

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**Кас'ян Володимир Володимирович**

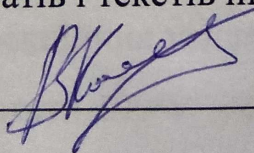
УДК 616.37-002-036.11./17-06:616.381-002-036:617-03

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ПРИ ГОСТРОМУ  
ТЯЖКОМУ ПАНКРЕАТИТІ УСКЛАДНЕНОМУ АСЦИТ-  
ПЕРИТОНІТОМ**

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

  
\_\_\_\_\_ В.В. Кас'ян

Науковий керівник  
Шейко Володимир Дмитрович  
доктор медичних наук,  
професор

Полтава 2020

## АНОТАЦІЯ

**Кас'ян В.В. Диференційована хірургічна тактика при гострому тяжкому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю, 222 – Медицина. – Українська медична стоматологічна академія, Полтава.

### **Зміст анотації**

Дисертація присвячена вивченню проблеми лікування гострого панкреатиту ускладненого асцит перитонітом. Гострий панкреатит є одним з найпоширеніших захворювань органів травлення, що потребують ургентної госпіталізації, і існує глобальна тенденція до збільшення захворюваності, зареєстрована захворюваність 5-80 випадків на 100 000 осіб на рік. Захворюваність на Європейському континенті коливається від 4.6 до 100 випадків на 100 000 населення і продовжує збільшуватися повсюдно. Найвищими показники захворюваності є в країнах східної та північної Європи. Незважаючи на певні позитивні зрушення в діагностиці та лікуванні гострого панкреатиту, яких було досягнуто останніми роками, дане захворювання залишається тяжкою проблемою для хірурга. Летальність при деструктивних формах гострого панкреатиту за відсутності інфікування складає від 15 до 30%, при інфекційних ускладненнях - від 30 до 50%, у разі "блискавичного" перебігу може сягати 100%. Асцит-перитоніт при гострому панкреатиті є доволі частим ускладненням раннього періоду захворювання. Рідина, що накопичується в черевній порожнині, в основному являє собою геморагічний асцит та насичена активованими ліполітичними і протеолітичними ферментами, вазоактивними речовинами та запальними цитокінами. Евакуація з черевної порожнини рідини багатої на потенційно токсичні медіатори підтримується в ряді публікацій (1–3), як раціональний захід для полегшення тягаря хвороби у пацієнтів в

критичному стані. Базуючись на обмежених клінічних даних щодо застосування черезшкірного дренажу черевної порожнини у пацієнтів з стерильним панкреонекрозом, L. Zhu, J. Lu, J. Yang(4) порівнюють ефективність цієї процедури з дренуванням парапанкреатичних гострих некротичних скупчень у хворих з інфікованим некрозом (5,6). Втім, оскільки опубліковані рандомізовані контрольовані випробування з приводу їх ефективності дають суперечливі результати, клінічна користь дренування та перитонеального лаважу при гострому панкреатиті залишається спірною (7,8).

Наприкінці 2012 р. була опублікована нова класифікація гострого панкреатиту – Revised Atlanta Classification (RAC) - 2012, за результатами прийнятого робочою групою міжнародного консенсусу (9) та детермінантно-основана класифікація важкості гострого панкреатиту на основі міжнародних міждисциплінарних консультацій – Determinant-based classification (DBC) – 2012. Застосування різних класифікаційних систем ускладнює аналіз перебігу захворювання дослідниками, при цьому, кожна з них має свої, як недоліки, так і переваги. До недоліків характерних для обох класифікаційних систем можна віднести необхідність спостереження за пацієнтом протягом 48 годин для встановлення діагнозу тяжкого панкреатиту використовуючи класифікаційні дефініції даних систем. При цьому саме перші 48 годин з моменту госпіталізації, та дії медичних працівників протягом цього часу є ключовими для визначення подальшого перебігу захворювання. Це спонукає до пошуку нових діагностичних критеріїв і ранніх прогностичних маркерів для встановлення діагнозу тяжкого панкреатиту вже на момент госпіталізації та визначення категорії пацієнтів, що потребуватимуть моніторингу систем життєзабезпечення, органопротекції, заходів для зменшення інтоксикації та больової імпульсації, в тому числі і раннього дренування ферментативного асцити. Предиктором розвитку поліорганної недостатності та несприятливого перебігу соматичної патології є синдром низького трийодтироніну, вплив його на розвиток ранньої органної та поліорганної недостатності у хворих на

гострий панкреатит вивчений недостатньо, що потребує проведення подальших досліджень. Ряд досліджень демонструють ефективність визначення сироваткової концентрації прокальцитоніну в прогнозуванні ризику розвитку інфікованого панкреонекрозу в динаміці захворювання, втім чітких критеріїв оцінки даного показника на старті хвороби наразі немає. Невирішені питання діагностики, прогнозування перебігу та вибору лікувальної тактики у пацієнтів з гострим панкреатитом ускладненим асцит-перитонітом обумовлюють актуальність проведення даного дослідження.

Робота була проведена на кафедрі хірургії №2 медичного факультету №1 Української медичної стоматологічної академії, клінічною базою котрої є Комунальне підприємство «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради».

В дослідженні були проаналізовані результати комплексного обстеження та лікування 206 хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом. До ретроспективної групи було включено 166 хворих з гострим некротичним панкреатитом ферментативним асцит-перитонітом, з них 122 це хворі, що лікувалися в хірургічному відділенні №2 Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, та 44 хворих, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» за період 2013-2017 рр лікування котрих проводилось за стандартною схемою відповідно протоколів прийнятих в лікувально-профілактичних закладах з застосуванням традиційних підходів до лікування гострого панкреатиту.

На першому етапі дослідження було проведено аналіз ефективності стандартної лікувально-діагностичної тактики у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом та визначено лікувальні недоліки, що могли погіршувати результати лікування у окремих категорій хворих групи порівняння.



В результаті проведеного статистичного аналізу було виявлено наступну закономірність. У підгрупах з тяжкістю стану на момент госпіталізації визначеною за шкалою APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) 5 і більше балів спостерігалася статистично достовірно менша кількість незадовільних результатів( $p<0,05$ ) через 72 год після початку лікування у дренажованих пацієнтів порівняно з пацієнтами, лікування котрих включало тільки комплексну консервативну терапію. У підгрупах з тяжкістю стану на момент госпіталізації визначеною за шкалою APACHE II менше 5 балів активна хірургічна тактика не мала статистично значимого впливу на частоту виникнення незадовільних результатів лікування і суттєвої різниці між станом дренажованих та недренажованих пацієнтів не було виявлено.

Зазначені результати підтверджують відсутність впливу рутинного дренажу черевної порожнини для всіх пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом. Разом з тим, пацієнти із балом APACHE II 5 і більше – це категорія хворих, у котрих раннє дренажування асцит-перитоніту буде максимально виправдане.

На другому етапі дослідження проводився аналіз ефективності диференційованого хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом, відповідно розробленого алгоритму з урахуванням аналізу даних отриманих на першому етапі дослідження та результатів імуноферментних досліджень.

До основної групи було включено 40 хворих, в якості додаткового критерію відбору використовувався показник шкали APACHE II 5 і більше балів на момент госпіталізації, отриманий за результатами статистичного аналізу ефективності лікувальної тактики пацієнтів ретроспективної групи. З них 35 знаходились на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В Скліфосовського ПОР» та 5 хворих в ургентних хірургічних стаціонарах м. Полтави(КП «1-ша міська клінічна лікарня ПМР», КП «2-га міська клінічна лікарня ПМР», КП «3-тя

міська клінічна лікарня ПМР», КНП «Полтавська центральна районна клінічна лікарня ПРР») за період з 2017 по 2019рр.

Хворі основної групи були розподілені на 2 підгрупи. До першої 2а підгрупи було включено 18 пацієнтів, відібраних для активної хірургічної тактики з урахуванням даних отриманих на першому етапі дослідження. Даним пацієнтам окрім стандартних методів обстеження додатково проводилося визначення рівня гормонів щитоподібної залози (трийодтироніну, вільного трийодтироніну, вільного тетрайодтироніну, тиреотропного гормону) та прокальцитоніну для прогнозування несприятливого перебігу захворювання в ранньому періоді. До другої – 2б підгрупи включено 22 пацієнти, у лікуванні яких застосовувався диференційований підхід з використанням розроблених методик діагностики і лікування, враховуючи дані попередніх етапів дослідження.

Всі пацієнти основної групи отримували консервативну терапію згідно протоколів лікування гострого панкреатиту, затверджених у відділеннях та міжнародних рекомендацій WSES (World Society for Emergency Surgery) 2019 року, яка включала наступні елементи: ресусцитацію рідини в об'ємі -  $40 \pm 20$  мл/кг/добу, раннє самостійне ентеральне харчування після зникнення больового синдрому, адекватне знеболення, спазмолітичну терапію, інотропну підтримку за наявності нестабільної гемодинаміки на фоні адекватної інфузійної терапії, профілактику стресового ураження шлунково-кишкового тракту, профілактику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів групи ризику.

Важливою складовою лікування хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом в ранній фазі захворювання було виконання дренування черевної порожнини. При госпіталізації до стаціонару, під час проведення ультразвукового дослідження неоднорідність структури та інфільтрацію навколо підшлункової залози виявлено у всіх пацієнтів, вільну рідину в черевній порожнині було діагностовано у 89% пацієнтів підгрупи 2а. У решти 11% цих пацієнтів підгрупи 2а при виконанні ультразвукового

дослідження органів черевної порожнини візуалізація вільної рідини була утруднена, втім незважаючи на малоінформативну ультразвукову картину, дренування черевної порожнини виконували в зв'язку з наростанням явищ інтоксикації та симптомів подразнення очеревини. У всіх хворих на гострий панкреатит основної групи при виявленні вільної рідини в черевній порожнині було виконане дренування черевної порожнини. В основній групі пацієнтів ми надавали перевагу виконанню дренування черевної порожнини в правій здухвинній ділянці або по середній лінії живота нижче пупка, мінідоступом під місцевою анестезією з подальшим встановленням дренажу в напрямку малого тазу. Перевагою даного втручання була можливість виконання маніпуляції під місцевою анестезією, що зменшувало додаткове анестезіологічне навантаження у пацієнтів з тяжким основним захворюванням та знижувало ризик післяопераційних ускладнень.

Під час виконання дренування черевної порожнини ми вилучали до  $500.0 \pm 100$  мл ферментативного випоту та по  $200,0 \pm 50$  мл в наступні три доби. Рідина під час виконання втручання забиралася для дослідження  $\alpha$ -амілази та на бактеріологічне дослідження з чутливістю до антибіотиків. Середній рівень  $\alpha$ -амілази асцитичної рідини становив  $1024 \pm 256$  од/л. В жодному випадку, за результатами бактеріологічного дослідження, мікрофлора виявлена не була. Зі зниженням кількості ексудату менше 50 мл на добу дренажі видаляли з повторним взяттям ексудату на бактеріологічне дослідження, мікрофлора не була виявлена. Дренування черевної порожнини при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом у 90% хворих підгрупи 2а було виконано в перші 24 години з моменту госпіталізації до стаціонару.

В усіх хворих з наявністю більше 200,0 випоту в плевральних порожнинах виконувалася їх пункція. У 17% пацієнтів після пункції плевральної порожнини довелося виконати дренування плевральної порожнини. Показаннями до виконання дренування плевральної порожнини був рецидивуючий плеврит, із кількістю рідини більше 500 мл.

Нами було вивчено особливості змін показників тиреоїдного профілю в динаміці розвитку гострого панкреатиту у пацієнтів основної групи (2а підгрупа,  $n=18$ ). Параметри тиреоїдного профілю були обрані для більш детального вивчення у хворих на гострий тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом, зважаючи на їх провідну роль у регуляції основного обміну та описаний в літературі зв'язок між змінами зазначених параметрів та незадовільними результатами лікування при інших тяжких нетиреоїдних захворюваннях (10,11).

При зниженні рівня вільного трийодтироніну нижче 4,0 пмоль/л, за відсутності відхилень від норми тиреотропного гормону та тироксину, констатували розвиток синдрому низького трийодтироніну.

Знижений рівень вільного трийодтироніну на момент госпіталізації спостерігався у 67 % пацієнтів підгрупи 2а, в повторному аналізі через 48 годин з початку лікування синдром низького трийодтироніну було виявлено у 33% хворих.

Для оцінки взаємозв'язку між наявністю синдрому низького трийодтироніну та незадовільними результатами лікування було проведено оцінку відмінностей за допомогою точного тесту Фішера.

В якості критеріїв та цільових точок аналізу динаміки захворювання були обрані такі показники як: наявність органних дисфункцій через 72 год, розвиток інфекційних ускладнень в динаміці захворювання, смертність.

При порівнянні частоти розвитку тривалої органної недостатності в залежності від наявності синдрому низького трийодтироніну чи його відсутності на момент госпіталізації, нами було виявлено вірогідну відмінність ( $p < 0.05$ ). Більшість хворих, у котрих розвинулася тривала органна недостатність (ОН) мали синдром низького трийодтироніну, як прояв псевдодисфункції щитоподібної залози. Вірогідної відмінності у частоті розвитку інфекційних ускладнень та смертності у пацієнтів підгрупи 2а в



залежності від наявності синдрому низького трийодтироніну чи його відсутності на момент госпіталізації, виявлено не було.

Також нами було досліджено рівень прокальцитоніну при госпіталізації та через 72 год у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом.

При порівнянні відмінностей у розвитку тривалих органних дисфункцій та смертності у пацієнтів підгрупи 2а в залежності від наявності підвищеної концентрації прокальцитоніну чи його відсутності на момент госпіталізації, вірогідної відмінності виявлено не було. При порівнянні відмінностей у розвитку інфекційних ускладнень у динаміці захворювання у пацієнтів підгрупи 2а в залежності від наявності підвищеної концентрації прокальцитоніну чи її відсутності на момент госпіталізації, виявлено вірогідну відмінність ( $p < 0.05$ ).

Дані результати дозволяють зробити припущення, що зміна лікувальної тактики у хворих на гострий тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом, які мають підвищений рівень прокальцитоніну ( $>0.5 \text{нг/мл}$ ) на момент госпіталізації та збереження/зростання його рівня в динаміці при повторному обстеженні через 72 год дозволить вплинути на частоту розвитку інфекційних ускладнень, а використання синдрому низького трийодтироніну для прогнозування органних дисфункцій і відбору пацієнтів, що потребують органопротекції та моніторингу, зменшить тривалість персистуючих органних дисфункцій та ранньої смертності.

З метою оптимізації лікувальної тактики у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом, на основі даних отриманих на другому етапі дослідження нами було розроблено алгоритм диференційованої хірургічної тактики, ефективність якого було перевірено на 2б підгрупі основної групи.

До підгрупи 2б основної групи включено 22 пацієнти з гострим тяжким панкреатитом ускладненим асцит-перитонітом, у котрих тяжкість стану на

момент госпіталізації за шкалою APACHE II становила 5 і більше балів, лікувальна тактика була змінена відповідно до розробленого алгоритму. За наявності рідини в черевній порожнині та тяжкості стану за APACHE II  $> 5$  балів пацієнтам виконувалося дренування черевної порожнини. Також пацієнтам 2б підгрупи виконувалося дослідження показників тиреоїдного профілю та прокальцитоніну. Виявлення синдрому низького трийодтироніну та бал APACHE II 5 і більше було показанням до перевodu пацієнтів до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) для динамічної оцінки показників систем життєзабезпечення та органопротекції. Виявлення рівню прокальцитоніну  $>0,5$  нг/мл та його збереження чи зростання в динаміці було показанням до призначення ранньої пероральної антибіотикопрофілактики та парентерально препаратів тропних до тканин підшлункової залози.

Нами було проведено аналіз ефективності диференційованого хірургічного лікування хворих на гострий тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом, відповідно розробленого алгоритму з урахуванням даних отриманих на першому етапі дослідження та результатів імуноферментних досліджень. Для об'єктивізації оцінки ефективності диференційованої хірургічної тактики в групі порівняння було окремо виділено підгрупу 1б – хворі з тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II 5 і більше балів, що лікувалися за традиційними підходами ( $n = 84$ ).

Після цього було порівняно результати лікування 2б підгрупи пацієнтів та хворих відповідної тяжкості (APACHE II 5 і більше балів), що лікувалися за традиційними підходами – підгрупа 1б.

Нами було оцінено наступні показники, що відображали результати лікування досліджуваних груп:

1. Динаміка органних дисфункцій.
2. Нівелювання больового синдрому через 48-72 год.
3. Відновлення ентерального харчування через 48-72 год.

4. Тривалість госпіталізації у ВІТ.
5. Частота розвитку інфекційних ускладнень.
6. Летальність.
7. Тривалість лікування.

Евакуація ферментативно-активного ексудату з черевної порожнини у найбільш тяжкої категорії хворих дозволила зменшити частоту персистуючих органних дисфункцій (>48 год) на старті захворювання на 6%, та зменшити їх тривалість – у основній групі 2б вдалося усунути органні дисфункції в перші 96 год з моменту госпіталізації у 100% хворих, а, як відомо, чим коротше період органних дисфункцій, тим нижче ризик смерті та інфекційних ускладнень в динаміці хвороби. Також перевагами раннього дренивання черевної порожнини були нівелювання больового синдрому через 48-72 год та, як наслідок, відновлення самостійного ентерального харчування у 95% хворих основної групи 2б, що дозволило запобігти транслокації кишкової флори та забезпечити ентеральну деконтамінацію і були факторами, що дозволили зменшити частоту інфекційних ускладнень в динаміці захворювання. Частота інфекційних ускладнень знизилася на 12 %, рівень летальності на 8 %, середній ліжко-день на 3 доби, тривалість госпіталізації до відділення інтенсивної терапії на 2 доби.

Таким чином, впровадження алгоритму лікування хворих з гострим тяжким панкреатитом ускладненим асцит-перитонітом з використанням способу прогнозування розвитку стійких органних дисфункцій та інфекційних ускладнень в динаміці захворювання, шляхом визначення рівня вільного трийодтироніну та прокальцитоніну на момент госпіталізації дозволило підвищити клінічну ефективність лікування даної категорії хворих.

**Ключові слова:** гострий тяжкий панкреатит, асцит-перитоніт, хірургічна тактика, дренивання черевної порожнини, Low T3 синдром.

## **SUMMARY**

**Kasian V. V. Differentiated surgical tactics in acute severe pancreatitis complicated by ascites-peritonitis.** – Qualification work published as a manuscript.

Dissertation thesis for obtaining the Doctor of Philosophy Degree in Medical Sciences on specialty, 222 - Medicine.– Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

### **Annotation content**

The dissertation is devoted to the study of the problem of treatment of acute pancreatitis complicated by ascites peritonitis. Acute pancreatitis is one of the most common diseases of the digestive system, requiring urgent hospitalization, and there is a global trend to increase the incidence, with a reported incidence of 5-80 cases per 100,000 people per year. The incidence on the European continent ranges from 4.6 to 100 cases per 100,000 population and continues to increase everywhere. The highest incidence rates are in Eastern and Northern Europe. Despite some positive developments in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis, which have been achieved in recent years, this disease remains a serious problem for the surgeon. Mortality in destructive forms of acute pancreatitis in the absence of infection is from 15 to 30%, in infectious complications - from 30 to 50%, in the case of "lightning" can reach 100%. Ascites-peritonitis in acute pancreatitis is a fairly common complication of the early period of the disease. The fluid that accumulates in the abdominal cavity is mainly hemorrhagic ascites and is saturated with activated lipolytic and proteolytic enzymes, vasoactive substances and inflammatory cytokines. Evacuation from the abdominal cavity of fluid rich in potentially toxic mediators is supported in a number of publications (1–3) as a rational measure to alleviate the severity of the disease in critically ill patients. Based on limited clinical data on the use of percutaneous abdominal drainage in patients with sterile pancreatic necrosis, L. Zhu, J. Lu, J. Yang (4) compared the effectiveness of this procedure with the drainage of parapancreatic acute necrotic clusters in patients with infected necrosis

(5,6). However, because published randomized controlled trials on their efficacy have yielded conflicting results, the clinical benefit of drainage and peritoneal lavage in acute pancreatitis remains controversial (7,8).

At the end of 2012, a new classification of acute pancreatitis was published - Revised Atlanta Classification (RAC) - 2012, based on the results of the working group adopted by international consensus (9) and determinant-based classification of acute pancreatitis based on international interdisciplinary-consultative classification - Determinant-based classification (DBC) – 2012. The use of different classification systems complicates the analysis of the course of the disease by researchers, and each of them has its own disadvantages and advantages. Disadvantages of both classification systems include the need to monitor the patient for 48 hours to diagnose severe pancreatitis using the classification definitions of these systems. At the same time, the first 48 hours from the moment of hospitalization, and the actions of medical workers during this time are key to determine the further course of the disease. This encourages the search for new diagnostic criteria and early prognostic markers for the diagnosis of severe pancreatitis at the time of hospitalization and to determine the category of patients who will need to monitor life support systems, organ protection, measures to reduce intoxication and pain fermentation, including pain impulsion, including ascension.

The predictor of the development of multiorgan failure and adverse course of somatic pathology is the syndrome of low triiodothyronine, its effect on the development of early organ and multiorgan failure in patients with acute pancreatitis has not been studied enough, which requires further research.

A number of studies demonstrate the effectiveness of determining the serum concentration of procalcitonin in predicting the risk of infected pancreatic necrosis in the dynamics of the disease, but there are no clear criteria for assessing this indicator at the onset of the disease.

Unresolved issues of diagnosis, prediction of the course and choice of treatment tactics in patients with acute pancreatitis complicated by ascites-peritonitis determine the relevance of this study.

The work was carried out at the Department of Surgery №2 of the Medical Faculty №1 of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, the clinical base of which is the Municipal Enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital. M.V. Sklifosovsky of the Poltava regional council ».

The study analyzed the results of a comprehensive examination and treatment of 206 patients with acute pancreatitis complicated by ascites-peritonitis. The retrospective group included 166 patients with acute necrotic pancreatitis enzymatic ascites-peritonitis, of which 122 were patients treated in the surgical department №2 of the Kyiv City Clinical Ambulance Hospital and 44 patients who were hospitalized in the surgical department of the CP "Poltava Regional Clinical Hospital. MV Sklifosovsky POC "for the period 2013-2017, the treatment of which was carried out according to the standard scheme in accordance with the protocols adopted in treatment and prevention facilities using traditional approaches to the treatment of acute pancreatitis.

At the first stage of the study, the effectiveness of standard treatment and diagnostic tactics in patients with acute pancreatitis complicated by ascites-peritonitis was analyzed and treatment deficiencies were identified that could worsen the results of treatment in certain categories of patients in the comparison group.

As a result of the statistical analysis the following regularity was revealed. In the subgroups with the severity of the condition at the time of hospitalization determined by the APACHE II scale (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) 5 or more points, there was a statistically significantly lower number of unsatisfactory results ( $p < 0.05$ ) 72 h after treatment in drained patients compared with patients whose treatment included only complex conservative therapy. In subgroups with a severity of the condition at the time of hospitalization determined on the



APACHE II scale less than 5 points, active surgical tactics had no statistically significant effect on the incidence of unsatisfactory treatment results and no significant difference between drained and non-drained patients.

These results confirm the absence of the impact of routine abdominal drainage for all patients with acute necrotic pancreatitis. However, patients with a score of APACHE II 5 and higher are the category of patients in whom early drainage of ascites peritonitis will be most justified.

In the second stage of the study, the analysis of the effectiveness of differentiated surgical treatment of patients with acute pancreatitis complicated by ascites-peritonitis, according to the developed algorithm, taking into account the analysis of data obtained in the first stage of the study and enzyme-linked immunosorbent assays.

The main group included 40 patients, as an additional selection criterion was used APACHE II score of 5 or more points at the time of hospitalization, obtained by statistical analysis of the effectiveness of treatment tactics of patients in the retrospective group. Of these, 35 were hospitalized in the surgical department of KP "Poltava Regional Clinical Hospital. MV Sklifosovsky POC "and 5 patients in urgent surgical hospitals of Poltava (KP" 1st city clinical hospital of TMC ", KP" 2nd city clinical hospital of PMC ", KP" 3rd city clinical hospital of PMC ", KNP "Poltava Central District Clinical Hospital PRC") for the period from 2017 to 2019.

Patients in the main group were divided into 2 subgroups. The first subgroup 2a included 18 patients selected for active surgical tactics based on data obtained in the first phase of the study. In addition to standard screening methods, these patients were additionally assessed for thyroid hormone levels (triiodothyronine, free triiodothyronine, free tetraiodothyronine, thyroid-stimulating hormone) and procalcitonin to predict adverse disease in the early period. The second - 2b subgroup included 22 patients in whose treatment a differentiated approach was used using the

developed methods of diagnosis and treatment, taking into account the data of previous stages of the study.

All patients in the main group received conservative therapy according to the treatment protocols of acute pancreatitis approved in the departments and international recommendations of WSES (World Society for Emergency Surgery) 2019, which included the following elements: fluid resuscitation in volume -  $40 \pm 20$  ml / kg / day , early independent enteral nutrition after the disappearance of pain, adequate analgesia, antispasmodic therapy, inotropic support in the presence of unstable hemodynamics on the background of adequate infusion therapy, prevention of stress of the gastrointestinal tract, prevention of thromboembolic group complications.

An important component of the treatment of patients with acute pancreatitis complicated by ascites-peritonitis in the early phase of the disease was the implementation of abdominal drainage. When hospitalized, during the ultrasound examination, the heterogeneity of the structure and infiltration around the pancreas was found in all patients, free fluid in the abdominal cavity was diagnosed in 89% of patients of subgroup 2a. In the remaining 11% of these patients in subgroup 2a, ultrasound examination of the abdominal cavity made it difficult to visualize free fluid, but despite the uninformative ultrasound picture, abdominal drainage was performed due to increased intoxication and symptoms of peritoneal irritation. In all patients with acute pancreatitis of the main group in the detection of free fluid in the abdominal cavity was performed drainage of the abdominal cavity. In the main group of patients, we preferred to perform drainage of the abdominal cavity in the right iliac region or along the midline of the abdomen below the navel, mini-access under local anesthesia, followed by drainage in the direction of the pelvis. The advantage of this intervention was the ability to perform manipulation under local anesthesia, which reduced the additional anesthetic load in patients with severe underlying disease and reduced the risk of postoperative complications.

