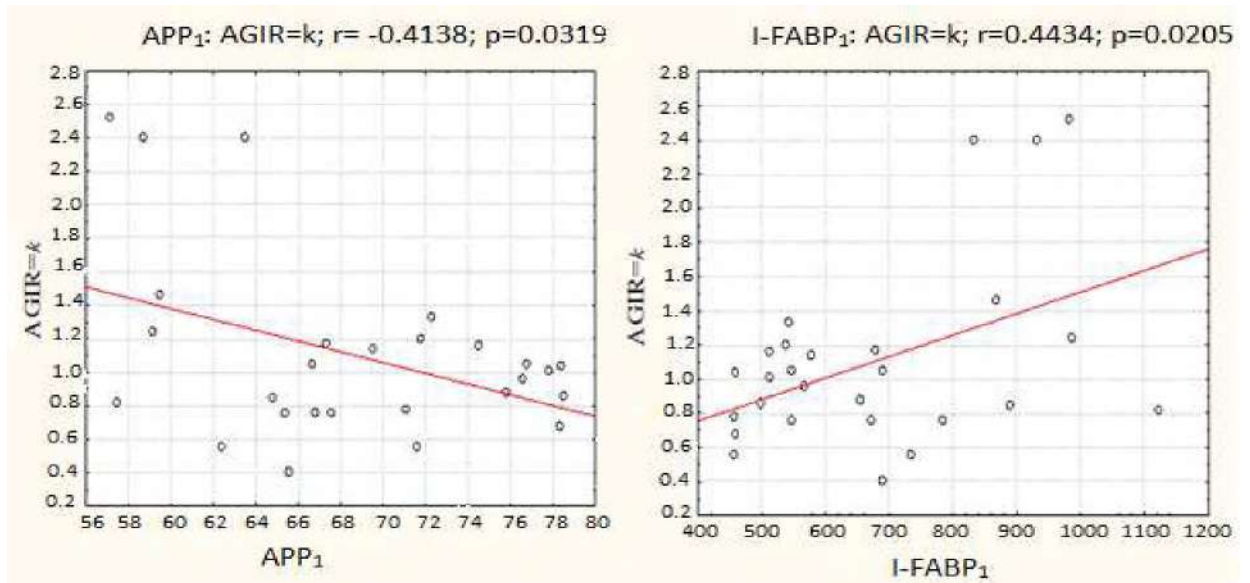


Рис. 3.2.5. Графік розсіювання вихідних даних та коефіцієнта пошкодження травного тракту (AGIR) за рівнями I-FABP та APP

Не дивлячись на отримані у дослідженні попередні обнадійливі статистичні дані (таблиця 3.2.2) та внутрішньогрупові кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками у пацієнтів із ГП (таблиця 3.2.3), при наступній оцінці побудови моделей оцінки тяжкості стану пацієнтів та ступеня пошкодження ТТ із використанням досліджуваних показників та з оцінкою адекватності порівнянь і точності прогнозу методом аналізу кривих операційних характеристик було встановлено, що тяжкість стану хворих за шкалою АРАСНЕ II (наслідок) можливо прогнозувати за рівнем APP при госпіталізації (порогове значення APP при госпіталізації складає 72,1 мм Нг, при чутливості 0,82 та специфічності 0,83) пацієнтів та через 48 годин комплексного лікування (порогове значення APP (48 годин) складає 62 мм Нг, при чутливості 0,86 та специфічності 0,92). Схожої залежності не було отримано для показника I-FABP. Проте рівень I-FABP сироватки крові добре корелював зі ступенем АГІ (порогове значення I-FABP (48 годин) складає 1350 pg/ml, при чутливості 0,95 та специфічності 0,9) через 48 годин проведення комплексного лікування.

На основі аналізу досліджуваних показників розроблено спосіб ранньої діагностики пошкодження тонкої кишки з розвитком ентеральної недостатності при панкреонекрозі (патент України на корисну модель №135117, G01N33/50, № u201901384, заявлено 11.02.19, опубліковано 10.06.19), що включає оцінку фізіологічних та анатомічних параметрів черевної порожнини, визначення у плазмі крові рівня кишкового білка, що зв'язує жирні кислоти, I-FABP та перфузійного тиску (APP) у черевній порожнині при госпіталізації хворого, вказані виміри повторювали через 24 години та через 48 годин після комплексного лікування з наступним розрахунком коефіцієнту пошкодження травного каналу Acute Gastrointestinal Injury Ratio (AGIR) за формулою 3.2.1:

Формула 3.2.1

$$AGIR = 100\% - (APP_2/APP_3) \times (I-FABP_3/I-FABP_2) \times 100\% / (APP_1/APP_2) \times (I-FABP_2/I-FABP_1),$$

де  $APP_1$  – перфузійний тиск у черевній порожнині, вихідні дані;

$APP_2$  – перфузійний тиск у черевній порожнині через 24 години після проведення інтенсивного лікування;

$APP_3$  – перфузійний тиск у черевній порожнині через 48 годин після проведення інтенсивного лікування;

$I-FABP_1$  – кишковий білок, що зв'язує жирні кислоти, вихідні дані;  $I-FABP_2$  – кишковий білок, що зв'язує жирні кислоти, через 24 години після проведення інтенсивного лікування;

$I-FABP_3$  – кишковий білок, що зв'язує жирні кислоти, через 48 годин після проведення інтенсивного лікування.

При AGIR більше 30% прогнозується пошкодження тонкої кишки із розвитком ентеральної недостатності.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад № 1. Хворий К., 45 р, надійшов до хірургічного відділення зі скаргами на біль у верхніх відділах живота оперізуючого характеру, загальну слабкість, підвищення температури до 38 °С, нудоту, багаторазову блювоту,

що не приносить полегшення. Хворіє близько 7 діб, вищеперераховані скарги виникли після порушення дієти (зловживання алкоголем). Обстежений клініко-лабораторно (лейкоцитоз –  $18,6 \times 10^9$  /л, гемоглобін – 101 г/л, загальний білірубін – 12,2 мкмоль/л, загальний білок – 72,6 г/л, амілаза – 160 Од/л) та інструментально (при УЗД визначається збільшення розмірів голівки ПЗ до 80 мм, підвищення її ехогенності, нечіткість контурів, збільшення відстані між задньою стінкою шлунка і ПЗ. За даними МСКТ – ознаки панкреонекрозу. Встановлено діагноз: Гострий панкреонекроз. Пацієнту проводили консервативну терапію та дренування ЧС. З метою ранньої діагностики пошкодження тонкої кишки при панкреонекрозі хворому визначали показники перфузійного тиску в ЧП при госпіталізації  $APP_1$ ,  $APP_2$  через 24 год. та  $APP_3$  через 48 год. після проведеного інтенсивного лікування, та у плазмі крові визначили рівні кишкового білка, що зв'язує жирні кислоти, при госпіталізації  $I-FABP_1$ ,  $I-FABP_2$  через 24 год. та  $I-FABP_3$  через 48 год. після проведеного інтенсивного лікування. Розраховали коефіцієнт пошкодження ТТ (AGIR) за формулою 3.2.2:

$$AGIR = 100 \% - (57,8 / 55,4) \times (1245 / 1658) \times 100 \% / (68,6 / 57,8) \times (1658 / 672,1) = 74 \% \quad (3.2.2)$$

Коефіцієнт пошкодження ТТ AGIR склав 74 %. У хворого на 3 добу після оперативного лікування виникли симптоми динамічної кишкової непрохідності. Проводилось консервативне лікування. Таким чином, при  $AGIR = 74 \%$  у хворого прогнозували подальше пошкодження тонкої кишки з розвитком ентеральної недостатності.

Приклад № 2. Хворий К., 37 р, надійшов до хірургічного відділення зі скаргами на біль у епігастрії, лівому підребер'ї з іррадіацією у ліву лопатку, загальну слабкість, підвищення температури до  $37,7^{\circ}C$ , нудоту, багаторазову блювоту, що не приносить полегшення. Хворіє близько 2 місяців, періодично після порушення дієти, виникають вищеперераховані скарги. Обстежений клініко-лабораторно (лейкоцитоз –  $11,3 \times 10^9$  /л, гемоглобін – 98 г/л,



загальний білірубін – 19,6 мкмоль/л, загальний білок – 63,2 г/л, амілаза – 390 Од/л) та інструментально (при УЗД визначається збільшення розмірів голівки-тіла ПЗ, підвищення її ехогенності, нечіткість контурів, збільшення відстані між задньою стінкою шлунка і ПЗ, парапанкреатично визначаються рідинні скупчення. За даними МСКТ – ознаки панкреонекрозу. Встановлено діагноз: Гострий панкреонекроз.

Хворому проводили відповідну терапію та відеоасистоване дренивання рідинних скупчень та ЧС. З метою ранньої діагностики пошкодження тонкої кишки пацієнту визначали показники перфузійного тиску у ЧП при госпіталізації  $APP_1$ ,  $APP_2$  через 24 год. та  $APP_3$  через 48 год. після проведеного інтенсивного лікування, та у плазмі крові визначали рівні кишкового білка, що зв'язує жирні кислоти, при госпіталізації I-FABP<sub>1</sub>; I-FABP<sub>2</sub> через 24 год. та I-FABP<sub>3</sub> через 48 год. після проведеного інтенсивного лікування. Розрахували коефіцієнт пошкодження ТТ (AGIR) за формулою 3.2.3:

$$AGIR = 100 \% - \left( \frac{74,0}{72,0} \right) \times \left( \frac{424,8}{419,3} \right) \times 100 \% / \left( \frac{76,0}{74,0} \right) \times \left( \frac{438,2}{424,8} \right) = 2 \% \quad (3.2.3)$$

Коефіцієнт пошкодження ТТ AGIR склав 2 %. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Виписаний на 12 добу після операції. Таким чином, встановлено, що при  $AGIR < 30 \%$  від попередніх розрахунків (коефіцієнту AGIR через 24 години по відношенню до коефіцієнту AGIR через 48 годин) проявів пошкодження тонкої кишки з подальшим розвитком ентеральної недостатності не спостерігалось.

На основі перерахованого вище можливим стає прогнозування перебігу ГП. Так, розроблений спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту, патент України на корисну модель №139819, G 01 N 33/48, № u201906332; заявлено 06.06.19; опубліковано 27.01.20. Згідно якого оцінюються фізіологічні та анатомічні параметри ЧП, та який відрізняється тим, що при госпіталізації хворого в плазмі крові визначають рівень I-FABP та перфузійний тиск (APP)

у черевній порожнині; вказані вимірювання повторюють через 24 години та через 48 годин після комплексного лікування із наступним розрахунком коефіцієнту (k) за формулою (3.2.4):

Формула 3.2.4

$$k = \frac{APP_2/2 \times I-FABP_1 \times I-FABP_3}{APP_1 \times APP_3 \times I-FABP_2/2},$$

де  $APP_1$  – перфузійний тиск у черевній порожнині, вихідні дані;

$APP_2$  – перфузійний тиск у черевній порожнині через 24 години після проведення інтенсивного лікування;

$APP_3$  – перфузійний тиск у черевній порожнині через 48 годин після проведення інтенсивного лікування;

$I-FABP_1$  – кишковий білок, що зв'язує жирні кислоти, вихідні дані;

$I-FABP_2$  – кишковий білок, що зв'язує жирні кислоти, через 24 години після проведення інтенсивного лікування;

$I-FABP_3$  – кишковий білок, що зв'язує жирні кислоти, через 48 годин після проведення інтенсивного лікування.

І, якщо  $k < 1$ , то прогнозують сприятливий перебіг ГП, а при  $k > 1$  – несприятливий перебіг із розвитком системних ускладнень.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад № 1. Хвора Т., 35 р., госпіталізована до хірургічного відділення зі скаргами на біль у епігастрії, лівому підребер'ї, оперізуючого характеру, загальну слабкість, підвищення температури до 37,8 °С, нудоту, блювоту, що не приносить полегшення. Хворіє близько 2-х тижнів, коли після порушення дієти виникли вищеперераховані скарги. В анамнезі оперована з приводу 20 жовчнокам'яної хвороби I ст., гострого холециститу. Обстежена клініко-лабораторно та інструментально. За даними ультразвукової діагностики та мультиспиральної комп'ютерної томографії – ознаки гострого панкреонекрозу. Встановлено діагноз: Гострий панкреатит. Хворій проводили консервативне лікування та лапароскопічне дренивання ЧС. З метою прогнозування перебігу ГП пацієнтці визначали показники перфузійного тиску у ЧП:  $APP_1$  (при госпіталізації) = 66,8 мм рт. ст.,  $APP_2$

(через 24 годин) = 62,3 мм рт. ст. та  $APP_3$  (через 48 годин) = 64,5 мм рт. ст. після проведеного інтенсивного лікування. У плазмі крові визначали рівні кишкового білка, що зв'язує жирні кислоти: I-FABP<sub>1</sub> (при госпіталізації) = 785,7 пг/мл, I-FABP<sub>2</sub> (через 24 годин) = 798,3 пг/мл та I-FABP<sub>3</sub> (через 48 годин) = 678,5 пг/мл після проведеного інтенсивного лікування. Розраховували коефіцієнт  $k$  за формулою 3.2.5:

$$k = 62,3^2 \times 785,7 \times 678,5 / 66,8 \times 64,5 \times 798,3^2 = 0,75 \quad (3.2.5)$$

Коефіцієнт  $k$  склав 0,75 ( $k < 1$ ). При проведенні консервативної терапії стан хворої покращився. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Виписана на 13 добу після операції. Таким чином, встановлено, що при  $k < 1$  прогнозують сприятливий перебіг ГП.

Приклад № 2. Хворий М., 42 р., госпіталізований до хірургічного відділення зі скаргами на біль у верхніх відділах живота оперізуючого характеру, загальну слабкість, підвищення температури до 38 °С, нудоту, багаторазову блювоту, що не приносить полегшення. Хворіє близько 20 діб, коли після вживання алкоголю з'явилися вищеперераховані скарги. Обстежений клініко-лабораторно та інструментально. При УЗД визначається збільшення розмірів голівки ПЗ, парапанкреатично визначаються рідинні скупчення. За даними МСКТ – ознаки панкреонекрозу. Встановлено діагноз: Гострий панкреонекроз. Хворому проводили консервативне лікування та відеоасистоване дронування рідинних скупчень та ЧС. З метою прогнозування перебігу ГП хворому визначали показники перфузійного тиску у ЧП:  $APP_1$  (при госпіталізації) = 76,8 мм рт. ст.,  $APP_2$  (через 24 годин) = 71 мм рт. ст. та  $APP_3$  (через 48 годин) = 73,2 мм рт. ст. після проведеного інтенсивного лікування. У плазмі крові визначали рівні кишкового білка, що зв'язує жирні кислоти: I-FABP<sub>1</sub> (при госпіталізації) = 546,7 пг/мл, I-FABP<sub>2</sub> (через 24 годин) = 456,2 пг/мл та I-FABP<sub>3</sub> (через 48 годин) = 445,6 пг/мл після проведеного інтенсивного лікування. Розраховували коефіцієнт  $k$  за формулою 3.2.6:

$$k = 71^2 \times 546,7 \times 445,6 / 76,8 \times 73,2 \times 456,2^2 = 1,05 \quad (3.2.6)$$

Коефіцієнт  $k$  склав 1,05 ( $k > 1$ ). Не зважаючи на консервативне лікування, що проводилось, стан хворого погіршився. У пацієнта на 3 добу після оперативного втручання виникли симптоми динамічної кишкової непрохідності. Проводилася відповідна терапія. Таким чином, встановлено, що при  $k > 1$  прогнозують несприятливий перебіг ГП з розвитком системних порушень.

Розуміння патофізіологічної сутності MODS при ГП в результаті дослідження показало багатофакторну природу критичних процесів, що призводять до ураження клітинних структур органів і тканин. Крім того, гіпоксія є однією з основних причин мітохондріальної дисфункції в організмі, коли відбувається зниження активності ферментів мітохондріального ланцюга, патологічна активація вільнорадикального окислення та апоптозу та як наслідок зниження вироблення енергії, що є нещодавно вважається ключовим фактором системних розладів. Через значне збільшення обміну речовин, що не відповідало енергетичним витратам за основним обміном, збільшується потреба тканин у кисні, а в умовах ГП зниження кровообігу та артеріальна гіпоксія супроводжується тканинною гіпоксією, ацидозом, підвищенням рівня лактату в крові.

