

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ІВАНЕЦЬ ТЕТЯНА ЮРІЇВНА

УДК 616.37-002.1+616.37-018-002.4]-037-039.3

ДИСЕРТАЦІЯ
ВИЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ
ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА НЕКРОТИЧНИХ ЗМІН ПАРЕНХІМИ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

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

_____ Т. Ю. Іванець

Науковий керівник: Ковальська Інна Олександрівна, д.м.н., професор,
професор кафедри загальної хірургії №1 НМУ імені О.О.Богомольця

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Іванець Т. Ю. Визначення маркерів прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту та некротичних змін паренхіми підшлункової залози.

– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я») – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2025.

Дисертацію присвячено визначенню показників, які в першу фазу гострого некротичного панкреатиту можуть свідчити про ризик тяжкого перебігу гострого панкреатиту та прогресування некрозу паренхіми підшлункової залози.

Основа роботи – аналіз клінічного матеріалу 95 пацієнтів з гострим панкреатитом, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі хірургії захворювань печінки, підшлункової залози та жовчних шляхів імені В.С. Земскова на базі КНП «Київської міської клінічної лікарні №10», клінічній базі кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за період з 2021–2024 роки.

При виконанні роботи використовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні, статистичні.

На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз пацієнтів з гострим панкреатитом, що перебували на стаціонарному лікуванні з 2020 по 2022 роки. Основною метою даного етапу було виокремити групу пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом та проаналізувати біохімічні показники та дані інструментальних досліджень останніх у першу фазу перебігу гострого панкреатиту.

На другому етапі була виконана статистична обробка даних пацієнтів з гострим панкреатитом та визначено показники, що статистично значимо вказували на ступінь тяжкості перебігу гострого панкреатиту та розвиток некротичних ускладнень. Була побудована багатофакторна логістична модель регресії. Виявлено залежність ризику розвитку некрозу підшлункової залози від

таких факторних ознак: ліпаза на момент початку захворювання, тяжкість перебігу захворювання, фібриноген на 3 добу захворювання, С-реактивний білок та інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск на 1 добу захворювання, AUC=0,93 (95% CI 0,79-1,00). За допомогою ROC-аналізу було визначено, що такі фактори як, підвищення рівня ліпази (Ргр. $\geq 599,6$ Од/л), С-реактивного білка (Ргр. $\geq 175,7$ мг/л), фібриногену (Ргр. $\geq 9,7$), а також тяжкість перебігу захворювання, знижений інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск (Ргр. $\leq 63,3$ мм рт. ст. підвищували ризик розвитку некрозу підшлункової залози.

Третім етапом було проведення імуноферментного аналізу сироватки крові пацієнтів на визначення рівня розчинного фібриноген-подібного протеїну 2 (рФПП2).

На четвертому етапі було визначено маркери прогнозування перебігу тяжкості гострого панкреатиту та можливого розвитку подальшого некрозу підшлункової залози. Встановлено, що ризик тяжкого перебігу гострого панкреатиту підвищується при елевації показників рФПП2 (ВШ=3,01 95%ДІ 1,05-8,63) $p=0,006$, СРБ (ВШ=1,19 95%ДІ 1,01-1,40) $p=0,005$, Д-димеру (ВШ=1,86 95%ДІ 1,11-3,1) $p=0,02$, внутрішньочеревного тиску (ВШ=1,88 95%ДІ 1,16-3,05) $p=0,01$.

Встановлено, що підвищені показники рФПП2, Д-димер та внутрішньочеревний тиск дають змогу прогнозувати прогресування некротичних змін в тканині підшлункової залози та заочеревинному просторі; а такі показники як шкала BISAP, рФПП2, СРБ, Д-димер та внутрішньочеревний тиск – тяжкість перебігу гострого панкреатиту.

Виходячи з результатів проведеного дослідження виявлено кореляційний зв'язок між рФПП2 з: Д-димером, С-реактивним білком та внутрішньочеревним тиском.

П'ятий етап включав аналіз показників ендogenous інсуліну у пацієнтів з гострим панкреатитом. При порівнянні середніх значень ендogenous інсуліну виявлено, що у пацієнтів з некротичними змінами ПЗ медіана даного

лабораторного показника була статистично значимо нижчою ніж у пацієнтів без некрозу ($p < 0,001$). При чому при наявності некрозу тканини підшлункової залози визначений рівень ендogenousного інсуліну не перевищував 9 мкМО/мл і у 7 (13,7%) пацієнтів - інсулін був нижче референтних значень.

У групі пацієнтів з легким перебігом гострого панкреатиту рівень ендogenousного інсуліну не був нижче 5 мкМО/мл, що відповідає референтним значенням.

Встановлено наявність статистично значимої різниці між середніми значеннями інсуліну в залежності від об'єму та місця ураження паренхіми підшлункової залози ($p < 0,001$). Апостеріорні порівняння (критерій Данна з поправкою Бонферроні) показали, що середні значення ендogenousного інсуліну при ураженні підшлункової залози більше 50% були статистично значимо нижчими порівняно з ураженням 30-50% паренхіми підшлункової залози ($p = 0,012$) і не відрізнялись від показників інсуліну у пацієнтів з ураженням до 30% паренхіми підшлункової залози ($p = 0,06$). У пацієнтів без некрозу паренхіми підшлункової залози значення ендogenousного інсуліну були статистично значимо вищими ніж у пацієнтів з некрозом ПЗ: 0% vs. до 30% ($p = 0,006$); 0% vs. 30-50% ($p = 0,035$); 0% vs. більше 50% ($p < 0,001$). Біномінальний логістичний регресійний аналіз показав, що розвиток некрозу паренхіми підшлункової залози у пацієнтів з гострим панкреатитом достовірно залежав від значень ендogenousного інсуліну при госпіталізації (R^2 Nagelkerke = 0,75, $p = 0,002$).

Визначено граничне значення ендogenousного інсуліну, при якому найчастіше було діагностовано некроз підшлункової залози, $P_{gr.} \leq 5,3$ мкМО/мл $AUC = 0,96$ (95% ДІ 0,92-1,00) (чутливість 91,89% (95% ДІ 78,09%-98,3%), специфічність 71,43% (95% ДІ 41,9%-91,61%).

Розчинний фібриноген-подібний протеїн 2 та ендogenousний інсулін можуть бути надійними незалежними факторами прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту та некротичних змін підшлункової залози.

Ключові слова: гострий панкреатит, некроз паренхіми підшлункової залози, ступінь тяжкості, розчинний фібриноген-подібний протеїн 2, Д-димер, внутрішньочеревний тиск, інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск, С-реактивний білок, ліпаза, фібриноген, ендогенний інсулін. Комбінація декількох біомаркерів оптимізує діагностичну точність та обґрунтовує пацієнт-орієнтований підхід в лікувальній стратегії гострого панкреатиту.

ANNOTATION

Ivanets T. U. Determination of markers for predicting the severity of acute pancreatitis and necrotic changes in the pancreatic parenchyma.

The dissertation for the PhD degree in the specialty 222 «Medicine» (22 «Health care») – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to the determination of indicators that in the first phase of acute necrotizing pancreatitis may indicate the risk of severe acute pancreatitis and progression of pancreatic parenchymal necrosis.

The study is based on the analysis of clinical material from 95 patients with acute pancreatitis who were treated in the Kyiv City Center of Surgery of Liver, Pancreas and Biliary Tract Diseases named after V.S. Zemskov at the Kyiv City Clinical Hospital №10, the clinical base of the Department of General Surgery № 1 of the Bogomolets National Medical University for the period from 2021-2024.

The following research methods were used: general clinical, laboratory, instrumental, morphological, statistical.

At the first stage, a retrospective analysis of patients with acute pancreatitis who were hospitalized from 2020 to 2022 was conducted. The main goal of this stage was to identify a group of patients with acute necrotizing pancreatitis and analyze biochemical parameters and instrumental studies of the latter in the first phase of acute pancreatitis.

At the second stage, the data of patients with acute pancreatitis were statistically processed and indicators that statistically significantly indicated the severity of acute pancreatitis and the development of necrotic complications were identified. A multivariate logistic regression model was built. The dependence of the risk of pancreatic necrosis on the following factor attributes was revealed: lipase at the time of onset, severity of the disease, fibrinogen on day 3 of the disease, C-reactive protein and intra-abdominal mean capillary perfusion pressure on day 1 of the disease, AUC=0.93 (95% CI 0.79-1.00). Using ROC-analysis, it was determined that such factors as increased lipase (cut-off value ≥ 599.6 U/l), C-reactive protein (cut-off value ≥ 175.7 mg/l), fibrinogen (cut-off value ≥ 9.7), as well as the severity

of the disease, reduced intra-abdominal mean capillary perfusion pressure (cut-off value ≤ 63.3 mm Hg) increased the risk of pancreatic necrosis.

The third step was an enzyme-linked immunosorbent assay of the patients' serum to determine the level of soluble fibrinogen-like protein 2 (sFGL2).

At the fourth stage, markers for predicting the severity of acute pancreatitis and the possible development of further pancreatic necrosis were determined. It was established that the risk of severe acute pancreatitis increases with the elevation of sFGL2 (OR=3,01 95%CI 1,05-8,63) $p=0.006$, C-reactive protein (OR=1,19 95%CI 1,01-1,40) $p=0.005$, D-dimer (OR=1,86 95%CI 1,11-3,1) $p=0.02$, intra-abdominal pressure (OR=1,88 95%CI 1,16-3,05) $p=0.01$.

It was found that elevated levels of sFGL2, D-dimer and intra-abdominal pressure allow predicting the progression of necrotic changes in the pancreatic tissue and retroperitoneal space; and such indicators as BISAP, sFGL2, C-reactive protein, D-dimer and intra-abdominal pressure - the severity of acute pancreatitis.

Based on the results of the study, a correlation between sFGL2 with: D-dimer, C-reactive protein, and intra-abdominal pressure.

The fifth stage included the analysis of endogenous insulin levels in patients with acute pancreatitis. When comparing the mean values of endogenous insulin, it was found that in patients with necrotic changes of the pancreas, the median of this laboratory indicator was statistically significantly lower than in patients without necrosis ($p<0.001$). Moreover, in the presence of pancreatic tissue necrosis, the determined level of endogenous insulin did not exceed 9 mU/mL and in 7 (13.7%) patients, insulin was below the reference values.

In the group of patients with mild acute pancreatitis, the level of endogenous insulin was not lower than 5 mU/mL, which corresponds to the reference values.

The presence of a statistically significant difference between the average insulin values depending on the volume and location of pancreatic parenchymal damage was established ($p<0.001$). A posteriori comparisons (Dunn's test with Bonferroni correction) showed that the mean values of endogenous insulin in pancreatic lesions of more than 50% were statistically significantly lower compared

with lesions of 30-50% of the pancreatic parenchyma ($p=0.012$) and did not differ from insulin values in patients with lesions of less than 30% of the pancreatic parenchyma ($p=0.06$). In patients without pancreatic parenchymal necrosis, endogenous insulin values were statistically significantly higher than in patients with pancreatic necrosis: 0% vs. up to 30% ($p=0.006$); 0% vs. 30-50% ($p=0.035$); 0% vs. more than 50% ($p<0.001$). Binomial logistic regression analysis showed that the development of pancreatic parenchymal necrosis in patients with acute pancreatitis significantly depended on the values of endogenous insulin at hospitalization (Nagelkerke's $R^2 = 0.75$, $p = 0.002$).

The threshold value of endogenous insulin, at which pancreatic necrosis was most often diagnosed, was determined, cut-off value ≤ 5.3 mcCI/mL AUC = 0.96 (95% CI 0.92-1.00) (sensitivity 91.89% (95% CI 78.09%-98.3%), specificity 71.43% (95% CI 41.9%-91.61%).

Soluble fibrinogen-like protein 2 and endogenous insulin can be reliable independent factors in predicting the severity of acute pancreatitis and necrotic changes in the pancreatic tissue. Combining multiple biomarkers enhances diagnostic precision and provides guidance for personalized treatment strategies in acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, pancreatic parenchymal necrosis, severity, soluble fibrinogen-like protein 2, D-dimer, intra-abdominal pressure, intra-abdominal mean capillary perfusion pressure, C-reactive protein, lipase, fibrinogen, endogenous insulin.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Dronov OI, Kovalska IO, Horlach AI, Shchyhel IA, Ivanets TY. Abdominal perfusion pressure in prediction of the terms of acute necrotizing pancreatitis infection. Wiad Lek. 2023;76(3):554-559. doi: 10.36740/WLek202303114.
2. Kovalska I, Dronov O, Ivanets T, Roshchyna L. Risk factors for pancreatic necrosis in acute pancreatitis in obese patients. International journal of endocrinology (Ukraine). 2023;19(7):471-477. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1322>
3. Dronov OI, Kovalska IO, Ivanets TU, Levchenko LV, Roshchyna LO. Markers for predicting the severity of acute pancreatitis. Wiad Lek. 2024;77(10):1842-1851. doi: 10.36740/WLek/195124.
4. Dronov OI, Kovalska IO, Ivanets TY, Kozachuk YS, Levchenko LV, Stasiuk UV. The role of endogenous insulin in patients with acute pancreatitis. International journal of endocrinology (Ukraine). 2024;20(8):607-612. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1468>

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Kovalska IO, Dronov OI, Horlach AI, Ivanets TY. Gastrointestinal Fistula as Complication of Severe Infected Necrotizing Pancreatitis. Pancreas, 2020, Nov ; 49(10):1418-1418.
6. Dronov O, Kovalska I, Nastashenko I, Ivanets T, Shchyhel I. Endoscopic necrosectomy in patients with necrotizing pancreatitis - a single center experience. Pancreatology. 2022; 22, e90.
7. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Ivanets T, Prytkov F, Shchygel I. Intraabdominal hypertension as a risk factor of gastrointestinal fistula formation in patients with severe acute pancreatitis. In: 41st Annual Meeting of the German Pancreatic Club. 2022.

8. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Shchyhel I, Ivanets T, Prytkov F. Correlation between abdominal perfusion pressure and timing of infection of pancreatic necrosis in patients with acute severe pancreatitis. *Pancreatology*. 2022; 22, e20.
9. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Ivanets T, Shchygel I. Visceral arterial pseudoaneurysms in acute necrotizing pancreatitis - a single-center retrospective study. In: 55th European pancreatic club meeting in cooperation with the JPS in Alpbach, Tyrol from June 28th to July 1st. 2023
10. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Shchyhel I, Ivanets T. External pancreatic fistula as a risk factor for erosive complications in patients with infected walled-off necrosis. In: 55th EPC meeting in cooperation with the JPS in Alpbach, Tyrol from June 28th to July 1st. 2023.
11. Dronov O, Kovalska I, Ivanets T, Shchyhel I, Levchenko L. The role of endogenous plasma insulin in patients with acute severe pancreatitis. In: 56th European pancreatic club meeting in Spain, Santiago de Compostela from June 26th to June 29th. 2024
12. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Shchyhel I, Kostiukevych V, Ivanets T. Relationship between intra-abdominal pressure and damage volume in acute necrotizing pancreatitis. In: 56th European pancreatic club meeting in Spain, Santiago de Compostela from June 26th to June 29th. 2024.

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

13. Дронов ОІ, Насташенко ІЛ, Ковальська ІО, Іванець ТЮ. Пристрій для ендоскопічної пункції рідинних утворень підшлункової залози з можливістю електрокоагуляції: патент 150085 Україна (A61B1/005). № u202104422; заявл. 29.07.2021; опубл. 30.02.2021, Бюл. № 52.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	12
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, СТРАТИФІКАЦІЇ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	24
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ	48
2.1. Використані матеріали та складові виконання роботи	48
2.2. Методи обстеження хворих	51
2.2.1 Загальні методи обстежень	51
2.2.2 Спеціальні методи лабораторного обстеження	53
2.2.3. Стратифікація перебігу гострого панкреатиту	55
2.2.4 Інструментальні методи дослідження	56
2.3 Загальна характеристика хворих, ретроспективного аналізу на першому етапі дослідження	64
2.4 Загальна характеристика пацієнтів, які увійшли у дослідження	71
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ПОТЕНЦІЙНИХ МАРКЕРІВ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА НЕКРОЗУ ПАРЕНХІМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ	84
3.1. Визначення факторів ризику розвитку некрозу підшлункової залози при гострому панкреатиті	84
3.2. Маркери прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту	90
3.3. Роль ендогенного інсуліну плазми крові у хворих на гострий тяжкий панкреатит	98
3.4 Роль розчинного фібриноген-подібного протеїну 2 та ендогенного інсуліну в прогнозуванні ступеня тяжкості та некротичних змін при гострому панкреатиті	106
РОЗДІЛ 4 РОЛЬ ЕНДОСКОПІЧНОЇ ПАНКРЕАТНЕКРСЕКВЕСТРЕКТОМІЇ В ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ТЯЖКОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ...	108
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	114

ВИСНОВКИ.....	118
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	122
ДОДАТКИ.....	146

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКС – абдомінальний компартмент-синдром

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АПТ – абдомінальний перфузійний тиск

АСТ - аспартатамінотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

ВІ – вірогідний інтервал

ВР – відношення ризиків

ВЧГ – внутрішньочеревна гіпертензія

ВЧТ – внутрішньочеревний тиск

ВШ – відношення шансів

ГГТ – гамма-глутамілтрансфераза

ГП – гострий панкреатит

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – довірчий інтервал

ЕПСТ – ендоскопічна папілосфінктеротомія

ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія

ЗАР – зниження абсолютного ризику

ІЛ – інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

ІСПТ – інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск

КНП – комунальне неприбуткове підприємство

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

МРТ – магніто-резонансна томографія

мФПП2 – матриксний фібриноген-подібний протеїн 2

ПАТ – пульсовий артеріальний тиск

ПДФ – продукти деградації фібриногену

ПЗ – підшлункова залоза

ПОН – поліорганна недостатність

ПТІ – протромбіновий індекс

рФПП2 – розчинний фібриноген-подібний протеїн 2

САТ – середній артеріальний тиск

СВ – середнє відхилення

СКТ – спіральна комп'ютерна томографія

СРБ – С-реактивний білок

ССЗВ – синдром системної запальної відповіді

УЗД – ультразвукове дослідження

ФЕГДС - фіброезофагогастродуоденоскопія

ФНП-альфа – фактор некрозу пухлин альфа

ФПП2 – фібриноген-подібний протеїн 2

ЦВТ – центральний венозний тиск

ЧСС – частота серцевих скорочень

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

AUC – Area under the curve

BISAP – Bedside index of severity in acute pancreatitis

CTSI – computed tomography severity index

HAPS – Harmless Acute Pancreatitis Score

HSROC – hierarchical summary receiver operating characteristic

ICAM-1 – Intercellular Adhesion Molecule 1

LAMS – Lumen-apposing metal stents

NET – нейтрофільні позаклітинні пастки

NOPAP – післяпанкреатичний вперше виявлений переддіабет

NPV – negative predictive value

Ргр. – Р-граничне

PPV – positive predictive value

SOFA – Sequential organ failure assessment

WSES – World Society of Emergency Surgery

ВСТУП

Гострий панкреатит – це гостре асептичне запалення підшлункової залози демаркаційного характеру, в основі якого лежать процеси некробіозу панкреоцитів і ферментної автоагресії з подальшим розвитком некрозу, дегенерації залози та можливим приєднанням вторинної інфекції.

В епідеміологічному аспекті проблема захворюваності на гострий панкреатит зростає, що пов'язують переважно із вживанням алкоголю, погіршенням харчових звичок, якості життя та наявності жовчнокам'яної хвороби. Важливим є те, що дане захворювання вражає переважно працездатну частину населення та може супроводжуватись виникненням великого спектру ускладнень, спричиняючи подальшу інвалідизацію пацієнтів, значне погіршення якості життя.

Згідно з оглядом світової епідеміології, сукупна захворюваність на гострий панкреатит становить 34 випадки на 100 000 осіб у загальній популяції на рік з 1,16 випадками летальності [135]. Смертність серед пацієнтів зі стійкою органною недостатністю та панкреонекрозом може сягати 30-40% [80].

Дослідження показують, що крім аутоперетравлювання панкреатичними ензимами паренхіми підшлункової залози, важливу роль відіграє ішемія, яка виникає у результаті набряку підшлункової залози (ПЗ) і призводить до розвитку гострого некротичного панкреатиту [173]. Крім того, виникають мікроциркуляторні порушення в ПЗ та екстрапанкреатичних органах. Клінічні дослідження виявили, що продукти деградації фібриногену (ПДФ) у плазмі крові значно вищі у хворих на гострий панкреатит порівняно зі здоровими особами, а вищі рівні ПДФ пов'язані з тяжкістю захворювання [111]. Також до ранніх ускладнень гострого тяжкого панкреатиту, що пов'язані з порушеннями кровопостачання відноситься портоспленомезентеріальний венозний тромбоз, який, за даними літератури, зустрічається приблизно у 17,86% пацієнтів [51]. Ці дані передбачають необхідність призначення антикоагулянтної та антитромботичної терапії в лікувальній стратегії гострого тяжкого панкреатиту, що зазначено в протоколах лікування WSES 2019 року [104].

Значна частина біохімічних маркерів, що можуть бути предикторами ускладнень гострого тяжкого некротичного панкреатиту досліджуються і досі, такі як ІЛ-6, ІЛ-8, поліморфонукарна еластаза, ФНП-альфа, трипсин-альфа-1-протеазний комплекс, гепсидин, копептин, ІСАМ-1, резистин, пресипсин та інші. Проте більшість із них є дороговартісними та їх показники підвищені лише у перші 24-48 год з моменту початку захворювання, тому не застосовуються у щоденній клінічній практиці.

В оцінці ступеня тяжкості перебігу найбільшу роль відіграє шкала АРАСНЕ II. Будучи універсальною шкалою з високою прогностичною значимістю, вона містить 14 параметрів, ряд з яких не рутинні і дороговартісні.

Тому питання про ранню стратифікацію гострого панкреатиту та раннє прогнозування некротичних ускладнень досі залишається актуальним та не вирішеним.

Гострий панкреатит – це гостре асептичне запалення підшлункової залози демаркаційного характеру, в основі якого лежать процеси некробіозу панкреоцитів, цитотоксичне перевантаження іонами Ca^{+} і ферментної автоагресії з подальшим розвитком некрозу залози та парапанкреатичної клітковини, дегенерації залози та парапанкреатичного простору і можливим приєднанням вторинної інфекції.

Потенційним біомаркером розвитку некрозу та прогнозуванням об'єму ураження ПЗ може бути рівень ендogenousного інсуліну в сироватці крові пацієнта. Вивчення експериментальних моделей показує, що ацинарні клітини, які оточують острівці Лангерганса, залишаються відносно інтактними, що свідчить про те, що ендogenousний інсулін є захисним фактором для паренхіми ПЗ. Дослідження показують, що крім аутоперетравлювання панкреатичними ензимами паренхіми підшлункової залози, важливу роль відіграє ішемія, яка виникає у результаті набряку підшлункової залози і призводить до розвитку гострого некротичного панкреатиту. Крім того, виникають мікроциркуляторні порушення в ПЗ та екстрапанкреатичних органах.

Одним із перспективних біохімічних маркерів є розчинний фібриноген-подібний протеїн 2 (рФПП2), який може розщеплювати протромбін до тромбіну та призводить до відкладення фібрину. рФПП2 призводить до гістопатологічних уражень та ішемічного ушкодження через «імунну коагуляцію», відкладення фібрину та мікротромбоз. Мікросудинні порушення спричинені мікротромбами, які активуються та утворюються внаслідок дії рФПП2. рФПП2 може бути використана як біомаркер захворювання і терапевтична мішень.

5. Мета і результати дослідження

Мета дослідження:

Визначити фактори ризику тяжкого перебігу гострого панкреатиту та прогресування некрозу паренхіми підшлункової залози

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості розвитку некрозу тканини підшлункової залози за ретроспективними даними у пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом
2. Дати об'єктивну оцінку інформативності та достовірності існуючих способів прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту та розвитку некрозу тканини підшлункової залози
3. Визначити роль розчинного фібриноген-подібного протеїну 2 та його кореляцію з іншими показниками при прогнозуванні тяжкості перебігу гострого панкреатиту
4. Оцінити показники ендогенного інсуліну у хворих на гострий панкреатит та їх інформативність в прогнозуванні некрозу тканини підшлункової залози
5. З'ясувати можливість застосування вивчених маркерів для прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту та розвитку некрозу паренхіми підшлункової залози

Виконання роботи складалось із 5 основних етапів.

Перший етап роботи - проведення ретроспективної оцінки результатів лікування хворих на гострий панкреатит.

Другим етапом було проведено статистичний аналіз даних обстежень пацієнтів на гострий панкреатит

Третій етап - проведення імуноферментного аналізу сироватки крові пацієнтів на визначення фібриноген-подібного протеїну 2

Четвертий етап полягав у визначенні маркерів прогнозування перебігу тяжкості гострого панкреатиту та можливого розвитку подальшого некрозу підшлункової залози

На п'ятому етапі було проаналізовано показники ендogenous інсуліну та з'ясовано значення останнього як маркеру перебігу захворювання.

Результати дослідження:

Факторами, що можуть вказувати на підвищення ризику розвитку некрозу підшлункової залози в нашому дослідженні було визначено: високі рівні ліпази, фібриногену на третю добу захворювання, С-реактивного білка, зниження рівня інтраабдомінального середньокапілярного перфузійного тиску, ступінь тяжкості захворювання, а також наявність портоспленомезентеріального тромбозу. Наявність мікротромбозів та некрозу тканини підшлункової залози та парапанкреатичної клітковини було підтверджено результатами гістологічного дослідження.

Виявлено кореляційний зв'язок між рФПП2 та такими показниками, як: Д-димер, С-реактивний білок та внутрішньочеревний тиск.

Встановлено, що підвищені показники рФПП2, Д-димер та внутрішньочеревний тиск дають змогу прогнозувати прогресування некротичних змін в тканині підшлункової залози та заочеревинному просторі; а такі показники як шкала BISAP, рФПП2, СРБ, Д-димер та внутрішньочеревний тиск – тяжкість перебігу гострого панкреатиту.

Визначено наявність статистично значимої різниці між середніми значеннями інсуліну в залежності від об'єму та місця ураження паренхіми підшлункової залози ($p < 0,001$). У пацієнтів без некрозу підшлункової залози

значення ендogenousного інсуліну були статистично значимо вищими ніж у пацієнтів із панкреонекрозом ($p < 0,001$). Біномінальний логістичний регресійний аналіз показав, що розвиток панкреонекрозу у пацієнтів гострим панкреатитом достовірно залежав від значень ендogenousного інсуліну при госпіталізації. Рівень ендogenousного інсуліну може бути додатковим показником тяжкості перебігу гострого панкреатиту та формування некротичних змін в тканині підшлункової залози, що дозволить своєчасно починати адекватне лікування.

Застосування патенту «Пристрій для ендоскопічної пункції рідинних утворень підшлункової залози з можливістю електрокоагуляції» показало наступні результати: серед 12 пацієнтів, яким виконувалась ендоскопічна панкреатнекрсеквестректомія 1 (8,3%) пацієнту було виконано повторне оперативне втручання в об'ємі відкритої панкреатнекрсеквестректомії. 10(83%) пацієнтів не потребували повторного втручання. Пункція та дронування рідинних колекторів була проведена 4(33%) пацієнтам у зв'язку із поширенням інфікованих рідинних колекторів. 8(66%) пацієнтам була виконана ендоскопічна панкреатнекрсеквестректомія через задню стінку шлунку, а 4 (34%) пацієнтам доступ було виконано через медіальну стінку низхідної частини дванадцятипалої кишки вище великого дуоденального сосочка.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні, статистичні.

Об'єкти дослідження: фактори-ризик розвитку та ускладнень гострого панкреатиту (вік, стать, ІМТ, шкала BISAP, ліпаза, амілаза, С-реактивний білок, тяжкість захворювання, епідуральна катетеризація, фібриноген, МНВ, протромбіновий індекс, тромбоцити, центральний венозний тиск, внутрішньочеревний тиск, середній артеріальний тиск, інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск та наявність портоспленомезентеріального тромбозу (мікротромбози та макротромбози), ендogenousний інсулін, фібриноген-подібний протеїн 2.

Опис досліджуваної популяції (кількість, групи, критерії включення і виключення пацієнтів у дослідження):

Критерії включення – пацієнти з гострим панкреатитом, з панкреонекрозом та без нього, відсутність у хворих загальних, медичних та соціальних протипоказань, вік хворих старше 18 років, згода пацієнта на участь у дослідженні та подальшому амбулаторному моніторингу.

Критерії не включення – пацієнти з перенесеним COVID-19 (тяжкий перебіг), з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом в стадії загострення (наявність псевдокіст ПЗ, вірсунгоектазії та вірсунголітіазу), з перенесеними оперативними втручаннями на підшлунковій залозі; наявність онкологічної патології; тривалий прийом пацієнтами високих доз антикоагулянтів та антиагрегантів до початку захворювання.

Критерії виключення – відмова пацієнта від діагностики та лікування на будь-якому етапі дослідження, смерть пацієнта, що не пов'язана з основним захворюванням.

Вибірка пацієнтів включала результати лікування 95 пацієнтів. Середній вік пацієнтів становив 43 (36-62 Q1-Q3) років. Індекс маси тіла (ІМТ) в середньому дорівнював 28,7 ($\pm 3,971$). Середній ступінь тяжкості захворювання встановлено у 41 (43,2%) пацієнтів, гострого тяжкого панкреатиту – у 40 (42,1%) пацієнтів. Групи статистично достовірно відрізнялися за рівнями таких показників як: Д-димер ($p < 0,001$), С-реактивний білок ($p < 0,001$), білірубін ($p = 0,04$), гама-глутамінтранспептидаза ($p = 0,02$), лужна фосфатаза ($p = 0,02$), креатинін ($p = 0,006$), сечовина ($p = 0,02$), фібриноген ($p = 0,01$), внутрішньочеревний тиск ($p < 0,001$), розчинний фібриноген-подібний протеїн 2 ($p < 0,001$), ендогенний інсулін ($p < 0,001$).

Опис біостатистичної моделі дослідження

Усі розрахунки виконували за допомогою програм Microsoft Excel, SPSS 22.0 для Windows, використано статистичні пакети MedStat, EZR (R-STATISTICS).

Описова статистика включала розрахунок середнього значення, стандартного відхилення, медіани, ДІ, ВР. Для оцінки нормальності безперервних змінних використовувався тест Шапіро-Уїлка. Категоріальні дані подавалися у вигляді кількості (відсотків). Порівняльний аналіз за якісними ознаками проведений з використанням критеріїв χ^2 чи Фішера. Змінні, що вимірювались за шкалою відносин і мали правильний розподіл, порівнювали із застосуванням t-критерію Ст'юдента, у разі неправильного розподілу змінних – із застосуванням U-критерію Манна-Уїтні та критерій Крускала-Уоліса. Застосовували також метод кореляційного аналізу з оцінкою коефіцієнтів Спірмена (значення $|r| < 0,3$ вказували на слабкий кореляційний зв'язок, $0,3 \leq |r| < 0,7$ - кореляційний зв'язок середнього ступеня вираженості, $|r| \geq 0,7$ - сильний кореляційний зв'язок). Для проведення апостеріорних порівнянь було обрано критерій Данна з поправкою Бонферроні, при порівнянні пропорцій застосовували z-критерій. Метод лінійної та логістичної регресії з коефіцієнтом детермінації використовували для визначення впливу різних чинників на результати лікування. Статистичну значущість відмінностей у кумулятивних частотах визначали за допомогою бінарної логістичної регресії з побудовою ROC-кривої та обчисленням площі під ROC-кривою (AUC) для визначення факторних ознак, які статистично значущо впливають на ризик випадку з оцінкою якості моделі. Статистично значущими значення якості моделі вважали, якщо показники AUC становили від 0,5 до 1,0 ($AUC \geq 0,9$ - відмінна якість моделі, $0,8 \leq AUC \leq 0,9$ - дуже добра, $0,7 \leq AUC \leq 0,8$ - добра, $0,6 \leq AUC \leq 0,7$ - задовільна, $0,5 \leq AUC \leq 0,6$ - погана якість моделі). Нульову гіпотезу (про відсутність відмінностей між змінними) відкидали при значеннях $p < 0,05$.

Етичні аспекти дослідження

А) Соціально-медична значущість дослідження для суспільства та медичної науки

Дане питання є актуальним на сьогодні, оскільки правильне та своєчасне встановлення тяжкості перебігу гострого панкреатиту, є важливими факторами успішного лікування пацієнтів, зменшення летальності та фінансового навантаження на медичні заклади.

Б) Можливі додаткові ризики та ймовірна користь для учасників дослідження

Дослідження не передбачає додаткові (які перевищують стандартні методи лікування згідно протоколу, затвердженого МОЗ України) ризики для пацієнта. Можливим ризиком є зниження ефективності лікування у випадку недотримання пацієнтом наданих рекомендацій. Дане дослідження дозволить пацієнтам бути всебічно обстеженими, а також оптимізувати їхню стратегію лікування з приводу даного захворювання на основі визначення предикторів, що ускладнюють перебіг гострого панкреатиту та розробки алгоритмів лікування у передопераційному та післяопераційному періоді, що знизить ризик розвитку післяопераційних ускладнень.

В) Особливості (процедурні, психологічні, фінансові, тощо) оформлення «Поінформованої згоди» під час залучення до дослідження.

Кожний пацієнт самостійно приймає рішення з приводу того, чи бажає він прийняти участь у дослідженні. Попередньо, лікар висвітлює вищенаведену проблему і обов'язково пояснює про анонімність та можливість у будь-який час відмовитися від дослідження. У подальшому – це ніяк не буде перешкоджати відносинам «лікар-пацієнт» і не впливатиме на лікування конкретної особи.

Апробація результатів дисертації.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 друковані праці в міжнародних журналах Scopus. Для публікацій основних результатів дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, отримано авторське право – 1.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою на 155 сторінках комп'ютерного набору, з них обсяг основного тексту 107 сторінок. Складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 190 джерел (13 - кирилицею та 177 латиницею). Робота ілюстрована 19 таблицями, 37 рисунками, додатками.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, СТРАТИФІКАЦІЇ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Гострий панкреатит – це гостре асептичне запалення підшлункової залози демаркаційного характеру, в основі якого лежать процеси некробіозу панкреоцитів і ферментної автоагресії з подальшим розвитком некрозу, дегенерації залози та можливим приєднанням вторинної інфекції.

В епідеміологічному аспекті проблема захворюваності на гострий панкреатит зростає, що пов'язують переважно із вживанням алкоголю, погіршенням харчових звичок, наявності жовчнокам'яної хвороби та якості життя. Важливим є те, що дане захворювання вражає переважно працездатну частину населення та може супроводжуватись виникненням великого спектру ускладнень, спричиняючи подальшу інвалідизацію пацієнтів, значне погіршення якості життя.

Патофізіологічний механізм гострого панкреатиту є складним і ще не до кінця дослідженим. Протягом багатьох років важливу роль надавали первинним факторам агресії - трипсин, хімотрипсин, що викликають коагуляційний некроз, протеоліз, вазодилатацію, шок, коагулопатії, крововиливи, анемію, вивільнення кініну, підвищують судинну проникність; фосфоліпаза А2, яка руйнує мембрани клітин, викликає формування лізофосфатів, підвищує судинну проникність, викликає виникнення шоків легень; ліпаза - гідролізує внутрішньоклітинні тригліцериди до жирних кислот та з'єднуючись з кальцієм, призводить до ліполітичного некрозу підшлункової залози, заочеревинної клітковини, брижі тонкої і товстої кишки, викликає локальний ацидоз, гіпокальціємію; та еластаза, що руйнує стінку судин та міжтканинні сполучнотканинні структури, що призводить до геморагічного некрозу. Останні роки роль універсального тригера стало відігравати зростання в цитоплазмі ацинарної клітини вмісту вільних іонів Ca^{2+} через припинення роботи

АТФзалежного кальцієвого насосу, внаслідок дії загальновідомих етіологічних факторів. Подальша активація калікреїн-кінінової системи, цитокінів, симпатoadреналової системи призводить до порушення функції органів-мішеней та розвитку синдрому поліорганної недостатності.

Згідно із Revised Atlanta classification 2012 гострий панкреатит поділяються на дві форми: набряковий та некротичний панкреатит [32]. Діагностика гострого панкреатиту базується на симптомокомплексі, що включає: 1) сильний постійний біль у епігастральній ділянці 2) підвищення рівня ліпази або амілази втричі 3) характерні зміни на візуалізаційних методах обстеження (УЗД, СКТ, МРТ) [32]. Набрякова форма гострого панкреатиту характеризується збільшенням розмірів підшлункової залози, що пов'язане із набряком паренхіми та перипанкреатичної клітковини. Некротична форма характеризується некрозом паренхіми підшлункової залози та/або перипанкреатичної клітковини та виникненням гострих некротичних скупчень. Гострі некротичні скупчення можуть залишатися стерильними, що передбачає поняття асептичного некрозу або стати інфікованим. Діагностика інфікованого некротичного панкреатиту включає характерні радіологічні зміни CTSI та індекс Baltazar.

За ступенем тяжкості відповідно до Revised Atlanta classification 2012 гострий панкреатит поділяються на 3 ступені. Легкий ступінь тяжкості не супроводжується поліорганною недостатністю, середній ступінь тяжкості характеризуються поліорганною недостатністю протягом перших 48 год від початку захворювання. Тяжкий гострий панкреатит супроводжується стійкою поліорганною недостатністю. Оцінку ступеня тяжкості можна провести за допомогою багатьох шкал: Ranson's, APACHE II, Balthazar, Glasgow, Marshall, SOFA, BISAP і HAPS. Однак у кожній з перерахованих систем було виявлено низку недоліків. Стратифікація хворих за шкалами Ranson's і Glasgow вимагає 48-годинного спостереження, і через 48 годин ці системи не використовуються, тобто мають лише прогностичну значимість. Стратифікація по Balthazar можлива лише у спеціалізованих центрах із відповідним обладнанням.

Комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія з внутрішньовенним болюсним контрастуванням показана для хворих з уже встановленим тяжким гострим панкреатитом та застосовується не раніше 72 годин від початку хвороби. Дослідження не є скринінговим. APACHE II, будучи універсальною шкалою з високою прогностичною значимістю, містить 14 параметрів, ряд з яких не рутинні і дороговартісні. Системи оцінки Marshall і SOFA реєструють ефективність лікування за 6 параметрами в динаміці. В останні роки представлені та знайшли поширення дві нові специфічні системи оцінки тяжкості гострого панкреатиту: шкала BISAP (The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) та HAPS (The Harmless Acute Pancreatitis Score). П'ять параметрів, необхідних для BISAP-аналізу, прості, діагностично значущі, не потребують значних витрат. Переваги BISAP – специфічність до ГП, висока кореляція зі шкалою APACHE II, мінімальна кількість параметрів оцінки загального стану. Головний напрямок у використанні BISAP, як і APACHE II, — прогноз госпітальної летальності та динамічна оцінка ефективності лікування хворих з тяжким гострим панкреатитом у відділенні інтенсивної терапії. Однак BISAP чутлива тільки для пацієнтів з органною дисфункцією. HAPS — найпростіша система виявлення хворих на гострий панкреатит, які не потребують інтенсивної терапії, заснована на відсутності у пацієнта перитонеальної симптоматики при нормальних значеннях гематокриту та сироваткового креатиніну. Проте можливості цієї шкали є досить обмеженими.

Окрім вищенаведених шкал прогнозування для оцінки ступеня тяжкості та прогнозування ускладнень гострого тяжкого панкреатиту використовуються різні біохімічні показники, такі як С-реактивний білок, прокальцитонін, ІЛ-6, пресепсин та інші. Найбільш корисним залишається С-реактивний білок (СРБ). Незважаючи на його сповільнене підвищення, пік якого досягається не раніше ніж через 72 години після появи симптомів, він є точним і широко доступним. Як єдиний прогностичний маркер, підвищена концентрація С-реактивного білка (СРБ) понад 150 мг/л вказує на те, що гострий панкреатит має ускладнений перебіг із чутливістю 85 % у перші 72 години після появи

симптомів [183]. Хоча виявлення підвищених рівнів СРБ є чутливим для важкого гострого панкреатиту, воно не є специфічним для захворювання, а інші причини запалення, такі як холангіт і пневмонія, повинні бути виключені перед оцінкою тяжкості шляхом вимірювання СРБ.

Прокальцитонін є ще одним маркером, який оцінюють як прогностичний показник панкреатиту. Прокальцитонін, біологічно неактивний пропептид кальцитоніну, є більш швидким гострофазовим реагентом із здатністю вказувати на стан бактеріальної або грибкової інфекції та сепсису [18].

С-реактивний білок та прокальцитонін найчастіше використовуються для прогнозування тяжкості, інфікування гострого панкреатиту, а також для оцінки ефективності лікування гострого панкреатиту.

Зараз вивчаються та оцінюються інші біомаркери, що можуть бути застосовані для оцінки різних параметрів гострого панкреатиту. Значну роль серед них відіграють інтерлейкіни – біологічно активні глікопротеїни.

ІЛ-6 продукується багатьма клітинами, такими як макрофаги, ендотелій та фібробласти у відповідь на потенційні прозапальні стимули, такі як ФНП-альфа та ІЛ-1-бета. Роль ІЛ-6 доведена як ранній та точний предиктор тяжкості гострого панкреатиту. Рівень ІЛ-6 значно зростає в день госпіталізації та утримується 72 год після початку клінічних проявів. Також цей маркер може бути предиктором органної недостатності. При референтному значенні 50pg/ml Jiang et al. досягають чутливості та специфічності 100% та 89.7% відповідно [97], Khanna et al. досягають чутливості та специфічності 93.1% та 96.8% відповідно [104]. Рівень ІЛ-6 різко знижується. Проте застосування ІЛ-6 в рутинній практиці ускладнене за рахунок вартості та складності діагностики.

ІЛ-8 – сильний вторинний хемоатрактант нейтрофілів. Рівень його підвищується при запальному процесі. Багато досліджень показують багатообіцяючі результати в прогнозуванні тяжкого панкреатиту.

ІЛ-15 – відіграє роль у розвитку поліорганної недостатності при гострому панкреатиті. Виявлено, що ІЛ-15 зменшує підвищення активності АЛТ та амілази в сироватці крові вже через 6 годин після початку епізоду гострого

панктеатиту. За даними вестерн-блот аналізу було виявлено, що ІЛ-15 експресується в тканині легень, кишківника, підшлункової залози та печінки. Ці результати переконливо свідчать про те, що ІЛ-15 відіграє важливу роль у розвитку органної дисфункції при гострому тяжкому панкреатиті і діє як захисний біомаркер проти пошкодження органів [165].

ІЛ-17 – важливий прозапальний агент. Основна його функція полягає в організації імунно-запальної відповіді для підтримки рівноваги між толерантним і цитотоксичним імунними профілями, ІЛ-17 також може сприяти гострому пошкодженню тканин. Виконуючи роль прозапального медіатора, ІЛ-17 є невід'ємною частиною складної мережі цитокінів, які відіграють вирішальну роль у різних запальних станах і розвитку захворювань.

ІЛ-17 ініціює пошкодження ацинарних клітин підшлункової залози, виробляючи та вивільняючи хемокіни та цитокіни. Ці речовини слугують для залучення імунних клітин (тобто нейтрофілів і макрофагів) до ураженої ділянки. Крім того, він безпосередньо стимулює вироблення хемокінів і активує клітини вродженого імунітету, які, в свою чергу, вивільняють прозапальні агенти. Різні фактори запалення діють спільно, погіршуючи перебіг гострого панкреатиту. Залучення ІЛ-17 до запальної відповіді сприяє ранньому початку синдрому системної запальної відповіді, яке може передувати некрозу тканин [165].

ІЛ-6 є багатофункціональним цитокіном з про- та протизапальними властивостями і є одним з перших цитокінів, що беруть участь у запаленні, пов'язаному з гострим панкреатитом. ІЛ-6 ініціює залучення фагоцитів (нейтрофілів і макрофагів) у тканину підшлункової залози, бере активну участь у міграції нейтрофілів. ІЛ-6 призводить до переходу від залучення нейтрофілів у підшлункову залозу до залучення мононуклеарних клітин і диференціювання макрофагів. Диференціація макрофагів є одним з найважливіших механізмів, що визначають тяжкість гострого панкреатиту. Роль ІЛ-6 у стимуляції макрофагів не обмежується резидентними макрофагами підшлункової залози. ІЛ-6 та інші прозапальні цитокіни мігрують у кров і через ворітну вену

досягають печінки, а потім легень, активуючи клітини Купфера та альвеолярні макрофаги, таким чином посилюючи запалення і беручи участь у системному прогресуванні гострого панкреатиту [122].

ІЛ-6 є потенційним активатором синтезу СРБ в печінці. Елевація показника відбувається через 72 год від початку захворювання. Концентрація його більше ніж 150 mg/dL приймається як предиктор тяжкого панкреатиту. При такому рівні СРБ можна прогнозувати некротичний панкреатит (чутливість 80–86% специфічність 61–84%) [15].

У багатьох дослідженнях оцінювали значення ІЛ-6 як маркера прогнозу при гострому панкреатиті з багатообіцяючими результатами. Рівень ІЛ-6 у сироватці крові значно підвищений у пацієнтів з гострим панкреатитом порівняно з контролем. Рівень ІЛ-6 вищий у пацієнтів з поліорганною недостатністю. Деякі дослідження показали кращу прогностичну цінність для тяжких форм, ніж інші сироваткові маркери (СРБ, ІЛ-8, ІЛ-1, ІЛ-10 і ФНП). Інші дослідження показали підвищену чутливість до асоціації ІЛ-6 з іншими маркерами, такими як СРБ або прокальцитонін [122].

Прокальцитонін - пропептид, що продукується гепатоцитами та G-клітинами щитоподібної залози. Є раннім маркером бактеріальної інфекції, сепсису та синдрому поліорганної недостатності. Референтне значення <0.5 ng/mL. Під час індукованої інфекцією системної запальної відповіді прокальцитонін вивільняється в кров з клітин щитовидної залози, легень, печінки, підшлункової залози, товстої кишки та інших органів.

За даними метааналізу Lipeng Chen et al. 2022 року, метою якого було визначити роль прокальцитоніну як предиктора тяжкого перебігу гострого панкреатиту, поліорганної недостатності, було визначено, що прокальцитонін може відігравати роль останнього в сукупності з наявними прогностичними шкалами [41].

Роль прокальцитоніну є невід'ємною у вирішенні питання щодо призначення антибактеріальної терапії, в тому числі, при гострому панкреатиті [104, 121].

Преальбумін/Фібриноген співвідношення може бути маркером тяжкості гострого панкреатиту. За даними дослідження W Yue at al., що включало 169 пацієнтів із гострим тяжким та помірно тяжким панкреатитом було визначено, що співвідношення преальбумін/фібриноген може бути предиктором тяжкості гострого панкреатиту з рівнем значимості 31.70 мг/г [187]. Проте більшість наукових досліджень спрямовані на визначення цього маркера не при гострому панкреатиті, а при злоякісних новоутвореннях підшлункової залози.

Одним з багатообіцяючих маркерів прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту, а саме персистуючої поліорганної недостатності, що зараз вивчається є резистин. Резистин - це невеликий секреторний адипокін, який асоціюється з ожирінням і пов'язаними з ним захворюваннями.

За даними проспективного дослідження Pengfei Yu at al. у 2015 році, метою якого було дослідити точність рівнів резистину, лептину та адипонектину в прогнозуванні персистуючої органної недостатності у пацієнтів з гострим панкреатитом (ГП), було визначено, що рівні резистину та лептину корелювали з персистуючою поліорганною недостатністю у пацієнтів із гострим панкреатитом. Резистин та оцінка за шкалою APACHE-II прогнозували стійку органну недостатність із порівнянними показниками площі під кривою (AUC) 0,72 та 0,75 відповідно ($p = 0,66$). Резистин продемонстрував схожу точність з показником APACHE-II у прогнозуванні стійкої органної недостатності в підгрупах з надмірною вагою (0,69 проти 0,66, $p = 0,82$) та без надмірної ваги (0,76 проти 0,87, $p = 0,39$). Не було виявлено кореляції між адипонектином і персистуючою поліорганною недостатністю, але було продемонстровано слабку кореляцію між лептином і персистуючою поліорганною недостатністю [186].

Але за даними іншого дослідження у 2021 році, що включило 130 пацієнтів з гострим панкреатитом не було підтверджено, що рівень резистину корелює з тяжкістю гострого панкреатиту та підвищеним ІМТ [150].

У 2022 році було проведено мета-аналіз, метою якого було вивчити роль резистину при гострому панкреатиті. Мета-аналіз включив 11 досліджень та

892 пацієнти з гострим панкреатитом. Було визначено, що рівень периферичного резистину значно підвищується при тяжкому гострому панкреатиті порівняно з середньотяжким гострим панкреатитом (Hedges' $g = 2,092$, 95% ДІ: 0,994-3,190, $P < 0,001$) [180].

При гострому панкреатиті однією з ранніх подій є активація трипсиногену та трипсин-опосередкована загибель клітин підшлункової залози. Відбувається активація запальних каскадів, стрес ендоплазматичного ретикулуму, аутофагія та мітохондріальна дисфункція в ацинарних клітинах, що є важливими для розвитку глибокої системної запальної відповіді та об'єму ураження тканини підшлункової залози.

Серед багатьох складових, що впливають на зміни системи коагуляції при гострому панкреатиті та подальші тромботичні та некротичні ускладнення важливе місце займають тромбоцити.

Тромбоцити є клітинними компонентами системи згортання крові, опосередковують судинну проникність, хемотаксис лейкоцитів та синтез факторів запалення, що в кінцевому підсумку призводить до тромбоцитарно-лейкоцитарно-ендотеліальної взаємодії, спричиненої Р-селектином та нейтрофільними позаклітинними пастками (NET), які частково пояснюють коагулопатію у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом.

За даними F. Asehan et al. 2022 року факторами ризику розвитку гострого некротичного панкреатиту було визначено наступні: лейкоцити, гематокрит, лактат дегідрогеназа та С-реактивний протеїн [14].

За даними систематичного огляду та мета-аналізу Wang Li et al. 2022 року факторами ризику розвитку інфікованого панкреатичного некрозу було визначено такі: високі рівні ліпази, С-реактивного протеїну, прокальцитоніну та високий індекс за шкалою APACHE II [108].

Проводяться дослідження із застосуванням штучного інтелекту у прогнозуванні некрозу ПЗ. За результатами одного із таких досліджень S Kiss et al. 2022 року було визначено, що такі фактори як глюкоза, С-реактивний

протеїн, лужна фосфатаза, стать, рівень лейкоцитів мали найбільший вплив на розвиток некрозу ПЗ [92].

За результатами проспективного когортного дослідження G. Barauskas at al. було з'ясовано, що рівень С-реактивного білка вище 110 мг/л на 3 добу захворювання підвищує ризик виникнення некрозу підшлункової залози [27].

У дослідженні Fujiwara J. at al. 2021 року (211 пацієнтів) було виявлено, що ризик розвитку обмежених некрозів при гострому панкреатиті зростає у разі перевищення показника С-реактивного протеїну за межі 185.5мг/л [61].

За даними мета-аналізу Asim Riaz HM at al. 2023 року у прогнозуванні виникнення некрозу підшлункової залози відігравали такі показники як С-реактивний білок, прокальцитонін та лактат дегідрогеназа. Було визначено, що рівень С-реактивного білка вище 200 мг/л має високу чутливість, а рівень 140 мг/л – високу специфічність [22].

За результатами ретроспективного дослідження Zheng, J. At al. 2023 року було встановлено, що підвищені рівні продуктів деградації фібриногену (вище 23.155) та Д-димеру (вище 6.475 пг/мл) є незалежними факторами у ризику розвитку тромбозу спланхнічних вен [188].

Фібриноген досліджувався у комбінації із преальбуміном – преальбумін/фібриноген співвідношення, як багатообіцяючий предиктор тяжкості гострого панкреатиту. За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення преальбумін/фібриноген співвідношення, при якому найчастіше було встановлено діагноз гострого тяжкого панкреатиту, $P_{gr} = 31.70$ мг/г (чутливість 76.5%, специфічність 94,1%, PPV 89,6%, NPV 85,6%) [187].

За даними літератури, та WSES 2019 діагностичним критерієм гострого панкреатиту є підвищення рівня ліпази втричі більше норми – 480 Од/л [103]. Проте ліпаза не є специфічним показником, щодо виникнення некрозу підшлункової залози.

Підвищення внутрішньочеревного тиску впливає на сповільнення швидкості кровотоку, що, у свою чергу, впливає на тромбоутворення на усіх ланках спланхнічного кровотоку, за рахунок того, що впливає на усі

гідростатичні та гідродинамічні процеси у черевній порожнині [1]. Розрахунок інтраабдомінального середньокапілярного перфузійного тиску дозволяє точніше прогнозувати та оцінювати стан хворих при гострій абдомінальній патології, де є вірогідність гіперперфузії та ішемії у черевній порожнині [1]. Крім того підвищений внутрішньочеревний та знижений інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск можуть впливати на ризик раннього інфікування при гострому некротичному панкреатиті [55].

Визначення та класифікація внутрішньочеревної гіпертензії (ВЧГ) озвучена у протоколі WSACS (2021). ВЧГ спостерігається при ВЧГ ≥ 12 мм рт.ст., класифікується на чотири ступеня важкості: I ступінь — 12-15 мм рт. ст.; II ступінь — 16-20 мм рт. ст.; III ступінь — 21-25 мм рт. ст.; IV ступінь — більше 25 мм рт. ст. [91].

Гострий тяжкий панкреатит є захворюванням, що швидко прогресує та має високу смертність, проте патофізіологічні механізми, що лежать в основі, залишаються не повністю визначеними. На сьогодні ведучими в патогенезі гострого тяжкого панкреатиту є порушення мікроциркуляції та згортання крові, розвиток синдрому системної запальної відповіді та поліорганної недостатності. Медіатори запалення, такі як інтерлейкін (ІЛ)-6, ІЛ-1 β і фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), що вивільняються під час гострих запальних реакцій, не просто беруть участь у запальному процесі, але також можуть відповідати за системну активацію гемостазу в пацієнтів із гострим тяжким панкреатитом. Вважається, що внутрішньосудинне згортання крові та тромбоемболія відіграють важливу роль у патогенезі гострого тяжкого панкреатиту і пов'язані з його тяжкістю.

Гострі запальні явища під час прогресування захворювання можуть призвести до порушення регуляції коагуляційного каскаду. У хворих на гострий тяжкий панкреатит тромбін і тромбоцити відкладаються не тільки в місцевих кровоносних судинах підшлункової залози, а й у сполучній тканині та міжклітинних просторах. Дослідження показують, що такі біохімічні параметри, як протромбіновий час, Д-димер і час згортання, можуть мати

прогностичну цінність, а пряма антикоагулянтна терапія виявилася корисною в лікуванні гострого тяжкого панкреатиту. Ці факти свідчать про те, що коагуляція та запалення при гострому тяжкому панкреатиті взаємопов'язані, отже, мікротромбоз відіграє одну з вирішальних ролей у патогенезі захворювання. Однак точний патофізіологічний механізм залишається невідомим [185].

Одним із перспективних біохімічних маркерів є фібриноген-подібний протеїн 2 (ФПП2), який може розщеплювати протромбін до тромбіну та призводить до відкладення фібрину. ФПП2 призводить до гістопатологічних уражень та ішемічного ушкодження через «імунну коагуляцію», відкладення фібрину та мікротромбоз. Мікросудинні порушення спричинені мікротромбами, які активуються та утворюються внаслідок дії ФПП2. ФПП2 може бути використана як біомаркер захворювання і терапевтична мішень [60].

Фібриногеноподібний протеїн 2 (ФПП2) є багатofункціональним імуномодулюючим білком, який має важливе значення в нормальній фізіології та патогенезі різних захворювань, у тому числі інфекційного, аутоімунного та пухлинного генезу [60].

ФПП2 є новим членом суперсімейства білків, пов'язаних з фібриногеном, який включає фібриноген, тенасцин, фіколін та ангіопоетин. ФПП2 є прямою протромбіназою з активністю серинової протеази. ФПП2 може розщеплювати протромбін до тромбіну неканонічним шляхом, що призводить до відкладення фібрину. ФПП2 призводить до гістопатологічних уражень та ішемічного ушкодження через «імунну коагуляцію», відкладення фібрину та мікротромбоз. Мікросудинні порушення спричинені мікротромбами, які активуються та утворюються внаслідок дії ФПП2 [112].

Вважається, що порушення процесів коагуляції є критичними в патогенезі гострого тяжкого панкреатиту. З активацією системи гемостазу під час гострого тяжкого панкреатиту відбуваються мікротромбози у мікросудинному руслі, може виникнути ДВЗ-синдром, тромбози судин

більшого діаметру спланхнічного басейну, що було проаналізовано в одноцентровому ретроспективному аналізі Nawacki at al. у 2021 році [124].

В згаданому дослідженні було проаналізовано 111 пацієнтів з гострим панкреатитом помірно тяжкого та тяжкого ступеня. Тромбоз спланхнічних вен було виявлено у 30,6% випадків. Найчастіше спостерігався тромбоз портальної вени (47,1% - 16 пацієнтів) [124].

Тяжкі ускладнення, такі як синдром поліорганної недостатності, також можна пов'язати із мікроциркуляторними порушеннями, мікротромбозом, пошкодженням ендотелію та гіперкоагуляцією, що виникають у ранній фазі перебігу гострого тяжкого панкреатиту. Звичайно, є зв'язок між активацією прозапальних цитокінів та системи коагуляції, проте конкретні патофізіологічні механізми цього зв'язку залишаються нез'ясованими.

Фібриноген-подібний протеїн 2, також відомий як ФПП2-протромбіназа був запропонований як один із ключових факторів разом із фактором Ха, що впливають на появу мікротромбозів шляхом активації протромбінази в тромбіназу, що в свою чергу ініціює появу мікротромбозу [184].

ФПП2 існує у двох структурно різних формах: мембраноасоційований ФПП2 (мФПП2) та розчинний ФПП2 (рФПП2). мФПП2 діє як пряма протромбіназа і запускає імуногенну коагуляцію шляхом розщеплення протромбіну некласичним шляхом [60].

На відміну від нього, рФПП2 має імуномодулюючу дію і, таким чином, бере участь у модулюванні реакцій на пошкодження тканин, втрату плода, злоякісні новоутворення, вірусну інфекцію, гостре відторгнення алотрансплантата та аутоімунні захворювання [60].

У 2019 році було проведено дослідження Wen-Bin Xu at al., метою якого було дослідити рФПП2 як маркер виникнення делірію у пацієнтів, що перенесли гострий панкреатит. Дане дослідження включало 184 пацієнти з гострим панкреатитом. Було виконано порівняння із групою здорових пацієнтів та визначено, що елевація рФПП2 тісно пов'язана із тяжкістю гострого панкреатиту та має потенціал для діагностування делірію після епізоду

гострого панкреатиту. За допомогою статистичного аналізу та побудови ROC-кривої було визначено граничне значення рФПП2 як предиктора розвитку делірії у пацієнтів, що перенесли гострий панкреатит, яке склало 244,6 пг/мл [177].

Потенційним біомаркером розвитку некрозу та прогнозуванням об'єму ураження підшлункової залози може бути рівень ендogenous інсуліну в сироватці крові пацієнта. Вивчення експериментальних моделей показує, що ацинарні клітини, які оточують острівці Лангерганса, залишаються відносно інтактними [170], що свідчить про те, що ендogenous інсулін є захисним фактором для паренхіми підшлункової залози.

Патофізіологічний механізм гострого панкреатиту є складним і ще не до кінця дослідженим. Протягом багатьох років важливу роль надавали первинним факторам агресії - трипсин, хімотрипсин, що викликають коагуляційний некроз, протеоліз, вазодилатацію, шок, коагулопатії, крововиливи, анемію, вивільнення кініну, підвищують судинну проникність; фосфоліпаза A2, яка руйнує мембрани клітин, викликає формування лізофосфатів, підвищує судинну проникність, викликає виникнення шоків легень; ліпаза - гідролізує внутрішньоклітинні тригліцериди до жирних кислот та з'єднуючись з кальцієм, призводить до ліполітичного некрозу підшлункової залози, заочеревинної клітковини, брижі тонкої і товстої кишки, викликає локальний ацидоз, гіпокальціємію; та еластаза, що руйнує стінку судин та міжтканинні сполучнотканинні структури, що призводить до геморагічного некрозу. Останні роки роль універсального тригера стало відігравати зростання в цитоплазмі ацинарної клітини вмісту вільних іонів Ca^{2+} через припинення роботи АТФзалежного кальцієвого насоса, внаслідок дії загальновідомих етіологічних факторів. Подальша активація калікреїн-кінінової системи, цитокінів, симпатoadреналової системи призводить до порушення функції органів-мішеней та розвитку синдрому поліорганної недостатності [5].

Сучасні дослідження спрямовані на вивчення можливостей впливу на той чи інший молекулярний компонент в схемі розвитку гострого панкреатиту з

метою полегшення перебігу гострого панкреатиту, адже на даний час протоколи лікування гострого панкреатиту спрямовані здебільшого на достатню ресусцитацію та лікування синдрому поліорганної недостатності.

Теорія застосування інсуліну з метою відновлення функції кальцієвого насосу ацинарної клітини та вивільнення цитотоксичних іонів кальцію в позаклітинний простір може бути доволі перспективною у розумінні менеджменту гострого панкреатиту.

Згідно результатів експериментального дослідження Bruce, J. I. E. At al. у 2021 році, метою якого було визначити чи має інсулін захисний вплив на паренхіму підшлункової залози було визначено, що ендogenous інсулін безпосередньо захищає ацинарні клітини підшлункової залози від пошкодження під час двох механічно відмінних експериментальних моделей гострого панкреатиту (викликаного церулоплазмін та РОА/етанолом). Порушення секреції інсуліну (що відбувається у мишей з діабетом 1-го типу) та делеція інсулінових рецепторів в ацинарних клітинах підшлункової залози (що відбувається у мишей PACIRKO) призводить до погіршення перебігу панкреатиту. Крім того, це дослідження також надає перші докази того, що екзогенне введення інсуліну зменшує спричинене церулоплазміном підвищення амілази плазми і, таким чином, гостре ушкодження підшлункової залози [36]. Ці дані свідчать про те, що інфузія екзогенного інсуліну з жорстким контролем еуглікемії може зменшити раннє пошкодження підшлункової залози, пов'язане з гострим панкреатитом.

При гострому тяжкому панкреатиті існує ризик розвитку післяпанкреатичного вперше виявленого переддіабету (NOPAR), що було досліджено у роботі S. Bharmal at al. (2021) [31]. В цій роботі було виявлено, що підвищені рівні інсуліну та глюкагону при нормоглікемічному гострому панкреатиті можуть бути маркером ризику розвитку NOPAR.

Проте залишається питання, чи може бути низький рівень ендogenous інсуліну маркером некрозу паренхіми підшлункової залози.

На даний час наукових робіт щодо підтвердження захисного впливу ендогенного інсуліну на ацинарні клітини підшлункової залози та, особливо, вивчення патофізіологічних механізмів останнього мало, проте ідея застосування інсуліну як заходу лікування гострого панкреатиту на нашу думку є досить перспективною.

За результатами дослідження аутопсійних матеріалів у 2022 році було виявлено, що острівці Ленгерганца залишаються інтактними [19], що може бути доказом захисного впливу ендогенного інсуліну при гострому панкреатиті.

Патофізіологія гострого тяжкого панкреатиту все ще недостатньо вивчена. Клінічні спостереження свідчать, що гострий тяжкий панкреатит зазвичай починається з синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) (тобто "цитокінового шторму"), за яким слідує синдром капілярного витоку і, врешті-решт, віддалена дисфункція одного або декількох життєво важливих органів, включаючи нирки, легені або серце. Таким чином, безперервна рання імунна відповідь організму на пошкодження підшлункової залози є ключовим етапом у розвитку гострого тяжкого панкреатиту [98].

За даними міжнародного дослідження ведення гострого біліарного панкреатиту MANCTRA-1 [136], що залучало ретроспективний аналіз 5275 пацієнтів зі 150 лікувальних закладів протягом 2019-2020 роки було визначено клінічні предиктори тяжкості перебігу та смертності при гострому панкреатиті. Предикторами до госпіталізації у відділення інтенсивної терапії були: вищий рівень за шкалою qSOFA ($p < 0.001$; MD 0.625), BISAP ($p = 0.021$; СВ 0.644), за шкалою Глазго ($p < 0.001$; СВ 1.137), за шкалою Ranson ($p < 0.001$; СВ 1.145), та APACHE II ($p = 0.035$; СВ 2.247). Виходячи з даних, що стосуються поліорганної недостатності, найчастіше зустрічалась респіраторна недостатність ($p < 0.001$; ВШ 10.765), потім гемодинамічна недостатність ($p < 0.001$; ВШ 3.713) та ниркова недостатність ($p < 0.001$; ВШ 3.187). ЧСС при госпіталізації був вище ($p = 0.008$; СВ 6.374), в той час як рівень сатурації нижчий ($p < 0.001$; СВ 2.001). У пацієнтів відмічалось підвищення рівня

лейкоцитів ($p = 0.003$; СВ 1.874), С-реактивного білка ($p = 0.049$; СВ 34.423), лактат дегідрогенази ($p = 0.010$; СВ 252) та лактату ($p = 0.036$; СВ 0.610) [136].

Сучасні тенденції наукових досліджень спрямовані на застосування штучного інтелекту в ранньому прогнозуванні гострого тяжкого панкреатиту та панкреонекрозу. Зокрема Угорською групою панкреатологів було проведено проспективне когортне дослідження 2387 випадків гострого панкреатиту із 30 медичних установ у 13 країнах із застосуванням штучного інтелекту в прогнозуванні гострого некротичного панкреатиту [92].

У 2020 році було проведено систематичний огляд та метааналіз, що включило 181 дослідження з метою визначення ранніх лабораторних біомаркерів гострого тяжкого панкреатиту [163]. Було вивчено 17 біомаркерів та проаналізовано за допомогою HSROC та 8 біомаркерів за допомогою біваріантної моделі. За результатами аналізу було визначено: рівень інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) при госпіталізації є кращим у прогнозуванні середньотяжкого або тяжкого гострого панкреатиту порівняно із загальноновживаними маркерами, такими як сироватковий С-реактивний білок (СРБ) та APACHE-II. Двофакторний модельний аналіз показав, що сумарна чутливість (87%) і специфічність (88%) ІЛ-6 при пороговому рівні 50 нг/мл вища, ніж СРБ (поріг >150 мг/л) на 1-й день (53% і 82% відповідно) або на 2-й день (74% і 74% відповідно) і APACHE II (поріг 8 або вище) на 1-й день (72% і 77% відповідно) або на 2-й день (76% і 70% відповідно). Мета-регресія показала значно кращу прогностичну точність для всіх біомаркерів, окрім показника APACHE-II в 1-й день. Аналіз моделі HSROC ще більше підкреслює чудову прогностичну здатність ІЛ-6 щодо оцінки за шкалою APACHE II. Хоча крива HSROC для полімононуклеарної еластази знаходиться вище інших предикторів, мета-аналіз містив лише 5 досліджень з обмеженим розміром вибірки (483 пацієнти), а також невелике дослідження, яке показало низьку прогностичну точність [23]. Це було підтверджено біваріантним аналізом, який не показав вищої точності полімононуклеарної еластази при пороговому значенні 100 мг/л порівняно з іншими предикторами [163].

У 2025 році було проведено ретроспективний аналіз 137 пацієнтів з метою визначення ранніх предикторів тяжкого перебігу гострого панкреатиту. Визначено, що комбінація таких показників як: С-реактивний білок, нейтрофіл-лімфоцитарне співвідношення та тригліцеридно-глюкозний індекс є надійними незалежними предикторами гострого тяжкого панкреатиту ($AUC = 0.817 \pm 0.118$) $P > 0.05$ [175].

За даними дослідження Komara et al. 2020 року, що вивчало патофізіологічні процеси гострого панкреатиту, було розроблено модель судинного, інтестинального компартменту та компартменту «третього простору», за допомогою якої визначено показники, які можуть відігравати роль предикторів синдрому поліорганної недостатності у хворих на гострий панкреатит: гематокрит, сечовина, креатинін, альбумін, загальний білок та білок без урахування альбуміну [104]. Отримані дані свідчили про регульоване підвищення епітеліальної проникності у більшості пацієнтів з гострим панкреатитом та синдромом системної запальної відповіді, що, ймовірно, пов'язане з цитокіновим штормом. Драматична, прогресуюча і стійка втрата як альбуміну, так і рівня білку без урахування альбуміну з плазми крові у пацієнтів з синдромом поліорганної недостатності свідчить про поширену дисфункцію або втрату ендотеліальних клітин з нерегульованою поліорганною недостатністю. Ці дані узгоджуються з механістичною моделлю, в якій транссудація великих і малих білків та рідини в легені призводить до набряку легень і легеневої недостатності. Втрата внутрішньосудинних білків призводить до набряку тканин і транспозицією рідини у «третій простір», а також до гіповолемії і гемоконцентрації в ендоваскулярному просторі. Внутрішньосудинна гіповолемія призводить до системної гіпотензії з непропорційним ураженням вісцеральних органів, що, можливо, посилюється рефлекторною вазоконстрикцією мезентеріальних та/або ниркових артеріол або іншими механізмами [98].

Найшвидшим та найдоступнішим методом інструментальної діагностики залишається ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Проте

варто зазначити, що ця методика дослідження є досить суб'єктивною та залежить від якості апарату, підготовки пацієнта та кваліфікації лікаря ультразвукової діагностики. У хворих на гострий панкреатит одним із перших симптомів є парез кишківника, що є значною перепорою для візуалізації паренхіми підшлункової залози та оцінки її стану. Не дивлячись на це ультразвукова діагностика є незамінною для контролю перебігу захворювання, візуалізації гострих рідинних скупчень та інфільтрації парапанкреатичної клітковини, навігації при проведенні мініінвазивних втручань на різних етапах перебігу гострого панкреатиту.

Окрім звичайної ультрасонографії варто використовувати доплерографію, за допомогою якої можна оцінити кровотік у судинах портоспленомезентеріального басейну.

Ще однією важливою перевагою застосування ультрасонографії при маніфестації гострого панкреатиту є можливість підтвердити чи спростувати біліарний генез захворювання, а саме, наявність жовчнокам'яної хвороби, дилатацію холедоха та, в окремих випадках, холедохолітіаз. Раннє підтвердження біліарного генезу гострого панкреатиту, наявності холангіту та обструкції загальної жовчної протоки, грає визначну роль у лікувальній тактиці, адже згідно багатьох досліджень, в тому числі міжнародного протоколу лікування гострого панкреатиту від 2019 року, необхідним є виконання ендоскопічної папілосфінктеротомії у перші 24-72 год госпіталізації [104].

У багатопрофільних високотехнологічних лікувальних закладах наявна ендоскопічна ультрасонографія, що поєднує ендоскопічну та ультразвукову діагностику, даючи можливість прицільно та точно оцінити стан підшлункової залози та оточуючих тканин і органів гепатопанкреатодуоденальної зони, при цьому анулюючи фактори погіршеної візуалізації у разі виконання трансабдомінального ультразвукового обстеження. Проте, як зазначалось раніше, дана методика є дороговартісною та недоступною у більшості лікувальних закладів на території України.

Золотим стандартом діагностики та оцінки тяжкості гострого панкреатиту є комп'ютерна томографія. Можливість розрахувати індекс тяжкості гострого панкреатиту за допомогою шкали Balthazar грає значну роль у визначенні подальшої тактики лікування, а саме поширення некрозу паренхіми підшлункової залози та поширення парапанкреатичних рідинних колекторів. Проте, варто зазначити, що ця методика є недоступною для пацієнтів із тяжкою маніфестацією гострого панкреатиту, у пацієнтів, що перебувають на симпатоміметичній підтримці та у пацієнтів із поліорганною недостатністю, а саме із гострим ураженням нирок, адже введення йодвмісної контрастної речовини може погіршити стан пацієнта та функцію нирок. Тому виконання комп'ютерної томографії у ранній фазі гострого панкреатиту не рекомендовано.

Альтернативою комп'ютерній томографії є магніто-резонансна томографія, що показане у випадках, коли необхідно виключити резидуальний холедохолітіаз та визначити показання до проведення ендоскопічної папілосфінктеротомії.

Пункційні УЗ-контрольовані діагностичні методики також відіграють роль у діагностиці гострого панкреатиту, а саме визначення ферментної активності випітної рідини та гострих рідинних колекторів. Але враховуючи, що ця методика є інвазивною – вона супроводжується ризиком інфекційних ускладнень, тому рутинне її виконання залишається дискусійним.

Сучасна лікувальна тактика гострого панкреатиту розподіляється на 2 етапи, що спрямовані переважно на попередження і лікування ускладнень у різних фазах перебігу гострого панкреатиту.

Питання проведення ранньої ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії та ендоскопічної папілосфінктеротомії залишається дискусійним. Не зважаючи на те, що ця маніпуляція є важливою у лікуванні біліарної обструкції при біліарному панкреатиті, ця методика є інвазивною та супроводжується низкою тяжких ускладнень, таких як шлунково-кишкова кровотеча, перфорація стінки дванадцятипалої кишки, післяопераційний

панкреатит. Тому показання до проведення ендоскопічної папілосфінтеротомії є суворими та не виконується рутинно.

Згідно настанов Американської панкреатичної асоціації та Британського товариства гастроентерологів рання ЕРХПГ не показана пацієнтам з прогнозованим легким біліарним панкреатитом (рівень доказовості 1A); пацієнтам з панкреатитом, які мають супутній холангіт або стійку обструкцію жовчовивідних шляхів, слід виконувати ЕРХПГ (рівень доказовості 1B); супутня обструкція жовчовивідних шляхів є вірогідним показанням до виконання ранньої ЕРХПГ (рівень доказовості 1C); рання ЕРХПГ не дає жодних переваг пацієнтам з прогнозованим тяжким біліарним панкреатитом (рівень доказовості 1B). Холецистектомія у пацієнтів з легким перебігом гострого панкреатиту повинна виконуватися при госпіталізації і відкладатися у пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту, особливо при наявності рідинних колекторів, на термін більше 6 тижнів, але сфінктеротомія також може розглядатися як остаточний метод лікування лише у пацієнтів, які не підлягають холецистектомії [144].

Значну роль в перебігу гострого панкреатиту відіграє, в тому числі, підвищення внутрішньочеревного тиску та абдомінальний компартмент-синдром.

Роботи останнього десятиліття, присвячені вивченню гострого некротичного панкреатиту, зосереджують увагу на внутрішньочеревній гіпертензії (ВЧГ) як маркері існуючих та предикторі подальших ускладнень захворювання, що вимагають більш тривалої інтенсивної терапії, обумовлюють необхідність інтервенційного лікування та значно погіршують виживаність [104].

Прицільної уваги заслуговує контроль абдомінального перфузійного тиску (АПТ), який, доповнюючи виміряний внутрішньочеревний тиск показниками скомпроментованої при персистуючій поліорганній недостатності функції серцево-судинної системи, може інформативно відобразити ймовірність загрозливих ускладнень. АПТ розраховується за формулою:

АПТ=САТ-ВЧТ, де САТ, це середній артеріальний тиск, а ВЧТ – внутрішньочеревний тиск [117].

Основні спостереження підтвердили, що ВЧТ є частим наслідком гострого тяжкого панкреатиту, але практично відсутній при легкому перебігу захворювання. Поширені прояви ГП, такі як біль, здуття живота та паралітичний ілеус, сприяють підвищенню внутрішньочеревного тиску, а також втраті рідини в третьому просторі внаслідок агресивної замісної інфузійної терапії. Сильне підвищення ВЧТ може призвести до розвитку абдомінального компартмент-синдрому та поліорганної недостатності. Внутрішньочеревний тиск слід вимірювати у всіх випадках гострого тяжкого панкреатиту, який погіршується, незважаючи на адекватне лікування у відділеннях інтенсивної терапії [118].