During abdominal drainage, we removed up to  $500.0 \pm 100$  ml of enzymatic effusion and  $200.0 \pm 50$  ml over the next three days. Fluid was taken during the procedure for  $\alpha$ -amylase testing and for bacteriological examination with sensitivity to antibiotics. The average level of  $\alpha$ -amylase of ascitic fluid was  $1024 \pm 256$  units / liter. In no case, according to the results of bacteriological examination, the microflora was not detected. With a decrease in the amount of exudate less than 50 ml per day, the drainage was removed with re-taking the exudate for bacteriological examination, the microflora was not detected. Abdominal drainage in acute pancreatitis complicated by ascites-peritonitis in 90% of patients of subgroup 2a was performed in the first 24 hours after hospitalization.

In all patients with more than 200.0 effusions in the pleural cavities, their puncture was performed. In 17% of patients after puncture of the pleural cavity had to perform drainage of the pleural cavity. Indications for drainage of the pleural cavity was recurrent pleurisy, with an amount of fluid greater than 500 ml.

We studied the features of changes in thyroid profile in the dynamics of acute pancreatitis in patients of the main group (subgroup 2a,  $n = 18$ ). The parameters of the thyroid profile were chosen for more detailed study in patients with acute severe pancreatitis complicated by ascites-peritonitis, given their leading role in the regulation of basal metabolism and described in the literature the relationship between changes in these parameters and unsatisfactory treatment outcomes in other severe non-thyroid diseases 10.11).

When the level of free triiodothyronine decreased below  $4.0 \text{ pmol} / \text{l}$ , in the absence of deviations from the norm of thyroid-stimulating hormone and thyroxine, the development of low triiodothyronine syndrome was noted.

Decreased levels of free triiodothyronine at the time of hospitalization were observed in 67% of patients in subgroup 2a, in a re-analysis 48 hours after the start of treatment, low triiodothyronine syndrome was found in 33% of patients.

To assess the relationship between the presence of low triiodothyronine syndrome and unsatisfactory treatment results, differences were assessed using an accurate Fisher test.

Indicators such as: the presence of organ dysfunctions after 72 hours, the development of infectious complications in the dynamics of the disease, mortality were selected as criteria and target points for the analysis of the dynamics of the disease.

When comparing the frequency of long-term organ failure depending on the presence of low triiodothyronine syndrome or its absence at the time of hospitalization, we found a significant difference ( $p < 0.05$ ). Most patients who developed long-term organ failure (OH) had low triiodothyronine syndrome as a manifestation of pseudodysfunction of the thyroid gland. There was no significant difference in the incidence of infectious complications and mortality in patients of subgroup 2a depending on the presence of low triiodothyronine syndrome or its absence at the time of hospitalization.

We also studied the level of procalcitonin during hospitalization and after 72 hours in patients with acute pancreatitis complicated by ascites-peritonitis.

When comparing differences in the development of long-term organ dysfunction and mortality in patients of subgroup 2a depending on the presence of elevated concentrations of procalcitonin or its absence at the time of hospitalization, no significant difference was found. When comparing differences in the development of infectious complications in the dynamics of the disease in patients of subgroup 2a depending on the presence of elevated concentrations of procalcitonin or its absence at the time of hospitalization, a significant difference was found ( $p < 0.05$ ).

These results suggest that the change in treatment tactics in patients with acute severe pancreatitis is complicated by ascites-peritonitis, who have elevated procalcitonin levels ( $> 0.5 \text{ ng / ml}$ ) at the time of hospitalization and maintenance / increase of its level in the dynamics at re-examination after 72 h will affect the

incidence of infectious complications, and the use of low triiodothyronine syndrome to predict organ dysfunction and select patients in need of organ protection and monitoring will reduce the duration of persistent organ dysfunction and early mortality.

In order to optimize treatment tactics in patients with acute pancreatitis complicated by ascites-peritonitis, based on the data obtained in the second stage of the study, we developed an algorithm of differentiated surgical tactics, the effectiveness of which was tested on subgroup 2b of the main group.

Subgroup 2b of the main group included 22 patients with acute severe pancreatitis complicated by ascites peritonitis, in whom the severity of the condition at the time of hospitalization on the APACHE II scale was 5 or more points, treatment tactics were changed according to the developed algorithm. In the presence of fluid in the abdominal cavity and the severity of the condition according to APACHE II > 5 points, patients underwent drainage of the abdominal cavity. Patients in subgroup 2b were also examined for thyroid profile and procalcitonin. Detection of low triiodothyronine syndrome and APACHE II score 5 or higher was an indication for transferring patients to the intensive care unit (ICU) for dynamic assessment of life support and organ protection. Detection of procalcitonin levels > 0.5 ng / ml and its maintenance or growth in the dynamics was an indication for the appointment of early oral antibiotic prophylaxis and parenteral drugs tropical to the tissues of the pancreas.

We analyzed the effectiveness of differentiated surgical treatment of patients with acute severe pancreatitis complicated by ascites-peritonitis, according to the developed algorithm taking into account the data obtained in the first stage of the study and the results of enzyme-linked immunosorbent assays. To objectify the evaluation of the effectiveness of differentiated surgical tactics in the comparison group, subgroup 1b was singled out - patients with severe condition at the time of

hospitalization on the APACHE II scale 5 or more points treated with traditional approaches (n = 84).

After that, the results of treatment of 2b subgroup of patients and patients of appropriate severity (APACHE II 5 and more points), treated by traditional approaches - subgroup 1b, were compared.

We evaluated the following indicators that reflect the results of treatment of the studied groups:

1. Dynamics of organ dysfunctions.
2. Leveling of pain after 48-72 hours.
3. Restoration of enteral nutrition after 48-72 hours.
4. Duration of hospitalization in VIT.
5. Frequency of infectious complications.
6. Mortality.
7. Duration of treatment.

Evacuation of enzymatically active exudate from the abdominal cavity in the most severe category of patients reduced the frequency of persistent organ dysfunction (> 48 h) at the onset of the disease by 6%, and reduce their duration - in the main group 2b managed to eliminate organ dysfunction in the first 96 h hospitalization in 100% of patients, and, as is known, the shorter the period of organ dysfunction, the lower the risk of death and infectious complications in the dynamics of the disease. Also, the advantages of early abdominal drainage were the leveling of pain after 48-72 h and, as a consequence, the restoration of independent enteral nutrition in 95% of patients of the main group 2b, which prevented translocation of intestinal flora and enteral decontamination and were factors that reduced the frequency infectious complications in the dynamics of the disease. The frequency of



infectious complications decreased by 12%, the mortality rate by 8%, the average bed-day by 3 days, the duration of hospitalization to the intensive care unit by 2 days.

Thus, the introduction of an algorithm for the treatment of patients with acute severe pancreatitis complicated by ascites-peritonitis using a method for predicting the development of persistent organ dysfunctions and infectious complications in the dynamics of the disease, by determining the level of free triiodothyronine and procalcitonin at the time of hospitalization.

**Key words:** acute severe pancreatitis, ascites-peritonitis, surgical tactics, abdominal drainage, Low T3 syndrome.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Прогностичні критерії тяжкого перебігу гострого панкреатиту з останніх переглядів класифікаційних ознак / В. В. Кас'ян, О. Ю. Черкун, Д.А. Ситнік[та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 18, Вип. 4(64). – С. 128-131. <https://doi.org/10/31718/2077-1096.18.4128>
2. Прогнозування етапних хірургічних втручань при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту [Текст] / О. Ю. Черкун, В. В. Кас'ян, А. С. Калюжка[та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – Т. 17, Вип. 3. – С. 315-318.
3. Кас'ян В.В. Роль панкреатичного асциту в прогресуванні гострого тяжкого панкреатиту / В. В. Кас'ян // Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів, присвяченої 25 річчю Навчально-наукового інституту післядипломної освіти 24 травня 2018р. – 2018. – С. 48-49.

4. Перспективи вивчення тиреоїдного профілю у пацієнтів з органічними дисфункціями при гострому панкреатиті / В. В. Кас'ян, О. Ю. Черкун, Д.А. Ситнік[та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 1, Вип. 1. – С. 43-47. <https://doi.org/10.2954/2077-4214-2019-1-1-148-43-47>
5. Кас'ян В.В. Особливості перебігу гострого тяжкого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом [Текст] / В. В. Кас'ян // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019. – Т. 19, Вип. 2(66). – С. 23-25. DOI 10.31718/2077-1096.19.2. 23
6. Хірургічна тактика при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом / В. В. Кас'ян, О. Ю. Черкун, Д.А. Ситнік[та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 4(115). – С. 522-527.
7. Кас'ян В.В. Оцінка ефективності лікування асцит-перитоніту у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту / В. В. Кас'ян // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019. – Т. 19, Вип. 3(67). – С. 48-51. DOI 10.31718/2077-1096.19.3.48
8. Efficiency of drainage of ascit-peritonitis in different difficulty of acute pancreatitis / V.V. Kasian, O.Yu. Cherkun, O.A. Tkachenko[et al.]// World of Medicine and Biology. – 2020. – №1(71). – p. 069-072. DOI 10.26724/2079-8334-2020-1-71-69-72
9. Procalcitonin in early prediction of acute severe pancreatitis / V.V. Kasian, V.D. Sheiko, T.V. Mamontova[et al.]// Wiad Lek. –2020.–73(7). –p.1370-1372 DOI 10.36740/WLek202007112
10. Прогнозування розвитку інфекційних ускладнень при гострому панкреатиті, ускладненому асцит-перитонітом / В. В. Кас'ян // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т. 20, Вип. 3(71). – С. 114-118. DOI 10.31718/2077-1096.20.3.114

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	25
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ТЯЖКОГО ПАНКРЕАТИТУ УСКЛАДНЕНОГО АСЦИТ-ПЕРИТОНІТОМ.....	33
1.1 Діагностика гострого тяжкого панкреатиту та асцит-перитоніту. ....	33
1.2 Лікування гострого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом. ....	41
1.3 Прогностична значимість клінічних, лабораторних та інструментальних даних для лікувальної тактики при гострому панкреатиті ускладненому асцит- перитонітом.....	50
1.4 Тиреоїдний профіль у прогнозуванні стійкої органної недостатності у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом.....	54
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	61
2.1. Загальна характеристика хворих .....	61
2.1. Методи дослідження та їх обґрунтування .....	67
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ТЯЖКИМ ПАНКРЕАТИТОМ УСКЛАДНЕНИМ АСЦИТ-ПЕРИТОНІТОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИРАЖЕНОСТІ ПАРАПАНКРЕАТИТУ ТА ТЯЖКОСТІ СТАНУ ХВОРОГО	72
3.1 Особливості клінічного перебігу та лікувально-діагностичної тактики у хворих з гострим тяжким панкреатитом ускладненим асцит-перитонітом.....	72
3.2 Ретроспективний аналіз ефективності різної хірургічної тактики в залежності від тяжкості стану хворого при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом. ....	73
РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДРЕНУВАЛЬНИХ ВТРУЧАНЬ І ДИНАМІКА ОРГАННИХ ДИСФУНКЦІЙ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ УСКЛАДНЕНОМУ АСЦИТ-ПЕРИТОНІТОМ. ....	82
4.1 Дренувальні втручання при асцит-перитоніті у хворих на гострий тяжкий панкреатит.....	82
4.2 Прогнозування динаміки перебігу захворювання при гострому тяжкому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом.....	89
РОЗДІЛ 5. ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ПРИ ГОСТРОМУ ТЯЖКОМУ ПАНКРЕАТИТІ УСКЛАДНЕНОМУ АСЦИТ-ПЕРИТОНІТОМ...	98

5.1 Алгоритм хірургічної тактики при асцит-перитоніті у хворих на гострий тяжкий панкреатит. ....	98
5.2 Аналіз ефективності диференційованої хірургічної тактики при гострому тяжкому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом. ....	101
ЗАКЛЮЧЕННЯ .....	112
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	121
ВИСНОВКИ .....	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	124
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ .....	136
ДОДАТОК Б ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ. ....	139

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

APACHE II	—	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
BISAP	—	The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis
DBC	—	Determinant-based classification
IL	—	Інтерлейкін
OAC	—	Original Atlanta Classification
RAC	—	Revised Atlanta Classification
SIRS		Синдром системної запальної відповіді
SOFA	—	Sepsis-related Organ Failure Assessment
WSES	—	World Society for Emergency Surgery
АПД	—	Абдомінальний пункційний дренаж
АТ	—	Артеріальний тиск
ВЖК	—	Вільні жирні кислоти
ВІТ	—	Відділення інтенсивної терапії
ГП	—	Гострий панкреатит
ГТП	—	Гострий тяжкий панкреатит
КТ	—	Комп'ютерна томографія
MPT	—	Магнітно-резонансна томографія
ОН	—	Органна недостатність
ПЛ	—	Перитонеальний лаваж
ПН	—	(Пери)панкреонекроз
ПОН	—	Поліорганна недостатність
T3	—	Трийодтиронін
T4	—	Тироксин
ТГ	—	Тригліцериди
ТЗГ	—	Тироксин-зв'язуючий глобулін

ТТГ	–	Тиреотропний гормон
УЗД	–	Ультразвукове дослідження



## ВСТУП

За останнє десятиліття терапевтичний та хірургічний підхід до важкого гострого панкреатиту зазнав фундаментальних змін, що засновані на кращому розумінні патофізіології гострого панкреатиту і доказах клінічних досліджень (12). Не дивлячись на певні позитивні зрушення в діагностиці та лікуванні гострого панкреатиту, яких було досягнуто останніми роками, дане захворювання залишається тяжкою проблемою для хірурга. Летальність при деструктивних формах за відсутності інфікування складає від 15 до 30%, при інфекційних ускладненнях - від 30 до 50%, у разі "блискавичного" перебігу може сягати 100%(13–16). Суспільну значущість проблеми зумовлює те, що найвищі показники захворюваності саме серед людей працездатного віку 30-50 років (17). Гострий панкреатит відносять до найпоширеніших захворювань органів травлення, що потребують ургентної госпіталізації, і існує глобальна тенденція до збільшення захворюваності на цю хворобу, зареєстрована захворюваність 5-80 випадків на 100 000 осіб на рік (18,19). На Європейському континенті захворюваність коливається від 4.6 до 100 випадків на 100 000 населення і продовжує збільшуватися повсюдно. Найвищі показники захворюваності в країнах східної та північної Європи (20). Жовчнокам'яна хвороба є основною причиною панкреатиту в північній Європі, зловживання алкоголем - в східній (20).

Асцит-перитоніт при гострому панкреатиті є досить частим ускладненням раннього періоду захворювання. Рідина, в основному являє собою геморагічний асцит, багата активованими ліполітичними і протеолітичними ферментами, вазоактивними речовинами та запальними цитокінами і на початку захворювання асептична (21). Евакуація з черевної порожнини рідини багатой на потенційно токсичні медіатори підтримується в ряді публікацій (1,2,22), як раціональний захід для полегшення тягаря хвороби у хворих в критичному стані. На основі обмежених клінічних даних щодо застосування черезшкірного дренажу черевної порожнини у пацієнтів з стерильним панкреонекрозом, L.

Zhu, J. Lu, J. Yang (4) порівнюють ефективність цієї процедури з дренуванням парапанкреатичних гострих некротичних скупчень у хворих з інфікованим некрозом (5,6). Клінічна користь дренування та перитонеального лаважу при гострому панкреатиті залишається спірною, оскільки опубліковані рандомізовані контрольовані випробування з приводу їх ефективності дають суперечливі результати (7,8).

### **Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри хірургії №2 Української медичної стоматологічної академії «Диференційована хірургічна тактика при парапанкреатичних інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту» (№ державної реєстрації 0116/U005439) та науково-дослідницької роботи НДІ Генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакокінетики «Українська медична стоматологічна академія»: «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляції M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з урахуванням маси тіла» (№ державної реєстрації: 0117U005252).

**Мета дослідження** – покращити результати лікування хворих на гострий середньої тяжкості і тяжкий панкреатит шляхом обґрунтування та впровадження диференційованої хірургічної тактики при асцит-перитоніті в ранньому періоді захворювання.

### **Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати особливості клінічного перебігу та лікувально-діагностичної тактики у хворих з гострим панкреатитом ускладненим асцит-перитонітом в залежності від вираженості парапанкреатиту та тяжкості стану хворого.

2. Оцінити ефективність консервативного і хірургічного лікування тяжких форм гострого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом, в залежності від вираженості парапанкреатиту і тяжкості стану хворого.
3. Вивчити роль синдрому низького Т3 в динаміці ранньої органної і поліорганної дисфункції у хворих на гострий середньої тяжкості та тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом.
4. Оцінити взаємозв'язок між рівнем прокальцитоніну на час госпіталізації та через 48-72 год і розвитком інфекційно-септичних ускладнень в динаміці захворювання.
5. Обґрунтувати критерії вибору оптимальної лікувальної тактики в залежності від тяжкості стану хворого.
6. Удосконалити алгоритм хірургічної тактики в ранньому періоді гострого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом.
7. Оцінити результати лікування хворих на тяжкі форми гострого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом із використанням диференційованої хірургічної тактики.

*Об'єкт дослідження:* хворі на гострий середньої тяжкості та тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом.

*Предмет дослідження:* дані об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень в динаміці лікування, рівень тиреоїдних гормонів, особливості лікувальної тактики у хворих з перитонітом, ексудатом в черевній порожнині та заочеревинному просторі, поліорганна недостатність (ПОН), ефективність консервативного і різноманітних методів хірургічного лікування тяжких форм гострого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом.

*Методи дослідження:* загально клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На основі проведеного дослідження науково – обґрунтована диференційована хірургічна тактика при

гострому середньої тяжкості та тяжкому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом.

Вперше в Україні за результатами аналізу показників тиреоїдного профілю, розроблено спосіб прогнозування тяжкого перебігу хвороби у хворих на гострий панкреатит в ранній фазі захворювання.

За допомогою показників тиреоїдного профілю виділена група хворих з високою ймовірністю тяжкого перебігу захворювання в ранній фазі гострого панкреатиту.

Обґрунтована і доведена необхідність використання дренажних втручань у хворих на гострий середньої тяжкості та тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом.

Вперше в Україні за допомогою показників тиреоїдного профілю проведено індивідуалізований вибір лікування у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблений та впроваджений у клінічну практику спосіб прогнозування тяжкого перебігу захворювання шляхом визначення показників тиреоїдного профілю у ранній фазі захворювання (заявка на патент України на корисну модель) дає змогу виділити групу хворих з високою ймовірністю тяжкого перебігу захворювання.

Використання способу прогнозування тяжкого перебігу захворювання в ранній фазі гострого панкреатиту з виділенням групи ризику розвитку ускладнень та застосування дренажу черевної порожнини, сприяє суттєвому зменшенню частоти інфікування ділянок некрозу з 44 % до 32 % і летальності з 8 % до 0 %.

Удосконалений алгоритм лікування хворих на гострий панкреатит з використанням способу прогнозування тяжкого перебігу захворювання у ранній фазі шляхом визначення показників тиреоїдного профілю дозволив

покращити результати лікування хворих в хірургічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського ПОР. Результати досліджень використовуються у навчальному процесі та клінічній практиці кафедри хірургії №2 Української медичної стоматологічної академії.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора. На підставі вивчення тематичних літературних джерел, досвіду клініки кафедри хірургії №2 Української медичної стоматологічної академії та хірургічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського встановлено причини незадовільних результатів лікування хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом. Автором проведено дослідження показників тиреоїдного профілю для визначення групи ризику тяжкого перебігу захворювання.

Дисертант самостійно опрацював літературні джерела за темою дисертації, брав активну участь у виборі лікувальної тактики, її реалізації, самостійно виконував дренажальні хірургічні втручання. На підставі результатів порівняльного аналізу та статистичної обробки даних автором доведено ефективність удосконаленого алгоритму лікування хворих на гострий тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом з використанням способу прогнозування тяжкого перебігу захворювання шляхом визначення показників тиреоїдного профілю в ранній фазі захворювання, підготовлено до друку наукові праці, написано всі розділи дисертації та автореферат. В опублікованих зі співавторами статтях і тезах основна частка виконаної роботи належить здобувачу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на науково-практичних конференціях «Всеукраїнська науково-практична конференція лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів, присвяченої 25 річчю Навчально-наукового

інституту післядипломної освіти» (Полтава, 2018), «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава 2019).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць: 8 статей у наукових фахових журналах та періодичних виданнях атестованих ДАК (з них 2 цитуються в міжнародних науково метричних базах), 1 публікація у періодичному науковому виданні країни Європейського союзу проіндексованому у базі даних Scopus, 1 – у збірнику праць науково-практичних конференцій. За темою дисертації подано дві заяви на отримання патентів України на корисну модель. Положення дисертації, які винесено на захист, знайшли відображення в опублікованих матеріалах та обговорювалися на медичних з'їздах, конференціях і форумах.

**Обсяг і структура роботи.** Дисертацію викладено на 139 сторінках. Вона містить вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів дослідження, три розділи власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, практичні рекомендації, висновки, список літератури, додатки. Роботу проілюстровано 24 таблицями та 7 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 130 посилань, з них 12 кирилицею і 118 латиницею.

## **РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ТЯЖКОГО ПАНКРЕАТИТУ УСКЛАДНЕНОГО АСЦИТ-ПЕРИТОНІТОМ**

### **1.1 Діагностика гострого тяжкого панкреатиту та асцит-перитоніту.**

Відповідно до Revised Atlanta Classification (2012), діагноз гострого панкреатиту (ГП) може бути встановлено, якщо дві з трьох наступних ознак присутні, а саме:

1. біль в животі характерний для гострого панкреатиту (гострий початок постійного, інтенсивного болю в епігастральній ділянці часто з іррадацією в спину);
2. сироваткова активність ліпази (або амілази), в три рази більше верхньої межі норми;
3. характерні візуальні знахідки комп'ютерної томографії (КТ) з контрастуванням, магнітно-резонансної томографії (МРТ), або абдомінальної ультрасонографії.

Старт гострого панкреатиту визначається, як час початку болю в животі(9). Гострий панкреатит має динамічний клінічний розвиток і рівень сироваткової ліпази і амілази, як правило, з часом знижується. Таким чином, у пацієнтів після тривалого часу з появи симптомів, рівень ліпази сироватки крові і амілази може бути менше, ніж в три рази вище верхньої межі норми, незважаючи на біль в ділянці живота, характерний для панкреатиту. Це пацієнти, в яких комп'ютерна томографія з контрастуванням могла б допомогти в постановці діагнозу. У ситуаціях, коли діагноз може бути встановлено на основі болю і сироваткових рівнів ліпази / амілази, КТ з контрастуванням рекомендується зарезервувати для потенційного використання в майбутньому, починаючи з 7 доби від початку захворювання, коли вона може діагностувати місцеві ускладнення і забезпечити важливі висновки для визначення подальшої тактики(23–25).

Міжнародна класифікація хвороб X перегляду (МКХ X) виділяє набрякову та деструктивну форми гострого панкреатиту - шифр K 85.

Виділяють дві фази перебігу гострого панкреатиту:

1. Ранню фазу - перший тиждень захворювання. Відбувається активація цитокінового каскаду через запальний процес в підшлунковій залозі що проявляється ознаками синдрому системної запальної відповіді, можливим розвитком органних дисфункцій та панкреатичного шоку.

2. Пізню фазу - після 7 діб від початку захворювання. Розвиваються локальні ускладнення та трапляється інфікування ділянок некрозів (23).

Важкий гострий панкреатит пов'язаний з наявністю (пери)панкреатичного запалення, заочеревинного набряку і перитонеального випоту. Ця рідина навколо підшлункової залози і в черевній порожнині (панкреатичний асцит) багата панкреатичними протеазами і прозапальними цитокінами (26,27). Цей ексудат сприяє посиленню больової імпульсації, розвитку синдрому системної запальної відповіді і віддаленої дисфункції органів (28).

Діагноз ферментативного асцит-перетоніту встановлюється на основі клінічних даних - перитонеальна симптоматика у хворих на гострий панкреатит, та даних інструментальних методів обстеження - вільна рідина в черевній порожнині на ультразвуковому дослідженні (УЗД), КТ.

Наприкінці 2012 р. була опублікована нова класифікація гострого панкреатиту – Revised Atlanta Classification (RAC) - 2012, за результатами прийнятого робочою групою міжнародного консенсусу (9) та детермінантно-основана класифікація важкості гострого панкреатиту на основі міжнародних міждисциплінарних консультацій – Determinant-based classification (DBC) – 2012 (29), табл. 1.1. Детермінантно-основана класифікація (DBC) заснована на фактичних місцевих і системних чинниках, що визначають тяжкість, а не описі



подій, які корелюють з тяжкістю. Усі інші випадки, які не входять у перелік цих детермінант, авторами рекомендується розглядати, як ускладнення захворювання, і тому не використовувати для класифікації тяжкості (29).

*Таблиця 1.1*

**Порівняльна характеристика сучасних класифікацій ГП**

	Revised Atlanta Classification – 2012 (9)	Determinant-based classification – 2012 (29)	
		Місцева детермінанта -(пери)панкреонекроз ПН	Системна детермінанта – ОН
Легкий	Відсутня ОН і місцеві чи системні ускладнення	Відсутній ПН	Відсутня ОН
Помірно тяжкий	Транзиторна ОН (<48год) і/або місцеві чи системні ускладнення без персистуючої органної недостатності (>48 год)	Стерильний ПН	Транзиторна ПОН (<48год)
Тяжкий	Персистуюча ОН (>48 год) чи ПОН	Інфікований ПН АБО Персистуюча ОН	
Критичний		Інфікований ПН І Персистуюча ОН	

Ретроспективний аналіз здатності трьох класифікаційних систем (RAC, DBC і Оригінальної класифікації Атланти) стратифікувати результати гострого панкреатиту і визначати зв'язок між різними категоріями тяжкості і клінічними результатами опублікований в 2017 році Choi J.H., et al. (30) дозволив зробити наступні висновки. RAC і DBC були порівнюваними, але кращими, ніж

Оригінальна класифікація Атланти в прогнозуванні смертності, необхідності ведення у відділенні інтенсивної терапії, і тривалості перебування в стаціонарі. DBC краще, ніж RAC і Оригінальна класифікація Атланти в прогнозуванні необхідності втручання. У пацієнтів з критичною категорією DBC показник смертності був вище, ніж у пацієнтів з тяжкою категорією RAC. Панкреонекроз і поліорганна недостатність (ПОН) були незалежними факторами ризику смертності (30).

Органна недостатність протягом першого тижня захворювання оцінюється щоденно (9). Органна недостатність визначається для трьох систем органів (серцево-судинної, ниркової та дихальної) на підставі найгіршого показника протягом 24 год. У пацієнтів без попередньо існуючої органної дисфункції органна недостатність визначається як 2 пункти або більше, використовуючи шкалу SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) (31), або коли перевищується відповідний поріг:

- Серцево-судинна система: потреба в інотропній терапії;
- Ниркова система: креатинін  $>171$  мкмоль/л ( $>2,0$  мг/дл);
- Дихальна система:  $PaO_2/FiO_2 <300$  мм рт. ст. ( $<40$  кПа).