Основний висновок цього дослідження полягає в тому, що визначення рівня I-FABP, не тільки перед хірургічним втручанням, але й через 48 годин після, є кращим у прогнозуванні вторинної панкреатичної інфекції в порівнянні з широко використовуваними маркерами (лактат, CRP, IL-6, PCT, показниками APACHE-II, SOFA) (табл. 3.2.4.).

Таблиця 3.2.4.

Демографічні, клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів із  
гострим панкреатитом

Показник	1 група (n=56) До операції	2 група (n=47) До операції	1 група (n=56) Через 48 годин	2 група (n=47) Через 48 годин	Видужали (n=92) До операції	Померли (n=11) До операції
Вік, Me [IQR]	56,5 [22,69]	57,5 [25,65]	–	–	–	–
	P=0.133					
CCI (points), Me [IQR]	1.5 [1-6]	1.5 [1-6]				
	P=0.16					
WBC count ( $\times 10^9/L$ ), Me [IQR]	13.7 [12.6-17.3]	17.8 [12.8-22.2]	14.5 [13.9-23.2]	16.2 [14.8-26.4]	15.6 [12.6-24.1]	24.3 [16.4-28.6]
	P=0.000		P=0.000		P=0.000	
Гематокрит (%), Me [IQR]	38.7 [35.8-42.1]	39.2 [36.4-43.8]	39.2 [32.4-49.6]	38.7 [35.6-46.8]	33.6 [32.4-39.5]	44.8 [38.4-49.6]
	P=0.251		P=0.068		P=0.000	
Креатинін (mg/dl), Me [IQR]	0.98 [0.86-0.102]	0.99 [0.102-2.21]	0.86 [0.84-0.96]	1.17 [0.93-2.11]	0.93 [0.86-0.101]	1.82 [1.46-2.21]
	P=0.234		P=0.000		P=0.000	
Загальний білірубін ( $\mu\text{mol/L}$ ), Me [IQR]	20.5 [12.8-70.4]	20.4 [15.2-54.6]	18.9 [14.1-101.8]	19.1 [14.3-66.8]	16.5 [12.8-43.7]	47.5 [28.6-101.8]
	P=0.124		P=0.271		P=0.000	
Лактат (mmol/L), Me [IQR]	2.1 [1.9-3.2]	1.9 [1.8-2.2]	2.2 [1.9-2.9]	2.4 [1.8-6.2]	2.0 [1.8-3.7]	4.3 [2.9-6.2]
	P=0.000		P=0.000		P=0.000	
PCT (pg/mL), Me [IQR]	14.474 [2.341-42.328]	13.892 [2.462-35.544]	18.262 [2.711-43.021]	17.511 [6.457-24.873]	17.784 [2.341-43.021]	33.245 [14.456-42.328]
	P=0.358		P=0.177		P=0.000	
IL-6 (pg/ml), Me [IQR]	37.6 [13.3-56.4]	38.3 [15.2-61.1]	45.9 [14.6-68.7]	66.6 [13.3-86.5]	34.7 [13.3-42.3]	67.2 [35.8-86.5]
	P=0.074		P=0.127		P=0.000	
CRP (mg/L), Me [IQR]	143 [121-166]	175 [130-201]	164 [138-173]	190 [150-233]	153 [121-177]	251 [180-233]
	P=0.000		P=0.000		P=0.000	

<i>Продовження таблиці 3.2.4</i>						
I-FABP (pg/ml), Me [IQR]	645.6 [445.6- 1023.3]	897.4 [512.4- 2349.7]	567.8 [476.4- 1023.6]	892.3 [578.7- 1221.2]	698.2 [445.6- 1023.6]	1092.3 [892.4- 3009.2]
	P=0.000		P=0.000		P=0.000	
APP (mm Hg), Me [IQR]	72.2 [66.5-78.1]	66.4 [60.1-72.3]	76.2 [68.4-78.5]	68.5 [58.4- 72.5]	75.4 [60.1-78.3]	59.2 [56.3- 64.7]
	P=0.000		P=0.000		P=0.000	
Систолічний АТ (mm Hg), Me [IQR]	115.5 [90-130]	125.5 [70-130]	123 [90-150]	120 [100- 140]	130 [90-150]	85 [70-110]
	P=0.000	P=0.000	P=0.000		P=0.000	
APACHE II score (points), Me [IQR]	24 [11-31]	12 [6-17]	22 [10-32]	14 [8-21]	11 [4-21]	24 [15- 32]
	P=0.000		P=0.000		P=0.000	
SOFA score (points), Me [IQR]	9 [7-11]	12 [8-14]	10 [6-14]	14 [10-16]	8 [6-11]	14 [9-16]
	P=0.000		P=0.000		P=0.000	
AGI grade (points), Me [IQR]	2 [1-4]	2 [1-4]	2 [1-3]	3 [1-4]	2 [1-4]	3 [2-4]
	P=0.443		P=0.000		P=0.000	

P – критерій Манна-Уїтні

Було продемонстровано, що лактат (чутливість 82,8%, специфічність 81,3%) і CRP (чутливість 74,3%, специфічність 86,7%) при оцінці систолічного АТ (чутливість 93,8%, специфічність 86,2%) та APP (чутливість 76%, специфічність 88%) показали значимість цих показників для прогнозування ранньої смертності (табл. 3.2.5.). Багато досліджень підтвердили, що рівень ІЛ-6 у сироватці крові є раннім прогностичним фактором для оцінки тяжкості стану пацієнта при різних гострих станах: після серйозних операцій, важких опіках, бактеріальних інфекціях, відторгнення донорської нирки, а також тяжкому ГП. Однак у нашому дослідженні ці факти не підтвердилися: до операції у хворих на ГП рівень ІЛ-6 у сироватці крові мав чутливість 83,3 % і низьку специфічність 37,5 %. РСТ

широко розглядається як високочутливий біомаркер бактеріальної інфекції, що пропонується хірургам загального профілю та невідкладної допомоги у якості ключового інструменту для допомоги в лікуванні хірургічних інфекцій. Наші дані показали, що PCT не підтверджується як біомаркер, який можна використовувати як прогностичний: до операції у пацієнтів з ГП рівень PCT в сироватці крові мав чутливість 55,3% і низьку специфічність 60,0%, а через 48 годин цей показник мав чутливість 26,7% та специфічність 91,1% (табл. 3.2.6.).

Таблиця 3.2.5.

Співвідношення чутливості та специфічності досліджуваних показників на момент госпіталізації

Показник	optimal cut-off	Чутливість	Специфічність	AUC
APACHE II score, points	11.5	0.8	0.421	0.558
SOFA score, points	9.5	0.667	0.778	0.734
Систолічний АТ, mm Hg	115.0	0.821	0.731	0.806
APP, mm Hg	71.45	0.833	0.778	0.81
WBC count, $\times 10^9 / L$	15.55	0.75	0.542	0.651
Гематокрит, %	39.15	0.75	0.579	0.671
Креатинін, mg/dl	0.935	0.867	0.25	0.513
Загальний білірубін, $\mu\text{mol/L}$	13.85	0.6	0.75	0.669
PCT, pg/mL	12.162	0.556	0.6	0.59
Лактат, mmol/L	2.15	0.556	0.933	0.802
IL-6, pg/ml	37.45	0.833	0.375	0.601
CRP, mg/L	152.0	0.778	0.813	0.839
I-FABP, pg/ml	668.95	0.895	0.789	0.881

Таблиця 3.2.6.

Співвідношення чутливості та специфічності досліджуваних показників через 48 годин інтенсивного лікування

Показник	optimal cut-off	Чутливість	Специфічність	AUC
APACHE II score, points	13.0	0.81	0.875	0.878
SOFA score, points	9.5	0.481	1.0	0.771
Систолічний АТ, mm Hg	115.0	0.833	0.654	0.821
АРР, mm Hg	70.3	0.875	0.778	0.816
WBC count, $\times 10^9/L$	16.2	0.667	0.792	0.762
Гематокрит, %	39.15	0.625	0.662	0.577
Креатинін, mg/dl	1.105	0.611	0.938	0.729
Загальний білірубін, $\mu\text{mol/L}$	41.1	0.95	0.45	0.681
PCT, pg/mL	19.952	0.267	0.911	0.547
Лактат, mmol/L	2.55	0.667	0.822	0.811
IL-6, pg/ml	47.6	0.708	0.875	0.832
CRP, mg/L	161.0	0.828	0.813	0.867
I-FABP, pg/ml	864.85	0.947	0.842	0.911

Тобто, рівень I-FABP сироватки крові хворих на ГП є цінним та об'єктивно раннім (через 48 годин) предиктором тяжкості пошкодження ТТ. Проте для оцінки тяжкості та прогнозу перебігу ГП рівень I-FABP сироватки крові необхідно сполучати із оцінкою таких параметрів, як APACHE II score, AGI grade та рівнем АРР у динаміці проведення комплексного лікування. Не зважаючи на невеликий розмір вибірки та одноцентровий дизайн дослідження, отримані дані свідчать, що використання визначення I-FABP сироватки крові хворих на ГП є об'єктивно раннім предиктором пошкодження ТТ при цій патології.



## РОЗДІЛ 4

### ВИБІР ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Основним видом лікування ГП є комплексна консервативна лікувальна тактика та оперативне лікування за наявності показань до нього. Показаннями до ОВ у пацієнтів із ГП були погіршення загального стану на тлі інтенсивної терапії (стійка гіпертермія, посилення больового синдрому), розвиток гнійно-септичних ускладнень, клініка перитоніту.

Головним завданням ОВ була своєчасна евакуація ексудата із ЧП та ЗП (у ситуації, коли випіт вже розповсюдився у заочеревинній клітковині, яка в свою чергу у 84-97% випадків може піддаватися агресивній дії ферментів, та у наступному стати субстратом для формування гнійно-некротичних ускладнень) у період ферментної токсемії або некротично змінених ділянок залози, коли вони вже є, із мінімальним ризиком для життя пацієнта.

Основну групу склали пацієнти, у яких була застосована тактика «step-up approach», із проведенням відповідної базової консервативної лікувальної програми та переважно мінімально інвазивного ОВ, і відповідно впроваджені принципи концепції ERAS (2018-2020 роки). Групу порівняння склали пацієнти (2015-2017 роки), у яких під час лікування ще не використовувались принципи ERAS та яким у якості стандартного хірургічного лікування використовувався переважно відкритий метод із виконанням лапаротомії чи мінілапаротомії. Так, алгоритм лікувальної тактики у пацієнтів із ГП зображено на рис. 4.1.



Рисунок 4.1 Алгоритм лікувальної тактики у пацієнтів із гострим панкреатитом

В основній групі на ряду із відповідною консервативною лікувальною програмою у 25 (45%) хворих були виконані відеолапароскопія (ВЛС) (рис. 4.2), санація та дренування чепцевої сумки (ЧС) та ЧП, ще в 5 (9%) випадках данне втручання було доповнене люмбоскопією та дренуванням ЗП (у випадках, коли дана операційна тактика була патогенетично обумовленою). Слід зазначити, що люмбоскопія та дренування ЗП здійснювались згідно відомого способу «відеолапароскопічного дренування заочеревинної клітковини при некротизуючому панкреатиті у стадії стерильного панкреонекрозу» (патент Національного центру інтелектуальної власності Республіки Білорусь на винахід ВУ № 21055 від 09.02.2017р.) [2, 3, 33]. Вважаємо застосування даного методу доцільним, бо його особливістю є руйнування фасції Тольда позаду кутів ободової кишки для покращення

евакуації рідинних компонентів із ЗП.



Рис. 4.2 Відеолапароскопічна панкреатонекректомія через мезоколон

У 7 (12,5%) пацієнтів виконувались лапароскопічна холецистектомія, санація та дронування ЧП та ЧС, причому в 3 із них операція була завершена зовнішнім дронуванням холедоха. У 8 (14,5%) пацієнтів об'єм втручання включав розкриття, санацію та дронування парапанкреатичних рідинних скупчень (які вже мали місце), причому у 4 пацієнтів це було здійснено під контролем УЗ-навігації, а у 4 – шляхом відеолапароскопії. У 4 (7%) випадках проводились ВЛС, холецистостомія, санація та дронування ЧС та ЧП. У 3 (5%) хворих виконувались локальна люмботомія зліва, санація та дронування ЗП. У 3 (5%) пацієнтів була виконана діагностична ВЛС, а потім у силу неможливості проведення адекватної ревізії – мінілапаротомія, ПНСЕ, санація та дронування ЧС та ЧП. У 1 (2%) пацієнтки були виконані лапаротомія, ПНСЕ, дронування парапанкреатичних рідинних скупчень, холецистостомія, санація та дронування ЧП та ЗП, оментобурсостомія.

ВЛС зазвичай виконує не лише лікувальні, а й діагностичні задачі. Так, цей метод допомагає достовірно підтвердити діагноз ГП. Як бачимо із зазначеного вище, із 56 пацієнтів основної групи у 48 (85,7%) була застосована ВЛС (як у якості основного етапу лікування, так і в якості першого кроку оперативного лікування). Серед ознак ГП спостерігались: набряк кореня брижі поперечно-ободової кишки, наявність випоту (при

подальшому підтвердженні його панкреатичної природи) (рис. 4.3), «скловидний набряк» (серозна інфільтрація жирової клітковини), наявність вогнищ стеатонекрозів (що виникають внаслідок дії активованої ліпази та фосфоліпази) (рис. 4.4), геморагічна інфільтрація та набряк парапанкреатичної клітковини, напружений жовчний міхур, парез шлунково-кишкового тракту, відтіснення шлунку, ін'єкція судин очеревини. Частота виявлення «відеолапароскопічних» ознак ГП представлена у таблиці 4.1

Таблиця 4.1

Симптоми	Кількість (%)
Наявність випоту	48 (100)
Вогнища стеатонекрозів	48 (100)
Парез шлунково-кишкового тракту	29 (60,4)
Набряк кореня брижі поперечно-ободової кишки	27 (56,3)
«Скловидний набряк»	27 (56,3)
Відтіснення шлунку	19 (39,6)
Ін'єкція судин очеревини	11 (22,9)
Напружений жовчний міхур	4 (8,3)
Геморагічна інфільтрація клітковини	3 (6,3)



Рис. 4.3 Наявність випоту у черевній порожнині при гострому панкреатиті

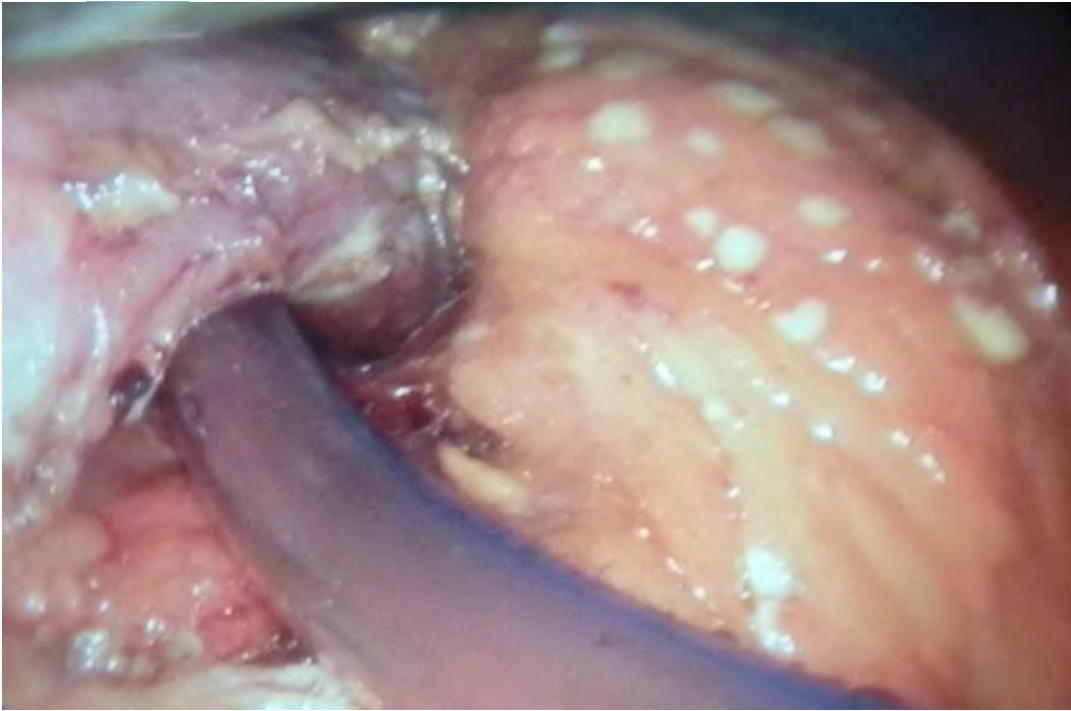


Рис. 4.4 Наявність плям стеатонекрозу, як одна із ознак гострого панкреатиту

На користь тяжкого ГП свідчили геморагічний характер ексудату (вишневий, малиновий, рожевий, коричневий колір), розповсюджені ділянки стеатонекрозу, значне геморагічне просочування заочеревинної клітковини, що виходить за межі ПЗ. Також оцінювався і стан біліарної системи, зокрема якщо жовчний міхур напружений, не здатен до спорожнювання, втручання обов'язково завершувалось розвантаженням біліарної системи у вигляді накладання холецистостоми (4 пацієнти). При гангренозно зміненому жовчному міхурі, окрім санаційних та дренажних заходів, виконувалась холецистектомія (7 пацієнтів). Тобто мова йшла вже про симультанне втручання.