В лікувальній тактиці гострого панкреатиту на сьогоднішній день на перший план виходить “step-up approach” (покроковий підхід), який передбачає мініінвазивний підхід, що включає наступні інтервенції: перкутанне дренивання під УЗ-контролем, ендолюмінальне дренивання обмежених рідинних скупчень та гострих некротичних колекторів, лапароскопічна некроектомія, ретроперитонеальна некроектомія, відеоасистований ретроперитонеальний дебріджмент, застосування ендосонографічної візуалізації для некроектомії та ендолюмінального дебріджменту [90], при чому час виконання некроектомії (ендолюмінальної, лапароскопічної, відеоасистованої чи відкритої) відповідає терміну 3-4 тижні.

Ще у 2010 році були вперше представлені дані PANTER trial – рандомізованого контрольованого мультицентрового дослідження, метою якого було порівняти мінімально інвазивні методики покрокового підходу з радикально некроектомією, та виявлено, що серйозні ускладнення або смерть виявлено у 31 з 45 пацієнтів після первинної відкритої некроектомії (69%) і у 17 з 43 пацієнтів після покрокового підходу (40%) (співвідношення ризиків при поетапному підході 0,57; 95% довірчий інтервал [ДІ] від 0,38 до 0,87; $p=0,006$).

Усі основні ускладнення мали тенденцію виникати частіше після первинної відкритої некректомії, ніж після покрокового підходу [164].

За даними метааналізу PRISMA, що включало 10 рандомізованих клінічних досліджень (дані представлені у таблиці 1.1) відтермінований хірургічний покроковий підхід є оптимальною стратегією лікування некротичного панкреатиту. Будь-які втручання слід відкласти принаймні на 4 тижні, якщо це можливо. Перевагу слід надавати поетапному підходу в лікуванні гострого некротичного панкреатиту [181].

Таблиця 1.1 [181]

Автор	Країна	Роки дослідження	Дизайн дослідження	Спостереження	Лікувальна тактика	Кількість пацієнтів	Вік (стандартне відхилення)	Стать (чоловіків), n(%)
Ke, L., 2021	Китай	2018–2019	Проспективне одноцентрове рандомізоване контрольоване дослідження	90 днів	РД ВД	15 15	38 ± 18 40 ± 16	11 (73.3) 9 (60)
Boxhoorn, L., 2021	Нідерланди	2015–2019	Проспективне багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження	3 місяці/ 6 місяців	РД ВД	55 49	60 ± 14 59 ± 11	32 (58) 32 (65)
Bang, J., 2019	США	2014–2017	Проспективне одноцентрове рандомізоване дослідження	6 тижнів/ 6 місяців	РВО РЕПП	32 34	52.9 ± 14.2 55.6 ± 14.2	21 (65.6) 22 (64.7)
van Brunschot, 2018	Нідерланди	2011–2015	Проспективне багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження	3 місяці/ 6 місяців	ВЕПП ВХПП	51 47	63 ± 14 60 ± 11	34 (67) 29 (62)
Bakker, 2012	Нідерланди	2008–2010	Проспективне, рандомізоване контрольоване сліпе клінічне дослідження	3 місяці/ 6 місяців	ВЕД ВВО	10 10	60 ± 22 60 ± 19	8 (80) 6 (60)
van Santvoort, 2010	Нідерланди	2005–2008	Проспективне багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження	3 місяці/ 6 місяців	ВВО ВХПП	45 43	57.4 ± 2.0 57.6 ± 2.1	33 (73) 31 (72)

Litvin A, 2010	Білорусь	2004–2008	Проспективне, багатоцентрове рандомізоване дослідження	НЗ	ВХПП РВО	37 35	НЗ НЗ	НЗ НЗ
Mier, J., 1997	Мексика	1999–1993	Проспективне, одноцентрове, рандомізоване дослідження	НЗ	РВО ВВО	25 11	42 ± 16 42 ± 12	15 (60) 7 (63.6)
Schröder, T, 1991	Фінляндія	1984–1988	Проспективне, одноцентрове, рандомізоване дослідження	НЗ	РВО РД	11 10	40.5 ± 7.5 35.7 ± 6.8	10 (90.9) 9 (90)
Kivilaakso, E, 1984	Фінляндія	1997–1982	Проспективне, одноцентрове, рандомізоване дослідження	НЗ	РВО РД	18 17	38.4 ± 10.2 39.7 ± 10	16 (88.9) 14 (82.4)

Примітка:

НЗ – не зазначено, ВД – відтерміноване дренивання, ВЕД – відтермінований ендоскопічний дебріджмент, ВЕПП – відтермінований ендоскопічний покрововий підхід, ВВО – відтермінована відкрита операція, ВХПП – відтермінований хірургічний покрововий підхід, РД – раннє дренивання, РЕПП – ранній ендоскопічний покрововий підхід, РВО – рання відкрита операція.

Дослідження G. Pavlek et al. у 2024 році повторно підтвердило ефективність покровового підходу в лікуванні гострого некротичного панкреатиту. За результатами дослідження було показано менші рівні смертності та екзокринної недостатності у пацієнтів, яким була виконана покровова стратегія лікування [134].

За результатами проспективного дослідження хірургічного лікування 402 пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом була доведена ефективність ендоскопічної сонографії як методики покровового підходу в хірургічному лікуванні гострого панкреатиту [90].

Проаналізувавши дані доступної літератури, можна зробити висновок, що на сьогоднішній день все ще залишаються відкритими багато питань щодо патофізіологічних механізмів гострого панкреатиту, прогнозування тяжкості

його перебігу, виникнення локальних та системних ускладнень, а також тактики лікування. Особливість гострого панкреатиту та науковий інтерес викликають саме складні патофізіологічні процеси, що залучають багато органів і систем. Класифікація гострого панкреатиту базується на об'ємі некрозу тканини підшлункової залози та заочеревинного простору та залежить від наявності ознак проміжної чи персистуючої поліорганної недостатності.

Питання залишається відкритим щодо ранньої діагностики тяжкості перебігу гострого панкреатиту, адже наявні прогностичні шкали мають свої недоліки: перевантаженість або недостатня чутливість, тому пошук нових діагностичних критеріїв з метою оптимізації тактики лікування залишаються актуальними.

На сьогоднішній день тактика консервативного менеджменту гострого панкреатиту є визначеною міжнародними протоколами та підкріплена рандомізованими дослідженнями. Основна мета консервативного лікування в I фазу гострого панкреатиту полягає в лікуванні ССЗВ та СПОН, що в свою чергу впливає на профілактику виникнення ускладнень гострого панкреатиту.

Оперативне лікування проходить значну трансформацію в бік покрокового підходу та широкого застосування мініінвазивних методик. Але вибір методики не є стандартизованим і залежить від індивідуальних характеристик пацієнта та розповсюдження некротичних змін підшлункової залози. Враховуючи різноманітність доступних оперативних методик лікування та особливостей консервативного менеджменту, допомога пацієнтам з гострим панкреатитом має надаватися у спеціалізованих центрах.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

2.1. Використані матеріали та складові виконання роботи

В основу роботи взято результати обстеження та лікування 95 пацієнтів на гострий панкреатит, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Київському міському відділі хірургії захворювань печінки, підшлункової залози та жовчних шляхів імені В. С. Земскова на базі КНП "Київської міської клінічної лікарні №10", що є клінічною базою кафедри загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, за період з 2021 по 2024 р.

Виконання роботи складалось із 5 основних етапів.

Першим етапом роботи було проведення ретроспективної оцінки результатів лікування хворих на гострий панкреатит середнього та тяжкого ступеню.

Другим етапом було проведення статистичного аналізу біохімічних показників пацієнтів на гострий панкреатит середнього і тяжкого ступеня перебігу захворювання

Третім етапом було проведення імуноферментного аналізу сироватки крові пацієнтів на визначення фібриноген-подібного протеїну 2

Четвертий етап полягав у визначенні маркерів прогнозування перебігу тяжкості гострого панкреатиту та можливого розвитку подальшого некрозу підшлункової залози

На **п'ятому етапі** було проаналізовано показники ендогенного інсуліну та з'ясовано значення останнього як маркеру перебігу захворювання.

Критерії включення:

- пацієнти з гострим панкреатитом з некротичним ураженням підшлункової залози та без нього
- відсутність у хворих загальних, медичних та соціальних протипоказань
- вік хворих старше 18 років

- згода пацієнта на участь у дослідженні та подальшому амбулаторному моніторингу.

Критерії не включення:

- пацієнти з перенесеним COVID-19 (тяжкий перебіг)
- пацієнти з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом в стадії загострення (наявність псевдокіст ПЗ, вірсунгоектазії та вірсунголітіазу)
- пацієнти з перенесеними оперативними втручаннями на підшлунковій залозі
- наявність онкологічної патології, цукрового діабету
- тривалий прийом пацієнтами високих доз антикоагулянтів та антиагрегантів до початку захворювання

Критерії виключення:

- відмова пацієнта від діагностики та лікування на будь-якому етапі дослідження
- смерть пацієнта, що не пов'язана з основним захворюванням
- пацієнти із гіпертригліцеридним гострим панкреатитом.

Етична частина роботи полягала у тому, що до початку проведення діагностичних та лікувальних заходів усім пацієнтам в доступній формі було роз'яснено мету та методи дослідження, можливі ускладнення, потенційні користь та ризик, можливі очікувані результати та переваги, пов'язані з участю в дослідженні. Хворим повідомляли, що під час хірургічного лікування будуть використані розроблені нами методики малоінвазивних оперативних втручань, що ґрунтуються на зменшенні хірургічної травми. Застосовані схеми лікування не збільшували ризик виникнення ускладнень. Перевагами участі в дослідженні було покращення ранніх та віддалених результатів лікування.

Усі розрахунки виконували за допомогою програм Microsoft Excel, SPSS 22.0 для Windows, використано статистичні пакети MedStat, EZR (R-STATISTICS). Описова статистика включала розрахунок середнього значення,

стандартного відхилення, медіани, довірчих інтервалів, відношення ризиків (BP), зниження абсолютного ризику (ZAP). Метод лінійної регресії з коефіцієнтом детермінації та обчисленням площі під ROC-кривою (AUC) використовували для визначення впливу різних чинників, які статистично значимо впливали на ризик випадку з оцінкою якості моделі. Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Для оцінки нормальності безперервних змінних використовувався тест Шапіро-Уїлка. Категоріальні дані подавалися у вигляді кількості (відсотків). Усі безперервні змінні були представлені у вигляді медіани (міжквартильного інтервалу [Q1-Q3]) та середнього квадратичного відхилення. Для порівняння безперервних змінних у двох групах було проведено U-критерій Манна-Уїтні. Двовимірну кореляцію аналізували за допомогою кореляційного тесту Спірмена. Для виявлення впливу рФПП2 та інших біохімічних показників (С-реактивний білок, Д-димер, ліпаза, фібриноген) та BISAP на ступінь тяжкості гострого панкреатиту була виконана логістична регресійна модель. Незалежний зв'язок визначався за значеннями відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ). Була побудована ROC-крива та обрані оптимальні граничні значення сироваткових рівнів рФПП2, а також отримані відповідні значення чутливості та специфічності. Статистично значущими вважали значення $p < 0,05$.

Для порівняння частот використовували Chi-квадрат Пірсона та точний критерій Фішера. Для порівняння безперервних змінних у двох групах було проведено U-критерій Манна-Уїтні та критерій Крускала-Уоліса. Для проведення апостеріорних порівнянь було обрано критерій Данна з поправкою Бонферроні, при порівнянні пропорцій застосовували z-критерій. Для визначення факторних ознак, які значимо впливали на ризик випадку використовували біномінальний та мультиномінальний логістичний регресійний аналіз. Статистично значущими вважали значення $p < 0,05$. Була побудована ROC-крива та обрані оптимальні граничні значення ендogenous

інсуліну, а також отримані відповідні значення чутливості та специфічності. Статистично значущими вважали значення $p < 0,05$.

2.2 Методи обстеження хворих

2.2.1 Загальні методи обстежень

Діагноз гострого панкреатиту та його етіологію встановлювали за наявності двох з наступних трьох ознак: клінічні (типовий біль в епігастральній ділянці), лабораторні (підвищення рівня ліпази крові >3 рази від верхньої межі норми) та інструментальні (типові для гострого панкреатиту зміни на ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини).

Встановлення етіології гострого панкреатиту в момент госпіталізації проводили шляхом детального збору персонального та сімейного анамнезу, фізикального обстеження, результатів лабораторних досліджень (білірубіну, трансаміназ, тригліцеридів) та візуалізації (ультразвукового дослідження органів черевної порожнини).

З'ясовували наступні деталі анамнезу для попереднього орієнтування в можливій етіології захворювання: наявність гострого панкреатиту або інших захворювань підшлункової залози в анамнезі, жовчнокам'яної хвороби, вживання алкоголю, медичних препаратів або наркотичних речовин, гіперліпідемії, травма, нещодавно виконані хірургічні втручання на підшлунковій залозі, ЕРХПГ та ЕПСТ.

Також з'ясовували сімейний анамнез на предмет перенесених захворювань підшлункової залози найближчими родичами пацієнта.

Додатково всім пацієнтам проводились:

1. Загальний розгорнутий аналіз крові.
2. Загальний аналіз сечі.
3. Рентгенографія грудної клітки – дозволяє встановити наявність реактивного плевриту, респіраторний дистрес синдром дорослих, ателектази легень, інфільтративні зміни.

4. Ультразвукове дослідження грудної порожнини за методикою BLUE-протоколу – дозволяє виявити наявність плевриту на ранніх етапах перебігу гострого панкреатиту.

5. Термометрія проводилась за стандартною методикою в аксиллярній ділянці (для розрахунків обирався максимальний показник впродовж доби).

6. Вимірювання внутрішньочеревного тиску.

Визначення тиску в сечовому міхурі є методикою вибору для діагностики синдрому внутрішньочеревної гіпертензії. Стінка сечового міхура служить пасивним провідником внутрішньочеревного тиску, якщо об'єм рідини в сечовому міхурі не перевищує 50-100 мл (при більших об'ємах на вимірювання впливає тонус м'язу). Пацієнт лежить на спині на рівній поверхні. В асептичних умовах катетер Фолея з роздутим балоном вводимо 50 мл фізіологічного розчину. Далі приєднуємо до катетера систему. За нульову відмітку приймаємо верхній край лобкового зчленування, перпендикулярно до якого вертикально розташовуємо систему. При зупинці стовпчика рідини вимірюємо останній лінійкою. Отриманий результат в міліметрах водного стовпчика ділимо на коефіцієнт 13,6 – отримуємо рівень ВЧТ в міліметрах ртутного стовпчика.

7. Вимірювання центрального венозного тиску.

Тиск крові в порожнистих венах у місці впадання в праве передсердя. ЦВТ відображає повернення крові до серця та його здатність проштовхувати кров в артеріальне русло.

На відміну від артеріального тиску, рівень ЦВТ зазвичай вказують не в міліметрах ртутного стовпчика, а в міліметрах водяного стовпчика. Нормальним вважається тиск в межах 60-120 мм вод. ст.

Для вимірювання ЦВТ необхідно мати центральний венозний доступ з катетером, довжина якого дозволяє розташовувати кінчик або у верхній порожнистій вені, або в правому передсерді. Після встановлення катетеру за допомогою звичайної техніки центрального венозного доступу слід провести рентгенографію грудної клітки, щоб підтвердити положення катетера.

Вимірювання ЦВТ полягає у методі прямої манометрії із застосуванням катетера Swan-Ganz. Потім пацієнта укладають в строго горизонтальному положенні без подушки. Сама маніпуляція складається з визначення нульового рівня відліку і безпосереднього вимірювання ЦВТ.

Не закриваючи зажим, систему внутрішньовенного введення від'єднують від флакона з розчином. Трубку системи, починаючи від підключичної катетера вкладають по грудній клітці пацієнта до середньої пахвовій лінії на рівні 2-3-го міжребер'я (проекція правого передсердя), вільний кінець трубки піднімають вертикально вгору, паралельно лінійці. Коли кров з підключичної катетера перестає надходити в трубку системи і встановлюється її горизонтальний рівень (межа між кров'ю і розчином), металевою лінійкою вимірюють висоту стовпа крові від середньої пахвовій лінії до горизонтального рівня.

Перераховані вище методи традиційного клінічного обстеження хворих дозволяли встановити наявність і характер патологічного процесу, оцінити загальний стан хворого, виявити наявність і важкість супутньої патології.

Для уточнення діагнозу, ступеня порушення функції внутрішніх органів і вирішення питання щодо подальшої діагностично-лікувальної тактики ми визначили, як спеціальні.

2.2.2 Спеціальні методи лабораторного обстеження

1. Біохімічні дослідження плазми крові

- амілази крові (норма 20-100 Од/л);
- ліпази крові методом кінетичної спектрофотометрії (норма 13-60 Од/д);
- гамма-глутамілтрансферази крові (норма чол. 8-61 Од/л, жін. 5-36 Од/л);
- лужної фосфатази крові (норма чол. 40-129 Од/л, жін. 35-105 Од/л);
- альбуміну колориметричним методом (норма 35-52 г/л);
- глюкози ортолуїдиновим методом (норма 3,3-5,5 ммоль/л);
- білірубіну за Іердашиком (норма: загальний 8,5-20,5 мкмоль/л, прямий до 7 мкмоль/л);
- сечовини UV кінетичним тестом (норма 3,8-8,3 ммоль/л)

- креатиніну (45-104 мкмоль/л)
- ПТІ (норма 80-100%)
- МНВ (норма 0,8-1,2)
- фібриногену (норма 2-4 г/л)
- Д-димеру (норма <0,5 нг/мл)
- С-реактивного білку (норма <5 мг/л)
- лактату (норма <2 ммоль/л)
- прокальцитоніну (норма <0,05 нг/мл)
- фібриноген-подібного протеїну 2 імуноферментним аналізом

Забір крові виконувався через 15-24 год після госпіталізації. При цьому проводилась оцінка отриманої сироватки на наявність ліпемії. Повторний забір виконувався через 48 год після госпіталізації. Визначення показника фібриногену виконувався на 3 добу захворювання.

Рівень біомаркера рФПП2 у пацієнтів з гострим панкреатитом визначали у плазмі методом твердофазного імуно-ферментного аналізу (ELISA) за допомогою тест-системи Human FGL-2 (Fibrinogen Like Protein 2) ELISA Kit (FineTest, Китай, Catalog No: EH3064). Сироватку відбирали в окрему пробірку «Епіндорф» за стандартним протоколом шляхом центрифугування. Матеріал заморожували при – 20°C та доставляли в НДІ експериментальної та клінічної медицини із холодowymi агентами під час транспортування. Імуноферментний аналіз проводили наступним чином.

У лунки мікропланшета додавали по 100 мкл стандартних зразків для побудови калібрувальної кривої та зразки сироватки пацієнтів, накривали плівкою та інкубували протягом 90 хв статично при 37°C у термошейкері для мікропланшетів PST-60HL-4 (Biosan, Латвія). Після цього аспірували рідину лунок та промивали двічі 350 мкл промивного буферного розчину без замочування. Для промивання використовували автоматичний планшетний промивач 3D-IW8 Inteliwasher (Biosan, Латвія). Додавали в лунки по 100 мкл антитіл, мічених біотином, накривали плівкою та інкубували протягом 60 хв статично при 37°C. Після цього етапу промивали планшет 3 рази за тих же

умов. Вносили по 100 мкл розчину антитіл, кон'югованих стрептавидіном, накривали плівкою та інкубували 30 хв при 37°C. Промивали планшет 5 разів, додавали по 90 мкл попередньо прогрітого при 37°C розчину субстрату та інкубували 20 хв у термостаті при 37°C. Реакцію зупиняли додаванням 50 мкл стоп-розчину та вимірювали оптичне поглинання при 450 нм за допомогою фотоелектричного імуноферментного аналізатору HiPo MPP-96, Biosan, Латвія.

- ендогенного інсуліну (норма 2-23 мкМО/мл)

2. Рівень амілази ексудату, отриманого під час виконання малоінвазивних сонографічних втручань (черевної порожнини, чепцевої сумки, заочеревинного простору, а також виділень з дренажів), визначали за Вольгемуттом (норма 16-128 Од).

3. Рівень діастази ексудату (черевної порожнини, чепцевої сумки, заочеревинного простору, а також виділень з дренажів), визначали методом спектрофотометрії (норма 25-125 Од/л)

4. Вимірювання інтраабдомінального середньокапілярного перфузійного тиску (ІСПТ).

Спосіб визначення ІСПТ включає визначення діастолічного (ДАТ) та пульсового (ПАТ) артеріального тиску, розрахунок середньоартеріального (САТ) тиску за формулою $САТ = ДАТ + 1/3 ПАТ$, визначення центрального венозного тиску (ЦВТ) гідростатичним способом через катетер в верхній порожнистій вені, розрахунок середньокапілярного тиску у судинах у мм рт. ст. за формулою $СПТ = 1/6 САТ + 5/6 ЦВТ$. Додатково вимірюють ВЧТ тиск через катетер Фолея у мм вод. ст., перераховують його у мм рт. ст. і визначають інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск (ІСПТ) за формулою: $ІСПТ = СПТ - ВЧТ$ [1].

2.2.3. Стратифікація перебігу гострого панкреатиту

Визначення клінічної форми перебігу гострого панкреатиту та його морфологічної форми проводили за міжнародною класифікацією гострого панкреатиту (оновлена класифікація гострого панкреатиту, Атланта 2012, Acute

Pancreatitis Classification Working Group) [26]. Прогнозування важкості гострого панкреатиту проводили за наявністю персистуючого чи транзиторного синдрому системної запальної відповіді. ССЗВ визначали за наступними критеріями: тахікардія >90 /хвилину, ректальна температура $<36,0^{\circ}\text{C}$ або $>38,0^{\circ}\text{C}$, лейкоцити $<4 \cdot 10^9/\text{л}$ або $>12 \cdot 10^9/\text{л}$, частота дихання >20 /хвилину або $\text{PCO}_2 <32$ мм рт. ст. Наявність персистуючого ССЗВ >48 годин пов'язана з синдромом поліорганної недостатності та корелює з показником летальності при гострому панкреатиті. Допоміжною системою оцінки стану важкості хворого в нашому дослідженні була приліжкова прогностична шкала тяжкості BISAP [172].

Таблиця 2.2.2

Шкала BISAP

Показник	0 балів	1 бал
Сечовина	$<4,16$ ммоль/л (25 мг/дл)	$>4,16$ ммоль/л (25 мг/дл)
Порушення психічного стану	відсутнє	присутнє
ССЗВ	відсутнє	присутнє
Вік	<60 років	>60 років
Плевральний випіт	відсутній	присутній

2.2.4 Інструментальні методи дослідження

1. УЗД органів черевної порожнини виконувалось апаратами Philips Austria HD11XE та ESAOT Caris plus всім хворим, у яких за даними клінічного обстеження виникла підозра на гострий панкреатит. При УЗД органів черевної порожнини оцінювали стан жовчних шляхів: визначали наявність конкрементів в жовчному міхурі і протоках, ознаки гострого холециститу (збільшення розмірів міхура, потовщення його стінки), діаметр загальної жовчної протоки.

З перерахованих вище даних абсолютною ознакою гострого панкреатиту вважали наявність рідини в сальниковій сумці, інші є відносними ознаками, оскільки можуть зустрічатися у хворих на хронічний панкреатит, а їх інтерпретація неможлива без оцінки даних попередніх досліджень. При оцінці розмірів підшлункової залози під час УЗД орієнтувались на наступні нормальні показники: голівка $23,4 \pm 4$ мм, тіло $19 \pm 2,2$ мм, хвіст $22,1 \pm 8,9$ мм.

При гострому набряковому панкреатиті на сонограмах підшлункова залоза збільшена в розмірах, має балоноподібну форму, контури її рівні, структура паренхіми – дифузно неоднорідна, ехогенність її знижена. При некротичному панкреатиті підшлункова залоза збільшена в розмірах, контури нерівні, нечіткі за рахунок інфільтрації парапанкреатичної клітковини, паренхіма дифузно неоднорідна з гіпоехогенними ділянками, розташованими дифузно, інколи в сполученні з гіперехогенними ділянками. При інфікованому гострому рідинному скупченні сальникової сумки сонографічно визначається гіпоехогенне вогнище з рівними контурами і неоднорідним вмістом. Псевдокіста лоцюється як анехогенне округле утворення з чітко окресленою капсулою без внутрішніх ехоструктур. Парапанкреатичний інфільтрат визначається у вигляді неоднорідного утворення підвищеної ехогенності без чітких контурів і границь, в епігастральній ділянці. Рідинні скупчення візуалізуються у вигляді гіпоехогенних утворень неправильної форми, з локалізацією в сальниковій сумці, заочеревинному просторі, черевній порожнині.

За наявності показань до малоінвазивних втручань застосовувалась методика дренивання рідинних скупчень за Сельдингером за допомогою пункційного адаптера. Точка для черезшкірного дренивання щоразу обиралась індивідуально, залежно від локалізації та розмірів рідинного скупчення, та взаєморозташування з оточуючими органами. Проведення пункційної голки виконувалось через передню черевну стінку, бокові поверхні живота, міжреберні проміжки. На першому етапі голка проводиться у зону-мішень під ультразвуковим контролем. Після чого перевіряється правильність

встановлення голки шляхом введення акустичного контрасту (повітря чи рідина) чи отримуванням шляхом аспірації очікуваного тканьового чи рідинного субстрату. На наступному етапі мандрен голки видаляється і в порожнину рідинного скупчення вводиться гнучкий металічний провідник, який кільцевидно складається в порожнині. Голка видаляється. Через провідник-струну вводяться пластикові дилататори із покроковим збільшенням діаметру від 8 до 18F. Під час цього формується канал для проведення постійного дренажа, який матиме більший діаметр, ніж останній дилататор на 1-2 розміри. Це необхідно для щільної obturaції сформованого каналу, що буде протидіяти підтіканню патологічного ексудату по зовнішнім стінкам дренажа. При необхідності встановлення дренажа діаметром до 8F, маніпуляція спрощується. По струні-провіднику поступальними обертальними рухами проводиться дренаж необхідного діаметру. Струна видаляється, і виконується повторна перевірка правильності встановлення дренажа. Така методика використовується при рідинних скупченнях, що розташовані на глибині 50-70 мм від пункційного приладу з УЗ-датчиком.

2. Фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС) виконувалась фіброгастродуоденоскопом Fuginon PS2-HS (Японія) за показаннями.

3. Фібродуоденоскопія та ЕРХПГ, та ЕПСТ виконувались з використанням дуоденоскопів Olympus TJF type 30 та Olympus JF type 100.

Показаннями до невідкладної ФЕГДС були ознаки гострого біліарного панкреатиту (болі в верхніх відділах живота, наявність конкрементів, «сладжа» в жовчному міхурі, дилатації загальної жовчної протоки, холецистектомія в анамнезі, підвищення рівня ліпази крові більш ніж у 3 рази), явища протокової гіпертензії (біліарної і панкреатичної), гіпербілірубінемія, гіпертрансаміназемія. При дослідженні враховували стан великого дуоденального сосочка (набряк, вибухання, гіперемія), наявність вклиненого конкремента, наявність чи відсутність жовчі в дванадцятипалій кишці. При виявленні показань діагностична ЕРХПГ доповнювалась ЕПСТ, холедохолітоекстракцією, ревізією

загальної жовчної протоки, при наявності гнійного холангіту процедура доповнювалась ендобіліарним стентуванням.

Підставами про аліментарну етіологію гострого панкреатиту під час ФЕГДС вважали наступні ознаки: локальна інфільтрація, контактна вразливість, набряк слизової оболонки медіального контуру низхідної частини дванадцятипалої кишки із стенозуванням її просвіту на 1/2-1/3, склоподібний набряк слизової оболонки дванадцятипалої кишки (прогностична ознака тяжкого перебігу гострого панкреатиту) [10]. При відсутності вищезазначених ознак виконувалась катетеризація протокової системи підшлункової залози та виявлялось підсилення рисунку бічних гілок протоки підшлункової залози, їх нерівномірна, вервицеподібна дилатація та вихід контрастної речовини за межі протокової системи (екстрадуктат) з дифузним або локальним забарвленням паренхіми підшлункової залози, що свідчили про початок деструктивного процесу паренхіми підшлункової залози [7].

4. Лапароскопія за допомогою лапароскопів Stryker, Neovo та Olympus застосовувалась з метою диференціальної діагностики гострого панкреатиту з іншими гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини. Діагноз гострого панкреатиту підтверджували наступні ознаки: наявність вогнищ стеатонекрозів на парієтальній та вісцеральній очеревині, сальнику, наявність ексудату в черевній порожнині з високою концентрацією амілази, скловидний набряк тканин клітковинних просторів, парапанкреатичної зони, великого і малого сальника, наявність запального інфільтрату в ділянці сальникової сумки. Додатковими ознаками були: гіперемія очеревини, дилатація петель тонкого кишечника з ознаками динамічної кишкової непрохідності. При верифікації діагнозу гострого панкреатиту виконувалась санація і дренирування черевної порожнини.

5. Спіральна комп'ютерна томографія виконувалась на рентгенівському комп'ютерному томографі «PHILIPS CT 128 зрізів» виробництва фірми «PHILIPS із додатковими функціями: Dose Right (система зниження променевого навантаження); IDose (система поглинання шуму зображення); OMAR (система

поглинання артефактів від металу); IMAR (система поглинання шуму зображення). Перед дослідженням виконували пероральне заповнення шлунка, дванадцятипалої кишки та проксимальних відділів тонкої кишки 600-800 мл води для забезпечення негативного контрастування. Цей методичний прийом важливий для визначення стану стінки шлунку та тонкої кишки, що особливо проявляється на фоні введення контрастної речовини, а також наступних реконструкцій зображень.

Стандартне сканування проводили в краніокаудальному напрямку з товщиною зрізу 5 мм і шагом реконструкції 4 мм. Потім, за допомогою автоматичного інжектора, з швидкістю 3,5 мл/с внутрішньовенно вводили контрастну речовину – “Омніпак” чи “Ультравіст” з концентрацією йоду 350 мг/мл з розрахунку 1 мл на 1 кг маси тіла хворого. Артеріопаренхіматозна фаза сканування виконувалася на 30-й секунді, портальна – на 65-й-75-й с. після початку ін’єкції контрасту, відстрочена – на 4-6-й хвилині. Наступна обробка даних СКТ містила обов’язкову побудову багатоплощинних (реконструкція зображень в інших, ніж аксіальна, площинах) і об’ємних (3D – тривимірних) реконструкцій на основі зображень, отриманих як в артеріальну, так і в портальну фазу (Рисунок 2.2.4.1, 2.2.4.2, 2.2.4.3, 2.2.4.4).



Рисунок 2.2.4.1 КТ-ознаки гострого некротизуючого панкреатиту з перипанкреатичними некротичними колекторами, КТ-індекс тяжкості (CTSI) = 6 балів (некроз в паренхімі залози до 30%, з >2 перипанкреатичними некротичними колекторами)

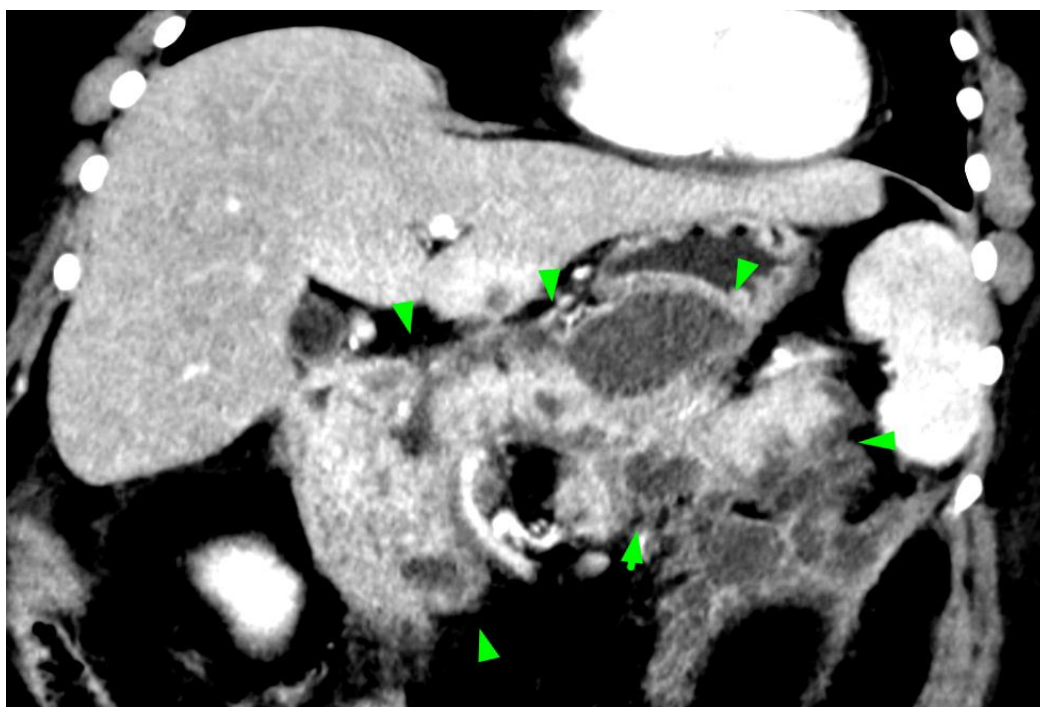


Рисунок 2.2.4.2 КТ-ознаки гострого некротизуючого панкреатиту з перипанкреатичними некротичними колекторами, КТ-індекс тяжкості (CTSI) =

8 балів (некроз в паренхімі залози 30-50%, з >2 перипанкреатичними некротичними колекторами).

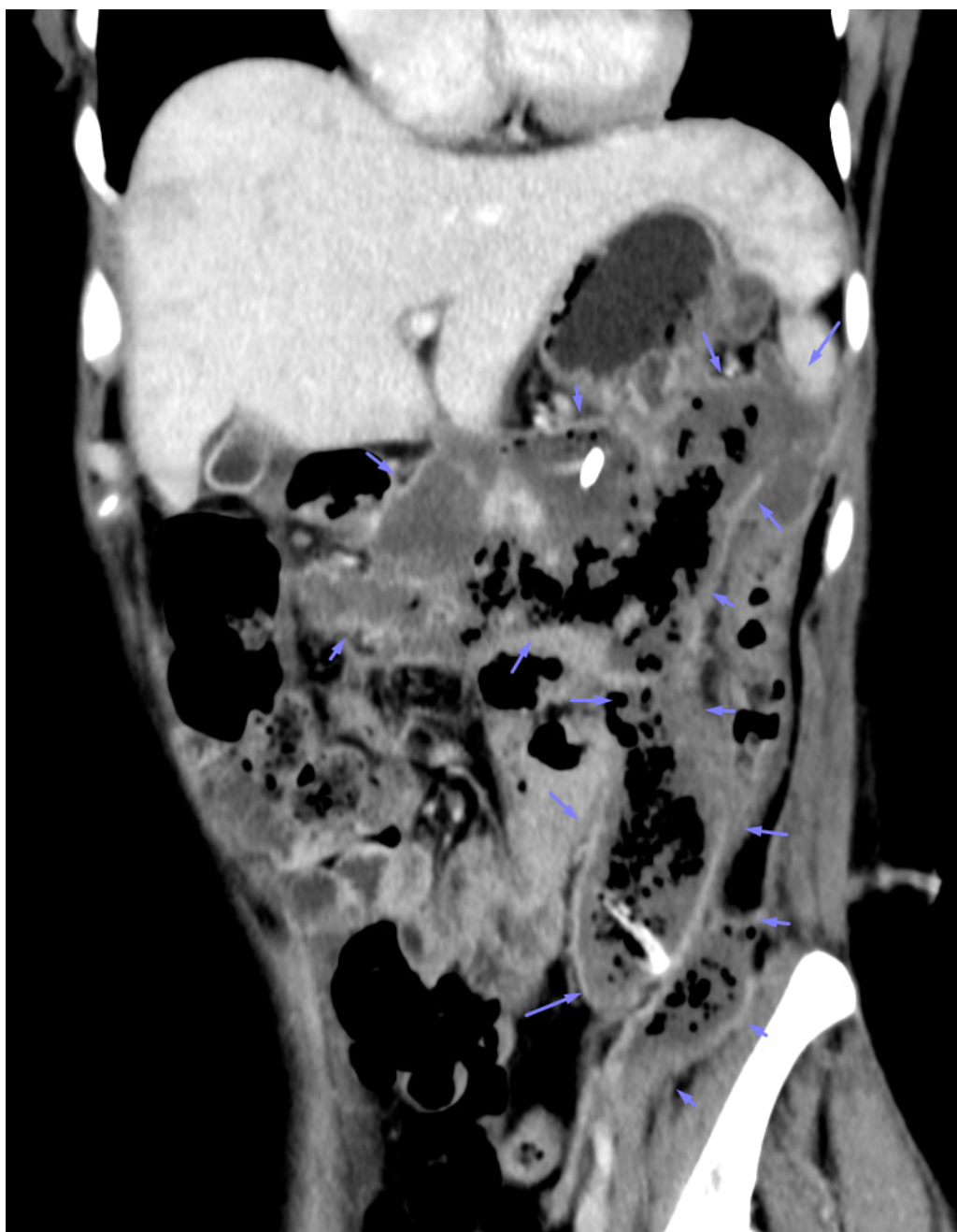


Рисунок 2.2.4.3 Стан в процесі лікування гострого деструктивного панкреатиту (>4 тижнів) з наявністю обмежених рідинних колекторів (WON). КТ-індекс тяжкості (CTSI) за Balthazar – 10E.