Стійка органна недостатність визначається у разі наявності доказів органної недостатності в одній і тій самій системі протягом 48 годин або довше. Тимчасова органна недостатність визначається у разі наявності доказів органної недостатності в одній і тій самій системі тривалістю менше 48 год. “Рання” органна недостатність пов’язана з вищою смертністю (32). Banks P. (33) вважає, що визначення, які використовувалися раніше для “органної недостатності”, були неоптимальними і включали в себе синдром системної запальної відповіді, сепсис та кровотечі з ложа підшлункової залози (33). Тривалість/оборотність органної недостатності, незалежно від часу виникнення поліорганної недостатності, є найважливішим аспектом органної недостатності (34,35).

Для встановлення факту органної недостатності також рекомендується використовувати модифіковану бальну систему Маршалл (9). Для констатації органної недостатності потребують оцінки три системи органів: дихальна, серцево-судинна і видільна системи. Органна недостатність визначається як 2 бали або більше для одної з цих трьох систем органів з використанням модифікованої бальної системи Маршалл табл. 1..2.

Таблиця 1.2

**Модифікована система підрахунку очок Маршалл для встановлення дисфункції органів**

Системи органів	Бали				
	0	1	2	3	4
Дихальна система ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )	$> 400$	301–400	201–300	101–200	$\leq 101$
Нирки					
креатинін плазми, $\mu\text{mol/l}$	$\leq 134$	134–169	170–310	311–439	$> 439$
креатинін плазми $\text{mg/dl}^*$	$< 1,4$	1,4–1,8	1,9–3,6	3,6–4,9	$> 4,9$
Серцево–судинна система (сист. тиск) (АТ мм/ Hg) без інотропної підтримки**	$> 90$	$< 90$ відповідь на інфузійну терапію	$< 90$ відсутність відповіді на інфузійну терапію	$< 90$ при $\text{pH} < 7,3$	$< 90$ при $\text{pH} < 7,2$

\* Рахунок для пацієнтів з раніше існуючою хронічною нирковою недостатністю залежить від ступеня подальшого погіршення вихідної ниркової функції. Ніяких офіційних корекцій не існує для вихідного рівня сироваткового креатиніну  $\geq 134$  мкмоль / л або  $\geq 1.4$  мг / дл.

\*\* Відсутність інотропної підтримки.

Модифікована система підрахунку балів Маршалл краще бальної системи SOFA, яка призначена для пацієнтів в блоці інтенсивної терапії та бере до уваги використання інотропної і респіраторної підтримки. Обидва методи за можливості їх щоденного використання дозволяють стратифікацію тяжкості органної недостатності, незважаючи на те, що не є частиною нової міжнародної класифікації (9).

Шкала BISAP (The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) була розроблена для виявлення пацієнтів з високим ризиком смертності або важкої хвороби на ранній стадії перебігу гострого панкреатиту(36). BISAP рахунок був надійним інструментом для виявлення хворих на гострий панкреатит з високим ризиком несприятливих наслідків. В порівнянні з критеріями Ranson і APACHE II, BISAP оцінка має вищу специфічність, але недостатню чутливість в прогнозуванні смертності і тяжкого перебігу гострого панкреатиту(36). BISAP - хороша система прогнозування гострого тяжкого панкреатиту, смертності та необхідності госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, яка є корисною для відбору пацієнтів для лікування у відділенні інтенсивної терапії(37). BISAP має дуже хорошу прогностичну ефективність для гострого тяжкого панкреатиту у різних пацієнтів та незалежно від етіології(38). Показник за шкалою BISAP розраховують як суму ознак протягом 24 годин:

1. Рівень сечовини крові більше 25 мг/л;
2. Зміни ментального статусу;
3. Ознаки системної запальної відповіді (SIRS):
4. Вік старше 60 років;
5. Ознаки випоту в плевральній порожнині.

Ознаки SIRS оцінюються по показникам:

1. Гіпертермія більше 38 С або гіпотермія менше 36 С.
2. Тахікардія більше 90 за 1 хвилину.
3. Тахіпноє більше 24 за 1 хвилину.

4. Лейкоцитоз більше 12 г/л або менше 4г/л з наявністю більше 10% незрілих форм в лейкоцитарній формулі.

Кожна ознака за шкалою BISAP оцінюється як 1 бал, 3 і більше балів асоціюються з високим ризиком ускладнень і летальності при ГП. BISAP простий і точний метод ранньої ідентифікації пацієнтів, що мають підвищений ризик внутрішньолікарняної летальності (39).

Панкреонекроз, хоча він сам по собі може мати менший вплив на смертність ніж ПОН, так само, як і ПОН рекомендується розглядати як ключову детермінанту для стратифікації тяжкості гострого панкреатиту (30). Діагностика панкреонекрозу, котрий є ключовою детермінантою DBC вимагає виявлення будь-якої неконтрастованої зони при контрастно-підсиленій комп'ютерній томографії. Besselink M.G.H., et al. (40) рекомендують розглядати кожне гетерогенне перипанкреатичне скупчення на комп'ютерній томограмі, як перипанкреатичний некроз, доки не доведено протилежне. Після першого тижня захворювання, неконтрастовану площу паренхіми підшлункової залози слід розглядати, як панкреатичний паренхіматозний некроз (9). У глобальному опитуванні 80 % опитаних експертів вважають, що перипанкреатичні скупчення, які не містять некрозу, не є детермінантами тяжкості (41). Для оцінки об'єму некротичного ураження підшлункової залози за даними КТ з контрастуванням застосовується класифікація Бальтазар, що має чутливість 78% та специфічність 86% у прогнозуванні ймовірності виникнення ускладнень (17,42).

Діагноз перипанкреатичного некрозу не завжди може бути встановлений завдяки комп'ютерній томографії, особливо на ранніх стадіях гострого панкреатиту (33,43,44). Погіршення панкреатичної перфузії і ознаки перипанкреатичного некрозу розвиваються протягом декількох днів, це пояснює, чому рання КТ з контрастуванням може недооцінювати можливий ступінь панкреатичного і перипанкреатичного некрозу (9).

Застосування різних класифікаційних систем ускладнює аналіз перебігу захворювання дослідниками, при цьому, кожна з них має свої, як недоліки, так і переваги. RAC може краще відображати тяжкість і передбачати результат ГП, ніж Original Atlanta Classification (OAC) опублікована в 1992 році (45). Acevedo-Piedra N. et. al. (46) вважають, що DBC класифікація не є корисною для клінічних досліджень, RAC же являє собою глобальний опис більшості важливих аспектів гострого панкреатиту.

В той час, як RAC і DBC пропонують значні поліпшення в порівнянні з OAC, то DBC краще вдається прогнозувати необхідність втручання в установах третинного рівня. Категорія помірно важкий ГП визначена за RAC може включати гетерогенну групу пацієнтів з різним ступенем тяжкості. Пацієнти критичної категорії мають найбільший ризик смерті і повинні лікуватися в відділенні інтенсивної терапії та оглядатися всіма профільними спеціалістами (30).

Рішення про те, які класифікаційні ознаки використовувати на думку Windsor J.A., et al. (47) повинне бути прийняте на основі ресурсів (загальна лікарня чи третинний спеціалізований центр), цілей (клінічне ведення чи наукове дослідження), і простоти використання (тривалість і затратність) (47). RAC видається більш доцільною для використання загальними лікарнями, трьохрівневий розподіл може бути достатнім для них, оскільки пріоритетом є ідентифікувати пацієнтів для раннього переводу. З іншого боку, в спеціалізованій лікарні, чотирьохрівнева стратифікація тяжкості з визначенням характеру органних дисфункцій та локальних ускладнень, включаючи критичну категорію може бути більш доцільною, оскільки точна стратифікація може допомогти у веденні пацієнтів. Повинні бути зроблені спільні зусилля, щоб об'єднати дві міжнародні системи класифікації тяжкості для однакової звітності щодо панкреатиту, дизайну клінічних випробувань і поліпшення комунікації між лікарями (30).

Сучасні погляди на діагностику тяжкої форми гострого панкреатиту базуються на нових міжнародних класифікаціях RAC та DBC. Наявність органної недостатності та її тривалість є ключовим критерієм діагностики гострого тяжкого панкреатиту. DBC окрім органної недостатності рекомендує використовувати наявність панкреонекрозу та його стерильність /інфікованість, що є більш актуальним для пізньої фази захворювання. Рання діагностика та прогнозування поліорганної недостатності мають ключове значення для планування та корекції інтенсивної терапії, діагностика парапанкреатичних ускладнень – для вибору хірургічної тактики, а оцінка даних класифікаційних ознак в динаміці дозволить визначитися з об'ємом та етапністю хірургічних втручань.

Розробка та обґрунтування оптимального підходу до лікування гострого тяжкого панкреатиту, на підставі ключових класифікаційних ознак, має сприяти мінімізації несприятливих наслідків(48).

## **1.2 Лікування гострого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом.**

Асцит-перитоніт при гострому панкреатиті є досить частим ускладненням раннього періоду захворювання. Рідина, в основному являє собою геморагічний асцит, багата активованими ліполітичними і протеолітичними ферментами, вазоактивними речовинами та запальними цитокінами і на початку захворювання асептична (21). Евакуація з черевної порожнини рідини багатой на потенційно токсичні медіатори підтримується в ряді публікацій (1–3), як раціональний захід для полегшення тягаря хвороби у хворих в критичному стані. На основі обмежених клінічних даних щодо застосування черезшкірного дренажу черевної порожнини у пацієнтів з стерильним панкреонекрозом, L. Zhu, J. Lu, J. Yang (4) порівнюють ефективність цієї процедури з дренуванням парапанкреатичних гострих некротичних скупчень у хворих з інфікованим некрозом (5,6). Клінічна користь дренування та перитонеального лаважу при гострому панкреатиті залишається спірною, оскільки опубліковані

рандомізовані контрольовані випробування з приводу їх ефективності дають суперечливі результати (7,8).

При гострому аліментарному панкреатиті наявна виражена запальна реакція навколо підшлункової залози з сусідніми структурами, як шлунка так і поперечно-ободової кишки з утворенням рідинних скупчень. Останні можуть поширюватися в черевну порожнину або середостіння і плевральну порожнину, згодом з утворення асцити та/або плеврального випоту відповідно (49). Деякі дослідники(50,51) вказують присутність плеврального випоту у більш ніж 50% пацієнтів з панкреатичним асцитом. Діагноз зазвичай підтверджується даними ультразвукового дослідження, спіральної комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної панкреатографії (25), аналізом асцитичної рідини, що характеризується високим вмістом білка  $> 3 \text{ г / дл}$  і високою амілазою  $> 1000 \text{ МО / мл}$ , співвідношення амілази асцитичної рідини до амілази сироватки становить приблизно 6,0 (52). Аналіз асцитичної рідини також виконується, щоб виключити інші захворювання такі, як цироз печінки або злоякісне метастазування (49).

Накопичення рідини в періпанкреатичній області та віддалених ділянках черевної порожнини, що спостерігається на комп'ютерній томографії (КТ), широко поширене на ранній стадії гострого тяжкого панкреатиту(ГТП).

Гострий тяжкий панкреатит, характеризується раптовим і важким виникненням з наступним швидким погіршенням. Ускладнення, такі як поліорганна недостатність (ПОН), шок і підвищення внутрішньочеревного тиску, можуть виникати на ранній стадії гострого тяжкого панкреатиту (53,54) і корелюють з гіршими показниками тяжкості скорингових систем, що свідчить про несприятливий прогноз з високою смертністю (55). В цей період, лікувальні заходи, в тому числі агресивна підтримуюча інтенсивна терапія, інфузійна терапія, ентеральне харчування направлені на зниження системної запальної відповіді і поліорганної недостатності (56,57). Хірургічні втручання які



виконується в ранній стадії гострого тяжкого панкреатиту можуть бути «другим ударом» до системної запальної відповіді, який згодом збільшує навантаження на організм і викликає подальше погіршення (58,59). Тому рекомендується неінвазивна стратегія і затримка хірургічного втручання (60–62).

В роботах D. Segal et al.(5), M. Navalho et al.(63), J. D. Wig et al.(64) повідомляється, що під навігацією ультразвуку або комп'ютерної томографії, внутрішньочеревне і заочеревинне черезшкірне дренивання катетером і промивання може бути використано для зниження високого внутрішньочеревного тиску і лікування на ранній стадії інфекційних ускладнень панкреонекрозу (ПН) та / або щоб уникнути або відстрочити операцію у деяких пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом. Але, відповідно до діючих рекомендацій лікування гострого панкреатиту, процедура дренивання повинна бути відтермінована, оптимально протягом 4 тижнів, в стабільних пацієнтів з інфікованим некрозом, щоб забезпечити розвиток стінки навколо ділянки некрозу (65). Проте, чи є це корисно для виконання перитонеального дренажу на ранній стадії гострого тяжкого панкреатиту і / або у пацієнтів без ознак інфекції залишається неясним.

Проведені експериментальні дослідження впливу застосування дренивання черевної порожнини на ранній стадії гострого тяжкого панкреатиту змодельованій на щурах показали, що оскільки зміни рівнів цитокінів в асцитичній рідині були більш виражені, ніж в сироватці, існує ймовірність, що черевна порожнина може бути основним джерелом запальних чинників. Хоча виробництво цитокінів, що спостерігається в випадках гострого тяжкого панкреатиту має кілька джерел (66), дослідження показало, що перитонеальні макрофаги, які продукують цитокіни при стимуляції трипсином можуть відігравати важливу роль в патогенезі гострого тяжкого панкреатиту(67), досягнення раннього видалення цього токсичного асциту може поліпшити прогноз гострого тяжкого панкреатиту.

У клінічній практиці, дренування черевної порожнини не є ефективним для всіх пацієнтів, можливо, через проміжок часу, що проходить між початком захворювання і часом, коли пацієнту встановлюють діагноз і проводять дренування після госпіталізації. Оцінка за APACHE II, і ступінь інтрапанкреатичного некрозу принципові чинники, що визначають ефективність дренування черевної порожнини (68) що дозволяє припустити поліпшення результатів лікування, при більш ранньому застосуванні дренування черевної порожнини.

Механізми, що лежать в основі підвищення рівня інтерлейкіну-10 (IL-10) індукованого шляхом перитонеального дренажу і промивання досі не повністю зрозумілі. Xu W. et al.(69,70), припустили, що спеціальний підвид макрофагів – макрофаги 2 типу з протизапальними властивостями активується під час перитонеального дренажу. Як наслідок, дренування і промивання в ранній фазі можуть допомогти відновити баланс між прозапальними і протизапальними чинниками, що може привести до поліпшення прогнозу.

Виявлено, що мікроскопічні патологічні зміни в підшлунковій залозі були менш тяжкими у групах з раннім дренуванням і промиванням, ніж у контрольній групі спостереження, що корелює відповідно з відносно більш високими показниками виживаності щурів в цих експериментальних групах. Коли результати були проаналізовані на підставі часу до проведення дренування, тяжкість інтоксикації та порушення функції підшлункової залози були тяжкими в групі, де дренування було більш відтерміновано. Слід зазначити, що при мікроскопічному дослідженні патологічних змін в 3, 6 і 24 год після початку дренування і їх порівнянні, тенденція прогресування ураження залишилася, що свідчить про те, що після того, як гострий тяжкий панкреатит був ініційований, простого перитонеального дренування на ранній фазі і промивання недостатньо для ослаблення прогресування захворювання. Ці цікаві результати можуть пояснити загибель кількох щурів групи з раннім дренуванням. Проте, в порівнянні з контрольною групою, пошкодження, які

спостерігалися, були значно легшими в групі, де дренування виконувалося до 24 годин від початку захворювання. На основі цього L. Zhu, J. Lu, J. Yang, et al. (4) роблять висновок, що дренування на початковій фазі захворювання може зменшити місцевий і системний токсичний вплив до прийняттого рівня, а це згодом може затримати швидкість появи симптомів і прогресування хвороби. У порівнянні з перитонеальним лаважем із використанням інгібіторів ферментів підшлункової залози або високих доз протизапальних цитокінів, таких як IL-10 (71,72), використання тільки раннього дренування і промивання в цьому дослідженні продемонструвало сприятливий результат з точки зору прогнозу гострого тяжкого панкреатиту у щурів. Таким чином, можна очікувати зв'язок між зниженням перитонеальної інтоксикації, змінами у продукції і балансі цитокінів та самовідновленням підшлункової залози. Проте, в даному дослідженні спостерігався тільки вплив дренування і лаважу до 24 год після появи ГТП. Таким чином, спостереження протягом тривалого проміжку часу необхідно для більш глибокого розуміння наслідків дренування і промивання на ранній фазі розвитку захворювання (4).

Наявні дослідження (73), в яких абдомінальний пункційний дренаж (АПД) був використаний на ранній стадії лікування хворих з гострим тяжким панкреатитом, які виявили, що пацієнти з АПД мали нижчий рівень смертності, менші прояви органної недостатності та зниження запальних чинників, ніж у пацієнтів без дренування, в ретроспективному дослідженні клінічної когорти. Крім того, була досліджена безпека АПД з використанням проспективного дослідження і підтвердила, що не було ніякого збільшення швидкості інфікування пов'язаного з процедурою АПД(73). Ці дослідження показують, що АПД може бути корисним при лікуванні пацієнтів з ГТП і не несе в собі додатковий ризик інфікування (3). Тим не менше, основні механізми цієї ефективності на думку E.J. Foglio, F. Gorelick (2) недостатньо добре вивчені.

Можливі механізми ефективності АПД при асцит-перитоніті можуть обумовлюватися усуненням токсичних речовин, головним чином, медіаторів запалення, протеаз і ліпідних метаболітів в панкреатит-асоційованій асцитичній рідині. Серед цих речовин, ліпідні метаболіти, продукти реакції некрозу жирових клітин, що були залучені в розвиток і прогресування панкреатиту (74).

Місця пункції при асцит-перитоніті, як правило, це зони правої і лівої біляободових борозен. АПД виконується для видалення рідинних скупчень з черевної або тазової порожнини і тим самим зменшення запалення і органної травми на ранній стадії захворювання, щоразу, коли є велика кількість рідини (більше 50-100 мл) і досяжний шлях виявлений з допомогою візуалізації (зазвичай УЗД). Ефективність АПД має чітку кореляцію зі зменшенням вільних жирних кислот (ВЖК) в плазмі. Ці результати дають нове розуміння показань для АПД. Група, де виконувалося дренування черевної порожнини, показала нижчу середню тривалість ПОН та інтенсивної терапії з меншою частотою рецидивів ПОН в порівнянні з групою, без дренування, це наводить на думку, що АПД має ефект профілактики поліорганної недостатності. Сироваткові рівні запальних чинників також значно зменшилися в групі з дренуванням черевної порожнини в порівнянні з групою, без дренування, що свідчить про те, що АПД може полегшити системне запалення. Група пацієнтів, котрим виконувалося дренування асцит-перитоніту, показала кращі показники тяжкості після лікування в порівнянні з групою без дренажів. Крім того, необхідність в додатковому втручанні – пункційному дренуванні заочеревинного простору було відкладено, а частота пункційних дренувань за очеревиного простору була нижче в групі з дренованою черевною порожниною. Ці результати вказують на те, що АПД може ефективно лікувати ГТП, який супроводжується підвищенням в сироватці крові тригліцеридів (ТГ) і ВЖК покращуючи його клінічні результати, уникаючи при цьому додаткового інфікування. АПД сприятливо впливає на пацієнтів з ГТП за рахунок зниження внутрішньочеревного тиску

(3). Лікування АПД може різко знизити сироваткові рівні ТГ і ВЖК, які можуть відігравати важливу роль у поліпшенні клінічних результатів хворих на ГТП з підвищенням ТГ (74). Незважаючи на те, що деякі автори рекомендують АПД, як оптимальну терапію для пацієнтів з ГТП на ранній стадії захворювання, існує потреба в проспективних дослідженнях з метою подальшого визначення показань до АПД.

Перитонеальний лаваж має довгу історію і практикується, тому що вважається, що він знижує токсичність гострого панкреатиту і інтенсивність болю(75). Через токсичність ексудату підшлункової в черевній порожнині, було кілька спроб визначення чи є перитонеальний лаваж ефективним у зниженні захворюваності і смертності від гострого панкреатиту. Жодна з недавно опублікованих клінічних настанов не дає позитивних рекомендацій для використання перитонеального лаважу в лікуванні хворих з гострим панкреатитом. Незважаючи на це, як і раніше надходять повідомлення про клінічні переваги перитонеального лаважу при цій патології (76,77).

Результати 12 рандомізованих контрольованих досліджень і один мета-аналіз не показали будь-яких доказів, які б підтверджували ефективність проведення перитонеального лаважу (ПЛ) при гострому панкреатиті, хоча оцінка важкості і процедури ПЛ були різними (7,8). Командою розробників японського національного керівництва 2015 Isaji S, Takada T. та ін. (7) був проведений новий мета-аналіз впливу перитонеального лаважу на смертність і частоту основних ускладнень з використанням чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень (1,78,79), в якому процедура ПЛ була майже ідентична. В результаті, зроблений висновок, що ПЛ не має жодного впливу на виживання, частоту ускладнень і тривалість перебування в стаціонарі і не рекомендується для лікування гострого панкреатиту (7,8). Цей систематичний огляд не вказує на позитивні клінічні результати, з точки зору смертності, захворюваності та тривалості перебування в стаціонарі, з використанням перитонеального лаважу в порівнянні з консервативним

лікуванню пацієнтів з важким гострим панкреатитом. Крім того, додавання антипротеаз до перитонеального лаважу не показало наочної клінічної користі (75).

В той же час існує цілий ряд методологічних обмежень мета-аналізів. По-перше, вони охоплюють деякі дослідження, які включали пацієнтів як з легким, так і середньої тяжкості гострим панкреатитом, хоча перші навряд чи виграють від перитонеального лаважу. Друге обмеження в тому, що втручання, перитонеальний лаваж, було вільно визначене і включало в себе постнекректомічні промивання порожнини і перитонеальний діаліз. Третє обмеження в тому, що види промивної рідини не розглядалися (75).

Використання перитонеального лаважу у хворих з гострим панкреатитом залишається спірним. Хоча останні рекомендації не дають схвальних відгуків для його використання, як і раніше надходять повідомлення про клінічні переваги від перитонеального лаважу при даній патології (75).

Li Z., Xia C. та співавтори (80) у своїй статті «Перитонеальний лаваж при важкому гострому панкреатиті: мета-аналіз і систематичний огляд» здійснили пошук будь-яких рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнювали б перитонеальний лаваж із лише консервативним лікуванням важкого гострого панкреатиту, оцінили смертність, частоту ускладнень, частку потреби в оперативному лікуванні, тривалість перебування в стаціонарі, а також витрати на медичне обслуговування. І зробили наступні висновки: перитонеальний лаваж показує сприятливий ефект у пацієнтів з важким гострим панкреатитом в систематичному огляді. Проте, результати слід інтерпретувати з обережністю у зв'язку із загальним високим ризиком помилки у включених дослідженнях (80).

Наявні статті про хороші результати ранньої лапароскопічної хірургії при важкому гострому панкреатиті. Одним з найбільш важливих факторів у лікуванні ГТП є визначення точки, при якій консервативне лікування не допомагає і пацієнт повинен бути підданий хірургічному лікуванню. Показники

невдачі консервативного лікування включають в себе швидке погіршення і серйозні ускладнення, такі як шок, гострий респіраторний дистрес-синдром і ПОН(81). Watanabe J., Kushihata F. та співавтори (81) рекомендують, щоб пацієнти з ГТП розглядалися для лапароскопічної хірургії після того, як 1-2 дні консервативного лікування не увінчалися успіхом. Лапароскопічні операції на їх думку призводять до ранньої ліквідації черевних ферментативних ексудатів і до зміни сироваткових значень цитокінів. В післяопераційному періоді безперервний лаваж ефективно усуває токсичні ферментативні ексудати з черевної порожнини і запобігає їх циркуляції. За рахунок зменшення самоперетравлюючого ефекту черевного ексудату, лапароскопічна процедура сприяє поліпшенню стану пацієнта. Післяопераційне безперервне промивання призводить до ранньої ліквідації черевних ферментативних ексудатів і до певної зміни сироваткових значень цитокінів і зменшення системного запалення(81).

На сьогоднішній день, рандомізовані клінічні дослідження і публікації демонструють суперечливі дані щодо ефективності хірургічних втручань при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом. Міжнародні рекомендації мають низький рівень доказовості в відношенні ефективності дренивання, лаважу черевної порожнини та відеолапароскопічної санації, пов'язаний з включенням в окремі дослідження пацієнтів з нетяжким панкреатитом(82).

Оптимізація хірургічної тактики у пацієнтів з асцит-перитонітом при тяжкому панкреатиті може бути пов'язана з визначенням:

1. тяжкості стану пацієнта з асцит-перитонітом;
2. вираженості парапанкреатиту;
3. рівня токсичності асцит-перитоніту;
4. показань та оптимального часу дренивання/лаважу.

Для вирішення даних питань існує потреба в подальших проспективних дослідженнях.

### **1.3 Прогностична значимість клінічних, лабораторних та інструментальних даних для лікувальної тактики при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитоніом.**

Протягом першого тижня гострого тяжкого панкреатиту, у більшості випадків смерть настає в результаті поліорганної недостатності. У наступні тижні, інфекція грає більш важливу роль, але відмова органу, як і раніше, є однією з основних причин смертності. Гострий респіраторний дистрес-синдром, гостра ниркова недостатність, серцева депресія, крововилив і гіпотензивний шок можуть бути системними проявами гострого панкреатиту в найбільш важкій формі (83).

Tang J.C.F. (83) рекомендує виявлення пацієнтів з гострим панкреатитом, що найбільшою мірою потребують агресивної медичної допомоги, диференціюючи тяжкість їх захворювання.

Сьогодні широко використовують такі прогностичні системи оцінки тяжкості перебігу захворювання як Ranson, Imrie, APACHE II та інші, в основі котрих є підрахунок виражених в балах даних лабораторних і клінічних досліджень - чим вищу суму балів набирає хворий, тим вища ймовірність несприятливого перебігу хвороби, 8 і більше балів за шкалою APACHE-II вказує на тяжкий перебіг ГП з летальністю 11-18%, зміни 3 і більше показників за шкалою Ranson пов'язані з летальністю більше 15 % (84). Шкала BISAP (The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) була розроблена для виявлення пацієнтів з високим ризиком смертності або важкої хвороби на ранній стадії перебігу гострого панкреатиту для лікування їх у ВІТ (36–39). BISAP рахунок був надійним інструментом для виявлення пацієнтів із ГП з високим ризиком несприятливих наслідків. В порівнянні з критеріями Ranson і APACHE II, BISAP оцінка має вищу специфічність, але недостатню чутливість в прогнозуванні смертності і тяжкого перебігу гострого панкреатиту (36). Хоча



різноманітні шкали показують схожу прогностичну точність, шкала АРАСНЕ II є найбільш точною в прогнозуванні тяжкого панкреатиту (85).