Під час ВЛС велика увага приділяється постановці дренажів (рис. 4.5). Будь-яке відеолапароскопічне втручання завершувалось дренажуванням ЧП для можливості оцінки характеру виділень та адекватної евакуації ексудату у післяопераційному періоді. Після розкриття ЧС дренажі були поставлені в обидві сторони (до голівки та до хвоста залози), що давало змогу адекватно оцінювати характер та точну локалізацію ураження залози під час ведення

пацієнтів у післяопераційному періоді. Після проведення холецистектомії обов'язково дрениувався підпечінковий простір. В усіх випадках дрениувались нижні відділи ЧП. За наявності ураження заочеревинної клітковини, коли виконувались люмбоскопія та дренивання ЗП (у 4 пацієнтів, що зазначалось вище), дренажну трубку розміщували у лівому боковому каналі ЧП, причому отвори у трубці були передбачені для видалення ексудату як із заочеревинної клітковини, так і із ЧП. Видалення дренажів варіювало від 3 до 5 діб, після припинення виділення ексудату. А дренажі із ЧС видалялись не тільки за умови відсутності виділень, але й після контрольного УЗД (7 доба післяопераційного періоду) за умови відсутності рідинних колекторів та секвестрації. Якщо продовжувалось виділення ексудату та секвестрів по дренажу із ЧС, дренаж не видаляли та продовжували лікування.

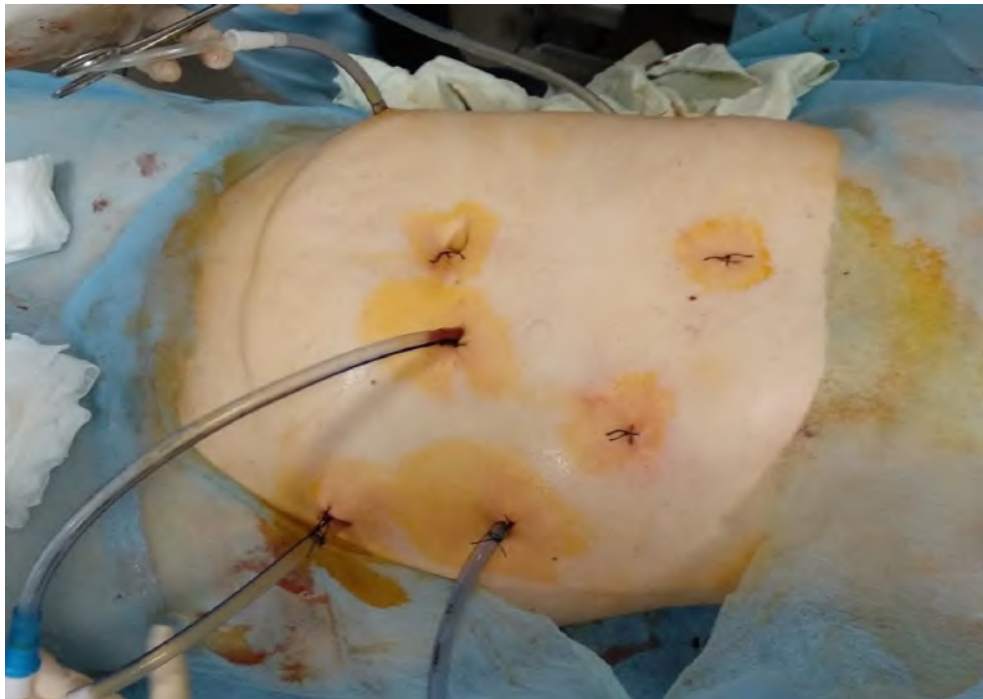


Рис. 4.5 Постановка дренажів при операції з приводу панкреонекрозу

Не піддається дискусії вплив на тяжкість стану пацієнтів із ГП та перебіг захворювання преморбідного фону. Тут окремо слід виділити пацієнтів похилого та старечого віку, тяжкість супутніх захворювань яких аж ніяк не поступається основній патології. Так як ОВ через лапаротомний доступ при ГП у хворих похилого та старечого віку супроводжуються



високим рівнем післяопераційної летальності (за данми авторів до 70%), застосування мініінвазивних технологій у лікуванні ГП в цій віковій групі є перспективним напрямом. Нижче наводиться клінічний приклад, що якнайкраще віддзеркалює застосування у хірургічній клініці тактики «step-up approach» у комплексному лікуванні ГП у пацієнтів похилого та старечого віку, які, як правило, мають «шлейф» супутніх захворювань, що значно ускладнюють лікування.

Пацієнт А. (чоловік), 69 років, був госпіталізований до хірургічного відділення КНП ХОР «ОКЛ» в ургентному порядку 14.08.18 зі скаргами на виражений біль у верхніх відділах живота оперізуючого характеру із іррадіацією до спини, нудоту, блювання, загальну слабкість. Відмітив скарги за дві доби до госпіталізації після похибки у дієті. Родичі пацієнта відмітили, що впродовж життя він зловживав спиртними напоями, хоча протягом останнього року самостійно відмовився від цього. При госпіталізації загальний стан пацієнта середнього ступеня тяжкості, ближче до тяжкого. Свідомість ясна. Шкірні покриви та видимі слизові чисті, звичайного кольору. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Температура тіла 37,5 за Цельсієм. Частота серцевих скорочень – 90 на хвилину. АТ – 150/90 мм рт.ст. Дихання через ніс вільне, аускультативно над легенями вислуховується везикулярне дихання, хрипи відсутні. Тони серця приглушені, ритмічні. Язик сухуватий, обкладений. Живіт виражено вздутий, приймає участь в акті дихання, при пальпації напружений, різко болючий у верхніх відділах, у проекції підшлункової залози, де пальпується інфільтрат без чітких меж. Симптом Блюмберга слабопозитивний. Аускультативно інтенсивність перистальтичних хвиль дещо ослаблена, шум плескоту відсутній. Печінкова тупість збережена, визначається притуплення по фланкам. Грижові випинання відсутні. Поперекова ділянка при пальпації безболісна. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. При ректальному дослідженні відмічається нависання стінок прямої кишки, тонус сфінктера збережений, на рукавиці – сліди калу звичайного кольору.

За результатами лабораторних досліджень: еритроцити –  $3,76 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін – 125 г/л, лейкоцити –  $10,3 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоцити – 72,0%, лімфоцити – 14,2%, моноцити – 3,5%. Глюкоза крові – 4,0 ммоль/л, амілаза крові – 108,5 Од/л, сечовина – 2,9 ммоль/л, креатинін – 61,1 мкмоль/л, загальний білок – 48,2 г/л, загальний білірубін – 13,6 мкмоль/л, МНВ – 1,47, протромбін по Квіку – 59,8%, фібриноген плазми – 6,7 г/л.

При рентгенографії ОГК – легені без видимих вогнищевих та інфільтративних змін, синуси вільні, серце наближається до аортальної конфігурації. При рентгенографії ОЧП – патологічних тінеутворень не виявлено, чаш Клойбера чи вільного газу не виявлено. При УЗД ОЧП – гепатомегалія, знаки хронічної дифузної патології паренхіми печінки, ознаки гострого деструктивного панкреатиту (ПЗ збільшена: голівка – 50 мм, тіло – 43 мм, хвіст – 50 мм, структура паренхіми неоднорідна, гіпоехогенна, в області тіла-хвоста – ознаки напруженого рідинного скупчення розмірами 136 x 55 мм без чіткої капсули, навколопанкреатична клітковина інфільтрована, між лівої долею печінки та ПЗ – множинні обмежені рідинні затьoki без чіткої капсули, у ЧП велика кількість вільної рідини). При ЕГДС спостерігались ознаки еритематозної гастропатії, застійної дуоденопатії, дуодено-гастрального рефлюксу. За даними консультацій суміжних спеціалістів також мали місце гіпертонічна хвороба III ст., 2 ст., ІХС: стабільна стенокардія напруження II ФК, дифузний кардіосклероз, атеросклероз аорти, СН II Б ст., дисциркуляторна гіпертоніко-атеросклеротична енцефалопатія II ст. із лікворно-венозною дистензією, хронічний двобічний пієлонефрит, жировий гепатоз, хронічний гастродуоденіт, деформуючий гонартроз II ступеня.

Протягом 4 годин хворому проводилось інтенсивне лікування: Октра – 0,1 мг п/ш, Проксиум – 40 мг в/в, Метоклопрамід – 2.0 в/в, Левофлоксацин – 500 мг в/в кап, Ренальган – 5.0 + 0,9% NaCl – 800.0 в/в кап., Но-шпа – 4.0 в/в, Розчин Рінгера – 800.0 в/в кап., Гордокс – 100000 ед. + 0,9% NaCl – 200.0 в/в кап. Внаслідок відсутності позитивної динаміки, прогресування картини



гострого панкреонекрозу, із явищами ферментативного перитоніту, було прийнято рішення про проведення оперативного лікування в ургентному порядку. 14.08.18 був прооперований (відеолапароскопія, санація та кризне дренивання ЧС та дренивання ЧП із трьох точок. Рівень амілази випоту із ЧП (взято інтраопераційно) 14602,3 од/л. Діагноз після операції – гострий інфікований панкреонекроз, гострі напружені парапанкреатичні рідинні скупчення, загальний ферментативний перитоніт.

Післяопераційний період протікав важко із явищами поліорганної недостатності, енцефалопатії, у зв'язку із чим протягом 7 діб хворий лікувався у відділенні інтенсивної терапії: Левофлоксацин – 500 мг х 2 рази/день в/в кап., Тіенам – 0,5 мг + 0,9% NaCl – 100.0 х 4 рази/день в/в кап., Октра – 0,1 х 3 рази/день п/ш, Проксиум – 40.0 в/в; Гордокс – по 100 тис.+ 0,9% NaCl – 200.0 х 2 рази/день в/в кап., Амінол – 400 мл в/в кап. 1 раз/день (через день), Метоклопрамід – 2.0 х 2 рази/день, Розчин Рінгера – 400.0 х 2 рази/день в/в кап, Глюкоза 5% 400.0 + KCl 7,5% 15.0 + інсулін 6 од, Кейвер – 2 мл до 4 раз/день в/м, Дротаверін – 2 мл х 2 рази/день в/в, Дуфалак – по 20 мл per os 2 рази/день. Антибактеріальний компонент терапії підбирався з урахуванням чутливості виділених структур. Також проводились фізіотерапевтичні заходи (інгаляції, дихальна гімнастика, масаж грудної клітки). На сьому післяопераційну добу пацієнт був переведений до хірургічного відділення. По дренажам сумарно до 400 мл виділень за добу, найбільша кількість – по дренажу із ЧС, звідки також надходив детрит. На 10-ту післяопераційну добу у пацієнта залишилось два дренажа, що здійснювали кризне дренивання ЧС, по яким виділялось до 150 мл на добу виділень із детритом. Щоденно проводився туалет ран, санація дренажів розчином «Декасан». Відмічалась позитивна динаміка у стані пацієнта – гіпертермія, біль у животі, диспептичні явища відсутні.

У зв'язку із відсутністю можливості для проведення повторного ОВ в умовах поліморбідності було прийнято рішення про виписку пацієнта на 17 добу після операції для подальшого амбулаторного спостереження із

здійсненням регулярної санації сформованого крізного ранового каналу. У день виписки були видалені дренажі, що здійснювали крізне дренивання ЧС. Сформувались два дренажних канали навкрізь, які сполучались між собою. З обох отворів продовжують надходити каламутні виділення із детритом (сумарно до 150 мл на добу), до обох отворів фіксовані приймачі. Вік пацієнта, а також супутня соматична патологія вплинули на хірургічну тактику його ведення.

Через 2 місяці із моменту операції при огляді пацієнт скарг не має. Ранові канали все ще сполучаються, проте виділення стали прозорими, кількість зменшилась до 50 мл на добу сумарно. Через 2 місяці та 2 тижні з моменту операції при огляді пацієнт скарг не має. При контрольному УЗД ОЧП паренхіма ПЗ неоднорідна, гіперехогенна, інфільтрація парапанкреатичної клітковини відсутня, вільна рідина у черевній порожнині відсутня, рідинні скупчення у проекції ПЗ відсутні. При МСКТ ОЧП також ознак наявності рідинних скупчень у проекції ПЗ, та у ЧП взагалі, не виявлено. Весь період спостереження здійснювався контроль рівня глікемії. Клініко-лабораторних проявів цукрового діабету виявлено не було.

Що ж до дренивання під контролем УЗ-навігації, то, як зазначалось вище, це було здійснено у 4 пацієнтів у якості прямої альтернативи операції. З метою дренивання використовувались дренажі типу «Pigtail» (рис. 4.6). Дренаж розміщувався в залежності від локалізації рідинного колектора.



Рис. 4.6 Дренування парапанкреатичного рідинного скупчення дренажем тип: «Pigtail»

До усіх пацієнтів основної групи у післяопераційному періоді були застосовані принципи мультимодальної реабілітації пацієнтів «fast-track surgery» або ERAS. А середня тривалість перебування пацієнта у хірургічному відділенні склала 16,7 ліжко-дня.

У групі порівняння у якості стандартного хірургічного лікування використовувався переважно відкритий метод із виконанням лапаротомії чи мінілапаротомії. У 29 (62%) пацієнтів об'єм втручання містив лапаротомію, ПНСЕ, оментобурсостомію, трансназальну інтубацію тонкої кишки, санацію та дренування ЧП, причому у 1 пацієнта він був доповнений зовнішнім дренуванням холедоха, а ще у 4 – оментобурсостомією за VAC-методикою. Лише у 18 (38%) пацієнтів використовували пункційно-дренуючі інтервенції під УЗ-навігацією.

Лікувальна програма пацієнтів із групи порівняння, які лікувались з 2015 по 2017 роки, не включала принципів «fast-track surgery», до того ж слід брати до уваги і значну операційну травму та важкість стану після лапаротомних втручань. Середня тривалість перебування такого пацієнта у хірургічному відділенні складала 33,4 ліжко-дня.

Характер ОВ в обох групах у пацієнтів із ГП представлений у таблиці

4.2

Таблиця 4.2

Втручання	Кількість хворих	Мали ускладнення
<b>Основна група</b>		
ВЛС, санація та дренивання ЧП та ЧС	25 (45%)	2
ВЛС, люмбоскопія, дренивання ЗП, ЧП, ЧС	5 (9%)	1
Лапароскопічна холецистектомія, санація та дренивання ЧС та ЧП: - Завершено зовнішнім дрениванням холедоха	7 (12,5%) 3	-
Розкриття, санація та дренивання парапанкреатичних рідинних скупчень: - Під УЗД-навігацією - Відеолапароскопічно	8 (14,5%) 4 4	-
ВЛС, холецистостомія, санація та дренивання ЧП та ЧС	4 (7%)	1
Локальна люмботомія зліва, санація та дренивання ЗП	3 (5%)	1
Мінілапаротомія, ПНСЕ, санація та дренивання ЧС та ЧП	3 (5%)	-
Лапаротомія, ПНСЕ, дренивання парапанкреатичних рідинних скупчень, холецистостомія, санація та дренивання ЧП, ЗП, оментобурсостомія	1 (2%)	1
Усього	56	6 (10,71%)

## Продовження таблиці 4.2

Група порівняння		
Лапаротомія, ПНСЕ, оментобурсостомія, трансназальна інтубація тонкої кишки, санація та дренивання ЧП:	29 (62%)	14
- + Зовнішнє дренивання жовчодорогу	1	
- Оментобурсостомія за VAC-методикою	4	
Пункційно-дренуючі інтервенції під УЗ-навігацією.	18 (38%)	2
Усього	47	16 (34 %)

У післяопераційному періоді серед пацієнтів основної групи у 6 (10,71%) розвинулись наступні ускладнення: заочеревинна флегмона (1), вправима післяопераційна вентральна грижа (1), плевропневмонія (6), синдром поліорганної недостатності (3), сепсис (1). У 16 (34 %) хворих групи контролю спостерігались наступні ускладнення: формування зовнішньої панкреатичної нориці (2), арозивна кровотеча (1), заочеревинна флегмона (3), спайкова кишкова непрохідність (1), плевропневмонія (15), сепсис (3), розвиток синдрому поліорганної недостатності (7).