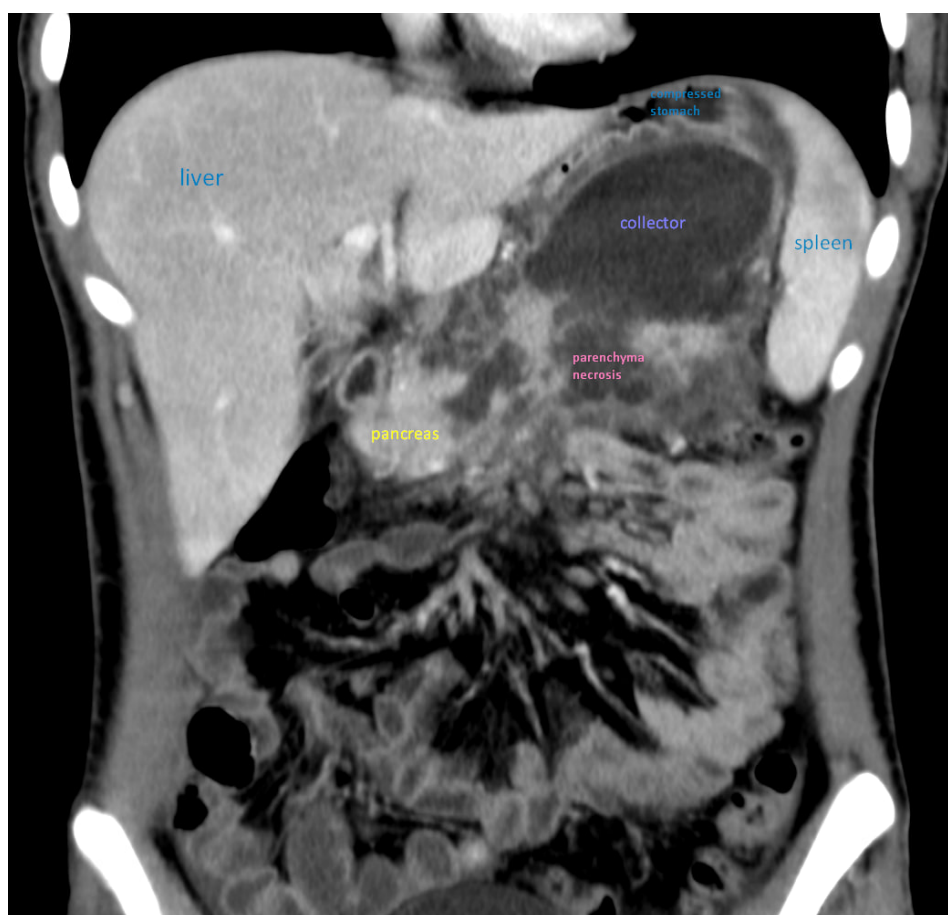


Рисунок 2.2.4.4 КТ-ознаки гострого некротизуючого панкреатиту з некротичним колектором. Індекс важкості CTSI = 7б. (Balthazar grade 3б. + панкреонекроз 30-50% 4б.)

У всіх пацієнтів, яким виконували СКТ застосовували модифіковану систему, відому як КТ-індекс важкості гострого панкреатиту (CTSI – computed tomography severity index E. Balthazar, 1990 р. [16] (див. табл. 2.2.3).

Таблиця 2.2.3

КТ-система оцінки важкості гострого панкреатиту

КТ-система розрахунків			Некроз ПЗ		КТ-індекс
Ступінь	Зміни	Бал	Некроз	Бал	
1	2	3	4	5	6
A	Нормальна ПЗ	0	-	-	-
B	Збільшення ПЗ	1	0%	0	1

Продовження таблиці 2.2.3

1	2	3	4	5	6
C	Запалення парапанкреатичної жирової клітковини	2	Менше 30%	2	4
D	Поодинокі парапанкреатичне рідинне скупчення	3	30-50%	4	7
E	Два і більше рідинних скупчення або газ в заочеревинній клітковині	4	Більше 50%	6	10

2.3 Загальна характеристика хворих, ретроспективного аналізу на першому етапі дослідження

На першому етапі дослідження було проведено ретроспективний аналіз результатів лікування хворих на гострий середньотяжкий та тяжкий панкреатит, оцінено ефективність ранньої діагностики, прогнозування перебігу та лікувальної тактики пацієнтів з метою виявлення чинників, що могли б покращити точність прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту та некротичних змін тканини підшлункової залози, заочеревинного простору.

Базуючись на отриманих даних, в подальшому було визначено фактори, які корелювали з тяжкістю перебігу захворювання.

В основу ретроспективного аналізу покладено аналіз клінічного матеріалу результатів лікування пацієнтів на гострий панкреатит, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Київському відділі хірургії печінки,

підшлункової залози та жовчних шляхів на базі КНП «Київської міської клінічної лікарні №10» за період з 2021 по 2023 роки.

В дослідження включено 80 пацієнтів на гострий середньотяжкий й та тяжкий панкреатит. Серед них 52 (65%) чоловіки та 28 (35%) жінки. Середній вік пацієнтів становив 49,6 ($\pm 13,8$) років. Індекс маси тіла (ІМТ) в середньому дорівнював 28 Q1-Q3(25,3-31,4) (див. табл. 2.3.1). У пацієнтів з гострим середньотяжким панкреатитом ІМТ складав 28,1 Q1-Q3 (24,4-33), а у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом – 28 Q1-Q3 (26-29,4), $p=0,78$.

Таблиця 2.3.1

Характеристика пацієнтів

Характеристика	Загальна кількість пацієнтів (n=80)
Вік, років	49,6 ($\pm 13,8$)
Чоловіки, n (%)	52 (65%)
Жінки, n (%)	28 (35%)
ІМТ, кг/см ²	28 (25,3-31,4)
Супутня патологія, n (%)	31

Середній вік пацієнтів чоловічої статі склав 42,5 Q1-Q3(37-54), жіночої 53 Q1-Q3(48-62), $p=0,12$; пацієнтів з гострим середньотяжким панкреатитом складав 49,9 ($\pm 14,3$), а з гострим тяжким панкреатитом – 49,1 ($\pm 13,0$), $p=0,62$.

За даними, представленими в таблиці 2.3.2, переважна кількість хворих була працездатного віку - 75% (25-59 років), що свідчить про соціально-економічне значення проблеми.

Таблиця 2.3.2

Розподіл хворих за віком

Вік Стать	до 30 абс (%)	30-39 абс (%)	40-49 абс (%)	50-59 абс (%)	60-69 абс (%)	>70 абс (%)	Всього	
							абс.	%
Чол	4 (5)	16 (20)	16 (20)	6 (7,5)	6 (7,5)	4 (5)	52	65
Жін	0 (0)	0 (0)	8 (10)	10 (12,5)	6 (7,5)	4 (5)	28	35

За етіологією гострий панкреатит в ретроспективній групі був у 32 пацієнтів (40%) - алкогольного, у 26 (32,5%) пацієнтів - біліарного генезу, аліментарного – у 16 (20%), післяопераційного – у 2 (2,5%), гіпертригліцеридний – 4 (5%). Розподіл хворих з гострим панкреатитом по етіології наведено на рис 2.3.1.

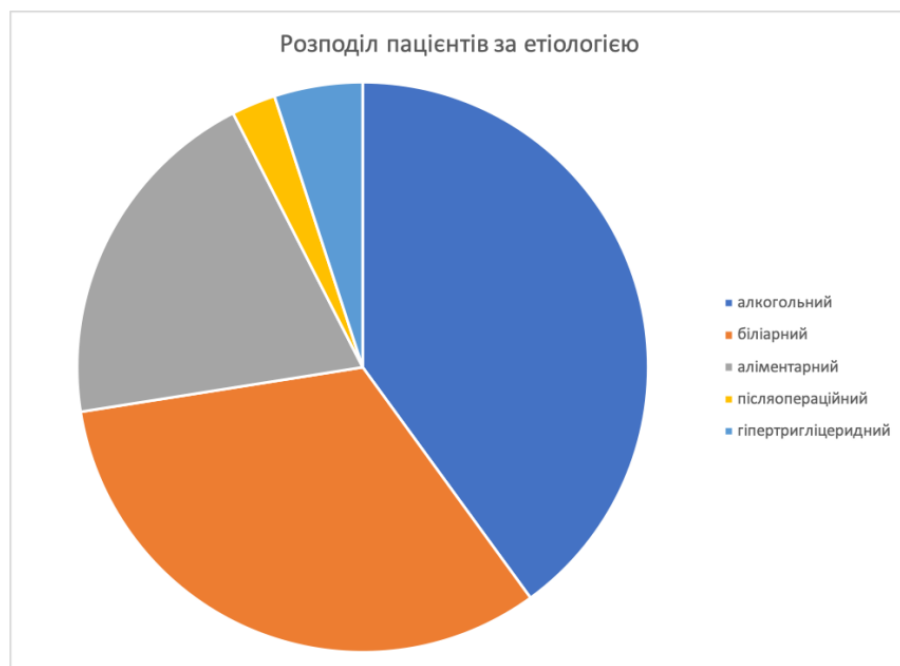


Рисунок 2.3.1 Розподіл пацієнтів за етіологією

32 (40%) пацієнта ретроспективної групи мали супутню патологію. Характеристика її наведена в таблиці 2.3.3.

Таблиця 2.3.3

Характеристика комобридних станів у пацієнтів із гострим панкреатитом

Супутні захворювання	Кількість пацієнтів (n=80)	
	N	%
Гіпертонічна хвороба	16	20
I стадія	5	6,25
II стадія	7	8,75
III стадія	4	5
Ішемічна хвороба серця	20	25
Серцева недостатність	12	15
I ступеня	9	11,25
II ступеня	3	3,75
Хронічний гастрит, гастродуоденіт	22	27,5
Жовчнокам'яна хвороба	14	17,5
Хронічний гепатит за даними УЗД органів черевної порожнини (підвищена ехогенність паренхіми печінки)	30	37,5
Хронічне обструктивне захворювання легень	3	3,75
Хронічний пієлонефрит	2	2,5

Термін від моменту початку захворювання до моменту госпіталізації варіював від 2 годин до 3 діб. Група пацієнтів з некротичним панкреатитом, що були госпіталізовані пізніше ніж на 3-тю добу захворювання та були переведені з інших лікарняних закладів для надання спеціалізованої допомоги не включена в ретроспективний аналіз.

При наявності клінічних ознак гострого панкреатиту, аналізуючи первинні дані УЗД органів черевної порожнини та плевральних порожнин діагноз гострого панкреатиту встановлювали за загальновідомими ультразвукографічними ознаками. У 9 хворих (11,25%), з панкреатогенними

рідинними скупченнями, візуалізувати підшлункову залозу не вдавалося, що пояснюється явищами метеоризму та динамічної кишкової непрохідності у пацієнтів з гострим панкреатитом. Контрольне УЗД виконувалось на 2 добу госпіталізації всім пацієнтам. У 82,5% пацієнтів з гострим середньотяжким та тяжким панкреатитом було виявлено рідинні скупчення черевної порожнини, сальникової сумки, заочеревинного простору та плевральних порожнин.

Середнє значення ВЧТ у пацієнтів з гострим середньотяжким панкреатитом відповідав 5 Q1-Q3(4-6), а у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом – 12,6 Q1-Q3 (11-14,2), $p < 0,001$.

Аналіз та динаміка біохімічних показників проводилась усім пацієнтам. Характеристика пацієнтів за результатами біохімічних аналізів представлена у таблиці 2.3.4.

Таблиця 2.3.4

Характеристика пацієнтів за біохімічним профілем

Показник	Група пацієнтів з гострим панкреатитом середньої тяжкості (МАР) (n=46)	Група пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом (SAP) (n=34)	P-value***
1	2	3	4
Стать (чол/жін)	32/14	20/14	
Альфа-амілаза	703 (231-1765,9)	1150 (901-1980)	0,21
Ліпаза	534,3 (312-1332,6)**	1360 (1012-2049)	0,004
Білірубін (1 доба)	16 (12-19,5)	16,9 (13-32,9)	0,7
Білірубін (3 доба)	10 (8,4-16,4)	14,4 (11-16,7)	0,16

Продовження таблиці 2.3.4

1	2	3	4
Аланін-амінотрансфераза (1 доба)	72 (21,1-145)	256 (230-437)	<0,001
Аланін-амінотрансфераза (3 доба)	43 (14,7-58)	152,6 (134,6-235)	<0,001
Аспартат-амінотрансфераза (1 доба)	99,7 (34-217,8)	81,8 (37,4-260)	0,78
Аспартат-амінотрансфераза (3 доба)	34 (25-54)	49,2 (30,3-60,1)	0,33
С-реактивний білок	79 (35-172,9)	205 (158,4-250)	<0,01
Глюкоза	6,9 (6,21-7,29)	7,6 (6,2-8,6)	0,19
Креатинін (1 доба)	86 (78-94)	134 (112-143)	0,003
Креатинін (3 доба)	70 (60-84)	137 (126-145)	<0,001
Сечовина (1 доба)	5,3 (4,1-7,5)	9,6 (7,9-11,2)	0,002
Сечовина (3 доба)	4,4 (3,9-5,5)	9,8 (8,5-13,5)	<0,001
Протромбіновий індекс	104 (99,5-113,8)	96,4 (87-103,2)	0,26
Фібриноген (1 доба)	4,4 (3,4-5,6)	3,89 (3,25-6)	0,78
Фібриноген (3 доба)	6,1 (3,8-8,3)	8,3 (4,3-12,3)	0,12
Міжнародне нормалізаційне відношення	0,97 ($\pm 0,12$)*	1,09 ($\pm 0,14$)	0,02****
Гемоглобін	148,3 ($\pm 18,3$)	159,8 ($\pm 16,3$)	0,1
Лейкоцити	11,6 (10,4-13,5)	11,5 (9,2-15,8)	1,0
Тромбоцити	210 ($\pm 51,7$)	189,6 ($\pm 85,2$)	0,19

Примітка:

* – середнє квадратичне відхилення

** – Q1-Q3

*** – p-value – Т-критерій Вілкоксона

**** – критерій Ст'юдента

Серед пацієнтів ретроспективної групи дренування гострих рідинних скупчень було проведено у 64 (80%). Дренування виконувалось в середньому на 5,65 добу (мінімум 1 доба, максимум 20 доба). Характеристика пацієнтів за видом дренування наведена у таблиці 2.3.5.

Таблиця 2.3.5

Характеристика пацієнтів за видом дренування

Дренування	Кількість пацієнтів	% від загальної кількості (n=80)
Малий таз	19	23,75
Малий таз, заочеревинний простір	14	17,5
Малий таз, сальникова сумка	10	12,5
Малий таз, сальникова сумка, заочеревинний простір	8	10
Сальникова сумка	5	6,25
Заочеревинний простір	8	10

КТ ОЧП виконувалась пацієнтам в середньому на 23 день захворювання. CTSI в середньому склав 7,06 балів.

За ретроспективною оцінкою даних пацієнтів з гострим середньотяжким та тяжким панкреатитом у всіх було діагностовано некроз тканини підшлункової залози та/або перипанкреатичної. Серед них 4 (5%) пацієнти з тотальним трансмуральним некрозом, 61 (76,25%) з поверхневими субтотальними та тотальними формами некрозу та 15 (18,75%) з вогнищевими формами некрозу.

Оперативне лікування в об'ємі панкреатнекрсеквестрэктомія була проведена у 50 пацієнтів (62,5%). Характеристика пацієнтів за об'ємом втручання наведена в таблиці 2.3.6

Таблиця 2.3.6

Характеристика пацієнтів за об'ємом втручання

Об'єм втручання	Кількість пацієнтів	% від загальної кількості (n=80)
Панкреатнекрсеквестректомія. Розкриття, санація та дренування сальникової сумки	4	5
Панкреатнекрсеквестректомія. Розкриття, санація та дренування сальникової сумки та заочеревинного простору	21	26,25
Ретроперитонеальна панкреатнекрсеквестректомія	8	10
Ендоскопічна панкреатнекрсеквестректомія	5	6,25
Лапароскопічна панкреатнекрсеквестректомія	12	15

За результатами проведеного аналізу було виявлено, що показники: ліпаза ($p=0,004$), АЛТ на 3 добу захворювання ($p<0,001$), креатинін на 3 добу захворювання ($p<0,001$), сечовина на 3 добу захворювання ($p<0,001$) та С-реактивний білок ($p<0,01$) статистично достовірно відрізнялися у пацієнтів із гострим середньотяжким та тяжким панкреатитом, але не давали змогу прогнозувати тяжкість перебігу гострого панкреатиту та можливі некротичні зміни тканин підшлункової залози в I фазу захворювання.

2.4 Загальна характеристика пацієнтів, які увійшли у дослідження

Вибірка включала 95 пацієнтів, серед них 54 (56,8%) чоловіки та 41 (43,2%) жінки. Середній вік пацієнтів становив 43 (36-62 Q1-Q3) років. Індекс

маси тіла (ІМТ) в середньому дорівнював 28,7 ($\pm 3,971$) (див. табл. 2.4.1). Супутня патологія була діагностована у 31 (32,6%) пацієнта (див. табл. 2.4.2).

Таблиця 2.4.1

Характеристика пацієнтів

Характеристика	Загальна кількість пацієнтів (n=95)
Вік, років	43 (36-62)*
Чоловіки, n (%)	54 (56,8)
Жінки, n (%)	41 (43,2)
ІМТ, кг/м ²	28,7 ($\pm 3,971$)**
Супутня патологія, n (%)	31 (32,6)

Примітка: *- медіана, Q1-Q3

** - середнє квадратичне відхилення

Таблиця 2.4.2

Характеристика комобридних станів у пацієнтів із гострим панкреатитом

Супутні захворювання	Кількість пацієнтів (n=95)	
	n	%
1	2	3
Гіпертонічна хвороба	18	18,9
І стадія	6	6,3
II стадія	8	8,4
III стадія	4	4,2
Ішемічна хвороба серця	20	21,1
Серцева недостатність	12	12,6
І ступеня	9	9,5
II ступеня	3	3,2
Хронічний гастрит, гастродуоденіт	25	26,3
Жовчнокам'яна хвороба	13	13,7
Хронічний гепатит за даними УЗД органів черевної порожнини (підвищена ехогенність)	28	29,5

паренхіми печінки)		
Хронічне обструктивне захворювання легень	3	3,2
Хронічний пієлонефрит	2	2,1

Всі пацієнти з гострим тяжким панкреатитом аліментарної етіології в комплексі лікування отримували антикоагулянтну терапію в стандартному дозуванні з 2-ої доби госпіталізації. Пацієнти, які потребували ендоскопічної папілосфінктеротомії почали отримувати антикоагулянтну терапію через 12 год після ендоскопічного втручання та ліквідації біліарної гіпертензії.

Середній ступінь тяжкості захворювання встановлено у 41 (43,2%) пацієнтів, гострого тяжкого панкреатиту – у 40 (42,1%) пацієнтів. Характеристика пацієнтів представлена у (таблиці 2.3.3, 2.3.4). Для визначення ступеня тяжкості панкреатиту використовувалась Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis 2012 [26]. Наявність некрозу тканини підшлункової залози оцінювали за результатами комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням (CTSI Baltazar) [172], інтраопераційно та за результатами аутопсії. Для оцінки інтраопераційних та аутопсійних матеріалів використовувалась клініко-морфологічна класифікація гострого тяжкого панкреатиту [54, 99].

Було проаналізовано 95 пацієнтів з гострим панкреатитом. Загальна характеристика наведена у таблиці 2.4.3.

Таблиця 2.4.3

Загальна характеристика показників пацієнтів з гострим панкреатитом

Показник	Група пацієнтів, Ме (Q _I -Q _{III})					
	A (n=14) легкий	B (n =41) середній	p	A (n =14) легкий	C (n =40) тяжкий	p
1	2	3	4	5	6	7
Вік	34 (31-37)	44,5 (38-58)**	<0,01	34 (31-37)	53 (43-72)	<0,01
Стать (чол/жін)	8/6	22/19		8/6	24/16	

Продовження таблиці 2.4.3

1	2	3	4	5	6	7
ІМТ (кг/м ²)	30,29 (±1,73)	27,83 (±4,752)	0,157	30,29 (±1,73)	28,83 (±3,708)	0,157
Внутрішньочеревний тиск (мм вод. ст.)	4 (3-4)	5,3 (4,6-6,1)	<0,05	4 (3-4)	10,75 (8,8-11,8)	<0,01
Альфа-амілаза	189,5 (178-205)	1449,5 (728-2137)	<0,01	189,5 (178-205)	1676,5 (940-2503)	<0,01
Ліпаза	206,1 (±25,7)	1502 (±979,8)	<0,01	206,1 (±25,7)	1753 (±1040)	<0,01
Білірубін	15,2 (13,6-16,3)	20,1 (15,1-28,7)	0,079	15,2 (13,6-16,3)	26,65 (15-52,8)	0,079
Аланін-амінотрансфераза	33 (29-35)	84,35 (34,9-263,9)	<0,01	33 (29-35)	105,3 (73,9-327)	<0,01
Аспартат-амінотрансфераза	29 (28-31)	134,5 (53,2-324,8)	<0,01	29 (28-31)	180,35 (67-348,2)	<0,01
С-реактивний білок	27,5 (19-34)	105 (37,78-150)	<0,05	27,5 (19-34)	250 (205-303,33)	<0,01
Гама-глютамін-транспептидаза	44,5 (30-58)	65,5 (30-110)	>0,05	44,5 (30-58)	182 (120-494)	<0,01
Лужна фосфатаза	57,5 (50-70)	88,5 (57-100)	<0,05	57,5 (50-70)	133 (106-180)	<0,01
Глюкоза	6,51 (6,11-6,9)	6,97 (6,41-7,7)	0,341	6,51 (6,11-6,9)	6,62 (5,86-9,72)	0,341
Креатинін	76,5 (73-85)	84 (75-95)	>0,05	76,5 (73-85)	101 (92-131)	<0,01
Сечовина	5,25 (3,9-6,6)	5,9 (4,5-7,9)	>0,05	5,25 (3,9-6,6)	7,45 (6,3-10,5)	<0,01

Продовження таблиці 2.4.3

1	2	3	4	5	6	7
Протромбіновий індекс	99,1 (90-105)	96,4 (90-109,2)	0,359	99,1 (90-105)	92,2 (85,6-101,9)	0,359
Д-димер	0,4 (0,3-0,4)	0,5 (0,4-1)	>0,05	0,4 (0,3-0,4)	4 (2,88-5)	<0,01
Гемоглобін	146,6 ($\pm 17,01$)	148,4 ($\pm 16,06$)	0,074	146,6 ($\pm 17,01$)	157,9 ($\pm 21,27$)	0,074
Лейкоцити	10,5 (9,1-12)	11,95 (10,2-14,4)	0,053	10,5 (9,1-12)	13,5 (9,4-16,8)	0,053
Тромбоцити	210,5 (165-237)	189 (141-237)	0,401	210,5 (165-237)	167,5 (138-212)	0,401

Примітка:

* Множинні порівняння – критерій Крускала-Уолліса з урахуванням поправки Данна

** Медіана (Q1-Q3)

Групи середньотяжкого та тяжкого панкреатиту статистично достовірно відрізнялися за рівнями таких показників як: Д-димер (Рисунок 2.4.1), С-реактивний білок (Рисунок 2.4.2), білірубін (Рисунок 2.4.3), гама-глутамінтранспептидаза (Рисунок 2.4.4), лужна фосфатаза (Рисунок 2.4.5), креатинін (Рисунок 2.4.6), сечовина (Рисунок 2.4.7), фібриноген (Рисунок 2.4.8), внутрішньочеревний тиск (Рисунок 2.4.9), фібриноген-подібний протеїн 2 (Рисунок 2.4.10), ендогенний інсулін (Рисунок 2.4.11) (див. табл. 2.4.4).

Таблиця 2.4.4

Загальна характеристика показників пацієнтів з гострим панкреатитом у
групах дослідження

Показник	Група пацієнтів з гострим середньотяжким панкреатитом (без панкреонекрозу) (MAP) (n=41)	Група пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом (з панкреонекрозом) (SAP) (n=40)	P-value
1	2	3	4
Вік	44,5 (38-58)*	53 (43-72)	0,156
Стать (чол/жін)	16/15	19/11	
ІМТ (кг/м ²)	27,83 (±4,752)	28,83 (±3,708)	0,335
Внутрішньочеревний тиск (мм вод. ст.)	5,3 (4,6-6,1)	10,75 (8,8-11,8)	<0,001
Альфа-амілаза	1449,5 (728-2137)	1676,5 (940-2503)	0,405
Ліпаза	1502 (±979,8)	1753 (±1040)	0,36
Білірубін	20,1 (15,1-28,7)	26,65 (15-52,8)	0,041
Аланін- амінотрансфераза	84,35 (34,9-263,9)	105,3 (73,9-327)	0,349
Аспартат- амінотрансфераза	134,5 (53,2-324,8)	180,35 (67-348,2)	0,658
С-реактивний білок	105 (37,78-150)	250 (205-303,33)	<0,001
Гама-глутамін- транспептидаза	65,5 (30-110)	182 (120-494)	0,018
Лужна фосфатаза	88,5 (57-100)	133 (106-180)	0,018
Глюкоза	6,97 (6,41-7,7)	6,62 (5,86-9,72)	0,371
Креатинін	84 (75-95)	101 (92-131)	0,006
Сечовина	5,9 (4,5-7,9)	7,45 (6,3-10,5)	0,022
Протромбіновий індекс	96,4 (90-109,2)	92,2 (85,6-101,9)	0,393
Фібриноген	5,63 (4,5-7)	7,14 (6-12)	0,015

Продовження таблиці 2.4.4

1	2	3	4
Міжнародне нормалізаційне відношення	1,016 ($\pm 0,136$)	1,05 ($\pm 0,1659$)	0,36
Д-димер	0,5 (0,4-1)	4 (2,88-5)	<0,001
Гемоглобін	148,4 ($\pm 16,06$)	157,9 ($\pm 21,27$)	0,084
Лейкоцити	11,95 (10,2-14,4)	13,5 (9,4-16,8)	0,109
Тромбоцити	189 (141-237)	167,5 (138-212)	0,334
Фібриноген-подібний протеїн 2	40 (30-60)	295 (230-340)	<0,001

Примітка:

* - медіана (Q1-Q3)

**- порівняння двох груп виконана з урахуванням критерію Вілкоксона.

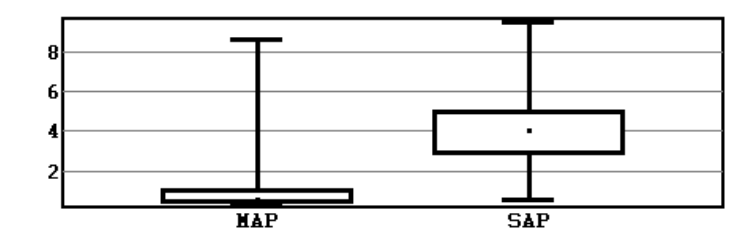


Рисунок 2.4.1 Точкова та інтервальна оцінка показника Д-димер

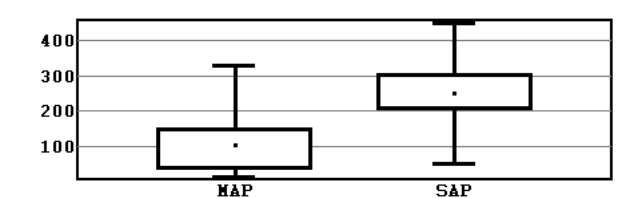


Рисунок 2.4.2 Точкова та інтервальна оцінка показника С-реактивний білок

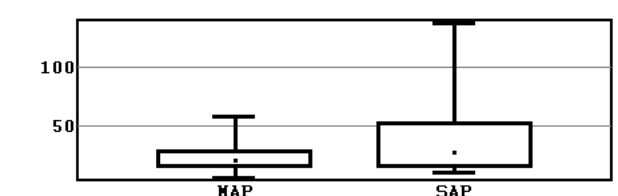


Рисунок 2.4.3 Точкова та інтервальна оцінка показника білірубін

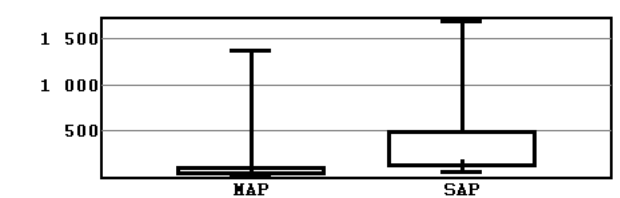


Рисунок 2.4.4 Точкова та інтервальна оцінка показника ГГТ

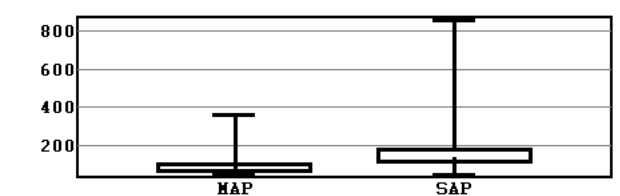


Рисунок 2.4.5 Точкова та інтервальна оцінка показника лужна фосфатаза

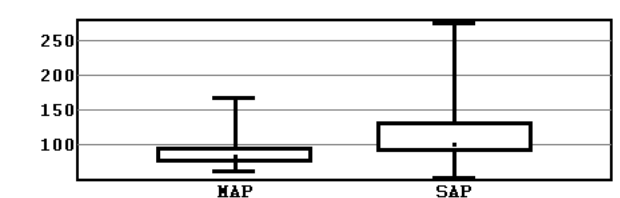


Рисунок 2.4.6 Точкова та інтервальна оцінка показника креатинін

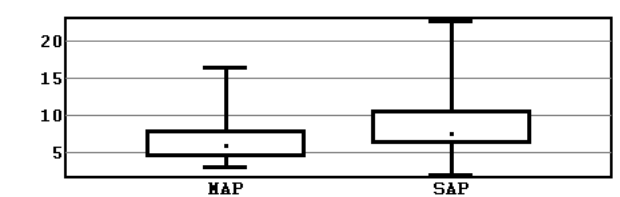


Рисунок 2.4.6 Точкова та інтервальна оцінка показника сечовина

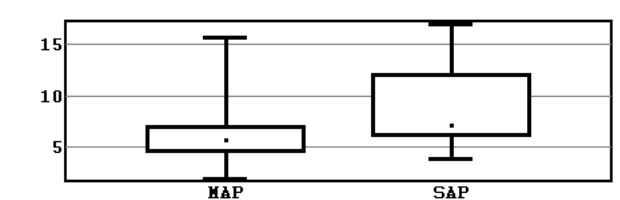


Рисунок 2.4.7 Точкова та інтервальна оцінка показника фібриноген

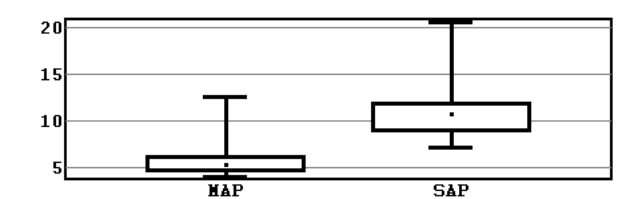


Рисунок 2.4.8 Точкова та інтервальна оцінка показника внутрішньочеревний тиск

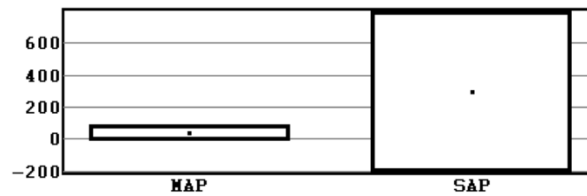


Рисунок 2.4.9 Точкова та інтервальна оцінка показника фібриноген-подібний протеїн 2

Серед описаних пацієнтів в групах дослідження було додатково виконано аналіз на ендогенний інсулін у 51 пацієнта.

Вік пацієнтів, що увійшли у дослідження варіював від 19 до 80 років (в середньому 45,0 (34,0; 56,0)). Мінімальний термін перебування в стаціонарі 3 ліжко-дні, максимальний – 131 ліжко-день.

В даній когорті пацієнтів превалювали хворі з гострим некротичним панкреатитом ($p=0,002$). При чому статистично значимої різниці об'єму некротичного ураження паренхіми підшлункової залози не виявлено $p=0,97$.

Серед пацієнтів з гострим панкреатитом частіше діагностували тяжкий ступінь захворювання ($p=0,001$).

На момент госпіталізації всім пацієнтам проведено визначення рівня ендогенного інсуліну, який становив в середньому 4,3 мкМО/мл (2,0; 8,0). Мінімальне значення дорівнювало 1,07 мкМО/мл, максимальне значення – 15 мкМО/мл.

Узагальнена характеристика пацієнтів, включених у дослідження, та особливостей основного захворювання наведена в таблиці 2.4.5.

Таблиця 2.4.5.

Узагальнена характеристика пацієнтів (n=51) та основного захворювання

Характеристика	Значення
Вік, років*	45,0 (34,0; 56,0)
Ліжко-днів*	38,0 (20,0; 65,0)
Значення інсуліну (мкМО/мл)*	4,3 (2,0; 8,0)
Некроз ПЗ, n (%):	
Некроз ПЗ «+»	37 (72,5%)
Некроз ПЗ «-»	14 (27,5%)
% ураження паренхіми**, n (%):	
До 30%	12(23,5%)
30-50%	12 (23,5%)
Більше 50 %	13 (25,4%)
Ступінь тяжкості панкреатиту***, n (%):	
Легкий	14 (27,5%)
Середньотяжкий та тяжкий	37 (72,5%)

Примітка: * - середні значення у вигляді Me (Q1;Q3)

** - відповідно до класифікації CTSI, у пацієнтів з панкреонекрозом (n=37)

*** - відповідно до класифікації Revised Atlanta Classification (2012)

Статистично значимої різниці між пацієнтами з наявністю та відсутністю некрозу тканини підшлункової залози за віком не виявлено ($p=0,295$).

Встановлено, що у пацієнтів з некротичним панкреатитом тривалість перебування в стаціонарі була статистично значимо більшою, порівняно із пацієнтами без некротичних змін ПЗ($p<0,001$).

При порівнянні середніх значень ендogenousного інсуліну виявлено, що у пацієнтів з некротичними змінами ПЗ медіана даного лабораторного показника була статистично значимо нижчою ніж у пацієнтів без некрозу ($p<0,001$). При чому при наявності некрозу ПЗ визначений рівень ендogenousного інсуліну не

перевищував 9 мкМО/мл і у 7 (13,7%) пацієнтів - інсулін був нижче референтних значень.

У групі пацієнтів з легким перебігом гострого панкреатиту рівень ендogenousного інсуліну не був нижче 5 мкМО/мл, що відповідає референтним значенням. Дані представлені у таблиці 2.4.6

Таблиця 2.4.6

Результати порівняння пацієнтів з гострим панкреатитом в залежності від наявності панкреонекрозу

Показник	Гострий середьотяжкий та тяжкий панкреатит n=37	Гострий легкий панкреатит n=14	p-value
1	2	3	4
Характеристика пацієнтів та основного захворювання			
Вік	48,0 (36,5;60,0)	41,5 (34,0;49,8)	0,295
Ліжко-день	56,0 (28,5;7)	13,0 (7,3;26,3)	<0,001
Ступінь тяжкості, n (%): Середній Тяжкий	0 (0) 37 (100)	14 (100) 0 (0)	<0,001
Ступінь ураження, n (%): 0% До 30% 30-50% Більше 50%	0 (0) 12 (32,4) 12 (32,4) 13 (35,1)	14 (100) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	-

Продовження таблиці 2.4.6

1	2	3	4
Характеристика рівня ендogenous інсуліну			
Інсулін (мкМО/мл)	2,8 (1,61;5,0)	9,7 (7,2;12,3)	<0,001
Рівень інсуліну n (%):			
До 2 (мкМО/мл)	10 (27,0)	0 (0)	<0,001
2-5 (мкМО/мл)	18 (48,6)	0 (0)	
5-9 (мкМО/мл)	9 (24,3)	6 (42,9)	
Більше 9 (мкМО/мл)	0 (0)	8 (57,1)	
Інсулін нижче норми n (%):	7 (18,9)	0 (0)	0,169
Інсулін в межах норми n (%):	30 (81,1)	14 (100)	

Примітка:

Для порівняння середніх значень використовували критерій U-Манна-Уїтні.

Для порівняння частот використовували Chi-квадрат Пірсона та точний критерій Фішера. Статистично значима різниця при $p < 0,05$.

При госпіталізації середні значення ендogenous інсуліну були статистично значимо вищими у пацієнтів з гострим легким панкреатитом порівняно з пацієнтами з гострим тяжким та середньотяжким панкреатитом ($p < 0,001$, критерій Манна-Уїтні) (Рисунок 2.4.11).