Мультифакторіальні специфічні та універсальні шкали що застосовують у хворих на ГП є громіздкими та потребують до 48 годин для оцінки всіх показників, великої кількості клінічних лабораторних та інструментальних тестів і мало адаптовані до вітчизняної системи охорони здоров'я (86).

Незважаючи на багато десятиліть, що минули відколи було запропоновано шкали прогнозування смертності при ГП, докази, що встановлюють їх прогнозовану точність, є неповними. Крім того, наявні дані не дають чітких рекомендацій щодо того, які моделі слід застосовувати в певних групах пацієнтів та як вони повинні направляти конкретну терапію для досягнення покращених клінічних результатів або підвищення рентабельності лікування. В ідеалі майбутні дослідження допоможуть прояснити ці питання. Практичні обмеження щодо використання цих шкал у звичайній практиці показують, що існує можливість розробки нових (87).

Окремі лабораторні показники такі як гематокрит, глюкоза крові здатні в певній мірі передбачати ускладнення ГП. Показник гематокриту у хворого на ГП при госпіталізації більше 44% пов'язаний з розвитком зневоднення на фоні ПН та ПОН. За даними В.С. Савельєва рівень гематокриту більше 47% при госпіталізації та відсутність його зниження протягом 24 годин проведення інтенсивної терапії вказує на розвиток ПН (25,88). Підвищення рівня глюкози від 8,0 до 15,0 ммоль/л є показником розвитку ПН та ПОН.

Прокальцитонін є перспективним серологічним маркером інфікування підшлункової залози, особливо панкреатичної інфекції у поєднанні з органною недостатністю (89). Специфічність для прокальцитоніну в метааналізі у межах від 83 до 91 % (90,91).

При лікуванні інфікованого тяжкого гострого панкреатиту завжди рекомендують антибіотики. Однак діагностика інфікованого панкреатиту є

складною оскільки клінічна картина не відрізняється від запальної реакції, спричиненої самим панкреатитом. Терміни розвитку інфекції при панкреатичному некрозі варіабельні та непередбачувані, хоча їх пік спостерігається переважно з другого по четвертий тижні з моменту початку захворювання. Клінічні ознаки характеризуються високою чутливістю, але недостатньою специфічністю (92,93).

Прокальцитонін визнаний ефективним предиктором тяжкості гострого панкреатиту і ризику розвитку інфікованого панкреатиту. Прокальцитонін є неактивним 116-амінокислотним пропептидом біологічно активного гормону кальцитоніну, котрий, як вперше було описано характеризується значною концентрацією у хворих з бактеріальною і грибковою інфекцією (94).

Ряд досліджень демонструють ефективність визначення сироваткової концентрації прокальцитоніну в прогнозуванні ризику розвитку інфікованого панкреонекрозу (90,95–97).

Згідно рекомендацій WSES 2019 рівень прокальцитоніну 3,8 нг/мл і вище через 96 годин від початку захворювання свідчить про панкреатичний некроз з чутливістю 93% і специфічністю 79% (98,99).

Підвищена концентрація С-реактивного білка більше 150 мг/л в перші 72 год після появи симптомів свідчить про те, що гострий панкреатит має ускладнений перебіг з чутливістю 85% (100).

Визначення рівня концентрації ІЛ-6 у сироватці крові в перший день та / або концентрації С-реактивного білку в сироватці крові на 2-гу добу госпіталізації допомагає в попередньому прогнозуванні та оцінці тяжкості гострого панкреатиту з урахуванням недоліків багатofакторних бальних систем (100).

Опублікований в 2018 році метааналіз 27 досліджень, що включали 896 випадків легкого гострого панкреатиту, 700 випадків важкого гострого

панкреатиту та 312 здорових контрольних груп показали, що рівні сироваткового ІЛ-6 у пацієнтів з ГТП та гострим легким панкреатитом були вищими, ніж у здорових контрольних. Крім того, рівень сироваткового ІЛ-6 у пацієнтів з ГТП виявився значно вищим, ніж у пацієнтів з гострим легким панкреатитом. Отже, рівень сироваткового ІЛ-6 може бути використаний як ефективний показник ураження підшлункової залози, а також ступеню запальної реакції, що свідчить про те що рівень сироваткового ІЛ-6 має тісний зв'язок з тяжкістю панкреатиту (101).

В статті "Predicting the prognosis of acute pancreatitis" С. Forsmark, D. Yadav (102) вказують на те, що широко доступні, прості клінічні і лабораторні дослідження, такі як сироватковий рівень гематокриту, азот сечовини крові, а також наявність синдрому системної запальної відповіді можуть бути "такими ж точними", як і бальні системи оцінювання в прогнозуванні важкого гострого панкреатиту (102). Майбутні роботи на їх думку повинні бути спрямовані на проведення трансляційних досліджень, необхідних для виявлення кращих біологічних маркерів основних факторів, що визначають результат, тобто, органної недостатності і панкреонекрозу, а також факторів господаря, пов'язаних з розвитком тяжкої системної запальної відповіді на панкреонекроз. Такий підхід може допомогти в розумінні механізмів важкого захворювання, виявленні пацієнтів групи ризику незабаром після або перед пошкодженням тканин підшлункової залози, і розробки методів лікування для зниження тяжкості захворювання (102).

Прогнозування тяжкості надалі залишається цінним інструментом у клініці, але для того, щоб підвищити клінічну користь, воно повинно передбачати реальні чинники тяжкості – (пери)панкреатичний некроз і/або органну недостатність (103). Ідентифікація ранніх маркерів стійкої органної недостатності є важливою, оскільки існує побоювання, особливо серед реаніматологів, що пацієнтів нерідко госпіталізують у відділення інтенсивної терапії занадто пізно (29).

#### **1.4 Тиреоїдний профіль у прогнозуванні стійкої органної недостатності у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом.**

Достовірних маркерів, які б дозволили по декільком показникам діагностувати органні дисфункції при гострому панкреатиті в ранній фазі і спрогнозувати його перебіг не виявлено й досі, що спонукає до пошуку таких лабораторних показників для розв'язання проблеми ранньої діагностики та лікування.

Синдром низького Т3 є предиктором розвитку прогресуючої поліорганної недостатності та несприятливого перебігу соматичної патології. Оскільки гормони щитоподібної залози регулюють всі види обміну, їх знижений рівень на фоні тяжкого захворювання — маркер виснаження всіх регуляторних функцій організму. За даними літератури зміни показників тиреоїдного профілю знайшли своє місце в кардіології, комбустіології, інтенсивній терапії, як достовірний критерій прогнозування швидкості декомпенсації пацієнтів(104) (105).

На нашу думку оцінка тиреоїдного профілю може допомогти у прогнозуванні стійкої органної недостатності у хворих на гострий панкреатит.

Відомо, що багато хворих з нетиреоїдними захворюваннями особливо серед тих, хто госпіталізований в ВІТ мають низькі сироваткові концентрації тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3), концентрація в їх сироватці крові тиреотропного гормону (ТТГ), також може бути низькою. Раніше вважалося, що ці пацієнти були еутиреоїдними, а термін синдром еутиреоїдної слабкості (euthyroid-sick syndrome) був використаний для опису лабораторних аномалій (106). Проте, існують докази того, що в цих пацієнтів міг розвинутихся транзиторний центральний гіпотиреоз (106).

Незважаючи на ці зміни, лікування цих хворих гормоном щитовидної залози, в даний час спірно, приносить мало користі, і може бути шкідливим

(107). Цілком можливо, що зміни у функції щитовидної залози під час важкої хвороби є захисними тому, що вони запобігають надмірному катаболізму тканин (107).

Більшість госпіталізованих пацієнтів мають низьку сироваткову концентрацію трийодтироніну (Т3)(синдром низького Т3), як і деякі амбулаторні пацієнти, які хворі. На відміну від тироксину (Т4), який продукується виключно в щитовидній залозі, 80 відсотків циркулюючого Т3 продукується за рахунок периферичного 5'-дейодування Т4 до Т3, реакції, що каталізується 5'-монодейодиназою (D1 і D2) в органах, таких як м'язи, печінка і нирки. 5'-монодейодування зменшується щоразу, коли споживання калорій є низьким, і при будь-якій нетиреоїдній хворобі, навіть легкому захворюванні (108). Біопсія печінки і скелетних м'язів у пацієнтів відділення інтенсивної терапії (ВІТ) протягом декількох хвилин після смерті демонструє зменшення 5'-монодейодиназної активності і збільшення активності 5-монодейодинази (D3) (яка перетворює Т4 в зворотний Т3) (109,110). Пацієнти з смертельним захворюванням мають низький Т4 тканин і концентрації Т3 (111,112).

Тироксин сульфат (Т4S) також підвищується внаслідок критичного нетиреоїдного захворювання і корелює зі зниженням печінкового 5'-монодейодування (111).

Від 15 до 20% госпіталізованих хворих і до 50% пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) мають також низькі сироваткові концентрації тироксину (Т4) (синдром низького Т4). Концентрації є низькими в першу чергу через скорочення концентрації в сироватці одного або декількох з трьох тиреоїдних гормон-зв'язуючих білків: тироксин-зв'язуючий глобуліну (ТЗГ), транстиретину (або тироксин-зв'язуючий преальбуміну) і альбуміну. Оскільки ТЗГ є основним зв'язуючим білком, низьке значення Т4 в сироватці крові, швидше за все, є результатом скорочення виробництва нормального ТЗГ або

виробництва ТЗГ, який пов'язує Т4 погано, тому що неправильно глікозильований або розщеплюється при циркуляції (113).

Невелике зниження зв'язування Т4 білками не повинно змінювати сироватковий показник вільного Т4 або прямі вільні значення Т4, і ці значення, як правило, нормальні у хворих з нетяжким захворюванням (114).

Ще одна проблема виникає у пацієнтів з більш важкою хворобою, тому що частина з них мають циркулюючі речовини, які пригнічують Т4 зв'язування з зв'язуючими білками. Результатом цього є подальше зниження в сироватці крові концентрації загального Т4 (115).

Деякі дані підтверджують можливість того, що високі концентрації в сироватці крові вільних жирних кислот можуть пригнічувати зв'язування з білками сироватки крові Т4. Сироваткові концентрації вільних жирних кислот, особливо олеїнової кислоти, можуть бути високими у хворих в критичному стані, і їх вплив на Т4 зв'язування може бути збільшений через гіпоальбумінемію, оскільки альбумін є основним носієм вільних жирних кислот в сироватці крові (116,117). Пацієнти з важкою нетиреоїдною хворобою також можуть набути перехідний центральний гіпотиреоз (106).

Величина змін у функції щитовидної залози у хворих з нетиреоїдною хворобою змінюється в залежності від тяжкості захворювання. Значення сироваткового тироксину (Т4) корелює з наслідками хвороби; значення до 3 мкг / дл були пов'язані з рівнем смертності понад 85% (104). Подібні результати були отримані в рандомізованому дослідженні раннього і пізнього парентерального харчування пацієнтів в критичному стані у відділенні інтенсивної терапії (118). Корекція харчового дефіциту протягом тижня була пов'язана з меншою кількістю ускладнень і більш швидким відновленням від поліорганної недостатності. Пацієнти, що перенесли поживний дефіцит протягом одного тижня мали нижчий рівень тиреотропного гормону (ТТГ), Т4, трийодтироніну (Т3) і зворотного Т3 співвідношень (119). Низький Т3, але

високий Т4 були пов'язані з більш високою ймовірністю виживання. Ці дані свідчать про те, що інактивація Т4 до перетворення Т3 під час голодування і хвороби може бути корисною адаптацією, в той час як дуже низький рівень Т4 у більш критично хворих пацієнтів пов'язаний з згубними результатами (119).

Роль концентрації Т3 плазми (трийодтироніну) в якості прогностичного показника оцінювалася в дослідженні 281 пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю, 122 з яких (43 відсотки) мали плазмову концентрацію загального Т3 нижче нижньої межі норми ( $\leq 80$  нг / дл [1,2 нмоль / л])(105). Низька концентрація Т3 була незалежним предиктором смертності, незалежно від фракції викиду. Чи є низький плазмовий Т3 прогностичним маркером або сприяє прогресуванню хвороби не відомо.

В своєму дослідженні «Hypothyroxinemia as a critically ill patients predictor of high mortality» Slag M.F., et al. (104) вимірювали функцію щитовидної залози у 86 пацієнтів, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії. Гіпотироксинемія з нормальним рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) була виявлена у 22% пацієнтів госпіталізованих у ВІТ, і була пов'язана з високою смертністю (рівні тироксину [Т4] менш ніж 3,0 мкг / дл, 84% смертності; рівні Т4 від 3,0 до 5,0 мкг / дл, 50% смертності і Т4 рівні вище 5,0 мкг / дл, 15% смертності). Була висока кореляція між низьким рівнем Т4 і смертністю (104).

De Sola C., et al. (120) в дослідженні «Thyroid function in acute pancreatitis» виявили низькі рівні Т3 у 20% хворих з панкреатитом і підвищені рівні зворотнього Т3 в 75% з них і тільки в одному випадку був наявний низький рівень Т4. В той же час не було виявлено суттєвих змін рівню гормонів щитоподібної залози у хворих з кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Отримані результати свідчать про те, що панкреатит може відігравати певну роль у виникненні цих змін. В подальших дослідженнях ці зміни у функції щитовидної залози можуть корелювати з прогнозом при гострому панкреатиті.

Високий рівень смертності від гострого панкреатиту спричинений поліорганною недостатністю та розвитком інфекційно-септичних ускладнень, а поява тиреоїдної дисфункції на фоні діагностованої пролонгованої чи транзиторної органної недостатності свідчить про вкрай несприятливий прогноз для пацієнта. Корекція хірургічної тактики в бік максимально радикального санаційного впливу ймовірно покращить результати лікування у даної категорії хворих.

Зважаючи на викладене вище, визначення показників гормонів щитоподібної залози у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом, допоможе виявити хворих, котрі прогнозовано матимуть більш тяжкий перебіг захворювання, а корекція хірургічної тактики у даної групи пацієнтів допоможе покращити результати лікування. Для підтвердження даної гіпотези необхідні подальші проспективні дослідження(121).

## Висновки

Гострий панкреатит відносять до найтяжчих невідкладних захворювань органів черевної порожнини. В Україні захворюваність на гострий панкреатит складає 102 на 100000 населення, загальна летальність коливається від 4% до 15%, а при некротичній формі вона складає 24-60%, післяопераційна летальність сягає 70%.(МОЗ України, 2012). Високий рівень смертності від гострого панкреатиту спричинений поліорганною недостатністю та розвитком інфекційно-септичних ускладнень. Панкреатогенний асцит розвивається в перші 24-48 годин від початку гострого панкреатиту і є одним з факторів, що обумовлює розвиток ранньої органної і поліорганної недостатності у хворих на гострий тяжкий панкреатит. В літературі приділяється недостатньо уваги вибору показань, оптимальних термінів та об'ємів втручань у пацієнтів з панкреатогенним асцит-перитонітом(122).

Наприкінці 2012 р. була опублікована нова класифікація гострого панкреатиту – Revised Atlanta Classification (RAC) - 2012, за результатами



прийнятого робочою групою міжнародного консенсусу (9) та детермінантно-основана класифікація важкості гострого панкреатиту на основі міжнародних міждисциплінарних консультацій – Determinant-based classification (DBC) – 2012. Застосування різних класифікаційних систем ускладнює аналіз перебігу захворювання дослідниками, при цьому, кожна з них має свої, як недоліки, так і переваги. До недоліків характерних для обох класифікаційних систем можна віднести необхідність спостереження за пацієнтом протягом 48 годин для встановлення діагнозу тяжкого панкреатиту використовуючи класифікаційні дефініції даних систем. При цьому саме перші 48 годин з моменту госпіталізації, та дії медичних працівників протягом цього часу є ключовими для визначення подальшого перебігу захворювання.

Існуючі системи оцінки для прогнозування смертності у хворих з гострим панкреатитом мають обмежену точність і обмежене клінічне значення (123).

Ряд досліджень демонструють ефективність визначення сироваткової концентрації прокальцитоніну в прогнозуванні ризику розвитку інфікованого панкреонекрозу (90,95–97).

Синдром низького T3 є предиктором розвитку поліорганної недостатності та несприятливого перебігу соматичної патології, вплив його на розвиток ранньої органної та поліорганної недостатності у хворих на гострий тяжкий панкреатит вивчений недостатньо, що потребує проведення подальших досліджень(124).

Відсутність доказової бази та чітких критеріїв для визначення показань до проведення та об'єму втручань при гострому тяжкому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом, необхідність пошуку кращих біологічних маркерів для виявлення пацієнтів групи ризику на старті захворювання, і розробки методів лікування для зниження тяжкості його перебігу, обумовлюють актуальність проведення нового дослідження.

Розробка та обґрунтування нового підходу до лікування гострого важкого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом спираючись на сучасні дослідження та нову класифікацію захворювання має стати запорукою успішного лікування цієї надзвичайно важкої патології.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Загальна характеристика хворих

Робота виконана на кафедрі хірургії №2 медичного факультету №1 Української медичної стоматологічної академії клінічною базою котрої є Комунальне підприємство «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради».

В дослідженні були проаналізовані результати комплексного обстеження та лікування 206 хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом. До групи порівняння було включено 166 хворих з гострим некротичним панкреатитом ферментативним асцит-перитонітом, з них 122 хворих, що лікувалися в хірургічному відділенні №2 Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, та 44 хворих, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В Скліфосовського ПОР» за період 2013-2017 рр лікування котрих проводилось за стандартною схемою відповідно протоколів прийнятих в лікувально-профілактичних закладах з застосуванням традиційних підходів до лікування гострого панкреатиту.

Критерії включення хворих у дослідження:

- 1) дорослі (старше 18 років) з діагнозом середньої тяжкості та тяжкий панкреатит на момент госпіталізації, в тому числі хворі діагноз котрих був трансформований у середньої тяжкості ГП згідно RAC 2012, через 48 годин з моменту госпіталізації.
- 2) аліментарна етіологія ГП
- 3) рідинні скупчення в черевній або тазовій порожнині виявлені з допомогою візуалізаційних обстежень, таких як комп'ютерна томографія або УЗД.

Критерії не включення хворих у дослідження:

- 1) смерть у перші 48 годин з моменту госпіталізації;
- 2) легка форма ГП згідно RAC 2012;

- 3) біліарна етіологія ГП;
- 4) вік молодше 18 років;
- 5) наявність онкопатології та некомпенсованих хронічних загальносоматичних захворювань;
- 6) імунодефіцит в анамнезі;
- 7) вагітність
- 8) захворювання щитоподібної залози в анамнезі.

На першому етапі дослідження було проведено аналіз ефективності стандартної лікувально-діагностичної тактики у хворих на гострий тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом та визначено лікувальні недоліки, що могли погіршувати результати лікування у окремих категорій хворих групи порівняння.

До основної групи було включено 40 хворих, в якості додаткового критерію відбору використовувався показник шкали APACHE II 5 і більше балів на момент госпіталізації, отриманий за результатами статистичного аналізу ефективності лікувальної тактики пацієнтів ретроспективної групи. З них 35 знаходились на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В Скліфосовського ПОР» та 5 хворих в ургентних хірургічних стаціонарах м. Полтави (КП «1-ша міська клінічна лікарня ПМР», КП «2-га міська клінічна лікарня ПМР», КП «3-тя міська клінічна лікарня ПМР», КНП «Полтавська центральна районна клінічна лікарня ПРР») за період з 2017 по 2019рр.

На другому етапі дослідження проводився аналіз ефективності диференційованого хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом, відповідно розробленого алгоритму з урахуванням аналізу даних отриманих на першому етапі дослідження та результатів імуноферментних досліджень. Хворі основної групи були розподілені на 2 підгрупи. До першої – 2а, було включено 18 пацієнтів, відібраних для активної хірургічної тактики з урахуванням даних отриманих на

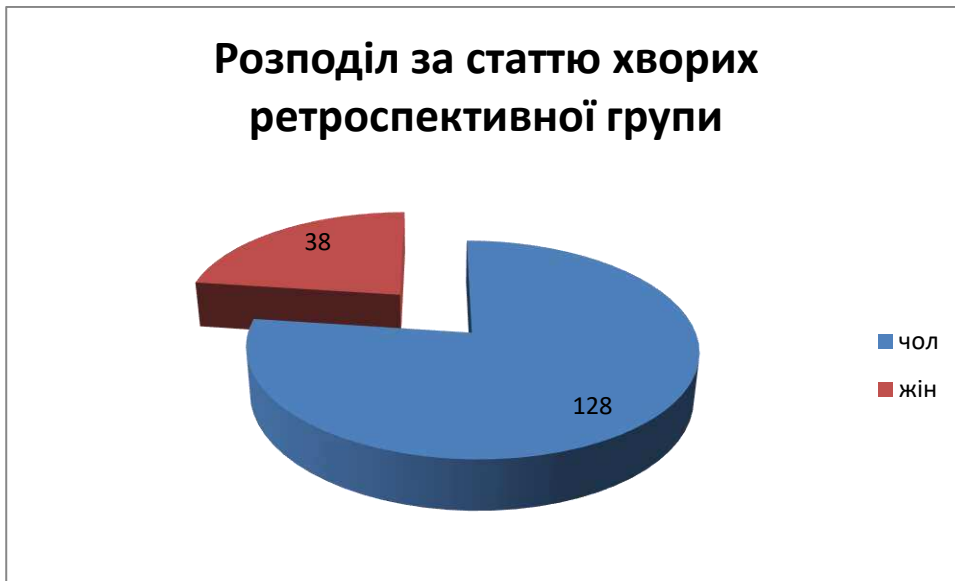
першому етапі дослідження, даним пацієнтам окрім стандартних методів обстеження додатково проводилося визначення рівня гормонів щитоподібної залози (трийодтироніну, вільного трийодтироніну, тетрайодтироніну, тиреотропного гормону) та прокальцитоніну для прогнозування несприятливого перебігу захворювання в ранньому періоді. До другої – 26 підгрупи включено 22 пацієнтів у лікуванні яких застосовувався диференційований підхід з використанням розроблених методик діагностики і лікування, враховуючи дані попередніх етапів дослідження. Для об'єктивізації оцінки ефективності диференційованої хірургічної тактики в групі порівняння було окремо виділено підгрупу 16 – хворих з тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II 5 і більше балів, що лікувалися за традиційними підходами ( $n = 84$ ).

В обох групах та щодо кожної з підгруп окремо було проведено аналіз ефективності обраної лікувальної тактики за наступними показниками:

1. Рання летальність (до 2 тижнів з моменту госпіталізації).
2. Тривалість явищ ОН, ПОН.
3. Тривалість та інтенсивність больового синдрому.
4. Терміни відновлення ентерального харчування.
5. Розвиток інфекційних ускладнень.

Всі хворі були розподілені за статтю та віком. Вік всіх пацієнтів варіює в діапазоні 21-86 років, середній вік склав  $45 \pm 5$  років.

З 166 хворих ретроспективної групи чоловіків було 128 (77%), жінок – 38 (23%) рис. 2.1.



**Рис. 2.1. Розподіл за статтю хворих ретроспективної групи.**

З 40 хворих основної групи чоловіків було 24 (60%), жінок – 16 (40%)  
рис. 2.2.



**Рис. 2.2. Розподіл за статтю хворих основної групи.**

Достовірних відмінностей між складом хворих за віком та статтю в групах дослідження не виявлено табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Характеристика хворих основної групи та групи порівняння за статтю та віком**

Групи хворих		Кількість хворих		Стать				Серед-ній вік, M±SD
		абс	%	Ч		ж		
				абс.	%	абс.	%	
Група порівняння		166	100	128	77	38	23	45,7±12,6
Основна група	2а	18	100	10	55	8	45	47,5±12,2
	2б	22	100	14	64	8	36	45±12,3
Всього		206		152		54		
Р		-		P=0,142				P=0,431

*Примітка.* Розбіжності між показниками основної групи та групи порівняння були статистично не достовірні ( $P > 0,05$ ).

Тяжкість стану за шкалою за шкалою АРАСНЕ II пацієнтів 2-ї групи була розподілена наступним чином (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Тяжкість стану за шкалою за шкалою APACHE II пацієнтів основної групи**

APACHE II	2а		2б	
	абс.	%	абс.	%
5	4	23	4	18
6	3	16.5	4	18
7	3	16.5	4	18
8	3	16.5	4	18
9	3	16.5	3	14
10	2	11	3	14
Всього	18	100	22	100

Терміни виконання дренування черевної порожнини при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом, за часом з моменту госпіталізації до стаціонару у хворих підгруп 2а та 2б представлені в табл. 2.3.



Таблиця 2.3

**Терміни виконання дренування черевної порожнини у хворих на гострий панкреатит підгруп основної групи 2а та 2б.**

Термін, год	підгрупи хворих			
	2а		2б	
	абс.	%	абс.	%
До 12	8	44	8	36
12 – 24	8	44	8	36
24 – 48	2	12	6	27
Всього	18	100	22	100

Як видно з таблиці в перші 24 години з моменту госпіталізації до стаціонару, дренування черевної порожнини при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом виконано у 16 (88%) хворих 2б групи та 16 (72%) хворих групи 2а.

За клінічними характеристиками, об'ємом хірургічних втручань, статтю, віком та іншими показниками хворі основної групи та групи порівняння були порівнювані.

### **2.1. Методи дослідження та їх обґрунтування**

Усі хворі на ГП при госпіталізації до стаціонару та в динаміці були у повному обсязі обстежені клінічно, лабораторно та інструментально згідно наказу МОЗ України № 297 Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія» від 2.04.2010. В усіх хворих визначали показники загальноклінічних лабораторних та біохімічних досліджень. Визначали кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, вміст гемоглобіну, гематокрит, швидкість осідання еритроцитів, рівень глюкози, та проводили підрахунок лейкоцитарної формули за

уніфікованими методиками(125). Біохімічні показники крові (загальний білок, білірубін та його фракції, сечовина, креатинін, залишковий азот, тимолову пробу, холестерин,  $\alpha$ -амілазу крові, рівень амінотрансфераз, концентрації калію, натрію, кальцію), показники коагулограми (протромбіновий індекс, протромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення) визначали за загальноприйнятими методиками(125).