Від перерахованих вище ускладнень померло 4 (7,14%) пацієнтів основної групи та 7 (14,9%) групи порівняння. Причинами смерті серед хворих основної групи стали синдром поліорганної недостатності та сепсис, у групі порівняння – арозивна кровотеча, синдром поліорганної недостатності та сепсис відповідно.

## РОЗДІЛ 5

### ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТІВ, ОПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Проблема адекватного ведення пацієнтів із ГП у післяопераційному періоді залишається актуальною і для хірургів, і для реаніматологів. Не є новиною, що лише половина успіху лікування хворого на ГП залежить від своєчасно проведеного ОВ, а половина все ж залежить від адекватного лікування у післяопераційному періоді, бо дана патологія, як було зазначено вище, має досить складні каскадні патофізіологічні механізми розвитку.

Застосування у клінічній практиці тактики «step-up approach» тісно переплітається із впровадженням концепції мультимодальної реабілітації хірургічних пацієнтів шляхом реалізації протоколів Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) чи «fast-track surgery». Це допомагає скоротити витрати на лікування, не погіршуючи при цьому його якості. Концепція ERAS передбачає комплекс заходів у пери- та післяопераційному періоді, направлених на скорочення термінів госпіталізації та реабілітації після ОВ. Так як хворі на ГП – це та категорія пацієнтів, що найчастіше потребують тривалого та витратного стаціонарного лікування, то спроби впровадити концепцію ERAS саме під час їх лікування, представляють собою актуальність та економічну доцільність.

В основній групі (56 пацієнтів) протягом усього періоду лікування пацієнтів персоналом лікувальних закладів застосовувався спосіб ведення післяопераційного періоду у хворих, оперованих з приводу панкреонекрозу (патент України на корисну модель №144975, А61К31/35, А61М21/00 №u202003285; заявлено 01.06.20; опубліковано 10.11.20), що здійснюється шляхом реалізації основних засад концепції «fast-track surgery», на відміну від пацієнтів групи порівняння. Дослідження патофізіологічних механізмів будь-яких ОВ показали, що ключовим є збій фізіологічної діяльності внутрішніх органів у відповідь на хірургічний стрес. Ці зміни функцій

внутрішніх органів опосередковані метаболічними змінами, що викликані хірургічною травмою, та активацією ряду каскадних систем. Мультиmodalна реабілітація із акцентом на передопераційне інформування пацієнта, зменшення реакції відповіді на ОВ, оптимізоване купірування больового синдрому шляхом пролонгації епідуральної анестезії, рання мобілізація та початок годування зменшили число ускладнень, терміни перебування у відділенні, а отже і вартість лікування. Технічний ефект даної корисної моделі полягає в тому, що її реалізація значно поліпшує результати хірургічного лікування пацієнтів із панкреонекрозом, а також має економічну доцільність, за рахунок скорочення кількості ліжко-днів стаціонарного лікування.

Спосіб ведення післяопераційного періоду в основній групі хворих виконувався наступним чином:

Перший етап – мінімізуємо тривалість перебування хворих після ОВ у відділенні інтенсивної терапії. Для цього відразу після компенсації вітальних функцій (відсутність енцефалопатії, контроль діурезу, АТ, самостійного дихання, SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, рівнів креатиніну та сечовини сироватки крові) пацієнти переводяться до хірургічного відділення.

Другий етап – застосовуємо мультиmodalну анальгезію для проведення адекватного знеболення: купірування больового синдрому шляхом пролонгації епідуральної анестезії (чим також додатково стимулюємо діяльність кишківника) на рівні ThVII-ThVIII (що стало можливо при використанні помпи для постійного введення анестетика), у сполученні із введенням парацетамолу у розчині для інфузій разом із декскетопрофеном тричі на добу.

Третій етап – активізуємо хворого. Розпочинаємо з першої доби післяопераційного періоду (якщо хворий ще у відділенні інтенсивної терапії, проводять вібромасаж лежачи), а на третю пацієнт вже повністю мобільний.

Четвертий етап – активно залучаємо до лікувального процесу фізіотерапевтичну службу (інгаляції із розчином декаметоксину, лікувальна фізкультура, вібромасаж).

П'ятий етап – пероральний прийом чистих рідин розпочинаємо у першу чи другу післяопераційну добу та раннє ентеральне харчування (з метою адекватного білково-енергетичного забезпечення).

Примітка: день проведення ОВ вважаємо нульовим.

Ефективність способу ілюструє наступний приклад. Пацієнт М., 43 років був госпіталізований до хірургічного відділення зі скаргами на біль у верхніх відділах живота оперізуючого характеру, нудоту, підвищення температури тіла до 37,5, почуття здуття живота, загальну слабкість. Зі слів родичів відомо, що за тиждень до виклику ШМД декілька днів поспіль хворий вживав алкогольні напої. Рівень амілази сироватки крові 544 Од/л (при нормі до 90 Од/л). При УЗД ОЧП – ознаки набряку парапанкреатичної клітковини, збільшення розмірів ПЗ, незначна кількість вільної рідини у ЧП. Було встановлено діагноз ГП та розпочата адекватна терапія, що продовжувалась протягом 12 годин та не дала видимого позитивного ефекту. Після ретельного передопераційного інформування пацієнта та його родини хворий був прооперований – відеолапароскопія, санація та дренивання ЧС та ЧП. Діагноз після операції – гострий неінфікований панкреонекроз, загальний ферментативний перитоніт. Після ОВ хворий був переведений до відділення інтенсивної терапії, де здійснювались відповідна терапія (антибактеріальна, антисекреторна, інфузійна, спазмолітична, прокінетична) та компенсація вітальних функцій протягом 26 годин. Далі ведемо післяопераційний період згідно запропонованого способу.

Перший етап – через 26 годин пацієнт був переведений до хірургічного відділення.

Другий етап – застосовуємо мультимодальну анальгезію для проведення адекватного знеболення: купірування больового синдрому шляхом пролонгації епідуральної анестезії (чим також додатково



стимулюємо діяльність кишківника) на рівні ThVII-ThVIII (що стало можливо при використанні помпи для постійного введення анестетика), у сполученні із введенням парацетамолу у розчині для інфузій разом із декскетопрофеном тричі на добу.

Третій етап – активізація хворого (мається на увазі самостійна ходьба) була розпочата з першої доби післяопераційного періоду (якщо день втручання вважати за нульовий).

Четвертий етап – активно залучаємо до лікувального процесу фізіотерапевтичну службу (інгаляції із розчином декаметоксину за допомогою небулайзера, лікувальна фізкультура).

П'ятий етап – пероральний прийом чистих рідин було розпочато на другу післяопераційну добу.

Також слід додати, що сечовий катетер було видалено на першу добу післяопераційного періоду (що скорочує ймовірність розвитку післяопераційного катетерного циститу чи уретриту та підвищує мобільність). Дренажі із ЧП були видалені на 3 та 4 добу післяопераційного періоду, а дренаж із ЧС – на 11 (коли припинились виділення по дренажу та за даними УЗД була підтверджена відсутність парапанкреатичних рідинних скупчень). Пацієнт був виписаний додому на 11 післяопераційну добу у задовільному стані. Таким чином тривалість перебування хворого у хірургічному відділенні склала 12 ліжко-днів.

Даний приклад підтвердив доцільність застосування принципів «fast-track surgery» у повсякденній хірургічній практиці під час ведення хворих, оперованих з приводу панкреонекрозу. Слід звернути увагу, що скорочення термінів перебування у стаціонарі після операції не призводить до збільшення числа ускладнень, тобто прискорена виписка не означає «недолікованість» пацієнтів. Реалізація принципів «fast-track surgery» під час лікування хворих на панкреонекроз значно поліпшує результати хірургічного лікування цієї категорії пацієнтів, а також має економічну доцільність. Так

середня тривалість перебування пацієнта у хірургічному відділенні склала 16,7 ліжко-дня.

Як було вже зазначено вище, хворий на ГП може мати потребу у симультанному ОВ (коли мають місце деструктивні зміни стінок жовчного міхура, наприклад). Відповідно до цього було розроблено ступінчасту реалізацію концепції мультимодальної реабілітації пацієнтів після симультанних лапароскопічних оперативних втручань (табл. 5.1). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 102052. Заявл. 18.01.2021. Дата реєстрації 26.01. 2021 р.

Таблиця 5.1

Ступінчаста реалізація концепції мультимодальної реабілітації пацієнтів після симультанних лапароскопічних оперативних втручань	
Перша ступінь	Мінімізація перебування хворих після оперативного втручання у відділенні інтенсивної терапії. Відразу після компенсації вітальних функцій (відсутність енцефалопатії, контроль діурезу, АТ, самостійного дихання, SaO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , рівнів креатиніну та сечовини сироватки крові) пацієнти переводяться до хірургічного відділення.
Друга ступінь	Застосування мультимодальної анальгезії для проведення адекватного знеболення: купірування больового синдрому шляхом пролонгації епідуральної анестезії (чим також додатково стимулюється діяльність кишківника) на рівні ThVII-ThVIII (що стало можливо при використанні помпи для постійного введення анестетика), у сполученні із введенням парацетамолу у розчині для інфузій разом із декскетопрофеном тричі на добу.
Третя ступінь	Активізація пацієнта. Розпочинається з першої доби післяопераційного періоду (якщо хворий ще у відділенні інтенсивної терапії, проводять вібромасаж лежачи), а на третю пацієнт вже повністю мобільний.
Четверта ступінь	Активне залучення до лікувального процесу фізіотерапевтичної служби (інгаляції із розчином декаметоксину, лікувальна фізкультура, вібромасаж).
П'ята ступінь	Ранній початок перорального прийому чистих рідин та ентерального харчування (з метою адекватного білково-енергетичного забезпечення).

Примітка: день проведення оперативного втручання вважається нульовим.

За даними літератури, які відображають дану проблематику, серед переваг симультанних ОВ згадуються одночасне позбавлення від двох та більше захворювань, кожне з яких має ризик ускладнень; позбавляє небезпеки операції в умовах спайкового процесу при другій операції; висока економічна ефективність; позбавлення від повторного передопераційного стресу під очікування другої операції. Найчастішими аргументами проти симультанних операцій є збільшення обсягу та тривалості оперативного втручання, що збільшує ступінь хірургічної агресії та ризик ускладнень [15, 81, 92, 99], але ці недоліки нівелюються впровадженням мініінвазивних технологій ОВ.

Слід додати, що симультанні ОВ у випадку наявності у пацієнта ЖКХ-ІІІ, гострого панкреонекрозу, гострого флегмонозного чи гангренозного холециститу, що полягали у виконанні холецистектомії на ряду із дренажними та санаційними методиками, були цілком виправдані, не погіршили якості лікування, не вплинули на безпеку пацієнтів, а також не збільшили кількість ліжко-днів стаціонарного лікування.

Порівняння безпосередніх результатів комплексного лікування хворих на гострий панкреатит основної групи (“step-up approach” + “fast-track surgery”) із групою контролю наведено у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Показник	Основна група (n=56)	Група контролю (n=47)
Середній показник ліжко-днів стаціонарного лікування	16,7	33,4
Ускладнення	6	16
Питома вага мініінвазивних втручань у групі (%)	98 %	38 %
Померло	4	7

$$\chi^2 = 6,038, P = 0,049$$

Тобто у пацієнтів основної групи, при лікуванні яких застосовувалися принципи «fast-track surgery» на ряду із тактикою «step-up approach», відмічається нижча частота післяопераційних ускладнень (6 пацієнтів основної групи проти 16 групи контролю), а отже знижується показник летальності від даної патології та зменшується тривалість перебування у хірургічному відділенні, що відображає економічну доцільність комплексу заходів, що пропонуються (табл. 5.2). На відміну від хворих групи порівняння, де відмічається більша частота розвитку післяопераційних ускладнень, а отже, вищий показник летальності, ніж в основній групі, та довша середня тривалість перебування пацієнтів у хірургічному відділенні.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогодні за офіційними даними ВООЗ захворюваність ГП складає 33-74 випадків на 100 тис. осіб. Смертність при ГП становить від 1% до 2% в цілому, некроз ПЗ розвивається у 10%–20% хворих, асоціюється з місцевими та системними ускладненнями і більш високою смертністю, яка досягає 30%. ГП характеризується широким спектром клінічних проявів від легкого до важкого некротичного запалення, яке протікає із SIRS та MODS. Тяжкий ГП характеризується наявністю стійкої MODS, що в значній мірі визначає результат та можливість летального наслідку у пацієнта. За даними світових досліджень частота розвитку MODS при ГП може становити 8-20%.

На сьогодні доведено, що у хворих на ГП ТТ стає досить уразливим і виникнення його дисфункції відіграє суттєву роль у розвитку ускладнень захворювання. Вважається, що деякі біомаркери, такі як I-FABP, D-1a та LPS, можуть використовуватись у якості можливих маркерів для визначення порушення бар'єрної функції ТТ та діагностики AGI. Протягом останніх 20 років вивчається діагностичне значення нового клініко-лабораторного показника – I-FABP, який є одним із внутрішньоклітинних білків та приймає участь у транспортуванні та метаболізмі довголанцюгових жирних кислот. Характеристики I-FABP (розчинність у цитоплазмі, висока специфічність до похідної тканини, висока концентрація у клітині, низька молекулярна маса) дозволяють використовувати появу цих маркерів у периферичній крові як чутливих і специфічних, які свідчать про пошкодження тканин, зокрема тонкої кишки. Відомо, що I-FABP міститься в епітеліальних клітинах тонкої кишки, а у літературі зараз активно дискутується діагностичне значення підвищення цього біомаркера у крові у пацієнтів із ГП, як у категорії хворих, у яких існує високий ризик розвитку ентеральної недостатності.

За останні 10 років результати лікування пацієнтів із ГП дещо поліпшились, але частота розвитку різноманітних інфекційних ускладнень все ще залишається високою (коливається від 40 до 70% випадків), що в подальшому може призвести до розвитку сепсису та MODS. З 2010 року

світова спільнота панкреатологів заклала початок впровадження тактики «step-up approach» (так званий мінімально інвазивний та поетапно зростаючий підхід) до хірургічної клініки. Головне завдання ОВ – своєчасна евакуація ексудата із черевної порожнини ЧП у період ферментної токсемії або некротично змінених ділянок залози, коли вони вже є, із мінімальним ризиком для життя пацієнта. Не є новиною для хірургів та реаніматологів, що лише половина успіху лікування хворого на ГП залежить від своєчасно проведеного ОВ, а половина все ж залежить від адекватного лікування у післяопераційному періоді, бо дана патологія, має досить складні каскадні патофізіологічні механізми розвитку. Застосування у клінічній практиці тактики «step-up approach» тісно переплітається із реалізацією концепції мультимодальної реабілітації хірургічних пацієнтів шляхом застосування протоколів ERAS чи «fast-track surgery», що допомагає скоротити витрати на лікування, не погіршуючи при цьому його якості.

Продовжують дискутуватися тактика, методи та способи лікування ГП та його ускладнень, що призводить до формування протилежних поглядів на дану проблематику. Питання вибору методу ОВ, вдосконалення прогностичних критеріїв перебігу ГП та алгоритму лікувальної програми залишаються актуальними.

До дисертаційного дослідження було включено 103 хворих на ГП. Усі пацієнти були розподілені на дві групи: основна (56 пацієнтів) та група порівняння (47 пацієнтів). Пацієнти основної групи знаходились на лікуванні у вказаних вище закладах з 2018 по 2020 роки, пацієнти групи порівняння – з 2015 по 2017 роки. Пацієнтів, включених в дослідження, лікували відповідно з міжнародними рекомендаціями [1, 109, 111, 150, 163], адаптованими до місцевих ресурсів і процедур. Серед пацієнтів обох груп жінок було 42 (40,8%), чоловіків – 61 (59,2%). Вік хворих варіював від 22 до 69 років. Більшість хворих була працездатного віку (від 22 до 60 років) – 90,3% (93 хворих). Середній час госпіталізації до хірургічного відділення з моменту початку ГП склав  $24,38 \pm 15,21$  години, розподіл хворих в залежності від часу

госпіталізації до хірургічного відділення з моменту початку захворювання.