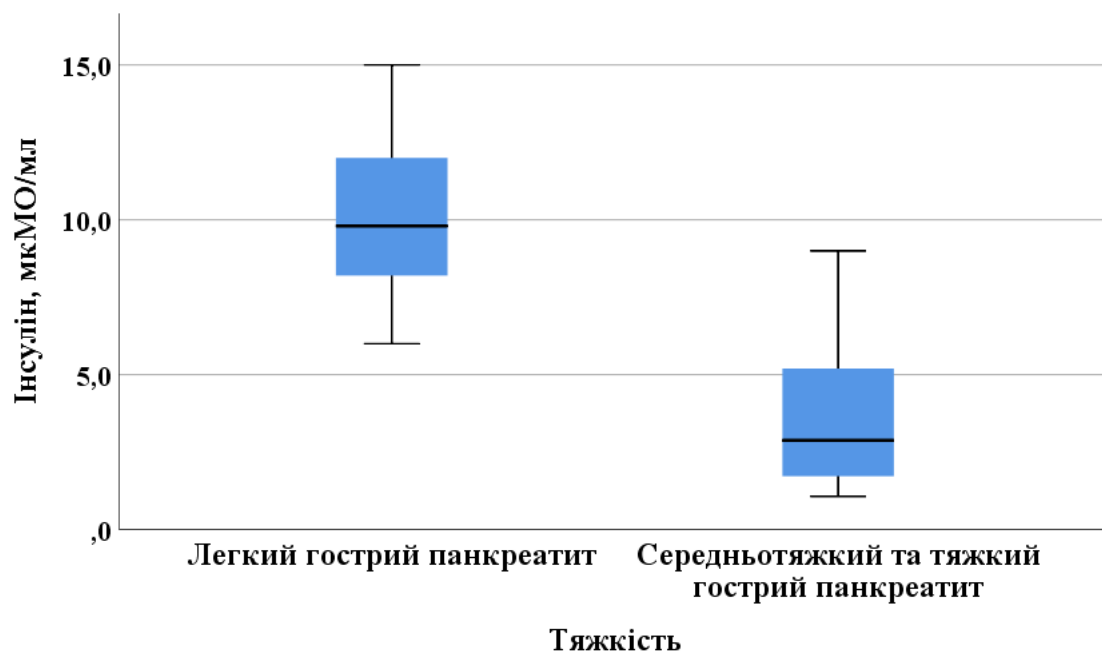


Рисунок 2.4.11 Рівень ендogenousного інсуліну в залежності від ступеня тяжкості гострого панкреатиту

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ПОТЕНЦІЙНИХ МАРКЕРІВ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА НЕКРОЗУ ПАРЕНХІМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

3.1. Визначення факторів ризику розвитку некрозу підшлункової залози при гострому панкреатиті

Була побудована багатофакторна логістична модель регресії. Враховано наступні фактори: вік, стать, ІМТ, ліпаза, амілаза, С-реактивний білок, тяжкість захворювання, епідуральна катетеризація, фібриноген, МНВ, протромбіновий індекс, тромбоцити, центральний венозний тиск, внутрішньочеревний тиск, середній артеріальний тиск, інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск та наявність портоспленомезентеріального тромбозу (мікротромбози та макротромбози), виявлено залежність ризику розвитку некрозу підшлункової залози від таких факторних ознак: ліпаза на момент початку захворювання, тяжкість перебігу захворювання, фібриноген на 3 добу захворювання, С-реактивний білок та інтраабдомінальний середньокапілярного перфузійний тиск на 1 добу захворювання (табл. 3.1.1), AUC=0,93 (95% CI 0,79-1,00), що є свідченням адекватності побудованої моделі.

Таблиця 3.1.1

Фактори ризику розвитку некротичних ускладнень при гострому тяжкому панкреатиті

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m_b$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Показник ВШ (95% ДІ)
1	2	3	4
Ліпаза	0,17 $\pm$ 0,08	0,032	1,1 (1,01-1,32)
Тяжкість захворювання	2,3 $\pm$ 1,2	0,041	1,09 (0,87-1,92)

Продовження таблиці 3.1.1.

1	2	3	4
Фібриноген (3 доба)	-8,7±4,2	0,020	1,56 (1,07-2,28)
Інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск	-15±6,3	0,011	0,93 (0,88-0,98)
Наявність портосплено- мезентеріального тромбозу	-0,50±0,20	0,022	1,45 (1,05-2,0)
С-реактивний білок (110)	0,33±0,17	0,035	1,37 (1,02-1,83)

За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення СРБ, при якому найчастіше було діагностовано некроз ПЗ, $P_{gr} \geq 175,7 \text{ мг/л}$ AUC=0,70 (95% ДІ 0,54-0,86) (чутливість 78,3% (95% ДІ 52,8%-91,9%), специфічність 65,2% (95% ДІ 46,5%-85,1%), PPV 66,7% (95% ДІ 44,7-84,4%) NPV 77,3% (95% ДІ 54,6%-92,2%)).

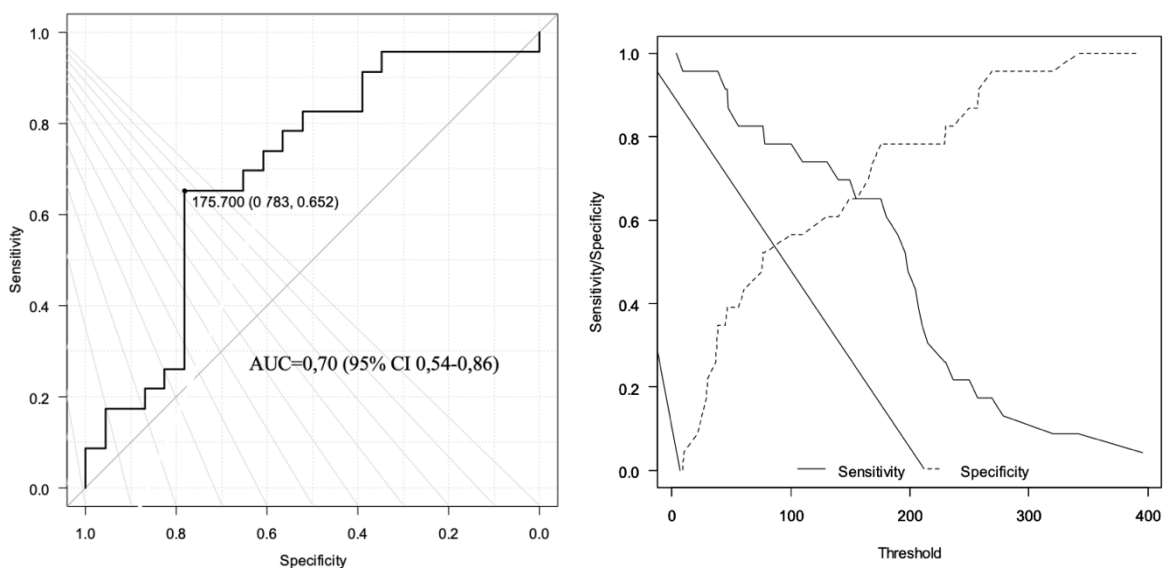


Рисунок 3.1.1. ROC-крива тесту прогнозування ризику розвитку некрозу в залежності від рівня С-реактивного білка

За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення фібриногену, при якому найчастіше було діагностовано некроз тканини ПЗ, $R_{gr.} \geq 9,7$. $AUC=0,65$ (95% ДІ 0,48-0,81) (чутливість 78,3% (95% ДІ 46,5%-90,3%), специфічність 56,5% (95% ДІ 44,1%-81,4%), PPV 56,5% (95% ДІ 34,5-76,8%) NPV 78,3% (95% ДІ 56,3%-92,5%)).

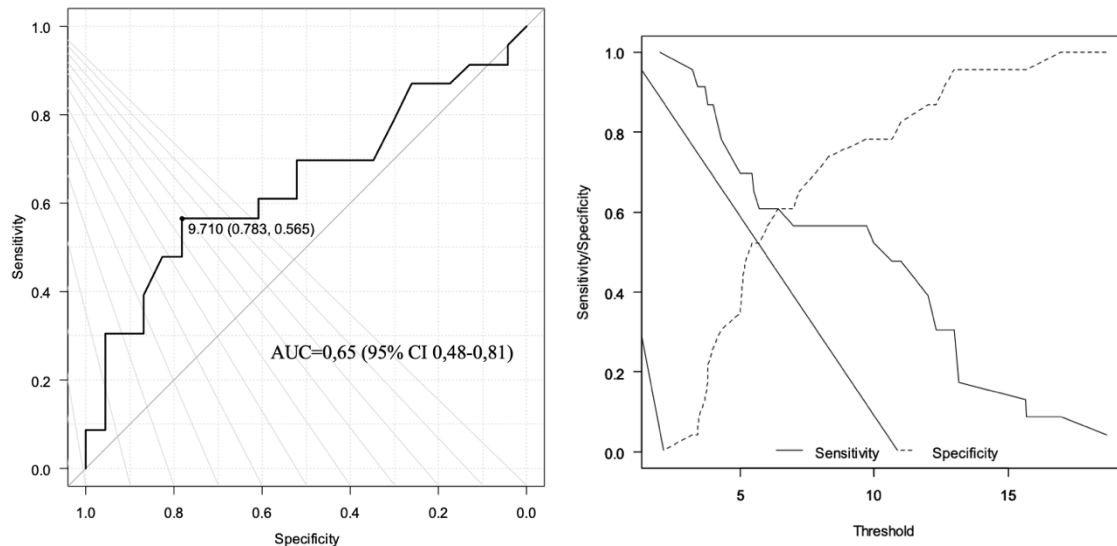


Рисунок 3.1.2. ROC-крива тесту прогнозування ризику розвитку некрозу в залежності від рівня фібриногену

За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення ліпази, при якому найчастіше було діагностовано некроз ПЗ, $R_{gr.} \geq 599,6$ Од/л. $AUC=0,72$ (95% ДІ 0,57-0,88) (чутливість 56,5% (95% ДІ 34,5%-76,8%), специфічність 91,3% (95% ДІ 72%-98,9%), PPV 67,7% (95% ДІ 48,6-83,3%) NPV 86,7% (95% ДІ 59,5%-98,3%)).

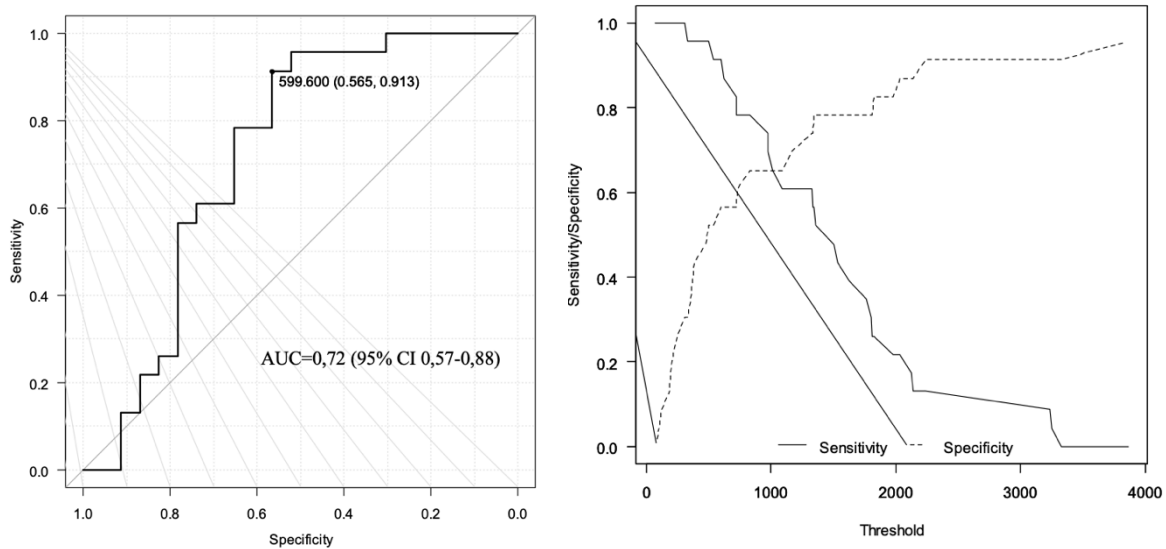


Рисунок 3.1.3. ROC-крива тесту прогнозування ризику розвитку некрозу в залежності від рівня ліпази

За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення інтраабдомінального середньокапілярного перфузійного тиску, при якому найчастіше було діагностовано некроз ПЗ, $P_{gr} \leq 63,3$ мм рт. ст. $AUC=0,88$ (95% ДІ 0,77-0,99) (чутливість 84% (95% ДІ 66,9%-98,7%), специфічність 90,5% (95% ДІ 69,6%-98,8%), PPV 73,1% (95% ДІ 52,2-88,4%) NPV 70,8% (95% ДІ 48,9%-87,4%)).

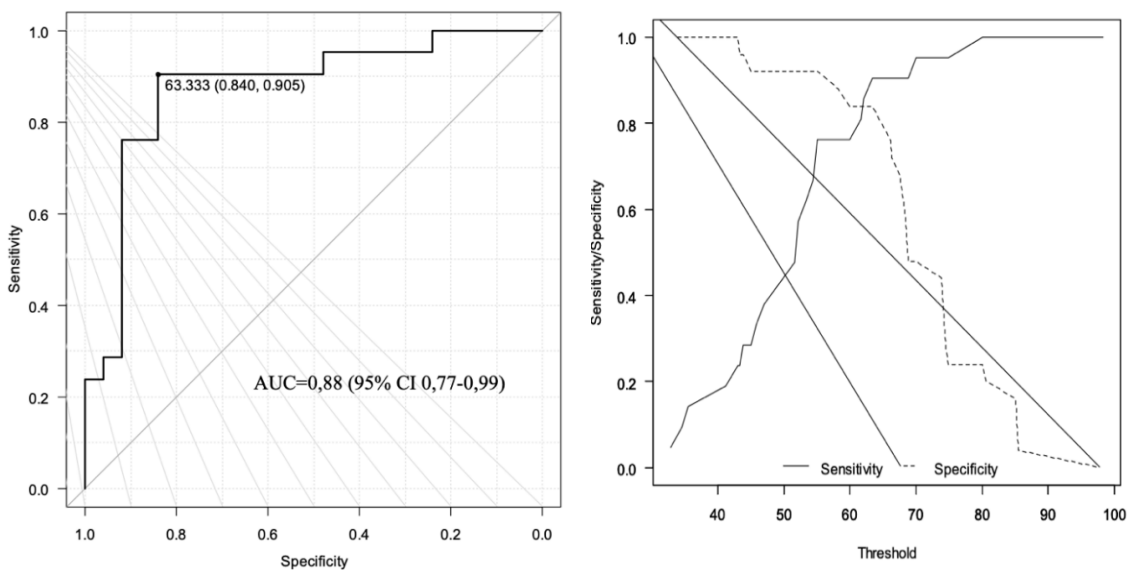


Рисунок 3.1.4. ROC-крива тесту прогнозування ризику розвитку некрозу в залежності від рівня інтраабдомінального середньокапілярного перфузійного тиску.

За результатами аутопсійних досліджень у пацієнтів із тяжким панкреатитом, що померли в I фазу перебігу захворювання, виявлено некрози та мікротромбози в паренхімі підшлункової залози та прилеглої сполучної клітковини (Рис. 3.1.5, Рис. 3.1.6, Рис. 3.1.7).

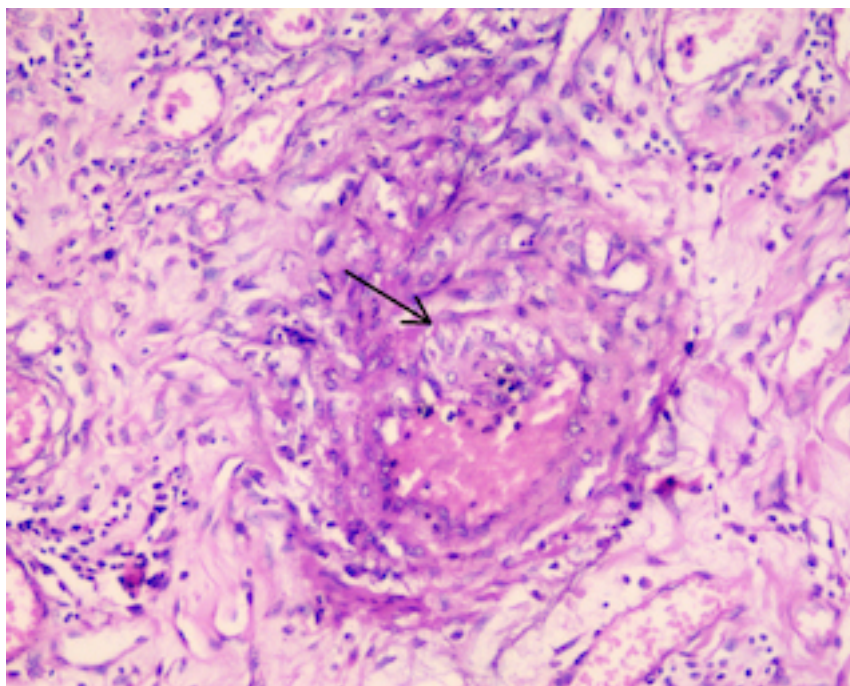


Рисунок 3.1.5. Мікротромбози паренхіми підшлункової залози

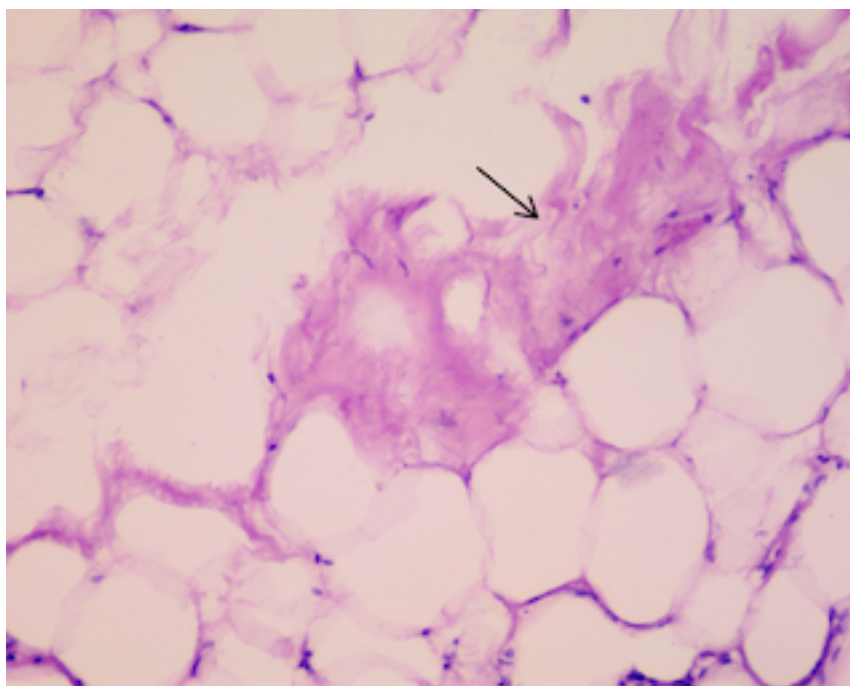


Рисунок 3.1.6. Некроз паренхіми підшлункової залози

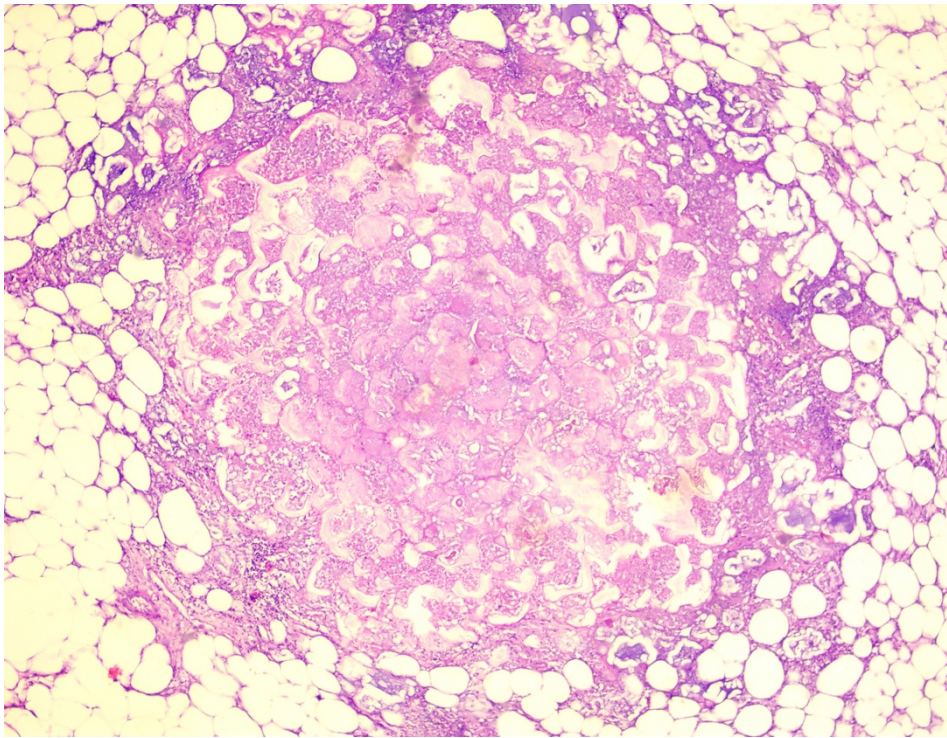


Рисунок 3.1.7. Стеатонекроз парапанкреатичної жирової клітковини

За даними нашого дослідження було визначено, що такі фактори як, підвищення рівня ліпази (Ргр. $\geq 599,6$ Од/л), С-реактивного білка (Ргр. $\geq 175,7$ мг/л), фібриногену (Ргр. $\geq 9,7$), а також тяжкість захворювання, знижений інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск (Ргр. $\leq 63,3$ мм вод. ст.) та наявність портосплено-мезентеріального тромбозу підвищували ризик розвитку некрозу ПЗ. Натомість, інші фактори, як вік, стать, ІМТ, амілаза, епідуральна катетеризація, центральний венозний тиск, внутрішньочеревний тиск, середній артеріальний тиск не мали статистично достовірного впливу на розвиток некрозу ПЗ.

Факторами, що можуть вказувати на підвищення ризику розвитку некрозу підшлункової залози в нашому дослідженні було визначено: високі рівні ліпази, фібриногену на третю добу захворювання, С-реактивного білка, зниження рівня інтраабдомінального середньокапілярного перфузійного тиску, ступінь тяжкості захворювання, а також наявність портоспленомезентеріального тромбозу. Наявність мікротромбозів та некрозу тканини підшлункової залози та

парапанкреатичної клітковини було підтверджено результатами гістологічного дослідження.

3.2. Маркери прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту

Методом рангової кореляції Спірмена виявлено наявність кореляційного зв'язку середньої сили $R=0,47$ ($p<0,001$) показників рФПП2 та Д-димеру, збільшення показника Д-димеру супроводжується у середньому підвищенням показника рФПП2 (Рис. 3.2.1).

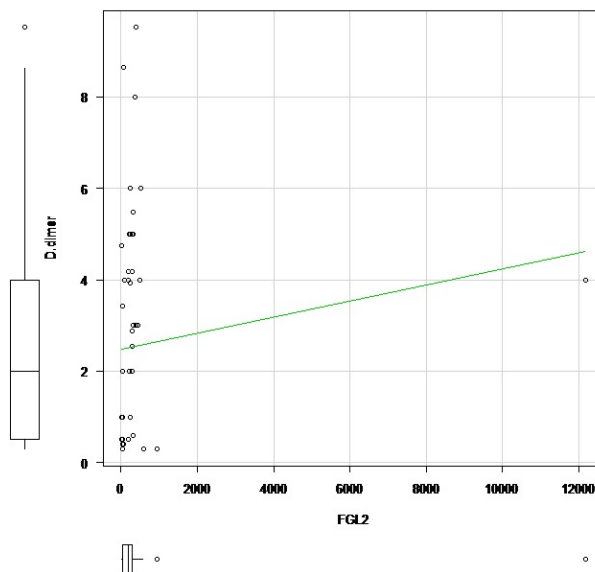


Рисунок 3.2.1. Кореляційний аналіз зв'язку показників рФПП2 та Д-димеру у пацієнтів з гострим панкреатитом

При проведенні аналізу зв'язку показників СРБ та рФПП2 було виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили $R=0,3$ ($p=0,03$). Збільшення показника рФПП2, у середньому, супроводжується збільшенням значення СРБ (Рис. 3.2.2).

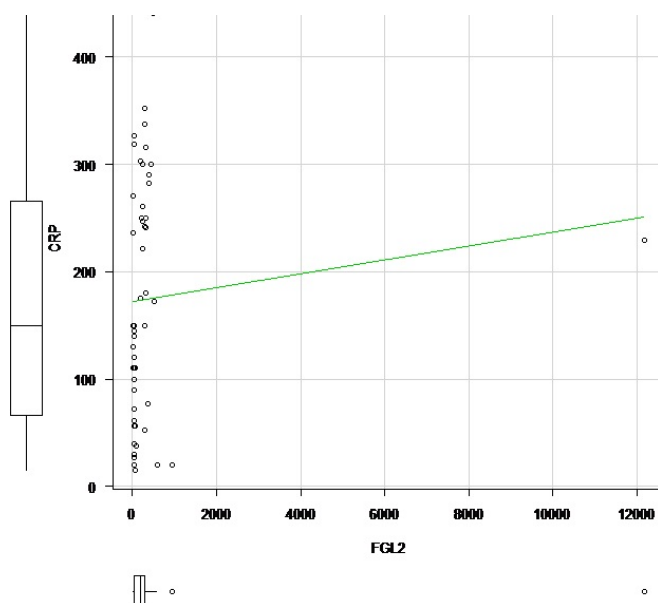


Рисунок 3.2.2. Кореляційний аналіз зв'язку показників рФПП2 та С-реактивного білка у пацієнтів з гострим панкреатитом

При проведенні аналізу зв'язку показників внутрішньочеревного тиску та рФПП2 було виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили $R=0,54$ ($p<0,0001$). Збільшення показника внутрішньочеревного тиску, у середньому, супроводжується збільшенням значення рФПП2 (Рис. 3.2.3.).

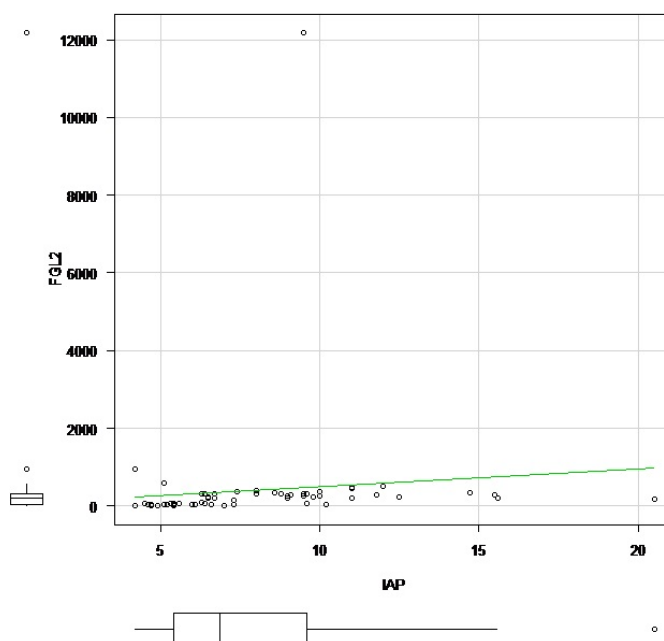


Рисунок 3.2.3 Кореляційний аналіз зв'язку показників рФПП2 та внутрішньочеревного тиску у пацієнтів з гострим панкреатитом

Кореляційного зв'язку між показником рФПП2 із такими показниками як ліпаза ($R=0,07$, $p=0,62$), фібриноген ($R=0,2$, $p=0,15$), BISAP ($R=0,2$, $p=0,15$) виявлено не було.

Для проведення аналізу розвитку некрозу підшлункової залози та ступеня тяжкості гострого панкреатиту використано метод побудови моделей логістичної регресії на загальній когорті пацієнтів. При побудові однофакторної моделі з урахуванням факторів: індекс маси тіла, BISAP, внутрішньочеревний тиск, ліпаза, С-реактивний білок, фібриноген, розчинний фібриноген-подібний протеїн 2, міжнародне нормалізаційне відношення, протромбіновий індекс, Д-димер, тромбоцити, лейкоцити. Встановлено, що ризик розвитку некрозу паренхіми підшлункової залози пов'язаний зі: шкалою BISAP (ВШ=1,62 95%ДІ 0,99-2,66) $p=0,05$, рФПП2 (ВШ=1,25 95%ДІ 1,2-8,9) $p=0,007$, СРБ (ВШ=1,16 95%ДІ 1,01-1,32) $p=0,02$, Д-димер (ВШ=2,59 95%ДІ 1,57-4,26) $p=0,0002$, внутрішньочеревний тиск (ВШ=1,95 95%ДІ 1,39-2,72) $p=0,0001$.

На виділених факторних ознаках була побудована логістична модель прогнозування ризику некрозу тканини підшлункової залози ($AUC=0,93$ 95%ДІ 0,87-1,0) $p<0,05$, що є свідченням адекватності та дуже доброї якості побудованої моделі.

Встановлено, що ризик розвитку некрозу зростає при підвищених показниках рФПП2 (ВШ=1,96 95%ДІ 1,27-3,03) $p=0,002$, Д-димеру (ВШ=2,57 95%ДІ 1,45-4,56) $p=0,01$, внутрішньочеревного тиску (ВШ=1,72 95%ДІ 1,2-2,46) $p=0,003$.

За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення Д-димеру, при якому найчастіше було діагностовано некроз підшлункової залози, $P_{gr} \geq 2,54 \text{ мкг/мл}$ $AUC=0,90$ (95% ДІ 0,83-0,98) (чутливість 80,6% (95% ДІ 64,2%-94,2%), специфічність 91,7% (95% ДІ 62,5%-92,5%), PPV 80% (95% ДІ 61,4-92,3%) NPV 83,3% (95% ДІ 65,3%-94,4%)) (Рис. 3.2.4.).

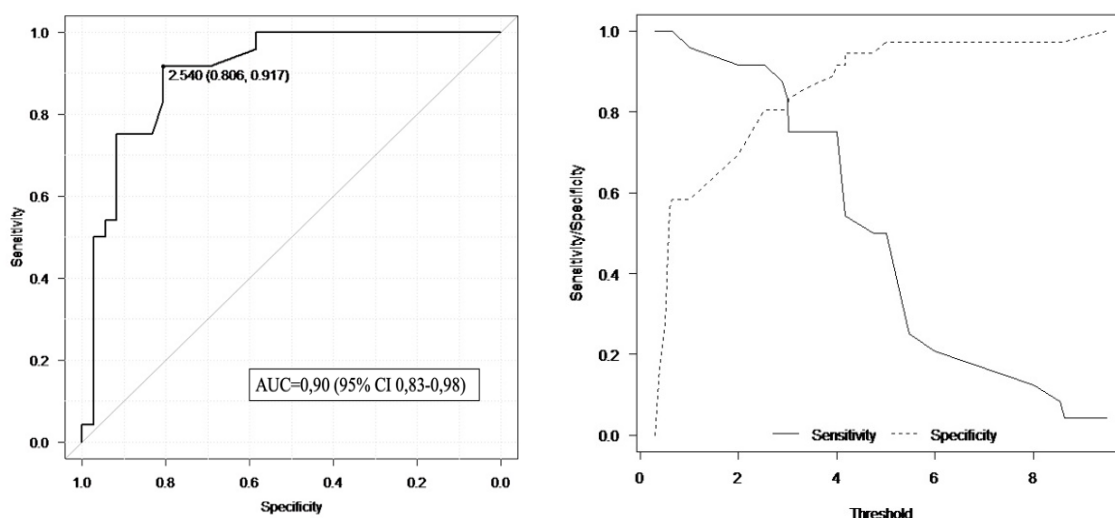


Рисунок 3.2.4. ROC-крива тесту прогнозування ризику розвитку некрозу в залежності від рівня Д-димеру

За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення рФПП2, при якому найчастіше було діагностовано некроз підшлункової залози, $P_{gr} \geq 80 \text{ нг/мл}$ AUC=0,85 (95% ДІ 0,75-0,95) (чутливість 69,4% (95% ДІ 44,9%-70,9%), специфічність 100% (95% ДІ 80,4%-100%), PPV 91,7% (95% ДІ 81,6-97,2%) NPV 83,3% (95% ДІ 65,3%-94,4%)) (Рис. 3.2.5).

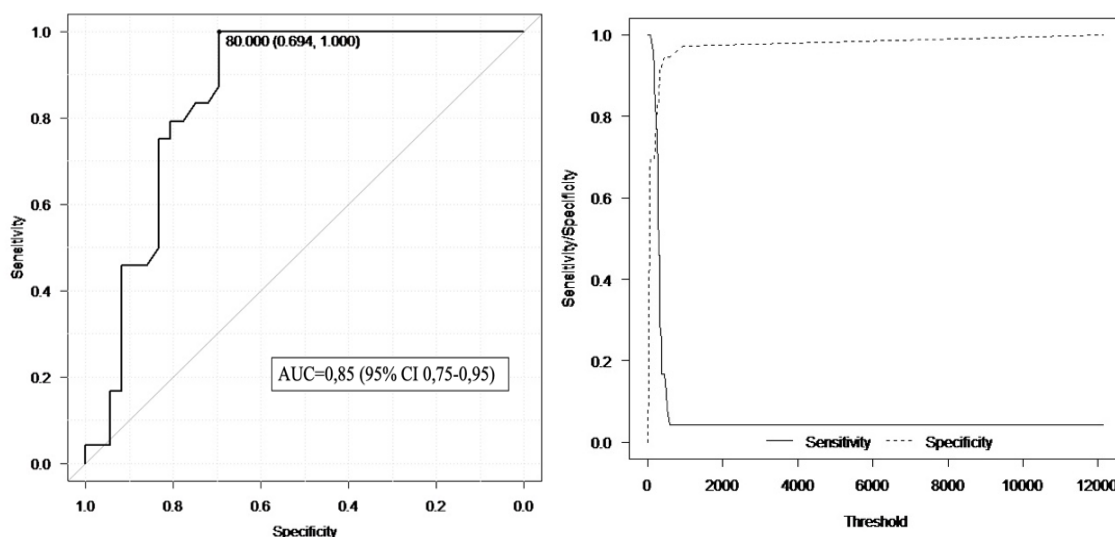


Рисунок 3.2.5. ROC-крива тесту прогнозування ризику розвитку некрозу в залежності від рівня рФПП2

За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення внутрішньочеревного тиску, при якому найчастіше було діагностовано некроз

підшлункової залози, $P_{гр.} \geq 8,5\text{мм рт. ст.}$ $AUC=0,9$ (95% ДІ 0,82-0,98) (чутливість 83,3% (95% ДІ 73,4%-92,9%), специфічність 87,5% (95% ДІ 70,8%-97,6%), PPV 80% (95% ДІ 61,4-92,3%) NPV 90% (95% ДІ 73,5%-97,9%)) (Рис. 3.2.6).

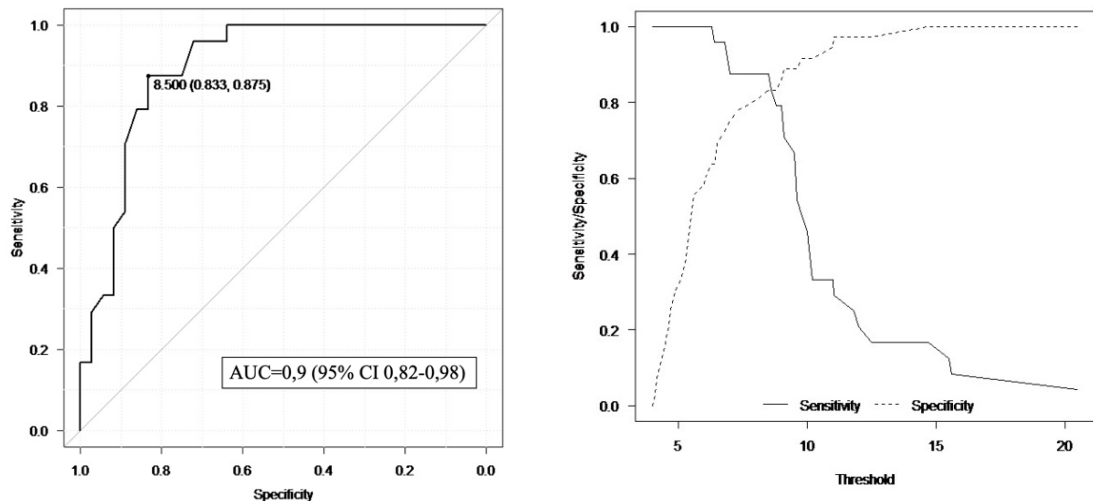


Рисунок 3.2.6. ROC-крива тесту прогнозування ризику розвитку некрозу в залежності від рівня внутрішньочеревного тиску

При побудові однофакторної моделі з урахуванням факторів: індекс маси тіла, BISAP, внутрішньочеревний тиск, ліпаза, С-реактивний білок, фібриноген, розчинний фібриноген-подібний протеїн 2, міжнародне нормалізаційне відношення, протромбіновий індекс, Д-димер, тромбоцити, лейкоцити. Встановлено, що ступінь тяжкості гострого панкреатиту пов'язана з: шкалою BISAP (ВШ=2,19 95%ДІ 1,33-3,59) $p=0,002$, рФПП2 (ВШ=3,49 95%ДІ 1,63-7,47) $p=0,0002$, СРБ (ВШ=2,03 95%ДІ 1,2-10,9) $p<0,0001$, Д-димер (ВШ=1,99 95%ДІ 1,4-2,83) $p=0,0001$, внутрішньочеревний тиск (ВШ=2,36 95%ДІ 1,59-3,5) $p<0,0001$.

При багатофакторному аналізі з оцінкою даних статистично вагомих факторів визначено фактори ризику тяжкого перебігу гострого панкреатиту ($AUC=0,97$ 95%ДІ 0,94-1,0) $p<0,05$.

Встановлено, що ризик тяжкого перебігу гострого панкреатиту підвищується при елевації показників рФПП2 (ВШ=3,01 95%ДІ 1,05-8,63) $p=0,006$, СРБ (ВШ=1,19 95%ДІ 1,01-1,40) $p=0,005$, Д-димеру (ВШ=1,86 95%ДІ

1,11-3,1) $p=0,02$, внутрішньочеревного тиску (ВШ=1,88 95%ДІ 1,16-3,05) $p=0,01$.

За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення Д-димеру, при якому ризик тяжкого перебігу гострого панкреатиту підвищується. $R_{gr}=0,65$ мкг/мл $AUC=0,88$ (95% ДІ 0,79-0,97) (чутливість 66,7% (95% ДІ 51,6%-76,9%), специфічність 96,7% (95% ДІ 76,2%-99%), PPV 96,7% (95% ДІ 82,8-100%) NPV 66,7% (95% ДІ 47,2%-82,7%)) (Рис. 3.2.7).