Усім хворим основної групи виконувалося УЗД після госпіталізації в комплексі діагностичних заходів та в динаміці – через 1-3 доби на ультразвуковому сканері «Logiq C 5» (General Electric, США) з використанням конвексного датчика (3,5-5,0) МГц в режимі сірої шкали, кольорового доплерівського сканування та імпульсного доплерівського дослідження.

Для діагностики уражень слизової верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, виявлення непрямих ознак гострого панкреатиту та його ускладнень, оцінки пасажу жовчі в дванадцятипалу кишку виконувались ендоскопічні дослідження з використанням фіброгастродуоденоскопу «GIF-E3» (Olympus, Японія).

Рентгенологічні дослідження черевної порожнини для виявлення прямих та непрямих ознак гострого панкреатиту та грудної клітки для виявлення плевропульмональних ускладнень тяжкого гострого панкреатиту виконували за показаннями на апараті «RS-50A» (Shimadzu, Японія).

Комп'ютерна томографія для отримання інформації про розміри та щільність підшлункової залози, парапанкреатичної клітковини заочеревинного простору, інші органи та анатомічні структури, які залучені в патологічний процес, наявність вільної рідини і обмежених рідинних скупчень в черевній порожнині та заочеревинному просторі виконувалася на комп'ютерному томографі «Somatom Emotion 6» (Siemens, Німеччина).

Хворим основної групи також виконували імуноферментні дослідження на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ

розвитку патології та фармакогенетики «УМСА», м. Полтава. Проводили визначення рівню Т3, Т4 вільного, Т3 вільного, ТТГ, прокальцитоніну (Набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації загального трийодтироніну в сироватці крові «Т3 загальний-ИФА-БЕСТ», ВЕКТОР-БЕСТ, Росія; Набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації вільної фракції тироксину в сироватці крові «Т4 вільний-ИФА-БЕСТ», ВЕКТОР-БЕСТ, Росія; Набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації вільної фракції трийодтироніну в сироватці крові «Т3 вільний-ИФА-БЕСТ», ВЕКТОР-БЕСТ, Росія; Набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації тиреотропного гормону в сироватці (плазмі) крові «ТТГ-ИФА-БЕСТ», ВЕКТОР-БЕСТ, Росія; Набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації прокальцитоніну в сироватці (плазмі) крові людини «Прокальцитонін-ИФА-БЕСТ», ВЕКТОР-БЕСТ, Росія;) при госпіталізації та через 72 години.

У відповідні лунки в дублікатах вносили по 25 мкл калібрувальної проби і контрольної сироватки, в інші вносили по 25 мкл досліджуваної плазми крові (для ТТГ – по 50 мкл), у всі лунки додавали по 100 мкл кон'югату та інкубували при температурі  $+37^{\circ}\text{C}$ . після закінчення інкубації вміст видаляли, і промивали дезрозчином 5 разів. Далі додавали по 100 мкл розчину тетраметилбензидину, і після 20 хвилин інкубації при температурі  $+22^{\circ}\text{C}$  вносили по 100 мкл стоп-реагента. Оптичну щільність розчинів визначали спектрофотометром вертикального сканування при довжині хвилі 450 нм. Вміст Т3, Т4, Т3 вільного, ТТГ визначали за калібровочним графіком залежності концентрації вищезгаданих гормонів плазми крові від оптичної щільності калібровочних проб.

Для оцінки тяжкості вихідного стану пацієнтів порівнюваних груп використовували шкалу оцінки гострих та хронічних функціональних змін - APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation).

Лікування проводили відповідно до прийнятих у стаціонарі протоколів надання медичної допомоги хворим з гострим панкреатитом. У асептичну фазу ГП лікування включало профілактику нагноєння (антибактеріальну терапію цефалоспоринами III-IV покоління чи фторхінолонами в поєднанні з препаратами метронідазолу або карбапенемами), інфузійну дезінтоксикаційну терапію (перша доба — (65 — 100) мл рідини/кг маси тіла на добу; друга доба — (40 — 65) мл рідини/кг на добу), тривалу епідуральну аналгезію (маркаїн 4.0 + р-н натрію хлориду 0.9% - 7.0, кожні 8 год) або адекватне знеболення з використанням ненаркотичних та наркотичних анальгетиків, забезпечення функціонального спокою підшлункової залози та профілактику стресових виразок (інгібітори протонної помпи) і ентеральну нутритивну підтримку (шляхом ендоскопічного встановлення зонда для харчування в тонку кишку, дистальніше зв'язки Трейца), стимуляцію кишечника для запобігання транслокації кишкової флори в зону деструкції підшлункової залози.

При хірургічному лікуванні пацієнтів з асептичним перебігом захворювання дотримувалися малоінвазивної тактики, виконували дренування черевної порожнини мікролапаротомним доступом по середній лінії нижче пупка або в правій здухвинній ділянці чи пункційно під УЗ-контролем в даній ділянці і пункційне дренування заочеревинних рідинних скупчень під УЗ-контролем. Дренажі встановлювалися на короткий термін (в середньому до 3 діб), для запобігання інфікування через дренажну систему.

Результати дослідження по групах були занесені до звітних таблиць з наступним багаторівневим статистичним аналізом.

Статистичний аналіз матеріалів дослідження проводили за допомогою програми «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc., США) методами описової статистики з розрахунком у досліджуваних групах якісних показників у вигляді частот та їх відсоткових співвідношень.

Статистична значимість відмінностей визначалась непараметричним методом між показниками незалежних груп за допомогою точного критерію Фішера. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Для аналізу взаємозв'язків показників розраховували непараметричний критерій кореляції Спірмена (коефіцієнт кореляції  $R$ ). Коефіцієнт кореляції вважали вірогідним у разі імовірності помилки  $p < 0,05$ .

Для оцінки вірогідності розвитку несприятливих наслідків лікування при відхиленні показників відносно їх порогових рівнів проводили розрахунок відносних ризиків (оцінка відношення шансів) з оцінкою довірчих інтервалів (95% ДІ) та статистичної значимості показників. Усі розраховані показники оцінювались (порівнювались) при заданому граничному рівні похибки першого роду ( $\alpha$ ) не вище 5% –  $p < 0,05$ . Зазначений комплекс статистичних методів оцінки результатів лікування дозволив отримати доказові результати.

### **РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ТЯЖКИМ ПАНКРЕАТИТОМ УСКЛАДНЕНИМ АСЦИТ-ПЕРИТОНІТОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИРАЖЕНОСТІ ПАРАПАНКРЕАТИТУ ТА ТЯЖКОСТІ СТАНУ ХВОРОГО**

#### **3.1 Особливості клінічного перебігу та лікувально-діагностичної тактики у хворих з гострим тяжким панкреатитом ускладненим асцит-перитонітом.**

Тривалість захворювання до госпіталізації становила: до 72 год у всіх хворих. Усі хворі отримували стандартну консервативну терапію згідно протоколів лікування гострого панкреатиту.

Оперовані з приводу асцит-перитоніту в ранньому періоді захворювання 143 (86.14%) хворих ретроспективної групи. Оперативні втручання у хворих першої групи були представлені: 110 (66.27%) мікролапаротомія в правій здухвинній дренажування черевної порожнини, 24 (14.46%) пункційне дренажування черевної порожнини під УЗ контролем, 8 (4.82%) верхньо-середньо-серединна лапаротомія санація дренажування черевної порожнини, 1 (0.60%) відеолапароскопічна ревізія дренажування черевної порожнини.

Показаннями до оперативного втручання були: наявність вільної рідини в черевній порожнині за даними візуалізаційних методів обстеження (УЗД ОЧП, КТ ОЧП) 102 (61.45%) та/або наявність перитонеальної симптоматики у хворих з гострим тяжким панкреатитом.

Реактивний плеврит спостерігався у 100 (60.24%) хворих. При об'ємі ексудату більше 200 мл за даними візуалізаційних методів обстеження було виконане дренажування плевральних порожнин у 31(18.67%) хворих.

Оперативних втручань в другому періоді захворювання (2 і більше тижнів від початку хвороби) з приводу інфекційно-септичних ускладнень потребувало 39 (23.49%) хворих. З них: пункційні дренажування інфікованих постнекротичних скупчень під УЗ контролем виконувались у 19 (11.45%) хворих, лапаротомія некрсеквестрэктомія санація дренажування – у 13 (7.83%) хворих, пункційні

дренування та лапаротомія у 7 (4.21%) хворих. У частини хворих 13 (7.83%) знадобилося повторні втручання з приводу гнійно-септичних ускладнень.

Летальність у хворих ретроспективної групи склала 4.8%. У всіх хворих смерть настала у другому періоді хвороби від гнійно-септичних ускладнень.

У хворих ретроспективної групи середній ліжко-день становив 21 добу.

### **3.2 Ретроспективний аналіз ефективності різної хірургічної тактики в залежності від тяжкості стану хворого при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом.**

Залежно від тяжкості стану на момент госпіталізації оціненого за допомогою шкали оцінки гострих та хронічних функціональних змін APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) та лікувальної тактики пацієнти ретроспективної групи були розподілені на підгрупи табл.3.1.

Таблиця 3.1

**Розподіл пацієнтів групи порівняння залежно від тяжкості стану на момент госпіталізації та лікувальної тактики**

Шкала APACHE II на момент госпіталізації (бал)	Не проводилася дренуюча операція		Було проведено дренуючу операцію	
	Абс. од.	%	Абс. од.	%
0	1	4.35	41	28.67
1	1	4.35	12	8.39
2	2	8.7	8	5.6
3	3	13.04	5	3.5
4	2	8.7	7	4.9
5	2	8.7	12	8.39
6	4	17.39	14	9.79
7	3	13.04	9	6.29
8	2	8.7	10	6.99
9	1	4.35	20	13.99
10	2	8.7	5	3.5
Всього	23	100	143	100

З метою об'єктивізації оцінки ефективності дренувальних втручань у хворих з гострим панкреатитом ускладненим асцит-перитонітом було проведено статистичний аналіз відмінностей за допомогою точного тесту



Фішера між вихідною тяжкістю стану, оціненою за допомогою балу шкали АРАСНЕ II, хірургічною тактикою та критеріями ефективності. В якості критеріїв ефективності активної хірургічної тактики оцінювали наступні показники:

1. Зникнення явищ органних дисфункцій. Бал менше 2 за шкалою Маршал через 72 години після госпіталізації(табл. 3.3).
2. Зменшення інтенсивності больового синдрому. Вираженість больового синдрому оцінювали як 2 бали – інтенсивний періодичний біль, 0 – відсутність болю, помірні больові відчуття. Оцінку проводили на момент госпіталізації та через 72 год з початку лікування(табл. 3.4).
3. Відновлення самостійного ентерального харчування(табл. 3.5).
4. Розвиток інфекційних ускладнень(табл.3.6).

Між даними показниками було визначено кореляційний взаємозв'язок методом рангової кореляції Спірмена табл.3.2.

Таблиця 3.2

**Кореляційний взаємозв'язок між показниками визначений методом рангової кореляції Спірмена**

	Дренувальні втручання не виконувались			Проведено дренуючу операцію		
	Відновлення ентерального харчування через 72 год	Наявність органних дисфункцій за шкалою Маршал через 72 год	Інтенсивний больовий синдром через 72 год	Відновлення ентерального харчування через 72 год	Наявність органних дисфункцій за шкалою Маршал через 72 год	Інтенсивний больовий синдром через 72 год
Тяжкість стану за шкалою Араче II на момент госпіталізації	R=-0,61 p=0,02	R=0,47 p=0,02	R=-0,16 p=0,46	R=0,37 p=0,0001	R=0,047 p=0,57	R=-0,14 p=0,09

Вірогідний негативний середньої сили взаємозв'язок між тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II, відновленням ентерального харчування через 72 год у хворих котрим не виконувалися дренувальні втручання з приводу асцит-перитоніту та вірогідний позитивний слабкої сили взаємозв'язок між тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II, відновленням ентерального харчування через 72 год у хворих котрим виконувалися дренувальні втручання з приводу асцит-перитоніту свідчать про позитивний вплив дренувальних втручань на відновлення ентерального харчування через 72 год з моменту госпіталізації.

Вірогідний позитивний середньої сили взаємозв'язок між тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II, наявністю органних дисфункцій через 72 год визначених за шкалою Маршал у хворих котрим не виконувалися дренувальні втручання з приводу асцит-перитоніту та невірогідний позитивний слабкої сили взаємозв'язок між тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II, наявністю органних дисфункцій через 72 год визначених за шкалою Маршал у хворих котрим виконувалися дренувальні втручання з приводу асцит-перитоніту свідчать про позитивний вплив дренувальних втручань на регресію органних дисфункцій через 72 год з моменту госпіталізації(126).

Таблиця 3.3

**Відмінності відновлення ентерального харчування через 72 год у пацієнтів з урахуванням проведення дренуючої операції та тяжкості стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II визначені точним тестом Фішера**

Шкала APACHE II на момент госпіталізації (бал)	Не проводилася дренуюча операція				Було проведено дренуючу операцію				P
	Не відновилося ентеральне харчування через 72 год		Відновилося ентеральне харчування через 72 год		Не відновилося ентеральне харчування через 72 год		Відновилося ентеральне харчування через 72 год		
	Абс. од.	%	Абс. од.	%	Абс. од.	%	Абс. од.	%	
0	1	4.35	0	0	2	1.4	39	27.27	0,21
1	1	4.35	0	0	1	0.7	11	7.69	0,46
2	2	8.7	0	0	2	1.4	6	4.2	0,37
3	3	13.04	0	0	1	0.7	4	2.8	0,82
4	2	8.7	0	0	0	0	7	4.9	0,35
5	2	8.7	0	0	0	0	12	8.39	<b>0,0009</b>
6	4	17.39	0	0	0	0	14	9.79	<b>0,007</b>
7	2	8.7	1	4.35	0	0	9	6.29	<b>0,036</b>
8	2	8.7	0	0	0	0	10	6.99	<b>0,02</b>
9	1	4.35	0	0	0	0	20	13.99	<b>0,02</b>
10	2	8.7	0	0	0	0	5	3.5	<b>0,02</b>

Таблиця 3.4

**Відмінності в наявності органних дисфункцій констатованих за шкалою Маршал через 72 год у пацієнтів з урахуванням проведення дренуючої операції та тяжкості стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II визначені точним тестом Фішера**

Шкала APACHE II на момент госпіталізації	Не проводилася дренуюча операція				Було проведено дренуючу операцію				p
	Шкала Маршалла через 72 год 0-1 балів		Шкала Маршалла через 72 год 2 і > бали		Шкала Маршалла через 72 год 0-1 балів		Шкала Маршалла через 72 год 2 і > бали		
	Абс. од.	%	Абс. од.	%	Абс. од.	%	Абс. од.	%	
0	0	0	1	4.35	39	27.27	2	1.4	0,08
1	0	0	1	4.35	11	7.69	1	0.7	0,08
2	0	0	2	8.7	6	4.2	2	1.4	0,75
3	0	0	3	13.04	4	2.8	1	0.7	0,11
4	0	0	2	8.7	7	4.9	0	0	0,12
5	0	0	2	8.7	12	8.39	0	0	<b>0,03</b>
6	0	0	4	17.39	14	9.79	0	0	<b>0,04</b>
7	1	4.35	2	8.7	9	6.29	0	0	<b>0,04</b>
8	0	0	2	8.7	10	6.99	0	0	<b>0,01</b>
9	0	0	1	4.35	20	13.99	0	0	<b>0,0005</b>
10	0	0	2	8.7	5	3.5	0	0	<b>0,047</b>

Таблиця 3.5

**Відмінності в наявності інтенсивного больового симптому через 72 год у пацієнтів з урахуванням проведення дренуючої операції та тяжкості стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II визначені точним тестом Фішера**

Шкала APACHE II на момент госпіталізації	Не проводилася дренуюча операція				Було проведено дренуючу операцію				p
	Відсутній інтенсивний больовий симптом через 72 год		Інтенсивний больовий симптом через 72 год		Відсутній інтенсивний больовий симптом через 72 год		Інтенсивний больовий симптом через 72 год		
	Абс. од.	%	Абс. од.	%	Абс. од.	%	Абс. од.	%	
0	0	0	1	4.35	39	27.27	2	1.4	0,07
1	0	0	1	4.35	11	7.69	1	0.7	0,15
2	0	0	2	8.7	6	4.2	2	1.4	0,13
3	0	0	3	13.04	4	2.8	1	0.7	0,07
4	0	0	2	8.7	7	4.9	0	0	0,12
5	0	0	2	8.7	12	8.39	0	0	<b>0,01</b>
6	0	0	4	17.39	14	9.79	0	0	<b>0,04</b>
7	1	4.35	2	8.7	9	6.29	0	0	<b>0,02</b>
8	0	0	2	8.7	10	6.99	0	0	<b>0,01</b>
9	0	0	1	4.35	20	13.99	0	0	<b>0,048</b>
10	0	0	2	8.7	5	3.5	0	0	<b>0,048</b>

Таблиця 3.6

**Відмінності в розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів з урахуванням проведення дренуючої операції та тяжкості стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II визначені точним тестом Фішера**

Шкала APACHE II на момент госпіталізації	Не проводилася дренуюча операція				Було проведено дренуючу операцію				p
	Відсутні інфекційні ускладнення		Розвинулись інфекційні ускладнення		Відсутні інфекційні ускладнення		Розвинулись інфекційні ускладнення		
	Абс. од.	%	Абс. од.	%	Абс. од.	%	Абс. од.	%	
0	1	4.35	0	0	39	27.27	2	1.4	0,07
1	1	4.35	0	0	11	7.69	1	0.7	0,15
2	2	8.7	0	0	6	4.2	2	1.4	0,13
3	3	13.04	0	0	3	2.1	2	1.4	0,07
4	1	4.35	1	4.35	6	4.2	1	0.7	0,12
5	1	4.35	1	4.35	10	6.99	2	1.4	0,13
6	4	17.39	0	0	12	8.39	2	1.4	0,07
7	3	13.04	0	0	7	4.9	2	1.4	0,12
8	2	8.7	0	0	9	6.29	1	0.7	0,13
9	0	0	1	4.35	18	12.69	2	1.4	0,07
10	1	4.35	1	4.35	3	2.1	2	1.4	0,12

При порівнянні відмінності в розвитку інфекційних ускладнень, у пацієнтів з балами шкали APACHE II на момент госпіталізації 0-10 в залежності від виконання чи невиконання дренуючої операції вірогідної відмінності між підгрупами виявлено не було.

При порівнянні інтенсивності больового синдрому, відновлення ентерального харчування та наявності органних дисфункцій через 72 год у пацієнтів з балами шкали APACHE II на момент госпіталізації 0-4 в залежності від виконання чи невиконання дренуючої операції вірогідної відмінності між підгрупами виявлено не було.

Порівнюючи інтенсивність больового синдрому, відновлення ентерального харчування та наявності органних дисфункцій через 72 год у пацієнтів з балами шкали APACHE II на момент госпіталізації 5-10, в залежності від виконання чи невиконання дренуючої операції, виявлено вірогідну відмінність між підгрупами ( $p < 0.05$ ).

В результаті проведеного статистичного аналізу було виявлено наступну закономірність. У підгрупах з тяжкістю стану на момент госпіталізації визначеною за шкалою APACHE II 5 і більше балів спостерігалася статистично достовірно менша кількість незадовільних результатів ( $p < 0,05$ ) через 72 год після початку лікування у дренованих пацієнтів порівняно з пацієнтами лікування котрих включало тільки комплексну консервативну терапію. У підгрупах з тяжкістю стану на момент госпіталізації визначеною за шкалою APACHE II менше 5 балів активна хірургічна тактика не мала статистично значимого впливу на частоту виникнення незадовільних результатів лікування і суттєвої різниці між станом дренованих та недренованих пацієнтів не було виявлено(127).

Зазначені результати підтверджують відсутність впливу рутинного дреновання черевної порожнини для всіх пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом. Разом з тим, пацієнти із балом APACHE II 5 і більше – це категорія хворих у котрих раннє дреновання асцит-перитоніту буде максимально виправдане.

## **РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДРЕНУВАЛЬНИХ ВТРУЧАНЬ І ДИНАМІКА ОРГАННИХ ДИСФУНКЦІЙ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ УСКЛАДНЕНОМУ АЦИТ-ПЕРИТОНІТОМ.**

### **4.1 Дренувальні втручання при асцит-перитоніті у хворих на гострий тяжкий панкреатит.**

Спираючись на результати дослідження ефективності дренувальних втручань у хворих групи порівняння, ми дійшли висновку, що найбільш ефективною активна хірургічна тактика буде у категорії пацієнтів з прогнозовано тяжким перебігом захворювання – бал APACHE II на момент госпіталізації 5 і більше балів.

Для оцінки ефективності дренувальних втручань було проаналізовано перебіг захворювання у 18 пацієнтів основної групи, які склали 2а підгрупу, відбір пацієнтів з прогнозовано тяжким перебігом здійснювали шляхом визначення тяжкості стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II що мав складати 5 і більше балів. Тяжкість стану за шкалою за шкалою APACHE II пацієнтів підгрупи 2а розподілилася наступним чином (табл. 4.1).



Таблиця 4.1

**Тяжкість стану за шкалою за шкалою APACHE II пацієнтів підгрупи 2а**

APACHE II	2а	
	абс.	%
5	4	23
6	3	16.5
7	3	16.5
8	3	16.5
9	3	16.5
10	2	11
Всього	18	100

Органна дисфункція (2 і більше балів за шкалою Marshall в одній чи декількох системах із трьох) на момент госпіталізації спостерігалася у 22% цих хворих.

Всі пацієнти отримували консервативну терапію згідно затверджених клінічних протоколів лікування гострого панкреатиту та міжнародних рекомендацій WSES (World Society for Emergency Surgery) 2019 року, яка включала наступні елементи:

1. Ресусцитація рідини в об'ємі -  $40 \pm 20$  мл/кг/добу, співвідношення кристалоїдів та колоїдів 4/1.
2. Раннє самостійне ентеральне харчування після зникнення больового синдрому.
3. Адекватне знеболення – мультимодальний підхід з використанням комбінацій ненаркотичних анальгетиків та епідуральної аналгезії.

4. Спазмолітична терапія, що включає введення наступних препаратів та їх комбінацій: дротаверин, папаверин, платифілін, спазмалгон, баралгін.
5. Інотропна підтримка за наявності нестабільної гемодинаміки на фоні адекватної інфузійної терапії.
6. Профілактика стресового ураження шлунково-кишкового тракту: інгібітори протонної помпи (омепразол, пантопразол, езомепразол) 40 мг 2 рази на добу.
7. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів групи ризику.

Виконання дренування черевної порожнини було важливою складовою лікування цих хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом в ранній фазі захворювання. При госпіталізації до стаціонару, під час проведення ультразвукового дослідження неоднорідність структури та інфільтрацію навколо підшлункової залози виявлено у всіх пацієнтів, вільну рідину в черевній порожнині було діагностовано у 89% пацієнтів підгрупи 2а. У решти 11% цих пацієнтів підгрупи 2а при виконанні ультразвукового дослідження органів черевної порожнини візуалізація вільної рідини була утруднена, втім незважаючи малоінформативну ультразвукову картину дренування черевної порожнини виконували в зв'язку з наростанням явищ інтоксикації та симптомів подразнення очеревини. У всіх цих хворих було виконане дренування черевної порожнини. Ми надавали перевагу виконанню дренування черевної порожнини в правій здухвинній ділянці або по середній лінії живота нижче пупка, мінідostępом під місцевою анестезією з подальшим встановленням дренажу в напрямку малого тазу. Перевагою даного втручання була можливість виконання маніпуляції під місцевою анестезією, що зменшувало додаткове анестезіологічне навантаження у пацієнтів з тяжким основним захворюванням та знижувало ризик післяопераційних ускладнень. Виконання дренування черевної

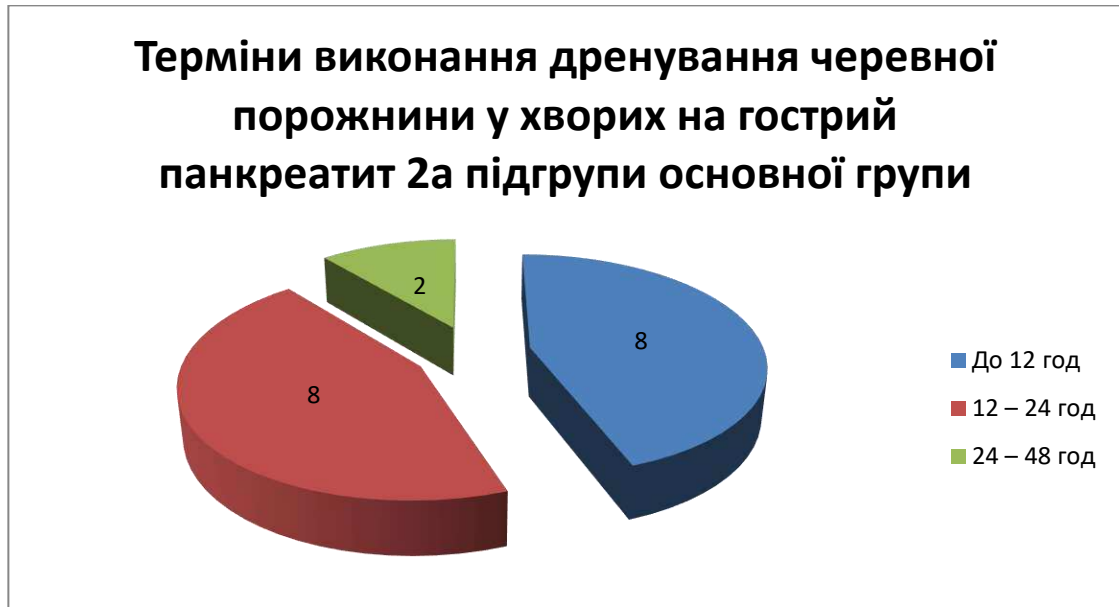
порожнини з евакуацією асцитичного ексудату, що містить ферменти ПЗ з черевної порожнини представлене на рис. 4.1.



**Рис. 4.1. Хворий Н. ІХ № 21995 дренування черевної порожнини за наявності ферментативного ексудату в черевній порожнині.**

Під час виконання дренування черевної порожнини ми вилучали до  $500.0 \pm 100$  мл ферментативного випоту та по  $200,0 \pm 50$  мл в наступні три доби. Рідина під час виконання втручання забиралася для дослідження  $\alpha$ -амілази та на бактеріологічне дослідження з чутливістю до антибіотиків. Середній рівень  $\alpha$ -амілази асцитичної рідини становив  $1024 \pm 256$  од/л. В жодному випадку, за результатами бактеріологічного дослідження, мікрофлора виявлена не була. Зі зниженням кількості ексудату менше 50 мл на добу дренажі видаляли з повторним взяттям ексудату на бактеріологічне дослідження – мікрофлора не була виявлена.