За результатами виконаних досліджень встановлено, що в загальній структурі хворих на ГП серед 56 пацієнтів основної групи в 31 (55,36%) пацієнта спостерігався інфікований панкреонекроз, у 25 (44,64%) – неінфікований; та серед 47 хворих групи порівняння у 26 (55,32%) випадках панкреонекроз був інфікований, у 21 (44,68%) – неінфікований.

Проведені дослідження ролі ТТ та рівня кишкового білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP) сироватки крові хворих на ГП та доведено, що рівень I-FABP у пацієнтів із ГП є цінним та об'єктивно раннім (через 48 годин) предиктором тяжкості пошкодження ТТ при цій патології. Рівень I-FABP сироватки крові мав добру прогностичну цінність для оцінки ступеня пошкодження ТТ через 48 годин ( $AUC=0,913\pm 0,06$ , 95% ДІ 0,795-1,0, порогове значення I-FABP 1350 pg/ml при чутливості 0,95 та специфічності 0,9) у порівнянні із вихідним рівнем AGI grade.

Були розроблені способи ранньої діагностики пошкодження тонкої кишки з розвитком ентеральної недостатності при панкреонекрозі та прогнозування перебігу ГП. Для чого визначення рівня I-FABP сироватки крові хворих на ГП необхідно сполучати із оцінкою таких параметрів, як APACHE II score, AGI grade та рівнем APP у динаміці проведення комплексного лікування. Точність прогнозу була доведена методом аналізу кривих операційних характеристик і побудовою моделей оцінки тяжкості стану пацієнтів та ступеня пошкодження ТТ із використанням досліджуваних показників. Прогностична ефективність моделі оцінювалась шляхом дискримінації за індексом AUC. Ефективність моделі вважали обмеженою при  $AUC > 0,70$ , доброю – при  $AUC > 0,80$ , відмінною – при  $AUC > 0,90$ .

Доведена ефективність тактики «step-up approach» та мініінвазивних ОВ при різних формах ГП. Широке впровадження мініінвазивних втручань до повсякденної хірургічної практики при лікуванні хворих на ГП (98% в основній групі проти 38% у групі порівняння) дозволяє поліпшити результати лікування цієї категорії пацієнтів за рахунок зменшення



операційної травми, а також мінімізувати або виключити можливість розвитку ускладнень (10,71% в основній групі проти 34% у групі порівняння), в тому числі вторинної панкреатичної інфекції шляхом зниження ризику вторинного інфікування, як порожнини ЧС, так і ЧП, виконуючи основне завдання втручання у період ферментної токсемії – евакуацію ексудата із ЧП з найменшим ризиком для життя пацієнта.

Під час дослідження було вдосконалено алгоритм ведення післяопераційного періоду у пацієнтів, оперованих з приводу панкреонекрозу, що значно поліпшує результати хірургічного лікування, а також представляє економічну доцільність, за рахунок скорочення ліжко-днів стаціонарного лікування (16,7 в основній групі проти 33,4 у групі порівняння).

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуального питання сучасної хірургії – покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів із ГП шляхом застосування тактики «step-up approach» із широким впровадженням мініінвазивних ОВ та протоколів «fast-track surgery» у післяопераційному періоді даної категорії пацієнтів.

1. За результатами виконаних досліджень встановлено, що в загальній структурі хворих на ГП серед 56 пацієнтів основної групи в 31 (55,36%) пацієнта спостерігався інфікований панкреонекроз, у 25 (44,64%) – неінфікований; та серед 47 хворих групи порівняння у 26 (55,32%) випадках панкреонекроз був інфікований, у 21 (44,68%) – неінфікований.
2. Проведені дослідження ролі ТТ та рівня кишкового білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP) сироватки крові хворих на ГП та доведено, що рівень I-FABP у пацієнтів із ГП є цінним та об'єктивно раннім (через 48 годин) предиктором тяжкості пошкодження ТТ при цій патології. Рівень I-FABP сироватки крові мав добру прогностичну цінність для оцінки ступеня пошкодження ТТ через 48 годин ( $AUC=0,913\pm 0,06$ , 95% ДІ 0,795-1,0, порогове значення I-FABP 1350 pg/ml при чутливості 0,95 та специфічності 0,9) у порівнянні із вихідним рівнем AGI grade.
3. Розроблені способи ранньої діагностики пошкодження тонкої кишки з розвитком ентеральної недостатності при панкреонекрозі та прогнозування перебігу ГП. Для чого визначення рівня I-FABP сироватки крові хворих на ГП необхідно сполучати із оцінкою таких параметрів, як APACHE II score, AGI grade та рівнем APP у динаміці проведення комплексного лікування. Точність прогнозу була доведена методом аналізу кривих операційних характеристик і побудовою моделей оцінки тяжкості стану пацієнтів та ступеня пошкодження ТТ із використанням досліджуваних показників. Прогностична ефективність моделі оцінювалась шляхом дискримінації за індексом AUC. Ефективність моделі вважали обмеженою при  $AUC > 0,70$ ,

доброю – при  $AUC > 0,80$ , відмінною – при  $AUC > 0,90$ .

4. Доведена ефективність тактики «step-up approach» та мініінвазивних ОВ при різних формах ГП. Широке впровадження мініінвазивних втручань до повсякденної хірургічної практики при лікуванні хворих на ГП (98% в основній групі проти 38% у групі порівняння) дозволяє поліпшити результати лікування цієї категорії пацієнтів за рахунок зменшення операційної травми, а також мінімізувати або виключити можливість розвитку ускладнень (10,71% в основній групі проти 34% у групі порівняння), в тому числі вторинної панкреатичної інфекції шляхом зниження ризику вторинного інфікування, як порожнини ЧС, так і ЧП, виконуючи основне завдання втручання у період ферментної токсемії – евакуацію ексудата із ЧП з найменшим ризиком для життя пацієнта.
5. Вдосконалено алгоритм ведення післяопераційного періоду у пацієнтів, оперованих з приводу панкреонекрозу, що значно поліпшує результати хірургічного лікування, а також представляє економічну доцільність, за рахунок скорочення ліжко-днів стаціонарного лікування (16,7 в основній групі проти 33,4 у групі порівняння).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У комплексі обстеження пацієнтів із гострим панкреатитом у якості скринінг-методу доцільне використання УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору.

2. При лікуванні хворих на гострий панкреатит слід покроково дотримуватись тактики «step-up approach» та не відхилятися від її основних постулатів, бо сумлінна реалізація обраного формату лікування пацієнтів із гострим панкреатитом у повсякденній хірургічній практиці допоможе зберегти їх життя, здоров'я та працездатність. Слід обирати найбільш мініінвазивний спосіб лікування таких пацієнтів, щоб якнайбільше зменшити операційну травму на організм та не обтяжувати явища можливої поліорганної недостатності, що, звичайно ж, можливо в усіх хірургічних відділеннях нашої держави за умов адекватного технічного забезпечення.

3. Слід більшу увагу приділяти веденню післяопераційного періоду у пацієнтів, оперованих з приводу гострого панкреатиту, та на ранніх етапах залучати до співпраці колег із фізіотерапевтичної служби. Пропонується вести післяопераційний період у таких пацієнтів згідно запропонованого способу ведення післяопераційного періоду у хворих, оперованих з приводу панкреонекрозу (патент України на корисну модель №144975, А61К31/35, А61М21/00 №u202003285; заявлено 01.06.20; опубліковано 10.11.20), який здійснюється шляхом реалізації основних засад концепції «fast-track surgery», що допоможе, як у зменшенні кількості ускладнень, так і матиме економічну доцільність.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адаптована клінічна настанова: Гострий панкреатит [Електронний ресурс] / під ред. М. П. Комарова, О. Ю. Усенка, В. П. Притула [та ін.]. – Київ, 2016. – режим доступу : <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Pb4B7QWWVnYJ:www.d.ec.gov.ua/mtd/obgovor/GP/AKN.doc+&cd=3&hl=uk&ct=clnk&gl=ua>.
2. Белорусец, В. Н. Способ лапароскопического дренирования забрюшинной клетчатки в ранней фазе острого некротизирующего панкреатита/ В. Н. Белорусец, А. С. Карпицкий, В. А. Сегодня // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16, № 4. – С 462-467. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-4-462-467
3. Белорусец, В.Н. Лапароскопическое дренирование забрюшинной клетчатки в комплексном лечении острого некротизирующего панкреатита / В.Н. Белорусец, А.С. Карпицкий // Хирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 354-367.
4. Бойко В. В. Лечение больных некротическим панкреатитом / В. В. Бойко, Е. В. Мушенко, А. М. Тищенко // Харківська хірургічна школа. – 2014. – № 2 (65). – С. 6-11.
5. Бойко В. В. Оптимізація діагностики та лікування деструктивних форм гострого панкреатиту / В. В. Бойко, В. М. Лихман, С. В. Ткач, О. М. Шевченко, А. О. Меркулов, Р. Р. Османов, І. В. Волченко, Д. О. Мирошніченко // Харківська хірургічна школа. – 2020. – № 1 (100). – С. 98-103. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2020.13>
6. Дацюк О. І. Порівняльна оцінка гемодинамічного статусу в залежності від перебігу гострого панкреатиту / О. І. Дацюк, І. П. Шлапак // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 2. – С. 134-137.
7. Дирда О. О. Лікування хворих на гострий некротичний панкреатит/парапанкреатит / Я. М. Сусак, О. А. Ткаченко, Л. М. Сківка, І. П. Хоменко, О. О. Дирда, С. І. Пахолук // Хірургія України. – 2015. – № 2. – С. 42-46.

8. Дроздова А. Г. Оптимізація хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит із використанням мініінвазивних методик. / А. Г. Дроздова // Харківська хірургічна школа. – 2020. - № 3. – С. 16-18.
9. Дроздова А. Г. Комплексний підхід до лікування пацієнтів із гострим панкреатитом. / А. Г. Дроздова, К. Ю. Пархоменко, Н. М. Гончарова, В. А. Вовк, К. Є. Паюнов, М. В. Супліченко // Харківська хірургічна школа. – 2021. - № 3 (108). – С. 8-11.
10. Дроздова А. Г. Хирургическое лечение пациентов с различными формами острого панкреатита. / А. Г. Дроздова // Матеріали конференції «Медицина третього тисячоліття», 30-31 січня, Харків. – 2019. – С. 250-252.
11. Дроздова А. Г. Застосування тактики «step-up approach» у хірургічному лікуванні пацієнтів із панкреонекрозом. / А. Г. Дроздова // Матеріали конференції «Медицина третього тисячоліття», 20-22 січня, Харків. – 2020. – С. 187-189.
12. Дроздова А. Г. Застосування основних засад концепції «fast-track surgery» у лікуванні пацієнтів із гострим панкреатитом. / А. Г. Дроздова // Матеріали конференції «Медицина третього тисячоліття», 18-20 січня, Харків. – 2021. – С. 150-152.
13. Дроздов В. Н. Белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP) – новый перспективный показатель повреждения тонкой кишки / В. Н. Дроздов, И. А. Ли, Г. Г. Варванина, Е. В. Ткаченко // ЭиКГ. 2011. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/belok-svyazyvayuschiy-zhirnye-kisloty-i-fabp-novyy-perspektivnyy-pokazatel-povrezhden>
14. Дронов А. И. Особенности патогенетического подхода к лечению острого некротического панкреатита / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, В. Ю. Уваров [та ін.] // Український Журнал Хірургії. – 2013. – № 3 (22). – С. 145-149.
15. Дудченко МО, Іващенко ДМ. Оцінка результатів та перспектив виконання відеоендоскопічних симультанних операцій у хірургічних хворих. Вісник проблем біології та медицини. 2019; 2, 2 (151): 110-113. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2019\\_2\(2\)\\_\\_25](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2019_2(2)__25)

16. Каприн И. А. Хирургическое лечение и осложнения операций при остром панкреатите тяжелого течения / И. А. Каприн, Э. Э. Эльдарова, В. П. Глабай // Исследования и практика в медицине. – 2018. – № 4 (5). – С. 72-81. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-7
17. Криворучко И. А. Лечение деструктивного панкреатита с использованием малоинвазивных технологий / И. А. Криворучко, С. Н. Балака, Н. А. Сыкал [и др.] // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13 (41). – С. 112-114.
18. Криворучко І. А. Хірургічне лікування хворих на гострий панкреатит, ускладнений вторинною панкреатичною інфекцією. / І. А. Криворучко, А. Г. Дроздова, М. В. Супліченко // Харківська хірургічна школа. – 2019. - № 1 (94). – С. 71-74.
19. Криворучко І. А. Хірургічне та інтервенційне лікування вторинної панкреатичної інфекції. / І. А. Криворучко, В. В. Бойко, Є. В. Мушенко, А. Г. Дроздова // Сучасні медичні технології. – 2019. - № 2 (41). – С. 49-55.
20. Криворучко И. А. Оценка биомаркера кишечного барьера I-FABP и тяжести состояния пациентов при остром панкреатите. / И. А. Криворучко, В. В. Бойко, Н. Н. Гончарова, И. А. Тарабан, А. В. Арсеньев, Ю. В. Иванова, Д. А. Смецков, А. Г. Дроздова // Новости хирургии. – 2019. - № 6 (27). – С. 641-649.
21. Криворучко І. А. Комбінована хірургічна тактика із застосуванням "step-up approach" у лікуванні інфікованого гострого панкреатиту. / І. А. Криворучко, В. В. Бойко, К. Ю. Пархоменко, А. Г. Дроздова, С. А. Андреещев. // Клінічна хірургія. – 2020. - № 87 (3-4). – С. 3-9.
22. Криворучко І. А. Реалізація концепції "fast-track surgery" при лікуванні хворих на гострий панкреатит за тактикою "step-up approach". / І. А. Криворучко, К. Ю. Пархоменко, А. Г. Дроздова, М. В. Супліченко // Харківська хірургічна школа. – 2020. - № 1 (100). – С. 81-74.
23. Криворучко І. А. Мультиmodalьна реабілітація пацієнтів, оперованих з приводу панкреонекрозу. / І. А. Криворучко, К. Ю. Пархоменко, А. Г.

Дроздова, В. А. Вовк, К. Є. Паюнов, С. М. Дягілев // Харківська хірургічна школа. – 2021. - № 1 (106). – С. 36-39.