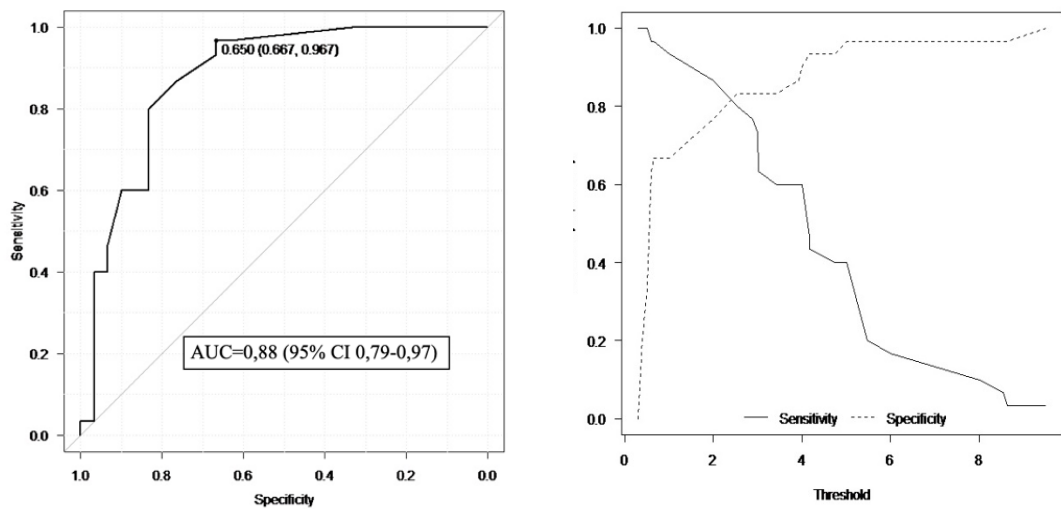


Рисунок 3.2.7. ROC-крива тесту прогнозування ступеня тяжкості в залежності від рівня Д-димеру

За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення СРБ при якому ризик тяжкого перебігу гострого панкреатиту підвищується. $R_{gr} \geq 172$ мг/л $AUC=0,86$ (95% ДІ 0,77-0,96) (чутливість 80% (95% ДІ 61,4%-92,3%), специфічність 86,2% (95% ДІ 69,3%-96,2%), PPV 81,2% (95% ДІ 63,6-92,8%) NPV 85,7% (95% ДІ 67,3%-96%)) (Рис. 3.2.8.).

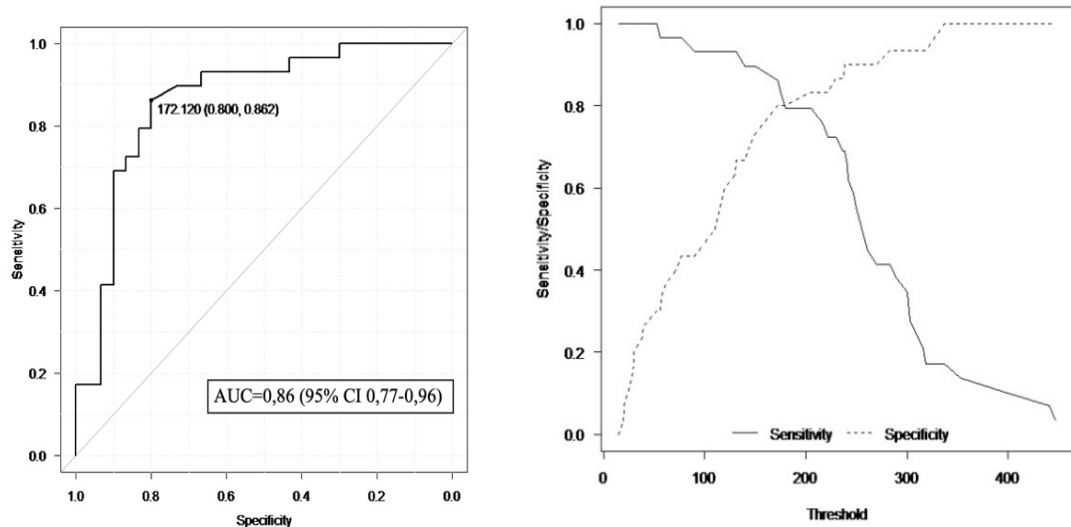


Рисунок 3.2.8. ROC-крива тесту прогнозування ступеня тяжкості в залежності від рівня С-реактивного білка

За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення рФПП2 при якому ризик тяжкого перебігу гострого панкреатиту підвищується. $P_{gr} \geq 145$ пг/мл AUC=0,91 (95% ДІ 0,81-1) (чутливість 86,7% (95% ДІ 69,3%-96,2%), специфічність 100% (95% ДІ 81%-100%), PPV 93,3% (95% ДІ 83,8-98,2%) NPV 88,2% (95% ДІ 72,5%-96,7%)) (Рис. 3.2.9).

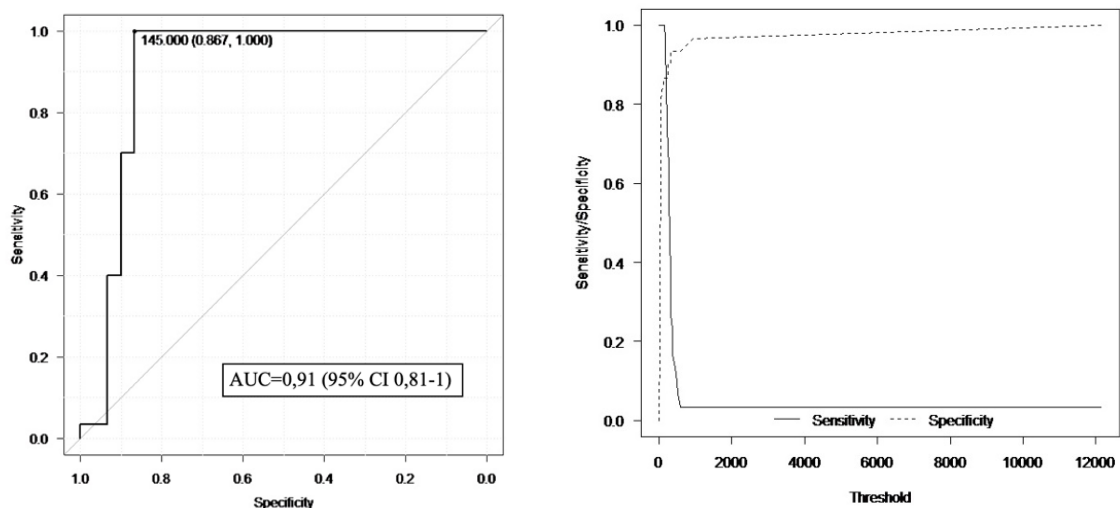


Рисунок 3.2.9. ROC-крива тесту прогнозування ступеня тяжкості в залежності від рівня рФПП2

За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення внутрішньочеревного тиску при якому ризик тяжкого перебігу гострого

панкреатиту підвищується. $R_{gr} \geq 7,2$ мм рт. ст. $AUC=0,94$ (95% ДІ 0,88-1) (чутливість 86,7% (95% ДІ 69,3%-96,2%), специфічність 100% (95% ДІ 83,3%-100%), PPV 88,2% (95% ДІ 72,5-96,7%) NPV 93,3% (95% ДІ 83,8%-98,2%)) (Рис. 3.2.10).

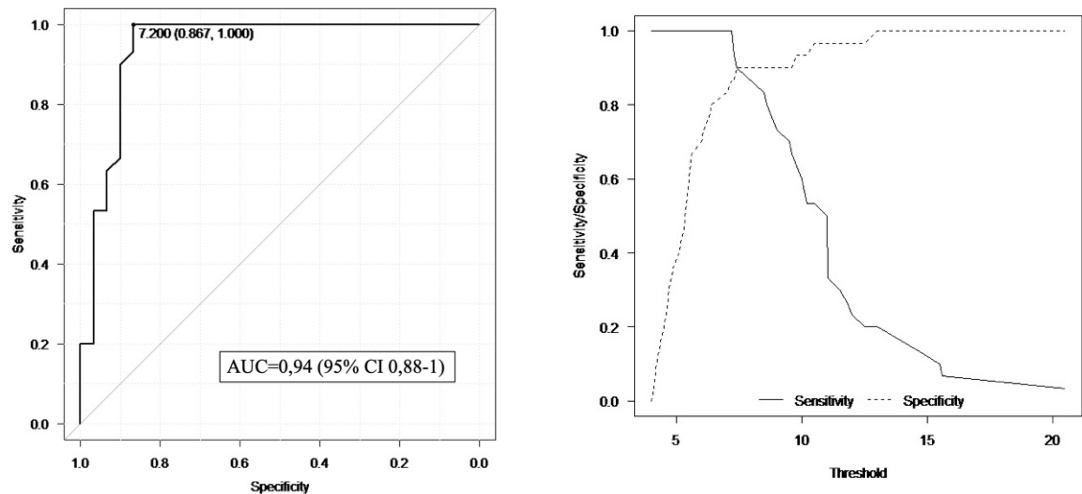


Рисунок 3.2.10. ROC-крива тесту прогнозування ступеня тяжкості в залежності від рівня внутрішньочеревного тиску

Наше дослідження порівнювало пацієнтів із гострим тяжким панкреатитом та пацієнтів із гострим панкреатитом середнього ступеня тяжкості, щоб визначити можливість використання рФПП2 як маркера прогнозу тяжкості гострого панкреатиту та прогресування некрозу паренхіми ПЗ.

рФПП2 може використовуватись як маркер при оцінці ступеня тяжкості перебігу гострого панкреатиту та прогнозуванні некротичних змін в підшлунковій залозі та навколишніх тканинах.

Виходячи з результатів проведеного дослідження виявлено кореляційний зв'язок між рФПП2 та такими показниками, як: Д-димер, С-реактивний білок та внутрішньочеревний тиск.

Встановлено, що підвищені показники рФПП2, Д-димер та внутрішньочеревний тиск дають змогу прогнозувати прогресування некротичних змін в тканині підшлункової залози та заочеревинному просторі; а

такі показники як шкала BISAP, рФПП2, СРБ, Д-димер та внутрішньочеревний тиск – тяжкість перебігу гострого панкреатиту.

3.3. Роль ендogenousного інсуліну плазми крові у хворих на гострий тяжкий панкреатит

Вік пацієнтів, що увійшли у дослідження варіював від 19 до 80 років (в середньому 45,0 (34,0; 56,0). Мінімальний термін перебування в стаціонарі 3 ліжко-дні, максимальний – 131 ліжко-день.

В даній когорті пацієнтів превалювали хворі з гострим некротичним панкреатитом ($p=0,002$). При чому статистично значимої різниці об'єму некротичного ураження паренхіми підшлункової залози не виявлено $p=0,97$.

Серед пацієнтів з гострим панкреатитом частіше діагностували тяжкий ступінь захворювання ($n=37$) ($p=0,001$).

На момент госпіталізації всім пацієнтам проведено визначення рівня ендogenousного інсуліну, який становив в середньому 4,3 мкМО/мл (2,0; 8,0). Мінімальне значення дорівнювало 1,07 мкМО/мл, максимальне значення – 15 мкМО/мл.

Узагальнена характеристика пацієнтів, включених у дослідження, та особливостей основного захворювання наведена в таблиці 3.3.1.

Таблиця 3.3.1

Узагальнена характеристика пацієнтів ($n=51$) та основного захворювання

Характеристика	Значення
1	2
Вік, років*	45,0 (34,0; 56,0)
Ліжко-днів*	38,0 (20,0; 65,0)
Значення інсуліну (мкМО/мл)*	4,3 (2,0; 8,0)

Продовження таблиці 3.3.1

1	2
Некроз паренхіми ПЗ, n(%):	
Некроз паренхіми ПЗ «+»	37 (72,5%)
Некроз паренхіми ПЗ «-»	14 (27,5%)
% ураження паренхіми**, n(%):	
До 30%	12(23,5%)
30-50%	12 (23,5%)
Більше 50 %	13 (25,4%)
Ступінь тяжкості панкреатиту***, n(%):	
Легкий	14 (27,5%)
Середньотяжкий та тяжкий	37 (72,5%)

Примітка:

* - середні значення у вигляді Me (Q1;Q3)

** - відповідно до класифікації CTSI, у пацієнтів з некрозом паренхіми підшлункової залози (n=37)

*** - відповідно до класифікації Revised Atlanta Classification (2012)

Статистично значимої різниці між пацієнтами з наявністю та відсутністю некрозу тканини підшлункової залози за віком не виявлено ($p=0,295$).

Встановлено, що у пацієнтів з некрозом паренхіми підшлункової залози тривалість перебування в стаціонарі була статистично значимо більшою, порівняно із пацієнтами без некротичних змін ПЗ ($p<0,001$).

При порівнянні середніх значень ендогенного інсуліну виявлено, що у пацієнтів з некротичними змінами ПЗ медіана даного лабораторного показника була статистично значимо нижчою ніж у пацієнтів без некрозу ($p<0,001$). При чому при наявності некрозу тканини підшлункової залози визначений рівень ендогенного інсуліну не перевищував 9 мкМО/мл і у 7 (13,7%) пацієнтів - інсулін був нижче референтних значень.

У групі пацієнтів з легким перебігом гострого панкреатиту рівень ендогенного інсуліну не був нижче 5 мкМО/мл, що відповідає референтним значенням.

Дані представлені у таблиці 3.3.2

Таблиця 1.3.2

Результати порівняння пацієнтів з гострим панкреатитом в залежності від наявності некрозу паренхіми підшлункової залози

Показник	Гострий середьотяжкий та тяжкий панкреатит n=37	Гострий легкий панкреатит n=14	p- value
Характеристика пацієнтів та основного захворювання			
Вік	48,0 (36,5;60,0)	41,5 (34,0;49,8)	0,295
Ліжко-день	56,0 (28,5;7)	13,0 (7,3;26,3)	<0,001
Ступінь тяжкості, n (%):			
Середній	0 (0)	14 (100)	<0,001
Тяжкий	37 (100)	0 (0)	
Ступінь ураження, n (%):			
0%	0 (0)	14 (100)	-
До 30%	12 (32,4)	0 (0)	
30-50%	12 (32,4)	0 (0)	
Більше 50%	13 (35,1)	0 (0)	

Продовження таблиці 2.3.2

Характеристика рівня ендogenousного інсуліну			
Інсулін (мкМО/мл)	2,8 (1,61;5,0)	9,7 (7,2;12,3)	<0,001
Рівень інсуліну n (%):			
До 2 (мкМО/мл)	10 (27,0)	0 (0)	<0,001
2-5 (мкМО/мл)	18 (48,6)	0 (0)	
5-9 (мкМО/мл)	9 (24,3)	6 (42,9)	
Більше 9 (мкМО/мл)	0 (0)	8 (57,1)	
Інсулін нижче норми n (%):	7 (18,9)	0 (0)	0,169
Інсулін в межах норми n (%):	30 (81,1)	14 (100)	

Примітка: Для порівняння середніх значень використовували критерій U-Манна-Уїтні.

Для порівняння частот використовували Chi-квадрат Пірсона та точний критерій Фішера. Статистично значима різниця при $p < 0,05$.

При подальшому статистичному аналізі встановлено наявність статистично значимої різниці між середніми значеннями інсуліну в залежності від об'єму ураження паренхіми підшлункової залози ($p < 0,001$, критерій Крускала-Уоліса). Апостеріорні порівняння (критерій Данна з поправкою Бонферроні) показали, що середні значення ендogenousного інсуліну при ураженні підшлункової залози більше 50% були статистично значимо нижчими порівняно з ураженням 30-50% паренхіми підшлункової залози ($p = 0,012$) і не відрізнялись від показників інсуліну у пацієнтів з ураженням до 30% паренхіми підшлункової залози ($p = 0,06$). У пацієнтів без некрозу паренхіми підшлункової залози значення ендogenousного інсуліну були статистично значимо вищими ніж у пацієнтів з некрозом ПЗ: 0% vs. до 30% ($p = 0,006$); 0% vs. 30-50% ($p = 0,035$); 0% vs. більше 50% ($p < 0,001$) (див. табл. 3.3.3).

Крім того, при некрозі більше 50% підшлункової залози, частота рівнів ендogenousного інсуліну «до 2 мкМО/мл» була статистично значимо вищою

порівняно з групою пацієнтів, у яких відсоток ураження складав менше 30%, а частота рівнів «від 2 до 5 мкМО/мл», навпаки, статистично значимо нижчою ніж при ураженні паренхіми підшлункової залози менше 30% та 30-50% ($p < 0,05$, z-критерій для порівняння пропорцій з поправкою Бонферроні). Останні рівні ендogenousного інсуліну переважно діагностували при некрозах до 30% та 30-50% паренхіми підшлункової залози. Рівні ендogenousного інсуліну «більше 9 мкМО/мл» відмічали тільки у пацієнтів без некрозу тканини підшлункової залози – з легким перебігом гострого панкреатиту (див. табл. 3.3.3).

Аналізуючи рівні ендogenousного інсуліну «в межах норми» та «нижче норми» було виявлено, що у пацієнтів без та з некрозом паренхіми менше 50% ураження підшлункової залози частота рівнів ендogenousного інсуліну «в межах норми» була статистично значимо вищою, порівняно з ураженням «більше 50%» ($p < 0,05$, z-критерій для порівняння пропорцій з поправкою Бонферроні).

Таблиця 3.3.3

Результати порівняння показників інсуліну в групах порівняння

Показник	Некроз тканини ПЗ			Без некрозу тканини ПЗ	p-value
	До 30%	30-50%	Більше 50%		
Інсулін мкМО/мл	2,9 (2,2;7,0)	4,7 (3,3;5,9)	1,4 (1,2;2,0)	9,7 (7,2;12,3)	<0,001
Рівень інсуліну, n(%):					
До 2 (мкМО/мл)	1 (8,3)	0 (0)	9 (69,2)	0 (0)	<0,001
2-5 (мкМО/мл)	7 (58,3)	7 (58,3)	4 (30,8)	0 (0)	
5-9 (мкМО/мл)	4 (33,3)	5 (41,7)	0 (0)	6 (42,9)	
Більше 9 (мкМО/мл)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (57,1)	

Продовження таблиці 3.3.3

Інсулін відповідно до норми n(%):					
нижче норми	1 (8,3)	0 (0)	6 (46,2)	0 (0)	0,001
в межах норми	11 (91,7)	12 (100)	7 (53,8)	14 (100)	

Примітка:

Середні значення представлені у вигляді Me (Q1:Q3). Порівняння здійснювали за допомогою критерію Крускала-Уолліса. Статистично значима різниця при $p < 0,05$.

Для порівняння частот використовували коефіцієнт асоціації V-Крамера. Статистично значима різниця при $p < 0,05$.

При госпіталізації середні значення ендogenous інсуліну були статистично значимо вищими у пацієнтів з гострим легким панкреатитом порівняно з пацієнтами з гострим тяжким та середньотяжким панкреатитом ($p < 0,001$, критерій Манна-Уїтні) (Рис. 3.3.1).

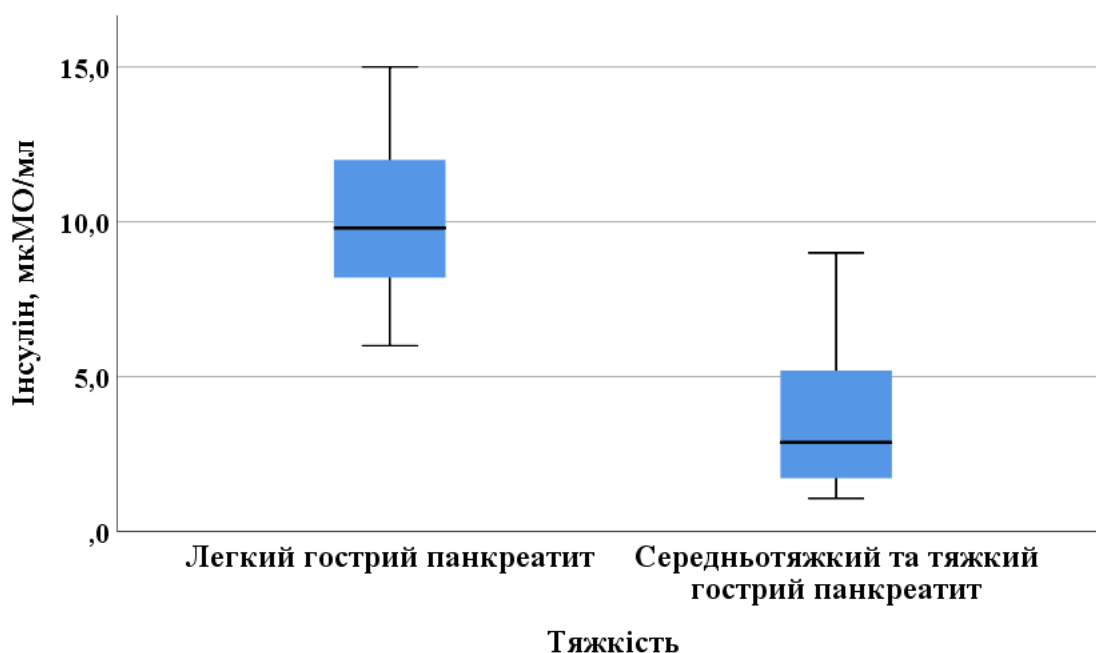


Рисунок 3.3.1. Рівень ендogenousного інсуліну в залежності від ступеня тяжкості гострого панкреатиту

Біномінальний логістичний регресійний аналіз показав, що розвиток некрозу в тканині ПЗ у пацієнтів гострим панкреатитом достовірно залежав від значень ендogenousного інсуліну при госпіталізації і не залежав від віку пацієнта (R^2 Nagelkerke = 0,75, $p=0,002$). Мультиномінальний логістичний регресійний аналіз не показав наявності статистично достовірного зв'язку між відсотком ураження тканини підшлункової залози, рівнем ендogenousного інсуліну та ступенем тяжкості перебігу гострого панкреатиту при госпіталізації (Pseudo R^2 McFadden = 0,953, $p>0,05$).

Бінарний логістичний регресійний аналіз показав наявність причинно-наслідкового зв'язку між виникненням некрозу підшлункової залози та рівнів ендogenousного інсуліну на момент госпіталізації (R^2 Nagelkerke = 0,752, $p=0,002$). Низькі рівні ендogenousного інсуліну можуть бути прогностичним фактором розвитку некрозу тканини підшлункової залози.

ROC-аналіз показав, що низький рівень ендogenousного інсуліну є фактором ризику виникнення некрозу підшлункової залози. Визначено граничне значення ендogenousного інсуліну, при якому найчастіше було діагностовано некроз

підшлункової залози, $P_{гр.} = 5,3 \text{ мкМО/мл}$ $AUC = 0,96$ (95% ДІ 0,92-1,00) (чутливість 91,89% (95% ДІ 78,09%-98,3%), специфічність 71,43% (95% ДІ 41,9%-91,61%), PPV 89,47% (95% ДІ 78,69-95,14%) NPV 76,92% (95% ДІ 51,74%-91,2%)) (див. Рис. 3.3.2)

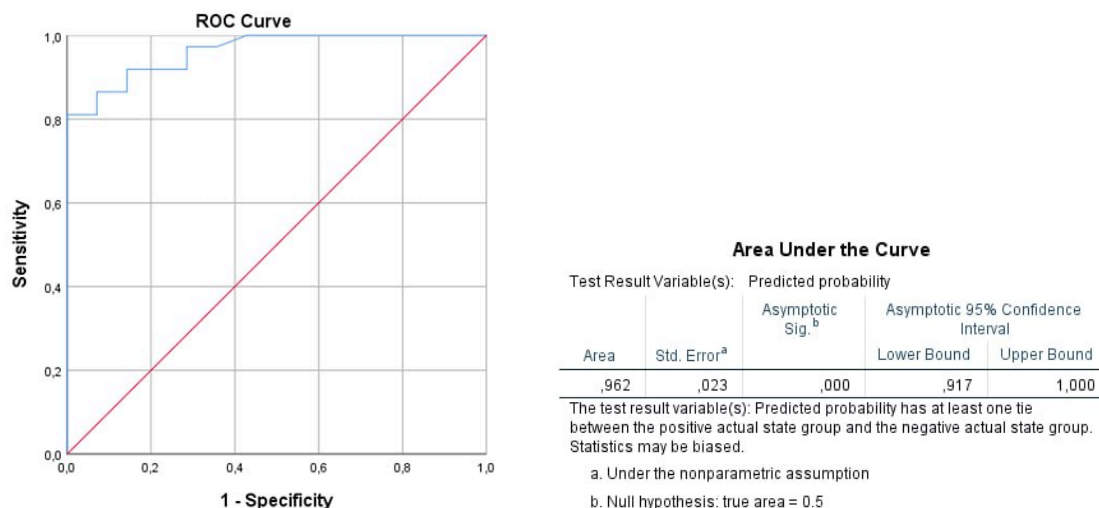


Рисунок 3.3.2. ROC-крива тесту прогнозування ризику розвитку некрозу в залежності від рівня ендogenousного інсуліну

Визначивши точкову оцінку показника ендogenousного інсуліну, $P_{гр.} = 5,3 \text{ мкМО/мл}$, виконали порівняння ризику розвитку некрозу паренхіми підшлункової залози у двох групах (пацієнти зі значенням показника ендogenousного інсуліну більше $5,3 \text{ мкМО/мл}$, та менше $5,3 \text{ мкМО/мл}$). Встановлено, що при значенні ендogenousного інсуліну $< 5,3 \text{ мкМО/мл}$ підвищується ризик формування некрозу паренхіми підшлункової залози $VP = 2,66$ (95%ВІ 1,52-4,63, $p < 0,0001$ за точним критерієм Фішера).

У пацієнтів із значенням показника ендogenousного інсуліну $> 5,3 \text{ мкМО/мл}$ ризик некрозу тканини підшлункової залози зменшується, $ЗАР = 60,2\%$ (95%ВІ 35,4-77,1%, $p < 0,0001$).

На основі проведеного дослідження виявлено, що у більшості пацієнтів із гострим панкреатитом рівень ендogenousного інсуліну хоч і був у межах референтних значень норми, проте доволі низький, що на нашу думку може мати місце у зв'язку із ідеєю протективної функції ендogenousного інсуліну на

ацинарні клітини підшлункової залози та залежить від локалізації місця некрозу тканини підшлункової залози (головка, тіло, хвіст).

Встановлено наявність статистично значимої різниці між середніми значеннями інсуліну в залежності від об'єму та місця ураження паренхіми підшлункової залози ($p < 0,001$). У пацієнтів без некрозу підшлункової залози значення ендogenousного інсуліну були статистично значимо вищими ніж у пацієнтів із некрозом паренхіми ($p < 0,001$). Біноміальний логістичний регресійний аналіз показав, що розвиток некрозу тканини підшлункової у пацієнтів гострим панкреатитом достовірно залежав від значень ендogenousного інсуліну при госпіталізації. Рівень ендogenousного інсуліну може бути додатковим показником тяжкості перебігу гострого панкреатиту та формування некротичних змін в тканині підшлункової залози, що дозволить своєчасно починати адекватне лікування.

3.4 Роль розчинного фібриноген-подібного протеїну 2 та ендogenousного інсуліну в прогнозуванні ступеня тяжкості та некротичних змін при гострому панкреатиті

Для прогнозу тяжкості перебігу та смертності в I фазу гострого панкреатиту, а саме, в день госпіталізації, як відомо, широко застосовується приліжкова шкала BISAP.

В даному дослідженні з'ясовувалось чи можуть досліджувані показники відігравати роль у прогнозуванні тяжкості перебігу та некротичних змін тканини підшлункової залози.

Для порівняння було обрано групи пацієнтів із гострим тяжким ($n=40$) та середньотяжким панкреатитом ($n=41$). Характеристика пацієнтів наведена у таблиці 2.3.4.

При проведенні двофакторної моделі логістичної регресії було додатково підтверджено, що показники рФПП2 (ВШ=3,47 (95%ДІ 1,18-10,2) $p=0,009$ та ендogenousного інсуліну (ВШ=1,2 (95%ДІ 1,0-1,47) $p=0,001$ є прогностичними

факторами тяжкого перебігу гострого панкреатиту, AUC=0,93 (95%ДІ 0,86-0,99).

А при порівнянні даних факторів зі значеннями шкали BISAP визначено, що при вищому значенні шкали BISAP достовірно значимо підвищувались показники ендogenousного інсуліну (ВШ=1,23 (95%ДІ 1,02-1,92) $p=0,04$ та рФПП2 (ВШ=3,13 (95%ДІ 1,1-8,92) $p=0,008$, AUC=0,77 (95%ДІ 0,64-0,90).

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ ЕНДОСКОПІЧНОЇ ПАНКРЕАТНЕКРСЕКВЕСТРЕКТОМІЇ В ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ТЯЖКОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Гострий панкреатит – це гостре асептичне запалення підшлункової залози демаркаційного характеру, в основі якого лежать процеси некробіозу панкреоцитів, цитотоксичне перевантаження іонами Ca^{+} і ферментної автоагресії з подальшим розвитком некрозу паренхіми та парапанкреатичної клітковини, дегенерації залози та парапанкреатичного простору і можливим приєднанням вторинної інфекції.

Згідно з оглядом світової епідеміології, сукупна захворюваність на гострий панкреатит становить 34 випадки на 100 000 осіб у загальній популяції на рік з 1,16 випадками летальності [135]. Смертність серед пацієнтів зі стійкою органною недостатністю та гострим некротичним панкреатитом може сягати 30-40% [80].

Не дивлячись на те, що традиційним підходом до лікування некротичного панкреатиту є відкрита панкреатнекрсеквестректомія, на даний час мініінвазивні втручання та поетапний підхід у лікувальній стратегії набувають все більшої актуальності та успішно застосовуються у клінічній практиці.

Мініінвазивний підхід включає наступні маніпуляції:

- 1) пункція та дренивання рідинних колекторів під УЗ-контролем
- 2) ендоскопічна пункція та дренивання рідинних колекторів
- 3) ендоскопічна панкреатнекрсеквестректомія
- 4) лапароскопічна панкреатнекрсеквестектомія
- 5) комбіновані методики

Як правило стратегія лікування гострого некротичного інфікованого панкреатиту передбачає індивідуальний підхід, а саме, комбінацію вищенаведених методик та/або відкритої панкреатнекрсеквестректомії.

Вибір оперативного доступу залежить від розповсюдження некротичного панкреатиту та парапанкреатичних інфікованих рідинних скупчень.

Передопераційна комп'ютерна томографія та встановлення КТ-індексу тяжкості за Balthazar [16] дає можливість ґрунтовно підійти до планування майбутнього оперативного втручання.

Роль “step-up” підходу була вивчена та проаналізована за результатами мультицентрового рандомізованого дослідження PANTER ще у 2010 році та інтегрована в клінічну практику [164].

Методика пункції та дренування під контролем УЗ виконується і у фазі ферментної токсемії, і у фазі гнійно-септичних ускладнень. Проте сама лише наявність гострих рідинних скупчень не є показанням до дренування останніх. У випадку високого внутрішньочеревного тиску, стійкої поліорганної недостатності у фазі ферментної токсемії виконується дренування гострих рідинних скупчень.

Розповсюдження гнійно-некротичного процесу при гострому панкреатиті можна умовно розділити на типи:

1. правобічний тип (заочеревинний простір справа, головка ПЗ)
2. лівобічний тип (заочеревинний простір зліва, хвіст ПЗ)
3. центральний тип (сальникова сумка, корінь брижі тонкої кишки)
4. змішаний

Не дивлячись на те, що такий поділ є досить неточним, але дозволяє обрати оптимальний хірургічний доступ.

При центральному розповсюдженні гнійно-некротичного процесу при гострому панкреатиті одним із оперативних підходів є ендоскопічна панкреатнекрсеквестректомія. Методика на даний час є стандартизованою та передбачає встановлення ендолюмінального дренажу [183]. Ускладнення при виконанні даної процедури включають:

- кровотеча
- повітряна емболія
- перфорація порожнистого органу (шлунок, дванадцятипала кишка)
- ретроперитонеальна емфізема
- пневмоперитонеум

- формування нориці
- СПОН
- Сепсис

Згідно результатів дослідження Gardner et al. ще у 2011 році, що включало результати лікування 104 пацієнтів за допомогою ендоскопічної панкреатнекрсеквестректомії. Успішного лікування було досягнуто у 91% пацієнтів, з частотою ускладнень у 32% і летальністю у 5,8% [67].

У 2024 році з'явилися результати мультицентрового рандомізованого дослідження DESTIN, метою якого було порівняти одномоментну ендоскопічну панкреатнекрсеквестректомію та ендоскопічний «step-up» підхід із встановленням ендолюмінального дренажу. Було виявлено, що одномоментна ендоскопічна панкреатнекрсеквестректомія у стабільних пацієнтів з обмеженими некротичними колекторами є безпечною та дозволяє досягти успішного результату без виконання додаткових інтервенцій [25].

На базі кафедри загальної хірургії №1 у 2021 році було створено патент на корисну модель «Пристрій для ендоскопічної пункції рідинних утворень підшлункової залози з можливістю електрокоагуляції» [2] та в подальшому застосовано у лікуванні пацієнтів з гострим некротичним інфікованим панкреатитом.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки пристрою для ендоскопічної трансгастральної пункції рідинних утворень підшлункової залози з просвіту порожнистих органів (шлунок, дванадцятипала кишка), аспірації вмісту рідинних утворень та можливістю створення співустя між рідинним утворенням та порожнистим органом в ділянці пункції для забезпечення можливості подальшого дронування порожнини за рахунок наявності в дистальній частині пристрою голки до якої підведено електричний струм для можливості виконання останньою діатермічного розрізу (Рисунок 4.1, 4.2).

Пристрій складається з рукоятки (1), до якої герметично приєднана гнучка оболонка (2) з канюлею для аспірації/інфузії (3) через оболонку (2). На

рукоятці (1) встановлений повзунк (4) з можливістю повздовжнього зміщення його відносно рукоятки (1). На повзунку (4) знаходиться вузол під'єднання електричного струму (5), з'єднаний з металевим провідником (6), на дистальному кінці якого фіксована ін'єкційна голка (7). Провідник (6) та голка (7) розміщені в просвіті оболонки (2), при цьому діаметри голки (7) та оболонки (2) мають бути співставними для забезпечення герметичності між ними та можливості повздовжнього руху голки (7). Крім того на рукоятці (1) знаходиться обмежувач (8) руху повзунка (4) для регуляції ступеня виведення голки (7) з оболонки (2). Регуляція ступеня виведення голки (7) обмежувачем (8) досягається зміщенням останнього в проксимальному або дистальному напрямках відповідно до потреби.

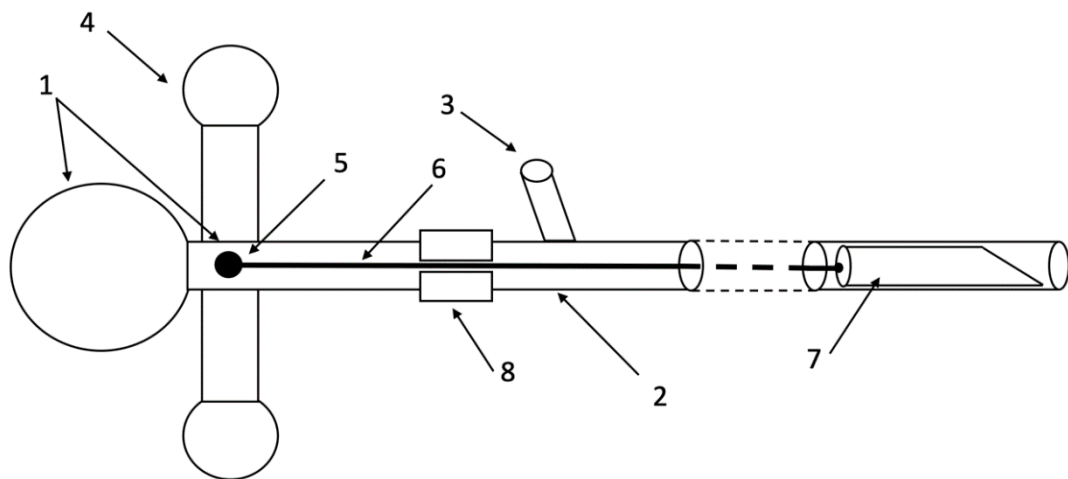


Рисунок 4.1 Пристрій для ендоскопічної пункції рідинних утворень підшлункової залози з можливістю електрокоагуляції

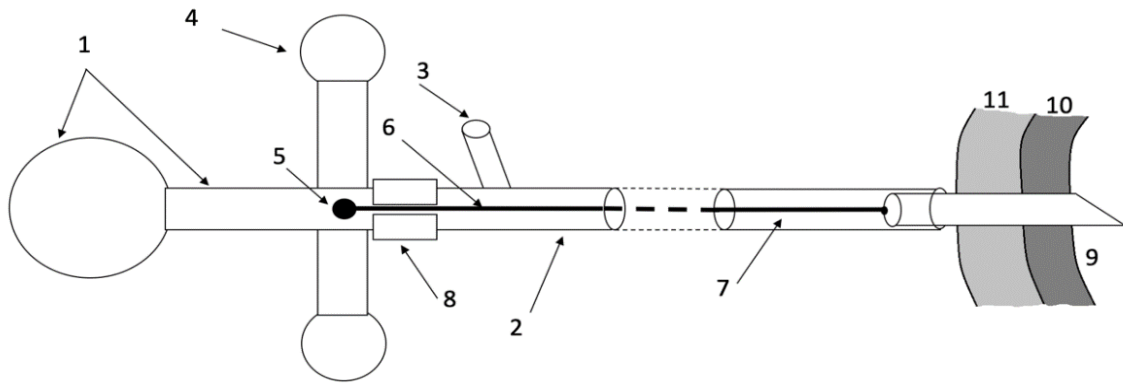


Рисунок 4.10 Пристрій для ендоскопічної пункції рідинних утворень підшлункової залози з можливістю електрокоагуляції

Було виконано ендоскопічну панкреатнекрсеквестректомію із використанням пристрою у 12 пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом з центральним розповсюдженням гнійно-некротичних колекторів.