Терміни виконання дренування черевної порожнини при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом, за часом від початку захворювання у хворих 2 а підгрупи представлені на рис. 4.2.



**Рис. 4.2. Терміни виконання дренування черевної порожнини у хворих на гострий панкреатит 2а підгрупи основної групи.**

Тобто, в перші 24 години з моменту госпіталізації до стаціонару, дренування черевної порожнини при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом виконано у 90% хворих підгрупи 2а.

На запропонований спосіб лікування асцит-перитоніту у хворих на гострий тяжкий панкреатит, з використанням визначення тяжкості стану за шкалою APACHE II, для відбору пацієнтів котрим показане втручання подана заява на отримання патенту на корисну модель.

Наявність реактивного плевриту виявлено у 28% хворих 2а підгрупи. Лівобічний гідроторакс спостерігався у 17% пацієнтів, правобічний – у 11%.



**Рис. 4.3. Пацієнт ІХ № 19745 Дренування лівобічного ферментативного плевриту у хворого з гострим тяжким панкреатитом ускладненим асцит-перитонітом.**

В усіх хворих з наявністю більше 200,0 випоту в плевральних порожнинах виконувалася їх пункція. У 28% пацієнтів досліджуваної групи виконана одномоментна пункція плевральної порожнини. Вилучалося в середньому  $(450 \pm 50)$  мл випоту, який відправляли на дослідження  $\alpha$ -амілази та бактеріологічне дослідження.  $\alpha$ -амілаза випоту становила  $512 \pm 256$  од/л. У жодному випадку при бактеріологічному дослідженні мікрофлора виявлена не була. У 17% пацієнтів після пункції плевральної порожнини проводили дренування плевральної порожнини рис. 4.3. Показаннями до виконання дренування плевральної порожнини був рецидивуючий плеврит, із кількістю

рідини більше 500 мл. В середньому за добу з плевральної порожнини вилучали  $(350 \pm 150)$  мл плеврального ексудату.

Дренажі з плевральних порожнин видаляли після зменшення виділень з плевральної порожнини менше 50 мл/добу. У 17% ексудат мав серозний характер. У 10% був серозно–геморагічний компонент ексудату. Після виконання плевральної пункції та/або дренування плевральних порожнин в усіх пацієнтів було відмічено покращення загального стану, зменшення вираженості симптомів дихальної недостатності та симптомів системного запалення.

В якості критеріїв ефективності диференційованої хірургічної тактики нами було оцінено наступні показники:

1. Зникнення інтенсивного больового синдрому через 48-72 год з початку лікування.
2. Відновлення самостійного ентерального харчування через 48-72 години після госпіталізації.
3. Наявність інфекційних ускладнень в динаміці захворювання.
4. Стійкий SIRS через 48-72 год з початку лікування(табл.4.1).

Таблиця 4.2

**Оцінка ефективності диференційованої хірургічної тактики**

	Підгрупа порівняння 1б	Основна підгрупа 2а
Зникнення больового синдрому через 72 години	70(87%)	16(89%)
Відновлення самостійного ентерального харчування через 72 години після госпіталізації	70(87%)	16(89%)
Частота розвитку інфекційних ускладнень в динаміці	37 (44 %)	7 (38 %)
SIRS через 72 години після госпіталізації	40 (48%)	7 (38 %)

Застосування дренувальних втручань у цієї категорії хворих дозволило досягнути усунення інтенсивного больового синдрому та відновлення самостійного ентерального харчування у 89% хворих, зменшити частоту розвитку синдрому системної запальної відповіді на 10% та частоту розвитку інфекційних ускладнень на 6% порівняно з групою порівняння(табл. 4.2).

**4.2 Прогнозування динаміки перебігу захворювання при гострому тяжкому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом.**

У пацієнтів підгрупи 2а було вивчено особливості змін показників тиреоїдного профілю в динаміці розвитку гострого панкреатиту. Параметри тиреоїдного профілю були обрані для більш детального вивчення у хворих на гострий тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом, зважаючи на їх провідну роль у регуляції основного обміну та описаний в літературі зв'язок між змінами зазначених параметрів та незадовільними результатами лікування при інших тяжких нетиреоїдних захворюваннях(10,11).

Рівні тиреотропного гормону, трийодтироніну, вільного тироксину, вільного трийодтироніну та прокальцитоніну було досліджено у всіх пацієнтів підгрупи 2а під час госпіталізації та через 48 год після початку лікування отримано наступні показники(табл. 4.3 та табл. 4.4 ).

*Таблиця 4.3*

**Показники рівня ТТГ, гормонів щитоподібної залози та прокальцитоніну пацієнтів підгрупи 2а на момент госпіталізації**

Показник	Референсні значення	Мінімальне значення	Максимальне значення	Середня значення в групі
ТТГ, мМО/л	0,3-4,0 мМО/л	0,01	5,6	1,24
Т3 загальний, нмоль/л	1,2-3,0 нмоль/л	0,7	2,3	1,64
Т4 вільний, пмоль/л	10,3-24,5 пмоль/л	7,9	17,4	11,67
Т3 вільний, пмоль/л	4,0-8,6 пмоль/л	2,3	4,7	3,42
Прокальцитонін нг/мл	<0,1 нг/мл	0,01	4,0	0,91



Таблиця 4.4

**Показники рівня ТТГ, гормонів щитоподібної залози та прокальцитоніну пацієнтів підгрупи 2а через 48 год з моменту початку лікування**

Показник	Референсні значення	Мінімальне значення	Максимальне значення	Середня значення в групі
ТТГ, мМО/л	0,3-4,0 мМО/л	0,1	6	1,61
Т3 загальний, нмоль/л	1,2-3,0 нмоль/л	0,5	1,8	1,47
Т4 вільний, пмоль/л	10,3-24,5 пмоль/л	9,8	20,5	3,42
Т3 вільний, пмоль/л	4,0-8,6 пмоль/л	3,0	6,8	4,24
Прокальцитонін нг/мл	<0,1 нг/мл	0,1	0,7	0,68

Отримані результати порівнювалися з нормальними показниками.

При зниженні рівня вільного трийодтироніну нижче 4,0 пмоль/л, за відсутності відхилень від норми тироксину та тиреотропного гормону, констатували розвиток синдрому низького трийодтироніну.

Знижений рівень вільного трийодтироніну на момент госпіталізації спостерігався у 67 % пацієнтів підгрупи 2а, в повторному аналізі через 48 годин з початку лікування синдром низького трийодтироніну було виявлено у 33 % хворих.

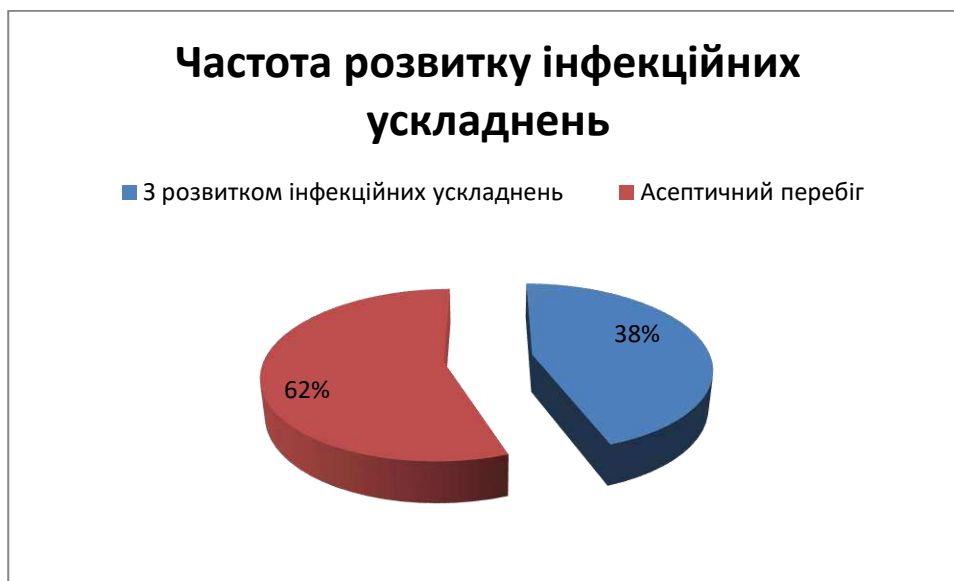
Для оцінки органної дисфункції в динаміці перебігу гострого панкреатиту використовували шкалу Маршал(табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Органна недостатність за шкалою Marshall в динаміці у пацієнтів 2а підгрупи основної групи.**

		Доба з моменту госпіталізації							
		1	2	3	4	5	6	7	12-14
Marshall ( $\geq 2$ балів у одній чи декількох системах із трьох)	абс.	6	7	8	5	2	1	0	0
	%	33	39	44	28	11	5	0	0

Інфекційні ускладнення у динаміці захворювання, після 2-3 тижня з моменту госпіталізації, спостерігалися у 7 (38%) хворих підгрупи 2а рис. 4.4.



**Рис. 4.4. Частота розвитку інфекційних ускладнень у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом 2а підгрупи.**

Несприятливий перебіг захворювання спостерігався у 22%(n=4) пацієнтів підгрупи 2а. Причиною летальних випадків були прогресування органних дисфункцій у 6% хворих та розвиток інфекційно-септичних ускладнень у динаміці захворювання у 16% хворих(128).

Для оцінки взаємозв'язку між наявністю синдрому низького трийодтироніну та незадовільними результатами лікування було проведено оцінку відмінностей за допомогою точного тесту Фішера.

В якості критеріїв та цільових точок аналізу динаміки захворювання були обрані наступні показники:

1. Органні дисфункції через 72 год.
2. Розвиток інфекційних ускладнень в динаміці захворювання.
3. Смертність (табл. 4.6).

*Таблиця 4.6*

**Відмінності в наявності незадовільних результатів лікування в залежності від наявності чи відсутності синдрому низького трийодтироніну на момент госпіталізації визначені точним тестом Фішера**

	Синдром Low T3				p
	Відсутній		Наявний		
	Абс. од.	%	Абс. од.	%	
Органні дисфункції через 72год	0	0	8	44	0,007
Розвиток інфекційних ускладнень	2	11	5	28	0,50
Смерть	0	0	4	22	0,11

Вірогідної відмінності у частоті розвитку інфекційних ускладнень та смертності у пацієнтів підгрупи 2а в залежності від наявності синдрому низького трийодтироніну чи його відсутності на момент госпіталізації, виявлено не було ( $p > 0.05$ ).

Порівнюючи частоту розвитку тривалої органної недостатності в залежності від наявності синдрому низького трийодтироніну чи його відсутності на момент госпіталізації, виявлено вірогідну відмінність ( $p < 0.05$ ). В більшості хворих, у котрих розвинулася персистуюча органна недостатність спостерігався синдром низького трийодтироніну, як прояв псевдодисфункції щитоподібної залози.

Також нами було досліджено рівень прокальцитоніну при госпіталізації та через 72 год у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом.

Згідно рекомендацій WSES 2019 рівень прокальцитоніну 3,8 нг/мл і вище через 96 годин від початку захворювання свідчить про панкреатичний некроз з чутливістю 93% і специфічністю 79% (98,99). При проведенні аналізу на старті захворювання, на момент госпіталізації та через 72 год у пацієнтів групи 2а концентрація прокальцитоніну, не перевищувала 3,8 нг/мл. Однак, прокальцитонін визнаний ефективним предиктором тяжкості гострого панкреатиту і ризику розвитку інфікованого панкреатиту (94). Ряд досліджень демонструють ефективність визначення сироваткової концентрації прокальцитоніну в прогнозуванні ризику розвитку інфікованого панкреонекрозу (90,95–97). Значення концентрації прокальцитоніну 0,5 нг/мл і більше інтерпретуються, як патологічні та можуть використовуватися для прогнозування тяжкості гострого панкреатиту та розвитку інфікованого некрозу підшлункової залози в динаміці захворювання(90).

У хворих підгрупи 2а значення прокальцитоніну на момент госпіталізації та через 72 год розподілилися наступним чином (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Рівень прокальцитоніну на момент госпіталізації та через 72 год  
хворих підгрупи 2а.**

Рівень прокальцитоніну (нг/мл)	на момент госпіталізації		через 72 год	
	Абс.	%	Абс.	%
<0,1	2	11	1	6
0,1-0,5	9	50	11	61
0,6-2	4	22	4	22
2,1-10	3	17	2	11
>10	0	0	0	0

Для оцінки взаємозв'язку між наявністю підвищеної концентрації прокальцитоніну на момент госпіталізації більше ніж 0,5 нг/мл та незадовільними результатами лікування було проведено оцінку відмінностей за допомогою точного тесту Фішера.

В якості критеріїв та цільових точок аналізу динаміки захворювання були обрані наступні показники:

1. Органні дисфункції через 72 год
2. Розвиток інфекційних ускладнень в динаміці захворювання.
3. Смертність (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Відмінності в наявності незадовільних результатів лікування в залежності від наявності чи відсутності підвищеної концентрації прокальцитоніну на момент госпіталізації визначені точним тестом Фішера**

	Підвищеної концентрація прокальцитоніну >0,5 нг/мл				p
	Відсутня		Наявна		
	Абс. од.	%	Абс. од.	%	
Смерть	1	6	3	17	0,093
Органні дисфункції через 72 год	3	17	5	28	0,066
Розвиток інфекційних ускладнень	1	6	6	33	0,005

При порівнянні відмінностей у розвитку тривалих органних дисфункцій та смертності у пацієнтів підгрупи 2а в залежності від наявності підвищеної концентрації прокальцитоніну чи його відсутності на момент госпіталізації, вірогідної відмінності виявлено не було ( $p > 0.05$ ).

При порівнянні відмінностей у розвитку інфекційних ускладнень у динаміці захворювання у пацієнтів підгрупи 2а в залежності від наявності підвищеної концентрації прокальцитоніну чи її відсутності на момент госпіталізації, виявлено вірогідну відмінність ( $p < 0.05$ ).

Отримані результати дозволяють зробити припущення, що зміна лікувальної тактики у хворих на гострий тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом які мають підвищений рівень прокальцитоніну ( $>0.5 \text{ нг/мл}$ ) на момент госпіталізації та збереження/зростання його рівня в динаміці при

повторному обстеженні через 72 год може сприяти зниженню ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень(129,130).

На нашу думку, використання прокальцитоніну, як предиктора розвитку інфекційних ускладнень у динаміці захворювання дозволить визначити категорію пацієнтів, у котрих зниження ризику транслокації флори шляхом використання ранньої пероральної антибіотикопрофілактики та парентерально препаратів тропних до тканин підшлункової залози може сприяти зниженню частоти гнійно-септичних ускладнень. У іншій категорії пацієнтів антибактеріальна терапія недоцільна у зв'язку з низьким ризиком гнійно-септичних ускладнень. А діагностика синдрому низького трийодтироніну дозволить визначити критичну групу пацієнтів, що потребують динамічного спостереження та органопротекції в умовах відділення інтенсивної терапії для зменшення прогресування органних дисфункцій та рівня летальності.

## **РОЗДІЛ 5. ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ПРИ ГОСТРОМУ ТЯЖКОМУ ПАНКРЕАТИТІ УСКЛАДНЕНОМУ АСЦИТ- ПЕРИТОНІТОМ.**

### **5.1 Алгоритм хірургічної тактики при асцит-перитоніті у хворих на гострий тяжкий панкреатит.**

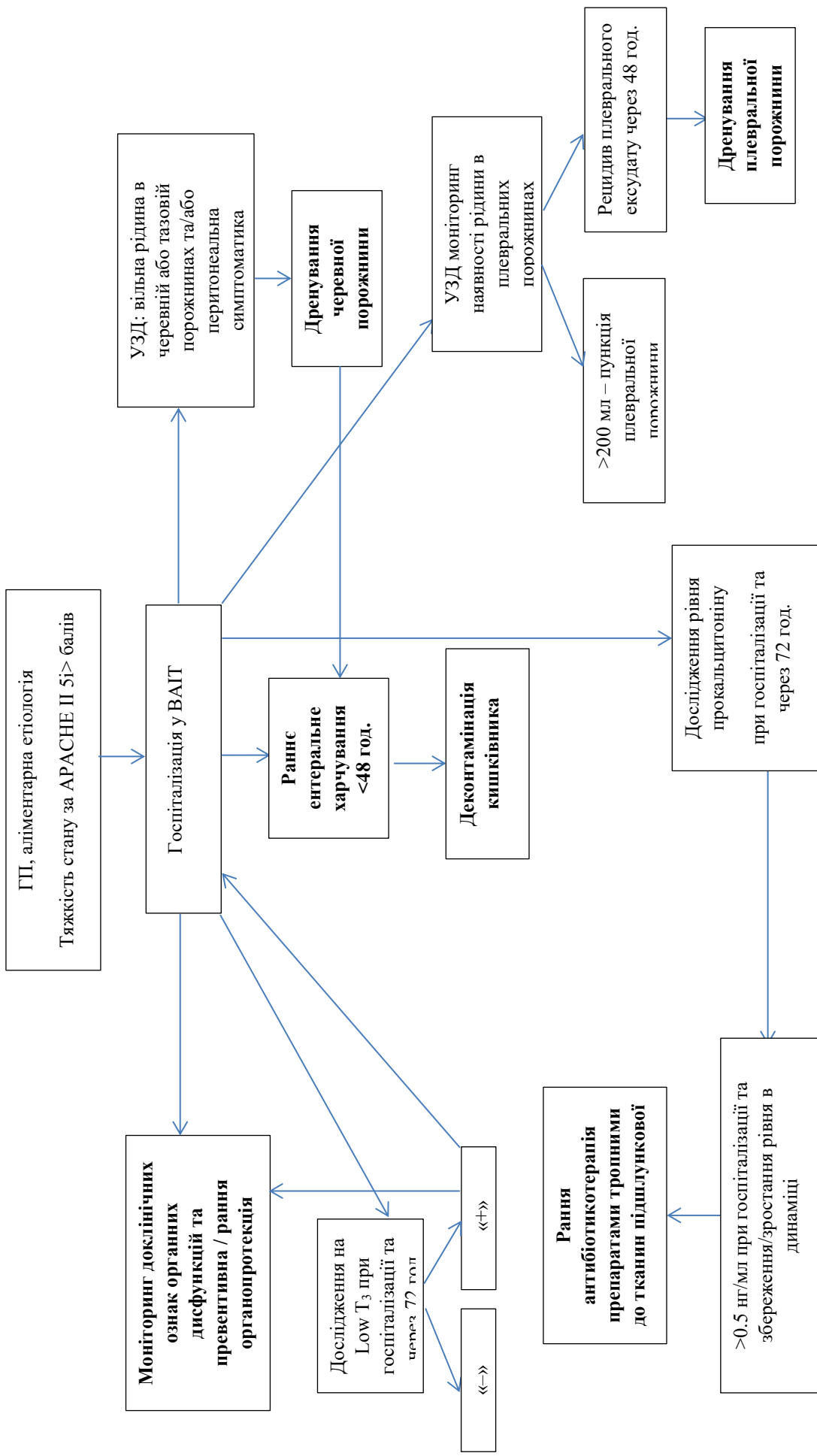
З метою оптимізації лікувальної тактики у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом було розроблено алгоритм диференційованої хірургічної тактики Рис 5.1.

Ключовими вихідними даними, що лягли в основу точок застосування алгоритму були: тяжкість стану хворих за АРАСНЕ II, рівень гормонів щитоподібної залози та прокальцитоніну на момент госпіталізації та в динаміці через 48-72 год, дані ультразвукового обстеження черевної та плевральних порожнин.



Рис.5.1

# Алгоритм диференційованої хірургічної тактики гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом



Всім пацієнтам з гострим панкреатитом аліментарної етіології та тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II 5 і більше балів показана госпіталізація до відділення інтенсивної терапії для динамічної оцінки показників систем життєзабезпечення та органопротекції.

Обов'язковим є ультразвукове дослідження черевної порожнини для оцінки наявності рідинних скупчень в черевній або тазовій порожнинах. Показанням до дренування черевної порожнини при гострому панкреатиті є асцит за даними УЗД у хворих з тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II 5 і більше балів.

За результатами аналізу лікування пацієнтів групи порівняння виявлено, що саме у пацієнтів з тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II 5 і більше балів дренування панкреатичного асциту сприяє зменшенню випадків тривалої органної дисфункції, зменшенню больового синдрому та відповідно більш ранньому відновленню ентерального харчування. З відновленням ентерального харчування стає можливим пероральне використання антибіотиків для деконтамінації кишківника з метою попередження транслокації кишкової флори та розвитку інфекційних ускладнень у динаміці захворювання.

Також з метою прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту хворим показане дослідження рівня вільного трийодтироніну та прокальцитоніну.

За наявності синдрому низького трийодтироніну при госпіталізації та при повторному обстеженні через 72 год – у хворих високий ризик несприятливого перебігу захворювання, тому показана госпіталізація/продовження лікування у відділенні інтенсивної терапії для моніторингу доклінічних ознак органних дисфункцій та превентивна / рання органопротекція.

Хворі з підвищеною концентрацією прокальцитоніну більше 0,5 нг/мл на момент госпіталізації та збереженні/зростанні його рівня в динаміці при

повторному обстеженні через 72 год, потребують призначення антибактеріальних препаратів тропних до тканин підшлункової залози.

Саме у пацієнтів високого ризику несприятливого перебігу захворювання, котрі мають APACHE II 5 і більше балів, на нашу думку, доцільним є застосування оперативного лікування, що полягає у ранньому виконанні дренирування черевної порожнини, на додаток до комплексної консервативної терапії.

На запропонований спосіб прогнозування важкості перебігу гострого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом в ранньому періоді захворювання, з використанням визначення тяжкості стану за шкалою APACHE II, та діагностики синдрому low T3 подана заява на отримання патенту на корисну модель.

## **5.2 Аналіз ефективності диференційованої хірургічної тактики при гострому тяжкому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом.**

Для оцінки ефективності запропонованої диференційованої хірургічної тактики нами було проаналізовано лікування 22 пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом ускладненим асцит-перитонітом (підгрупа 2б), у котрих тяжкість стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II становила 5 і більше балів, лікувальна тактика котрих була змінена відповідно до розробленого алгоритму.

За наявності рідини в черевній порожнині / ознак перитоніту та тяжкості стану за APACHE II > 5 балів пацієнтам виконувалося дренирування черевної порожнини. Також пацієнтам 2б підгрупи виконувалося дослідження показників тиреоїдного профілю та прокальцитоніну. Виявлення синдрому низького трийодтироніну та бал APACHE II 5 і більше було показанням до переведу пацієнтів до ВІТ для динамічної оцінки показників систем життєзабезпечення та органопротекції. Виявлення рівню прокальцитоніну >0,5 нг/мл було показанням до призначення ранньої пероральної

антибіотикопрофілактики та парентерально препаратів тропних до тканин підшлункової залози.

### ***Клінічний приклад №1.***

*Хворий К 42 роки., IX №21831, знаходився на лікуванні в хірургічному відділенні «КП ПОР ПОКЛ» ім. М.В. Скліфосовського з 27.10.19 по 16.11.19 р, з діагнозом: Гострий тяжкий панкреатит. Ферментативний асцит-перитоніт.*

*Захворів гостро вранці 27.10.19 коли з'явився біль у верхніх відділах живота, нудота, блювання. Початок захворювання пов'язує з погрішністю в харчуванні. Звернувся до «КП ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР» госпіталізований до хірургічного відділення. Скарги на момент госпіталізації на біль в верхніх відділах та лівій половині живота, нудоту, позиви до блювання. При огляді: шкіра блідо-рожевого кольору, дихання самостійне, частота дихальних рухів – 19/хв. Пульс задовільних властивостей, ЧСС – 95 за хвилину. Артеріальний тиск (АТ) – 88/60 мм. рт. ст. Тони серця ясні, ритмічні. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт симетричний, здутий, бере участь в акті дихання. Пальпаторно м'який, болючий в епігастрії, лівому підребер'ї та по лівому фланку, в епігастральній ділянці визначається болючий інфільтрат, розмірами 12 см х 10 см. Симптоми подразнення очеревини негативні, перистальтика задовільна. Випорожнення не порушені. Тяжкість стану за шкалою APACHE II – 6 балів. Враховуючи високий ризик несприятливого перебігу захворювання хворого було переведено до відділення анестезіології та інтенсивної терапії. У відділенні анестезіології та інтенсивної терапії проводився моніторинг показників систем життєзабезпечення в динаміці та органопroteкція.*

*Marshall – 2 бали: креатинін плазми 135 ммоль/л, АТ 88/60 мм. рт. ст. є відповідь на інфузійну терапію.*

*За даними УЗД: Кишківник значно здутий. Огляд ускладнений. В черевній порожнині вільна рідина. Підшлункова залоза в інфільтраті збільшена, головка 4.2см в діаметрі, тіло – 2.7см, хвіст – 3.1.*

*Хворому призначено інфузійну терапію в об'ємі 30 мл/кг/добу, спазмолітичну терапію, проводили контроль загальноклінічних обстежень в динаміці. Амілаза крові 128 ОД.*

*Пацієнту визначено рівень гормонів щитоподібної залози на момент госпіталізації: ТТГ – 5,5 мМО/л,  $T_3$  – 0,6 нмоль/л,  $T_4$  вільн. – 19,8 пмоль/л, рівень  $T_3$  вільного складав 5,0 пмоль/л – що дозволило констатувати синдром низького трийодтироніну у даного пацієнта.*

*Враховуючи наявність панкреатогенного асцити за даними візуалізаційних методів обстеження, прийняте рішення виконати дренування черевної порожнини. Встановлений ПХВ дренаж в черевну порожнину, фіксований. Виділилося до 50 мл бурого ексудату (взятий на посів на мікрофлору, загальний аналіз та на амілазу). Рана поширово зашита, асептична пов'язка.*

*По дренажу з черевної порожнини в першу добу отримано до 200 мл бурого ексудату.*

*Рівень прокальцитоніну на момент госпіталізації 1,9нг/мл, через 72 год – 0,5 нг/мл. Враховуючи підвищений рівень прокальцитоніну, що свідчить про високу ймовірність розвитку інфекційно-септичних ускладнень в динаміці захворювання, для попередження транслокації кишкової флори призначено антибіотикотерапію препаратами тропними до тканин підшлункової залози: Меропенем 1,0 3 рази на добу.*

*Через 48 годин у хворого нівелювання больового синдрому – розпочате ентеральне харчування та ентеральна антибіотикотерапія з метою деконтамінації кишківника – Норфлуксацин 0,5 2 рази на добу.*

*Через 72 години виконано переоцінку стану хворого. Кількість виділень по дренажу становила 150 мл/добу. Заданими УЗД органів черевної порожнини та за очеревиного простору: підшлункова залоза збільшена, структура неоднорідної ехогенності, контури не чіткі. Суб'єктивно хворий відмітив покращення стану за рахунок зникнення больового синдрому, відновилося самотійне ентеральне харчування, зникли ознаки органних дисфункцій Marshall – 0 балів. Хворий з відділення анестезіології та інтенсивної терапії переведений до хірургічного відділення.*

*На 7-му добу після дренивання кількість виділень з черевної порожнини зменшилась – менше 30 мл за добу, дренаж було видалено. В подальшому за даними клініко-лабораторного моніторингу та контролю УЗД, мав місце поступовий регрес захворювання.*

*Хворий з покращенням виписаний на амбулаторне лікування на 19 добу з моменту дебюту захворювання.*

### ***Клінічний приклад №2.***

*Хворий Б. 36 років, ІХ №12028, знаходився на лікуванні в хірургічному відділенні «КП ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР» з 05.06.18 по 16.08.18 р, з діагнозом: Гострий тяжкий панкреатит. Панкреонекроз. Ферментативний асцит-перитоніт. Парапанкреатичний абсцес.*

*Захворів гостро після вживання алкоголю, з'явилася нудота та блювання звернувся за медичною допомогою, госпіталізований до хірургічного відділення.*

*Скарги на момент госпіталізації на помірний біль в епігастрії та підребер'ях, слабкість. При огляді: загальний стан хворого середньої тяжкості, свідомість ясна, шкіра звичайного кольору, дихання самотійне, частота дихальних рухів – 16/хв. Пульс задовільних властивостей, ЧСС – 85 за хвилину. АТ – 110/60 мм. рт. ст. Тони серця ясні, ритмічні. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт симетричний, децю піддутий, приймає*

участь в акті дихання. Пальпаторно м'який, болючий в епігастрії та підребер'ях. Симптоми подразнення очеревини негативні, перистальтика задовільна. Випорожнення не порушені. Тяжкість стану за шкалою APACHE II – 7 балів.