24. Криворучко І.А., Бойко В.В., Гончарова Н.М., Тесленко С.М., Пархоменко К.Ю., Сивожелізов А.В., Паюнов К.Є., Супліченко М.В., Дроздова А.Г. Спосіб ранньої діагностики пошкодження тонкої кишки з розвитком ентеральної недостатності при панкреонекрозі. Патент України на корисну модель № 135117. Заявл. 11.02.2019. Опубл. 10.06.2019. Бюл. № 11.
25. Криворучко І.А., Бойко В.В., Гончарова Н.М., Арсеньєв О.В., Тесленко С.М., Пархоменко К.Ю., Шадрін О.В., Сивожелізов А.В., Паюнов К.Є., Супліченко М.В., Дроздова А.Г. Спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту. Патент України на корисну модель № 139819. Заявл. 06.06.2019. Опубл. 27.01.2020. Бюл. № 2.
26. Криворучко І. А. Хірургічне лікування хворих на панкреонекроз із використанням відеолапароскопічних методик. / І. А. Криворучко, А. Г. Дроздова // Хірургія України (додаток №1). – 2018. - № 4 (68). – С. 185-186.
27. Ли И. А. Связывающий жирные кислоты белок (i-fabr) — диагностический маркер повреждения кишечника / И. А. Ли, К. К. Носкова, Г. Г. Варванина, Е. В. Ткаченко // Лабораторная служба. – 2015. – 4(1). – С. 26-29. <https://doi.org/10.17116/labs20154126-29>
28. Міщенко В. В. Підходи до лікування гострого деструктивного інфікованого панкреатиту / В. В. Міщенко, В. В. Грубник, Р. Ю. Вододюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 112-115.
29. Пархоменко КЮ, Гончарова НМ, Дроздова АГ, Супліченко МВ, Паюнов КЄ. Спосіб ведення післяопераційного періоду у хворих, оперованих з приводу панкреонекрозу. Патент України на корисну модель №144975. Заявл. 01.06.2020. Опублік. 10.11.2020. Бюл. №21.
30. Пархоменко К.Ю., Бойко В.В., Супліченко М.В., Паюнов К.Є., Дроздова А.Г. Ступінчаста реалізація концепції мультимодальної реабілітації пацієнтів після симультанних лапароскопічних оперативних втручань. Свідоцтво про



реєстрацію авторського права на твір № 102052. Заявл. 18.01.2021. Дата реєстрації 26.01. 2021 р

31. Пархоменко К. Ю. Хирургическое лечение острого инфицированного панкреонекроза у пациента пожилого возраста с применением малоинвазивных технологий. / К. Ю. Пархоменко, А. Г. Дроздова, М. В. Супличенко // Хирургия Украины. – 2019. - № 3. – С. 60-64.
32. Сипливий В. О. Причини післяопераційної летальності при гострому некротичному панкреатиті / В. О. Сипливий, В. І. Робак, Г. Д. Петренко // Харківська хірургічна школа. – 2014. – № 2 (65). – С. 12-15.
33. Способ видеолaparоскопического дренирования забрюшинной клетчатки при некротизирующем панкреатите в стадии стерильного панкреонекроза: пат. 21055 Респ. Беларусь; МПК7 С 08 J 5/20, С 08 G 2/30 / В.Н.Белорусец, А. С.Карпицкий; Брестская областная больница. – № а 20140441; заявл. 13.08.14; опубл. 30.04.16 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. - 2016. - № 2(109). - С.7-8.
34. Тесленко С. Н. Оптимизация хирургического лечения пациентов с панкреонекрозом с использованием видеолaparоскопических технологий. / С. Н. Тесленко, К. Ю. Пархоменко, А. Г. Дроздова, Н. Н. Гончарова, М. В. Супличенко, К. А. Прокопенко // Харківська хірургічна школа. – 2018. - № 3 (90). – С. 44-46.
35. Ротар О. В. Кишкова дисфункція при гострому некротичному панкреатиті / О. В. Ротар, І. В. Хомяк, В. І. Ротар, А. І. Хомяк, Б. В. Петрюк, О. В. Грама // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2019. – Т. 18. № 3. – С. 105-109. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch\\_2019\\_18\\_3\\_22](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2019_18_3_22)
36. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при гострому панкреатиті : [Електронний ресурс] / проекту наказу МОЗ України від 15.03.2016. Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20160315\\_2.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160315_2.html).
37. Усенко О. Ю. Перегляд класифікації гострого панкреатиту, що була прийнята

- в Атланті, інтернаціональним консенсусом в 2012 р. / О. Ю. Усенко, І. А. Криворучко, В. М. Копчак // Архів клінічної медицини. – 2014. – № 2. – С. 127-139.
38. Хоменко В. С. Мініінвазивні оперативні втручання при гострому некротичному панкреатиті (огляд літератури) / В. С. Хоменко, В. Т. Поліщук, А. В. Сироткін, В. П. Перепелиця, О. Б. Тригуба // Хірургія дитячого віку. – 2018. – № 1 (58). – С. 101-108. doi 10.15574/PS.2018.58.101
39. Хомяк І. В. Комбінований відеоендоскопічно-черезшкірний доступ у хірургічному лікуванні інфікованого гострого некротичного панкреатиту / І. В. Хомяк, М. В. Костилюв, О. В. Ротар, І. С. Терешкевич, В. І. Ротар, А. І. Хомяк // Клінічна хірургія. – 2018. – № 1. – С. 20-23. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/KlKh\\_2018\\_1\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/KlKh_2018_1_7)
40. Хомяк І. В. Мультимодальна покрокова тактика хірургічного лікування хворих з гострим некротичним панкреатитом [Електронний ресурс] / І. В. Хомяк, О. В. Ротар, В. І. Ротар, А. І. Хомяк // Клінічна хірургія. – 2018. – Т. 85, № 10. – С. 26-28. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/KlKh\\_2018\\_85\\_10\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/KlKh_2018_85_10_8)
41. Хомяк І. В. Особливості сучасного медикаментозного забезпечення в етапному (step-up approach) хірургічному лікуванні гострого некротичного панкреатиту / І. В. Хомяк, О. В. Ротар, М. Ф. Назарчук, Г. Г. Петровський, В. І. Ротар, А. І. Хомяк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 66-70. DOI: 10.24061/1727-0847.16.4.2017.101
42. Abu Dayyeh BK, Mukewar S, Majumder S, et al. Large-caliber metal stents versus plastic stents for the management of pancreatic walled-off necrosis. *Gastrointest Endosc.* 2018 Jan;87(1):141-149. doi: 10.1016/j.gie.2017.04.032. Epub 2017 May 3. PMID: 28478030.
43. Adarsh PS, Moustafa MM, Simon RB. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res.* 2018; 11: 77–85. Published online 2018 Mar 9. doi: 10.2147/JIR.S135751 PMID: 29584993

44. Aghdassi A, Simon P, Pickartz T, Budde C, Skube ME, Lerch MM. Endoscopic management of complications of acute pancreatitis: an update on the field. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Dec;12(12):1207-1218. doi: 10.1080/17474124.2018.1537781. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30791791.
45. Al Lehibi A, Al Jabri A, Abbarh S, et al. Peripancreatic fluid collections, plastic stents, and different sub-types of metal stents: Where does the evidence land? *Saudi J Gastroenterol.* 2021 Mar-Apr;27(2):85-90. doi: 10.4103/sjg.SJG\_244\_20. PMID: 33063699; PMCID: PMC8183362.
46. Amas Gómez L, Zubia Olaskoaga F. Results of the modification of an acute pancreatitis management protocol in Intensive Care medicine. *Med Intensiva.* 2019 Dec;43(9):546-555. [[PubMed](#)]
47. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis [Electronic resource] / S. Tenner, J. Baillie, J. De Witt [et al.] // *The American Journal of gastroenterology.* – 2013. – Mode of access: [http://gi.org/wp-content/uploads/2013/09/ACG\\_Guideline\\_AcutePancreatitis\\_September\\_2013.pdf](http://gi.org/wp-content/uploads/2013/09/ACG_Guideline_AcutePancreatitis_September_2013.pdf).
48. Badat N, Millet I, Corno L, Khaled W, Boulay-Coletta I, Zins M. Revised Atlanta classification for CT pancreatic and peripancreatic collections in the first month of acute pancreatitis: interobserver agreement. *Eur Radiol.* 2019 May;29(5):2302-2310. doi: 10.1007/s00330-018-5906-0. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30631920.
49. Bálint ER, Für G, Kiss L, et al. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Oct 21;10(1):17936. doi: 10.1038/s41598-020-74943-8. PMID: 33087766; PMCID: PMC7578029.
50. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology.* – 2020 Jan; 158 (1):67-75.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064. PMID: 31479658 Review.
51. Bartholdy A, Werge M, Novovic S, et al. Endoscopic treatment with transmural drainage and necrosectomy for walled-off necrosis provides favourable long-term outcomes on pancreatic function. *United European Gastroenterol J.* 2020

- Jun;8(5):552-558. doi: 10.1177/2050640620916029. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32326877; PMCID: PMC7268937.
52. Bazerbachi F, Haffar S, Hussain MT, Vargas EJ et al. Systematic review of acute pancreatitis associated with interferon- $\alpha$  or pegylated interferon- $\alpha$ : Possible or definitive causation? *Pancreatology*. 2018 Oct;18(7):691-699. [[PubMed](#)]
  53. Bezmarević M, van Dijk SM, Voermans RP, van Santvoort HC, Besselink MG. Management of (Peri)Pancreatic Collections in Acute Pancreatitis. *Visc Med*. 2019 Apr;35(2):91-96. doi: 10.1159/000499631. Epub 2019 Apr 2. PMID: 31192242
  54. Bishehsari F, Sharma A, Stello K, et al. TNF-alpha gene (TNFA) variants increase risk for multiorgan dysfunction syndrome (MODS) in acute pancreatitis. *Pancreatology*. – 2012;12:113–8. [[PubMed: 22487520](#)].
  55. Blaser A, Malbrain M, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: Terminology, definitions and management Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med*. 2012;38:384-94. doi: 10.1007/s00134-011-2459-y
  56. Bouwense SA, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Acute Pancreatitis Interobserver Study Group. Describing Peripancreatic Collections According to the Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: An International Interobserver Agreement Study. *Pancreas*. 2017 Aug;46(7):850-857. doi: 10.1097/MPA.0000000000000863. PMID: 28697123.
  57. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):726-734. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6. Erratum in: *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1686. PMID: 32891214.
  58. Chandrasekhara V, Barthet M, Devière J, et al. Safety and efficacy of lumen-apposing metal stents versus plastic stents to treat walled-off pancreatic necrosis: systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2020 Nov;8(11):E1639-E1653. doi: 10.1055/a-1243-0092. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33140020; PMCID: PMC7584468.
  59. Chantarojanasiri T, Ratanachu-Ek T, Isayama H. When Should We Perform Endoscopic Drainage and Necrosectomy for Walled-Off Necrosis? *J Clin Med*.

2020 Dec 17;9(12):4072. doi: 10.3390/jcm9124072. PMID: 33348675; PMCID: PMC7767133.

60. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases.* 2019;7(9):1006-1020. doi:10.12998/wjcc.v7.i9.1006
61. Cheng T, Liu BF, Han TY, Gu ZH, Pan P, Yu H. Effectiveness and safety of proton pump inhibitors for treating acute pancreatitis: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 26;100(8):e24808. doi: 10.1097/MD.00000000000024808. PMID: 33663099; PMCID: PMC7909174.
62. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis [Electronic resource] / A. K. Khanna, S. Meher, S. Prakash [et. al.] // *HPB Surgery.* – 2013. – Article ID 367581. – Mode of access : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/367581>.
63. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis / J.H. Cho, T. N. Kim, H. H. Chung [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 2387-2394.
64. Darrivere L., Lapidus N., Colignon N. et al. Minimally invasive drainage in critically ill patients with severe necrotizing pancreatitis is associated with better outcomes: an observational study. *Critical Care.* - 2018; 22: 321. P. 299-321.
65. de-Madaria E, Martinez J, Sempere L, et al. Cytokine genotypes in acute pancreatitis: association with etiology, severity, and cytokine levels in blood. *Pancreas* 2008;37:295–301. [PubMed: 18815552]
66. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen HD. How to deal with severe acute pancreatitis in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2019 Apr;25(2):150-156. doi: 10.1097/MCC.0000000000000596. PMID: 30730344.
67. DiMaio CJ. Management of complications of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Sep; 34 (5) : 336 - 342. doi: 10.1097/MOG.0000000000000462. PMID: 29901514.
68. Drozdova A. Fast-track surgery in severe acute pancreatitis using the tactics step-

- up approach. / A. Drozdova, K. Parkhomenko, V. Vovk, I. Kryvoruchko // *Pancreatology. Abstracts*. 21 (2021). S18-S119. S31. P. 041.
69. Dua M. M et al. Surgical Strategies for the Management of Necrotizing Pancreatitis. *J Pancreas*. – 2015; 16(6). P. 547–558.
70. Easler JJ. The role of endoscopic therapy in the minimally invasive management of pancreatic necrosis. *Korean J Intern Med*. 2021 Jan;36(1):32-44. doi: 10.3904/kjim.2020.542. Epub 2021 Jan 1. PMID: 33472284; PMCID: PMC7820657.
71. Eickhoff RM, Steinbusch J, Seppelt P, et al. Videoassistiertes retroperitoneales Débridement : Minimalinvasive Therapie und Langzeitverlauf bei nekrotisierender Pankreatitis [Video-assisted retroperitoneal debridement : Minimally invasive treatment and long-term results for necrotizing pancreatitis]. *Chirurg*. 2017 Sep;88(9):785-791. German. doi: 10.1007/s00104-017-0377-4. PMID: 28180976.
72. Fagenholz PJ, Thabet A, Mueller PR, Forcione DG. Combined endoscopic transgastric drainage and video assisted retroperitoneal pancreatic debridement - The best of both worlds for extensive pancreatic necrosis with enteric fistulae. *Pancreatology*. 2016 Sep-Oct;16(5):788-90. doi: 10.1016/j.pan.2016.06.009. Epub 2016 Jun 19. PMID: 27344627.
73. Firsova VG, Parshikov VV, Kukosh MV, Mukhin AS. Antibacterial and Antifungal Therapy for Patients with Acute Pancreatitis at High Risk of Pancreatogenic Sepsis (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2020;12(1):126-136. doi: 10.17691/stm2020.12.1.15. PMID: 34513046; PMCID: PMC8353699.
74. Fonseca Sepúlveda EV, Guerrero-Lozano R. Acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis: an exploration of clinical and etiologic factors and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Nov - Dec;95(6):713-719.
75. Galijašević SM. [ACUTE PANCREATITIS IN FAMILY PHYSICIAN PRACTICE]. *Acta Med Croatica*. 2015 Nov;69(4):357-64. Croatian. PMID: 29083849.
76. Ganaie KH, Choh NA, Parry AH, et al. The effectiveness of image-guided percutaneous catheter drainage in the management of acute pancreatitis-associated

- pancreatic collections. *Pol J Radiol.* 2021 Jun 15;86:e359-e365. doi: 10.5114/pjr.2021.107448. PMID: 34322185; PMCID: PMC8297482.
77. García-Hernández V, Sánchez-Bernal C, Schwartz D, Calvo JJ, Sanchez JC, Sánchez-Yagüe J. A tandem mass tag (TMT) proteomic analysis during the early phase of experimental pancreatitis reveals new insights in the disease pathogenesis. *J Proteomics.* 2018 Jun 15;181:190-200. doi: 10.1016/j.jprot.2018.04.018. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29678717.
78. Garret C, Péron M, Reignier J, Le Thuaut A et al. Risk factors and outcomes of infected pancreatic necrosis: Retrospective cohort of 148 patients admitted to the ICU for acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2018 Jul;6(6):910-918. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
79. Gelman D, Gelmanas A, Urbanaitė D, Tamošiūnas R, Sadauskas S, Bilskienė D et al. Role of Multimodal Analgesia in the Evolving Enhanced Recovery after Surgery Pathways. *Medicina (Kaunas).* 2018 Apr 23;54(2):20. doi: 10.3390/medicina54020020
80. Gilani MB, Akcan T, Peterson M, Zahid A. Retroperitoneal Fat Necrosis in Response to an Episode of Acute Pancreatitis. *Case Rep Gastrointest Med.* 2021 Sep 23;2021:1051077. doi: 10.1155/2021/1051077. PMID: 34603801; PMCID: PMC8486497.
81. Gontar AS, Ginanda PS. Management of Severe Acute Pancreatitis. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Oct 15; 7(19): 3319–3323. Published online 2019 Aug 30. doi: 10.3889/oamjms.2019.720 PMCID:PMC6953950
82. Goodchild G., et al. Review Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterology.* – 2019, 10. P. 292-299 DOI: 10.1136/flgastro-2018-101102
83. Goudar BV, Kalburgi EB, Giraddi HL, Karikazi MA. Early removal versus conventional removal of nasogastric tube after abdominal surgery: a prospective randomized controlled study. *Intern Surg J.* 2017; 4 (1):229-232.
84. Goyal T, Javaid T, Goyal A, Khan Z. Hemodynamic Instability Secondary to Inferior Vena Cava Compression: A Rare Complication of Massive Walled-off

- Pancreatic Necrosis. *ACG Case Rep J.* 2019;6(10):e00269. Published 2019 Oct 24. doi:10.14309/crj.0000000000000269
85. Graff V, Grosh T. Multimodal analgesia and alternatives to opioids for postoperative analgesia. *APSF Journal.* 2018; 33 (2):33-68.
  86. Gurusamy K.S., Belgaumkar A.P. et al. Interventions for necrotising pancreatitis (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2016, Issue 4. Art. No.: CD011383. 83 p. DOI: 10.1002/14651858.CD011383.pub2.
  87. Haas B, Nathens A.B. Surgical indications in acute pancreatitis. *Current Opinion in Critical Care.* – 2010; 16(2). P. 153–158.
  88. Hamada S, Masamune A, Kikuta K, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas.* – 2014; 43:1244–8. [PubMed: 25084001]
  89. Hartmann CEA, Ko LWL, Jones GJ, Nathwani D. Preoperative patient education as tool to improving post-operative patient recovery. *International Journal of Surgery.* 2013; 11 (8):668.
  90. Heckler M., Hackert Th., Hu K. et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment (review). *Langenbecks Arch. Surg.* – 2020, Sep.10. doi: 10.1007/s00423-020-01944-6. PMID: 32910276.
  91. Hiroyuki Funaoka 1, Tatsuo Kanda, Hiroshi Fujii (2010). Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases. *Review.* 2010 Feb;58(2):162-8. PMID: 20229815
  92. Hodgson CL, Capell E, Tipping CJ. Early mobilization of patients in intensive care: organization, communication and safety factors that influence translation into clinical practice. *Critical Care.* 2018; 22:77.
  93. Hollemans A et al. Predicting success of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis. *Ann Surg.* – 2016; 263(4). P. 787–792.
  94. Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, et al. Superiority of Step-up Approach vs Open Necrosectomy in Long-term Follow-up of Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019 Mar;156(4):1016-1026. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.045. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30391468.
  95. Honcharova N.M. Optimization of surgical treatment of patients with pancreatic



necrosis using videolaparoscopic technologies / N.M. Goncharova, I.A Kryvoruchko, S.M. Teslenko, O.V. Shadrin, A.G. Drozdova // Materials of the 5-th international conference “Science and society”. – 2018. Canada. P. 389-397.