Серед 12 пацієнтів, яким виконувалась ендоскопічна панкреатнекрсеквестректомія 1 (8,3%) пацієнту було виконано повторне оперативне втручання в об'ємі відкритої панкреатнекрсеквестректомії. 10(83%) пацієнтів не потребували повторного втручання, а 1 (8,3%) пацієнт потребував більш ніж одну ендоскопічну санацію. Пункція та дренування інфікованих рідинних колекторів була проведена 4 (33%) пацієнтам у зв'язку із поширенням інфікованих рідинних колекторів. Ендоскопічна панкреатнекрсеквестректомія була виконана 8 (66%) пацієнтам через задню стінку шлунку, а 4 (34%) пацієнтам доступ було виконано через медіальну стінку низхідної частини дванадцятипалої кишки вище великого дуоденального сосочка.

Основним показанням до ендоскопічної панкреатнекрсеквестректомії, згідно з нашим клінічним досвідом, є щільне прилягання обмеженого некротичного колектору до задньої стінки шлунку або медіальної стінки низхідної частини дванадцятипалої кишки. За багато років відбулася еволюція у виборі стентів - від пластикових до металевих, які вважаються кращими при ендоскопічній некроектомії. Завдяки досвіду нашої клініки ми не використовуємо ні пластиковий дренаж по типу «pigtail», ні LAMS (металевий

стент). Стенти малого діаметру не здатні забезпечити ефективне дренивання секвестрів і можуть легко мігрувати. LAMS також може бути встановлений для ефективного дренивання, але потребує його видалення в подальшому. Балонна дилатація використовується як методика ендолюмінального оперативного доступу для ендоскопічної панкреатнекрсеквестректомії, але такий доступ закривається швидше, ніж евакуюються секвестри. Тому пацієнтам можуть знадобитися повторні втручання для евакуації всіх секвестрів. Широкий розріз нашого запатентованого пристрою може забезпечити адекватне дренивання секвестрів і не закривався передчасно, як показав досвід. Протягом раннього післяопераційного періоду пацієнти повинні перебувати в положенні лежачи або принаймні на правому боці для кращого дренивання.

Застосування розробленого пристрою показало позитивні результати у даної групи пацієнтів.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гострий панкреатит – це гостре асептичне запалення підшлункової залози демаркаційного характеру, в основі якого лежать процеси некробіозу панкреоцитів і ферментної автоагресії з подальшим розвитком некрозу, дегенерації залози та можливим приєднанням вторинної інфекції.

Згідно з оглядом світової епідеміології, сукупна захворюваність на гострий панкреатит становить 34 випадки на 100 000 осіб у загальній популяції на рік з 1,16 випадками летальності [135]. Смертність серед пацієнтів зі стійкою органною недостатністю та панкреонекрозом може сягати 30-40% [80].

Діагностика та лікування гострого панкреатиту залишається складною проблемою сучасної хірургії. Сьогодні немає єдиної думки щодо класифікації, розуміння патофізіологічних процесів, стратифікації, розробки лікувально-діагностичних стандартів та вибору хірургічної тактики. Все ширше обговорюється необхідність застосування різних мініінвазивних хірургічних методів в рамках покрокового підходу лікування гострого панкреатиту та пошук діагностичних маркерів прогнозування локальних та системних ускладнень гострого панкреатиту.

Останні настанови WSES 2019 року дають відповідь на питання щодо діагностики та лікування гострого панкреатиту, проте акцентують увагу на тому, що деякі розглянуті твердження, спрямовані на діагностику та хірургічні стратегії є досить слабкими та потребують подальших досліджень [104].

На сьогоднішній день вивчаються нові маркери прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту, виникнення ускладнень, проте чіткої відповіді щодо їх ефективності та обґрунтування їх виконання немає.

Хірургічна тактика хоч і має перспективний вектор розвитку, а саме, покроковий підхід («step-up approach»), ефективність якого підтверджується рандомізованими дослідженнями (PANTER [164] та PRISMA [181]), але чітка стратегія хірургічного лікування ще не розроблена. Це є зрозумілим, адже

перебіг гострого панкреатиту є досить різноманітним та, безумовно, потребує індивідуального підходу.

Метою дослідження було визначити фактори ризику тяжкого перебігу гострого панкреатиту та прогресування некрозу паренхіми підшлункової залози.

В процесі роботи передбачалось вирішити наступні завдання:

1. Вивчити особливості розвитку некрозу тканини підшлункової залози за ретроспективними даними у пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом
2. Дати об'єктивну оцінку інформативності та достовірності існуючих способів прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту та розвитку некрозу тканини підшлункової залози
3. Визначити роль розчинного фібриноген-подібного протеїну 2 та його кореляцію з іншими показниками при прогнозуванні тяжкості перебігу гострого панкреатиту
4. Оцінити показники ендogenousного інсуліну у хворих на гострий панкреатит та їх інформативність в прогнозуванні некрозу тканини підшлункової залози
5. З'ясувати можливість застосування вивчених маркерів для прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту та розвитку некрозу паренхіми підшлункової залози.

На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз пацієнтів з гострим панкреатитом, що перебували на стаціонарному лікуванні з 2020 по 2022 роки. Основною метою даного етапу було виокремити групу пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом та проаналізувати біохімічні показники та дані інструментальних досліджень останніх у першу фазу перебігу гострого панкреатиту.

На другому етапі була виконана статистична обробка даних пацієнтів з гострим панкреатитом та визначено показники, що статистично значимо вказували на ступінь тяжкості перебігу гострого панкреатиту та розвиток некротичних ускладнень. Була побудована багатофакторна логістична модель регресії. Виявлено залежність ризику розвитку некрозу підшлункової залози від

таких факторних ознак: ліпаза на момент початку захворювання, тяжкість перебігу захворювання, фібриноген на 3 добу захворювання, С-реактивний білок та інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск на 1 добу захворювання, $AUC=0,93$ (95% CI 0,79-1,00). За допомогою ROC-аналізу було визначено, що такі фактори як, підвищення рівня ліпази ($P_{гр.} \geq 599,6$ Од/л), С-реактивного білка ($P_{гр.} \geq 175,7$ мг/л), фібриногену ($P_{гр.} \geq 9,7$), а також тяжкість перебігу захворювання, знижений інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск ($P_{гр.} \leq 63,3$ мм вод. ст.) підвищували ризик розвитку некрозу підшлункової залози.

Третім етапом було проведення імуноферментного аналізу сироватки крові пацієнтів на визначення рівня розчинного фібриноген-подібного протеїну 2 (рФПП2).

На четвертому етапі було визначено маркери прогнозування перебігу тяжкості гострого панкреатиту та можливого розвитку подальшого некрозу підшлункової залози. Встановлено, що ризик тяжкого перебігу гострого панкреатиту підвищується при елевації показників рФПП2 (ВШ=3,01 95%ДІ 1,05-8,63) $p=0,006$, СРБ (ВШ=1,19 95%ДІ 1,01-1,40) $p=0,005$, Д-димеру (ВШ=1,86 95%ДІ 1,11-3,1) $p=0,02$, внутрішньочеревного тиску (ВШ=1,88 95%ДІ 1,16-3,05) $p=0,01$.

Встановлено, що підвищені показники рФПП2, Д-димер та внутрішньочеревного тиску дають змогу прогнозувати прогресування некротичних змін в тканині підшлункової залози та заочеревинному просторі; а такі дані як шкала BISAP, показники рФПП2, СРБ, Д-димеру та внутрішньочеревного тиску – тяжкість перебігу гострого панкреатиту.

Виходячи з результатів проведеного дослідження виявлено кореляційний зв'язок між значеннями рФПП2 з: Д-димером, С-реактивним білком та внутрішньочеревним тиском.

П'ятий етап включав аналіз показників ендogenous інсуліну у пацієнтів з гострим панкреатитом. При порівнянні середніх значень ендogenous інсуліну виявлено, що у пацієнтів з некротичними змінами ПЗ медіана даного

лабораторного показника була статистично значимо нижчою ніж у пацієнтів без некрозу ($p < 0,001$). При чому при наявності некрозу тканини підшлункової залози визначений рівень ендogenousного інсуліну не перевищував 9 мкМО/мл і у 7 (13,7%) пацієнтів - інсулін був нижче референтних значень.

У групі пацієнтів з легким перебігом гострого панкреатиту рівень ендogenousного інсуліну не був нижче 5 мкМО/мл, що відповідає референтним значенням.

Встановлено наявність статистично значимої різниці між середніми значеннями інсуліну в залежності від об'єму та місця ураження паренхіми підшлункової залози ($p < 0,001$). Апостеріорні порівняння (критерій Данна з поправкою Бонферроні) показали, що середні значення ендogenousного інсуліну при ураженні підшлункової залози більше 50% були статистично значимо нижчими порівняно з ураженням 30-50% паренхіми підшлункової залози ($p = 0,012$) і не відрізнялись від показників інсуліну у пацієнтів з ураженням до 30% паренхіми підшлункової залози ($p = 0,06$). У пацієнтів без некрозу паренхіми підшлункової залози значення ендogenousного інсуліну були статистично значимо вищими ніж у пацієнтів з некрозом ПЗ: 0% vs. до 30% ($p = 0,006$); 0% vs. 30-50% ($p = 0,035$); 0% vs. більше 50% ($p < 0,001$). Біномінальний логістичний регресійний аналіз показав, що розвиток некрозу паренхіми підшлункової залози у пацієнтів з гострим панкреатитом достовірно залежав від значень ендogenousного інсуліну при госпіталізації (R^2 Nagelkerke = 0,75, $p = 0,002$).

Визначено граничне значення ендogenousного інсуліну, при якому найчастіше було діагностовано некроз підшлункової залози, $P_{гр.} \leq 5,3$ мкМО/мл $AUC = 0,96$ (95% ДІ 0,92-1,00) (чутливість 91,89% (95% ДІ 78,09%-98,3%), специфічність 71,43% (95% ДІ 41,9%-91,61%).

Також в роботі були представлені результати мініінвазивного лікування пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом із застосуванням розробленого патенту та виконання ендодюмінального дебріджменту.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проаналізовано наявні методи діагностики та прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту та розвитку некрозу тканини підшлункової залози. Визначено доцільність використання таких біохімічних показників як розчинний фібриноген-подібний протеїн 2 та ендогенний інсулін у якості прогностичних маркерів тяжкого перебігу гострого панкреатиту та розвитку некрозу паренхіми підшлункової залози.

1. За ретроспективною оцінкою даних пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом було діагностовано: у 61 (76,25%) поверхневий тотальний та субтотальний некроз тканини підшлункової залози, у 4 (5%) пацієнтів – тотальний трансмуральний некроз та у 15 (18,75%) пацієнтів – вогнищеві форми некрозу. За результатами проведеного аналізу було виявлено, що показники: ліпаза ($p=0,004$), АЛТ на 3 добу захворювання ($p<0,001$), креатинін на 3 добу захворювання ($p<0,001$), сечовина на 3 добу захворювання ($p<0,001$) та С-реактивний білок ($p<0,01$) статистично достовірно відрізнялися у пацієнтів із гострим середньотяжким та тяжким панкреатитом.

2. Існуючі методи діагностики та прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту та розвитку некрозу не дають остаточної відповіді про характер перебігу захворювання, а їх визначення може займати критично важливий час, наприклад, шкала APACHE. За результатами нашого дослідження було визначено, що наступні фактори - підвищення рівня ліпази ($P_{гр.} \geq 599,6$ Од/л), С-реактивного білка ($P_{гр.} \geq 175,7$ мг/л), фібриногену ($P_{гр.} \geq 9,7$ г/л), знижений інтраабдомінальний середньокапілярний перфузійний тиск ($P_{гр.} \leq 63,3$ мм рт. ст.) – свідчили про прогресування розвитку некрозу тканини підшлункової залози.

3. Встановлено, що про ризик тяжкого перебігу гострого панкреатиту свідчить елевація показників рФПП2 (ВШ=3,01 95%ДІ 1,05-8,63) $p=0,006$, СРБ (ВШ=1,19 95%ДІ 1,01-1,40) $p=0,005$, Д-димеру (ВШ=1,86 95%ДІ 1,11-3,1) $p=0,02$, внутрішньочеревного тиску (ВШ=1,88 95%ДІ 1,16-3,05) $p=0,01$.

Встановлено, що ризик розвитку некрозу зростає при підвищених показниках рФПП2 (ВШ=1,96 95%ДІ 1,27-3,03) $p=0,002$, Д-димеру (ВШ=2,57 95%ДІ 1,45-4,56) $p=0,01$, внутрішньочеревного тиску (ВШ=1,72 95%ДІ 1,2-2,46) $p=0,003$.

Встановлено, що підвищені показники рФПП2, Д-димеру та внутрішньочеревного тиску дають змогу прогнозувати прогресування некротичних змін в тканині підшлункової залози та заочеревинному просторі; а такі показники як шкала BISAP, рФПП2, СРБ, Д-димер та внутрішньочеревний тиск – тяжкість перебігу гострого панкреатиту.

Виходячи з результатів проведеного дослідження виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями рФПП2 з: Д-димером, С-реактивним білком та внутрішньочеревним тиском.

4. Встановлено наявність статистично значимої різниці між середніми показниками інсуліну в залежності від об'єму та місця ураження паренхіми підшлункової залози ($p<0,001$). У пацієнтів без некрозу підшлункової залози значення ендogenousного інсуліну були статистично значимо вищими ніж у пацієнтів із некрозом тканини підшлункової залози ($p<0,001$). Біномінальний логістичний регресійний аналіз показав, що значення ендogenousного інсуліну при госпіталізації достовірно відображали розвиток некрозу паренхіми підшлункової залози у пацієнтів з гострим панкреатитом (R^2 Nagelkerke = 0,75, $p=0,002$). Рівень ендogenousного інсуліну може бути додатковим показником тяжкості перебігу гострого панкреатиту та формування некротичних змін в тканині підшлункової залози. Середні значення ендogenousного інсуліну були статистично значимо вищими у пацієнтів з гострим легким панкреатитом порівняно з пацієнтами з гострим тяжким та середньотяжким панкреатитом ($p<0,001$, критерій Манна-Уїтні)

5. Проведене дослідження виявило, що значення рФПП2 вище 80пг/мл може вказувати на ризик прогресування некрозу тканини підшлункової залози ($P_{гр.} \geq 80$ пг/мл). Його значення вище 145 пг/мл ($P_{гр.} \geq 145$ пг/мл) може бути використане у прогнозуванні тяжкості перебігу гострого панкреатиту.

Визначено граничне значення ендogenousного інсуліну, при якому найчастіше було діагностовано некроз тканини підшлункової залози, $R_{gr} \leq 5,3 \text{ мкМО/мл}$ $AUC=0,96$ (95% ДІ 0,92-1,00) (чутливість 91,89% (95% ДІ 78,09%-98,3%), специфічність 71,43% (95% ДІ 41,9%-91,61%), PPV 89,47% (95% ДІ 78,69-95,14%) NPV 76,92% (95% ДІ 51,74%-91,2%)), що підтверджує його інформативність як маркера прогресування некрозу паренхіми підшлункової залози. рФПП2 та ендogenousний інсулін можуть бути надійними незалежними факторами прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту та некротичних змін підшлункової залози. Комбінація декількох біомаркерів оптимізує діагностичну точність та обґрунтовує пацієнт-орієнтований підхід в лікувальній стратегії гострого панкреатиту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Розчинний фібриноген-подібний протеїн 2 може бути одним із маркерів прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту, а також некротичних змін паренхіми підшлункової залози. Значення рФПП2 вище 80пг/мл вказує на ризик прогресування некрозу тканини підшлункової залози ($P_{гр.} \geq 80 \text{ пг/мл}$). А значення вище 145 пг/мл ($P_{гр.} \geq 145 \text{ пг/мл}$) може бути використане у прогнозуванні тяжкості перебігу гострого панкреатиту.

2. Рівень ендогенного інсуліку може бути використаний як один з факторів прогнозування некротичних змін підшлункової залози та об'єму її ураження. Визначено граничне значення ендогенного інсуліну, при якому найчастіше було діагностовано некроз підшлункової залози, $P_{гр.} \leq 5,3 \text{ мкМО/мл}$ AUC=0,96.

3. Застосування пристрою для ендоскопічної пункції рідинних утворень підшлункової залози з можливістю електрокоагуляції в процесі покрокового лікування гострого некротичного панкреатиту може бути ефективний у групи пацієнтів із центральним типом розповсюдження гострого некротичного панкреатиту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гриценко СМ, Григор'єв СВ. Спосіб визначення інтраабдомінального середньокапілярного перфузійного тиску: патент 33116 Україна (МПК: А61В 5/02). № заявки u200801594; заявл. 07.02.2008; опублік. 10.06.2008, Бюл. № 11/2008. 3с.
2. Дронов ОІ, Насташенко ІЛ, Ковальська ІО, Іванець ТЮ. Пристрій для ендоскопічної пункції рідинних утворень підшлункової залози з можливістю електрокоагуляції: патент 150085 Україна (А61В1/005). № u202104422; заявл. 29.07.2021; опубл. 30.02.2021, Бюл. № 52.
3. Кербаж НР, Іглесія Д, Панасенко СІ. Гострий панкреатит: чи існує зв'язок між гематокритним числом та тяжкістю захворювання? *Укр освітньо-науковий мед простір*. 2024;(1):22-28. <https://doi.org/10.31612/3041-1548.1.2024.03>
4. Колосович ІВ, Ганоль ІВ. Гострий панкреатит: сучасні аспекти діагностики та лікування. *Фізіол журн*. 2023, 69(1), 84-97.
5. Колосович ІВ, Ганоль ІВ. Гострий панкреатит: сучасні аспекти діагностики та лікування. Київ: LAT & K; 2022. 288 с.
6. Насташенко ІЛ, Дронов ОІ, Сусак ЯМ, Цимбалюк РС, Тюлюкін ІО. Хірургічне лікування хворих з гострим біліарним панкреатитом та жовчною гіпертензією. *Klinichna khirurhiia*. 2018 April;85(4):5–8. DOI: 10.26779/25221396.2018.04.05.
7. Насташенко ІЛ. Транспапілярні втручання з приводу гострого панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2015;8:32-34.
8. Осадчий АІ. Тяжка форма гострого панкреатиту: діагностика та лікування. *Укр мед часопис*. 22 липня 2017. www.umj.com.ua/uk/novyna-159859-tyazhka-forma-gostrogo-pankreatitu-diaagnostika-ta-likuvannya
9. Попович Ю. Нові підходи до лікування панкреатиту. *Ingeniusua* [сайт] 2022. <https://ingeniusua.org/articles/novi-pidkhody-do-likuvannya-pankreatytu>

10. Свінціцький АС, Гаєвські П. ред. Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/2019. [електронний підручник]. РІЕВМ. с. 688-696. [Внутрішні хвороби 2018-2019.pdf](#)
11. Ткачук ОВ, Кебало АБ. Особливості лікування тяжкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2021;(1): 17–24. <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-1-17>
12. Туманський ВО, Коваленко ІС. Імуногістохімічні особливості експресії матриксної металопротеїнази 9 та її тканинного інгібітора TIMP-1 при хронічному фіброзно-індуративному панкреатиті. *Патологія*. 2012; 1:74-76
13. Чуклін СМ, Чуклін СС, Попик ПМ, Шершень ГВ. Діагностика й лікування гострого панкреатиту: огляд сучасних рекомендацій (ч. 1). *Мед невідклад станів*. 2020; 16(4):131-138. <https://emergency.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1261/1310>
14. Acehan F, Comoglu M, Kayserili FM, Hayat B, Ates I. Factors Predicting the Development of Necrosis in Patients Presenting With Edematous Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2022 Nov-Dec 01;51(10):1300-1307. doi: 10.1097/MPA.0000000000002206.
15. Ajay K. Khanna, Susanta Meher, Shashi Prakash, Satyendra Kumar Tiwary, Usha Singh, Arvind Srivastava, V. K. Dixit, "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", *HPB Surgery*, vol. 2013, Article ID 367581, 10 pages, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/367581>
16. Alhajeri A, Erwin S. Acute pancreatitis: value and impact of CT severity index. *Abdom Imaging*. 2008 Jan-Feb;33(1):18-20. doi: 10.1007/s00261-007-9315-0.
17. Al-Qahtani HH, Alam MKh, Waheed M. Comparison of harmless acute pancreatitis score with ranson's score in predicting the severity of acute pancreatitis. *J Coll Phys Surg Pak*. 2017 Feb;27(2):75-79.

18. Amas Gómez L, Zubia Olaskoaga F. Results of the modification of an acute pancreatitis management protocol in Intensive Care medicine. *Med Intensiva* (Engl Ed). 2019 Dec;43(9):546-555. [[PubMed](#)]
19. Andriushchenko VP, Tutka MM, Kunovskyi VV. Glycemic disorders in acute pancreatitis: significance of microstructural changes of pancreatic parenchyma. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2023;90(1): 7-12.
20. Argueta PP, Salazar M, Vohra I, Corral JE, Lukens FJ, Vargo JJ, Chahal P, Simons-Linares CR. Thirty-Day Readmission Among Patients with Alcoholic Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2021 Dec;66(12):4227-4236. doi: 10.1007/s10620-020-06765-7
21. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, Löser C, Madl C, Meier R, Phillips M, Rasmussen HH, Van Hooft JE, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2020 Mar;39(3):612-631. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004.
22. Asim Riaz HM, Islam Z, Rasheed L, Sarfraz Z, Sarfraz A, Robles-Velasco K, Sarfraz M, Cherrez-Ojeda I. The Evaluation of Inflammatory Biomarkers in Predicting Progression of Acute Pancreatitis to Pancreatic Necrosis: A Diagnostic Test Accuracy Review. *Healthcare (Basel)*. 2022 Dec 22;11(1):27. doi: 10.3390/healthcare11010027.
23. 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.
24. Bailey JM. Gastrointestinal Conditions: Pancreatitis. *FP Essent*. 2024 May;540:30-41. PMID: 38767887.
25. Bang JY, Lakhtakia S, Thakkar S, Buxbaum JL, Waxman I, Sutton B, Memon SF, Singh S, Basha J, Singh A, Navaneethan U, Hawes RH, Wilcox CM, Varadarajulu S; United States Pancreatic Disease Study Group. Upfront endoscopic necrosectomy or step-up endoscopic approach for infected necrotising pancreatitis

(DESTIN): a single-blinded, multicentre, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jan;9(1):22-33. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00331-X.

26. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.

27. Barauskas G, Svagzdys S, Maleckas A. C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis. *Medicina (Kaunas)*. 2004;40(2):135-40. English, Lithuanian. PMID: 15007272.

28. 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

29. Barrie J, Jamdar S, Smith N, McPherson SJ, Siriwardena AK, O'Reilly DA. Mis-use of antibiotics in acute pancreatitis: Insights from the United Kingdom's National Confidential Enquiry into patient outcome and death (NCEPOD) survey of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018 Oct;18(7):721-726. [[PubMed](#)]

30. Beyer G, Hoffmeister A, Lorenz P, Lynen P, Lerch MM, Mayerle J. Clinical Practice Guideline—Acute and Chronic Pancreatitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2022 Jul 25;119(29-30):495-501. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0223

31. Bharmal SH, Kimita W, Ko J, Petrov MS. Pancreatic and gut hormones as predictors of new-onset prediabetes after non-necrotising acute pancreatitis: a prospective longitudinal cohort study. *Endocr Connect*. 2021 Jun 29;10(7):715-724. doi: 10.1530/EC-21-0229.

32. Biberici Keskin E, İnce AT, Sümbül Gültepe B, et al. The relationship between serum histon levels and the severity of acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30:807–810. doi:10.5152/tjg.2019.18592 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

33. Blum CA, Velly L, Brochet C, Ziegler F, Tavalacci MP, Hausfater P, Lvovschi VE. Relevance of cortisol and copeptin blood concentration changes in an

experimental pain model. *Sci Rep.* 2022 Mar 19;12(1):4767. doi: 10.1038/s41598-022-08657-4.

34. Boxhoorn L, van Dijk SM, van Grinsven J, Verdonk RC, et al.; Dutch Pancreatitis Study Group. Immediate versus Postponed Intervention for Infected Necrotizing Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2021 Oct 7;385(15):1372-1381. doi: 10.1056/NEJMoa2100826

35. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2020;396:726–734. doi:10.1016/S0140-6736(20)31310-6 - [DOI](#) - [PubMed](#)

36. Bruce JIE, Sánchez-Alvarez R, Sans MD, Sugden SA, Qi N, James AD, Williams JA. Insulin protects acinar cells during pancreatitis by preserving glycolytic ATP supply to calcium pumps. *Nat Commun.* 2021 Jul 19;12(1):4386. doi: 10.1038/s41467-021-24506-w.

37. Cai W, Liu F, Wen Y, Han C, Prasad M, Xia Q, Singh VK, Sutton R, Huang W. Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:782151. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

38. Cañamares-Orbís P, García-Rayado G, Alfaro-Almajano E. Nutritional Support in Pancreatic Diseases. *Nutrients.* 2022 Oct 31;14(21):4570. doi: 10.3390/nu14214570.

39. Capurso G, Ponz De Leon Pisani R, Lauri G, et al. Clinical usefulness of scoring systems to predict severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis with pre and post-test probability assessment. *United Eur Gastroenterol J.* 2023;11:825–836. doi:10.1002/ueg2.12464 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

40. Čeranić DB, Zorman M, Skok P. Interleukins and inflammatory markers are useful in predicting the severity of acute pancreatitis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20:99–105. doi:10.17305/bjbm.2019.4253 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

41. Chen L, Jiang J. The Diagnostic Value of Procalcitonin in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2022 Sep;33(9):722-730. doi: 10.5152/tjg.2022.22098.

42. Choi HW, Park HJ, Choi SY, Do JH, Yoon NY, Ko A, Lee ES. Early Prediction of the Severity of Acute Pancreatitis Using Radiologic and Clinical Scoring Systems With Classification Tree Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Nov;211(5):1035-1043. doi: 10.2214/AJR.18.19545.
43. Choudhuri AH, Duggal S, Biswas PS, Uppal R. A Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score and Serum Procalcitonin Change for Predicting Mortality in Acute Pancreatitis. *Indian J Crit Care Med*. 2020 Mar;24(3):190-194. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23377
44. Chvanov M, Voronina S, Zhang X, Telnova S, Chard R, Ouyang Y, Armstrong J, Tanton H, Awais M, Latawiec D, Sutton R, Criddle DN, Tepikin AV. Knockout of the Mitochondrial Calcium Uniporter Strongly Suppresses Stimulus-Metabolism Coupling in Pancreatic Acinar Cells but Does Not Reduce Severity of Experimental Acute Pancreatitis. *Cells*. 2020 Jun 5;9(6):1407. doi: 10.3390/cells9061407.
45. Clark DA, Cuda T, Pretorius C, Edmundson A, Solomon M, Riddell AD. Amylase quantification in the terminal Ileum following formation of an Ileostomy. *Sci Rep*. 2020 Nov 9;10(1):19368. doi: 10.1038/s41598-020-76349-y.
46. Colvin SD, Smith EN, Morgan DE, Porter KK. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 May;45(5):1222-1231. doi: 10.1007/s00261-019-02214-w.
47. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):1096-1101. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
48. Dai Y, Guan X, Guo F, Kong X, Ji S, Shang D, Bai C, Zhang Q, Zhao L. Botanical drugs and their natural compounds: a neglected treasury for inhibiting the carcinogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pharm Biol*. 2024 Dec;62(1):853-873. doi: 10.1080/13880209.2024.2421759.

49. de Oliveira C, Khatua B, Noel P, Kostenko S, Bag A, Balakrishnan B, Patel KS, Guerra AA, Martinez MN, Trivedi S, McCullough A, Lam-Himlin DM, Navina S, Faigel DO, Fukami N, Pannala R, Phillips AE, Papachristou GI, Kershaw EE, Lowe ME, Singh VP. Pancreatic triglyceride lipase mediates lipotoxic systemic inflammation. *J Clin Invest*. 2020 Apr 1;130(4):1931-1947. doi: 10.1172/JCI132767.
50. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, García García de Paredes A, et al. ERICA Consortium. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):989-1000. [[PubMed](#)]
51. Ding L, Deng F, Yu C, He WH, Xia L, Zhou M, Huang X, Lei YP, Zhou XJ, Zhu Y, Lu NH. Portosplenomesenteric vein thrombosis in patients with early-stage severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2018 Sep 21;24(35):4054-4060. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.4054.
52. Drake M, Dodwad SJ, Davis J, Kao LS, Cao Y, Ko TC. Sex-Related Differences of Acute and Chronic Pancreatitis in Adults. *J Clin Med*. 2021 Jan 15;10(2):300. doi: 10.3390/jcm10020300.
53. Driedger M, Zyromski NJ, Visser BC, Jester A, Sutherland FR, Nakeeb A, Dixon E, Dua MM, House MG, Worhunsky DJ, Munene G, Ball CG. Surgical Transgastric Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis: A Single-stage Procedure for Walled-off Pancreatic Necrosis. *Ann Surg*. 2020 Jan;271(1):163-168. doi: 10.1097/SLA.0000000000003048.
54. Dronov AI, Kovalskaya IA, Deneka ER, Shpak VYa. On the issue of classification of acute pancreatitis. Materials of the XXI Congress of Surgeons of Ukraine. Vol. 1. Zaporizhzhya, 2005. p. 162–164.
55. Dronov OI, Kovalska IO, Horlach AI, Shchyhel IA, Ivanets TY. Abdominal perfusion pressure in prediction of the terms of acute necrotizing pancreatitis infection. *Wiad Lek*. 2023;76(3):554-559. doi: 10.36740/WLek202303114.
56. Dronov OI, Kovalska IO, Ivanets TU, Levchenko LV, Roshchyna LO. Markers for predicting the severity of acute pancreatitis. *Wiad Lek*. 2024;77(10):1842-1851. doi: 10.36740/WLek/195124.

57. Dronov OI, Kovalska IO, Ivanets TY, Kozachuk YS, Levchenko LV, Stasiuk UV. The role of endogenous insulin in patients with acute pancreatitis. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(8):607-612. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1468>
58. Fanczal J, Pallagi P, Görög M, Diszházi G, Almássy J, Madácsy T, Varga Á, Csernay-Biró P, Katona X, Tóth E, Molnár R, Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Maléth J. TRPM2-mediated extracellular Ca²⁺ entry promotes acinar cell necrosis in biliary acute pancreatitis. *J Physiol*. 2020 Mar;598(6):1253-1270. doi: 10.1113/JP279047.
59. 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. [[PubMed](#)]
60. Fu L, Liu Z, Liu Y. Fibrinogen-like protein 2 in inflammatory diseases: A future therapeutic target. *Int Immunopharmacol*. 2023 Mar;116:109799. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109799.
61. Fujiwara J, Matsumoto S, Sekine M, Mashima H. C-reactive protein predicts the development of walled-off necrosis in patients with severe acute pancreatitis. *JGH Open*. 2021 Jun 29;5(8):907-914. doi: 10.1002/jgh3.12605.
62. Gao J, Chen S, Kong T, Wen D, Yang Q. The relationship between soluble CD73 and the incidence of septic shock in severe sepsis patients: a cross-sectional analysis of data from a prospective FINNAKI study. *Ann Transl Med*. 2022 Mar;10(6):302. doi: 10.21037/atm-22-371
63. Gao X, Lin J, Wu A, Gu H, Liu X, Yin M, Zhou Z, Zhang R, Xu C, Zhu J. [Application of machine learning model based on XGBoost algorithm in early prediction of patients with acute severe pancreatitis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2023 Apr;35(4):421-426. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20221019-00930.
64. Gao X, Xu J, Xu M, Han P, Sun J, Liang R, Mo S, Tian Y. Nomogram and Web Calculator Based on Lasso-Logistic Regression for Predicting Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis Patients. *J Inflamm Res*. 2024 Feb 7;17:823-836. doi: 10.2147/JIR.S445929.

65. Gapp J, Tariq A, Chandra S. Acute Pancreatitis. [Updated 2023 Feb 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482468/>
66. García-Rayado G, Cárdenas-Jaén K, de-Madaria E. Towards evidence-based and personalised care of acute pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2020 May;8(4):403-409. doi: 10.1177/2050640620903225.
67. Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR, Gelrud A, Maple JT, Papachristou GI, Freeman ML, Topazian MD, Attam R, Mackenzie TA, Baron TH. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. *Gastrointest Endosc*. 2011 Apr;73(4):718-26. doi: 10.1016/j.gie.2010.10.053.
68. Gardner TB. Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis - Going over the WATERFALL. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):1038-1039. [[PubMed](#)]
69. Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156:2008–2023. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.041 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)
70. Gordon D, Spiegel R. Fluid Resuscitation: History, Physiology, and Modern Fluid Resuscitation Strategies. *Emerg Med Clin North Am*. 2020 Nov;38(4):783-793. doi: 10.1016/j.emc.2020.06.004. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32981617.
71. Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Gomes D, Almeida N, Tomé L. Red cell distribution width and red cell distribution width to total serum calcium ratio as major predictors of severity and mortality in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2018 Jul 5;18(1):108. doi: 10.1186/s12876-018-0834-7.
72. Gu K, Wang Q. Establishment and Validation of a Dynamic Nomogram for Persistent Organ Failure in Acute Biliary Pancreatitis: A Retrospective Study. *J Inflamm Res*. 2024 Nov 8;17:8513-8530. doi: 10.2147/JIR.S489044
73. Gui M, Zhao B, Huang J, Chen E, Qu H, Mao E. Pathogenesis and Therapy of Coagulation Disorders in Severe Acute Pancreatitis. *J Inflamm Res*. 2023 Jan 6;16:57-67. doi: 10.2147/JIR.S388216. PMID: 36636248; PMCID: PMC9831125

74. Guilabert L, Cárdenas-Jaén K, Vaillo-Rocamora A, García García de Paredes A, Chhoda A, Sheth SG, et al.; ERICA consortium. Normal saline versus lactated Ringer's solution for acute pancreatitis resuscitation, an open-label multicenter randomized controlled trial: the WATERLAND trial study protocol. *Trials*. 2024 Oct 21;25(1):699. doi: 10.1186/s13063-024-08539-2. Erratum in: *Trials*. 2024 Nov 15;25(1):769. doi: 10.1186/s13063-024-08581-0.

75. Gumpfer K, Dangel AW, Pita-Grisanti V, Krishna SG, Lara LF, Mace T, Papachristou GI, Conwell DL, Hart PA, Cruz-Monserrate Z. Lipocalin-2 expression and function in pancreatic diseases. *Pancreatol*. 2020 Apr;20(3):419-424. doi: 10.1016/j.pan.2020.01.002.

76. Hallensleben ND, Timmerhuis HC, Hollemans RA, Pocornie S, van Grinsven J, van Brunschot S, Bakker OJ, van der Sluijs R, Schwartz MP, van Duijvendijk P, Römken T, Stommel MWJ, Verdonk RC, Besselink MG, Bouwense SAW, Bollen TL, van Santvoort HC, Bruno MJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Optimal timing of cholecystectomy after necrotising biliary pancreatitis. *Gut*. 2022 May;71(5):974-982. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324239.

77. He Q, Ding J, He S, et al. The predictive value of procalcitonin combined with C-reactive protein and D dimer in moderately severe and severe acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34:744–750. doi:10.1097/MEG.0000000000002376 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

78. Hope A, Bailen EL, Shiel RE, Mooney CT. Retrospective study evaluation of DGGR lipase for diagnosis, agreement with pancreatic lipase and prognosis in dogs with suspected acute pancreatitis. *J Small Anim Pract*. 2021 Dec;62(12):1092-1100. doi: 10.1111/jsap.13379.

79. Hughes DL, Morris-Stiff G. Determining the optimal time interval for cholecystectomy in moderate to severe gallstone pancreatitis: A systematic review of published evidence. *Int J Surg*. 2020 Dec;84:171-179. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.11.016.

80. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(1):122–134. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043
81. Jiang CF, Shiau YC, Ng KW, Tan SW. Serum interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in early prediction of severity of acute pancreatitis. *J Chin Med Assoc*. 2004 Sep;67(9):442-6.
82. John DS, Aschenbach J, Krüger B, Sendler M, Weiss FU, Mayerle J, Lerch MM, Aghdassi AA. Deficiency of cathepsin C ameliorates severity of acute pancreatitis by reduction of neutrophil elastase activation and cleavage of E-cadherin. *J Biol Chem*. 2019 Jan 11;294(2):697-707. doi: 10.1074/jbc.RA118.004376.
83. Kapoor VK. *Acute Pancreatitis: (An A-Z)*. Routledge; 2017. 248 p. <https://profbook.com.ua/Routledge-publishing.html>
84. Kasian VV, Sheiko VD, Mamontova TV, Vesnina LE, Shlykova OA. Procalcitonin in early prediction of acute severe pancreatitis. *Wiad Lek*. 2020;73(7):1370-2.
85. Kebkalo A, Tkachuk O, Reyti A. Features of the course of acute pancreatitis in patients with obesity. *Pol Przegl Chir*. 2019;91(6):28-34. doi: 10.5604/01.3001.0013.4147.
86. Kebkalo F, Tkachuk O, Reiti A. Peculiarities of clinical indices, duration and complication of acute pancreatitis in patients with comorbid obesity. *Lviv Clinical Bulletin*. 2019;2(26)–3(27):16-23. doi: 10.25040/lkv2019.02.016
87. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, Dixit VK. 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. *HPB Surg*. 2013;2013:367581. doi: 10.1155/2013/367581.
88. Khomiak I, Kopchak V, Rotar O, Khomiak A, Malyk A, Rozhok L. Strategy of Surgical Interventions in Patients with Complicated Acute Necrotizing Pancreatitis. *Pancreatology*. 2022;22: e10-e11.