За даними УЗД: В черевній порожнині вільна рідина – 350 мл. Підшлункова залоза збільшена в інфільтраті, голівка 5,4 см, неоднорідна, зниженої ехогенності, контури не чіткі.

Враховуючи наявність панкреатогенного асцити за даними візуалізаційних методів обстеження, прийняте рішення виконати дренивання черевної порожнини. Мінілапаротомія в правій здухвинній ділянці – з черевної порожнини виділяється мутна жовто-бура рідина без запаху(посів, рівень діастази, цитологія, загальний аналіз), об'єм – 300 мл. В черевну порожнину – по фланку та в малий таз встановлено дренажі діаметром 10 мм. Гемостаз. Рана поширено зашита. Ас. наклейка.

Амілаза ексудату – 1024Од. Посів на мікрофлору – аеробна бактеріальна флора не виділена.

По дренажу з черевної порожнини в першу добу отримано близько 300 мл бурого ексудату.

Хворому призначено інфузійну терапію в об'ємі 30 мл/кг/добу, спазмолітичну терапію, проводили контроль загальноклінічних обстежень в динаміці. Рівень гормонів щитоподібної залози на момент госпіталізації: ТТГ – 2,1 мМО/л, Т<sub>3</sub> – 1,3нмоль/л, Т<sub>4</sub> вільн. – 12,6 пмоль/л, рівень Т<sub>звільного</sub> складав 3,1 пмоль/л – констатовано синдром низького трийодтироніну. Враховуючи високий ризик несприятливого перебігу захворювання хворого було переведено до відділення анестезіології та інтенсивної терапії для моніторингу показників систем життєзабезпечення в динаміці та органопротекції. Marshall – 1 бал: креатинін плазми 140 ммоль/л.

*Рівень прокальцитоніну на момент госпіталізації 2,8 нг/мл, через 72 год – 0,6 нг/мл. Враховуючи підвищений рівень прокальцитоніну, що свідчить про високу ймовірність розвитку інфекційно-септичних ускладнень в динаміці захворювання, для попередження транслокації кишкової флори призначено антибіотикотерапію препаратами тропними до тканин підшлункової залози: Меропенем 1,0 3 рази на добу.*

*Через 48 годин у хворого відсутній інтенсивний больовий синдром, що дозволило розпочати ентеральне харчування та ентеральну антибіотикотерапію з метою деконтамінації кишківника – Норфлуксацин 0,5 2 рази на добу.*

*Через 72 години виконано переоцінку стану хворого. Кількість виділень по дренажу становила 200 мл/добу. За даними УЗД органів черевної порожнини та за очеревиного простору: В черевній порожнині рідина в невеликій кількості. Підшлункова залоза збільшена голівка 5,4 см. Структура неоднорідна, пониженої ехогенності.. Хворий відмітив покращення стану за рахунок зникнення больового синдрому, відновилося самостійне ентеральне харчування, зникли ознаки органних дисфункцій Marshall – 0 балів. Хворого з відділення анестезіології та інтенсивної терапії було переведено до хірургічного відділення.*

*В динаміці захворювання, з 3-го тижня від початку, у хворого розвинулись гнійні ускладнення, що потребували 2-х санаційних втручань.*

*В подальшому мав місце поступовий регрес захворювання за даними клініко лабораторного моніторингу контролю УЗД та КТ.*

*Хворий з поліпшенням виписаний на амбулаторне лікування на 74 добу з початку захворювання.*

*Для об'єктивізації порівняльної оцінки результатів лікування пацієнти ретроспективної групи були розподілені на дві підгрупи 1а – тяжкість стану за*



шкалою APACHE II на момент госпіталізації менше 5 балів та 1б підгрупа – тяжкість стану за шкалою APACHE II на момент госпіталізації 5 і більше балів, саме з останньою і було порівняно результати 2б підгрупи основної групи.

Для аналізу ефективності диференційованої хірургічної тактики при гострому тяжкому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом нами було проведено порівняння результатів лікування досліджуваних груп за основними показниками:

1. Динаміка органних дисфункцій (табл. 5.1)
2. Нівелювання больового синдрому через 48-72 год (табл. 5.2)
3. Відновлення ентерального харчування через 48-72 год (табл. 5.3)
4. Тривалість госпіталізації в ВІТ
5. Частота розвитку інфекційних ускладнень
6. Летальність
7. Тривалість лікування (табл. 5.4).

Таблиця 5.1

**Динаміка органних дисфункцій у пацієнтів досліджуваних груп**

Marshall ( $\geq 2$ балів у одній чи декількох системах із трьох)	Доба з моменту госпіталізації							
	1	2	3	4	5	6	7	12-14
Група порівняння 1б,  абс. (%)	17 (20)	15 (18)	13 (15)	10 (12)	6 (7)	5 (6)	3 (4)	2 (2)
Основна група 2б,  абс. (%)	5 (23)	4 (18)	2 (9)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Таблиця 5.2

**Відмінності частоти нівелювання больового синдрому через 48-72 год  
залежно від обраної лікувальної тактики визначені точним тестом Фішера**

Група хворих	Група порівняння 1б				Основна група 2б				р
	Відсутній інтенсивний больовий симптом через 72 год		Інтенсивний больовий симптом через 72 год		Відсутній інтенсивний больовий симптом через 72 год		Інтенсивний больовий симптом через 72 год		
	Абс. од.	%	Абс. од.	%	Абс. од.	%	Абс. од.	%	
Результати	71	85	13	15	21	95	1	5	<0,05

Таблиця 5.3

**Відмінності частоти відновлення ентерального харчування через 48-72 год залежно від обраної лікувальної тактики визначені точним тестом Фішера**

Група хворих	Група порівняння 1б				Основна група 2б				р
	Відновилося ентеральне харчування через 72 год		Не відновилося ентеральне харчування через 72 год		Відновилося ентеральне харчування через 72 год		Не відновилося ентеральне харчування через 72 год		
Абс. од.	%	Абс. од.	%	Абс. од.	%	Абс. од.	%		
Результати	71	85	13	15	21	95	1	5	<0,05

Таблиця 5.4

**Частота розвитку інфекційних ускладнень, середній ліжко-день та рівень смертності у досліджуваних групах**

	Група порівняння 1б	Основна група 2б	р
Тривалість госпіталізації в ВІТ(діб)	4±2,3	2±1,2	<0,05
Частота розвитку інфекційних ускладнень в динаміці хвороби	37 (44 %)	7 (32 %)	<0,05
Летальність	7 (8 %)	0 (0 %)	<0,05
Середній ліжко-день (діб)	26±3,0	23±2,8	<0,05

Застосування розробленого алгоритму диференційованої хірургічної тактики при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом, дозволило покращити результати лікування даної категорії хворих. Видалення ферментативно-активного ексудату з черевної порожнини у найбільш тяжкої категорії хворих дозволило зменшити частоту персистуючих органних дисфункцій (>48 год) на старті захворювання на 6%, та зменшити їх тривалість – у основній групі 2б вдалося усунути органні дисфункції в перші 96 год з моменту госпіталізації у 100% хворих, а, як відомо, чим коротше період органних дисфункцій тим нижче ризик смерті та інфекційних ускладнень в динаміці хвороби. Нівелювання больового синдрому через 48-72 год, та як наслідок відновлення самостійного ентерального харчування у 95% хворих основної групи 2б дозволило запобігти транслокації кишкової флори та забезпечити ентеральну деконтамінацію, що, безумовно, теж було одним з факторів, що дозволив зменшити частоту інфекційних ускладнень в динаміці захворювання. Частота інфекційних ускладнень знизилася на 12 %, рівень летальності на 8 %, середній ліжко-день на 3 доби, тривалість госпіталізації до ВІТ на 2 доби.

Впровадження алгоритму лікування хворих з гострим тяжким панкреатитом ускладненим асцит-перитонітом з використанням способу прогнозування розвитку стійких органних дисфункцій та інфекційних ускладнень в динаміці захворювання, шляхом визначення рівня вільного трийодтироніну та прокальцитоніну на момент госпіталізації підвищило клінічну ефективність. Так, в основній групі 2б відносно групи порівняння 1б зменшилася частота інфекційних ускладнень з 44 % до 32 % (оцінка відношення шансів  $OR=0,583$  (0,160-2,123) та летальність при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом з 8% до 0 % (оцінка відношення шансів  $OR=0,78$ (0,608-0,996). Оцінка зниження відносного ризику розвитку ускладнень (оцінка відношення шансів) у хворих на гострий панкреатит

ускладнений асцит-перитонітом досліджуваних груп представлена в таблиці 5.5.

*Таблиця 5.5.*

**Оцінка зниження відносного ризику розвитку ускладнень**

Показник ефективності лікування	OR	95% довірчий інтервал
Частота розвитку інфекційних ускладнень в динаміці хвороби	0,583	0,160-2,123
Летальність при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом	0,78	0,608-0,996
Частота розвитку стійких органних дисфункцій	0,278	0,067-1,158

Отже, застосування диференційованої хірургічної тактики дозволило покращити результати лікування хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом за рахунок зменшення частоти розвитку персистуючих органних дисфункцій, інфекційних ускладнень та смертності.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Терапевтичний та хірургічний підхід до лікування важкого гострого панкреатиту за останні десятиліття зазнав фундаментальних змін, що базуються на кращому розумінні патофізіології даного захворювання і доказах клінічних досліджень (12). Незважаючи на певні позитивні зрушення в діагностиці та лікуванні гострого панкреатиту, яких було досягнуто останніми роками, дане захворювання залишається тяжкою проблемою для лікаря хірурга. За відсутності інфікування летальність при деструктивних формах складає від 15 до 30%, за розвитку інфекційних ускладнень - від 30 до 50%, у разі "блискавичного" перебігу може сягати 100% (14–16). Найвищі показники захворюваності саме серед людей працездатного віку (30-50 років), зумовлюють суспільну значущість проблеми (17). Захворюваність на Європейському континенті коливається від 4.6 до 100 випадків на 100 000 населення і продовжує збільшуватися повсюдно. Найвищі показники захворюваності в країнах східної та північної Європи (20).

Вільна рідина в черевній порожнині на момент госпіталізації до стаціонару за даними візуалізаційних методів обстеження діагностується у 80% випадків. Зважаючи на агресивний склад ферментативного ексудату при гострому панкреатиті, дренування черевної порожнини є необхідним елементом лікувальної тактики. Евакуація з черевної порожнини рідини багатой на потенційно токсичні медіатори підтримується в ряді публікацій (1,2,22). Однак клінічна користь дренування та перитонеального лаважу при гострому панкреатиті залишається спірною, оскільки опубліковані рандомізовані контрольовані випробування з приводу їх ефективності дають суперечливі результати (7,8).

Метою нашого дослідження було покращити результати лікування хворих на гострий тяжкий панкреатит шляхом обґрунтування та розробки диференційованої хірургічної тактики при асцит-перитоніті.

Для досягнення поставленої мети нами було проведено двоетапний ретроспективний та проспективний аналіз лікування 206 хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом. До групи порівняння було включено 166 хворих з гострим некротичним панкреатитом ферментативним асцит-перитонітом, з них 122 хворих, що лікувалися в хірургічному відділенні №2 Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, та 44 хворих, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» за період 2013-2017 рр. лікування котрих проводилось за стандартною схемою відповідно протоколів прийнятих в лікувально-профілактичних закладах з застосуванням традиційних підходів до лікування гострого панкреатиту.

До основної групи було включено 40 хворих на гострий тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом, в якості додаткового критерію відбору використовувався показник шкали APACHE II 5 і більше балів на момент госпіталізації, що отриманий за результатами статистичного аналізу ефективності лікувальної тактики пацієнтів групи порівняння. З них 35 знаходились на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» та 5 хворих в ургентних хірургічних стаціонарах м. Полтави(1-ша міська клінічна лікарня м. Полтави, 2-га міська клінічна лікарня м. Полтави, 3-тя міська клінічна лікарня м. Полтави, Полтавська центральна районна клінічна лікарня) за період з 2017 по 2019рр.

На першому етапі дослідження було проведено аналіз ефективності стандартної лікувально-діагностичної тактики у хворих на гострий тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом та визначено лікувальні недоліки, що могли погіршувати результати лікування у окремих категорій хворих групи порівняння.

В результаті проведеного статистичного аналізу було виявлено наступну закономірність. У підгрупах з тяжкістю стану на момент госпіталізації визначеною за шкалою APACHE II 5 і більше балів спостерігалася статистично достовірно менша кількість незадовільних результатів ( $p < 0,05$ ) через 72 год після початку лікування у дренованих пацієнтів порівняно з пацієнтами, лікування котрих включало тільки комплексну консервативну терапію. У підгрупах з тяжкістю стану на момент госпіталізації визначеною за шкалою APACHE II менше 5 балів активна хірургічна тактика не мала статистично значимого впливу на частоту виникнення незадовільних результатів лікування і достовірної різниці між станом дренованих та недренованих пацієнтів не було виявлено. Зазначені результати підтвердили відсутність впливу рутинного дронування черевної порожнини для всіх пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом. Разом з тим, ми дійшли висновку, що найбільш ефективною активна хірургічна тактика буде у категорії пацієнтів з прогнозовано тяжким перебігом захворювання – бал APACHE II на момент госпіталізації 5 і більше балів.

На другому етапі дослідження для відбору пацієнтів з прогнозовано тяжким перебігом використовувалося визначення тяжкості стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II. Хворі основної групи були розподілені на 2 підгрупи. До першої – 2а, було включено 18 пацієнтів, відібраних для дронування асцит-перитоніту з урахуванням даних, що були отримані на першому етапі дослідження, даним пацієнтам окрім стандартних методів обстеження додатково проводилося визначення рівня гормонів щитоподібної залози (трийодтироніну, вільного трийодтироніну, вільного тетрайодтироніну, тиреотропного гормону) та прокальцитоніну для прогнозування несприятливого перебігу захворювання в ранньому періоді. До другої – 2б підгрупи включено 22 пацієнти, у лікуванні яких застосовувався диференційований підхід з використанням розроблених методик діагностики і лікування, враховуючи дані попередніх етапів дослідження.



Всі пацієнти основної групи отримували консервативну терапію згідно затверджених протоколів лікування гострого панкреатиту та міжнародних рекомендацій WSES (World Society for Emergency Surgery) 2019 року, яка включала наступні елементи: ресусцитацію рідини в об'ємі -  $40 \pm 20$  мл/кг/добу, раннє самостійне ентеральне харчування після зникнення больового синдрому, адекватне знеболення, спазмолітичну терапію, інотропну підтримку за наявності нестабільної гемодинаміки на фоні адекватної інфузійної терапії, профілактику стресового ураження шлунково-кишкового тракту, профілактику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів групи ризику.

Важливою складовою лікування хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом в ранній фазі захворювання було виконання дренажу черевної порожнини. При госпіталізації до стаціонару, під час проведення ультразвукового дослідження неоднорідність структури та інфільтрацію навколо підшлункової залози виявлено у всіх пацієнтів, вільну рідину в черевній порожнині було діагностовано у 89% пацієнтів підгрупи 2а. У решти 11% цих пацієнтів підгрупи 2а при виконанні ультразвукового дослідження органів черевної порожнини візуалізація вільної рідини була утруднена, втім незважаючи на малоінформативну ультразвукову картину дренажу черевної порожнини виконували в зв'язку з наростанням явищ інтоксикації та симптомів подразнення очеревини. У всіх хворих на гострий панкреатит основної групи при виявленні вільної рідини в черевній порожнині було виконане дренажу черевної порожнини. В основній групі пацієнтів ми надавали перевагу виконанню дренажу черевної порожнини в правій здухвинній ділянці або по середній лінії живота нижче пупка, мінідоступом під місцевою анестезією з подальшим встановленням дренажу в напрямку малого тазу. Перевагою даного втручання була можливість виконання маніпуляції під місцевою анестезією, що зменшувало додаткове анестезіологічне навантаження у пацієнтів з тяжким основним захворюванням та знижувало ризик післяопераційних ускладнень.

Під час виконання дренування черевної порожнини ми вилучали до  $500,0 \pm 100$  мл ферментативного випоту та по  $200,0 \pm 50$  мл в наступні три доби. Рідина під час виконання втручання забиралася для дослідження  $\alpha$ -амілази та на бактеріологічне дослідження з чутливістю до антибіотиків. Середній рівень  $\alpha$ -амілази асцитичної рідини становив  $1024 \pm 256$  од/л. В жодному випадку, за результатами бактеріологічного дослідження, мікрофлора виявлена не була. Зі зниженням кількості ексудату менше 50 мл на добу дренажі видаляли з повторним взяттям ексудату на бактеріологічне дослідження, мікрофлора не була виявлена. Дренування черевної порожнини при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом у 90% хворих підгрупи 2а було виконано в перші 24 години з моменту госпіталізації до стаціонару,.

В усіх хворих з наявністю більше 200,0 випоту в плевральних порожнинах виконувалася їх пункція. У 17% пацієнтів після пункції плевральної порожнини довелося виконати дренування. Показаннями до виконання дренування плевральної порожнини був рецидивуючий плеврит, із кількістю рідини більше 500 мл.

Нами було вивчено особливості змін показників тиреоїдного профілю в динаміці розвитку гострого панкреатиту у пацієнтів основної групи (2а підгрупа,  $n=18$ ). Параметри тиреоїдного профілю були обрані для більш детального вивчення у хворих на гострий тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом, зважаючи на їх провідну роль у регуляції основного обміну та описаний в літературі зв'язок між змінами зазначених параметрів та незадовільними результатами лікування при інших тяжких нетиреоїдних захворюваннях (10,11).

При зниженні рівня вільного трийодтироніну нижче 4,0 пмоль/л, за відсутності відхилень від норми тиреотропного гормону та тироксину, констатували розвиток синдрому низького трийодтироніну.

Знижений рівень вільного трийодтироніну на момент госпіталізації спостерігався у 67% пацієнтів підгрупи 2а, в повторному аналізі через 48 годин з початку лікування синдром низького трийодтироніну було виявлено у 33% хворих.

Для оцінки взаємозв'язку між наявністю синдрому низького трийодтироніну та незадовільними результатами лікування було проведено оцінку відмінностей за допомогою точного тесту Фішера.

В якості критеріїв та цільових точок аналізу динаміки захворювання були обрані такі показники як наявність органних дисфункцій через 72 год, розвиток інфекційних ускладнень в динаміці захворювання, смертність.

При порівнянні частоти розвитку тривалої органної недостатності в залежності від наявності синдрому низького трийодтироніну чи його відсутності на момент госпіталізації, нами було виявлено вірогідну відмінність ( $p < 0.05$ ). Більшість хворих, у котрих розвинулася тривала органна недостатність мали синдром низького трийодтироніну, як прояв псевдодисфункції щитоподібної залози. Вірогідної відмінності у частоті розвитку інфекційних ускладнень та смертності у пацієнтів підгрупи 2а в залежності від наявності синдрому низького трийодтироніну чи його відсутності на момент госпіталізації, виявлено не було.

Також нами було досліджено рівень прокальцитоніну при госпіталізації та через 72 год у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом.

При порівнянні відмінностей у розвитку тривалих органних дисфункцій та смертності у пацієнтів підгрупи 2а в залежності від наявності підвищеної концентрації прокальцитоніну чи його відсутності на момент госпіталізації, вірогідної відмінності виявлено не було. При порівнянні відмінностей у розвитку інфекційних ускладнень у динаміці захворювання у пацієнтів підгрупи 2а в залежності від наявності підвищеної концентрації

прокальцитоніну чи її відсутності на момент госпіталізації, виявлено вірогідну відмінність ( $p < 0.05$ ).

Отримані результати дозволяють зробити припущення, що зміна лікувальної тактики у хворих на гострий тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом які мають підвищений рівень прокальцитоніну ( $>0.5 \text{ нг/мл}$ ) на момент госпіталізації та збереження/зростання його рівня в динаміці при повторному обстеженні через 72 год дозволить вплинути на частоту розвитку інфекційних ускладнень, а використання синдрому низького трийодтироніну для прогнозування органних дисфункцій і відбору пацієнтів, що потребують органопротекції та моніторингу, зменшить тривалість персистуючих органних дисфункцій та ранньої смертності.

З метою оптимізації лікувальної тактики у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом, на основі даних отриманих на другому етапі дослідження нами було розроблено алгоритм диференційованої хірургічної тактики, ефективність якого було перевірено на 26 підгрупі основної групи.

До підгрупи 26 основної групи включено 22 пацієнти з гострим тяжким панкреатитом ускладненим асцит-перитонітом, у котрих тяжкість стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II становила 5 і більше балів, лікувальна тактика була змінена відповідно до розробленого алгоритму. За наявності рідини в черевній порожнині та тяжкості стану за APACHE II  $> 5$  балів пацієнтам виконувалося дренування черевної порожнини. Також пацієнтам 26 підгрупи виконувалося дослідження показників тиреоїдного профілю та прокальцитоніну. Виявлення синдрому низького трийодтироніну та бал APACHE II 5 і більше було показанням до переведу пацієнтів до ВІТ для динамічної оцінки ранніх доклінічних ознак органних дисфункцій та превентивної / ранньої органопротекції. Виявлення рівня прокальцитоніну  $>0,5 \text{ нг/мл}$  та його збереження чи зростання в динаміці було показанням до

призначення ранньої пероральної антибіотикопрофілактики та парентерально препаратів тропних до тканин підшлункової залози.

Нами було проведено аналіз ефективності диференційованого хірургічного лікування хворих на гострий тяжкий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом, відповідно розробленого алгоритму з урахуванням даних отриманих на першому етапі дослідження та результатів імуноферментних досліджень.

Після цього було порівняно результати лікування даної підгрупи пацієнтів та хворих відповідної тяжкості (APACHE II 5 і більше балів), що лікувалися за традиційними підходами – підгрупа 1б.

Нами було оцінено наступні показники, що відображали результати лікування досліджуваних груп:

1. Динаміка органних дисфункцій.
2. Нівелювання больового синдрому через 48-72 год.
3. Відновлення ентерального харчування через 48-72 год.
4. Тривалість госпіталізації в ВІТ.
5. Частота розвитку інфекційних ускладнень.
6. Летальність.
7. Тривалість лікування.

Евакуація ферментативно-активного ексудату з черевної порожнини у найбільш тяжкої категорії хворих дозволила зменшити частоту персистуючих органних дисфункцій (>48 год) на старті захворювання на 6%, та зменшити їх тривалість – у основній групі 2б вдалося усунути органні дисфункції в перші 96 год з моменту госпіталізації у 100% хворих, а, як відомо, чим коротше період органних дисфункцій, тим нижче ризик смерті та інфекційних ускладнень в динаміці хвороби. Також перевагами раннього дренивання черевної порожнини були нівелювання больового синдрому через 48-72 год, та, як наслідок, відновлення самостійного ентерального харчування у 95% хворих

основної групи 2б, що дозволило запобігти транслокації кишкової флори та забезпечити ентеральну деконтамінацію і були факторами, що дозволили зменшити частоту інфекційних ускладнень в динаміці захворювання. Частота інфекційних ускладнень знизилася на 12%, рівень летальності на 8%, середній ліжко-день на 3 доби, тривалість госпіталізації до ВІТ на 2 доби.

Таким чином, впровадження диференційованої лікувальної тактики у хворих з гострим тяжким панкреатитом ускладненим асцит-перитонітом з використанням способу прогнозування розвитку стійких органних дисфункцій та інфекційних ускладнень в динаміці захворювання, шляхом визначення рівня вільного трийодтироніну та прокальцитоніну на момент госпіталізації дозволило підвищити ефективність лікування даної категорії хворих.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом з тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II 5 і більше балів є показанням для госпіталізації до відділення інтенсивної терапії з метою динамічної оцінки показників систем життєзабезпечення та органопротекції.

2. При наявності асциту за даними візуалізаційних методів обстеження у хворих на гострий панкреатит з тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE 5 і більше балів – показане дренування черевної порожнини.

3. Синдром низького трийодтироніну на момент госпіталізації або через 48-72 год – показання до продовження лікування або переводу до відділення інтенсивної терапії.

4. Підвищена концентрація прокальцитоніну більше 0,5 нг/мл на момент госпіталізації та збереження/зростання його рівня в динаміці при повторному обстеженні через 48-72 год – показання до призначення антибактеріальних препаратів тропних до тканин підшлункової залози.