96. Huang ZD, Gu HY, Zhu J, et al. The application of enhanced recovery after surgery for upper gastrointestinal surgery: Meta-analysis. *BMC Surg.* 2020 Jan 3;20(1):3. doi: 10.1186/s12893-019-0669-3. PMID: 31900149; PMCID: PMC6942370.
97. Ignatavicius P, Gulla A, Cernauskis K, Barauskas G, Dambrauskas Z. How severe is moderately severe acute pancreatitis? Clinical validation of revised 2012 Atlanta Classification. *World J Gastroenterol.* 2017 Nov 21;23(43):7785-7790. doi: 10.3748/wjg.v23.i43.7785. PMID: 29209119; PMCID: PMC5703938.
98. Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional Support in Patients with Severe Acute Pancreatitis-Current Standards. *Nutrients.* 2021 Apr 28;13(5):1498. doi: 10.3390/nu13051498. PMID: 33925138; PMCID: PMC8145288.
99. James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Sep;34(5):330-335. doi: 10.1097/MOG.0000000000000456. PMID: 29957661; PMCID: PMC6245573.
100. Janisch NH, Gardner TB. Advances in Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016 Mar;45(1):1-8. doi: 10.1016/j.gtc.2015.10.004. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26895677; PMCID: PMC4761403.
101. Jo SI, Chang JH, Kim TH, Kim CW, Kim JK, Han SW. Subsets associated with developing acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia and the severity of pancreatitis. *Pancreatology.* 2019 Sep;19(6):795-800. doi: 10.1016/j.pan.2019.08.002. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31421975.
102. Juozas K, Rolandas G, Hannes H et al. Intestinal Fatty Acid Binding Protein as a Marker of Necrosis and Severity in Acute Pancreatitis. Multicenter Study. *Pancreas.* Affiliations expand. 2018 Jul;47(6):715-720. doi: 10.1097/MPA.0000000000001068. PMID: 29771764
103. Jurt J, Slieker J, Frauche P, Addor V, Solà J, Demartines N, Hübner M. Enhanced recovery after surgery: can we rely on the key factors or do we need the bel

- ensemble? *World J Surg.* 2017 Oct;41(10):2464-2470. doi: 10.1007/s00268-017-4054-z
104. Kahaleh M. Management of pancreatitis and pancreatic: fluid collections. *Rev Gastroenterol Peru.* 2018 Apr-Jun;38(2):169-182. [PubMed]
105. Kamal A, Sinha A, Hutfless SM, et al. Hospital admission volume does not impact the in-hospital mortality of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2017; 19:21–28. [PubMed: 27887788]
106. Kanchana WGP, Dharmapala AD, Dassanayake BK, Wasala WMASB, Galketiya KB. Spontaneous Free Peritoneal Perforation of an Infected Pancreatic Fluid Collection Managed with Laparoscopic Drainage and Necrosectomy. *Case Rep Surg.* 2021 Mar 13;2021:5532096. doi: 10.1155/2021/5532096. PMID: 33815860; PMCID: PMC7990526.
107. Karamchandani K, Carr ZJ, Bonavia A. Organ dysfunction after surgery in patients treated with individualized or standard blood pressure management. *JAMA.* 2018; 319 (7):719.
108. Kehlet H., Wilmore D.W., Fast-track surgery. Section of Surgical Pathophysiology, The Juliane Marie Centre 4074, Rigshospitalet, DK-2100 Copenhagen, Denmark. 2005. – p. 3-4. DOI:10.1002/bjs.4841
109. Kryvoruchko I. A. Surgical treatment of secondary pancreatic infection. / I. A. Kryvoruchko, V. V. Boyko, A. G. Drozdova // *Acta Scientific Medical Sciences.* – 2019. – № 3 (4). – P. 68-72.
110. Kryvoruchko I. Pathophysiological aspects as the object of treatment tactics in acute pancreatitis (review). / I. Kryvoruchko, A. Drozdova, N. Goncharova // *Inter Collegas.* – 2021. – 24 June. – Vol. 8. – No. 2. – P. 87-94. Doi <http://doi.org/10.35339/ic.8.2.87-94>
111. Kryvoruchko I. A. Surgical treatment of various forms of acute pancreatitis. / I. A. Kryvoruchko, K. Y. Parkhomenko, A. G. Drozdova, M. V. Suplichenko, K. E. Paunov, K. A. Prokopenko // *International Academy Journal Web of Scholar.* – 2018.- № 11 (29). – P. 19-21.

112. Kryvoruchko I. A. The effect of a novel minimally invasive strategy for acute necrotizing pancreatitis. / I. Kryvoruchko, K. Parkhomenko, A. Drozdova // Materials of the 48<sup>th</sup> World Congress of surgery WCS. – 2019. – 163.06.
113. Kryvoruchko I. Early indicators for severity and prognosis in acute pancreatitis. / I. Kryvoruchko, A. Drozdova // Pancreatology. Abstracts. 21 (2021). S18-S119. S31. P. 042.
114. Kryvoruchko I. Open and minimally invasive management of severe acute pancreatitis and its local complications: a 30-years experience in two centers with one tactical approach. / I. Kryvoruchko, V. Boyko, K. Parkhomenko, Y. Ivanova, A. Drozdova // Pancreatology. Abstracts. 21 (2021). S18-S119. S31. P. 043.
115. Kryvoruchko IA, Sykal MO, Yevtushenko OV. Predicting early mortality in treatment of patients with acute infectious pancreatitis using two surgical strategies. *Medical science*, 2021, 25 (111), 1092-1105.
116. Leppaniemi Ari et al. 2019 WSES guideliners for the management of severe acute pancreatitis. *World Journal of Emergency Surgery*. – 2019. 14:27. 20 p. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>
117. Lichi K et al. Percutaneous Catheter Drainage in Infected Pancreatitis Necrosis: a Systematic Review. *Indian J Surg*. – 2016; 78(3). P. 221–228.
118. Li H, Chen Y, Huo F, Wang Y, Zhang D. Association between acute gastrointestinal injury and biomarkers of intestinal barrier function in critically ill patients. *BMC Gastroenterology*. 2017; 17:45 doi: 10.1186/s12876-017-0603-z
119. Lingling J, Hao C, Jun Y, Xin F et al. Combinatory antibiotic treatment protects against experimental acute pancreatitis by suppressing gut bacterial translocation to pancreas and inhibiting NLRP3 inflammasome pathway. *Innate Immun*. 2020 Jan; 26(1): 48–61. Published online 2019 Oct 15. doi: 10.1177/1753425919881502 PMID: PMC6974879
120. Linlin C, Huidan D, Hengmin C, Jing F. Et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018 Jan 23; 9(6): 7204–7218. Published online 2017 Dec 14. doi: 10.18632/oncotarget.23208 PMID: PMC5805548

121. Machado M, Barbeiro H, Silva FD, Souza HD. (2012). Circulating fatty acid binding protein as a marker of intestinal failure in septic patients. *Crit Care*. 16(6): 455. <https://doi.org/10.1186/cc11653>; PMID:23130611 PMCID:PMC3672560
122. Mandalia A, Wamsteker EJ, DiMagno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Res*. 2018 Jun 28;7:F1000 Faculty Rev-959. doi: 10.12688/f1000research.14244.2. PMID: 30026919; PMCID: PMC6039949.
123. Mayerle J, Sendler M, Hegyi E, Beyer G, Lerch MM, Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):1951-1968.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.081. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30660731; PMCID: PMC6903413.
124. McGlory G, Davis AE, Kirksey KM. Multimodal analgesia in critical care. *Nursing Critical Care*. 2018; 13 (2):18-23.
125. Michał Ż, Georg B, Julia M. Risk Stratification and Early Conservative Treatment of Acute Pancreatitis. *Visc Med*. 2019 Apr; 35(2): 82–89. Published online 2019 Mar.25. doi: 10.1159/000497290 PMCID:PMC6514505
126. Mittu J. M. Laparoscopic necrosectomy in acute necrotizing pancreatitis: Our experience. *J Minim Access Surg*. – 2014; 10(3). P. 126–131.
127. Morelli L, Furbetta N, Gianardi D, et al. Robot-assisted trans-gastric drainage and debridement of walled-off pancreatic necrosis using the EndoWrist stapler for the da Vinci Xi: A case report. *World J Clin Cases*. 2019;7(12):1461-1466. doi:10.12998/wjcc.v7.i12.1461
128. Murli M, Alok KV, Sathisha UV, Nathan LS, Anil M. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 Feb 6; 8(1): 10–25. Published online 2017 Feb 6. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10 PMCID: PMC5292603
129. Nanavati AJ, Prabhakar S. A comparative study of 'fast-track' versus traditional peri-operative care protocols in gastrointestinal surgeries. *J Gastrointest Surg*. 2014 Apr;18(4):757-67. doi: 10.1007/s11605-013-2403-2.
130. Ni X, Jia D, Guo Y, Sun X, Suo J. The efficacy and safety of enhanced recovery after surgery (ERAS) program in laparoscopic digestive system surgery: A meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2019 Sep;69:108-115. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.07.034. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31376511.
131. Noda Y, Goshima S, Fujimoto K, Kawada H et al. Utility of the portal venous phase for diagnosing pancreatic necrosis in acute pancreatitis using the CT severity index. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Nov;43(11):3035-3042. doi: 10.1007/s00261-018-1579-z.PMID: 29632992
132. Noor S, Syed WG, Dalia AS, Joud R et al. Clinical review of acute, recurrent, and chronic pancreatitis: Recent updates of 2013–2019 literature. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020 Apr-Jun; 12(2): 112–123. Published online 2020 Apr 10. doi: 10.4103/jpbs.JPBS\_313\_19 PMCID:PMC7373112
133. Oh CH, Song TJ, Lee JK, et al. Clinical Practice Guidelines for the Endoscopic Management of Peripancreatic Fluid Collections. *Gut Liver*. 2021;15(5):677-693. doi:10.5009/gnl210001
134. Olson E, Perelman A, Birk JW. Acute management of pancreatitis: the key to best outcomes. *Postgrad Med J*. 2019 Jun; 95(1124):328-333. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-136034. Epub 2019 May 23. PMID: 31123175.
135. Orr J, Yachimski P. Timing of Endoscopic Necrosectomy Following Transmural Stent Placement for Pancreatic Necrosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018 Dec;16(4):622-625. doi: 10.1007/s11938-018-0211-1. PMID: 30368764.
136. Osuka A, Kusuki H, Matsuura H, Shimizu K et al. Acute intestinal damage following severe burn correlates with the development of multiple organ dysfunction syndrome: A prospective cohort study. 2017 Jun;43(4):824-829. doi: 10.1016/j.burns.2016.10.015. Epub 2016 Dec 28.PMID: 28040364
137. Padhan RK, Jain S, Agarwal S, et al. Primary and Secondary Organ Failures Cause Mortality Differentially in Acute Pancreatitis and Should be Distinguished. *Pancreas* 2018; 47:302–307. [PubMed: 29401171].
138. Parkhomenko K. Yu. Positive trend of Ukrainian surgeons' attitude to simultaneous operations: analysis of survey results / K. Yu. Parkhomenko, V.V. Boyko, N. V. Kalinkina, A.G. Drozdova. // *Reports of morphology*. 2020; № 4 (26). P. 11-15.

139. Pedro S-V, Ana MA, Miguel C-B, António G, Maria FB, José GT. Murine Models of Acute Pancreatitis: A Critical Appraisal of Clinical Relevance. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun; 20(11): 2794. Published online 2019 Jun 7. doi: 10.3390/ijms20112794 PMID:PMC6600324
140. Pędziwiatr M, Mavrikis J, Witowski J, Adamos A, Major P, Nowakowski M, Budzyński A. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med Oncol.* 2018 May 9;35(6):95. doi: 10.1007/s12032-018-1153-0
141. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology.* 2019 Jan;156(1):254-272.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063. Epub 2018 Oct 10. Erratum in: *Gastroenterology.* 2019 May;156(6):1936. PMID: 30315778; PMID: PMC6689327.
142. Peter A. Banks, Thomas L. Bollen et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Pancreas.* – 2013. 62: P.102-111. DOI 10.1136/gutjnl-2012-302779
143. Piton G, Belon F, Cypriani B, Regnard J, Puyraveau M, Manzon C, Navellou J C, Capellier G. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality. *Crit Care Med.* 2013 Sep; 41(9):2169-76. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828c26b5
144. Porcu M, Solinas C, Migali C, Battaglia A et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Pancreatic Injury: Imaging Findings and Literature Review. *Target Oncol.* 2020 Feb;15(1):25-35. doi: 10.1007/s11523-019-00694-w. PMID: 31925647 Review.
145. Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 23;(3):CD010605. doi: 10.1002/14651858.CD010605.pub2. PMID: 25803695.
146. Prajapati R, Manay P, Sugumar K, Rahandale V, Satoskar R. Acute pancreatitis: predictors of mortality, pancreatic necrosis and intervention. *Turk J Surg.* 2021;37(1):13-21. Published 2021 Mar 22. doi:10.47717/turkjsurg.2021.5072

147. Pramod K. Garg, Vijay P. Singh. Organ Failure due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. Author manuscript. – 2019 May. 156(7). P. 2008–2023. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.041.
148. Rashid, M. U., Hussain, I., Jehanzeb, S. Et al. Pancreatic necrosis: Complications and changing trend of treatment. *World journal of gastrointestinal surgery*, 2019 11(4), 198–217. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v11.i4.198>
149. Reintam A, Parm P, Kitus R, Starkopf J, Kern H. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2008; 12(4):R90. doi: 10.1186/cc6958
150. Ren YC, Chen SM, Cai XB, Li BW, Wan XJ. Endoscopic ultrasonography-guided drainage combined with trans-duodenoscope cyclic irrigation technique for walled-off pancreatic necrosis. *Dig Liver Dis*. 2017 Jan;49(1):38-44. doi: 10.1016/j.dld.2016.08.120. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27665262.
151. Rerknimitr R. Endoscopic Transmural Necrosectomy: Timing, Indications, and Methods. *Clin Endosc*. 2020 Jan;53(1):49-53. doi: 10.5946/ce.2019.131. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31530792; PMCID: PMC7003012.
152. Rodrigues G, Ravi Ch, Prabhu R. Fast-track surgery: A new concept of perioperative management of surgical patients. *Journal of Health Specialties*. 2013; 1 (3):114-121.
153. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 21;4(4):CD012010. doi: 10.1002/14651858.CD012010.pub2.PMID: 28431198 Free PMC article. Review.
154. Sahu B, Abbey P, Anand R, Kumar A, Tomer S, Malik E. Severity assessment of acute pancreatitis using CT severity index and modified CT severity index: Correlation with clinical outcomes and severity grading as per the Revised Atlanta Classification. *Indian J Radiol Imaging*. 2017 Apr-Jun;27(2):152-160. doi: 10.4103/ijri.IJRI\_300\_16. PMID: 28744075; PMCID: PMC5510312.