89. Khomiak I, Kopchak V, Rotar O, Tereshkevich I, Pererva L, Lytvyn O, ... Motelchuk S. Personalised step-by-step surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis with priority use of minimally invasive interventions. *Pancreatology*. 2023;23:e85.
90. Khomiak I, Rotar O, Kopchak V, Tereshkevych I, Pererva L, Khomiak A, Malyk A. Efficacy of EUS-Guided Procedures in Patients with Walled-Off Pancreatic Necrosis: Results of Prospective Cohort Study. *HPB*. 2022;24:S233.
91. Kirkpatrick A, Roberts D, Jaeschke R, Waele J, Keulenaer B, Duchesne J, ... Malbrain ML. Methodological background and strategy for the 2012– 2013 updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the abdominal compartment society. *Anaesthesiology intensive therapy*, 2015(1), 63-78.
92. Kiss S, Pintér J, Molontay R, Nagy M, Farkas N, et al.; Hungarian Pancreatic Study Group. Early prediction of acute necrotizing pancreatitis by artificial intelligence: a prospective cohort-analysis of 2387 cases. *Sci Rep*. 2022 May 12;12(1):7827. doi: 10.1038/s41598-022-11517-w.
93. Kolosovych IV, Hanol IV, Cherepenko IV, Lebedieva KO, Korolova KO. Intrabdominal pressure and its correction in acute surgical pathology. *Wiad Lek*. 2022;75(2):372-6.
94. Kolosovych IV, Hanol IV, Cherepenko IV. Enteral tube feeding in acute pancreatitis and its complications. *World Med Biol*. 2021;4 (78):75-9. doi: [10.26724/2079-8334-2021-4-78-75-79](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-4-78-75-79)
95. Kolosovych IV, Hanol IV. Hemocoagulation factors of hemorrhagic complications in acute pancreatitis. *Fiziol Zh*. 2022; 68(1): 56-61. https://fz.kiev.ua/journals/2022_V.68/1/Fzh-1_2022-56-61.pdf
96. Kolosovych IV, Hanol IV. Purulent septic complications of acute pancreatitis and their pathogenetic relationship with helicobacter pylori. *Novosti Khirurgii*. 2021 Oct-Nov; 29(5): 542-8. <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2021.5.542>

97. Kolosovych IV, Hanol IV. The role of phosphorus-calcium homeostasis and vitamin D in the pathogenesis of acute pancreatitis and assessment of its severity. *Fiziol Zh.* 2022; 68(3): 61-7.

98. Komara NL, Paragomi P, Greer PJ, Wilson AS, Breze C, Papachristou GI, Whitcomb DC. Severe acute pancreatitis: capillary permeability model linking systemic inflammation to multiorgan failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020 Nov 1;319(5):G573-G583. doi: 10.1152/ajpgi.00285.2020.

99. Kovalska I, Dronov O, Zemskov S, Deneka E, Zemskova M. Patterns of pathomorphological changes in acute necrotizing pancreatitis. *Int J Inflam.* 2012;2012:508915. doi: 10.1155/2012/508915

100. Kovalska I, Dronov O, Ivanets T, Roshchyna L. Risk factors for pancreatic necrosis in acute pancreatitis in obese patients. *International journal of endocrinology (Ukraine).* 2023;19(7):471-477. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1322>

101. Kumar A, Bhatia M. Role of Hydrogen Sulfide, Substance P and Adhesion Molecules in Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 9;22(22):12136. doi: 10.3390/ijms222212136.

102. Lee PJ, Lahooti A, Culp S, et al. Obesity and alcoholic etiology as risk factors for multisystem organ failure in acute pancreatitis: multinational study. *United Eur Gastroenterol J.* 2023;11:383–391. doi:10.1002/ueg2.12390 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

103. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffi W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore EE, Catena F. Executive summary: WSES Guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Jun;88(6):888-890. doi: 10.1097/TA.0000000000002691.

104. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute

pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019 Jun 13;14:27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0.

105. Li B, Wu W, Liu A, et al. Establishment and validation of a nomogram prediction model for the severe acute pancreatitis. *J Inflamm Res.* 2023;16:2831–2843. doi:10.2147/JIR.S416411 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

106. Li G, Chen H, Liu L, Xiao P, Xie Y, Geng X, Zhang T, Zhang Y, Lu T, Tan H, Li L, Sun B. Role of Interleukin-17 in Acute Pancreatitis. *Front Immunol.* 2021 Sep 14;12:674803. doi: 10.3389/fimmu.2021.674803

107. Li H, Xu Y, Zhou X, Jin T, Wang Z, Sun Y, Wang H, Jiang D, Yin C, Shen B, Song K. DIA-Based Proteomic Analysis of Plasma Protein Profiles in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Molecules.* 2022 Jun 17;27(12):3880. doi: 10.3390/molecules27123880.

108. Li W, Ou L, Fu Y, Chen Y, Yin Q, Song H. Risk factors for concomitant infectious pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022 May;46(5):101901. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101901.

109. Liao WC, Tu TC, Lee KC, Tseng JH, Chen MJ, Sun CK, Wang SY, Chang WK, Chang PY, Wu MS, Lin TJ, Lee HL, Chen JH, Yuan KC, Liu NJ, Wu HC, Liang PC, Wang HP, Hwang TL, Lee CL. Taiwanese consensus recommendations for acute pancreatitis. *J Formos Med Assoc.* 2020 Sep;119(9):1343-1352. doi: 10.1016/j.jfma.2019.07.019.

110. Lin Y, Liu Y, Lin Q, et al. Development and validation of a nomogram for predicting the severity of the first episode of hyperlipidemic acute pancreatitis. *J Inflamm Res.* 2024;17:3211–3223. doi:10.2147/JIR.S459258 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

111. Liu C, Zhou X, Ling L, Chen S, Zhou J. Prediction of mortality and organ failure based on coagulation and fibrinolysis markers in patients with acute pancreatitis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019 May;98(21):e15648. doi: 10.1097/MD.00000000000015648

112. Liu XG, Liu Y, Chen F. Soluble fibrinogen like protein 2 (sFGL2), the novel effector molecule for immunoregulation. *Oncotarget*. 2017 Jan 10;8(2):3711-3723. doi: 10.18632/oncotarget.12533.

113. Liu ZY, Tian L, Sun XY, Liu ZS, Hao LJ, Shen WW, Gao YQ, Zhai HH. Development and validation of a risk prediction score for the severity of acute hypertriglyceridemic pancreatitis in Chinese patients. *World J Gastroenterol*. 2022 Sep 7;28(33):4846-4860. doi: 10.3748/wjg.v28.i33.4846.

114. Lv Y, Yao Y, Liu Q, Lei J. Accuracy of angiopoietin-2 for predicting organ failure in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021 Feb;49(2):300060520986708. doi: 10.1177/0300060520986708.

115. Maatman TK, McGuire SP, Flick KF, Madison MK, Al-Haddad MA, Bick BL, Ceppa EP, DeWitt JM, Easler JJ, Fogel EL, Gromski MA, House MG, Lehman GA, Nakeeb A, Schmidt CM, Sherman S, Watkins JL, Zyromski NJ. Outcomes in Endoscopic and Operative Transgastric Pancreatic Debridement. *Ann Surg*. 2021 Sep 1;274(3):516-523. doi: 10.1097/SLA.0000000000004997.

116. Machicado JD, Gougol A, Tan X, et al. Mortality in acute pancreatitis with persistent organ failure is determined by the number, type, and sequence of organ systems affected. *United Eur Gastroenterol J*. 2021;9:139–149. doi:10.1002/ueg2.12057 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

117. Malbrain M, De Waele J. Intra-abdominal hypertension. Cambridge university press; 2013. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511667015>

118. Mancilla Asencio C, Berger Fleiszig Z. Intra-abdominal hypertension: A systemic complication of severe acute pancreatitis. *Medicina*. 2022;58(6):785.

119. McGuire SP, Maatman TK, Ceppa EP, House MG, Nakeeb A, Nguyen TK, Schmidt CM, Zyromski NJ. Contemporary Intervention in Necrotizing Pancreatitis: Improved Understanding Changing Practice. *J Gastrointest Surg*. 2022 Jul;26(7):1445-1452. doi: 10.1007/s11605-022-05285-1.

120. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 26;325(4):382-390. doi: 10.1001/jama.2020.20317. Erratum in: *JAMA*. 2021 Jun 15;325(23):2405. doi: 10.1001/jama.2021.5789.
121. Mir BA, Majeed T, Chauhan A. Procalcitonin-guided use of antibiotics in acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Dec;7(12):1073. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00271-0.
122. Mititelu A, Grama A, Colceriu MC, Bența G, Popoviciu MS, Pop TL. Role of Interleukin 6 in Acute Pancreatitis: A Possible Marker for Disease Prognosis. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 29;25(15):8283. doi: 10.3390/ijms25158283.
123. Na-O S, Bakker OJ, Besselink MG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut*. 2019;68:1044–1051. doi:10.1136/gutjnl-2017-314657 - [DOI](#) - [PubMed](#)
124. Nawacki Ł, Matykiewicz J, Stochmal E, Głuszek S. Splanchnic Vein Thrombosis in Acute Pancreatitis and Its Consequences. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27. doi:10.1177/10760296211010260
125. Ocskay K, Vinkó Z, Németh D, et al. Hypoalbuminemia affects one third of acute pancreatitis patients and is independently associated with severity and mortality. *Sci Rep*. 2021;11:24158. doi:10.1038/s41598-021-03449-8 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)
126. Onnekink AM, Boxhoorn L, Timmerhuis HC, Bac ST, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic versus surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis (ExTENSION): long-term follow-up of a randomized trial. *Gastroenterology*. 2022 Sep;163(3):712-722.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.015.
127. Oppenlander KE, Chadwick C, Carman K. Acute Pancreatitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2022 Jul;106(1):44-50. PMID: 35839366.
128. Ortiz Morales CM, Girela Baena EL, Olalla Muñoz JR, Parlorio de Andrés E, López Corbalán JA. Radiology of acute pancreatitis today: the Atlanta classification and the current role of imaging in its diagnosis and treatment. *Radiologia (Engl Ed)*. 2019 Nov-Dec;61(6):453-466. [[PubMed](#)]

129. Paliwal A, Nawal CL, Meena PD, Singh A. A Study of Procalcitonin as an Early Predictor of Severity in Acute Pancreatitis. *J Assoc Physicians India*. 2022 Apr;70(4):11-12. PMID: 35443495.
130. Pallagi P, Görög M, Papp N, Madácsy T, Varga Á, Crul T, Szabó V, Molnár M, Dudás K, Grassalkovich A, Szederkényi E, Lázár G, Venglovecz V, Hegyi P, Maléth J. Bile acid- and ethanol-mediated activation of Orail damages pancreatic ductal secretion in acute pancreatitis. *J Physiol*. 2022 Apr;600(7):1631-1650. doi: 10.1113/JP282203.
131. Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, Maléth J. Intracellular Ca²⁺ Signalling in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis: Recent Advances and Translational Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 3;21(11):4005. doi: 10.3390/ijms21114005.
132. Palumbo R, Schuster KM. Contemporary management of acute pancreatitis: What you need to know. *J Trauma Acute Care Surg*. 2024 Jan 1;96(1):156-165. doi: 10.1097/TA.0000000000004143
133. Patel ML, Shyam R, Atam V, et al. Clinical profile, etiology, and outcome of acute pancreatitis: experience at a tertiary care center. *Ann Afr Med*. 2022;21:118–123. doi:10.4103/aam.aam_83_20 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)
134. Pavlek G, Romic I, Kekez D, Zedelj J, Bubalo T, Petrovic I, ... Silovski H. Step-Up versus open Approach in the treatment of Acute Necrotizing pancreatitis: a case-matched analysis of clinical outcomes and long-term pancreatic sufficiency. *J Clin Med*. 2024;13(13): 3766.
135. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5
136. Podda M, Pellino G, Coccolini F, Gerardi C, Di Saverio S, Pata F, Ielpo B, Viridis F, Damaskos D, Gourgiotis S, Poillucci G, Pacella D, Jayant K, Agresta F, Sartelli M, Leppaniemi A, Kluger Y, Catena F, Pisanu A. Compliance with evidence-based clinical guidelines in the management of acute biliary pancreatitis: the MANCTRA-1 study protocol. *Updates Surg*. 2021 Oct;73(5):1757-1765. doi: 10.1007/s13304-021-01118-z.

137. Puolakkainen P. Настанова 00208. Гострий панкреатит. 2017.
<https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3098/>
138. Rafaqat S, Patoulis D, Behnouch AH, Sharif S, Klisic A. Interleukins: pathophysiological role in acute pancreatitis. *Arch Med Sci.* 2024 Jan 31;20(1):138-156. doi: 10.5114/aoms/178183.
139. Rainio M, Lindström O, Udd M, Puolakkainen P, Stenman UH, Kylänpää L. Repeated Negative Urine Trypsinogen-2 Dipstick Test Rules Out Diagnosis of Post-ERCP Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2021 Apr 1;55(4):361-366. doi: 10.1097/MCG.0000000000001429.
140. Rayman S, Jacoby H, Guenoun K, Oliphant U, Nelson D, Kaiser A, Sucandy I. Diagnosis and Contemporary Management of Necrotizing Pancreatitis. *Am Surg.* 2023 Nov;89(11):4817-4825. doi: 10.1177/00031348231156781.
141. Ross JJ, Wasserfall CH, Bacher R, Perry DJ, McGrail K, Posgai AL, Dong X, Muir A, Li X, Campbell-Thompson M, Brusko TM, Schatz DA, Haller MJ, Atkinson MA. Exocrine Pancreatic Enzymes Are a Serological Biomarker for Type 1 Diabetes Staging and Pancreas Size. *Diabetes.* 2021 Apr;70(4):944-954. doi: 10.2337/db20-0995.
142. Ruiz-Duque B, Bañuls L, Reinoso-Arija R, Carrasco-Hernandez L, Caballero-Eraso C, Dasí F, Lopez-Campos JL. Methodologies for the Determination of Blood Alpha1 Antitrypsin Levels: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021 Oct 31;10(21):5132. doi: 10.3390/jcm10215132.
143. Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396:167–176. doi:10.1016/S0140-6736(20)30539-0 - [DOI](#) - [PubMed](#)
144. Schulz C, Schirra J, Mayerle J. Indications for endoscopic retrograde cholangiopancreatography and cholecystectomy in biliary pancreatitis. *Br J Surg.* 2020 Jan;107(1):11-13. doi: 10.1002/bjs.11402.

145. Schuster K, Davis K, Hernandez M, Holena D, Salim A, Crandall M. American Association for the Surgery of Trauma emergency general surgery guidelines gap analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019 May;86(5):909-915. doi: 10.1097/TA.0000000000002226.

146. Shen D, Tang C, Zhu S, Huang G. Macrophage migration inhibitory factor is an early marker of severe acute pancreatitis based on the revised Atlanta classification. *BMC Gastroenterol.* 2021 Jan 22;21(1):34. doi: 10.1186/s12876-020-01598-0.

147. Shuanglian Y, Huiling Z, Xunting L, et al. Establishment and validation of early prediction model for hypertriglyceridemic severe acute pancreatitis. *Lipids Health Dis.* 2023;22:218. doi:10.1186/s12944-023-01984-z - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

148. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Morgado-Nunes S, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Evaluation of Prognostic Factors of Severity in Acute Biliary Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 16;21(12):4300. doi: 10.3390/ijms21124300.

149. Silva-Vaz P, Jarak I, Rato L, Oliveira PF, Morgado-Nunes S, Paulino A, Castelo-Branco M, Botelho MF, Tralhão JG, Alves MG, Abrantes AM. Plasmatic Oxidative and Metabonomic Profile of Patients with Different Degrees of Biliary Acute Pancreatitis Severity. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jun 21;10(6):988. doi: 10.3390/antiox10060988.

150. Singh AK, Dawra S, Rana S, Gupta P, Samanta J, Sinha SK, ... Kochhar R. Can serum resistin predict severity of acute pancreatitis?. *Biomarkers.* 2021;26(1):31-37. doi: 10.1080/1354750X.2020.1841295.

151. Siregar GA, Siregar GP. Management of severe acute pancreatitis. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7:3319–3323. doi:10.3889/oamjms.2019.720 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

152. Stirling AD, Moran NR, Kelly ME, Ridgway PF, Conlon KC. The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis - is interval change in CRP an additional indicator of severity? *HPB (Oxford).* 2017 Oct;19(10):874-880. doi: 10.1016/j.hpb.2017.06.001.

153. Swain SM, Romac JM, Shahid RA, Pandol SJ, Liedtke W, Vigna SR, Liddle RA. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2527-2541. doi: 10.1172/JCI134111.

154. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, Beyer G, Sutton R. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*. 2022 Aug;82(12):1251-1276. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4.

155. Tadehara M, Okuwaki K, Imaizumi H, Kida M, Iwai T, Yamauchi H, Kaneko T, Hasegawa R, Miyata E, Kawaguchi Y, Masutani H, Koizumi W. Usefulness of serum lipase for early diagnosis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2019 Sep 16;11(9):477-485. doi: 10.4253/wjge.v11.i9.477.

156. Talathi SS, Zimmerman R, Young M. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Apr 5, 2023. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas. [[PubMed](#)]

157. Tan JH, Chin W, Shaikh AL, Zheng S. Pancreatic pseudocyst: Dilemma of its recent management (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Feb;21(2):159. doi: 10.3892/etm.2020.9590.

158. Tang J, Chen T, Ni W, et al. Dynamic nomogram for persistent organ failure in acute biliary pancreatitis: development and validation in a retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2022;54:805–811. doi:10.1016/j.dld.2021.06.033 - [DOI](#) - [PubMed](#)

159. Tang Y, Kong J, Zhou B, Wang X, Liu X, Wang Y, Zhu S. Mesenteric Lymph Duct Ligation Alleviates Acute Lung Injury Caused by Severe Acute Pancreatitis Through Inhibition of High Mobility Group Box 1-Induced Inflammation in Rats. *Dig Dis Sci*. 2021 Dec;66(12):4344-4353. doi: 10.1007/s10620-020-06801-6.

160. Tian F, Li H, Wang L, et al. The diagnostic value of serum C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6 and lactate dehydrogenase in patients with severe acute pancreatitis. *Clin Chim Acta*. 2020;510:665–670. doi:10.1016/j.cca.2020.08.029 - [DOI](#) - [PubMed](#)

161. Tran A, Fernando SM, Rochweg B, Inaba K, Bertens KA, Engels PT, Balaa FK, Kubelik D, Matar M, Lenet TI, Martel G. Prognostic factors associated with development of infected necrosis in patients with acute necrotizing or severe pancreatitis-A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022 May 1;92(5):940-948. doi: 10.1097/TA.0000000000003502

162. Tran Z, Xu J, Verma A, Ebrahimian S, Cho NY, Benharash P, Burruss S. National trends and clinical outcomes of interventional approaches following admission for infected necrotizing pancreatitis in the United States. *J Trauma Acute Care Surg*. 2023 May 1;94(5):665-671. doi: 10.1097/TA.0000000000003934.

163. van den Berg FF, de Bruijn AC, van Santvoort HC, Issa Y, Boermeester MA. Early laboratory biomarkers for severity in acute pancreatitis; A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2020 Oct;20(7):1302-1311. doi: 10.1016/j.pan.2020.09.007.

164. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1491–502.

165. Vitale DS, Lahni P, Hornung L, Thompson T, Farrell PR, Lin TK, Nathan JD, Wong HR, Abu-El-Haija M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in pediatric severe acute pancreatitis. *PLoS One*. 2022 Feb 14;17(2):e0261708. doi: 10.1371/journal.pone.0261708.

166. Vivian E, Cler L, Conwell D, Coté GA, Dickerman R, et al. Acute Pancreatitis Task Force on Quality: Development of Quality Indicators for Acute Pancreatitis Management. *Am J Gastroenterol*. 2019 Aug;114(8):1322-1342. doi: 10.14309/ajg.0000000000000264.

167. Wan J, Yang X, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Xia L, Lu N. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2019 May 2;19(1):67. doi: 10.1186/s12876-019-0989-x.

168. Wang D, Guo X, Xia W, et al. Effect of admission serum calcium levels and length of stay in patients with acute pancreatitis: data from the MIMIC-III database. *Emerg Med Int*. 2022;2022:4275283. doi:10.1155/2022/4275283 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

169. Wang YY, Qian ZY, Jin WW, Chen K, Xu XD, Mou YP, Zhang W. Acute pancreatitis with abdominal bloating and distension, normal lipase and amylase: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(15):e15138. doi: 10.1097/MD.00000000000015138
170. Wen L, Husain SZ. Endogenous insulin directly protects pancreatic acinar cells in pancreatitis. *Cell Calcium*. 2021 Dec;100:102485. doi: 10.1016/j.ceca.2021.102485.
171. Wos-Wroniewicz E, Caban M, Malecka-Panas E. Role of adipokines in the assessment of severity and predicting the clinical course of acute pancreatitis. *J Physiol Pharmacol*. 2020 Oct;71(5). doi: 10.26402/jpp.2020.5.01.
172. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1698-703. doi: 10.1136/gut.2008.152702.
173. Wu H, Ma K, Liao B, Ji T, Zhang S, Cao T. Comparative Analysis of Early Clinical Features and Complications of Different Types of Acute Pancreatitis. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Jun 25;2022:3771610. doi: 10.1155/2022/3771610. Retraction in: *Oxid Med Cell Longev*. 2023 Aug 2;2023:9830716. doi: 10.1155/2023/9830716.
174. Wu HC, Wang HP, Chen CC, Wu CH, Liu TH, Wang CH, Shih LN, Liao WC. Urinary trypsinogen-2 level and local complications of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov;34(11):2043-2049. doi: 10.1111/jgh.14698.
175. Xinyu X, Jiang Z, Qing A, Lihua L, Xiehong L, Lin Z. Clinical significance of PCT, CRP, IL-6, NLR, and TyG Index in early diagnosis and severity assessment of acute pancreatitis: A retrospective analysis. *Sci Rep*. 2025 Jan 23;15(1):2924. doi: 10.1038/s41598-025-86664-x. PMID: 39849025; PMCID: PMC11758003.
176. Xu WB, Hu QH, Wu CN, Fan ZK, Song ZF. Serum soluble fibrinogen-like protein 2 concentration predicts delirium after acute pancreatitis. *Brain Behav*. 2019 Apr;9(4):e01261. doi: 10.1002/brb3.1261.

177. Xu WB, Hu QH, Wu CN, Fan ZK, Song ZF. Serum soluble fibrinogen-like protein 2 concentration predicts delirium after acute pancreatitis. *Brain Behav.* 2019 Apr;9(4):e01261. doi: 10.1002/brb3.1261.

178. Xue E, Shi Q, Guo S, et al. Preexisting diabetes, serum calcium and D-dimer levels as predictable risk factors for pancreatic necrosis of patients with acute pancreatitis: a retrospective study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;16:913–921. doi:10.1080/17474124.2022.2116314 - [DOI](#) - [PubMed](#)

179. Yang DJ, Lu HM, Liu Y, et al. Development and validation of a prediction model for moderately severe and severe acute pancreatitis in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2022;28:1588–1600. doi:10.3748/wjg.v28.i15.1588 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)

180. Yang J, Liu M, Wang S, Gan Y, Chen X, Tao Y, Gao J. Alteration of peripheral resistin and the severity of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Frontiers in Medicine.* 2022;9: 915152. doi: 10.3389/fmed.2022.915152.

181. Yang Y, Zhang, Y, Wen S, Cui Y. The optimal timing and intervention to reduce mortality for necrotizing pancreatitis: a systematic review and network meta-analysis. *World J Emerg Surg.* 2023 Jan 27;18(1):9. doi: 10.1186/s13017-023-00479-7.

182. Yasuda H, Kataoka K, Takeyama Y, Takeda K, Ito T, Mayumi T, et al. Usefulness of urinary trypsinogen-2 and trypsinogen activation peptide in acute pancreatitis: A multicenter study in Japan. *World J Gastroenterol.* 2019 Jan 7;25(1):107-117. doi: 10.3748/wjg.v25.i1.107.

183. Yasuda I. Endoscopic necrosectomy for infected pancreatic necrosis. *Gastrointestinal Intervention.* 2012;1(1):36-39.

184. Ye X, Huai J, Chen R, Ding J, Chen Y, Cai Z. Correlation of fibrinogen-like protein 2 with disease progression in patients with severe acute pancreatitis. *Exp Ther Med.* 2014 Jan;7(1):85-89. doi: 10.3892/etm.2013.1354. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24348769; PMCID: PMC3860872.

185. Ye X-H, Chen T-Z, Huai J-P, et al. Correlation of fibrinogen-like protein 2 with progression of acute pancreatitis in rats. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(16):2492–2500. doi: 10.3748/wjg.v19.i16.2492.
186. Yu P, Wang S, Qiu Z, Bai B, Zhao Z, Hao Y, ... Zhao Q. Efficacy of resistin and leptin in predicting persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2016;16(6): 952-957. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.002.
187. Yue W, Liu Y, Ding W, Jiang W, Huang J, Zhang J, Liu J. The predictive value of the prealbumin-to-fibrinogen ratio in patients with acute pancreatitis. *Int J Clin Pract*. 2015 Oct;69(10):1121-8. doi: 10.1111/ijcp.12682. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26133088.
188. Zheng J, Han M, Chen J, Deng MM, Luo G. Predictive value of D-dimer and fibrinogen degradation product for splanchnic vein thrombosis in patients with severe acute pancreatitis: a single-center retrospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2023 Jul-Dec;58(10):1166-1172. doi: 10.1080/00365521.2023.2215367
189. Zheng Z, Ding YX, Qu YX, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med*. 2021 Jan;9(1):69. doi: 10.21037/atm-20-4802.
190. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, et al. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB*. 2019;21:259–267. doi:10.1016/j.hpb.2018.08.003 - [DOI](#) - [PubMed](#)

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Dronov OI, Kovalska IO, Horlach AI, Shchyhel IA, Ivanets TY. Abdominal perfusion pressure in prediction of the terms of acute necrotizing pancreatitis infection. Wiad Lek. 2023;76(3):554-559. doi: 10.36740/WLek202303114.

2. Kovalska I, Dronov O, Ivanets T, Roshchyna L. Risk factors for pancreatic necrosis in acute pancreatitis in obese patients. International journal of endocrinology (Ukraine). 2023;19(7):471-477. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1322>

3. Dronov OI, Kovalska IO, Ivanets TU, Levchenko LV, Roshchyna LO. Markers for predicting the severity of acute pancreatitis. Wiad Lek. 2024;77(10):1842-1851. doi: 10.36740/WLek/195124.

4. Dronov OI, Kovalska IO, Ivanets TY, Kozachuk YS, Levchenko LV, Stasiuk UV. The role of endogenous insulin in patients with acute pancreatitis. International journal of endocrinology (Ukraine). 2024;20(8):607-612. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1468>

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Kovalska IO, Dronov OI, Horlach AI, Ivanets TY. Gastrointestinal Fistula as Complication of Severe Infected Necrotizing Pancreatitis. Pancreas, 2020, Nov ; 49(10):1418-1418.

6. Dronov O, Kovalska I, Nastashenko I, Ivanets T, Shchyhel I. Endoscopic necrosectomy in patients with necrotizing pancreatitis - a single center experience. Pancreatology. 2022; 22, e90.

7. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Ivanets T, Prytkov F, Shchygel I. Intraabdominal hypertension as a risk factor of gastrointestinal fistula formation in patients with severe acute pancreatitis. In: 41st Annual Meeting of the German Pancreatic Club. 2022.

8. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Shchyhel I, Ivanets T, Prytkov F. Correlation between abdominal perfusion pressure and timing of infection of pancreatic necrosis in patients with acute severe pancreatitis. *Pancreatology*. 2022; 22, e20.

9. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Ivanets T, Shchygel I. Visceral arterial pseudoaneurysms in acute necrotizing pancreatitis - a single-center retrospective study. In: 55th European pancreatic club meeting in cooperation with the JPS in Alpbach, Tyrol from June 28th to July 1st. 2023

10. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Shchyhel I, Ivanets T. External pancreatic fistula as a risk factor for erosive complications in patients with infected walled-off necrosis. In: 55th EPC meeting in cooperation with the JPS in Alpbach, Tyrol from June 28th to July 1st. 2023.

11. Dronov O, Kovalska I, Ivanets T, Shchyhel I, Levchenko L. The role of endogenous plasma insulin in patients with acute severe pancreatitis. In: 56th European pancreatic club meeting in Spain, Santiago de Compostela from June 26th to June 29th. 2024

12. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Shchyhel I, Kostiukevych V, Ivanets T. Relationship between intra-abdominal pressure and damage volume in acute necrotizing pancreatitis. In: 56th European pancreatic club meeting in Spain, Santiago de Compostela from June 26th to June 29th. 2024.

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

13. Дронов ОІ, Насташенко ІЛ, Ковальська ІО, Іванець ТЮ. Пристрій для ендоскопічної пункції рідинних утворень підшлункової залози з можливістю електрокоагуляції: патент 150085 Україна (A61B1/005). № u202104422; заявл. 29.07.2021; опубл. 30.02.2021, Бюл. № 52.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

1. Kovalska IO, Dronov OI, Horlach AI, Ivanets TY. Gastrointestinal Fistula as Complication of Severe Infected Necrotizing Pancreatitis. *Pancreas*, 2020, Nov ; 49(10):1418-1418.

2. Dronov O, Kovalska I, Nastashenko I, Ivanets T, Shchyhel I. Endoscopic necrosectomy in patients with necrotizing pancreatitis - a single center experience. *Pancreatology*. 2022; 22, e90.

3. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Ivanets T, Prytkov F, Shchygel I. Intraabdominal hypertension as a risk factor of gastrointestinal fistula formation in patients with severe acute pancreatitis. In: 41st Annual Meeting of the German Pancreatic Club. 2022.

4. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Shchyhel I, Ivanets T, Prytkov F. Correlation between abdominal perfusion pressure and timing of infection of pancreatic necrosis in patients with acute severe pancreatitis. *Pancreatology*. 2022; 22, e20.

5. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Ivanets T, Shchygel I. Visceral arterial pseudoaneurysms in acute necrotizing pancreatitis - a single-center retrospective study. In: 55th European pancreatic club meeting in cooperation with the JPS in Alpbach, Tyrol from June 28th to July 1st. 2023

6. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Shchyhel I, Ivanets T. External pancreatic fistula as a risk factor for erosive complications in patients with infected walled-off necrosis. In: 55th EPC meeting in cooperation with the JPS in Alpbach, Tyrol from June 28th to July 1st. 2023.

7. Dronov O, Kovalska I, Ivanets T, Shchyhel I, Levchenko L. The role of endogenous plasma insulin in patients with acute severe pancreatitis. In: 56th European pancreatic club meeting in Spain, Santiago de Compostela from June 26th to June 29th. 2024

8. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Shchyhel I, Kostiukevych V, Ivanets T. Relationship between intra-abdominal pressure and damage volume in acute necrotizing pancreatitis. In: 56th European pancreatic club meeting in Spain, Santiago de Compostela from June 26th to June 29th. 2024.

Патент на корисну модель 150085 Україна

Патент на корисну модель № 150085

 Поширити

ПРИСТРІЙ ДЛЯ ЕНДОСКОПІЧНОЇ ПУНКЦІЇ РІДИННИХ УТВОРЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З МОЖЛИВІСТЮ ЕЛЕКТРОКОАГУЛЯЦІЇ

(21) Номер заявки
u202104422

(11) Номер патенту
150085

Документи:

[Опублікований опис](#)

(22) Дата подання заявки
30.07.2021

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту
29.12.2021

[Опис](#)

[Формула](#)

[Реферат \(укр.\)](#)

(24) Дата, з якої є чинними права
30.12.2021

[Патент діє](#)

(13) Код виду документа відповідно до стандарту BOIB ST.16
U

(51) Індекс МПК
A61B1/005

(71) Заявник
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ (UA)

(72) Винахідники
Дронов Олексій Іванович (UA)
Насташенко Ігор Леонідович (UA)
Ковальська Інна Олександрівна (UA)
Іванець Тетяна Юріївна (UA)

(73) Власник
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ (UA)

(98) Адреса для листування
бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601

(57) Реферат [укр.](#)

Пристрій для ендоскопічної пункції рідинних утворень підшлункової залози з можливістю електрокоагуляції містить гнучку оболонку із металевим провідником всередині, проксимальний кінець якої оснащений рукояткою. На рукоятці встановлений повзунок, з можливістю повздовжнього зміщення його відносно рукоятки та з обмежувачем його руху, із розміщенням на ньому вузлом під'єднання електричного струму, що з'єднаний з металевим провідником, на дистальному кінці якого зафіксована ін'єкційна голка, розміщена разом з металевим провідником в оболонці. При цьому діаметри голки та оболонки є співставними, для забезпечення герметичності між ними та можливості повздовжнього руху голки, а оболонка оснащена канюлею.

Опис Патента на корисну модель 150085 Україна (A61B1/005).

№ u202104422; заявл. 29.07.2021; опубл. 30.02.2021, Бюл. № 52

Дронов ОІ, Насташенко ІЛ, Ковальська ІО, Іванець ТЮ

МПК A61B 1/005

Пристрій для ендоскопічної пункції рідинних утворень підшлункової залози з можливістю електрокоагуляції

Корисна модель належить до медицини, а точніше до медичного інструментарію і може бути використана для ендоскопічної пункції та дренування кістозних утворень підшлункової залози.

Найбільш близьким, до заявленого технічного рішення є голковий папілотом для попередньої ендоскопічної папілотомії, що використовують для ендоскопічної папілосфінктеротомії, що містить гнучку оболонку із металевим провідником всередині, проксимальний кінець якої оснащений рукояткою, на дистальному кінці якого знаходиться голчастий папілотом з торцевим виходом діатермоножа [1].

Недолік цього пристрою полягає в тому, що для пункції та дренування рідинних утворень підшлункової залози є ризик виникнення кровотечі у місці пункції, складність у виборі оптимальної ділянки пункції та неможливість виконання аспіраційної проби та одномоментного виконання розрізу для формування співустя між рідинним скупченням та порожнистим органом.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки пристрою для ендоскопічної пункції рідинних утворень підшлункової залози з можливістю електрокоагуляції з просвіту порожнистих органів (шлунок, дванадцятипала кишка) шляхом оснащення оболонки ін'єкційною голкою, розміщеною разом з металевим провідником в оболонці, рух якої та ступінь її виведення регулюється зміщенням обмежувача повзунка в проксимальному або дистальному напрямках.

Технічний результат, який досягається при використанні запропонованого пристрою, дозволяє здійснити аспірацію вмісту рідинних

утворень та можливість створення співустя між рідинним утворенням та порожнистим органом в ділянці пункції для забезпечення можливості подальшого дренажу порожнини кісти за рахунок наявності в дистальній частині пристрою голки, до якої підведено електричний струм для можливості виконання останньою діатермічного розрізу.

Поставлена задача вирішується тим, що пристрій для ендоскопічної пункції рідинних утворень підшлункової залози з можливістю електрокоагуляції містить гнучку оболонку із металевим провідником всередині, проксимальний кінець якої оснащений рукояткою і, згідно з корисною моделлю, на рукоятці встановлений повзунок, з можливістю повздовжнього зміщення його відносно рукоятки та з обмежувачем його руху, із розміщеним на ньому вузлом під'єднання електричного струму, що з'єднаний з металевим провідником, на дистальному кінці якого зафіксована ін'єкційна голка, розміщена разом з металевим провідником в оболонці, при цьому діаметри голки та оболонки є співставними, для забезпечення герметичності між ними та можливості повздовжнього руху голки, а оболонка оснащена канюлей.

Суть корисної моделі пояснюють креслення:

на фіг.1 представлено загальний вигляд пристрою в статичному стані, із схованою в оболонці голкою; на фіг. 2 – пристрій в роботі, із виведеною з оболонки голкою, пунктуючи тканини на глибину, задану обмежувачем.

Пристрій складається з рукоятки (1), до якої герметично приєднана гнучка оболонка (2) з канюлею для аспірації/інфузії (3) через оболонку (2). На рукоятці (1) встановлений повзунок (4) з можливістю повздовжнього зміщення його відносно рукоятки (1). На повзунку (4) знаходиться вузол під'єднання електричного струму (5), з'єднаний з металевим провідником (6), на дистальному кінці якого фіксована ін'єкційна голка (7). Провідник (6) та голка (7) розміщені в просвіті оболонки (2), при цьому діаметри голки (7) та оболонки (2) мають бути співставними для забезпечення герметичності між ними та можливості повздовжнього руху голки (7). Крім того на рукоятці (1)

знаходиться обмежувач (8) руху повзунка (4) для регуляції ступеня виведення голки (7) з оболонки (2). Регуляція ступеня виведення голки (7) обмежувачем (8) досягається зміщенням останнього в проксимальному або дистальному напрямках відповідно до потреби.

Пристрій використовують наступним чином.

В порожнистий орган заводять ендоскоп. Після ревізії слизової оболонки порожнистого органу та виявлення місця випинання його стінки за рахунок зовнішнього її стиснення кістозним утвором підшлункової залози, ендоскоп встановлюють в положенні, зручному для проведення подальших маніпуляцій. Через інструментальний канал ендоскопу пристрій проводять в просвіт порожнистого органу, при цьому ін'єкційна голка (7) має бути схованою в оболонці (2) – фіг.1. Після визначення місця пункції до нього притискають дистальній кінець оболонки (2) і, при пересуванні повзунка (4) в дистальному напрямку до обмежувача (8), виводять голку (7) з оболонки (2), пунктуючи тканини на глибину, задану обмежувачем (8) – фіг.2. Після цього до канюлі (3) приєднують шприц і проводять аспіраційну пробу. В разі отримання рідини з порожнини кісти (9) до вузла під'єднання електричного струму (5) приєднують пристрій для діатермокоагуляції і при подачі на нього струму боковою поверхнею голки (7) проводять розріз тканин порожнистого органу (10) і стінки кісти (11) в обраному напрямку. Таким чином виконується співустя між кістою та порожнистим органом, розміри її формують відповідно до поставлених клінічних завдань. При від'ємному результаті першої аспіраційної проби пункції повторюють зі збільшенням довжини виведення голки (7), що регулюється обмежувачем (8), та/або зміною місця пункції до отримання необхідного результату, після чого операцію завершують за наведеною вище методикою.

обмежувачем його руху, із розміщеним на ньому вузлом під'єднання електричного струму, що з'єднаний з металевим провідником, на дистальному кінці якого зафіксована ін'єкційна голка, розміщена разом з металевим провідником в оболонці, при цьому діаметри голки та оболонки є співставними, для забезпечення герметичності між ними та можливості повздовжнього руху голки, а оболонка оснащена канюлею.