## ВИСНОВКИ

1. При гострому панкреатиті частота розвитку асцит-перитоніту до 40%, за при тяжких формах сягає 97%. Проведення раннього дренивання черевної порожнини дозволило оптимізувати результати лікування більше ніж у половини хворих на тяжкі форми гострого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом.
2. Дренування черевної порожнини у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом, що мали бал APACHE II 5 і більше на момент госпіталізації дозволило через 72 год після початку лікування усунути органні дисфункції, нівелювати больовий синдром та розпочати раннє ентеральне харчування у 70% хворих.
3. Синдром низького трийодтироніну на момент госпіталізації був предиктором розвитку персистуючих органних дисфункцій в ранньому періоді гострого панкреатиту. В хворих, у котрих було констатовано органні дисфункції через 72 години – 44% мали синдром низького трийодтироніну на момент госпіталізації.
4. Підвищена концентрація прокальцитоніну більше 0,5 нг/мл на момент госпіталізації та збереження/зростання його рівня в динаміці при повторному обстеженні через 48-72 год, є предиктором розвитку інфекційно-септичних ускладнень в подальшій динаміці захворювання. З 44% хворих, що мали інфекційні ускладнення в динаміці захворювання у 33% спостерігалася підвищена концентрація прокальцитоніну на момент госпіталізації.
5. Гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом з тяжкістю стану на момент госпіталізації за шкалою APACHE II 5 і більше балів, з синдромом низького трийодтироніну на момент госпіталізації або через 48-72 год є показанням для госпіталізації до відділення інтенсивної терапії задля динамічної оцінки показників систем життєзабезпечення та органопротекції та дренивання черевної порожнини. Підвищена концентрація прокальцитоніну більше 0,5 нг/мл на момент госпіталізації та збереження/зростання його рівня в



динаміці при повторному обстеженні через 48-72 год – показання до призначення антибактеріальних препаратів тропних до тканин підшлункової залози.

6. Впроваджена диференційована хірургічна тактика у хворих на гострий панкреатит ускладнений асцит-перитонітом в поєднанні з терапією згідно міжнародних рекомендацій дозволила досягти нівелювання больового синдрому через 48-72 год, відновлення самостійного ентерального харчування у 95% цих хворих, зменшити частоту персистуючих органних дисфункцій (>48 год) на старті захворювання на 6% та зменшити їх тривалість. Як наслідок, частота інфекційних ускладнень знизилася на 12%, рівень летальності на 8%.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Cooper MJ, Williamson RC, Pollock A V. The role of peritoneal lavage in the prediction and treatment of severe acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl.* 1982;64(6):422–7.
2. Foglio EJ, Gorelick F. Abdominal Paracentesis Drainage: Which Patients With Severe Acute Pancreatitis Will Benefit? *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(9):717–9.
3. Wang T, Liu L, Luo H, Dai R, Liang H, Chen T, et al. Intra-Abdominal Pressure Reduction After Percutaneous Catheter Drainage Is a Protective Factor for Severe Pancreatitis. 2016;45(1):127–33.
4. Zhu L, Lu J, Yang J, Sun P. Early-phase peritoneal drainage and lavage in a rat model of severe acute pancreatitis. *Surg Today* [Internet]. 2016;46(3):371–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00595-015-1172-9>
5. Segal D, Morteale KJ, Banks PA, Silverman SG. Acute necrotizing pancreatitis: Role of CT-guided percutaneous catheter drainage. *Abdom Imaging.* 2007;32(3):351–61.
6. Walser EM, Nealon WH, Marroquin S, Raza S, Hernandez JA, Vasek J. Sterile fluid collections in acute pancreatitis: Catheter drainage versus simple aspiration. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29(1):102–7.
7. Isaji S, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Wada K, Yokoe M, et al. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: Revised concepts and updated points. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(6):433–45.
8. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(6):405–32.
9. Banks P a., Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2012;102–11.
10. Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1–9.
11. Gangemi EN, Garino F, Berchialla P, Martinese M, Arecco F, Orlandi F, et al. Low triiodothyronine serum levels as a predictor of poor prognosis in burn patients. *Burns.* 2008;34(6):817–24.
12. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1272–81.
13. Сусак ЯМ, Ткаченко ОА, Малиш ІР, Дирда ОО, Федорчук ОГ.

- Прогнозування перебігу та лікування перипанкреатичного інфільтрату у хворих на гострий некротичний панкреатит. Клінічна хірургія. 2014;9(4):20–2.
14. Мішалов ВГ, Маркулан ЛЮ, Матвеев РМ. Результати лікування пацієнтів з гострим панкреатитом. Хірургія України. 2015;1:84–9.
  15. Andersson B, Appelgren B, Sjödin V, Ansari D, Nilsson J, Persson U, et al. Acute pancreatitis – costs for healthcare and loss of production. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:1459–65.
  16. Freeman ML, Werner J, Van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, et al. Interventions for Necrotizing Pancreatitis Summary of a Multidisciplinary Consensus Conference and An International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators<sup>pp</sup>. *Pancreas*. 2012;41(8):1176–94.
  17. Лобанова ОМ. Ультразвукова некректомія в хірургічному лікуванні хворих на інфікований некротичний панкреатит: автореф. дис. ... канд.мед. наук. К. Нац.мед.ун-т ім. О.О.Богомольця; 2010.
  18. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the Epidemiology of the First Attack of Acute Pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2006;33(4):323–30. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006676-200611000-00003>
  19. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: Epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(1):10–24.
  20. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* [Internet]. 2017;17(2):155–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.005>
  21. Dugernier T, Laterre PF, Reynaert MS. Ascites fluid in severe acute pancreatitis: From pathophysiology to therapy. In: *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2000. p. 264–8.
  22. Wang T, Liu L, Luo H, Dai R, Liang H, Chen T, et al. Intra-Abdominal Pressure Reduction After Percutaneous Catheter Drainage Is a Protective Factor for Severe Pancreatitis Patients With Sterile Fluid Collections. *Pancreas* [Internet]. 2016;45(1):127–33. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006676-201601000-00018>
  23. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* [Internet]. 2013;62(1):102–11.

Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2012-302779>

24. Thoeni RF. The Revised atlanta Classification of acute Pancreatitis: Its Importance for the Radiologist and Its Effect on Treatment 1. *Radiology*. 2012;262(3):751–63.
25. Guo Q, Li A, Xia Q, Liu X, Tian B, Mai G, et al. The Role of Organ Failure and Infection in Necrotizing Pancreatitis A Prospective Study. *Ann Surg*. 2014;259:1201–7.
26. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(12):1427–30.
27. Bhatia M, Fei LW, Cao Y, Hon YL, Huang J, Puneet P, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 2005;5(2–3):132–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000085265>
28. Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X, Roeseler J, Latinne D, Reynaert MS, et al. Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: Correlation with local and systemic complications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(2):148–57.
29. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity. *Ann Surg* [Internet]. 2012;256(6):875–80. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-201212000-00001>
30. Choi JH, Kim MH, Cho DH, Oh D, Lee HW, Song TJ, et al. Revised Atlanta classification and determinant-based classification: Which one better at stratifying outcomes of patients with acute pancreatitis? *Pancreatology* [Internet]. 2017;17(2):194–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.004>
31. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10.
32. Sharma M, Banerjee D, Garg PK. Characterization of newer subgroups of fulminant and subfulminant pancreatitis associated with a high early mortality. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2688–95.
33. Banks P a., Freeman ML. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006;101(10):2379–400. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x>
34. Johnson CD. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* [Internet]. 2004;53(9):1340–4. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2004.039883>

35. R. F. Early Physiological Response to Intensive Care as a Clinically Relevant Approach to Predicting the Outcome in Severe Acute Pancreatitis. *Arch Surg* [Internet]. 2004;139(4):438–43. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=38451590>
36. Gao W, Yang H-X, Ma C-E. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(6):e0130412. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0130412>
37. Valverde-López F, Matas-Cobos AM, Alegría-Motte C, Jiménez-Rosales R, Úbeda-Muñoz M, Redondo-Cerezo E. BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;32(9):1649–56. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.13763>
38. Chandra S, Murali A, Bansal R, Agarwal D, Holm A. The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis: a systematic review of prospective studies to determine predictive performance. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [Internet]. 2017;7(4):208–13. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20009666.2017.1361292>
39. 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;57(12):1698–703.
40. Balthazar EJ. Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation. *Radiology*. 2002;223:603–13.
41. Petrov MS, Windsor JA. Conceptual framework for classifying the severity of acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(4):341–4.
42. Besselink MGH, Van Santvoort HC, Bollen TL, Van Leeuwen MS, Laméris JS, Van Der Jagt EJ, et al. Describing Computed Tomography Findings in Acute Necrotizing Pancreatitis With the Atlanta Classification An Interobserver Agreement Study for the Dutch Acute Pancreatitis Study Group. *Pancreas*. 2006;33:331–5.
43. Morgan DE. Imaging of Acute Pancreatitis and Its Complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1077–85.
44. Arvanitakis M, Delhay M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004;126(3):715–23.
45. Liu J, Li F. Diagnosis, treatment and prognosis of patients with acute pancreatitis. *Chinese J Hepatobiliary Surg*. 2016;22(10):714–8.

46. Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, Gil S, Sempere L, Martínez J, et al. Validation of the Determinant-based Classification and Revision of the Atlanta Classification Systems for Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):311–6.
47. Windsor JA, Johnson CD, Petrov MS, Layer P, Garg PK, Papachristou GI. Classifying the severity of acute pancreatitis: Towards a way forward. *Pancreatology* [Internet]. 2015;15(2):101–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2015.01.006>
48. Кас'ян ВВ, Черкун ОЮ, Ситнік ДА, Шейко ВД. Прогностичні критерії тяжкого перебігу гострого панкреатиту з останніх переглядів класифікаційних ознак. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2018;18(4(64)):128–31.
49. Saez LR, editor. *Pancreatitis – Treatment and Complications*. Croatia Copyright; 2012. 1–222 p.
50. Fernandes-Cruz L, Margarona E, Llovera J, López-Boado M, Saenz H. Pancreatic ascites. *Hepatogastroenterology*. 1993;40(2):150–4.
51. Uchiyama T, Yamamoto T, Mizuta E, Suzuki T. Pancreatic ascites - a collected review of 37 cases in Japan. *Hepatogastroenterology*. 1989;(36):244.
52. Runyon B. Amylase levels in ascitic fluid. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9(2):171–4.
53. Fu CY, Yeh CN, Hsu J Te, Jan YY, Hwang TL. Timing of mortality in severe acute pancreatitis: Experience from 643 patients. *World J Gastroenterol*. 2007;13(13):1966–9.
54. Mole DJ, Olabi B, Robinson V, Garden OJ, Parks RW. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: Analysis of 1024 death records. *Hpb*. 2009;11(2):166–70.
55. Sun J, Li W, Ni H, Ke L, Tong Z, Li N, et al. A modified gastrointestinal failure score for patients with severe acute pancreatitis. *Surg Today* [Internet]. 2013;43(5):506–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00595-013-0496-6>
56. Susak YM, Dirda OO, Fedorchuk OG, Tkachenko OA, Skivka LM. Infectious Complications of Acute Pancreatitis Is Associated with Peripheral Blood Phagocyte Functional Exhaustion. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2021;66(1):121–30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06172-y>
57. Tingstedt B, Daniel a, Andersson R, Swa A. Treatment of Acute Pancreatitis. *Drugs*. 2009;69(5):505–14.
58. De Waele JJ, Hoste E, Blot SI, Hesse U, Pattyn P, De Hemptinne B, et al. Perioperative factors determine outcome after surgery for severe acute

- pancreatitis. *Crit Care* December. 2004;8(6):504–11.
59. Rau B, Bothe A, Beger HG. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: Changing patient characteristics and outcome in a 19-year, single-center series. *Surgery*. 2005;138:28–39.
  60. Cheung M-T, Li W-H, Kwok PC-H, Hong JK-F. Surgical management of pancreatic necrosis: towards lesser and later. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;13:338–44.
  61. Fotoohi M, Traverso LW. Management of Severe Pancreatic Necrosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10:341–6.
  62. Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. Severe acute pancreatitis: Nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas*. 2005;30(3):195–9.
  63. Navalho M, Pires F, Duarte A, Gonçalves A, Alexandrino P, Távora I. Percutaneous drainage of infected pancreatic fluid collections in critically ill patients: Correlation with C-reactive protein values. *Clin Imaging*. 2006;30(2):114–9.
  64. Wig JD, Gupta V, Kochhar R, Doley RP, Yadav TD, Poornachandra KS, et al. The role of non-operative strategies in the management of severe acute pancreatitis. *JOP [Internet]*. 2010;11(6):553–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21068486>
  65. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol [Internet]*. 2013;108(9):1400–15. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ajg.2013.218>
  66. Norman JG, Fink GW, Denham W, Yang J, Carter G, Sexton C, et al. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis: A probable mechanism for distant organ dysfunction. *Dig Dis Sci*. 1997;42(8):1783–8.
  67. Lundberg a H, Eubanks JW, Henry J, Sabek O, Kotb M, Gaber L, et al. Trypsin stimulates production of cytokines from peritoneal macrophages in vitro and in vivo. *Pancreas*. 2000;21(1):41–51.
  68. Solanki R, Thumma, Venumadhav R.A.Sastry NB. The role of image guided percutaneous drainage in multidisciplinary management of necrotizing pancreatitis. *Trop Gastroenterol*. 2013;34(1):25–30.
  69. Xu W, Schlagwein N, Roos A, van den Berg TK, Daha MR, van Kooten C. Human peritoneal macrophages show functional characteristics of M-CSF-driven anti-inflammatory type 2 macrophages. *Eur J Immunol*. 2007;37(6):1594–9.
  70. Xu W, Roos A, Schlagwein N, Woltman AM, Daha MR, Kooten C Van. IL-10–producing macrophages preferentially clear early apoptotic cells. *Blood*.

2006;107(12):4930–7.

71. Fric P, Slabý J, Kasafirek E, Kocna P, Marek J. Effective peritoneal therapy of acute pancreatitis in the rat with glutaryl-trialanin-ethylamide: a novel inhibitor of pancreatic elastase. *Gut* [Internet]. 1992;33(5):701–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1379306&tool=pmc&rendertype=abstract>
72. Rongione A, Kusske A, Reber H, Ashley S, McFadden D. Interleukin-10 Reduces Circulating Levels of Serum Cytokines in Experimental Pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 1997;1(2):159–66.
73. Liu L, Yan H, Liu W, Cui J, Wang T, Dai R, et al. Abdominal Paracentesis Drainage Does Not Increase Infection in Severe Acute Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2015;49(9):757–63. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004836-201510000-00009>
74. Gutierrez PT, Folch-Puy E, Bulbena O, Closa D. Oxidised lipids present in ascitic fluid interfere with the regulation of the macrophages during acute pancreatitis, promoting an exacerbation of the inflammatory response. *Gut* [Internet]. 2008;57(5):642–8. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2007.127472>
75. Dong Z, Petrov MS, Xu J, Shanbhag S, Windsor JA, Pang S. Peritoneal lavage for severe acute pancreatitis: A systematic review of randomised trials. *World J Surg*. 2010;34(9):2103–8.
76. Caronna R, Benedetti M, Morelli A, Rocco M, Diana L, Prezioso G, et al. Clinical effects of laparotomy with perioperative continuous peritoneal lavage and postoperative hemofiltration in patients with severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2009;4(1):45. Available from: <http://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-7922-4-45>
77. Yang C, Guanghua F, Wei Z, Zhong J, Penghui J, Xin F, et al. Combination of hemofiltration and peritoneal dialysis in the treatment of severe acute pancreatitis. *Pancreas* [Internet]. 2010;39(1):16–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752769>
78. Ihse I, Evander A, Gustafson I, Holmberg JT. Influence of peritoneal lavage on objective prognostic signs in acute pancreatitis. *Ann Surg* [Internet]. 1986;204(2):122–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1251251&tool=pmc&rendertype=abstract>
79. Mayer AD, McMahon MJ, Corfield AP, Cooper MJ W, RC, Dickson AP et al. Controlled clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. *J Biol Chem*. 1985;312:399–404.



80. Li Z, Xia C, Zhang L, Zhang Y, Liu Z, Qiu F. Peritoneal Lavage for Severe Acute Pancreatitis: A Meta-analysis and Systematic Review. *Pancreas*. 2016;45(6):806–13.
81. Watanabe J, Kushihata F, Honda K, Kobayashi N. The usefulness of early laparoscopic surgery for determining a medical treatment plan in severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(5):422–5.
82. Кас'ян ВВ, Черкун ОЮ, Ситнік ДА, Шейко ВД. Хірургічна тактика при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом. *Запорізький медичний журнал*. 2019;21(4(115)):522–7.
83. Tang JCF. Acute Pancreatitis. *Nejm*. 2017. p. 1–13.
84. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI Scores in Predicting Organ Failure, Complications, and Mortality in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;105(2):435–41.
85. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2387–94.
86. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The Changing Character of Acute Pancreatitis: Epidemiology, Etiology, and Prognosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:97–103.
87. Di M-Y, Liu H, Yang Z-Y, Bonis PAL, Tang J-L, Lau J. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults. *Ann Intern Med* [Internet]. 2016;165(7):482. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M16-0650>
88. Bradley III EL, Dexter ND. Management of Severe Acute Pancreatitis A Surgical Odyssey. *Ann Surg*. 2010;251:6–17.
89. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early Assessment of Pancreatic Infections and Overall Prognosis in Severe Acute Pancreatitis by Procalcitonin (PCT). *Ann Surg* [Internet]. 2007;245(5):745–54. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-200705000-00012>
90. Mofidi R, Suttie SA, Patil P V., Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery* [Internet]. 2009;146(1):72–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2009.02.013>
91. Purkayastha S, Chow A, Athanasiou T, Cambaroudis A, Panesar S, Kinross J,

- et al. Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? A question revisited. *World J Surg*. 2006;30(9):1713–21.
92. De Waele JJ. Rational use of antimicrobials in patients with severe acute pancreatitis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(2):174–80.
  93. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2017;49(6):585–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.168>
  94. Assicot M, Gendrel D, Carsin H. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;(341):515–8.
  95. Chen HZ, Ji L, Li L, Wang G, Bai XW, Cheng CD, et al. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. *Med (United States)*. 2017;96(30).
  96. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med Suppl*. 2000;26(2):159–64.
  97. Adachi T, Kishihara Y, Okano H, Honzawa H, Hirayama M, Higashi H, et al. The utility of procalcitonin for the patients with infected pancreatic necrotic and pancreatic abscess. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(S1):1–2.
  98. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2015;52(6):273–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/10408363.2015.1051659>
  99. Yang CJ, Chen J, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2014;46(5):446–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2014.01.158>
  100. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. 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.
  101. Li N, Wang B-M, Cai S, Liu P-L, Wen Y-H. The Role of serum high mobility group box 1 and interleukin-6 levels in acute pancreatitis: a meta-analysis Running title: HMGB1 and IL-6 with acute pancreatitis. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):616–24.
  102. Forsmark CE, Yadav D. Predicting the Prognosis of Acute Pancreatitis. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):523–5.
  103. Petrov MS. Predicting the severity of acute pancreatitis: Choose the right horse

- before hitching the cart. *Dig Dis Sci.* 2011;56(12):3402–4.
104. Slag MF, Morley JE, Elson MK, Crowson TW, Nuttall FQ, Shafer RB. Hypothyroxinemia as a Critically Ill Patients Predictor of High Mortality. *Jama.* 1981;245:43–5.
  105. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2005;118(2):132–6.
  106. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: Is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):329–34.
  107. Robert D. Utiger. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat? *N Engl J Med.* 1995;333:1562.
  108. Davidson MB, Chopra IJ. Effect of carbohydrate and noncarbohydrate sources of calories on plasma 3, 5, 3'-triiodothyronine concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(4):577–81.
  109. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, Van Toor H, Visser TJ, Van Den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3202–11.
  110. Peeters RP, Wouters PJ, Van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van Den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4559–65.
  111. Peeters RP, Kester MHA, Wouters PJ, Kaptein E, Van Toor H, Visser TJ, et al. Increased thyroxine sulfate levels in critically ill patients as a result of a decreased hepatic type I deiodinase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6460–5.
  112. Arem R, Wiener GJ, Kaplan SG, Kim HS, Reichlin S, Kaplan MM. Reduced tissue thyroid hormone levels in fatal illness. *Metabolism.* 1993;42(9):1102–8.
  113. Jirasakuldech B, Schussler GC, Yap MG, Drew H, Josephson A, Michl J. A characteristic serpin cleavage product of thyroxine-binding globulin appears in sepsis sera. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3996–9.
  114. Chopra IJ, Solomon DH, Hepner GW, Morgenstein AA. Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med.* 1979;90(6):905–12.
  115. Wong TK, Pekary AE, Guy Soo Hoo, Bradley ME, Hershman JM. Comparison of methods for measuring free thyroxin in nonthyroidal illness. *Clin Chem.* 1992;38(5):720–4.
  116. Chopra IJ, Teco GNC, Mead JF, Huang T-S, Beredo A, Solomon DH.

- Relationship between Serum Free Fatty Acids and Thyroid Hormone Binding Inhibitor in Nonthyroid Illnesses\*. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1985 May;60(5):980–4. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-60-5-980>
117. Lim CF, Bernard BF, Jong M De, Docter R, Krenning EP, Hennemann G. A furan fatty acid and indoxyl sulfate are the putative inhibitors of thyroxine hepatocyte transport in uremia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):318–24.
  118. Michael P. Casaer. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2011;365:506–17.
  119. Langouche L, Perre S Vander, Marques M, Boelen A, Wouters PJ, Casaer MP, et al. Impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: A randomized, controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1006–13.
  120. De Sola C, Redondo M, Pallares F, Redondo E, Hortas ML, Morell M. Thyroid function in acute pancreatitis. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 1998;90(1):19–22.
  121. Кас'ян ВВ, Черкун ОЮ, Ситнік ДА, Шейко ВД. Перспективи вивчення тиреоїдного профілю у пацієнтів з органічними дисфункціями при гострому панкреатиті. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;1(1):43–7.
  122. Кас'ян ВВ. Роль панкреатичного асцит у прогресуванні гострого тяжкого панкреатиту. In Полтава: Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів, присвяченої 25 річчю Навчально-наукового інституту післядипломної освіти 24 травня 2018р.; 2018. р. 48–9.
  123. Hackethal V. Pancreatitis Mortality Prediction Models Lack Evidence. 2016. р. <https://www.medscape.com/viewarticle/866769>.
  124. Черкун ОЮ, Кас'ян ВВ, Калюжка АС. Прогнозування етапних хірургічних втручань при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017;17(3):315–8.
  125. Беркало ЛВ, Бобрович ОВ, Боброва НО. *Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині*. Кайдашев ІП, editor. Полтава; 2003. 320 р.
  126. Kasian VV, Cherkun OY, Tkachenko OA, Sheiko VD. Efficiency of drainage of ascit-peritonitis in different difficulty of acute pancreatitis. *World Med Biol*. 2020;(1(71)):069–72.
  127. Кас'ян ВВ. Оцінка ефективності лікування асцит-перитоніту у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*.

2019;19(3(67)):48–51.

128. Кас'ян ВВ. Особливості перебігу гострого тяжкого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(2(66)):23–5.
129. Кас'ян ВВ. Прогнозування розвитку інфекційних ускладнень при гострому панкреатиті, ускладненому асцит-перитонітом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(3(71)):114–8.
130. 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.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Прогностичні критерії тяжкого перебігу гострого панкреатиту з останніх переглядів класифікаційних ознак / В. В. Кас'ян, О. Ю. Черкун, Д.А. Ситнік[та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 18, Вип. 4(64). – С. 128-131. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.18.4128> (Автором проведений аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлений текст статті).
2. Прогнозування етапних хірургічних втручань при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту [Текст] / О. Ю. Черкун, В. В. Кас'ян, А. С. Калюжка[та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – Т. 17, Вип. 3. – С. 315-318. (Автором проведений аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлений текст статті).
3. Перспективи вивчення тиреоїдного профілю у пацієнтів з органічними дисфункціями при гострому панкреатиті / В. В. Кас'ян, О. Ю. Черкун, Д.А. Ситнік[та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 1, Вип. 1. – С. 43-47. <https://doi.org/10.2954/2077-4214-2019-1-1-148-43-47> (Автором проведений аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлений текст статті).
4. Кас'ян В.В. Особливості перебігу гострого тяжкого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом [Текст] / В. В. Кас'ян // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019. – Т. 19, Вип. 2(66). – С. 23-25. DOI 10.31718/2077-1096.19.2. 23
5. Хірургічна тактика при гострому панкреатиті ускладненому асцит-перитонітом / В. В. Кас'ян, О. Ю. Черкун, Д.А. Ситнік[та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 4(115). – С. 522-527. (Автором проведений аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлений текст статті).

6. Кас'ян В.В. Оцінка ефективності лікування асцит-перитоніту у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту / В. В. Кас'ян // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019. – Т. 19, Вип. 3(67). – С. 48-51. DOI 10.31718/2077-1096.19.3.48
7. Efficiency of drainage of ascit-peritonitis in different difficulty of acute pancreatitis V.V. Kasian, O.Yu. Cherkun, O.A. Tkachenko[et al.]// World of Medicine and Biology. – 2020. – №1(71). – p. 069-072. DOI 10.26724/2079-8334-2020-1-71-69-72 (Автором розроблена концепція дослідження, організований забір матеріалу, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст статті).
8. Procalcitonin in early prediction of acute severe pancreatitis V.V. Kasian, V.D. Sheiko, T.V. Mamontova[et al.]// Wiad Lek. –2020.–73(7). –p.1370-1372 DOI 10.36740/WLek202007112(Автором розроблена концепція дослідження, організований забір матеріалу, проведена статистична обробка результатів дослідження).
9. Прогнозування розвитку інфекційних ускладнень при гострому панкреатиті, ускладненому асцит-перитонітом / В. В. Кас'ян // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т. 20, Вип. 3(71). – С. 114-118. DOI 10.31718/2077-1096.20.3.114

Наукові праці в які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Кас'ян В.В. Роль панкреатичного асциту в прогресуванні гострого тяжкого панкреатиту / В. В. Кас'ян // Тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів, присвяченої 25 річчю Навчально-наукового інституту післядипломної освіти 24 травня 2018р. – 2018.– С. 48-49.(Тези в матеріалах конференції)

2. Кас'ян В.В. Оцінка ефективності лікування асцит-перитоніту у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту / В. В. Кас'ян // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019. – Т. 19, Вип. 3(67). – С. 48-51. DOI 10.31718/2077-1096.19.3.48 (Стаття в журналі та виступ на конференції відзначений грамотою за найкращу доповідь).



**ДОДАТОК Б****ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. «Всеукраїнська науково-практична конференція лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів, присвяченої 25 річчю Навчально-наукового інституту післядипломної освіти», м. Полтава, Україна, 24.05.18 (тези).
2. Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука в практику охорони здоров'я» м. Полтава, Україна, 22.11.19 (усна доповідь, стаття).