155. Saluja A, Dudeja V, Dawra R, Sah RP. Early Intra-Acinar Events in Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):1979-1993. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.268. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30776339.
156. Saumoy M, Kumta NA, Tyberg A, et al. Transcutaneous Endoscopic Necrosectomy for Walled-off Pancreatic Necrosis in the Paracolic Gutter. *J Clin Gastroenterol*. 2018 May/Jun; 52 (5) : 458 - 463. doi: 10.1097/MCG.0000000000000895. PMID: 28697152.
157. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut* 2018.
158. Shah A, Denicola R, Edirisuriya C, Siddiqui AA. Management of Inflammatory Fluid Collections and Walled-Off Pancreatic Necrosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017 Dec;15(4):576-586. doi: 10.1007/s11938-017-0161-z. PMID: 29103188.
159. Sion M.K., Davis K.A. Step-up approach for the management of pancreatic necrosis: a review of the literature. *Trauma Surgery & Acute Care Open*. - 2019; 4:e000308. 5 p. DOI:10.1136/tsaco-2019-000308
160. Siotos C, Stergios K, Naska A, et al. The impact of fast track protocols in upper gastrointestinal surgery: A meta-analysis of observational studies. *Surgeon*. 2018 Jun;16(3):183-192. doi: 10.1016/j.surge.2017.12.001. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29337046.
161. Sorrentino L, Chiara O, Mutignani M, et al. Combined totally mini-invasive approach in necrotizing pancreatitis: a case report and systematic literature review. *World J Emerg Surg*. 2017 Mar 16;12:16. doi: 10.1186/s13017-017-0126-5. eCollection 2017. PMID: 28331537
162. Sun H, Zuo HD, Lin Q, et al. MR imaging for acute pancreatitis: the current status of clinical applications. *Ann Transl Med*. 2019 Jun;7(12):269. doi: 10.21037/atm.2019.05.37. PMID: 31355236; PMCID: PMC6614331.
163. Tawfik K, Anas K, Mahmud M, Amir M, Wisam S. Bedside score predicting retained common bile duct stone in acute biliary pancreatitis. *World J Clin*



- Cases. 2020 Apr 26; 8(8): 1414–1423. Published online 2020 Apr 26. doi: 10.12998/wjcc.v8.i8.1414. PMID:31183329
164. Tonolini M, Di Pietro S. Diffusion-weighted MRI: new paradigm for the diagnosis of interstitial oedematous pancreatitis. *Gland Surg.* 2019 Apr;8(2):197-206. doi: 10.21037/gs.2018.12.08.PMID: 31183329 Free PMC article.
165. Tyberg A, Karia K, Gabr M, et al. Management of pancreatic fluid collections: A comprehensive review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2016 Feb 21;22(7):2256-70. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2256. PMID: 26900288; PMID: PMC4735000.
166. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). *World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430)*. Available on: <https://population.un.org/wpp/Publications>
167. Uzun O, Turkmen S, Eryigit U et al. (2014). Can Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) Be A Marker in the Diagnosis of Abdominal Pathology? *Turkish J Emerg Med.* 14(3): 99-103. <https://doi.org/10.5505/1304.7361.2014.15679>; PMID:27355087 PMID:PMC4909954
168. Vacca G, Reginelli A, Urraro F, et al. Magnetic resonance severity index assessed by T1-weighted imaging for acute pancreatitis: correlation with clinical outcomes and grading of the revised Atlanta classification-a narrative review. *Gland Surg.* 2020 Dec;9(6):2312-2320. doi: 10.21037/gs-20-554. PMID: 33447582; PMID: PMC7804529.
169. Voth, M., Lustenberger, T., Relja, B. et al. Is I-FABP not only a marker for the detection abdominal injury but also of hemorrhagic shock in severely injured trauma patients?. *World J Emerg Surg* 14, 49 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0267-9>
170. Wahal C, Kumar A, Pyati S. Advances in regional anaesthesia: A review of current practice, newer techniques and outcomes. *Indian Journal of Anaesthesiology.* 2018; 62 (2):94-102.
171. Waldron RT, Lugea A, Gulla A, Pandol SJ. Proteomic Identification of Novel Plasma Biomarkers and Pathobiologic Pathways in Alcoholic Acute Pancreatitis.

Front Physiol. 2018 Aug 30;9:1215. doi: 10.3389/fphys.2018.01215. PMID: 30214418; PMCID: PMC6125332.

172. Weigand K, Mehrl A, Goessmann H, Mueller M, Kandulski A. Endoscopic Necrosectomy of Walled-Off Necrosis following Severe Pancreatitis Using a Hot Axios™ Stent - A Case Series. *Dig Dis*. 2019 Nov 14:1-4. doi: 10.1159/000503991. Epub ahead of print. PMID: 31726460.
173. Weihao K, Yuanyuan H, Huarui B, Wenlong Z, Xingyu W. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2020; 2020: 9731854. Published online 2020 Apr 27. doi: 10.1155/2020/9731854 PMCID: PMC7232731
174. Wick E, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques. A Review. *JAMA Surgery*. 2017; 152 (7):691-697.
175. Winter BM, Gajda M, Grimm MO. Diagnostik und Therapie retroperitonealer Abszesse [Diagnosis and treatment of retroperitoneal abscesses]. *Urologe A*. 2016 Jun;55(6):741-7. German. doi: 10.1007/s00120-016-0118-1. PMID: 27220893.
176. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. – 2013. 13. 15 p. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>
177. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatology*. – 2016;1(1). P. 45–55. [PubMed: 28404111]
178. Xu B, Bai B, Sha S, Yu P, et al. Interleukin-1 $\beta$  induces autophagy by affecting calcium homeostasis and trypsinogen activation in pancreatic acinar cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:3620–3631.
179. Xuehua P, Baohai L, Xiaodan S, Shuangdi L et al. Picroside II Improves Severe Acute Pancreatitis-Induced Intestinal Barrier Injury by Inactivating Oxidative and Inflammatory TLR4-Dependent PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B Signaling and Improving Gut

- Microbiota. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 3589497. Published online 2020 Apr 12. doi: 10.1155/2020/3589497 PMID: PMC7174951
180. Xu X, Ai F, Huang M. Deceased serum bilirubin and albumin levels in the assessment of severity and mortality in patients with acute pancreatitis. *Int J Med Sci*. 2020 Sep 23;17(17):2685-2695. doi: 10.7150/ijms.49606. eCollection 2020. PMID: 33162796 Free PMC article.
181. Yan L, Dargan A, Nieto J, et al. Direct endoscopic necrosectomy at the time of transmural stent placement results in earlier resolution of complex walled-off pancreatic necrosis: Results from a large multicenter United States trial. *Endosc Ultrasound*. 2019 May-Jun;8(3):172-179. doi: 10.4103/eus.eus\_108\_17. PMID: 29882517; PMID: PMC6590004.
182. Yang Z, Qi X, Wu Q, et al. Lack of association between TNF-alpha gene promoter polymorphisms and pancreatitis: a meta-analysis. *Gene* 2012;503:229-34. [PubMed: 22579868]
183. Yang ZW, Meng XX, Xu P. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *J Cell Mol Med*. 2015;19:2513-2520.
184. Yasmine HH, Ahmed OH, Abd-Elrahman MM, Joseph RA, Yasser AO. Adherence to the evidence-based guidelines in the management of acute biliary pancreatitis: A case series. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 77: 906-914. Published online 2020 Dec. 2. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.11.135 Correction in: *Int J Surg Case Rep*. 2021 Jan; 78: 417. PMID: PMC7749290
185. Yip H.C, Teoh A.Y.B. Endoscopic management of peripancreatic fluid collections. *Gut and Liver*, Published online. – 2017. <https://doi.org/10.5009/gnl16178>. May 12.
186. Zhang JB, Sun B. Comparison between video-assisted retroperitoneal debridement and small incision pancreatic necrosectomy in infected pancreatic necrosis. *ANZ J Surg*. 2020 Oct;90(10):2020-2025. doi: 10.1111/ans.16181. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32783340.
187. Zhi Z, Yi-Xuan D, Yuan-Xu Q, Feng C, Fei L. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann*



**Додаток А*****Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:***

1. Тесленко С. Н. Оптимизация хирургического лечения пациентов с панкреонекрозом с использованием видеолaparоскопических технологий. / С. Н. Тесленко, К. Ю. Пархоменко, **А. Г. Дроздова**, Н. Н. Гончарова, М. В. Супличенко, К. А. Прокопенко // Харківська хірургічна школа. – 2018. – № 3 (90). – С. 44-46.
2. Криворучко І. А. Хірургічне лікування хворих на гострий панкреатит, ускладнений вторинною панкреатичною інфекцією. / І. А. Криворучко, **А. Г. Дроздова**, М. В. Супличенко // Харківська хірургічна школа. – 2019. - № 1 (94). – С. 71-74.
3. Криворучко І. А. Хірургічне та інтервенційне лікування вторинної панкреатичної інфекції. / І. А. Криворучко, В. В. Бойко, Є. В. Мушенко, **А. Г. Дроздова** // Сучасні медичні технології. – 2019. – № 2 (41). – С. 49-55.
4. Криворучко І. А. Оценка биомаркера кишечного барьера I-FABP и тяжести состояния пациентов при остром панкреатите. / И. А. Криворучко, В. В. Бойко, Н. Н. Гончарова, И. А. Тарабан, А. В. Арсеньев, Ю. В. Иванова, Д. А. Сметцов, **А. Г. Дроздова** // Новости хирургии. – 2019. – № 6 (27). – С. 641-649.
5. Криворучко І. А. Комбінована хірургічна тактика із застосуванням "step-up approach" у лікуванні інфікованого гострого панкреатиту. / І. А. Криворучко, В. В. Бойко, К. Ю. Пархоменко, **А. Г. Дроздова**, С. А. Андреещев. // Клінічна хірургія. – 2020. – № 87 (3-4). – С. 3-9.
6. Криворучко І. А. Реалізація концепції "fast-track surgery" при лікуванні хворих на гострий панкреатит за тактикою "step-up approach". / І. А. Криворучко, К. Ю. Пархоменко, **А. Г. Дроздова**, М. В. Супличенко // Харківська хірургічна школа. – 2020. – № 1 (100). – С. 81-74.
7. Parkhomenko K. Yu. Positive trend of Ukrainian surgeons' attitude to simultaneous operations: analysis of survey results / K. Yu. Parkhomenko, V.V.

Boyko, N. V. Kalinkina, **A.G. Drozdova**. // Reports of morphology. 2020; № 4 (26). P. 11-15.

8. **Дроздова А. Г.** Оптимізація хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит із використанням мініінвазивних методик. / А. Г. Дроздова // Харківська хірургічна школа. – 2020. – № 3. – С. 16-18.

9. Криворучко І. А. Мультиmodalна реабілітація пацієнтів, оперованих з приводу панкреонекрозу. / І. А. Криворучко, К. Ю. Пархоменко, **А. Г. Дроздова**, В. А. Вовк, К. Є. Паюнов, С. М. Дягілев // Харківська хірургічна школа. – 2021. – № 1 (106). – С. 36-39.

10. **Дроздова А. Г.** Комплексний підхід до лікування пацієнтів із гострим панкреатитом. / А. Г. Дроздова, К. Ю. Пархоменко, Н. М. Гончарова, В. А. Вовк, К. Є. Паюнов, М. В. Супліченко // Харківська хірургічна школа. – 2021. – № 3 (108). – С. 8-11.

11. Kryvoruchko I. Pathophysiological aspects as the object of treatment tactics in acute pancreatitis (review). / I. Kryvoruchko, **A. Drozdova**, N. Goncharova // Inter Collegas. – 2021. – 24 June. – Vol. 8. – No. 2. – P. 87-94. Doi <http://doi.org/10.35339/ic.8.2.87-94>.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

12. Криворучко І. А. Хірургічне лікування хворих на панкреонекроз із використанням відеолапароскопічних методик. / І. А. Криворучко, **А. Г. Дроздова** // Хірургія України (додаток №1). – 2018. – № 4 (68). – С. 185-186.

13. Honcharova N.M. Optimization of surgical treatment of patients with pancreatic necrosis using videolaparoscopic technologies / N.M. Goncharova, I.A Kryvoruchko, S.M. Teslenko, O.V. Shadrin, **A.G. Drozdova** // Materials of the 5-th international conference “Science and society”. – 2018. Canada. P. 389-397.

14. Kryvoruchko I. A. Surgical treatment of various forms of acute pancreatitis. / I. A. Kryvoruchko, K. Y. Parkhomenko, **A. G. Drozdova**, M. V. Suplichenko, K. E. Paunov, K. A. Prokopenko // International Academy Journal Web of Scholar. – 2018. – № 11 (29). – P. 19-21.

15. **Дроздова А. Г.** Хирургическое лечение пациентов с различными формами острого панкреатита. / А. Г. Дроздова // Матеріали конференції «Медицина третього тисячоліття», 30-31 січня, Харків. – 2019. – С. 250-252.
16. Пархоменко К. Ю. Хирургическое лечение острого инфицированного панкреонекроза у пациента пожилого возраста с применением малоинвазивных технологий. / К. Ю. Пархоменко, **А. Г. Дроздова**, М. В. Супличенко // Хирургия Украины. – 2019. – № 3. – С. 60-64.
17. Kryvoruchko I. A. Surgical treatment of secondary pancreatic infection. / I. A. Kryvoruchko, V. V. Boyko, **A. G. Drozdova** // Acta Scientific Medical Sciences. – 2019. – № 3 (4). – P. 68-72.
18. Kryvoruchko I. A. The effect of a novel minimally invasive strategy for acute necrotizing pancreatitis. / I. Kryvoruchko, K. Parkhomenko, **A. Drozdova** // Materials of the 48<sup>th</sup> World Congress of surgery WCS. – 2019. – 163.06.
19. **Дроздова А. Г.** Застосування тактики «step-up approach» у хірургічному лікуванні пацієнтів із панкреонекрозом. / А. Г. Дроздова // Матеріали конференції «Медицина третього тисячоліття», 20-22 січня, Харків. – 2020. – С. 187-189.
20. **Дроздова А. Г.** Застосування основних засад концепції «fast-track surgery» у лікуванні пацієнтів із гострим панкреатитом. / А. Г. Дроздова // Матеріали конференції «Медицина третього тисячоліття», 18-20 січня, Харків. – 2021. – С. 150-152.
21. **Drozdova A.** Fast-track surgery in severe acute pancreatitis using the tactics step-up approach. / A. Drozdova, K. Parkhomenko, V. Vovk, I. Kryvoruchko // Pancreatology. Abstracts. 21 (2021). S18-S119. S31. P. 041.
22. Kryvoruchko I. Early indicators for severity and prognosis in acute pancreatitis. / I. Kryvoruchko, **A. Drozdova** // Pancreatology. Abstracts. 21 (2021). S18-S119. S31. P. 042.
23. Kryvoruchko I. Open and minimally invasive management of severe acute pancreatitis and its local complications: a 30-years experience in two centers with

one tactical approach. / I. Kryvoruchko, V. Boyko, K. Parkhomenko, Y. Ivanova, **A. Drozdova** // Pancreatology. Abstracts. 21 (2021). S18-S119. S31. P. 043.

*Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:*

24. Криворучко І.А., Бойко В.В., Гончарова Н.М., Тесленко С.М., Пархоменко К.Ю., Сивожелізов А.В., Паюнов К.Є., Супліченко М.В., **Дроздова А.Г.** Спосіб ранньої діагностики пошкодження тонкої кишки з розвитком ентеральної недостатності при панкреонекрозі. Патент України на корисну модель № 135117. Заявл. 11.02.2019. Опубл. 10.06.2019. Бюл. № 11.
25. Криворучко І.А., Бойко В.В., Гончарова Н.М., Арсеньєв О.В., Тесленко С.М., Пархоменко К.Ю., Шадрін О.В., Сивожелізов А.В., Паюнов К.Є., Супліченко М.В., **Дроздова А.Г.** Спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту. Патент України на корисну модель № 139819. Заявл. 06.06.2019. Опубл. 27.01.2020. Бюл. № 2.
26. Пархоменко КЮ, Гончарова НМ, **Дроздова АГ**, Супліченко МВ, Паюнов КЄ. Спосіб ведення післяопераційного періоду у хворих, оперованих з приводу панкреонекрозу. Патент України на корисну модель №144975. Заявл. 01.06.2020. Опублік. 10.11.2020. Бюл. №21.
27. Пархоменко К.Ю., Бойко В.В., Супліченко М.В., Паюнов К.Є., **Дроздова А.Г.** Ступінчаста реалізація концепції мультимодальної реабілітації пацієнтів після симультанних лапароскопічних оперативних втручань. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 102052. Заявл. 18.01.2021. Дата реєстрації 26.01. 2021 р.



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 19:52:19 28.06.2023

Назва файлу з підписом: Дисертація в ПДФ-А нова.pdf.asice  
Розмір файлу з підписом: 1.4 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація в ПДФ-А нова.pdf  
Розмір файлу без підпису: 1.6 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ДРОЗДОВА АНАСТАСІЯ ГЕННАДІЇВНА

П.І.Б.: ДРОЗДОВА АНАСТАСІЯ ГЕННАДІЇВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3303806525

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 19:52:19 28.06.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000F5FCF900244C0404

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований