



**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Кафедра хірургії №2**

І.В. Колосович, І.В. Ганоль

Гострий панкреатит: сучасні аспекти діагностики та лікування

Київ
LAT & K
2022

УДК 616.37-002.1
К61

Монографію рекомендовано до друку Вченою радою Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, протокол №7 від 23 лютого 2022 р.

Рецензенти: **Земсков С.В.**, д.м.н, професор, проректор з наукової роботи та інновацій Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, професор кафедри загальної хірургії №1;

Василюк С.В., д.м.н, професор, завідувач кафедри хірургії №1 та дитячої хірургії Івано-Франківського Національного медичного університету.

Колосович І.В., Ганоль І.В.

К61 Гострий панкреатит: сучасні аспекти діагностики та лікування.– Київ: LAT & K, 2022.- 288 с., іл.
ISBN 978-617-7824-51-9

Монографію присвячено питанням етіології, патогенезу, діагностики та лікування гострого панкреатиту. У роботі особливий акцент зроблено на встановлення нових патогенетичних чинників гострого панкреатиту та визначення критеріїв важкості перебігу даного захворювання. Авторами розроблено нові оригінальні методи діагностики та хірургічного лікування гострого панкреатиту, що дозволило покращити результати лікування даної категорії хворих.

Монографія призначена для широкого кола медичних спеціалістів.

УДК 616.37-002.1

ISBN 978-617-7824-51-9

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	5
Вступ.....	7
Розділ 1. Анатомія та фізіологія підшлункової залози.....	13
1.1. Анатомія підшлункової залози.....	13
1.2. Фізіологія підшлункової залози.....	23
Розділ 2. Термінологія, епідеміологія та етіологія гострого панкреатиту	35
2.1. Епідеміологія гострого панкреатиту.....	35
2.2. Етіологія гострого панкреатиту.....	36
Розділ 3. Патогенез гострого панкреатиту.....	46
Розділ 4. Класифікація гострого панкреатиту.....	65
Розділ 5. Симптоматика та патоморфологія гострого панкреатиту.....	83
5.1. Симптоматика гострого панкреатиту.....	83
5.2. Патоморфологія гострого панкреатиту.....	88
Розділ 6. Діагностика та диференціальна діагностика гострого панкреатиту.....	99
6.1. Лабораторне обстеження.....	99
6.2. Інструментальне обстеження.....	106
6.3. Диференціальна діагностика гострого панкреатиту.....	119
Розділ 7. Ускладнення гострого панкреатиту	129
7.1. Удосконалення діагностики гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту.....	144
7.2. Удосконалення діагностики тромбоеморагічних ускладнень гострого панкреатиту.....	149
РОЗДІЛ 8. Оцінка важкості перебігу гострого панкреатиту.....	166
8.1. Шкали оцінки важкості перебігу гострого панкреатиту.....	166
8.2. Діагностичні маркери визначення ступеня тяжкості перебігу гострого панкреатиту та його ускладнень.....	173
8.3. Удосконалення прогнозування та діагностики тяжкого перебігу гострого панкреатиту.....	176
Розділ 9. Лікування гострого панкреатиту	187
9.1. Історичні аспекти та варіанти хірургічної тактики у хворих на гострий панкреатит.....	187
9.2. Консервативне лікування пацієнтів з гострим панкреатитом.....	195
9.3. Удосконалення ентерального зондового харчування у пацієнтів з гострим панкреатитом.....	204
9.4. Удосконалення методів корекції внутрішньочеревного тиску у пацієнтів з гострим панкреатитом.....	214
9.5. Вибір хірургічного доступу і обсяг операції при гострому деструктивному панкреатиті.....	217
9.6. Застосування ендоскопічних методик у лікуванні хворих з гострим панкреатитом.....	229

9.7. Удосконалення ендоскопічних методик лікування хворих на гострий панкреатит.....	231
9.8. Роль і місце лапароскопії в лікуванні пацієнтів з гострим панкреатитом.....	239
9.9. Мініінвазивні втручання під ультразвуковим контролем, як метод хірургічного лікування гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту.....	241
9.10. Удосконалення способу мініінвазивного лікування хворих з гострим панкреатитом.....	243
9.11. Перебіг післяопераційного періоду і повторні втручання при гострому панкреатиті.....	247
9.12. Удосконалення способів профілактики кровотеч в післяопераційному періоді.....	254
9.13. Удосконалення етапного підходу у хірургічному лікуванні пацієнтів з гострим панкреатитом.....	258
Заклучення.....	283

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКС - абдомінальний компартмент-синдром;
АЛТ – аланінова амінотрансфераза;
АСТ - аспарагінова амінотрансфераза;
АЧТЧ - активований частковий тромбопластиновий час;
ПЧ - протромбіновий час;
ВДС – великий дуоденальний сосочок;
ВЧТ - внутрішньочеревний тиск;
ВРІТ – відділення реанімації та інтенсивної терапії;
ГП – гострий панкреатит;
ГПП – головна панкреатична протока;
ДВЗ-синдром – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання;
ДПК – дванадцятипала кишка;
ЕПСТ – ендоскопічна папілосфінктеротомія;
ЕРПХГ – ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія;
ЕУС - ендоскопічна ультрасонографія;
ЕЗХ - ентеральне зондове харчування;
ЕДА - епідуральну анестезію;
КТ – комп'ютерна томографія;
ЛДГ – лактатдегідрогеназа;
МРТ – магнітно-резонансна томографія;
МРХПГ – магнітно-резонансна холангіопанкреатографія;
МНВ - міжнародне нормалізоване відношення;
ПАІ-1- інгібітор активатора плазміногену типу I;
ПЗ – підшлункова залоза;
ПОН – поліргонная недостатність;
ПЧ - протромбіновий час;
ППЦ - позитивна прогностична цінність;
НПЦ – негативна прогностична цінність;
НПЗП - нестероїдні протизапальні препарати;
ССЗВ – синдром системної запальної відповіді;
ТСМ - тиск у сечовому міхурі;
ТАП - тканинний активатор плазміногену;
ФГДС – фіб्रोєзофагогастродуоденоскопія;
ІЛ-6 - інтерлейкін-6;
ІЛ-10 - інтерлейкін-10;
ТАП - тканинний активатор плазміногену;
ТАТ - тромбін-антитромбін III комплекс;
УЗД – ультразвукове дослідження;
ШВЛ – штучна вентиляція легень;
НР - *Helicobacter pylori*;
НСІ - соляна кислота;

BISAP шкала - Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (шкала раннього визначення ризику летального результату і тяжкості перебігу гострого панкреатиту);

APACHE-II шкала - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (шкала оцінки гострих фізіологічних розладів і хронічних порушень стану II);

SAPS II шкала – Simplified Acute Physiological Score II (спрощена шкала оцінки фізіологічних розладів II);

SOFA шкала – Sequential Organ Failure Assessment (шкала динамічної оцінки органної недостатності);

MODS шкала – Multiple Organ Dysfunction Score (шкала оцінки поліорганної дисфункції);

ODIN шкала – Organ Dysfunctions and/or Infection (шкала оцінки дисфункції органів і / або інфекції);

Glasgow шкала – Glasgow Coma Scale (шкала для оцінки ступеня порушення свідомості і коми);

Ranson шкала (Ranson Criteria) – шкала для оцінки прогнозу і ризику летального результату для хворих з гострим панкреатитом (Джон Рансон, 1974 р.);

POSSUM шкала - Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity (surgery, any) (шкала оцінки операційного ризику у хірургічних хворих загального профілю);

MPM II шкала - Mortality Probability Model II (шкала оцінки ймовірності летального результату II).

RIFLE класифікація гострої ниркової недостатності (Risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease).

AKIN класифікація гострої ниркової недостатності (Acute Kidney Injury Network).

ВСТУП

Згідно епідеміологічних даних останніх досліджень, відзначається загальносвітова тенденція до зростання захворювань підшлункової залози, які щорічно уражають 8,2 - 10 осіб на 100 тисяч населення. Так в Європі поширеність захворювань підшлункової залози становить 25 - 26,4 на 100 тисяч населення, тоді як у країнах пострадянського простору цей показник сягає 27,4 - 50 випадків на 100 тис. населення. Даний факт пов'язують з збільшенням вживання алкоголю, погіршенням екологічної ситуації, зниженням якості харчування і загального рівня життя.

Незважаючи на різноманіття патології підшлункової залози, найчастіше зустрічається такі захворювання, як гострий та хронічний панкреатит. Дані нозологічні одиниці, згідно літературних даних, займають провідне місце та становлять 76-92% серед усіх захворювань підшлункової залози. При цьому гострий панкреатит (ГП) складає близько 25% випадків в структурі гострої абдомінальної хірургічної патології та є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Медико-соціальна значимість проблеми обумовлена її широким розповсюдженням серед осіб працездатного віку. Так, за останні 10 років серед осіб молодого віку і підлітків відмічається зростання рівня захворюваності на гострий та хронічний панкреатит в 4 рази, при цьому середній вік пацієнтів знизився до 35 років.

Особливістю перебігу ГП у осіб молодого віку є високий ризик розвитку ускладнень, летальність при яких сягає 5,5%, а при тяжкому перебігу захворювання варіює в межах 40 - 70%. У клінічному аспекті важливими є такі особливості, як схильність до прогресуючого перебігу захворювань, можливі повторні атаки та перехід в хронічну форму з поступовим наростанням зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності, постійна присутність болю і диспепсичного синдрому, необхідність дотримання дієти і постійного прийому лікарських засобів, що веде до втрати працездатності і часто до інвалідизації. Окрім того, корекція екзокринної та ендокринної недостатності

підшлункової залози, як результату перенесеного ГП, досить складна, нерідко малоефективна, незважаючи на проведення ферментної замісної терапії. Даний факт веде до прогресування зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності з подальшим розвитком порушення нутритивного статусу пацієнта, дистрофічних змін внутрішніх органів та інвалідизації.

Провідними етіологічними факторами розвитку ГП, згідно літературних даних, є алкоголь (40 - 80%), жовчнокам'яна хвороба (35 - 56%), травма підшлункової залози (2%). Проблема лікування порушень прохідності позапечінкових жовчних шляхів часто буває пов'язана з технічними і тактичними помилками оперативних втручань на органах гепатобіліарної системи: пошкодження проток, залишенням конкрементів, рубцевою стриктурою проток, що супроводжується порушенням пасажу жовчі в дванадцятипалу кишку (ДПК), різким підвищенням тиску в панкреатичній протоці, що призводить до розвитку таких життєво небезпечних ускладнень, як механічна жовтяниця, біліарний панкреатит, гепатит тощо. Кількість хворих на ГП біліарної етіології у хірургічних відділеннях стаціонарів складає від 15 до 25 %, при цьому майже у 85 % випадків гострий біліарний панкреатит є ускладненням холедохолітіазу, а в 15% випадків спостерігаються вторинні ферментативні холецистити.

Патофізіологічним фактором виникнення захворювання є набряк в проекції устя головної панкреатичної протоки (ГПП), що утруднює відтік панкреатичного соку, та є чинником розвитку ГП. Також одним із механізмів може бути протокова гіпертензія, як наслідок гострої блокади термінального відділу загальної жовчної протоки або стійкого спазму сфінктера Одді. Слід зазначити, що найбільш частою причиною розвитку ГП біліарної етіології є порушення прохідності жовчовивідної системи на рівні дистального відділу холедоха або великого дуоденального сосочка (ВДС), саме тому втручанням вибору в таких випадках стає ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ), яка на думку деяких авторів повинна бути виконана впродовж 48 годин після госпіталізації хворого. Однак існуючі способи ЕПСТ мають суттєві недоліки.

А саме, згідно Thomson D.A. et al. (2014), по-перше, високий ризик травмування панкреатичної протоки і як результат розвиток ГП (зустрічається в 2-4% випадків), по-друге, можливість перфорації стінки ДПК з розвитком перитоніту або заочеревинної флегмони (зустрічається в 0,5-1,2% випадків).

Ризик розвитку гострого післяопераційного панкреатиту збільшується за наявності ряду факторів або їх поєднанні. Існують фактори, згідно Muesk K.M. et al. (2019), пов'язані безпосередньо з ендоскопічним втручанням і не пов'язані з ним. До першої групи належать фактори, що пов'язані з технічними особливостями проведення ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії (ЕРПХГ), виконання балонної папілоділятації, атипової ЕПСТ, тривала катетеризація через вустя ВДС, багаторазова канюляція та контрастування протокової системи підшлункової залози під високим тиском тощо. До факторів другої групи належить наявність у пацієнта папілостенозу або дисфункції сфінктера Одді, жіноча стать, молодий вік, виконання втручання при нерозширеному жовчному протоці і відсутність патологічних змін показників біохімічного дослідження крові.

Також слід зазначити, що в даний час описано безліч аномалій ГПП. Незважаючи на це, низький відсоток та складність динамічного скринінгу не дозволяють сформулювати єдиної думки про їх клінічне значення. Однак, за даними різних авторів, у ряді випадків, при розвитку запальних явищ в підшлунковій залозі, аномалії протокової системи потенціюють порушення відтоку секрету і підтримують панкреатичну гіпертензію.

У рандомізованих дослідженнях останніх років доведено, що встановлення тимчасових стентів у ГПП хворим із високим ризиком розвитку ГП після ЕРПХГ вірогідно зменшує відсоток цього ускладнення. З цією метою використовують короткі, діаметром 5Fr, пластикові стенти, які з метою профілактики ушкодження вірсунгової протоки рекомендують видаляти через 5-10 днів після їх постановки. Відмічено, що стентування ГПП є ефективним методом профілактики розвитку гострого післяопераційного панкреатиту незалежно від статті і віку хворих і достовірно зменшує ризик його розвитку,

як у пацієнтів з механічною жовтяницею так і без порушення прохідності загальної жовчної протоки. Стентування ГПП на завершальному етапі ендоскопічних транспапілярних втручань розширює діапазон рекомендованих методик, таких як введення провідника в панкреатичну протоку з профілактичною метою. В той же час отримані неоднозначні висновки про ефективність стентування ГПП для профілактики гострого післяопераційного панкреатиту, а саме розвиток ГП з важким перебігом та некрозом підшлункової залози в результаті обструкції просвіту стентів в'язким секретом, що може обмежити використання даного методу профілактики ГП. Усе це потребує пошуку нових технічних рішень.

В зв'язку з високим ризиком розвитку ускладнень ГП та складністю їх діагностики запропоновано досить багато клінічних прогностичних маркерів несприятливого перебігу даного захворювання. Так, вік пацієнта та виникнення поліорганної недостатності (ПОН) в ранньому періоді ГП є факторами які впливають на летальність. Факторами ризику виникнення ГП з тяжким перебігом є ожиріння, рівень С-реактивного білка сироватки крові в перші дві доби від моменту госпіталізації >150 мг/л. Факторами, що підвищують ризик виникнення гострого некротичного панкреатиту є ознаки гемоконцентрації, а саме $Ht \geq 47\%$, що не знижується протягом 24 год. Однак чутливість та специфічність даних показників не є високою.

Також слід відмітити, що для прогнозування можливих варіантів перебігу ГП було розроблені різні системи оцінки стану пацієнтів з визначенням ступеня тяжкості захворювання, серед яких найбільш поширеними є шкала APACHE II, Ranson та інші. Чутливість даних шкал при прогнозуванні розвитку тяжкого перебігу ГП, згідно Cho J.H. et al. (2015), складає 70,4% і 88,6% відповідно, а специфічність – 92,6% і 91,4%. Окрім того, наведені шкали досить складні та громіздкі у використанні в клінічній практиці.

Таким чином, незважаючи на прогрес сучасної хірургічної науки, проблема ранньої діагностики ускладнень та прогнозування перебігу ГП

залишається остаточно не вирішеною, і потребує подальшої розробки та пошуку нових діагностичних маркерів з врахуванням різноманітних патогенетичних чинників даного захворювання.

Також потрібно відмітити, що саме тяжкий перебіг ГП є найбільш небезпечним у разі застосування відкритого оперативного втручання, так як летальність при цьому складає від 12% до 56%. У зв'язку з цим, у теперешній час надають перевагу малоінвазивним способам лікування ускладнень ГП під контролем візуалізаційних методів та методикам відеоасистованої ретроперитонеальної некрсеквестрэктомії (ретроперитонеального дебріджменту з відеоасистенцією). Ефективність цих методик, згідно Дронову О.І. (2016), становить приблизно 50-60% з рівнем ускладнень 30-40% та летальністю 10%. Зважаючи на це, останнім часом з'явилися дослідження, присвячені етапному підходу лікування («step-up approach»). Однак слід зазначити, що місце мініінвазивних втручань при інфікованому панкреонекрозі потребує уточнення, також існує багато чинників, які не дозволяють порівняти ефективність різноманітних лікувальних методик (різні діагностичні підходи, невелике число спостережень в групах дослідження, різна тяжкість захворювання і супутньої патології, різний досвід оперуючих хірургів).

Таким чином, у даний час відсутні прямі рекомендації щодо визначення ефективності черезшкірного дренирування і термінів до відкритої операції у разі його неефективності, а дані, що підтверджують різницю в результатах при використанні різних видів втручань, потребують подальшого уточнення.

Авторами даного навчального посібника є лікарі-хірурги вищої кваліфікаційної категорії, які працюють на кафедрі хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Тривалий час очолюючи бригади по наданню ургентної хірургічної допомоги хворим з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини, значне місце серед яких складав гострий панкреатит, автори накопичили чималий досвід у діагностиці та комплексному лікуванні даної категорії хворих. Дуже сподіваємось, що

дане видання буде корисним не тільки студентам та інтернам-хірургам, а і практичним лікарям, особливо сімейним, яким першими доводиться стикатись з встановленням діагнозу та сортуванням хворих на гострий панкреатит. Автори з вдячністю сприймуть усі пропозиції та зауваження, які у читачів можуть виникнути в ході ознайомлення з даним виданням.

РОЗДІЛ 1. АНАТОМІЯ ТА ФІЗІОЛОГІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

1.1. АНАТОМІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.

Підшлункова залоза людини є складною залозою внутрішньої та зовнішньої секреції, в якій виділяють головку, тіло і хвіст, між головкою і тілом є звуження – перешийок. З нижнього півкола головки в 72% випадків відходить гачкоподібний відросток, при молотоподібній формі залози він виявляється в 86% випадків, при язикоподібній формі - в 14% випадків [1]. Форма і довжина ПЗ дорослої людини може відрізнятися індивідуально. Довжина її коливається в межах 14 - 22 см, діаметр головки – 3,5 - 6,0 см, товщина тіла і хвоста – 1,5 - 2,5 см, маса – 60 -100 г (85 ± 15 г у жінок, 90 ± 16 г у чоловіків). За формою залоза може бути витягнутою, молотоподібною, дугоподібно зігнутою та кутоподібною [2].

У нормі головка підшлункової залози охоплена зверху, справа та знизу ДПК; тіло прилягає до хребта на рівні I-III поперекових хребців, до великих судин (нижньої порожнистої вени і аорти), черевного сплетення. До верхнього краю тіла залози прилягають селезінкові артерія і вени. Хвіст органу спрямований вліво і стикається з вісцеральною поверхнею селезінки, нижче її воріт (рис 1.1.).

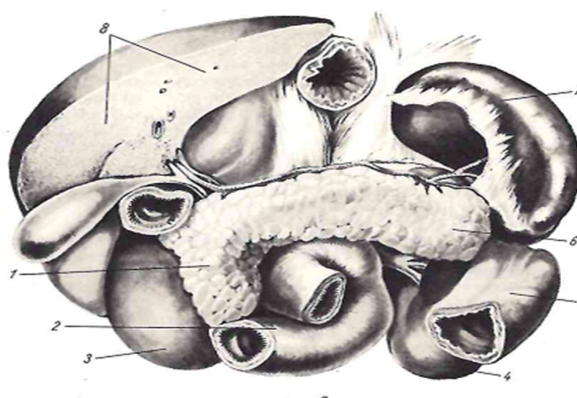


Рис.1.1. Розташування підшлункової залози (за О.М. Максименков, 1972), де 1 — головка залози; 2 — дванадцятипала кишка; 3 — права нирка; 4 — ліва нирка; 5 — ободова кишка; 6 — хвіст залози; 7 — селезінка; 8 — печінка

Позаду головки знаходяться нижня порожниста і ворітна вени, а також судини правої нирки; судини лівої нирки частково прикриті тілом і хвостовою частиною залози (рис 1.2.). Позаду хвоста розташовуються лівий наднирник, верхня частина лівої нирки. [3].

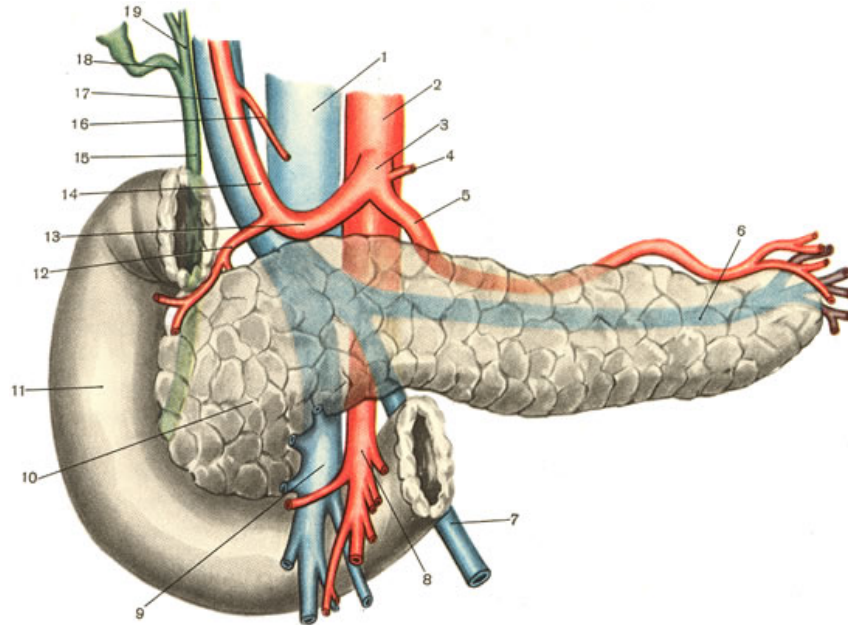


Рис.1.2. Розташування підшлункової залози (за В. Н. Войленко, 1965): 1 — нижня порожниста вена; 2 — аорта; 3 — черевний стовбур; 4 — ліва шлункова артерія; 5 — селезінкова артерія; 6 — селезінкова вена; 7 — нижня брижова вена; 8 — верхня брижова артерія; 9 — верхня брижова вена; 10 — головка залози; 11 — дванадцятипала кишка; 12 — шлунково-дванадцятипала артерія; 13 — загальна печінкова артерія; 14 — власна печінкова артерія; 15 — загальна жовчна протока; 16 — права шлункова артерія; 17 — ворітна вена; 18 — міхурова протока; 19 — загальна печінкова протока

Тіло залози має передню, задню і нижню поверхні. При огляді зверху видно, що підшлункова залоза двічі згинається, огинаючи хребет: передній вигин - опуклістю вперед (чипцевий пагорб), утворюється, коли залоза по серединній лінії перетинає хребет, і задній вигин - опуклістю назад, знаходиться у місця переходу залози з передньої поверхні хребта на задню черевну стінку [4].

Фіксуєчий апарат підшлункової залози представлений чотирма зв'язками, що представляють собою складки очеревини: *лівою підшлунково-шлунковою зв'язкою*, в якій проходить ліва шлункова артерія; *правою підшлунково-шлунковою зв'язкою*, що прямує до кінцевого відділу малої кривини шлунка; *підшлунково-селезінковою зв'язкою*, що простягається від хвоста ПЗ до воріт селезінки, та *підшлунково-дванадцятипалою зв'язкою* [5]. Передня поверхня органу покрита тонким листком очеревини, який знизу переходить на брижу попереково-ободової кишки [6].

У кровопостачанні головки ПЗ беруть участь верхні передні і задні підшлунково-дванадцятипалі артерії, що починаються від шлунково-дванадцятипалої артерії та нижні передні і задні підшлунково-дванадцятипалі артерії, що є гілками верхньої брижової артерії. Утворюючи анастомози між собою, на поверхні підшлункової залози, вказані артерії утворюють передню та задню артеріальні дуги (рис 1.3.).

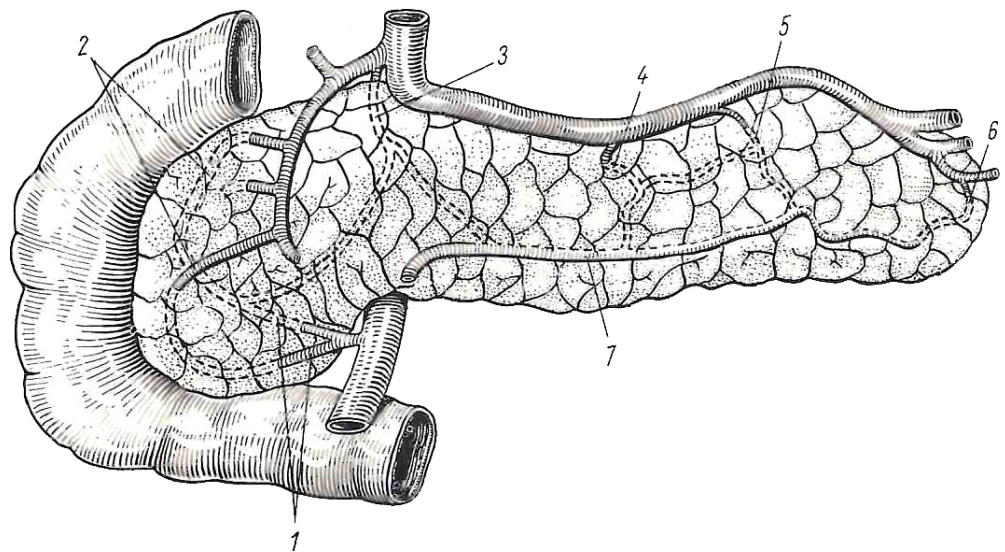


Рис. 1.3. Кровопостачання підшлункової залози (за Д.І. Фрид, 1955):
1 - нижня підшлунково-дванадцятипала артерія; 2 – верхня підшлунково-дванадцятипала артерія; 3 - тильна шлункова артерія; 4 – велика підшлункова артерія; 5 – гранична артерія; 6 – артерія хвоста підшлункової залози; 7 – нижня підшлункова артерія

Також слід зазначити, що гілки артеріальних дуг анастомозують з артеріями, які кровопостачають тіло та хвіст ПЗ, що відходять, як правило, від

селезінкової артерії [7]. Відтік венозної крові від головки ПЗ здійснюється через підшлунково-дванадцятипалі вени. Відтік з тіла і хвоста залози відбувається через судини, що впадають у ворітну вену або в її притоки: селезінкову, верхню та нижню брижові, ліву шлункову, а також в ліву шлунково-сальникову, короткі шлункові вени [8].

Селезінкова артерія є найбільшою гілкою черевного стовбура, розташовується над селезінковою веною, йде горизонтально, згинаючись догори, в борозні по передньому краю підшлункової залози. У 80% випадків селезінкова артерія лежить позаду залози, а в 20% - перед нею. Через діафрагмально-селезінкову зв'язку артерія підходить до селезінки, де ділиться на свої кінцеві гілки. До підшлункової залози селезінкова артерія віддає 6-10 невеликих панкреатичних артерій та кровопостачає тіло і хвіст залози. Інколи від початку селезінкової артерії до підшлункової залози відходить тильна артерія підшлункової залози, що проходить позаду та анастомозує з нижніми підшлунково-дванадцятипалими артеріями. Від дистальної частини селезінкової артерії в 10% випадків відходить нижня підшлункова артерія, яка кровопостачає тіло і хвіст залози та анастомозує з артеріальними судинами головки, утворюючи велику артерію підшлункової залози [9].

Натщесерце кровоток в підшлункової залози становить 50-180 мл/хв, а при стимуляції секреції і, відповідно вазодилатації - 400 мл/хв. Важливою особливістю кровопостачання органу є висока дифузійна проникність кровоносних судин: в спокої – 0,1-0,4 мл/хв на 100 г паренхіми ПЗ, при функціональному навантаженні зростає до 1,5-20 мл/хв/100 г [10]. Зазначені значення свідчать про високі потреби залози в кровопостачанні, а саме в доставці вихідних пластичних матеріалів, енергетичних ресурсів і кисню, відведення метаболітів. Велика кількість кровоносних судин підшлункової залози і інтенсивність її кровопостачання, безсумнівно, свідчать про високу функціональну активність цього органу і, також, є непрямым доказом високого ступеня значущості органу в забезпеченні життєдіяльності організму.

Джерелом лімфатичних судин ПЗ є капіляри між клітинами залозистої паренхіми. Зливаючись, дані капіляри утворюють звивисті лімфатичні судини з колбоподібними розширеннями, що широко анастомозують між собою. Розрізняють *глибоку лімфатичну мережу підшлункової залози*, що складається з судин малого калібру, і *поверхневу*, сформовану судинами переважно великого калібру. Зі збільшенням калібру судини і в міру наближення до регіонального лімфатичного вузла - збільшується число клапанів [11]. Біля підшлункової залози залягає велика кількість лімфатичних вузлів, пов'язаних між собою, а також з лімфатичних руслом шлунка, печінки, жовчного міхура, жовчної протоки та сусідніх органів. Регіонарними лімфовузлами першого порядку є в основному передні і задні підшлунково-дванадцятипалі вузли і вузли, що лежать в ділянці хвоста залози по ходу селезінкових судин. Регіонарними вузлами другого порядку є черевні вузли (рис. 1.4.). [12].

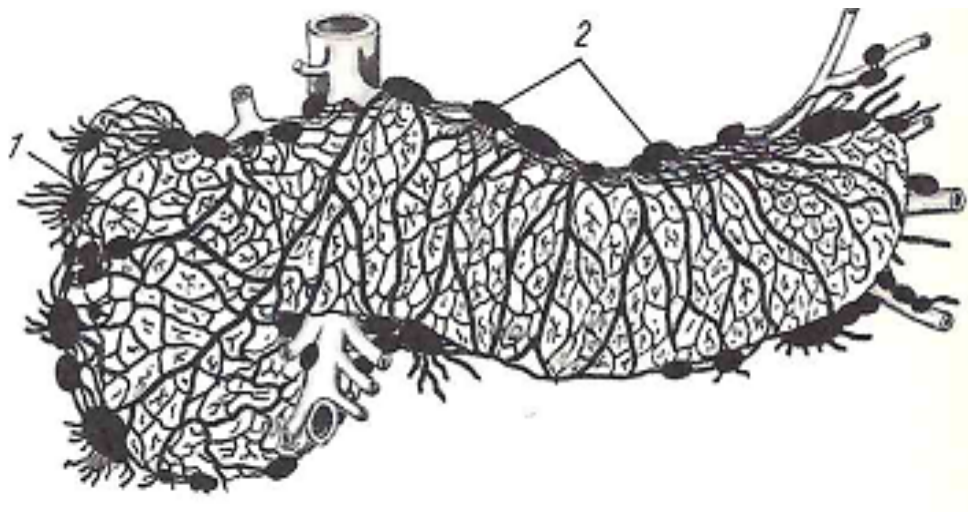


Рис. 1.4. Лімфатичні сплетення підшлункової залози (за І.Ф. Крутиковою, 1972): 1 – відвідні лімфатичні судини 1-го порядку; 2 – регіонарні лімфатичні судини 1-го етапу

Підшлункова залоза має виражені рефлекторний, гормональний та паракринний механізми регуляції. **Іннервація органу** представлена

зовнішньою (екстраорганною) і власною (інтраорганною) нервовими мережами. Зовнішня нервова мережа утворена парасимпатичною і симпатичною частинами автономної нервової системи, друга - метасимпатичною її частиною [13]. Підшлункова залоза отримує іннервацію від печінкового, селезінкового, верхнього брижового і черевних нервів, від блукаючого нерва, в основному - його заднього стовбура (Рис. 1.5.).

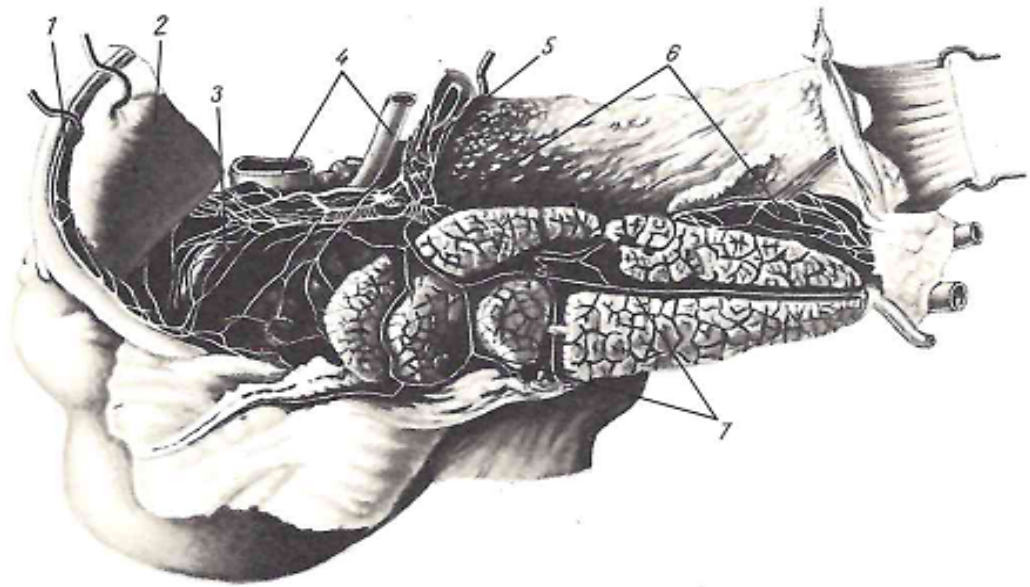


Рис. 1.5. Переднє нерве сплетення підшлункової залози (за П.А. Євдокимов, 1938): 1 – plexus gastro-epiploicus dexter; 2 – pars pylorica venticuli; 3 – plexus gastricus inferior; 4 – vv. portae et gastrica dextra; 5 – plexus hepaticus anterior; 6 – plexus lienalis; 7 – з'єднання переднього підшлункового сплетення з заднім

У складі цих нервів проходять аферентні і еферентні нервові волокна. Чутливі нервові волокна мають складні розгалуження в декількох часточках і стінках проток, що важливо в їх функціональній інтеграції з рецепторами органу, які в більшості своїй належать до механо- та хеморецепторів. Цій же меті служать розгалужені нервові зв'язки між сфінктерами печінково-підшлункової ампули, ДПК, кінцевими відділами загальної жовчної і панкреатичної проток та головки підшлункової залози [14]. Екстраорганні

нервові гілочки проникають в тканину залози в основному по ходу її судин з боку її головки і хвоста. Інтраорганный вузол (ганглій) організований за принципом метасимпатичного модуля, маючи основні нейрони, які забезпечують периферичну регуляцію функцій підшлункової залози і реалізацію екстраорганных рефлексних впливів на них парасимпатичних і симпатичних еферентів автономної нервової системи [15]. Майже кожен ацинус оточений нервовими волокнами, що формують периацинарне сплетіння. У його складі - холінергічні, адренергічні і пептидергічні нейрони, що іннервують ациноцити. Периваскулярні адренергічні нейрони модулюють холінергічні ефекти за допомогою вазомоторних впливів. Від периацинарного сплетіння йдуть нервові волокна - шляхи в перинсулярне і інтраінсулярне сплетіння, аксони яких іннервують майже кожен острівцеву ендокринну клітину [16]. У підшлунковій залозі розрізняють три власних нервових сплетіння: переднє підшлункове, заднє і нижнє. Вони залягають у поверхневих шарах паренхіми на відповідних сторонах залози і є розвиненою міжчасточковою звивистою нервовою мережею. У місцях перетину петель поверхневої нервової мережі є нервові вузлики, від яких вглиб залози відходять нервові волокна, які проникають в міжчасткову сполучну тканину. Розгалужуючись, вони оточують часточки залози і дають гілки до проток [17].

Залоza має часточкову будову, кожна часточка має сполучнотканинний каркас. До стромальної системи залози відносять: власну капсулу (адвентиція), від якої вглиб органу відходять сполучнотканинні тяжі (трабекули), що розділяють залозу на частки, часточки, ацинуси, панкреатичні острівці та оболонки, в оточенні яких проходять судини, нерви, протоки [18]. За гістологічною структурою підшлункова залоза є складною трубчасто-альвеолярною залозою. Залозиста тканина в ній представлена часточками неправильної форми, що мають секреторні відділи та виробляють панкреатичний сік. Клітини секреторних відділів (панкреатичних ацинусів) – екзокринні панкреатоцити, мають пірамідальну форму. Залозисті клітини містять ядро, яке ділить клітину на дві частини: широку базальну і конічну

апикальну. Після виділення секрету апікальна зона різко зменшується, вся клітина також зменшується в об'ємі і добре відмежовується від сусідніх клітин. Ендокринна частина підшлункової залози утворена скупченнями (острівцями Лангерганса) особливих клітин округлої форми, які продукують гормони. Інкреторна частина залози становить лише близько 1% від всієї тканини і розкидана у вигляді окремих острівців в паренхімі органу, переважно в ділянці хвоста і менше в товщі тіла залози [19].

До протокової системи ПЗ відносяться міжклітинні, долькові і міждолькові протоки, які, зливаються між собою з VII до I порядку та впадають (утворюють) у головну (Вірсунгову) або додаткову (Санторінієву) протоки (рис 1.6.).

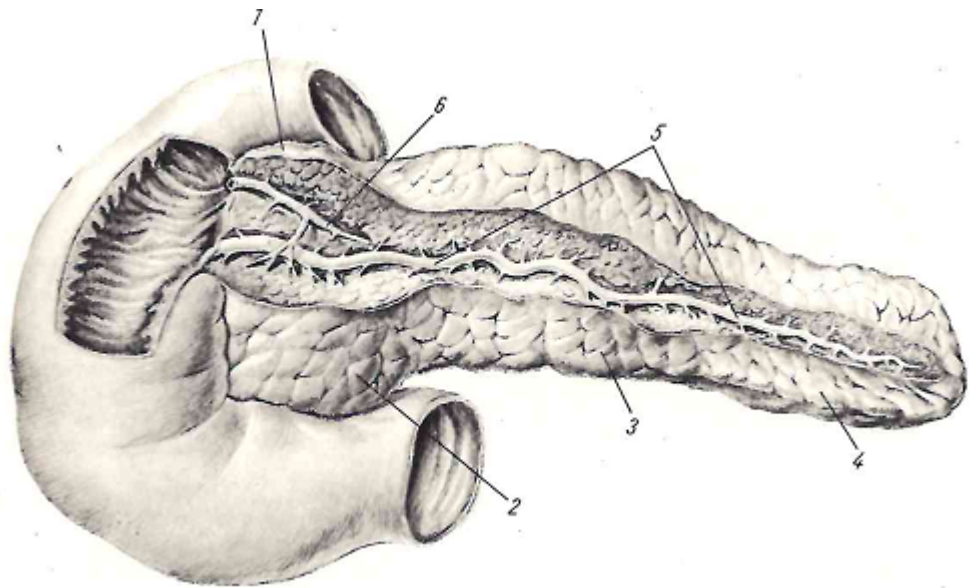


Рис.1.6. Протокова система підшлункової залози (за О.М. Максименков, 1972): 1 — головка; 2 — гачкоподібний відросток; 3 — тіло; 4 — хвіст; 5 — головна панкреатична протока; 6 — додаткова панкреатична протока

Зазвичай головна панкреатична протока йде центрально, але можливі відхилення від цього положення на 0,3 - 0,5 см, частіше до задньої поверхні. В ділянці великого дуоденального сосочка вона з'єднується із загальною

жовчною протокою, формуючи загальну ампулу, або відкривається самостійно. У місці з'єднання ГПП має власний гладком'язовий сфінктер, що функціонує спільно з сфінктером печінково-підшлункової ампули, забезпечуючи регуляцію надходження в ДПК підшлункового соку і жовчі (Рис. 1.7.).

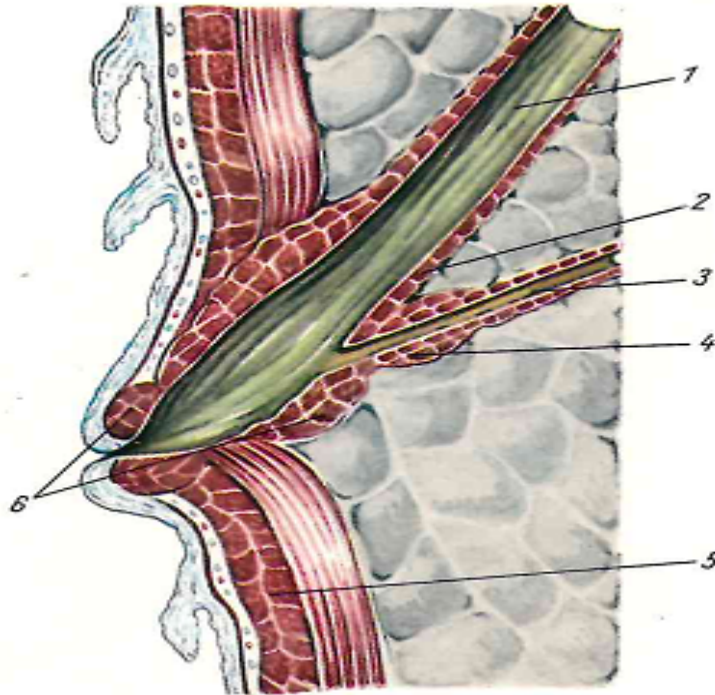


Рис.1.7. Будова сфінктера Одді (за О.М. Максименков, 1972): 1 — загальна жовчна протока; 2 — м'язовий жом жовчної протоки; 3 — підшлункова залоза; 4 — м'язовий жом панкреатичної протоки; 5 — стінка дванадцятипалої кишки; 6 — загальний м'язовий жом печінково-підшлункової ампули

Довжина протоки коливається від 14 до 19 см, діаметр в області тіла від 1,4 до 2,6 мм, в області головки до місця злиття з загальною жовчною протокою - від 3,0 до 3,6 мм [20]. Додаткова панкреатична протока (Санторіні) розташована в головці залози. Вона формується з міждолькових проток нижньої половини головки і гачкоподібного відростка. Додаткова протока може відкриватися в ДПК, в малий дуоденальний сосочок самостійно або

впадати в головну панкреатичну протоку [21]. За літературними даними, в 48,4% випадків дренивання підшлункової залози здійснюється тільки через головну протоку, в 5,8% - тільки через додаткову протоку і в 45,8% – через обидві протоки [22]. Слід зазначити також, що при тотальному ураженні підшлункової залози більш, ніж в 50% випадків деструктивні зміни не зачіпають гачкоподібний відросток, або ці зміни виражені мінімально. У випадках, коли підшлункова залоза розділена на дві частини, кожна з яких має свою окрему протоку, що відкривається в ДПК такий варіант анатомії протокової системи залози носить назву розділеної підшлункової залози або “*pancreas divisum*”. При цьому, невелика вентральна частина органу дрениється в дванадцятипалу кишку через ГПП, а інша - велика дорсальна частина залози, через додаткову протоку.

Останнім часом в літературі з'явилися дані про присутність в структурі ГПП клапанного апарату та протокового мікродепо для секрету [23]. Виявлені просторові характеристики, місця типового розташування, наявність гладких м'язових компонентів, особливості гістологічної структури дали можливість виділити кілька типів дуктальних клапанних структур: стулчасті, кутові, поліпоподібні клапани і м'язовоеластичні подушки. Вони виявлені в усіх відділах протокової системи підшлункової залози, крім вставних протоків. Специфічне розташування гладких м'язових структур і еластичних волокон в клапанах говорить про наявність бар'єрних властивостей при розслабленому стані гладком'язових елементів клапанів (власне клапанна функція), хоча скорочення активних структур клапанів веде до відкриття просвіту протоки, сприяючи руху секрету за градієнтом тиску. Крім того, окремо виділяють три варіанти структурування дуктального клапанного апарату підшлункової залози, що мають характерні морфологічні особливості: функціональний (характерна відсутність патологічних змін в органі), фіброзно-дегенеративний (гіпотрофія клапанів і зменшення кількості останніх в протоковій системі) і фіброзно-гіпертрофічний (гіпертрофія клапанного апарату поряд з істотним зниженням гладком'язових елементів в його складі) [24]. За даними тих же

авторів, відзначена залежність між варіантом структурування дуктального клапанного апарату підшлункової залози і ступенем тяжкості запального процесу в органі. Так, було встановлено, що у пацієнтів з функціональним варіантом структурування запальні зміни протікають у важчій формі, незважаючи на відсутність морфологічних змін як в паренхімі залози, так і в її протоковій системі.

1.2. ФІЗІОЛОГІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.

Як зазначалось вище, ПЗ є залозою зовнішньої й внутрішньої секреції. В основі екзокринної функції є вироблення соку зі значним вмістом травних ферментів, при цьому ацинарні клітини та епітелій міжчасткових проток приймають участь у секреції рідкої частини панкреатичного соку, бікарбонатів і електролітів, а слизові клітини панкреатичних проток виділяють мукозну рідину з рН соку 7,5-8,8. Згідно літературних даних, загальна площа секреторних клітин ПЗ складає 11м², вони можуть продукувати до 30-50 мл панкреатичного соку за годину та до 2000-2500 мл за добу [25]. Можна виділити наступні функції електролітів панкреатичного соку: 1) нейтралізація кислого харчового вмісту у ДПК та утворення лужного середовища для стабілізації і оптимальної дії ферментів; 2) регуляція секреції ферментів; 3) сприянні нормальному бактеріальному травленню у нижніх відділах кишечника. До основних груп **панкреатичних ферментів** відносять: протеази (трипсин; хімотрипсин А,В,С; карбоксипептидаза; амінопептидаза; колагеназа; еластаза; калікреїн); ліпази (ліпаза; фосфоліпаза А,В; холестеринестераза); карбоксигідрази (амілаза; мальтоза; лактаза); нуклеази (РНкази; ДНкази); пептид інгібітор трипсину (підкреслені виділяються в активних формах) [26]. Слід також виділити існуючі механізми захисту ПЗ від власного ферментолізу, а саме: ферменти синтезуються у неактивному стані і зберігаються у клітині ізольовано від цитозолу у зимогенних гранулах; стійкий зв'язок ферментів з інгібіторами, які підтримують їх у неактивному

стані; специфічність дії активних ліпаз тільки до тригліцеридів в емульгованому стані, яких у протоковій системі немає; захист ацинарних клітин протокової системи від рефлюксу жовчі – продукція підшлункового соку (до 2-2,5 л) більша, ніж продукція жовчі (1,0-1,5 л), а тиск у протоках підшлункової залози (до 400-500 мм H₂O); наявність у жовчовивідній системі демпфера – жовчного міхура, який розширюється і депонує жовч при підвищенні тиску у протоках; присутність у панкреатичному секреті інгібітора трипсину; наявність у крові неспецифічних факторів інактивації протеолітичних ферментів (α_2 – макроглобуліну, α_1 – антитрипсину) [27, 28].

Дослідження механізмів регуляції панкреатичної секреції почалося в середині XIX століття, коли був встановлений закономірний зв'язок між кислотністю верхніх відділів травного тракту і рівнем панкреатичної секреції [29]. Дослідження, що були проведені І.П. Павловим у другій половині XIX століття, визначили роль центральної нервової системи в функціонуванні підшлункової залози. Однак і по теперішній час залишаються нерозкритими ключові питання фізіології підшлункової залози і панкреатичної секреції. А саме: детально не вивчені механізми, умови реалізації та функціональні відмінності способів зворотного гальмування екзосекреції органу її ферментами з ДПК як провідного компонента саморегуляції панкреатичної секреції [30]. Дуктальна стадія секреції підшлункової залози і зараз розцінюється як процес нерегульованого пасажу секрету від люмінальних клітинних мембран до просвіту ДПК [31]. Але це суперечить відомим феноменам гідростатики і кінетики секрету залози, що не укладається в фізичні закони гідродинаміки трубчастих структур та дозволяє припустити наявність гіпотетичного ланки регуляції панкреатичної секреції на дуктального рівні [32]. Зрозуміло, що мала вивченість ряду досить актуальних питань клінічної панкреатології в значній мірі уповільнює прогрес деяких прикладних напрямків. Зокрема, методів регуляції і корекції екзосекреції ферментів підшлункової залози, гідростатичного внутрішньопотокового тиску, оптимізації трансдуктального виведення панкреатичного секрету. Дані

аспекти в істотній мірі лімітують обсяг досліджень патогенезу захворювань підшлункової залози.

В теперішній час відомі наступні механізми регуляції панкреатичної секреції, що характеризується такими принципами як: 1) переривчастість секреції – синтез нового секрету у ацинусі починається тільки після виділення попередньої порції; 2) ритмічність секреції панкреоцита – секреторні фази у панкреоциті змінюються в одному ритмі; 3) мозаїчність функцій – у різних ділянках часточки можна зустріти панкреоцити в різних секреторних фазах - певні клітини накопичують ферменти, інші – виводять ферменти з клітин, треті – відновлюють нормальну структуру) [33]. Також слід відмітити залежність процесу продукції секрету ПЗ від наявності білка, який необхідний для побудови ферментів та відновлення структурних власних білків панкреатичних ацинусів. Так відомо, що секреторна діяльність ПЗ супроводжується втратою 20% усього білка панкреоцитів, в тому числі 50% власних білків, при цьому відновлення даних втрат відбувається протягом 5-6 годин. Також встановлено, що 56% амінокислот, які надходять у панкреоцит витрачаються на синтез ферментів, 22% - на відновлення структурних білків ацинусу та 22% становлять вільні (резервні) амінокислоти [34]. Процес регуляції екзокринної функції ПЗ здійснюється за рахунок тісної взаємодії ендокринної та нервової систем. Так під впливом соляної кислоти (HCl) шлункового вмісту, при рН нижче 4,5, клітини слизової оболонки дванадцятипалої та проксимальних відділів порожньої кишки продукують секретин. Даний гормон стимулює виділення панкреатичного соку, який вміщує велику кількість бікарбонатів та електролітів, але бідний на ферменти. Та навпаки, холецистокінін (вироблення якого відбувається клітинами слизової оболонки дванадцятипалої і проксимальних відділів порожньої кишки під впливом жирних кислот), а також певні амінокислотами (триптофаном, фенілаланіном, валіном, метіоніном) та HCl стимулюють вироблення ПЗ соку, який вміщує велику кількість ферментів. Значний вплив на ПЗ здійснюють блукаючі нерви, які при їх подразненні, підвищують

продукцію НСІ та виділення агоністу секретину - вазоактивного інтестинального пептиду. Посилення секреції панкреатичного соку відбувається також в наслідок дії жовчних кислот [35]. До активних речовин, що підвищують екскреторну діяльність ПЗ відносять бомбезин, ацетилхолін, гастрит, морфін, пілокарпін, інсулін, радіоактивні ізотопи, вітамін А, сірчанокисла магnezія, харчові продукти (досить сильними стимуляторами є бульйони, відвари, соки, жири). Навпаки, гальмівну дію на секрецію соку ПЗ мають: соматостатин (продукується D - клітинами острівців Лангенгарса, що розташовані у слизовій шлунка і кишечника), глюкагон (продукується α - клітинами острівців Лангенгарса), а також панкреатичний поліпептид - PP (продукується F - клітинами острівців Лангенгарса), сандостатин, гістамін, атропін [36].

Згідно літературних даних розрізняють наступні фази секреції ПЗ:

1. Міжтравна фаза.
2. Травна фаза (нейро-рефлекторна, шлункова, інтестинальна (кишкова) [37].

Розглядаючи нейро-рефлекторну фазу слід зазначити, що вона регулюється шляхом холінергічного впливу блукаючих нервів на М-холінорецептори панкреатичних ацинусів. Також слід зазначити, що секреція соку ПЗ відбувається під впливом умовних (вигляд і запах їжі) та безумовних (жування, ковтанням) рефлексів. В свою чергу шлункова фаза супроводжується виділенням панкреатичного секрету у відповідь на розтягування вихідного відділу шлунка їжею. Також при цьому спостерігається виділення гастрину, який стимулює продукцію секрету ПЗ з високим вмістом ферментів та низькою концентрацією гідрокарбонатів. В кишкову фазу секреції відбувається виділення S-клітинами слизової оболонки ДПК секретину у відповідь на зниження РН, що стимулює секрецію соку ПЗ збагаченого водою та гідрокарбонатами, які нейтралізують кислий вміст, що необхідно для активації панкреатичних ферментів під впливом ентерокинази. В свою чергу парасимпатична нервова система відіграє важливу роль в

регуляції секреції бікарбонатів за рахунок посилення ефекту секретину. Продукція білкового компоненту соку ПЗ (ферментів) відбувається завдяки вивільненню холецистокініну, основними стимуляторами секреції якого є білки, жири особливо з наявністю жирних кислот з довгим ланцюгом (смажені продукти), що поступають в тонку кишку з шлунка у складі хімусу. Також до стимуляторів секреції холецистокініну відносять гастрин-релізінг пептид [38]. Слід відмітити, що кількість різних ферментів у складі соку залежить від характеру їжі. Тобто при вживанні значної кількості вуглеводів збільшується секреція амілази, білків – протеолітичних ферментів, прийом жирної їжі викликає секрецію соку з вищою ліполітичною активністю [39].

Також значну роль в секреції соку ПЗ відіграють саморегуляторні механізми, що функціонують за принципом негативного зворотного зв'язку. Так відомо, що евакуація соку ПЗ з ДПК викликає гіперсекрецію, та навпаки - зворотне введення соку в кишку гальмує цю секрецію. Відповідно введення в кишку гідрокарбонатів знижує об'єм секреції, концентрацію і виділення гідрокарбонатів у складі соку, а введення панкреатичного соку в ДПК гальмує секрецію залозою ферментів [40].

Зупиняючись на ритмі секреції соку ПЗ слід зазначити, що він значною мірою залежить від характеру харчування. Так їжа, яка вміщує велику кількість білків та вуглеводів збільшує секрецію панкреатичного соку в перші дві години з максимумом під час другої години після їжі, причому цей процес триває від 4 - 5 годин (білкова їжа) до 9 - 10 годин (хліб); при вживанні жирної їжі (включно молоко) секреція триває близько 5 годин (максимум протягом третьої години). Переважання жирної їжі у раціоні харчування призводить до подовження фази інтенсивного синтезу, в результаті чого відбувається гальмування відновлення структурних білків клітини. В літературі зустрічаються відомості про дослідження у тварин, а саме розвиток у них ГП при переважанні в раціоні жирної їжі. Слід зазначити, що тривале вживання великої кількості вуглеводів також приводить до дистрофічних змін в панкреатитах внаслідок дефіциту білка. Ще однією причиною пригнічення

синтезу білка у панкреатичних ацинусах є ішемія. Для секреторної діяльності ПЗ в період голодування є характерним розтягнення циклу секреції з виділенням панкреатичного соку маленькими порціями, при цьому через 4-7 діб від початку голоду в тканині ПЗ можна спостерігати осередки дегенерації [41].

Ендокринна функція підшлункової залози пов'язана з діяльністю острівців Лангерганса, клітини яких виділяють в кров інсулін, глюкагон, соматостатин, панкреатичний поліпептид [42]. Виділяють п'ять типів ендокринних клітин підшлункової залози. β - клітини найбільш численні в острівцях Лангерганса, вони секретують інсулін і локалізуються в центральній частині острівців. Інші ендокринні клітини розташовані по периферії острівців навколо β -клітин: α -клітини, що секретують глюкагон; D-клітини, що секретують соматостатин; D1-клітини секретують вазоінтестинальний поліпептид; F-клітини (PP), які продукують панкреатичний поліпептид [43]. Співвідношення α -, D-, D1- та F-клітин, розташованих по периферії, відрізняється в різних ацинусах. У головці залози більше зустрічається F-клітини, тоді як в хвості залози міститься більше α -клітин [44].

Таким чином, складне топографо-анатомічне положення органу, його близькість до життєвоважливих структур, а також впровадження в хірургічну практику нових оперативних технологій вимагає від хірургів повноцінних знань клінічної анатомії підшлункової залози. Велика кількість кровоносних судин безсумнівно свідчать про високу функціональну активність цього органу, що є непрямим доказом високого ступеня значущості органу в забезпеченні життєдіяльності організму. Анатомія підшлункової залози дозволяє говорити про можливість видалення частини органу без виражених функціональних порушень для організму в цілому. Тісний контакт підшлункової залози з великими артеріями і венами, а також сусідніми органами обумовлює великі технічні труднощі при виконанні оперативних втручань на самій залозі, що вимагає подальшого вивчення анатомії цього

органу як в нормі, так і при різних захворюваннях органів черевної порожнини з метою розширення можливостей хірургічного лікування.

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Leung PS. Overview of the pancreas. *Adv Exp Med Biol.* 2010;690:3-12. doi: 10.1007/978-90-481-9060-7_1. PMID: 20700834.
2. Ledneva A.V. Optimizatsiya kompleksnogo khirurgicheskogo lecheniya pankreonekroza v Udmurtskoy Respublike [Optimization of complex surgical treatment of pancreatic necrosis in the Udmurt republic]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm'; 2012. 22 (in Russian)
3. Murakami G, Hirata K, Takamuro T, Mukaiya M, Hata F, Kitagawa S. Vascular anatomy of the pancreaticoduodenal region: A review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6(1):55-68. doi: 10.1007/s005340050084. PMID: 10436238.
4. Simeone DM, Pandol SJ. The pancreas: biology, diseases, and therapy. *Gastroenterology.* 2013 Jun;144(6):1163-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.03.009. PMID: 23622124; PMCID: PMC4919811.
5. Kimura W. [Anatomy of the head of the pancreas and various limited resection procedures for intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 2003 Jun;104(6):460-70. Japanese. PMID: 12854493.
6. Kimura W. Surgical anatomy of the pancreas for limited resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7(5):473-9. doi: 10.1007/s005340070017. PMID: 11180873.
7. B.H.Bezrodnyy, V.M.Korotkyy, I.V.Kolosovych, R.A.Sydorenko *Khirurgichne likuvannya zakhvoryuvan' pidshlunkovoyi zalozy.- Kyiv: Vydavnytstvo, 2011.- 252 s.*
<https://nmuofficial.com/files/kaf3/vydavnytstvo/hirurg.pdf>
8. Yamaguchi H, Wakiguchi S, Murakami G, Hata F, Hirata K, Shimada K, Kitamura S. Blood supply to the duodenal papilla and the communicating artery between the anterior and posterior pancreaticoduodenal arterial arcades. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2001;8(3):238-44. doi: 10.1007/s005340170023. PMID: 11455486.

9. Tsutsumi M, Arakawa T, Terashima T, Aizawa Y, Kageyama I, Kumaki K, Miki A. Morphological analysis of the branches of the dorsal pancreatic artery and their clinical significance. *Clin Anat.* 2014 May;27(4):645-52. doi: 10.1002/ca.22331.
10. Simeone DM, Pandol SJ. The pancreas: biology, diseases, and therapy. *Gastroenterology.* 2013 Jun;144(6):1163-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.03.009.
11. Adam U, Makowiec F, Riediger H, Schareck WD, Benz S, Hopt UT. Risk factors for complications after pancreatic head resection. *Am J Surg.* 2004 Feb;187(2):201-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2003.11.004.
12. Zamboni G, Hirabayashi K, Castelli P, Lennon AM. Precancerous lesions of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Apr;27(2):299-322. doi: 10.1016/j.bpg.2013.04.001. PMID: 23809247.
13. Самотруева Марина Александровна, Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Тюренков И.Н. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // Иммунология. 2017. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neyroimmunoendokrinologiya-sovremennyye-predstavleniya-o-molekulyarnyh-mehanizmah> (дата обращения: 03.11.2021).
14. Gao WT, Xi CH, Tu M, Dai XL, Guo F, Chen JM, Wei JS, Lu ZP, Wu JL, Jiang KR, Miao Y. [Laparoscopic pancreaticoduodenectomy with a novel artery first and uncinate process first approach through Treitz ligament]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2017 May 1;55(5):359-363. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.05.010. PMID: 28464576.
15. Lyashchenko S.N., Lyashchenko S.N. Lifetime anatomy and topography of the retroperitoneal spaces fascias // I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. - 2011. - Vol. 19. - N. 1. - P. 14-19. doi: 10.17816/PAVLOVJ2011114-19
16. Chen N, Unnikrishnan I R, Anjana RM, Mohan V, Pitchumoni CS. The complex exocrine-endocrine relationship and secondary diabetes in exocrine pancreatic disorders. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Nov-Dec;45(10):850-61. doi: 10.1097/MCG.0b013e31822a2ae5.

17. Avisse C, Flament JB, Delattre JF. Ampulla of Vater. Anatomic, embryologic, and surgical aspects. *Surg Clin North Am.* 2000 Feb;80(1):201-12. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70402-3. PMID: 10685149.
18. Androulakis J, Colborn GL, Skandalakis PN, Skandalakis LJ, Skandalakis JE. Embryologic and anatomic basis of duodenal surgery. *Surg Clin North Am.* 2000 Feb;80(1):171-99. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70401-1. PMID: 10685148.
19. Rhodes CJ, White MF, Leahy JL, Kahn SE. Direct autocrine action of insulin on β -cells: does it make physiological sense? *Diabetes.* 2013 Jul;62(7):2157-63. doi: 10.2337/db13-0246.
20. Tieftrunk E, Demir IE, Schorn S, Sargut M, Scheufele F, Calavrezos L, Schirren R, Friess H, Ceyhan GO. Pancreatic stump closure techniques and pancreatic fistula formation after distal pancreatectomy: Meta-analysis and single-center experience. *PLoS One.* 2018 Jun 13;13(6):e0197553. doi: 10.1371/journal.pone.0197553.
21. Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K, Pękala PA, Walocha JA, Tomaszewski KA. Development of the human pancreas and its vasculature - An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Ann Anat.* 2019 Jan;221:115-124. doi: 10.1016/j.aanat.2018.09.008. Epub 2018 Oct 6. PMID: 30300687.
22. Horiguchi S, Kamisawa T. Major duodenal papilla and its normal anatomy. *Dig Surg.* 2010;27(2):90-3. doi: 10.1159/000288841. Epub 2010 Jun 10. PMID: 20551649.
23. Steger U, Range P, Mayer F, Waschke J, Timm S, Schlegel N. Pancreatic duct anatomy in the corpus area: implications for closure and anastomotic technique in pancreas surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Mar;395(3):201-6. doi: 10.1007/s00423-009-0526-4. Epub 2009 Jul 2. PMID: 19572145.
24. Haraldsson E, Lundell L, Swahn F, Enochsson L, Löhr JM, Arnelo U; Scandinavian Association for Digestive Endoscopy (SADE) Study Group of Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreaticography. Endoscopic classification of the papilla of Vater. Results of an inter- and intraobserver agreement study. *United*

- European Gastroenterol J. 2017 Jun;5(4):504-510. doi: 10.1177/2050640616674837. Epub 2016 Oct 17. PMID: 28588881; PMCID: PMC5446150.
25. Worning H. Den eksterne pancreassekretion; fysiologi og undersøgelsesmetoder [Secretion of the exocrine pancreas; physiology and methods of study]. Ugeskr Laeger. 1964 Aug 13;126:1133-40. Danish. PMID: 14178571.
 26. Morisset J. Seventy years of pancreatic physiology: take a look back. Pancreas. 2014 Nov;43(8):1172-84. doi: 10.1097/MPA.0000000000000226.
 27. Gomez-Auli A, Hillebrand LE, Christen D, Günther SC, Biniossek ML, Peters C, Schilling O, Reinheckel T. The secreted inhibitor of invasive cell growth CREG1 is negatively regulated by cathepsin proteases. Cell Mol Life Sci. 2021 Jan;78(2):733-755. doi: 10.1007/s00018-020-03528-5. Epub 2020 May 8. PMID: 32385587; PMCID: PMC7873128.
 28. Weiss FU, Halangk W, Lerch MM. New advances in pancreatic cell physiology and pathophysiology. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008;22(1):3-15. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.017. PMID: 18206809.
 29. Pandiri AR. Overview of exocrine pancreatic pathobiology. Toxicol Pathol. 2014 Jan;42(1):207-16. doi: 10.1177/0192623313509907. Epub 2013 Nov 3. PMID: 24190915; PMCID: PMC4360889.
 30. Mussa BM, Sood S, Verberne AJ. Implication of neurohormonal-coupled mechanisms of gastric emptying and pancreatic secretory function in diabetic gastroparesis. World J Gastroenterol. 2018 Sep 14;24(34):3821-3833. doi: 10.3748/wjg.v24.i34.3821. PMID: 30228777; PMCID: PMC6141338.
 31. Browning KN, Verheijden S, Boeckxstaens GE. The Vagus Nerve in Appetite Regulation, Mood, and Intestinal Inflammation. Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):730-744. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.046. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27988382; PMCID: PMC5337130.
 32. Klein ES, Grateron H, Rudick J, Dreiling DA. Pancreatic intraductal pressure: I. A consideration of regulatory factors. Am J Gastroenterol. 1983 Aug;78(8):507-9. PMID: 6881116.

33. Stanger BZ, Hebrok M. Control of cell identity in pancreas development and regeneration. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1170-9. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.074.
34. Stanger BZ, Hebrok M. Control of cell identity in pancreas development and regeneration. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1170-9. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.074.
35. Navarro S. Breve historia de la anatomía y fisiología de una recóndita y enigmática glándula llamada páncreas [A brief history of the anatomy and physiology of a mysterious and hidden gland called the pancreas]. *Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;37(9):527-34. Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.06.007.
36. Czako L, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Wittmann T, Otsuki M. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatology*. 2009;9(4):351-9. doi: 10.1159/000181169. Epub 2009 May 18. PMID: 19454837.
37. Chang TM, Chey WY. Neurohormonal control of exocrine pancreas. *Curr Opin Gastroenterol*. 2001 Sep;17(5):416-25. doi: 10.1097/00001574-200109000-00003.
38. Singer MV, Niebergall-Roth E. Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: role of enteropancreatic reflexes and cholecystokinin. *Cell Biol Int*. 2009 Jan;33(1):1-9. doi: 10.1016/j.cellbi.2008.09.008.
39. Pezzilli R. Exocrine pancreas involvement in celiac disease: a review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2014;8(3):167-72. doi: 10.2174/1872213x08666141122210738.
40. Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Z Jr. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians. *Pancreas*. 2015 Nov;44(8):1211-33. doi: 10.1097/MPA.0000000000000421. PMID: 26465950.
41. Weiss FU, Halangk W, Lerch MM. New advances in pancreatic cell physiology and pathophysiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):3-15. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.017. PMID: 18206809.

42. Arakaki RF. Ethnic differences and β -cell changes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3595-7. doi: 10.1210/jc.2013-2935. PMID: 24014815.
43. Gorelick FS. Pancreas cell physiology and pancreatitis cell biology. Summary of a symposium held at the joint meeting of the EPC and the IAP, Heidelberg 2002. *Pancreatology.* 2003;3(3):207-8. doi: 10.1159/000070730. PMID: 12771516.
44. Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. *Korean J Intern Med.* 2021 Jan;36(1):15-24. doi: 10.3904/kjim.2020.505. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33147904; PMCID: PMC7820652.

РОЗДІЛ 2. ТЕРМІНОЛОГІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЕТІОЛОГІЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ при перекладі на латинську мову “*pancreatitis*”, від давньогрецького “*πάγκρεας*” — “підшлункова залоза” та “*itis*” — “запалення”. В сучасній літературі зустрічається багато різних визначень терміну “гострий панкреатит”. Так в країнах пострадянського простору розповсюджене визначення гострого панкреатиту, як гострого асептичного запалення ПЗ, в основі якого лежать процеси аутоферментативного некробіозу, некрозу та ендогенного інфікування із залученням до процесу оточуючих тканин заочеревинного простору, черевної порожнини та комплексу органів з внутрішньочеревною локалізацією [1]. В літературі західних країн часто зустрічається визначення гострого панкреатиту, як запального стану ПЗ, що найчастіше викликаний жовчними каменями або надмірним вживанням алкоголю. За визначенням провідних хірургів панкреатологів з 15 країн світу в 1992 р на Міжнародному симпозіумі в м. Атланті (США) гострий панкреатит – гострий запальний процес у ПЗ за участю тканин, що її оточують, та віддалених органів і систем, що зумовлює підвищення активності панкреатичних ферментів в крові та/або у сечі та може погіршити функцію інших органів або систем [2].

2.1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ.

Слід зазначити, що ГП складає 5-10% ургентної патології органів черевної порожнини, посідає третє (25%) місце поступаючись по частоті виникнення гострому холециститу (28%) та гострому апендициту (26%). Хворіють частіше пацієнти віком від 25 до 65 років, але потрібно зазначити, що у всьому світі існують відмінності у захворюваності на ГП. Регіони з високим рівнем захворюваності (тобто регіони із захворюваністю більше 34 випадків на 100 000 населення загалом на рік) - це регіони Північної Америки та Західного узбережжя Тихого океану (за визначенням ВООЗ). Європа в

цілому є регіоном з низькою захворюваністю (29 випадків на 100 000 загального населення на рік), хоча відомо, що захворюваність на ГП варіюється по всьому континенту, причому Північна та Східна Європа страждає найбільше. Так згідно епідеміологічних досліджень (дані базуються на дослідженні, що проводилось в 17 країнах Європи), частота захворюваності в різних країнах коливається від 4,6 до 100 на 100 000 населення [3]. Захворюваність зазвичай є найвищою у Східній чи Північній Європі, хоча зареєстровані показники часто змінюються відповідно до критеріїв встановлення випадків. З різних досліджень, які повідомляли про тенденції захворюваності, усі показують відсоткове зростання з плином часу (загальне середнє збільшення на 3,4% річних; діапазон від 0,4% до 73%). Найвищі співвідношення жовчнокам'яної та алкогольної етіології були виявлені в Південній Європі (Греція, Туреччина, Італія та Хорватія), а найнижчі - переважно у Східній Європі (Латвія, Фінляндія, Румунія, Угорщина, Росія та Литва) [4].

В країнах пострадянського простору, на жаль, також спостерігається неухильне зростання захворюваності на ГП, як серед дорослого, так і дитячого населення: до 25 випадків на 100 000 населення у дорослих, до 50 випадків - у дітей. При цьому, згідно літературних даних поширеність алкогольного панкреатиту збільшилася на 35%, середній вік пацієнтів, яким встановлюють діагноз знизився на 11 років та частка захворюваності жінок серед хворих зросла на 30% (на даний час відсутня статистично значуща різниця між чоловіками та жінками, але у віці до 40 років чоловіки страждають панкреатитом в 2 рази частіше). [5].

2.2. ЕТІОЛОГІЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ.

Гострий панкреатит – це поліетіологічне захворювання, що нараховує понад 140 різних етіологічних факторів, однак причину виникнення даного захворювання вдається чітко визначити лише у 75-80% хворих [6]. Найбільш часті з них наведені в таблицях 2.1, 2.2 [7].

Етіологічні чинники гострого панкреатиту

Етіологічний чинник	Характеристика
I . Патологія біліарного тракту	▪ Холедохолітіаз ▪ Папіліт, парапапілярний дивертикул або стеноз великого дуоденального сосочка ▪ Вроджені аномалії жовчовивідних шляхів ▪ Новоутворення жовчних шляхів або великого дуоденального сосочка.
II. Токсичні стани	▪ Алкоголь ▪ Фосфорорганічні речовини ▪ Солі тетраборної кислоти ▪ Отрута скорпіона (Тринідад)
III. Травма	▪ Абдомінальна ▪ Післяопераційна в т.ч. після ендобіліарних (ЕРПХГ, ПСТ) втручань. ▪ Трансплантація органів
IV . Захворювання шлункового-кишкового тракту	▪ Пенетруюча виразка ДПК ▪ Пухлини ПЗ ▪ Дуоденальна непрохідність
V. Порушення метаболізму	▪ Гіперліпідемія ▪ Цукровий діабет ▪ Гіперкальціємія (гіперпаратиреоз) ▪ Уремія
VI. Інфекційний	▪ Вірусний (епідпаротит, Епштейн-Барр, цитомегаловірус, Коксакі, аденовіруси). ▪ Гельмінти (аскариди, трематоди) ▪ Бактеріальна інфекція (хелікобактеріоз, сальмонельоз) ▪ Мікоплазма
VII. Медикаментозний	▪ Таблиця 3.2
VIII. Ідіопатичний	—
IX. Судинний	▪ Серцево-судинний шок (кардіохірургія) ▪ Васкуліти, інші синдроми імунного артеріту ▪ Колагенози ▪ Атеросклероз ▪ Гіпотермія ▪ Злоякісні гіпертензії

Ліки, з якими пов'язують розвиток гострого панкреатиту***Встановлена залежність***

Аміносаліцилати (сульфосалазин, месаламін) L-аспарагіназа (протипухлинний) Азатіоприн (імунодепресант) Діданозин (антиретровірусний) Естрогени Фуросемід	Пентамідин (антипротозойний) Сульфонаміди (гіпоглікемізуючий) Тетрацикліни Тіазиди Вальпроєва кислота (протисудомний) Алкалоїди (на основі барвінку рожевого) 6-Меткаптопурин (антиметаболічний)
--	---

Можуть викликати

Хлорталідон (діуретик) Етакринова кислота Циклоспорини ФК-506 (протипсоріатичний препарат)	HMG-CoA інгібітори редуктази (гіполіпідемічний) Метронідазол Ріфампіцин Стероїди
--	--

Імовірно викликають

Ацетаміфен (парацетамол) Аміодарон Атенолол Карбамазепін (протисудомний) Хлорпромазин (антипсихотичний) Холестирамін (антисклеротичний)	Цисплатин Водорозчинні контрастні речовини Даназол (андроген) Диазоксид (гіпотензивний) Дифеноксилат (антидіарейний) Ерготамін (α -адреноблокатор)
--	---

Провідними факторами в виникненні ГП визнані жовчнокам'яна хвороба і патологія жовчовивідної системи (новоутворення або рубцевий стеноз великого дуоденального сосочка, внутрішньопротокові або паренхіматозні неоплазії) в 21 - 58% випадках, зловживання алкоголем в 17 - 65% спостереженнях та травма підшлункової залози в 2-4% випадків [8,9]. До інших етіологічних факторів (6-8% випадків) відносять метаболічний синдром з надлишковим харчовим навантаження, медикаментозну стимуляцію травної секреції, гострі і хронічні порушення мікроциркуляції в ПЗ з розвитком

ішемічного ГП, гострі інтоксикації, деякі інфекційні захворювання (черевний тиф, епідемічний паротит, вірусний гепатит та ін.), вживання лікарських препаратів (гіпотіазид, меркаптопурин, стероїдні гормони та ін.), алергічні фактори (лаки, фарби та ін.), дисгормональні процеси при вагітності та менопаузі, захворювання органів, що розташовані поряд (гастроудоденіт, виразкова хвороба шлунка та ДПК, пухлини гепатопанкреатодуоденальної ділянки та ін.) [10].

Згідно літературних даних, у 30-60% пацієнтів причиною розвитку ГП є жовчнокам'яна хвороба [11]. Причиною захворювання в таких випадках є порушення відтоку секрету ПЗ на рівні злиття загальної жовчної і ГПП або дистальніше, що може бути пов'язано з холедохолітіазом та іншими патологічними процесами, які призводять до повної або часткової блокади відтоку жовчі і панкреатичного соку (стенозуючий папіліт, парапапілярні дивертикули ДПК, вроджені аномалії і новоутворення жовчних шляхів, пухлини ПЗ, дуоденальна непрохідність). За таких умов виникає внутрішньопотокова гіпертензія та рефлюкс жовчі або дуоденального вмісту у протокову систему ПЗ з наступною внутрішньопотоковою активацією ферментів [12].

Зупиняючись на дії алкоголю, як одного з найбільш розповсюджених етіологічних чинників виникнення гострого панкреатиту на території країн пострадянського простору (до 30-35% випадків) [13], слід виділити наступні механізми [14]:

- під час вживання алкоголю відбувається стимуляція секреції панкреатичного секрету, а також можливе виникнення спазму ВДС та набряку слизової оболонки шлунка, ДПК, що призводить до їх атонії, обумовлюючи функціональний (симптоматичний) дуоденостаз, та спричиняє підвищенню тиску в протоковій системі ПЗ;
- зловживання алкоголем порушує баланс між трипсином і його інгібітором у складі панкреатичного, що призводить до активації протеолітичних ферментів у самій ПЗ;

- етанол та його метаболіти (ацетат альдегіду, масляного альдегіду, діетиламіну, ізовалеріанового альдегіду, ацетону та інших, загалом більш ніж 38 хімічних сполук) мають пряму токсичну дію на панкреоцити;
- високий рівень алкоголю в крові веде до ушкодження плазматичних мембран, за рахунок порушення транспорту рідини, та зростанню у міжклітинному просторі кальцію, що суттєво порушує метаболічні процеси в ациноцитах і може призвести до їх руйнування;
- алкоголь сприяє проникненню активованих ферментів ПЗ з протокової системи у паренхіму, що веде до ферментолізу тканини та виникнення запальної реакції з вивільненням медіаторів запалення [15].

Звертаючи увагу на метаболічні чинники, слід окремо виділити гіперліпідемію та гіперкальціємію, як можливі етіологічні фактори ГП. Так, з гіперліпідемією зв'язані найбільш тяжкі напади некротичного панкреатиту [16]. Явище гіперліпідемії часто вторинне, як результат надмірного споживання алкоголю, проявляється в основному у формі гіпергліцеридемії та гіперхіломікронемії. Первинна форма захворювання внаслідок збільшення вмісту хіломікрон впливає на реологічні властивості крові, що викликають ішемію, некроз та розвиток ГП [17].

Згідно літературних даних частота розвитку ГП, де етіологічним чинником виступає травма, складає 2-4% [18]. Останнім часом широкого застосування набули ендоскопічні маніпуляції та операції на ВДС, що призвело до збільшення частоти виникнення ГП у даної категорії пацієнтів (1-10% випадків) [19]. Розвиток ГП в даному випадку пов'язують з протоковою гіпертензією, а саме з виникненням місцевого набряку, порушенням мікроциркуляції та метаболізму з подальшим виникненням некрозу частини панкреоцитів, що веде до активації ферментів і ферментолізу залози [20].

Розглядаючи такі захворювання як первинний та вторинний гіперпаратиреоїдизм, що можуть бути причинами виникнення ГП, слід відмітити, що в основі даної патології лежить порушення обміну кальцію, однак механізм виникнення ГП в цих випадках до кінця не з'ясований. Так

відомо, що кальцій є внутрішньоклітинним вторинним стимулятором синтезу і секреції панкреатичних ферментів та пептидів (останні також посилюють секрецію соку ПЗ) [21]. Однак, згідно інших даних, при тяжких формах ГП спостерігається гіпокальціємія [22].

Також виділяють екзогенні та ендогенні фактори ризику виникнення ГП. Так до екзогенних факторів ризику відносять зловживання алкогольними напоями, жирною та смаженою їжею, куріння тютюну, стресові фактори, дія токсинів, до ендогенних – недостатність α_1 -антитрипсину, мутація гену катіонного трипсиногену, тип спадковості, зниження концентрації літостатину (пов'язують з дією алкоголю), аутоімунні та гормональні зміни, гіперацидні стани, захворювання гепатодуоденальної зони [23].

Слід зазначити, що, згідно літературних даних, відзначається певна сезонність захворюваності: найбільше надходження хворих в зимові місяці і значне зниження захворюваності, особливо деструктивними формами в літній період, що пов'язують зі змінами характеру харчування - збільшення влітку вживання свіжих овочів, фруктів і зменшенням в раціоні м'ясної і жирної їжі, зменшення вживання алкоголю [24]. Однак, дані твердження суперечливі, потребують подальшого вивчення та уточнення [25].

Таким чином, враховуючи поліетіологічність гострого панкреатиту, можна припустити, що не завжди фактор, що є індуктором захворювання, є прогностично значущим та потребує додаткових умов для ініціації захворювання.

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Затевахин, И. И. Абдоминальная хирургия: Национальное руководство: краткое издание / под ред. И. И. Затевахиной, А. И. Кириенко, В. А. Кубышкина - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 912 с. - ISBN 978-5-9704-3630-1. - Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436301.html>
2. Souza GD, Souza LR, Cuenca RM, Jerônimo BS, Souza GM, Vilela VM. UNDERSTANDING THE INTERNATIONAL CONSENSUS FOR ACUTE

- PANCREATITIS: CLASSIFICATION OF ATLANTA 2012. *Arq Bras Cir Dig.* 2016 Jul-Sep;29(3):206-210. doi: 10.1590/0102-6720201600030018.
3. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology.* 2017 Mar-Apr;17(2):155-165. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.005. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28159463.
 4. Pandol SJ, Forsmark CE, Hart PA; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Acceleration of our understanding of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2016 Sep-Oct;16(5):692-3. doi: 10.1016/j.pan.2016.08.002. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27542963; PMCID: PMC5480206.
 5. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Mar;16(3):175-184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5. PMID: 30482911; PMCID: PMC6597260.
 6. Evaluation and management of acute pancreatitis Ahmed T Chatila, Mohammad Bilal, Praveen Guturu *World J Clin Cases.* 2019 May 6; 7(9): 1006–1020. Published online 2019 May 6. doi: 10.12998/wjcc.v7.i9.1006 PMCID: PMC6511926.
 7. Б.Г.Безродний, В.М.Короткий, І.В.Колосович, Р.А.Сидоренко Хірургічне лікування захворювань підшлункової залози.- Київ: Видавництво, 2011.- 252 с. <https://nmuofficial.com/files/kaf3/vydavnytstvo/hirurg.pdf>
 8. Alekseev SA, Antiperovich OF, Alekseev DS, Alekseev VS. Морфоструктурные нарушения внутренних органов, обуславливающие развитие полиорганной недостаточности при остром некротизирующий панкреатите. *НВВБ [Интернет].* 30 ноябрь 2018 г. [цитируется по 3 ноябрь 2021 г.];3(11-03):123-6. доступно на:
<https://www.scilook.eu/index.php/slif/article/view/slif11-03-029>
 9. Thirty-Day Readmission Among Patients with Alcoholic Acute Pancreatitis. Argueta PP, Salazar M, Vohra I, Corral JE, Lukens FJ, Vargo JJ, Chahal P, Simons-Linares CR. *Dig Dis Sci.* 2021 Jan 19. doi: 10.1007/s10620-020-06765-7.

10. Douros A. Drug-induced acute pancreatitis: Results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases / A. Douros, E. Fronder, F. Andersohn et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol.38, №7. – P.825 –834.; Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Research*. 2017; 10(3): 153-158. doi: 10.14740/gr858w
11. Pulkkinen J, Kastarinen H, Kiviniemi V, Jyrkkä J, Juvonen P, Rätty S, Paajanen H. Statin use in patients with acute pancreatitis and symptomatic gallstone disease. *Pancreas*. 2014 May;43(4):638-41. doi: 10.1097/MPA.0000000000000068. PMID: 24632548.
12. Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil, 2018 [Costos atribuibles a la obesidad, la hipertensión y la diabetes en el Sistema Único de Salud de Brasil, 2018]. Nilson EAF, Andrade RDCS, de Brito DA, de Oliveira ML. *Rev Panam Salud Publica*. 2020 Apr 10;44:e32. doi: 10.26633/RPSP.2020.32. eCollection 2020.
13. Ethanol feeding accelerates pancreatitis progression in CPA1 N256K mutant mice. Orekhova A, Geisz A, Sahin-Tóth M. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020 Apr 1;318(4):G694-G704. doi: 10.1152/ajpgi.00007.2020. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32116022
14. The Combination of Alcohol and Cigarette Smoke Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Cell Death in Pancreatic Acinar Cells. Lugea A, Gerloff A, Su HY, Xu Z, Go A, Hu C, French SW, Wilson JS, Apte MV, Waldron RT, Pandol SJ. *Gastroenterology*. 2017 Dec;153(6):1674-1686. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.036. Epub 2017 Aug 25.
15. Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, Brand RE, Banks PA, Lewis MD, Disario JA, Gardner TB, Gelrud A, Amann ST, Baillie J, Money ME, O'Connell M, Whitcomb DC, Sherman S; North American Pancreatitis Study Group. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011

Mar;9(3):266-73; quiz e27. doi: 10.1016/j.cgh.2010.10.015. Epub 2010 Oct 26. PMID: 21029787; PMCID: PMC3043170.

16. Sabo A, Goussous N, Sardana N, Patel S, Cunningham SC. Necrotizing pancreatitis: a review of multidisciplinary management. *JOP*. 2015; 16(2): 125-135 DOI: 10.6092/1590-8577/2947.

17. Metabolic syndrome components and acute pancreatitis: a case-control study in China. Shen Z, Wang X, Zhen Z, Wang Y, Sun P. *BMC Gastroenterol*. 2021 Jan 6;21(1):17. doi: 10.1186/s12876-020-01579-3.

18. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. Zheng Y, Zhou Z, Li H, Li J, Li A, Ma B, Zhang T, Liao Q, Ye Y, Zhang Z, Yang Y, Wang Z, Zhang Z, Yang J, Li F. *Pancreas*. 2015 Apr;44(3):409-14. doi:10.1097/MPA.0000000000000273.

19. Gallstone pancreatitis: general clinical approach and the role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Kundumadam S, Fogel EL, Gromski MA. *Korean J Intern Med*. 2021 Jan;36(1):25-31. doi: 10.3904/kjim.2020.537. Epub 2021 Jan 1.

20. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for the Management of Common Bile Duct Stones and Gallstone Pancreatitis. Easler JJ, Sherman S. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Oct;25(4):657-75. doi: 10.1016/j.giec.2015.06.005. PMID: 26431596

21. Pancreatitis and hyperparathyroidism: Still a rare association! Thareja S, Manrai M, Shukla R, Kumar Sood A, Jha A, Tyagi AK, Upreti V, Gahlot GPS, Maggo S. *Med J Armed Forces India*. 2019 Oct;75(4):444-449. doi: 10.1016/j.mjafi.2018.11.004. Epub 2019 Jan 11.

22. Hypocalcemia in acute pancreatitis revisited. Armin Ahmed, Afzal Azim, Mohan Gurjar, and Arvind Kumar Baronía. *Indian J Crit Care Med*. 2016 Mar; 20(3): 173–177. doi: 10.4103/0972-5229.178182

23. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, et al. Risk of recurrent pancreatitis and prognosis to chronic pancreatitis after a

first episode of acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(5):738–46.
pmid:26772149 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.040

24. Подолужный В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении. Fundamental and clinical medicin. 2017. Vol. 2, № 4. doi 10.23946/2500-0764-2017-2-4-62-71

25. Acute Pancreatitis: Impact of Alcohol Consumption and Seasonal Factors Sara Bertilsson, Anders Håkansson, Evangelos Kalaitzakis Alcohol and Alcoholism, Volume 52, Issue 3, May 2017, Pages 383–389, <https://doi.org/10.1093/alcalc/agx005>

РОЗДІЛ 3. ПАТОГЕНЕЗ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Патогенез ГП складний та до кінця не вивчений. В світовій літературі зустрічаються наступні теорії виникнення та розвитку ГП [1]: каналікулярна, судинна, нервово-рефлекторна, травматична, інфекційно-алергічна, вірусна, метаболічна. Згідно цих теорій у кожному конкретному випадку виникають певні механізми захворювання, що в основному визначаються етіологічним чинником, однак частіше за все – це судинні та нервово-рефлекторні реакції. Можна сказати, що ГП завжди супроводжується включенням нервово-рефлекторних реакцій та циркуляторних порушень, дещо рідше ГП розвивається в результаті панкреатичного рефлюксу та гіпертензії, ще більш рідко захворювання починається внаслідок алергічних реакцій або інфекційного фактору. У хворого можуть одночасно включатися кілька механізмів захворювання.

Недолік цих теорій полягає в ототожненні етіології та патогенезу панкреатиту, визнання первинності порушення функції, а не структури, а також в тому, що вони побудовані на основі визначення провідної ролі певного фактору, що викликає ушкодження.

В даний час загальновизнана, так звана, ферментна теорія патогенезу ГП, згідно з якою всі морфологічні, функціональні та клінічні прояви хвороби пояснюються патологічним місцевим та загальним впливом ферментів ПЗ (основу патогенезу ГП складають процеси місцевої і системної дії панкреатичних ферментів та цитокінів різного генезу). Загалом патофізіологічні процеси, що можуть виникати під впливом ферментів ПЗ, досить різноманітні, основні зміни наведено у таблиці 3.1 [2]. Комбінація декількох пускових чинників в рамках поліетіологічності ГП служить основним моментом внутрішньоацинарної активації протеолітичних ферментів і аутокаталітичного перетравлення ПЗ. Клінічна концепція патогенезу ГП ґрунтується на наступних положеннях: 1) провідна патобіохімічна роль в розвитку захворювання належить ліполітичній та

протеолітичній системі ферментів підшлункової залози, калікреїн-кініновій, плазміновій, тромбіновій, а також симпато-адреналовій системам; 2) панкреатогенна токсемія супроводжується глибокими порушеннями центральної та периферичної гемодинаміки; 3) осередки панкреонекробіоза і запальна демаркаційна реакція первинно асептичні.

Таблиця 3.1

Патофізіологічні зміни в організмі, що можуть виникати під впливом гіперферментемії

Вид ферментів	Патофізіологічний ефект
Трипсин, хімотрипсин	▪ Вивільнення поліпептидних гормонів (білків калікреїн-кінінової системи); ▪ Вазодилатаційний ефект, підвищення проникності судинної стінки; ▪ Крововиливи в навколишні тканини, коагулопатія, анемія; ▪ Розвиток коагуляційного некрозу, ураження нирок, виникнення шоку
Еластаза	▪ Ураження еластичних волокон судин (переважно вен) та міждолькових перетинків (виникнення кровотечі)
Ліпаза	▪ Розщеплення тригліцеридів з розвитком місцевого ацидозу та жирового некрозу; ▪ Гіпокальціємія за рахунок підвищеного відкладання Са в некротизованих тканинах
Фосфоліпаза А	▪ Деструкція мембран та підвищена проникність судинної стінки; ▪ Виникнення респіраторного дистрес-синдрому, шокової легені

Слід окремо виділити фактори, які спричиняють та попереджують розвиток ГП. Факторами захисту ПЗ від власного ферментолізу є [3]:

- ферменти синтезуються у неактивному стані і зберігаються у клітині ізольовано від цитозолу у зимогенних гранулах;
- стійкий зв'язок ферментів з інгібіторами, які підтримують їх у неактивному стані; специфічність дії активних ліпаз тільки до тригліцеридів в емульгованому стані, яких у протоковій системі немає;
- захист ацинарних клітин протокової системи від рефлюксу жовчі – продукція підшлункового соку (до 2-2,5 л) більша, ніж продукція жовчі (1,0-1,5 л), а тиск у протоках ПЗ (до 400-500 мм вод. ст.);
- наявність у жовчовивідній системі демпфера – жовчного міхура, який розширюється і депонує жовч при підвищенні тиску у протоках;
- наявність у панкреатичному секреті інгібітора трипсину;
- наявність у крові неспецифічних факторів інактивації протеолітичних ферментів (α_2 – макроглобуліну, α_1 – антитрипсину).

До факторів, що спричиняють розвиток ГП відносять: порушення внутрішньоклітинного транспорту зимогену, системне токсичне ушкодження ацинарних клітин, зміни в клітинах та здавлення тканин (колокалізація), внутрішньоклітинна активація інтрапанкреатичних ензимів [4].

Важливою складовою частиною патогенезу ГП є виділення первинних та вторинних механізмів розвитку захворювання. Первинні патогенетичні механізми виникають після впливу етіологічного фактору. Вони реалізують дію причини на організм і є пусковими механізмами захворювання. Численні експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що захворювання надзвичайно рідко зупиняється на початковій стадії, на етапі виникнення цих первинних (пускових) механізмів. Найчастіше воно має свої закономірності розвитку і перебігу, в процесі яких включаються нові фактори патогенезу, що обумовлюють подальше прогресування або регресію патологічного процесу [5]. До *первинних факторів агресії* відносять ферменти ПЗ:

а) трипсин, хімотрипсин - викликають коагуляційний некроз, протеоліз, вазодилатацію, шок, коагулопатії, крововиливи, анемію, вивільнення кініну, підвищують судинну проникність;

б) фосфоліпаза A_2 - руйнує мембрани клітин, викликає формування лізофосфатів, підвищує судинну проникність, викликає виникнення шоків легень;

в) ліпаза - гідролізує внутрішньоклітинні тригліцериди до жирних кислот та з'єднуючись з кальцієм, призводить до ліполітичного некрозу підшлункової залози, заочеревинної клітковини, брижі тонкої і товстої кишки, викликає локальний ацидоз, гіпокальціємію;

г) еластаза - руйнує стінку судин та міжтканинні сполучнотканинні структури, що призводить до геморагічного некрозу.

До *вторинних факторів агресії* відносять біологічно активні речовини, що утворюються внаслідок активації калікреїн-кінінової системи ферментами підшлункової залози: брадикінін, гістамін, серотонін, які призводять до збільшення судинної проникності, порушень мікроциркуляції, набряку, підвищенню ексудації і мікротромбозу, ішемії, гіпоксії та ацидозу тканин.

Третинними чинниками є цитокіни (інтерлейкін 1,6 та 8, фактор некрозу пухлини, фактор активації тромбоцитів, простагландинів, тромбоксану, лейкотрієнів, оксиду азоту), що продукуються макрофагами, мононуклеарними клітинами, нейтрофілами на тлі порушень мікроциркуляції, гіпоксії, пригнічення імунного статусу.

Факторами агресії *четвертого порядку* є цитокіни, ферменти, метаболіти різної природи, що утворюються в підшлунковій залозі, жировій клітковині, стінках кишечника, черевної порожнини. Дані фактори збільшують проникність стінок кишечника, що веде до транслокації кишкової флори, сприяють надходженню токсинів в портальний і системний кровоток та лімфатичне русло з ураженням органів-мішеней: печінки, легень, нирок, серця, мозку, кишечника, слизових шлунково-кишкового тракту. Фактори агресії і органні дисфункції створюють синдром «взаємного обтяження» [6].

Слід зазначити, що до теперішнього часу не узгоджено, за яким механізмом відбувається внутрішньоклітинна активація панкреатичних ферментів ПЗ. Відомо три основні теорії, які пояснюють цей феномен [7]: 1) порушення відтоку соку ПЗ внаслідок блокування її протокової системи; 2) виникнення рефлюкс дуоденального вмісту та/або жовчі у панкреатичні протоки; 3) пошкодження панкреатитів токсичними (отруйними) речовинами або їх ішемія.

На думку ряду авторів, ініціаторами процесу виникнення та розвитку ГП є фосфоліпаза А та ліпаза [8]. Згідно даної теорії ліполітичні ферменти в результаті розриву дрібних вивідних протоків потрапляють у міжклітинний простір, де відбувається активація фосфоліпази А. Це, в свою чергу, викликає ураження клітинних мембран ациноцитів та створює можливість проникнення в них ліпази. Ліпаза викликає гідроліз внутрішньоклітинних тригліцеридів з утворенням жирних кислот (виникає жировий панкреонекроз). Як правило, ці зміни відповідають набряковій або абортивній формі ГП, яка здебільшого має зворотній розвиток (під дією інгібіторів протеаз процес може зупинитись і обірватись). Також відомо, що в осередках жирового некрозу кількість жирних кислот збільшується у 200 разів з зсувом рН до 3,5-4,0. В цих умовах відбувається трансформація трипсиногену у трипсин, що веде до активації інші протеолітичних ферментів, виникненням коагулопатії та як наслідок розвиток геморагічного панкреонекрозу.

Згідно інших повідомлень, трипсин є первинним активатором каскаду складних патобіохімічних реакцій, а вираженість патологічних реакцій пояснюється дією інтегральної сукупності всіх ферментних систем ПЗ (трипсину, хімотрипсину, ліпази, фосфоліпази А₂, еластази, карбоксипептидази, колагенази тощо) [9]. Також існують повідомлення, що в певних умовах відбувається активація трипсину до потрапляння у ДПК, проте механізм остаточно не встановлений. Слід зазначити, що згідно літературних даних, [10], ацинарна клітина, в якій відбувається синтез до 10 мільйонів молекул ферментів протягом доби, зазвичай захищена від самоперетравлення

рядом захисних механізмів, а саме синтез зимогену в неактивному стані, виділенню його в органели з потужною мембраною, наявності внутріклітинної антипротеази. Відсутність, або руйнування цих механізмів приводить до передчасної внутрішньоклітинної активації ферментів та виникненню ефекту самоперетравлення. Так як варіант, трипсиноген може бути активований лізосомальним ферментом катепсином В, а трипсин, в свою чергу, викликає активацію інших проферментів та запускає каскадний механізм активації ферментів усередині клітини. Також існують моделі експериментального панкреатиту, де пусковим фактором є сумісне розташування лізосомальних і травних ферментів у великих вакуолях з подальшою активацією трипсиногену катепсином В, або аутоактивацією під впливом кислого рН у вакуолях. Дані явища спостерігаються при спадковому панкреатиті, при якому мутації в катіоноактивному гені трипсиногену приводять до синтезу зміненої форми трипсину, стійкої до дегенерації.

Згідно іншої теорії, перехід трипсиногену у трипсин відбувається під впливом *цитокінази*, яка виділяється з ендотелію дрібних проток ПЗ при розриві останніх внаслідок протокової гіпертензії [11]. В подальшому трипсин запускає активацію інших протеолітичних ферментів, що призводить до аутолізу тканини ПЗ. Ферменти та вазоактивні речовини надходять у лімфу і кров, і обумовлюють ураження інших органів і систем. Однак, ця теорія сумнівна оскільки не вдалося підтвердити наявності цитокінази, а при проведенні клінічних досліджень у певної кількості хворих на ГП не виявлено значного підвищення активності трипсину в крові [12].

Відомі також інші механізми активації трипсину [13]:

1) доведена можливість виділення трипсину у активній формі, а також здатність трипсиногену самостійно трансформуватись у трипсин (в нормі паралельно з секрецією трипсину продукується і його інгібітор, однак, у випадку подразнення ПЗ, інгібітора виділяється менше і з'являється не блокована частина ферменту);

2) під дією різних факторів відбувається продукція лейкоцитами «вільних радикалів», що беруть участь в інактивації α_1 -антитрипсину і активації гранул зимогену за певних умов;

3) брадикінін та інші біологічні активні речовини можуть активувати перетворення трипсиногену у трипсин та приймати участь у розвитку ДВЗ-синдрому, шоку, гострій нирковій недостатності.

В останні роки місце універсального тригера ГП надається зростанню в цитоплазмі ацинарної клітини вмісту вільних іонів Ca^{2+} , і, як наслідок, зміна характеру кальцієвого сигналу на її апікальному полюсі. Фізіологічна кальцієва відповідь зазвичай ініціюється зв'язуванням екстраклітинного месенджера з рецептором, що пов'язаний з G-білком, і наступною активацією фосфоліпази C. У багатьох клітинах подальший сигнальний каскад включає гідроліз поліфосфоінозидів до інозитолтрифосфату та діацилгліцеролу [14]. Інозитолтрифосфат викликає вивільнення Ca^{2+} з кальцієвих депо, зокрема, з ендоплазматичної системи. На сьогоднішній день вважається, що фізіологічний стимул викликає серію кальцієвих осциляцій. Для багатьох клітинних типів, включаючи ацинарну клітку, зростання концентрації Ca^{2+} є тригером екзоцитозу білків і ферментів [15]. При цьому Ca^{2+} вивільняється з ендоплазматичної системи і через специфічні кальцієві канали проникає в апікальну ділянку панкреоцитів, де зосереджені зимогенні гранули. Це, в свою чергу, може викликати кальцій-індуковане вивільнення Ca^{2+} через однотипні кальцієві канали, наявні і в зимогенних гранулах. При цьому під час нормальної стимуляції, що супроводжується секрецією, іони Ca^{2+} , що вивільняються з зимогенних гранул у відповідь на стимул, видаляються через люмінальну мембрану в основному не шляхом екзоцитозу, а, швидше за все, за допомогою Ca^{2+} АТРаз, що активуються [16]. Raraty et al. [17] показали, що в умовах гіперсекреторної стимуляції холецистокиніном кальцієві осциляції зникають, змінюючись платоподібним підвищенням концентрації вільного Ca^{2+} в цитоплазмі, що супроводжується внутрішньоклітинною активацією трипсиногену, що спостерігається в апікальній грануловмісній ділянці і

пов'язано з інтенсивним формуванням вакуолей. При цьому зміна характеру кальцієвого сигналу передуює активації трипсину. Доведено, що більшість етіологічних факторів, що викликають ГП (алкоголь, гіпоксія, гіперкальцемія, гіперліпідемія, деякі фармпрепарати), сприяють також аномально високим осциляціям рівня Ca^{2+} [18]. Тому можна вважати, що при гострому панкреатиті Ca^{2+} є загальним тригером для різних етіологічних факторів, що запускає патологічний процес.

Ферментативний каскад є пусковою ланкою розвитку місцевих і системних запальних реакцій, що проявляються локальними (набряк, некроз, крововиливи ПЗ, динамічна кишкова непрохідність, асцит, плевральний випіт, механічна жовтяниця) та системними (поліорганна недостатність, каскадна активація систем) ефектами. У більшості випадків при цьому відбувається інтерстиціальний набряк. Однак в 15-20% випадків процес перебігає за блискавичним сценарієм, як правило, протягом першого тижня (фулмінантний ГП). При цьому розвивається панкреонекроз, що поєднується з активацією цитокінів та веде до тяжкої дисфункції внутрішніх органів. Некротичний процес переважно уражає навколопанкреатичну клітковину, розповсюджується заочеревинно до брижі тонкої кишки та стає інфікованим внаслідок транслокації бактерій з кишки.

Розглядаючи механізми впливу етіологічних чинників ГП звертає на себе увагу велика різноплановість їх дії. Клінічні спостереження свідчать, що панкреонекроз виникає у випадку дії декількох етіологічних чинників, коли спостерігається руйнування кількох структурних ланок панкреатитів та значно утруднює їх відновлення і компенсацію. Найбільш вразливі ациноцити на висоті секреторної активності, коли структурні білки не відновлені. Про це свідчать мозаїчний характер морфологічних змін в межах невеликої ділянки залози при ГП. Так відомо, що найбільш вразливими до патологічного впливу є органи з більшим числом функціональних елементів та швидкістю метаболічних процесів. Ці властивості притаманні панкреатичним ациноцитам – в одній клітині одночасно синтезується і транспортується біля

30 різних білків, а швидкість синтезу у 50 разів перевищує швидкість синтезу білків сироватки крові. Слід зазначити, що чутливість панкреатитів до дії етіологічних чинників в першу чергу залежить від умов, в яких відбувається секреторний процес. Так при вживанні великої кількості жирної їжі, токсичних речовин та стимуляторів секреції зростає навантаження, в роботу залучається більша кількість панкреатитів і мозаїчність функціонування втрачається. Часу на повноцінне структурне відновлення ациноцитів не вистачає, виникають процеси, що може привести до порушення рівноваги між трипсином і його інгібітором з появою активного трипсину.

Також слід відмітити, що ступінь важкості перебігу ГП в значній мірі залежить від дії різноманітних медіаторів запалення та можливого розвитку синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) [19]. Так, вільні радикали, що продукуються активованими лейкоцитами під впливом циклооксигенази та при ушкодженні мітохондріального транспорту електролітів, негативно впливають на інтраклітинні органели та пошкоджують гранули зимогенезу, беруть участь в інактивації α_1 -антитрипсину, стимулюють метаболізм арахідонової кислоти з вивільненням простагландинів, тромбоксану і лейкотрієнів. Вказані продукти є цитотоксичними та мають прямий панкреотоксичний ефект. Окрім того, важливу роль в патогенезі ГП відіграють інтерлейкіни. Так, інтерлейкін-1 (продукують макрофаги, моноцити, фібробласти та інші клітини) збільшує продукцію адренкортикотропного гормону, стимулює синтез гострофазових білків печінки, тканинних факторів коагуляції, факторів активації тромбоцитів, активує Т- і В-лімфоцити, викликає запалення, пірогенний ефект, шок [20]. В свою чергу, інтерлейкіни-6 та 8 активують вивільнення ензимів та гістаміну з фагоцитів та тучних клітин. Моноцити, тучні клітини, клітини Купфера та інші збільшують вироблення фактору некрозу пухлин, що веде до зниження кров'яного тиску та центрального венозного тиску, зниженню кількості сечі, лейкопенії, підвищенню температури тіла та споживання кисню.

Велике значення в світовій літературі приділяють вивченню ролі в розвитку ГП тромбосану A_2 , факторам комплементу, кінінам, змінам в системі коагуляції та фібринолізу, білкам гострої фази [21]. Так, збільшення кількості білків гострої фази у плазмі є складовою частиною реакції організму людини на ступінь розвитку запалення в ПЗ, а саме: С-реактивний білок - рівень показника вище 120 мг/л вказує на розвиток панкреонекрозу; α_1 -антитрипсин - концентрація α_1 -антитрипсину зростає з зростанням ступеня важкості перебігу ГП; фібриноген, компоненти комплементу тощо [22]. У підсумку слід сказати, що патогенез ГП у зв'язку з одночасною дією декількох етіологічних чинників може розвиватись з паралельним залученням різних механізмів активації ферментів і гіперферментемії різного характеру.

Розлади, що виникають в мікроциркуляторному руслі займають важливе місце в розвитку прогресуючого перебігу ГП та призводять до виникнення некрозу тканин ПЗ, порушення функції інших систем організму. Так одним із механізмів розвитку некротичних змін при панкреатиті є порушення прохідності капілярів, що може бути спричинене активацією внутрішньосудинних коагуляційних процесів. Дані процеси в свою чергу, пояснюють виникнення різноманітних ускладнень під час тяжкого перебігу ГП – некрози ділянок кишечника з можливими перфораціями, інфаркти паренхіматозних органів та інше. Відомо, що ушкодження капілярів паренхіми ПЗ може виникати на початковому етапі розвитку захворювання та призводити до утворення мікротромбозів [23]. Це стимулює вивільнення біологічно активних речовин (цитокінів і вільних радикалів), що посилює кисневе голодування паренхіми ПЗ, тканин заочеревинного простору та викликає некробіоз панкреатичних ациноцитів, що в свою чергу є головною причиною місцевих патобіохімічних змін при гострому некротичному панкреатиті [24].

Іншою причиною місцевих та системних змін у мікроциркуляторному руслі є активація калікреїн-кінінової і згортальної систем крові, що призводить до розладів гемокоагуляції та може проявлятися як ізольованими

мікротромбозами, так і виникненням синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром) [25]. Довгий час вважалося, що розлади гемокоагуляції при виникненні запалення в ПЗ обумовлені впливом бактерій та їх ендотоксинів. На сучасному етапі головну роль в активації коагуляційної системи при ГП віддають цитокінам, при цьому важливу роль в ініціації коагуляції відіграє ІЛ-6. В свою чергу такі медіатори, як ТНФ- α і ІЛ-1 впливають на інший ланцюг гемостазу, а саме на систему антикоагуляції та фібінолізу[26].

Також до причин виникнення місцевих та системних розладів мікроциркуляції можна віднести зміни гемодинаміки (центральної та периферичної) та явища гіперферментемії, що викликають спазм та ушкодження судинної стінки, тромбози, гіпоксію тканин [27].

На теперішній час відомо, що розлади в судинному руслі у вигляді мікротромбозів навколо вогнища запалення, є захисною реакцією, що направлена на ізоляцію уражених тканин та обмеження розповсюдження патогенних мікроорганізмів, їх токсинів та продуктів розпаду змінених тканин [28]. Введення в схему лікування в ранню фазу захворювання (гострий перебіг) антикоагулянтів призводить до покращення перебігу захворювання та стимуляції відновних процесів. В той же час у випадку хронічного запалення ефективною є тромболітична терапія [29].

Зупиняючись на негативних ефектах тромбозу мікроциркуляторного русла перш за все треба зазначити, що дані явища часто набувають розповсюдженого характеру, що веде до ураження частини або всієї паренхіми ПЗ та інших органів, можуть викликати дисфункцію і метаболічні зміни в інших системах організму [30]. Також порушення мікроциркуляції в зоні запалення та навколо неї затрудняють проведення антибіотикотерапії за рахунок утруднення доставки останніх в вогнище запалення та поглиблюють метаболічні зміни [31].

Отже адекватне та своєчасне відновлення мікроциркуляції є важливим завданням комплексного лікування пацієнтів на ГП. В свою чергу дані заходи

надають можливість зменшити інтоксикаційні процеси та метаболічні зрушення, провести адекватну протизапальну та антибіотикотерапію, прискорити репараційні процеси та в цілому покращити перебіг захворювання.

Окреме місце у патогенезі ГП займає дегідратація, причинами виникнення якої є блювання (пряма втрата рідини та неможливість її поповнення), тахіпное, підвищене потовиділення внаслідок лихоманки, транссудація рідини у черевну порожнину, у просвіт кишечника та міжклітинний простір [32].

Згідно літературних даних, розглядаючи перебіг ГП, можна виділити наступні періоди захворювання: перший період - період панкреатогенного шоку та гемодинамічних розладів (триває до 3-5 діб від початку захворювання); другий період – період функціональної недостатності паренхіматозних органів (розвивається на 3-7 добу захворювання); третій період – період постнекротичних гнійних та дегенеративних ускладнень (виникають на 10-14 добу від початку захворювання) [33].

В період гемодинамічних порушень та панкреатогенного шоку вивільнення прозапальних медіаторів призводить до розвитку ССЗВ та виникнення ПОН у вигляді печінково-ниркової, дихальної, серцево-судинної недостатності. При цьому в ранню фазу ГП, а саме до 4 діб від моменту виникнення захворювання, розвивається некроз паренхіми ПЗ, що може інфікуватись в пізній стадії [34]. Тяжкість стану в цьому періоді обумовлена розладами гемодинаміки, порушенням кровопостачання у вигляді розладів мікроциркуляції, погіршенням реологічних властивостей крові, змінами з боку системи гемостазу [35]. В цей період можливий розвиток таких ускладнень, як: панкреатогенний шок, серцево-судинна недостатність, печінково-ниркова недостатність, токсична енцефалопатія, ДВЗ-синдром, гострі виразки та сегментарні некрози шлунково-кишкового тракту, перфорації порожнистих органів, арозивні кровотечі [36].

В період функціональної недостатності паренхіматозних органів (другий період) на фоні розладів гемодинаміки та порушень, що виникають в системі мікроциркуляторного русла відбувається масивне вивільнення ендотоксинів, що ушкоджують різні органи та системи організму. Тяжкість перебігу ГП в цей період обумовлена прогресуванням ССЗВ та синдрому ПОН [37]. Як зазначалось вище, основну роль у виникненні даних синдромів відіграють біологічно активні речовини, а саме цитокінові та нецитокінові медіатори. При цьому, згідно літературних даних, ССЗВ розглядають як адаптивний механізм/відповідь на ушкоджуючий фактор, синдром ПОН – зрив адаптивних можливостей організму з розвитком різного ступеня органної дисфункції (діагноз ПОН встановлюють при виникненні недостатності двох та більше систем організму) [38].

У періоді постнекротичних гнійних та дегенеративних ускладнень (третій період) тяжкість перебігу захворювання обумовлена можливим впливом мікрофлори кишечника (приєднання інфекційного компоненту у вигляді сапрофітної мікрофлори кишечника) [39]. Так, згідно літературних даних, виникнення інфекційних ускладнень та прогресування ГП пов'язують з погіршенням мікроциркуляції та підвищенням проникності стінок кишечника, транслокації бактерій з кишечника в навколишні тканини та органи [40, 41].

Отже, патогенетичні зміни при ГП дуже різноманітні й охоплюють багато систем організму і цим пояснюється важкість клінічного перебігу та виникнення ПОН. Сучасна концепція патогенезу дозволяє розглядати ГП як загальне захворювання організму, яке супроводжується поліорганними вісцеральними порушеннями, для корекції яких необхідна інтенсивна комплексна патогенетична терапія. Запалення ПЗ може спонтанно стихнути або перерости в некроз ПЗ та/або навколишньої жирової тканини; функція віддаленого органу або системи може відновитись або перерости в органну недостатність. Таким чином, існує широкий спектр проявів захворювання від легкої форми (зустрічається у 80% випадків), коли пацієнти одужують

протягом декількох днів, до важкого перебігу (зустрічається у 20% випадків) з тривалим перебуванням в лікарні, необхідності надання допомоги у відділенні інтенсивної терапії та ризику виникнення летальних випадків у 15-20% пацієнтів.

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Подолужный В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении. *Fundamental and clinical medicin.* 2017. Vol. 2, № 4. doi 10.23946/2500-0764-2017-2-4-62-71
2. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2009 Mar 28;15(12):1427-30. doi: 10.3748/wjg.15.1427. PMID: 19322914; PMCID: PMC2665136.
3. Leung PS, Ip SP. Pancreatic acinar cell: its role in acute pancreatitis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38(7):1024-30. doi: 10.1016/j.biocel.2005.12.001. Epub 2005 Dec 28. PMID: 16423553.
4. Laura Gaman, Dorin Dragos, Adelina Vlad, Georgiana Catalina Robu, Mugurel Petrinel Radoi, Laura Stroica, Mihaela Badea, Marilena Gilca. Phytoceuticals in Acute Pancreatitis: Targeting the Balance between Apoptosis and Necrosis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018; 2018: 5264592. Published online 2018 Mar 4. doi: 10.1155/2018/5264592
5. Zheng Z, Ding YX, Qu YX, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med.* 2021 Jan;9(1):69. doi: 10.21037/atm-20-4802.
6. Bashir N., Manoharan V., Miltonprabu S. Grape seed proanthocyanidins protects against cadmium induced oxidative pancreatitis in rats by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis via Nrf-2/HO-1 signaling. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2016;32:128–141. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.03.001
7. Biczko G, Vegh ET, Shalbueva N, Mareninova OA, Elperin J, Lotshaw E, Gretler S, Lugea A, Malla SR, Dawson D, Ruchala P, Whitelegge J, French SW,

Wen L, Husain SZ, Gorelick FS, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):689-703. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.012. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074451; PMCID: PMC6369139.

8. Savel'ev VS, Filimonov MI, Burnevich SZ. Pankreonekrozy. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2008. 264 p. (In Russ.) https://www.mrckb.ru/files/ostryj_pankreatit.PDF

9. Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, Maléth J. Intracellular Ca²⁺ Signalling in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis: Recent Advances and Translational Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 3;21(11):4005. doi: 10.3390/ijms21114005. PMID: 32503336; PMCID: PMC7312053.

10. Elevated Serum miR-7, miR-9, miR-122, and miR-141 Are Noninvasive Biomarkers of Acute Pancreatitis. Lu P, Wang F, Wu J, Wang C, Yan J, Li ZL, Song JX, Wang JJ. *Dis Markers*. 2017;2017:7293459. doi: 10.1155/2017/7293459. Epub 2017 Dec 3.

11. Hegyi P., Rakonczay Z. The role of pancreatic ducts in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2015;15:13–17. doi: 10.1016/j.pan.2015.03.010

12. Leppkes M., Maueröder C., Hirth S., Nowecki S., Günther C., Billmeier U., Paulus S., Biermann M., Munoz L.E., Hoffmann M., et al. Externalized decondensed neutrophil chromatin occludes pancreatic ducts and drives pancreatitis. *Nat. Commun*. 2016;7:10973. doi: 10.1038/ncomms10973.

13. Trypsin activity governs increased susceptibility to pancreatitis in mice expressing human PRSS1R122H. Gui F, Zhang Y, Wan J, Zhan X, Yao Y, Li Y, Haddock AN, Shi J, Guo J, Chen J, Zhu X, Edenfield BH, Zhuang L, Hu C, Wang Y, Mukhopadhyay D, Radisky ES, Zhang L, Lugea A, Pandol SJ, Bi Y, Ji B. *J Clin Invest*. 2020 Jan 2;130(1):189-202. doi: 10.1172/JCI130172.

14. Intracellular Ca²⁺ Signalling in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis: Recent Advances and Translational Perspectives. Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, Maléth J. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 3;21(11):4005. doi: 10.3390/ijms21114005. 29
15. Knockout of the Mitochondrial Calcium Uniporter Strongly Suppresses Stimulus-Metabolism Coupling in Pancreatic Acinar Cells but Does Not Reduce Severity of Experimental Acute Pancreatitis. Chvanov M, Voronina S, Zhang X, Telnova S, Chard R, Ouyang Y, Armstrong J, Tanton H, Awais M, Latawiec D, Sutton R, Criddle DN, Tepikin AV. *Cells.* 2020 Jun 5;9(6):1407. doi: 10.3390/cells9061407.
16. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation. Swain SM, Romac JM, Shahid RA, Pandol SJ, Liedtke W, Vigna SR, Liddle RA. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2527-2541. doi: 10.1172/JCI134111.
17. M Raraty, J Ward, G Erdemli, C Vaillant, J P Neoptolemos, R Sutton, O H Petersen Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Nov 21;97(24):13126-31. doi: 10.1073/pnas.97.24.13126.
18. Downstream from calcium signalling: mitochondria, vacuoles and pancreatic acinar cell damage. Voronina S, Sherwood M, Barrow S, Dolman N, Conant A, Tepikin A. *Acta Physiol (Oxf).* 2009 Jan;195(1):161-9. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01931.x. Epub 2008 Oct 28.
19. Association of Systemic Inflammatory and Anti-inflammatory Responses with Adverse Outcomes in Acute Pancreatitis: Preliminary Results of an Ongoing Study. Sharma D, Jakkampudi A, Reddy R, Reddy PB, Patil A, Murthy HVV, Rao GV, Reddy DN, Talukdar R. *Dig Dis Sci.* 2017 Dec;62(12):3468-3478. doi: 10.1007/s10620-017-4813-6. Epub 2017 Oct 27. 50
20. Mesenteric Lymph Duct Ligation Alleviates Acute Lung Injury Caused by Severe Acute Pancreatitis Through Inhibition of High Mobility Group Box 1-Induced Inflammation in Rats. Tang Y, Kong J, Zhou B, Wang X, Liu X, Wang Y, Zhu S. *Dig Dis Sci.* 2021 Jan 12. doi: 10.1007/s10620-020-06801-6.

21. Riché FC, Cholley BP, Laisné MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, Boudiaf M, Valleur PD. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 2003 Mar;133(3):257-62. doi: 10.1067/msy.2003.70. PMID: 12660636.
22. Caluianu EI, Alexandru DO, Georgescu M, Mercuț D, Trașcă ET, Iancău M. Utilizing Multiparameter Scores and Procalcitonin as Prognosis Markers for the Degree of Severity of Acute Pancreatitis. *Curr Health Sci J*. 2017 Oct-Dec;43(4):311-317. doi: 10.12865/CHSJ.43.04.04. Epub 2017 Dec 28. PMID: 30595895; PMCID: PMC6286460.
23. Evans RP, Mourad MM, Pall G, Fisher SG, Bramhall SR. Pancreatitis: preventing catastrophic haemorrhage. *World J Gastroenterol*. 2017;23:5460–5468. doi: 10.3748/wjg.v23.i30.5460
24. Manrai M, Kochhar R, Gupta V, Yadav TD, Dhaka N, Kalra N, et al. Outcome of acute pancreatic and peripancreatic collections occurring in patients with acute pancreatitis. *Ann Surg*. 2018;267:357–363. doi: 10.1097/SLA.0000000000002065.
25. Labarca E, Zubia F, Maraví-Poma E, Martinez F EPAMI Group. Early predictors of abdominal hemorrhage among critically ill patients with pancreatitis: a prospective cohort study. *Pancreas*. 2018;47:1027–1032. doi: 10.1097/MPA.0000000000001135.
26. Paulina Dumnicka, Dawid Maduzia, Piotr Ceranowicz, Rafał Olszanecki, Ryszard Drożdż, Beata Kuśnierz-Cabala. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb; 18(2): 354. Published online 2017 Feb 8. doi: 10.3390/ijms18020354
27. Shen X, Sun J, Zhang J, Ke L, Tong Z, Li G, et al. Risk factors and outcome for massive intra-abdominal bleeding among patients with infected necrotizing pancreatitis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1172. doi: 10.1097/MD.0000000000001172

28. Hemorrhage complicating the course of severe acute pancreatitis. Gupta V, Krishna P, Kochhar R, Yadav TD, Bargav V, Bhalla A, Kalra N, Wig JD. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2020 Aug 31;24(3):292-300. doi: 10.14701/ahbps.2020.24.3.292.
29. [THE CURRENT STATE OF TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS (REVIEW)]. Manizhashvili Z, Lomidze N. *Georgian Med News.* 2020 Jun;(303):12-21. PMID: 32841174 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32841174/>
30. Evans RP, Mourad MM, Pall G, Fisher SG, Bramhall SR. Pancreatitis: preventing catastrophic haemorrhage. *World J Gastroenterol.* 2017;23:5460–5468. doi: 10.3748/wjg.v23.i30.5460.
31. Gautham Srinivasan, L. Venkatakrishnan, Swaminathan Sambandam, Gursharan Singh, Maninder Kaur, Krishnaveni Janarthan, B. Joseph John. Current concepts in the management of acute pancreatitis. *J Family Med Prim Care.* 2016 Oct-Dec; 5(4): 752–758. doi: 10.4103/2249-4863.201144
32. Gad MM, Simons-Linares CR. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies. *World J Gastroenterol.* 2020 Mar 14;26(10):1098-1106. doi: 10.3748/wjg.v26.i10.1098. PMID: 32206000; PMCID: PMC7081000.
33. М.Ю. Брагов, И.Г. Жук, И.В. Кумова ОСТРЫЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ПАНКРЕАТИТ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы) *Журнал ГрГМУ* 2007 № 4, 15-19 <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/viewFile/1161/1075>
34. Afghani E., Pandol S.J., Shimosegawa T., Sutton R., Wu B.U., Vege S.S., Gorelick F., Hirota M., Windsor J., Lo S.K., et al. Acute pancreatitis-progress and challenges: A report on an international symposium. *Pancreas.* 2015;44:1195–1210. doi: 10.1097/MPA.0000000000000500.
35. Right atrium floating thrombus and bilateral pulmonary embolism in a patient with pancreatic pseudocyst. Cherata DA, Donoiu I, Mirea O, Diaconu R,

Istratoaie O. J Cardiol Cases. 2018 May 26;18(2):57-59. doi: 10.1016/j.jccase.2018.04.006. eCollection 2018 Aug.

36. Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. Yang N, Zhang DL, Hao JY. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2015 Dec;14(6):633-41. doi: 10.1016/s1499-3872(15)60376-9.

37. Association of Systemic Inflammatory and Anti-inflammatory Responses with Adverse Outcomes in Acute Pancreatitis: Preliminary Results of an Ongoing Study. Sharma D, Jakkampudi A, Reddy R, Reddy PB, Patil A, Murthy HVV, Rao GV, Reddy DN, Talukdar R. Dig Dis Sci. 2017 Dec;62(12):3468-3478. doi: 10.1007/s10620-017-4813-6. Epub 2017 Oct 27. 50

38. [The comparison of the 1992 and 2012 Atlanta classifications for assessing disease severity in patients with acute pancreatitis]. He W, Zhu Y, Liu P, Xia L, Zhu Y, Zeng H, Lyu N. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2016 Jan;55(1):21-4. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.01.006

39. Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Neutrophil Ratio Contribute to the Diagnosis and Prognosis of Severe Acute Pancreatitis. Liang Y, Zhao X, Meng F. Iran J Public Health. 2019 Dec;48(12):2177-2186.

40. Severe acute pancreatitis with blood infection by *Candida glabrata* complicated severe agranulocytosis: a case report. Shi R, Zhou Q, Fang R, Xiong X, Wang Q. BMC Infect Dis. 2018 Dec 29;18(1):706. doi: 10.1186/s12879-018-3623-6

41. D-dimer, a Potential Marker for the Prediction of Severity of Acute Pancreatitis. Gupta S, Shekhawat VP, Kaushik GG. Clin Lab. 2015;61(9):1187-95. doi: 10.7754/clin.lab.2015.150102.

РОЗДІЛ 4. КЛАСИФІКАЦІЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Зупиняючись на класифікації ГП слід зазначити, що дане питання є одним з найбільш дискусійних і проблемних у невідкладній хірургії. Так за літературними даними відомо більше ніж 40 різних варіантів класифікації ГП [1]. Вперше клінічні прояви ГП були описані в Бостонському медичному науковому виданні R.Fitzom у 1889 р., де автор виділив три форми захворювання – геморагічну, гангренозну та гнійну. У 1963 році в Марселі, за ініціативи Н. Sarles відбулась перша міжнародна конференція з метою створення придатної для клінічного застосування класифікації ГП. За результатами роботи інтернаціональної групи експертів-панкреатологів була створена перша міжнародна класифікація, що включала переважно клінічні аспекти, була досить простою та отримала широке визнання у країнах Європи. Через 20 років, у зв'язку з подальшим поглибленим вивченням ГП, дана класифікація була переглянута на міжнародних конференціях в Кембриджі у 1983 році та в Марселі – у 1984. Так, у Кембриджі і Марселі, були сформульовані близькі за змістом клінічні описи ГП. У Кембриджі у визначення важкого ГП введено поняття «system failure» – «недостатність систем органів». Жодна з цих конференцій не виробила визначень ускладнень ГП, відповідних потребам клінічної практики. У 1988 р. G.Glazer сформулював основні проблеми класифікацій ГП:

- Морфологічні зміни, не завжди дають надійну вказівку про вірогідний результат.
- Макроскопічна або радіологічна семіотика уражень ПЗ не завжди відповідають гістологічним змінам і бактеріологічним даним.
- Об'єктивним критерієм для розмежування «легкого» і «тяжкого» ГП, що відображає «системні порушення», бракує точності і градації інтенсивності вказаних порушень, як в цілому, так і посистемно.
- У визначеннях місцевих ускладнень використовуються недостатньо чіткі терміни «абсцес» і «інфіковані скупчення рідини».

Разом з тим, Марсельська і Кембриджська конференції позначили необхідність змін в панкреатології. На зміну множині термінів були запропоновані зважені, узгоджені міжнародними групами експертів, конкретні категорії, що зумовлюють вибір підходу до лікування цих захворювань. Аналіз класифікацій ГП показує, що найбільш суперечливим моментом в них є визначення гнійних форм. Для їх характеристики використовуються 12 термінів. Плутанина посилюється додаванням термінів “первинний” і “вторинний”, спробами обліку морфологічних і топографо-анатомічних варіантів інфекційної патології ПЗ, тяжкості клінічного перебігу в ранні терміни захворювання, розмірів і розташування абсцесів, виділення груп з різними шляхами проникнення інфекції в патологічний осередок. З іншого боку, різноманіття термінів обумовлено зміною властивостей патології, збільшенням її частоти, різноманітності і тяжкості залежно від характеру лікування в ранні терміни захворювання. Не менше число «синонімів» (18) виявляється і при описі «геморагічного панкреатиту». Неточність нозологічних визначень форм і ускладнень ГП, стримуюча розвиток методів їх лікування, стала предметом розгляду міжнародної конференції в Атланті (1992). Найбільш відомі класифікації ГП представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Найбільш відомі класифікації гострого панкреатиту

Конференція у Марселі (1963)	Конференція у Кембриджі (1983)
• Гострий панкреатит • Рецидивуючий панкреатит	▪ Гострий панкреатит • легкий • тяжкий у вигляді: • флегмони • хибної кісти • абсцесу

Конференція у Марселі (1984)	Конференція у Атланті (1992)
• Гострий панкреатит • за клінічними ознаками • за морфологічними змінами	• Гострий панкреатит з урахуванням ступеня важкості • легкий • тяжкий у вигляді • стерильного некрозу • інфікованого некрозу • панкреатичного абсцесу • гострої хибної кісти
Класифікація за О.О. Шалімовим (1990)	
Згідно морфологічних проявів: 1. Набряковий: - серозний; - серозно-геморагічний. 2. Некротичний (панкреонекроз): - геморагічний (дрібновогнищевий, великовогнищевий, субтотальний, тотальний); - жировий (дрібновогнищевий, великовогнищевий, субтотальний, тотальний); - змішаний (дрібновогнищевий, великовогнищевий, субтотальний, тотальний); 3. Гнійний: - первинно-гнійний; - вторинно-гнійний; - загострення хронічного гнійного панкреатиту. За ступенем важкості: - легкий; - середньої важкості; - важкий; - блискавичний. За клінічним перебігом: - регресуючий; - прогресуючий; - рецидивний. За ускладненнями: - місцеві; - внутрішньочеревні; - позаочеревинні. За періодами перебігу деструктивного панкреатиту: - період гемодинамічних порушень і панкреатогенного шоку; - період функціональної недостатності паренхіматозних органів; - період дистрофічних і гнійних ускладнень.	

**Класифікація прийнята на
IX Всеросійському з'їзді хірургів (2000)**

За формою захворювання

I. Набряковий (інтерстиціальний) панкреатит.

II. Стерильний панкреонекроз.

- за поширеністю ураження: обмежений і поширений.
- за характером ураження: жировий, геморагічний, змішаний.

III. Інфікований панкреонекроз.

За ускладненнями

Місцеві ускладнення

У фазу відсутності інфікування:

1. Парапанкреатичний інфільтрат (оментобурсит, об'ємні рідинні утворення заочеревинної локалізації).
2. Некротична (асептична) флегмона заочеревинної клітковини (парапанкреатичної, навколоободової, паранефральної, тазової тощо).
3. Перитоніт: ферментативний (абактеріальний).
4. Псевдокіста (стерильна).
5. Арозивні кровотечі (внутрішньочеревні та в просвіт органів шлунково-кишкового тракту).

У фазу інфікування:

1. Септична флегмона заочеревинної клітковини: парапанкреатичної, навколоободової, паранефральної, тазової.
2. Панкреатогенний абсцес (з локалізацією в черевній порожнині та/або заочеревинній клітковині).
3. Перитоніт фібринозно-гнійний (місцевий, поширений).
4. Псевдокіста інфікована.
5. Внутрішні і зовнішні панкреатичні, шлункові і кишкові нориці.
6. Арозивні кровотечі (внутрішньочеревні та в просвіт органів шлунково-кишкового тракту).

II. Системні ускладнення

1. Панкреатогенний шок при стерильному панкреонекрозі і його внутрішньочеревних ускладненнях.
2. Септичний (інфекційно-токсичний) шок при інфікованому панкреонекрозі і його внутрішньочеревних ускладненнях.
3. Поліорганна недостатність як при стерильному, так і інфікованому панкреонекрозі і його ускладненнях.

Міжнародна класифікація хвороб X-го перегляду (2015)

(K85) Гострий панкреатит

(K86) Інші хвороби підшлункової залози

(K86.0) Хронічний панкреатит алкогольної етіології

(K86.1) Інший хронічний панкреатит

(K86.2) Кіста підшлункової залози

(K86.3)	Псевдокіста підшлункової залози
(K86.8)	Інші уточнені захворювання підшлункової залози
(K86.9)	Хвороба підшлункової залози, неуточнена

Також під час проведення конференцій та формування основних положень класифікації ГП, авторами переглядалися значення певних термінів, що використовувались для опису захворювання, тяжкість перебігу процесу, ускладнення та інше (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Терміни та ствердження, що були рекомендовані для опису гострого панкреатиту згідно рішень міжнародних конференцій

Міжнародна конференція у Марселі, 1963 р.
• При двох гострих формах захворювання (ГП та гострий рецидивуючий панкреатит) з боку ПЗ передбачається повне відновлення структури і функції. Хронізація захворювання після них маловірогідна, хоча і не виключена (основним недоліком цього твердження була необхідна наявність відомостей про гістологічну структуру ПЗ).
Міжнародна конференція у Кембриджі, 1983 р.
• Гострий панкреатит – гострий стан, що типово проявляється болем у животі, зазвичай супроводжується збільшенням активності ферментів ПЗ в крові і сечі. За ступенем тяжкості виділяли: • легкий – без ПОН • тяжкий – явища ПОН та/або ранні та пізні місцеві або системні ускладнення. • Місцеві ускладнення: • флегмона – запальне об'ємне утворення у ПЗ або навколишніх тканинах • хибна кіста – локалізоване скупчення рідини з високою концентрацією ферментів усередині, навколо або на віддаленні від ПЗ. • абсцес – гнійне скупчення в ПЗ, або навколо неї.
Міжнародна конференція у Марселі, 1984 р.
• Гострий панкреатит характеризується клінічними проявами у вигляді гострого болю в животі та лабораторними змінами, а саме підвищенням рівня активності панкреатичних ферментів в крові, сечі або в крові і сечі. За звичай перебіг сприятливий, однак важкі напади можуть приводити

до шоку з нирковою і респіраторною недостатністю, і як наслідок до смерті. ГП може бути у вигляді одного епізоду або повторних епізодів. За **морфологічними змінами** виділяють наступну градацію уражень. При **легкому** перебігу – перипанкреатичні жирові некрози та набряк, дана форма може переходити у **тяжку** з поширеним перипанкреатичним або внутрішньопанкреатичним жировим некрозом, паренхіматозним некрозом або крововиливами. Ураження можуть бути локальними або дифузними. Кореляція між тяжкістю клінічних проявів і морфологічними змінами іноді може бути незначною. Внутрішня і зовнішня секреторна функція ПЗ знижуються в різній ступені і на різні терміни. В деяких випадках залишаються рубці або хибні кісти, але ГП рідко приводить до хронізації процесу, структура і функція ПЗ, як правило, відновлюються.

Міжнародна конференція у Атланті, 1992 р.

Гострий панкреатит – гострий запальний процес в ПЗ з можливим залученням інших регіонарних тканин і віддалених систем органів. За ступенем тяжкості виділяють:

- **Легкий перебіг** – супроводжується мінімальними функціональними змінами і відсутністю важких ускладнень. Основні патоморфологічні зміни – інтерстиціальний набряк ПЗ (мікроскопічно виявляють ділянки жирового некрозу). Як правило можливий швидкий клінічний ефект консервативного лікування з ліквідацією симптомів та нормалізацією лабораторних показників. Відсутність позитивного ефекту від лікування протягом 48-72 годин є показом до проведення додаткових досліджень для діагностики можливих ускладнень
- **тяжкий перебіг** – супроводжується наявністю ПОН та/або місцевими ускладненнями. Найчастіше супроводжується розвитку панкреонекрозу, але хворі з набряковими формами ГП можуть також мати клінічну картину тяжкого ГП.

Критеріями тяжкого ГП є:

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☒ | Шок (систоличний АТ менше 90 mm Hg) |
| ☒ | Дихальна недостатність (PaO ₂ менше 60 mm Hg) |
| ☒ | Ниркова недостатність (креатинін вище 177 мкмоль/л) |
| ☒ | Шлунково-кишкова кровотеча (більше 500 мл/добу) |
| ☒ | Коагулопатія (тромбоцити менше 100x10 ⁹ /л, фібриноген менше 1,0 г/л) |
| ☒ | Метаболічні порушення (гіпокальціємія менше 1,87 ммоль/л) |

Можливе проведення визначення тяжкості перебігу ГП за **шкалою Ranson** (тяжкий перебіг 3 або більше балів) та **шкалою APACHE II** (тяжкий перебіг 8 і більше балів).

Місцеві ускладнення:

- **гострі скупчення рідини** – можуть з'являтися у ранні терміни розвитку ГП, розташовані усередині або зовні ПЗ і ніколи не мають стінок з грануляційної або фіброзної тканини.
- **гостра хибна кіста** – скупчення панкреатичного соку, що оточене стінками з фіброзної або грануляційної тканини, розвивається після нападу ГП. Як правило, хибна кіста формується через 4 і більше тижнів від початку нападу ГП.
- **панкреатичний і інфікований некроз** (панкреатичний некроз) – дифузна або фокальна зона (зони) нежиттєздатної паренхіми, яка, як правило, супроводжується перипанкреатичним жировим некрозом. Приєднання інфекції приводить до **інфікованого некрозу** та характеризується підвищеннями рівня летальності.
- **панкреатичний абсцес** – обмежене внутрішньочеревне скупчення гною, зазвичай в безпосередній близькості до ПЗ, що містить невелику кількість некротичних тканин або без них.

Міжнародна конференція у Атланті, 2012 р.

Виділяють наступні типи гострого панкреатиту:

- **інтерстиціальний панкреатит** - при обстеженні виявляється збільшена підшлункова залоза, може бути перипанкреатичне ущільнення тканин. Більшість випадків не потребує лікування.
- **некротичний панкреатит** – характеризується наявністю панкреатичного та/або перипанкреатичного некрозу (найкраща візуалізація при КТ обстеженні з контрастуванням), зустрічається у 5-10% пацієнтів, спостерігається при тяжкому перебігу захворювання.

За ступенем тяжкості гострого панкреатиту розрізняють:

- **легкий перебіг** – запалення обмежене ПЗ та прилеглими тканинами, відсутні системні та місцеві ускладнення, летальність складає <5%
- **помірно тяжкий (середньої тяжкості) перебіг** – характеризується наявністю місцевих чи системних ускладнень, можлива транзиторна органна недостатність (усувається протягом 48 годин), однак відсутня ПОН

- тяжкий перебіг – розвивається стійка моно- чи ПОН (>48 годин), наявні місцеві ускладнення, летальність складає >30%.

Ускладнення гострого панкреатиту:

- **місцеві:** скупчення рідини в ПЗ та перипанкреатичному просторі, тромбоз селезінкової вени, утворення псевдоаневризми та дисфункція ворота шлунка
- **системні:** шок, органна недостатність.

В результаті угоди провідних хірургів панкреатологів з 15 країн світу в 1992 р на Міжнародному симпозіумі в м. Атланті (США) була рекомендована до використання класифікація ГП, заснована на виділенні внутрішньоочеревних і системних ускладнень ГП з урахуванням особливостей розвитку запального і деструктивного процесів, а також ступеня тяжкості захворювання [2].

Науковці та практичні лікарі, що приймали участь у даному симпозіуму дали наступне визначення ГП: “Гострий панкреатит – запальний процес у паренхімі ПЗ за участю тканин, що її оточують, та віддалених органів і систем, що зумовлює підвищення активності ферментів підшлункової залози в крові та/або у сечі”. Окремо були виділені два ступеня тяжкості перебігу ГП – помірний та тяжкий. Так при помірному перебігу ГП у пацієнтів спостерігається незначна дисфункція органів та систем, при цьому відсутні локальні та системні ускладнення. При ГП з тяжким перебігом виникає органна недостатність та місцеві ускладнення у вигляді псевдокісти ПЗ, абсцесу та інше [3]. При обох формах ГП можливе виникнення гострих скупчень рідини в різні терміни захворювання.

Слід відмітити, що з плином часу з’являлись нові дослідження, які розширювали знання про патоморфологічні зміни та перебіг ГП. Також відбулось удосконалення та змінився підхід у показах до використання різних методів інструментальної візуалізації ПЗ та оточуючих тканини, що спонукало до перегляду запропонованої класифікації.

Як результат, на черговому з'їзді International Association of Pancreatology, який проходив в 2011 р. в місті Кочин (Індія) та Міжнародною робочою групою по класифікації ГП (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 р. був запропонований ще один варіант **класифікації гострого панкреатиту** [4]. Слід зазначити, що обидві запропоновані класифікації мали схожість з принципових питань, але мали і деякі відмінності. Основними відмінностями нової класифікації було виділення двох форм захворювання (інтерстиціальний набряковий панкреатит і некротичний панкреатит), при розгляді тяжкості перебігу ГП були виділені легкий, середній та тяжкий ступінь, а також був даний опис патоморфологічних особливостей панкреатичних та перипанкреатичних скупчень рідини [5]. Так виділяють:

1. Гострий панкреатит (менше 4 тижнів від початку захворювання):

- інтерстиціальний набряковий панкреатит;
- некротичний панкреатит:
 - a. панкреатичний некроз: стерильний, інфікований;
 - b. перипанкреатичний некроз: стерильний, інфікований;
 - c. панкреатичний та перипанкреатичний некроз : стерильний, інфікований.

2. Скупчення рідини при ГП (менше 4 тижнів від початку захворювання):

- гострі панкреатичні скупчення рідини (acute pancreatic fluid collection): стерильні, інфіковані;
- гості некротичні панкреатичні/перипанкреатичні скупчення рідини (acute necrotic collection): стерильні, інфіковані;

3. Скупчення рідини при ГП (понад 4 тижнів від початку захворювання):

- панкреатична псевдокіста (pancreatic pseudocyst): стерильна, інфікована;
- відмежовані вогнища некрозу (walled-off necrosis): стерильні, інфіковані.

Було зазначено, що діагноз “Гострий панкреатит” встановлюється у випадку присутності двох із трьох нижче зазначених ознак:

- гострий, інтенсивний біль у епігастральній ділянці з іррадіацією в поперек;

- підвищення утричі та більше рівня амілази (ліпази) сироватки крові;
- відповідні візуалізаційні зміни тканини ПЗ при проведенні комп'ютерної томографії (КТ) з контрастуванням, магніторезонансної томографії (МРТ) або ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, що характерні для ГП.

Також було відмічено, що застосування інструментальних візуалізаційних методів діагностики, а саме КТ на етапі госпіталізації показано у випадку наявності клінічних ознак ГП, але відсутності змін лабораторних показників. Також КТ органів черевної порожнини повинно бути виконано у пацієнтів з тяжким перебігом ГП при їх госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) [6].

Інтерстиційний набряковий панкреатит (Interstitial oedematous pancreatitis). При даній формі ГП відмічається збільшення розмірів ПЗ внаслідок запалення паренхіми, що виявляється при застосуванні інструментальних візуалізаційних методів діагностики. Можливе виникнення перипанкреатичних скупчень рідини. Як правило, клінічні симптоми нівелюються протягом 6-8 днів від початку захворювання.

Некротичний панкреатит (Necrotising pancreatitis). Некротичний панкреатит виникає у 5-10% хворих, при цьому спостерігається некроз паренхіми органу та можливе залучення навколишніх тканин, в першу чергу тканин заочеревинного простору. Слід зазначити, що дані розлади формуються протягом першого тижня захворювання і, як правило, не мають чітких ознак при застосуванні візуалізаційних методів діагностики (в тому числі КТ) в ці терміни. Однією з ознак некрозу тканини ПЗ при виконанні КТ з внутрішньовенним підсиленням в термін більше ніж 7 діб від початку ГП є відсутність накопичення контрасту в ураженій ділянці паренхіми. Також слід відмітити, що перебіг захворювання у даної категорії пацієнтів більш тяжкий, тривалий та досить часто супроводжується виникненням ускладнень.

Інфікований панкреатичний некроз (Infected pancreatic necrosis).

Окремо виділяють панкреатичний та перипанкреатичний некроз, стерильний та інфікований. Слід наголосити, що згідно літературних даних приєднання інфекційного компоненту відбувається в пізній фазі захворювання, та як правило відсутнє перші 10-14 днів від початку ГП. До ознак інфікування відносять: виявлення газу в тканинах ПЗ або перипанкреатичного простору при застосуванні інструментальних візуалізаційних методів діагностики, а також враховують результати бактеріоскопічного і бактеріологічного дослідження при виконанні черезшкірної пункції під УЗД (КТ) контролем.

В літературі зустрічаються дослідження, згідно з яким частота виникнення інфікування панкреатичних та перипанкреатичних некрозів та ступінь тяжкості перебігу захворювання може корелюватись з площею ураження тканин. Так при площі некротичних змін тканини більше 30% - у 70% пацієнтів виникають інфекційні ускладнення. І навпаки, при площі некрозу тканини менше ніж 30% - у 60% пацієнтів перебіг ГП не ускладнюється розвитком інфекційних ускладнень [7]. Також при площі некротичних змін тканин більше 50% спостерігається тяжкий перебіг захворювання, можливе виникнення синдрому ПОН та сепсису [8, 9].

За класифікацією ГП, що була запропонована в місті Атланта в 1992 році, термін "панкреатичний абсцес" трактували як локальне скупчення гнійного матеріалу, відмежоване від навколишніх тканин та без значної кількості некротично зміненої паренхіми в порожнині. У зв'язку з низькою частотою даного ускладнення, зміною поглядів на патоморфологію захворювання, даний термін у класифікації 2012 року не використовується.

Фази перебігу гострого панкреатиту та ступені тяжкості захворювання.

Для визначення діагностичної та лікувальної тактики у пацієнтів на ГП в матеріалах симпозіуму (Атланта, 1992 р.) було рекомендовано враховувати

критерії ступеня тяжкості перебігу захворювання, що представлені в табл. 4.3 [10]

Таблиця 4.3

Критерії ступеня тяжкості перебігу гострого панкреатиту згідно конференції у Атланті, 1992 р.

ПАНКРЕАТИТ ЛЕГКОГО СТУПЕНЯ	ПАНКРЕАТИТ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ
Мінімальні функціональні порушення і відсутність важких ускладнень	Наявність поліорганної недостатності і/або локальних ускладнень
Клінічні критерії та особливості перебігу	
Швидкий клінічний ефект консервативної терапії з купуванням симптомів і нормалізацією показників	- Наявність 3 або більше балів за критеріями Ranson; - або 8 і більше балів за критеріями APACHE II; - або шок (сист. АТ менше 90 mm Hg). - Дихальна недостатність (PaO_2 менше 60 mm Hg) - Ниркова недостатність (креатинін вище 177 мкмоль/л) - Шлунково-кишкова кровотеча (більше 500 мл/добу) - Коагулопатія (тромбоцити менше $100 \cdot 10^9$/л, фібриноген менше 1,0 г/л) - Метаболічні порушення (гіпокальціємія менше 1,87 ммоль/л)
Морфологічні ознаки захворювання	
Інтерстиціальний набряк залози Мікроскопічні ділянки жирового некрозу Відсутність ефекту протягом 48 - 72 годин вимагає проведення додаткових досліджень для діагностики можливих ускладнень	Панкреатичний та парапанкреатичний некроз, рідко – інтерстиціальний набряк

В свою чергу, запропонована класифікація ГП 2012 року передбачає виділення трьох ступенів тяжкості перебігу захворювання: помірного (легкого), середньої тяжкості і тяжкого. Окремо виділяють транзиторну та постійну ПОН та локальні і системні ускладнення [11]. На сучасному етапі згідно літературних даних виділяють дві фази захворювання – ранню та пізню. Тривалість ранньої фази близько 7 діб, пізня фаза, в свою чергу, може тривати від кількох тижнів до кількох місяців і більше.

Основні прояви захворювання в ранню фазу обумовлені виникненням ССЗВ, при цьому тяжкість перебігу ГП визначається присутністю і тривалістю синдрому ПОН та не залежить від наявності місцевих (локальних) ускладнень. При визначенні тривалості синдрому ПОН окремо виділяють "транзиторну" ПОН – триває до 48 год, та "постійну" ПОН – тривалістю більше 48 год.

Пізня фаза захворювання, як правило не зустрічається у пацієнтів з легким ГП. Та навпаки, у пацієнтів середньої тяжкості і з тяжким перебігом захворювання можливе виникнення системних та локальних ускладнень саме в даний період.

Слід зазначити, що особливо важливо коректно визначити ступінь тяжкості перебігу захворювання на різних етапах лікування пацієнта. Так при поступленні в стаціонар необхідно виявити хворих з потенційно тяжким перебігом ГП, яким показане проведення інтенсивної терапії на початку захворювання. Також під час лікування необхідно виявляти хворих з тяжким перебігом захворювання і направлення їх для подальшого лікування у спеціалізовані відділення. Розподілення таких пацієнтів по групах повинно відбуватись залежно від наявності ПОН або локальних ускладнень.

Оцінка тяжкості перебігу захворювання у пацієнтів базується на аналізі комплексу клініко-лабораторних критеріїв та інших складових інтегральних шкал, в основі яких лежить бальна оцінки параметрів фізіологічного стану хворого на ГП при поступленні в стаціонар та в динаміці. На сучасному етапі відомо більше 20 прогностичних систем, шкал і коефіцієнтів. Не всі вони мають однакову цінність, але більшість з них успішно пройшли перевірку в

великих наукових і практичних установах. Основними з них є шкали APACHE II, SAPS II, SOFA, MODS, ODIN, Glasgow, Ranson (оцінка органної недостатності), POSSUM (оцінка тяжкості стану пацієнта), шкали BISAP, MPM II (моделювання імовірності виникнення летального випадку).

Отже у випадку легкого перебігу (помірна тяжкість) ГП відсутній синдром ПОН та системні ускладнення. При середній тяжкості перебігу захворювання може спостерігатись транзиторна ПОН (до 48 год.), або системні чи локальні ускладнення при відсутності ПОН. При тяжкому перебігу ГП спостерігається постійна ПОН (більше 48 год.) та локальні і системні ускладнення.

Згідно літературних даних, у випадку появи транзиторної ПОН у перші дні захворювання прогноз виникнення летальних випадків складає 36-50%, а при виникненні інфекційних ускладнень на фоні ПОН летальність може сягати 80% [12].

Слід зазначити, що ступінь тяжкості перебігу ГП в ранню фазу захворювання може змінюватись. Як предиктор тяжкого ГП використовують ССЗВ при госпіталізації або персистуючий ССЗВ - після 48 год. **ССЗВ визначають за наявністю двох або більше з наступних чотирьох критеріїв:** тахікардія >90 /хвилину; температура $<36,0^{\circ}\text{C}$ або $>38,0^{\circ}\text{C}$; лейкоцити $<4 \cdot 10^9/\text{л}$ або $>12 \cdot 10^9/\text{л}$, частота дихання >20 /хвилину або $\text{PCO}_2 <32$ мм рт. ст. Повторну оцінку тяжкості стану слід проводити через 24, 48 год і 7 діб від моменту госпіталізації. Згідно літературних даних, локальні ускладнення можуть бути з'являтися під час перебігу ранньої фази, але їх не потрібно підтверджувати застосування інструментальних візуалізаційних методів [13]. Окрім того, відповідно до настанови Державного експертного центру МОЗ України (“Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах”, під ред М.П. Комаров та ін., 2016.), у випадку застосування візуалізаційних методів в ранній фазі захворювання та виявлення локальних ускладнень, лікувальну тактику змінювати не доцільно.

В медичній літературі російськомовних країн часто зустрічається класифікація за фазами перебігу ГП, що була запропонована С.Ф. Багненком та співавторами (2004) [14]. Згідно даної класифікації розрізняють три фази перебігу ГП:

- 1) ферментативна - виділяють важку та легку клінічні форми захворювання (асептична);
- 2) реактивна - клінічно проявляється наявністю парапанкреатичного інфільтрату (асептична);
- 3) розплавлення і секвестрації (гнійних ускладнень).

Також окремо виділяють четверту фазу – пізню фазу або фазу результатів. У цей період у пацієнтів утворюються зрілі кісти, нориці, розвивається цукровий діабет, хронічний панкреатит. Кожна фаза має принципові особливості клінічного перебігу та вимагає своєї лікувальної програми.

Ферментативна фаза (рання) - 1-5 діб. Характеризується формування панкреонекрозу (24-36 год), розвитком ендотоксикозу, поліорганної недостатності та ендотоксичного шоку (до 5 діб). У цей період можуть виникати гострі асептичні парапанкреатичні рідинні скупчення в чепцевій сумці (оментобурсит), заочеревинній клітковині та вільній черевній порожнині (ферментативний парапанкреатит). Саме на цей період (перші 5 діб) припадає перший пік летальності при тяжкому перебігу ГП.

Реактивна фаза (перипанкреатичного інфільтрату та рідинних скупчень) - до 14 діб. Характеризується реакцією організму на осередки некрозу (в ПЗ та перипанкреатичній клітковині), що сформувалися - відбувається відторгнення некротичних з формуванням секвестрів. Клінічною формою є перипанкреатичний інфільтрат, який надалі або розсмоктується, або нагноюється. Для цієї фази характерна різна динаміка гострих асептичних перипанкреатичних рідинних скупчень.

Фаза секвестрації (гнійних ускладнень) — 3-й тиждень захворювання (може тривати кілька місяців). Для септичної секвестрації характерно

інфікування панкреонекрозу та некрозів перипанкреатичної клітковини з подальшим розвитком гнійних ускладнень. Клінічними формами даної фази є: гнійно-некротичний панкреатит/перипанкреатит; флегмони та абсцеси заочеревинного простору і черевної порожнини; гнійний оментобурсит, гнійний перитоніт.

Отже, особливістю перебігу ГП є високий ризик розвитку ускладнень, летальність при яких сягає 5,5%, а при захворюванні тяжкого ступеня може досягати 40 - 70% [15]. Важливими чинниками, що визначають цю обставину є розповсюдженість та зростання частоти захворювання, особливо серед осіб молодого віку, відсутність консолідованої думки відносно термінології та тлумачень процесів, що виникають протягом хвороби, помилкова діагностика, недооцінка тяжкості стану хворих, пізня діагностика ускладнень та неадекватний вибір необхідних консервативних і хірургічних заходів.

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Hritz I, Czako L, Dubravcsik Z, Farkas G, Kelemen D, Lasztity N, Morvay Z, Oláh A, Pap Á, Párniczky A, Sahin-Tóth M, Szentkereszti Z, Szmola R, Szücs Á, Takács T, Tiszlavicz L, Hegyi P; Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport, Hungarian Pancreatic Study Group. Akut pancreatitis. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei [Acute pancreatitis. Evidence-based practice guidelines, prepared by the Hungarian Pancreatic Study Group]. Orv Hetil. 2015 Feb 15;156(7):244-61. Hungarian. doi: 10.1556/OH.2015.30059. PMID: 25661970.
2. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg. 1993 May;128(5):586-90. doi: 10.1001/archsurg.1993.01420170122019. PMID: 8489394.
3. Fukuyama S, Mikami Y, Egawa S, Takeda K, Matsuno S. [Clinical classification and pathological physiology of acute pancreatitis]. Nihon Rinsho. 2004 Nov;62(11):1973-6. Japanese. PMID: 15552875.

4. A comparison between the revision of Atlanta classification and]. Wu D, Lu B, Xue HD, Lai YM, Qian JM, Yang H. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2017 Dec 1;56(12):909-913. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.12.004
5. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA (International Association of Pancreatology / American Pancreatic Association) Acute Pancreatitis Guidelines // Pancreatology. 2013. № 13, P. 1–15.
6. Klasyfikatsiya hostroho pankreatytu: perehlyad internatsional'nyh konsensusom u 2012 r. klasyfikatsiyi, pryynyatoyi v Atlanti / I. A. Kryvoruchko, V. M. Kopchak, O. YU. Usenko, N. M. Honcharova, S. M. Balaka, S. M. Teslenko, S. A. Andreyeshchev // Klinichna khirurhiya. - 2014. - № 9. - S. 19–24. http://nbuv.gov.ua/UJRN/KlKh_2014_9_6
7. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 2: complications of acute pancreatitis. Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu MA, Seçil M, Yüce G. Diagn Interv Imaging. 2015 Feb;96(2):161-9. doi: 10.1016/j.diii.2013.12.018. Epub 2014 Apr
8. Pancreatic fluid collections: What is the ideal imaging technique? Dhaka N, Samanta J, Kochhar S, Kalra N, Appasani S, Manrai M, Kochhar R. World J Gastroenterol. 2015 Dec 28;21(48):13403-10. doi: 10.3748/wjg.v21.i48.13403.
9. Outcomes of Infected versus Symptomatic Sterile Walled-Off Pancreatic Necrosis Treated with a Minimally Invasive Therapy. Hyun JJ, Sahar N, Singla A, Ross AS, Irani SS, Gan SI, Larsen MC, Kozarek RA, Gluck M. Gut Liver. 2019 Mar 15;13(2):215-222. doi: 10.5009/gnl18234.
10. Souza GD, Souza LR, Cuenca RM, Jerônimo BS, Souza GM, Vilela VM. UNDERSTANDING THE INTERNATIONAL CONSENSUS FOR ACUTE PANCREATITIS: CLASSIFICATION OF ATLANTA 2012. Arq Bras Cir Dig. 2016 Jul-Sep;29(3):206-210. doi: 10.1590/0102-6720201600030018. PMID: 27759788; PMCID: PMC5074676
11. Acute Pancreatitis Classification Working Group Classification of Acute Pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by

International consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // Gut. — 2013. — Vol. 62. — P. 102 —111

12. Choudhuri AH, Duggal S, Biswas PS, Uppal R. A Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score and Serum Procalcitonin Change for Predicting Mortality in Acute Pancreatitis. Indian J Crit Care Med. 2020 Mar;24(3):190-194. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23377

13. Chatterjee R, Parab N, Sajjan B, Nagar VS. Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, Modified Computed Tomography Severity Index, and Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis Score in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis. Indian J Crit Care Med. 2020 Feb;24(2):99-103. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23343. PMID: 32205940; PMCID: PMC7075053

14. Багненко С. Ф., Савелло В. Е., Гольцов В. Р. Лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы: панкреатит острый // Лучевая диагностика и терапия в гастроэнтерологии: национальное руководство (гл. ред. тома Г. Г. Кармазановский). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 349– 365. https://www.mrckb.ru/files/ostryj_pankreatit.PDF

15. Roberto Rasslan, Fernando da Costa Ferreira Novo, Alberto Bitran, Edivaldo Massazo Utiyama, Samir Rasslan. Management of infected pancreatic necrosis: state of the art. Rev Col Bras Cir. 2017 Oct; 44(5): 521-9 doi: 10.1590/0100-699120170050151

РОЗДІЛ 5. СИМПТОМАТИКА ТА ПАТОМОРФОЛОГІЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

5.1. СИМПТОМАТИКА ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Клінічна картина ГП може бути досить різноманітною, що пов'язано з анатомо-фізіологічними особливостями ПЗ та варіантами перебігу захворювання (від легких нападів з невеликими болям в животі до тяжких форм захворювання з жорстокими болями, колапсом, швидким прогресуючим перебігом захворювання та раптовою смертю).

Основними симптомами ГП є біль, блювота та метеоризм (*триада Мондора*). Деякі автори виділяють *синдром Фітца* (гострий, нападopodobний біль в епігастральній ділянці з іррадіацією в спину, здуття верхньої половини живота, нудота, блювання, лихоманка, глікозурія, гіпоглікемія, білірубінемія), що може вказувати на ГП.

Біль з'являється зазвичай раптово, частіше в вечірній або нічний час після порушення дієти (вживання алкоголю, смажених або жирних страв). Біль носить інтенсивний характер, без світлих проміжків, може симулювати картину "гострого живота" (*симптом Блайса* – постійний, нападopodobний, оперізуючий біль на рівні пупка). Причинами виникнення болю є блокада ГПП з наступним її розширенням, набряк ПЗ та як результат стискання нервів і натягування очеревини над ПЗ, розтягнення черевної стінки внаслідок парезу та здуття живота, подразнення очеревини ферментами, кінінами та токсинами. Тривалість больової реакції залежить від тяжкості перебігу захворювання та своєчасного застосування лікування, а саме при легких формах ГП - не перевищує 3-5 діб від початку терапії, у випадку прогресування процесу – до 2 тижнів. Слід зазначити, що біль може зникати також у випадку тяжкого перебігу ГП з розвитком тотального некрозу ПЗ.

Найбільш типово біль локалізується в епігастральній ділянці, вище пупка, що відповідає анатомічному положенню ПЗ, однак слід зауважити, що локалізація певним чином залежить від зони ураження залози. Так, у випадку

розташування запального процесу в ділянці головки ПЗ біль локалізується в епігастральній області та справа від серединної лінії, при ураженні тіла - в епігастральній ділянці, хвоста – у лівому підребер'ї та при виникненні запального процесу у всій залозі – верхня половина живота, при цьому 40% пацієнтів скаржаться на *біль оперізуючого характеру*. Супутніми симптомами, що виникають на фоні больового приступу можуть бути: часта зміна положення тіла (хворі відмічають *полегшення у положенні з приведеними до живота колінами*), профузна пітливість, тахікардія, зниження артеріального тиску, колапс.

Температура тіла на початку захворювання рідко підвищується до високих цифр, частіше має субфебрильний характер. Як правило, висока температура впродовж більшої частини доби спостерігається через 2-3 тижні від початку захворювання та обумовлена виникненням гнійно-септичних ускладнень. При біліарній формі панкреатиту лихоманка може спостерігатись при гострому холангіті.

Об'єктивний статус. При огляді живота відзначають його здуття, переважно в верхніх відділах. Слід зазначити, що у тяжких випадках живіт може бути здутий рівномірно, чутливий навіть при поверхневій пальпації. Біль може визначатись в певних больових точках, що відповідає пошкодженню тієї чи іншої частини ПЗ: *“точка Де-Жардена”* - розташована на лінії, що з'єднує пупок з правою пахвовою западиною, на відстані 4-5 см від пупка (ураження головки ПЗ); *“точка Кача”* - розташована по зовнішньому краю лівого прямого м'яза живота на рівні 4-7 см вище пупка (ураження тіла та хвоста ПЗ); *“точка Мейо-Робсона”* - розташовується на кордоні зовнішньої і середньому третини лінії, що з'єднує пупок з серединою лівої реберної дуги (ураження хвоста ПЗ); *“зона Шоффара”* – розташовується на відстані 3-5 см вгору від пупка, між бісектрисою кута, утвореного передньою серединною лінією і горизонтальною лінією проведеної через пупок, і серединної лінії живота (пошкодження тіла ПЗ, захворювання ДПК та загальної жовчної протоки).

Існує велика кількість симптомів, що описані авторами та вважаються патогномічними для ГП. Так часто пальпаторно визначається біль та резистентність м'язів передньої черевної стінки в проекції ПЗ (*симптом Керте*), посилення болю під час виконання перкусії в проекції над підшлунковою залозою (*симптом Раздольського*). Також при виконанні поштовхоподібних рухів черевної стінки знизу вгору і спереду назад поперечно розміщеною кистю нижче пупка виникає біль в епігастральній ділянці (*симптом Чухрієнко*). При глибокої пальпації біль різко посилюється в верхніх відділах живота (*симптом Джанелідзе* – посилення болю при глибокій пальпації в епігастральній ділянці), часом носить нестерпний характер. При пальпації в ділянці нирок, особливо в лівому реберно-хребтовому куті виникає різка болючість (*симптом Мейо-Робсона*). Однією з ознак ГП є відсутність пульсації черевного відділу аорти як результат збільшення в розмірах ПЗ та набряку заочеревинної клітковини (*симптом Воскресенського*). Також можливо виникнення зон гіперестезії, особливо на рівні VIII-IX грудних хребців позаду (*зона Захар'їна-Геда*), зліва від хребта на рівні Th6 - Th8 (*симптом Кача*) та над пупком (*симптом Махова*).

У зв'язку з ретроперитонеальним розташуванням ПЗ, як правило напруження м'язів живота, на відміну від перфорації порожнистого органу, виражене слабо. Однак у випадку наявності ділянок підвищеної чутливості, що виявляються при поверхневій пальпації, може визначатись ригідність м'язів передньої черевної стінки, що свідчить про присутність панкреатогенного випоту (панкреатогенний (ферментативний) перитоніт). У цих випадках при перкусії буде визначатись притуплення у відлогих місцях живота та позитивний *симптом Щоткіна-Блумберга*.

У деяких випадках на початку захворювання у пацієнтів може спостерігатись діарея. Однак, досить швидко перистальтика кишечника пригнічується, що аускультативно проявляється ослаблення або відсутність кишкових шумів. У випадку виникнення вираженого парезу кишечника,

перкуторно можна отримати високий тимпанічний звук над всією поверхнею живота.

Розвиток *синдрому динамічної (паралітичної) кишкової непрохідності* зустрічається у більшій частини хворих на ГП. Проявами даного синдрому є нудота, блювання, здуття живота (під час виконання оглядової рентгенографії органів черевної порожнини спостерігається високе розташування лівого куполу діафрагми та обмеження його рухливості; визначається горизонтальний рівень рідини в проекції цибулини дванадцятипалої кишки внаслідок рефлексорного дуоденостазу та ряд інших рентгенологічних симптомів (див. розділ 6.2).

Слід зазначити, що незважаючи на багаторазовий характер **блювання**, блювотні маси ніколи не мають застійного (калового) характеру. Як правило, блювання з шлунковим і дуоденальним вмістом – довготривале, багатократне, виснажливе, болісне. У випадку збереження прохідності жовчних шляхів блювотні маси, внаслідок окислення білірубіну при контакті з соляною кислотою шлункового соку, набувають зеленуватого кольору (свідчення небіліарної форми захворювання). При тяжкому перебігу ГП динамічна кишкова непрохідність веде до підвищення внутрішньочеревного тиску та є одним з чинників розвитку абдомінального компартмент-синдрому.

Розвиток панкреатогенної токсемії на ранніх стадіях захворювання пов'язаний з багатьма факторами, а саме: підвищенням рівня ферментів, які надходять у судинне русло; дією вазоактивних речовин калікреїн-кінінової системи, продуктів активації лейкоцитів та інше. В клінічній картині проявами цього феномену є блідість, ціаноз, жовтушність склер, судинні плями, блювання з домішками крові, виникнення кишкової кровотечі.

Виділяють ряд специфічних симптомів, розвиток яких пов'язують з явищами панкреатогенної токсемії, розладами центральної гемодинаміки, мікроциркуляції та дегідратацією (табл. 5.1.1).

Клінічні симптоми панкреатогенної токсемії

Симптом	Клінічні прояви
Гюльзова	почервоніння обличчя з незначним ціанотичним відтінком
Мондора	поява фіолетових плям на шкірі обличчя та тулуба
Сарферт	ціаноз шкіри
Лагерлофа	ціаноз обличчя
Грея-Турнера	ціаноз бічних відділів живота
Куллена	жовтувато-ціанотичний колір в ділянці пупка
Хольстеда	ціаноз шкіри живота
Фокса	крововиливи у кореня язика
Грюнвальда	екхімози, петехії навколо пупка
Девіса	ціаноз і петехії сідниць та поперекової ділянки, ціаноз шкіри живота, темно-буре забарвлення шкіри спини в ділянці X-XII ребер

Як зазначалось раніше, перебіг ГП часто супроводжується розвитком ускладнень, що можуть виникати в ранньому та пізньому періодах захворювання. В даних випадках клінічна картина буде змінюватись та відповідати клініці ускладнення, що виникло. Наприклад у випадку розвитку *гострого холангіту* буде спостерігатись *тріада Шарко* (біль, жовтяниця, лихоманка), або *пентада Рейнольдса* (біль, жовтяниця, лихоманка, артеріальна гіпотензія, порушення свідомості), у випадку перфорації порожнистого органу – кинжалоподібний біль, дошкоподібний живіт, відсутність притуплення в ділянці печінки та інше.

Отже, клінічна картина ГП досить різноманітна, хворі з даною патологією обов'язково потребують лабораторного та інструментального обстеження під час поступлення в лікувальний заклад та в динаміці з метою

підтвердження діагнозу, проведення диференціальної діагностики з іншою хірургічною патологією, своєчасного попередження та виявлення ускладнень перебігу захворювання.

5.2. ПАТОМОРФОЛОГІЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Вперше опис патоморфологічних змін, які виникають в організмі при ГП, був зроблений R. Fitz в 1889 році, а через 7 років H. Chiari висунув припущення, що в основі ГП лежить процес аутолізу тканини залози внаслідок активації власних ферментів [1]. Вважається, що основою патоморфологічних змін при ГП є ушкодження ацинарних клітин з порушенням їх функції, в результаті якого виникає інтерстиційний набряк, розвивається гостра місцева та системна запальні реакції. При цьому ПЗ збільшується в розмірах, можуть виникати поодинокі зони осередкового некрозу, що розташовуються як в самому органі, так і навколо нього (в заочеревинній клітковині).

Так як для роботи ПЗ характерна мозаїчність функціонального стану, тобто різні ацинуси знаходяться на різних етапах секреторної активності [2], патоморфологічні зміни в ПЗ на початкових стадіях захворювання відбувається в першу чергу в ациноцитах з найбільшою функціональною активністю та навіть у невеликій ділянці органу можна спостерігати різні стадії патологічного процесу.

Також відомо, що прогресування гострої запальної реакції відбувається досить швидко. На початковому етапі спостерігається периваскулярна поліморфноклітинна інфільтрація тканини ПЗ з наступною прогресуючою міграцією мононуклеарних лейкоцитів (включаючи макрофаги та лімфоцити) в осередок запалення (рис.5.2.1).

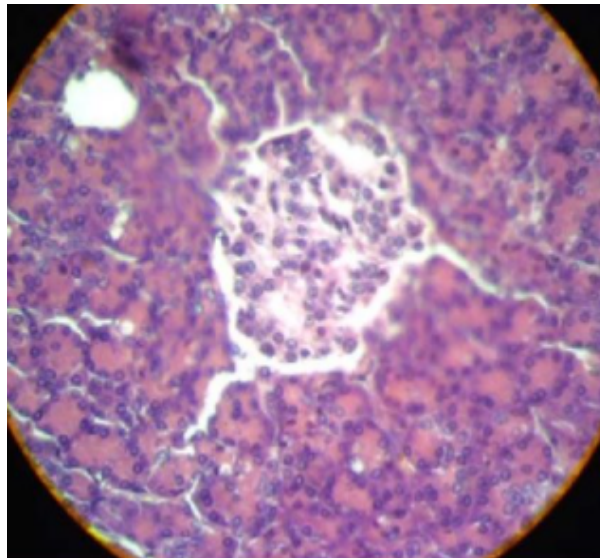


Рис. 5.2.1. Гістологічна картина інфільтрація тканини підшлункової залози (зabarвлення гематоксилин-еозином×80)

Радикали перекісного окислення та інші речовини, що виділяються фагоцитами, посилюють ушкодження, впливаючи, зокрема, на ендотеліальні клітини капілярів ПЗ. В результаті збільшується проникність судин, що полегшує доступ циркулюючим форменим елементам крові (нейтрофілам, моноцитам, тромбоцитам) та різним гуморальним факторам (наприклад, компонентам комплементу та цитокінів) до мікрооточення ацинарних клітин (рис. 5.2.2) [3].

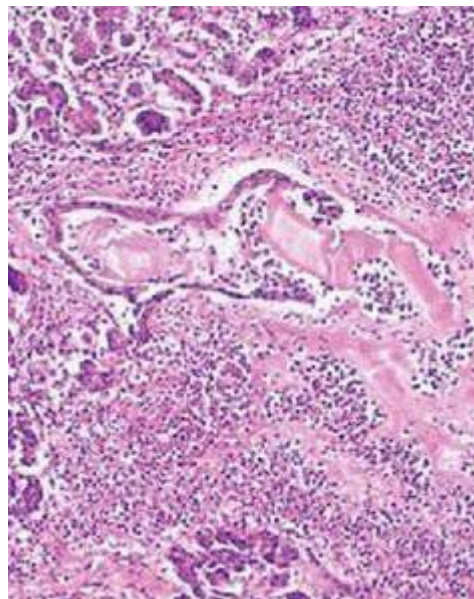


Рис. 5.2.2. Гістологічна картина перидуктального запалення (зabarвлення по Маллорі×80)

У більшості випадків ГП завершується сприятливо для хворого і морфологічно характеризується тільки набряком, однак в 5-10% випадків захворювання прогресує до панкреонекрозу - незворотного локального процесу, та в ряді випадків супроводжується розвитком поліорганної недостатності. При цьому гістологічно виявляють великі некрози паренхіми, зони мікроабсцесів, тромбоз в мікросудинному руслі, осередки крововиливів (рис.5.2.3).

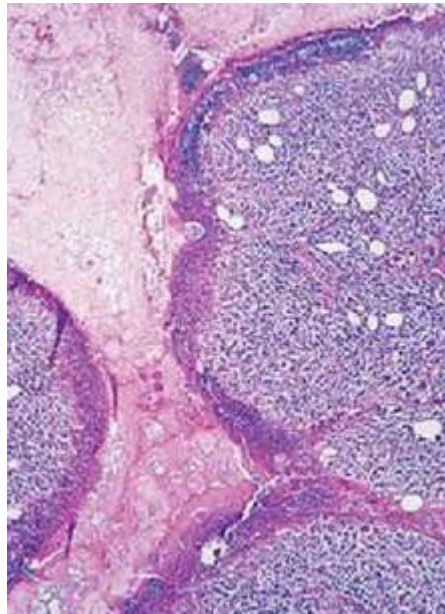


Рис.5.2.3. Гістологічна картина міждолькового некрозу (забарвлення по Маллорі×80)

Також, при прогресуванні ГП на початкових стадіях захворювання, запальні та некротичні зміни, охоплюючи ПЗ, можуть розповсюджуватись на заочеревинну клітковину (парапанкреатичну, паранефральну, малого тазу), клітковину інших органів черевної і рідше – грудної порожнини.

У розвитку морфологічних змін при прогресуванні ГП виділяють чотири періоди і вісім фаз [4]. *Початковим* вважають *період* альтерації паренхіми ПЗ з можливим формуванням вогнищ некрозу, що проявляється інтенсивною ексудацією в інтерстиційну клітковину органу, заочеревинний простір (іноді з геморагічним просочуванням) та черевну порожнину. У *другому періоді* відбувається тромбоз судин ПЗ і заочеревинної клітковини з різким

ослабленням та припиненням ексудації. Завершальна фаза другого періоду - утворення некрозів. Далі розвивається *період реактивних змін* в ділянках некрозу та навколишніх тканинах, що призводять до розвитку перифокального запалення. У його першій фазі спостерігають запальний набряк та інфільтрацію, а в наступних - ферментативне розплавлення, інфільтрацію і секвестрацію некротизованих тканин.

Приєднання ендогенної або екзогенної інфекції (в тому числі при ранніх хірургічних втручаннях на ушкодженій ПЗ) перетворює зони ушкодження в осередки гнійного розплавлення (нагноєння клітинних просторів) та секвестрації. У відновлювальному періоді структура паренхіми та функція ПЗ можуть відновитись повністю (набрякова форма ГП) або частково, з формуванням нориць, псевдокіст ПЗ, екзо-, ендогенної недостатності або поєднанням цих змін.

Відповідно до клініко-морфологічної класифікації виділяють різні форми ГП [5]:

- Інтерстиційний ГП: серозний; серозно-геморагічний.
- Некротичний ГП: переважно жировий; переважно геморагічний.
- Гнійно-некротичний ГП.

Зазначені морфологічні форми можуть послідовно переходити одна в одну. Під впливом сприятливих факторів (наприклад, раннього комплексного лікування) розвиток морфологічних змін може зупинитися на ранній стадії набряку та інтерстиційного ГП. При некротичному ГП в ранніх термінах в ПЗ виявляють змішаний некроз з переважанням геморагічного або жирового компонентів, з наступною швидкою резорбцією геморагічного компоненту некрозу. На пізніх термінах виявляють переважно жировий некроз, який в асептичних умовах розсмоктується дуже повільно. У випадку ефективного комплексного лікування можливе попередження переходу некротичної форми ГП у гнійно-некротичну та перехід до періоду відновлення.

Слід зазначити, що розділення на жировий та геморагічний ГП базується на визначенні домінуючого спектру гіперферментемії. Так колікваційний або

геморагічний некроз виникає при переважанні протеолізу ПЗ; коагуляційний або жировий некроз розвивається при ліполізі залози і жирової клітковини; при змішаному панкреонекрозі одночасно спостерігаються обидва типи некротичного процесу.

Паренхіматозний некроз (геморагічний панкреонекроз), що характеризується переважним ураженням ацинарних клітин, відносять до виду колікваційних. Зазвичай він протікає з вираженими геморагічними змінами не тільки в ПЗ та заочеревинній клітковині, але і у віддалених відділах черевної порожнини. В уражених тканинах спостерігаються поширені ділянки крововиливів, геморагічна імбібіція, зони некрозу чорного і сірого кольору (рис.5.2.4).

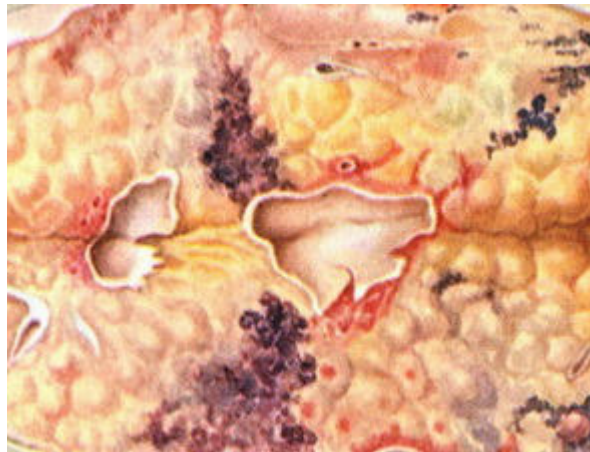


Рис. 5.2.4. Геморагічна імбібіція, зони некрозу чорного і сірого кольору в тканині підшлункової залози

Дані зміни можуть поєднуватися з наявністю «бляшок» стеатонекрозу. Також у черевній порожнині може спостерігатись велика кількість геморагічного випоту з високою активністю ферментів. Некротизовані тканини при такій формі некрозу швидко розплавляються, утворюючи сіру масу з великим вмістом протеолітичних ферментів.

Жировий панкреонекроз виникає у випадку дії фосфоліпази. Найчастіше він спостерігається в умовах лімфостазу, що наростає при ушкодженні ПЗ. Його виявляють як в самій ПЗ, так і в тканинах, що містять велику кількість

клітковини, частіше - в заочеревинному просторі та великому сальнику (рис. 5.2.5).



Рис. 5.2.5. Множинні ділянки стеатонекрозу на брижі тонкої кишки

Стеатонекроз відноситься до виду коагуляційного некрозу, викликає різку перифокальну запальну реакцію. На відміну від крововиливів стеатонекрози розсмоктуються повільно, в місцях їх локалізації утворюються дрібні або великі перифокальні інфільтрати. У даному випадку ПЗ збільшена, з вираженим набряком, часточкова структура не визначається, розповсюджені плями стеатонекрозу. Масивні жирові некрози можуть викликати реактивний асептичний перитоніт.

У випадку стерильного панкреонекрозу можливий розвиток наступних варіантів постнекротичних уражень:

- виникнення панкреатичного інфільтрату з залученням оточуючих органів;
- утворення заочеревинних об'ємних рідинних скупчень, що не мають щільних стінок (причиною виникнення є деструкція протокової системи). Дані утворення можуть регресувати в 50-60% випадків, або трансформуватись у псевдокісти;
- утворення секвестрів, що розташовані в заочеревинному просторі (невеликих розмірів під впливом макрофагів лізуються та організовуються, великі зони некрозу схильні до інфікування та нагноєння).

Слід зазначити, що згідно літературних даних, інфікування зон некрозу як правило відбувається через два тижні від початку захворювання [6]. Патоморфологічними проявами інфікованого некрозу є: наявність ексудату в черевній порожнині у вигляді «м'ясних помий» або гнійного вмісту, що просочує парапанкреатичну клітковину; виникнення флегмони заочеревинного простору; наявність некрозу сіро-чорного кольору, густої консистенції; формування абсцесу сальникової сумки, або абсцесу підшлункової залози.

При тяжкому перебігу прогресуючого ГП спостерігають ознаки системної запальної відповіді та синдром поліорганної недостатності з ураженням серця, легень, печінки, нирок та інших органів.

Окремо слід зупинитись на патоморфології ГП у осіб молодого віку. Проте, що підшлункова залоза з віком зазнає певних анатомічних змін, вказував ще в 1888 році Е. Assmann. В подальшому приділяли уваги питанням дослідження макро- і мікроскопічних, якісних і кількісних вікових змін морфоструктурних одиниць ПЗ, таких як: розмір і вага, топографія органу, стан протокової системи [7]. Однак автори, які вивчали вікову морфологію органу, приділяли увагу тільки окремим питанням. Складність дослідження різноманітних функцій ПЗ стала причиною малої кількості робіт по вивченню їх стану в віковому аспекті. Очевидно, що морфологічні та функціональні особливості підшлункової залози в молодому віці зумовлюють специфічний для даної вікової групи важкий варіант перебігу запальних захворювань цієї анатомічної ділянки. Говорячи про більш важкий перебіг захворювань підшлункової залози у осіб молодого віку, слід розкрити вище вказані анатомо-фізіологічні особливості. До анатомічних чинників необхідно віднести те положення, що у осіб молодого віку морфологічні зміни підшлункової залози, на відміну від таких у людей середнього та похилого віку, не носять інволютивний характер (зменшення маси ПЗ, в тому числі і ацинарного апарату; фіброзні зміни) [8], а саме не зачіпають екзо- і ендокринну функцію ПЗ, кровопостачання і іннервацію органу. За даними літератури до вікових змін відносять такі

процеси, як проліферація центрoацинарних елементів, виникнення поліповидних і аденоматозних розростань слизової оболонки протокової системи, а також кістоутворення і розширення просвіту проток [9]. В основі цих процесів лежать загальні закономірності вікової інволюції тканин. Зокрема, це відноситься до змін епітелію, м'язової і еластичної тканини, з яких побудована стінка проток. Очевидне переважання внутрішньодолькового склерозу показує, що основним джерелом склеротичних змін в залозі є внутрішньодолькова сполучна тканина. Морфологічна трансформація з боку судинної системи проявляється атеросклеротичними змінами, зменшенням артеріол і венул, а з боку нервових структур – дегенеративно-дистрофічними змінами. Серед фізіологічних аспектів, що пояснюють важкий перебіг захворювань ПЗ у осіб молодого віку, слід зазначити, що поряд з адекватним функціонуванням ацинарного апарату залози (оптимальний якісний і кількісний склад панкреатичного соку) і панкреатичної частини сфінктера Одді відбувається збільшення тривалості фазової хвилі сфінктерного скорочення його ампулярної частини, яка призводить до виникнення обтураційного механізму протокової гіпертензії [10]. Все вищесказане є підтвердженням того, що в силу відсутності інволютивної анатомічної трансформації ПЗ, її систем кровопостачання і іннервації, а також з огляду на збереження екзо- і ендокринної функцій органу, клінічна симптоматика захворювань у осіб молодого віку відрізняється більш тяжким клінічним перебігом і гіршими наслідками захворювання. Патогенез запального процесу в ПЗ зводиться до підвищення тиску в її протоковій системі, результатом чого є внутрішньоорганна активація ферментів. Останні стають місцевими і системними факторами агресії, проникають з протокової системи в тканину ПЗ з розвитком її аутолізу, і, як наслідок, виникненням больового синдрому [11]. Тривалість обструкції протоки має пряму пропорційну залежність зі ступенем тяжкості ураження тканини ПЗ. У свою чергу порушення прохідності протоки ПЗ сприяє розвитку кістозних утворень, конкрементів в дуктальній системі, функціональній недостатності ПЗ і гістологічну

модифікацію панкреатичної тканини [12]. Мінімальні структурні зміни власне в паренхімі ПЗ і при цьому найбільші в оточуючих орган тканинах обумовлені раннім виходом активованого секрету за межі капсули [13].

Серед авторів активно обговорюється роль запального процесу в розвитку структурних змін проток ПЗ [14]. На думку більшості вчених, гострий деструктивний панкреатит веде до формування сполучнотканинних рубців в тканині залози, які потенціюють розвиток стриктур протокової системи, кістозних утворень, а в подальшому і хронічного панкреатиту. Патоморфологічно в основі стриктур ГПП лежать процеси катарального запалення, атрофії епітеліального покриву і склерозу стінки протоки, в сукупності з гіперплазією базальних клітин. Руйнування еластичних волокон і редукція капілярів веде до порушення дренажної функції протоки [15]. Склеротичний процес ацинарного і протокового епітелію і нестійкість буферних систем панкреатичного соку (зміна кислотності і білкових колоїдів) можуть вести до утворення каменів в протоках [16]. Стеноз ВДС і вірсунгової протоки призводять до розвитку протокової гіпертензії дистальніше зони обструкції, при цьому патологічним процесом компрометується блокована частина ПЗ [17]. Таким чином, ушкодження клапанно-резервуарного апарату протокової системи ПЗ з формуванням обструктивного компонента є головним фактором розвитку ускладненого перебігу хвороб ПЗ.

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Glasbrenner B, Adler G. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1993 Dec;40(6):517-21. PMID: 8119636.
2. El Sayed SA, Mukherjee S. Physiology, Pancreas. 2020 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29083590.
3. Klöppel G. Acute pancreatitis. *Semin Diagn Pathol*. 2004 Nov;21(4):221-6. doi: 10.1053/j.semdp.2005.07.001. PMID: 16273940.
4. Klöppel G. Pathomorphology of acute pancreatitis. *Ann Ital Chir*. 1995 Mar-Apr;66(2):149-54. PMID: 7668489

5. Schmidt J, Klar E. Atiologie und Pathophysiologie der akuten Pankreatitis [Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis]. *Ther Umsch*. 1996 May;53(5):322-32. German. PMID: 8685849.
6. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Infizierte Nekrosen und Pankreasabszess: Operative Therapie [Infected necroses and pancreatic abscess: surgical therapy]. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr*. 2001;118:282-4. German. PMID: 11824263.
7. Navarro S. Historical review of our knowledge of acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;41(2):143.e1-143.e10. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.11.004. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29249269.
8. Молдавская А.А. Топографо-анатомические взаимоотношения развивающейся поджелудочной железы со смежными органами / А.А. Молдавская, А.В. Савищев // *Фундамент. исслед.* – 2011. – №3. – С.99 – 102. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=21286>
9. Muniraj T, Gajendran M, Thiruvengadam S, Raghuram K, Rao S, Devaraj P. Acute pancreatitis. *Dis Mon*. 2012 Mar;58(3):98-144. doi: 10.1016/j.disamonth.2012.01.005. PMID: 22370054.
10. Yang LJ, Wan R, Shen JQ, Shen J, Wang XP. Effect of L-cysteine on remote organ injury in rats with severe acute pancreatitis induced by bile-pancreatic duct obstruction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013 Aug;12(4):428-35. doi: 10.1016/s1499-3872(13)60067-3. PMID: 23924502.
11. Franco-Pons N, Gea-Sorlí S, Closa D. Release of inflammatory mediators by adipose tissue during acute pancreatitis. *J Pathol*. 2010 Jun;221(2):175-82. doi: 10.1002/path.2691. PMID: 20217859.
12. Majidi S, Golembioski A, Wilson SL, Thompson EC. Acute Pancreatitis: Etiology, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *South Med J*. 2017 Nov;110(11):727-732. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000727. PMID: 29100225.
13. Tanaka T, Kuroki T, Kitasato A, Adachi T, Ono S, Hirabaru M, Matsushima H, Takatsuki M, Eguchi S. Endoscopic transpapillary pancreatic stenting for internal pancreatic fistula with the disruption of the pancreatic ductal

system. Pancreatology. 2013 Nov-Dec;13(6):621-4. doi: 10.1016/j.pan.2013.08.006. Epub 2013 Aug 28. PMID: 24280580.

14. Pallagi P, Balla Z, Singh AK, Dósa S, Iványi B, Kukor Z, Tóth A, Riederer B, Liu Y, Engelhardt R, Jármay K, Szabó A, Janovszky A, Perides G, Venglovecz V, Maléth J, Wittmann T, Takács T, Gray MA, Gácsér A, Hegyi P, Seidler U, Rakonczay Z Jr. The role of pancreatic ductal secretion in protection against acute pancreatitis in mice*. Crit Care Med. 2014 Mar;42(3):e177-88. doi: 10.1097/CCM.0000000000000101. PMID: 24368347.

15. Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Z Jr. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians. Pancreas. 2015 Nov;44(8):1211-33. doi: 10.1097/MPA.0000000000000421. PMID: 26465950.

16. Wilschanski M, Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 May 1;3(5):a009746. doi: 10.1101/cshperspect.a009746. PMID: 23637307; PMCID: PMC3633181.

17. Добров С.Д., Полякевич А.С., Блажитко Е.М. Желчная гипертензия у больных хроническим панкреатитом. Анналы хирург. гепатологии. 2012; Т.17, №4: С.49 – 56. http://vidar.ru/Article.asp?fid=ASH_2012_4_35

РОЗДІЛ 6. ДІАГНОСТИКА ТА ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Про складність діагностики захворювань ПЗ свідчить величезна кількість лабораторних тестів (близько 200), не кажучи вже про інструментальні методи. Щорічно розробляються все нові і нові способи діагностики захворювань ПЗ, але питання досі залишається актуальним [1].

Типовий діагностичний алгоритм, що використовується при обстеженні пацієнтів з ГП включає наступні складові:

1. Збір скарг та виявлення анамнезу захворювання.
2. Обстеження пацієнта з застосуванням фізикальних методів та аналіз клінічних проявів.
3. Лабораторне обстеження з обов'язковим дослідженням рівня ферментів в крові.
4. Інструментальне обстеження (УЗД, КТ, МРТ органів черевної порожнини та заочеревинного простору, рентгенологічне дослідження, езофагогастродуоденоскопія (ЕФГДС), ЕРПХГ, тонкогальмова пункційна біопсія під контролем УЗД, лапароскопія, лапароцентез).

6.1. Лабораторне обстеження.

Всі лабораторні тести, що застосовуються для діагностики захворювань ПЗ, поділяють наступним чином.

1. Виявлення ушкодження, цитолізу ацинарних клітин (діагноз панкреатиту, як такого):

- визначення вмісту (активності) панкреатичних ферментів в крові і сечі.

2. Оцінка ступеня важкості, прогнозу панкреатиту (розвитку панкреонекрозу, його інфікування, ймовірності ускладнень і летального результату):

- маркери активності запалення.

3. Тести для визначення етіології панкреатиту.

4. Функціональні тести:

- екзокринна функція ПЗ: визначення змісту (активності) панкреатичних ферментів або продуктів гідролізу субстратів в соку ПЗ, в дуоденальному вмісті, в калі, сечі, видихуваному повітрі;

- ендокринна функція ПЗ: визначення рівня глюкози, гормонів, панкреатичного поліпептиду в крові.

5. Дослідження специфічних білків - «онкомаркерів».

6. Гістологічне, цитологічне, генетичне дослідження.

Цей поділ умовний, оскільки патологічні процеси в ПЗ можуть призводити до порушення багатьох функцій. Наявність пошкодження ацинарних клітин необхідно підтверджувати, перш за все, за допомогою визначення ферментів в крові. Для цього проводять дослідження активності різних ферментів. Визначення рівня амілази в крові (в сечі) залишається на сьогоднішній день найпоширенішим діагностичним тестом. Останній відрізняється технічною простотою, доступністю для пересічних лабораторій, але чутливість його наприклад при загостренні хронічному панкреатиті незадовільна - не більше 30%. Це обумовлено, насамперед, коротким періодом гіперамілаземії і амілазурії при загостренні захворювання. У разі важкого, прогресуючого ГП або атаки хронічного панкреатиту активність амілази може бути в діапазоні нормальних або субнормальних величин [2].

Збільшення рівня панкреатичної амілази сироватки крові в 3 рази по відношенню до верхньої межі норми свідчить про порушення прохідності панкреатичної протокової системи, що в сукупності з клінічними симптомами захворювання та характерними ознаками для ГП, що виявляються при використанні КТ, МРТ, УЗД органів черевної порожнини підтверджує діагноз ГП. Слід зазначити, що рівень амілази сироватки крові підвищуються при ГП уже через 2-3 год. від початку захворювання, однак зміни рівня даного показника можуть виникати і при ряді інших захворювань та станів (табл. 6.1.1).

**Патологічні стани при яких може виявлятися підвищення рівня
амілази сироватки крові**

Захворювання підшлункової залози	Гострий панкреатит Рак підшлункової залози Непрохідність ГПП Травма підшлункової залози Виконання ЕРПХГ Секретин-холецистокінінова стимуляція
Захворювання слинних залоз	Травма слинних залоз Інфекція слинних залоз Непрохідність протоки слинних залоз
Захворювання органів ШКТ	Перфоративна виразка Мезентеріальний тромбоз
Захворювання нирок	Ниркова недостатність
Хвороби органів дихання	Пневмонія Туберкульоз Пухлини органів дихання (карцинома)
Новоутворення органів сечо-статевої системи	Ураження яєчників Ураження передміхурової залози
Інші чинники	Макроамілаземія Діабетичний кетоацидоз Опіки Післяопераційні стани

Діагностичним критерієм ГП є збільшення амілази сироватки крові втричі від норми, що не є типовим для інших захворювань.

Важливе значення в діагностиці захворювань ПЗ надають визначенню активності трипсину при біохімічному дослідженні крові, так як цей фермент

є панкреатоспецифічним. Більшу чутливість у діагностиці панкреатитів має метод визначення вмісту пептиду активації трипсиногена в крові та сечі [3].

Дослідження рівня діастази сечі при ГП є важливим методом обстеження, оскільки даний показник може тривалий час залишатися підвищеним та дає можливість провести диференційну діагностику з нирковою недостатністю, як однією з причин гіперамілаземії. Так при низькому рівні діастази сечі та коли спостерігається високий рівень амілази сироватки крові (при нормальних показниках креатиніну) необхідно проводити диференційну діагностику з макроамілаземією. Слід зазначити, що метод Вольгемута (визначення сумарної амілолітичної активності сечі) дозволяє виявити рівні підвищення даного показника – від 128 до 1024 Од. і більше (референтні значення відповідають 16-64 Од.). Однак потрібно зазначити, що даний тест відображає сумарний вміст гліколітичних ферментів, які містяться в біологічному середовищі надісланому на дослідження та може бути недостатньо інформативний відносно саме панкреатичної α -амілази.

Дані про діагностичну цінність визначення активності сироваткової ліпази при панкреатитах залишаються суперечливими. Одні автори вважають ліпазу високоінформативним показником, чутливість якого щодо панкреатитів досягає 99 - 100% [4]. За даними інших дослідників, показник сироваткової ліпази є недостатньо чутливим і інформативним, так як гіперліпаземія виникає не тільки при панкреатиті, але і при інших захворюваннях шлунково-кишкового тракту [5].

Певне значення в аутолізі тканини ПЗ надають еластази -1 – ферменту ПЗ, який відноситься до ендопептидаз. На сьогоднішній день для діагностики використовується імуноферментний метод визначення людської еластази-1 (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay). Активність цього ферменту в крові підвищується при панкреатитах раніше, ніж рівень інших ферментів, і утримується довше [6].

При ГП чутливість визначення в крові ферментів підшлункової залози залежить від часу, що пройшов від початку захворювання. За даними

літератури, в перші 48 годин найбільш чутливим є визначення сироваткової еластази-1 (100%), трохи нижче - ліпази (94%), трипсину (89%), панкреатичної ізоамілази (69%) [7]. В діагностиці панкреатитів також використовують вивчення активності в крові інших ферментів ПЗ: фосфоліпази A_2 , холестеролестерази, карбоксипептидази А та В.

Окремо потрібно відмітити, що рівень підвищення зазначених показників лабораторної діагностики ГП (амілаза, ліпаза, еластаза, трипсин) не завжди відповідає ступеню тяжкості перебігу захворювання та не має вирішального значення в диференціації клініко-морфологічних форм. Тому результати досліджень даних показників слід розглядати в сукупності з результатами інших клінічних, лабораторних і інструментальних методів обстеження.

Перспективними напрямками лабораторної діагностики ГП є визначення інших біохімічних маркерів, а саме активності фосфоліпази A_2 , трипсин-активованих пептидів, інтерлейкінів $1_\alpha, 1_\beta, 6, 8$, тумор-некротичного фактору і еластази нейтрофілів [8]. Рівень цих показників збільшується в крові хворих панкреонекрозом вже в строки 24-48 годин від початку захворювання. Однак на сучасному етапі використання цих маркерів обмежено високою вартістю та відсутністю достовірно визначених меж референтних значень.

Зупиняючись на лабораторній диференціальній діагностиці асептичних та інфікованих форм ГП потрібно відмітити що зміни в загальному аналізі крові не мають суворої специфічності. Так на користь інфікованого панкреатичного некрозу свідчить збільшення рівня лейкоцитів крові в динаміці захворювання. Найчастіше відмічається лейкоцитоз $12-15 \cdot 10^9/\text{л}$, але при розвитку гнійно-септичних ускладнень рівень лейкоцитів значно підвищується за рахунок сегментоядерних нейтрофілів і паличкоядерних форм та збільшується показник лейкоцитарного індексу інтоксикації (індекс Кальф-Каліфа), який обчислюється за формулою [9]:

$$ЛПІ = \frac{(4Mi + 3Ю + 2П + С)(Пл + 1)}{(1 + E)(Л + Мо)},$$

де Mi – кількість мієлоцитів, $Ю$ – юних форм, $П$ – паличкоядерних нейтрофілів, $С$ – сегментоядерних нейтрофілів, E – еозинофілів, $Л$ – лімфоцитів, $Мо$ – моноцитів, $Пл$ – плазматичних клітин Тюрка.

Непрямими ознаками інфікованого панкреатичного некрозу також є тромбоцитопенія, анемія і ацидоз. Однак ці дані необхідно враховувати в сукупності з клінічними і інструментальними методами обстеження.

Про виражені зміни водно-електролітного балансу свідчать: гемоконцентрація, зміни електролітного балансу у вигляді дефіциту калію, натрію та кальцію. При поширених формах панкреонекрозу зниження концентрації кальцію в плазмі крові обумовлене його участю у стимуляції панкреоцитів та депонуванням у вогнищах стеатонекрозу у вигляді солей жовчних кислот [10]. Зупиняючись на гемоконцентрації, слід зазначити, що дане явище найбільш характерна для важкого перебігу ГП. Так рівень гематокриту більше 47% на момент госпіталізації хворого до стаціонару і відсутність його зниження протягом 24 годин від початку інтенсивної терапії свідчить на користь розвитку важких форм ГП (панкреатичного некрозу).

До інших тестів, що мають прогностичне значення для перебігу захворювання відносять біохімічне дослідження крові, а саме визначення залишкового азоту, сечовини, сироваткового альбуміну, PaO_2 . Виявлені зміни даних показників свідчать про розвиток синдрому гіпер- і дисметаболізму, який найбільш виражений при важкому перебігу ГП. Так може визначатись диспротеїнемія, гіпопротеїн- і гіпоальбумінемія, гіперазотемія і гіперглікемія (стійка гіперглікемія свідчить на користь поширеного некрозу ПЗ, а її рівень понад 6,9 ммоль/л є несприятливою прогностичною ознакою). При дослідженні показників ліпідного обміну крові реєструють гіпертригліцеридемію, гіпохолестеринемію, дефіцит ліпопротеїдів високої щільності, збільшення концентрації жирних кислот [11]. У випадку розвитку печінкової недостатності, що також характерно для важкого перебігу ГП,

спостерігається високий рівень аланінової (АЛТ) і аспарагінової (АСТ) амінотрансфераз, а підвищення рівня лактатдегідрогінази (ЛДГ) свідчить про значне пошкодження панкреатитів. Однак необхідно пам'ятати, що аналогічні лабораторні зміни також характерні для інших захворювань та можуть спостерігатись при гострому інфаркті міокарду, інфаркту кишки, гепатитів різної етіології.

Згадуючи про хронічний панкреатит, як результату ГП, слід зазначити, що секретин-панкреозиміновий тест вважають «золотим стандартом» в діагностиці даної патології ПЗ. На теперішній час це положення є аксіомою, але і прямі зондові тести не можна ідеалізувати, вони мають певні недоліки (необхідність рентген-контролю положення оливи, можливість інфікування *Helicobacter pylori*). В даний час замість дуоденального зондування після стимуляції секретином панкреатичний сік збирають з протоки ПЗ під час ЕРХПГ або з дванадцятипалої кишки за допомогою ендоскопа. У діагностиці захворювань ПЗ застосовують також дослідження вмісту специфічних білків в секреті ПЗ і в крові. Рівень літостатину, білка панкреатичних каменів знижений в соку ПЗ при кальцифікуючому панкреатиті. Вміст лактоферину збільшений в соку ПЗ при ХП, але не при раку ПЗ [12]. Велике значення в діагностиці раку ПЗ та в диференціальній діагностиці раку ПЗ і псевдотуморозного панкреатиту має дослідження вмісту пухлин-асоційованих білків - «онкомаркерів» в крові. Чутливість визначення онкомаркера СА 19-9 (карбоантиген 19-9) при раку ПЗ становить 86%, специфічність - 87%. Результати дослідження корелюють зі стадією, резектабельності раку ПЗ, тривалістю життя після операції і метастазуванням. Іншим онкомаркером є СЕА (раково-ембріональний антиген). Його чутливість при раку ПЗ становить 64%, специфічність - 33% [13]. При раку ПЗ також виявляють мутації генів p53 і K-ras в панкреатичному секреті.

6.2. Інструментальне обстеження.

На сучасному етапі розвитку панкреатології для діагностики захворювань ПЗ використовують широкий арсенал різних методів візуалізації. Вище вказані методи можна розділити на інвазивні та неінвазивні.

Розглядаючи неінвазивні технології, в першу чергу, необхідно відзначити метод *ультрасонографії*. Даний метод дозволяє на всіх етапах діагностики і лікування пацієнтів із захворюваннями ПЗ досить швидко і високоінформативно отримати дані про наявність і характер патологічного вогнища, його структури, стан навколишніх тканин і судин, а також проводити динамічне спостереження на етапах хірургічного лікування. Безперечно, до переваг методу слід віднести те, що ультрасонографічне дослідження може виконуватися за будь-якої тяжкості стану пацієнта, специфічність та чутливість методу становить 40-86% [14]. Однак інформативність УЗД також залежить від класу приладу, індивідуальної майстерності фахівця, при тяжких формах захворювання цінність методу може знижуватись внаслідок вираженого метеоризму кишечника, що спостерігається в 25-30% випадків. [15]. До основних ультрасонографічних ознак ГП відносять: збільшення розмірів ПЗ з нерівністю її контурів та неоднорідністю ехоструктури (рис. 6.2.1), наявність інфільтрації перипанкреатичної клітковини, рідини у чепцевій сумці і черевній порожнині (рис. 6.2.2).

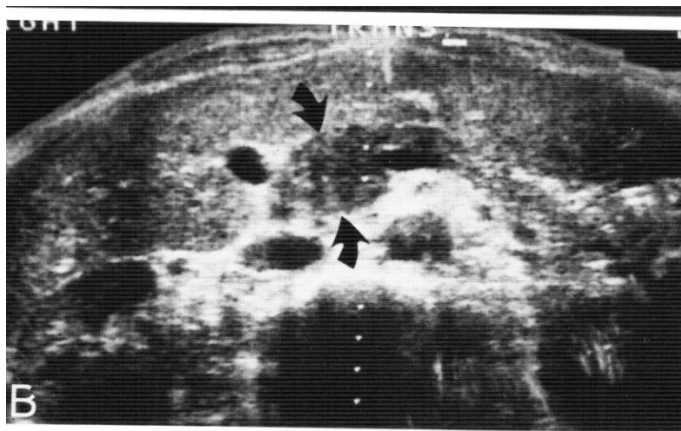


Рис. 6.2.1. Ультрасонограма: збільшення розмірів голівки підшлункової залози

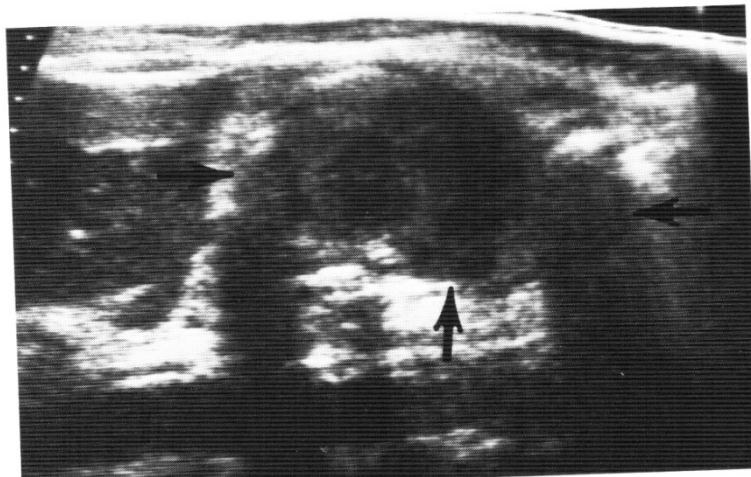


Рис. 6.2.2. Ультрасонограма: інфільтрація перипанкреатичної клітковини та наявність рідини в чепцевій сумці

Слід відмітити, що у випадку застосування доплерографічного обстеження ПЗ, специфічність та чутливість УЗД значно підвищується. Показами до застосування цього методу є підозра на формування об'ємних рідинних утворень заочеревинної локалізації, абсцесів і псевдокіст, як ускладнень перебігу деструктивного ГП (рис. 6.2.3).



Рис. 6.2.3. Ультрасонограма: формування псевдокісти в ділянці голівки підшлункової залози

Одним з нових і перспективних методів візуалізації є *ендоскопічна ультрасонографія* (ЕУС), що застосовується ось уже два десятиліття в різних напрямках медицини [16]. ЕУС - вид поєданого ендоскопічного дослідження, під час якого виконують внутрішньопросвітне дослідження стінок органів шлунково-кишкового тракту, а також прилеглих до них органів, анатомічних структур і тканин. При проведенні ЕУС органів гепатопанкреатодуоденальної зони вивчають стан ВДС і стінок ДПК, тканини ПЗ і її протокової системи, позапечінкових жовчних проток і жовчного міхура, регіонарних лімфатичних вузлів і судин [17]. Дане дослідження дозволяє отримати повну інформацію про стан органів гепатопанкреатодуоденальної зони і про резектабельність, якщо мова йде про діагностику пухлинного процесу підшлункової залози. Крім того можливе виконання пункційного забору гістологічного матеріалу з індуративного вузла з подальшою цитологічною та гістологічною верифікацією ступеня інвазії пухлини в судини, сусідні органи, оцінкою стану регіонарних лімфатичних вузлів, що в свою чергу дозволяє судити про можливість ендоскопічного лікування патологічних утворень ПЗ.

Рентгенологічні методи діагностики захворювань ПЗ (за виключенням КТ) в даний час вже не мають такої практичної цінності, як 40 - 50 років тому, коли крім стандартної рентгенографії широко застосовувалися такі методики, як гіпотонічна дуоденографія, аксіальна рентгенографія, поперечна томографія та інші. Мета даних методів - проведення диференційної діагностики, визначення супутніх захворювань в прилеглих органах (шлунку, печінці, ДПК, селезінковому кутку поперечної ободової кишки), об'ємних утворень в ПЗ і в ділянці фатерового соска. Так виконання *оглядової рентгенографії органів черевної порожнини* при ургентній госпіталізації пацієнта з ГП необхідно в першу чергу для виключення перфорації порожнистого органу.

Рентгенологічними симптомами, що дають можливість запідозрити ГП є:

- розширений та заповнений рідиною шлунок та ДПК;

- *симптом Гоб'є* - здуття поперечно-ободової кишки;
- *симптом Пчеліної* - змазаність контуру лівого поперекового м'язу;
- *симптом Тобіа* - поєднує обидві вище вказані ознаки;
- *симптом відрізаної кишки* – відсутність повітря в низхідній ободовій кишці при здутті висхідної і поперекової;
- *симптом чергової петлі* - здуття петель тонкої кишки з утворенням арок, розташованих переважно зліва (ГП з переважним ураженням хвоста залози);
- *симптом вирізаної кишки* – регіонарний спазм поперекової ободової кишки при вираженому здутті печінкового та селезінкової кутів;
- ознаки паралітичної кишкової непрохідності у вигляді «чаш Клойбера»;
- наявність пухирців повітря в проекції ПЗ, що може свідчити про абсцедування у ПЗ (рис. 6.2.4).

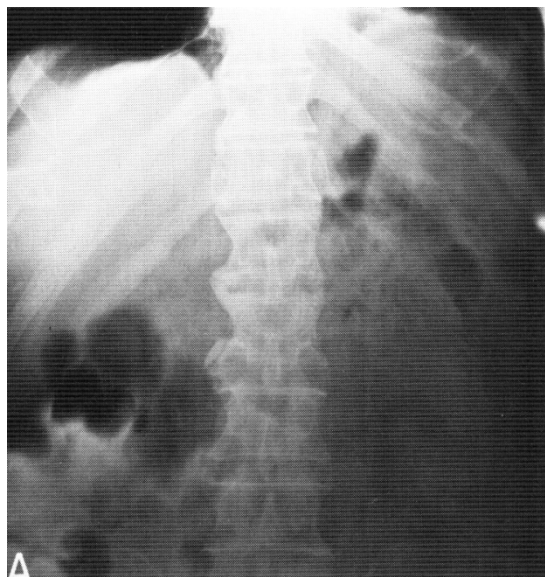


Рис. 6.2.4. Оглядова рентгенографія черевної порожнини: наявність пухирців повітря в ділянці хвоста підшлункової залози

На сучасному етапі існує багато нових діагностичних методів (*КТ, МРТ, магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) з гадолінієм і стимуляцією секретином, ЕУС з комп'ютерною обробкою даних*), які мають

ряд переваг перед іншими методами діагностики [18]. Так використання контрастування гадолінієм при виконанні МРТ дозволяє не тільки оцінити структуру паренхіми і проток підшлункової залози, а й навіть функцію органу (наприклад оцінка секреції панкреатичного соку після стимуляції секретином). До переваг МРТ перед КТ при діагностиці ГП відносять в першу чергу можливість кращої диференціальної діагностики твердих і рідинних утворень, що локалізуються в ПЗ і заочеревинній клітковині, а також менше променеве навантаження на медперсонал. Однак труднощі транспортування важких пацієнтів та висока вартість самого дослідження обмежує широке застосування МРТ в практиці хірургічних стаціонарів і реанімаційних відділень.

Слід відмітити, що застосування *комп'ютерної томографії* в даний час є «золотим стандартом» для діагностики ГП та інших захворювань ПЗ. Використання зазначеної методики дає можливість диференціювати щільні некротичні маси (рис. 6.2.5) від рідинних утворень (рис. 6.2.6), надає інформацію про їх розташування та співвідношення з навколишніми органами і тканинами та залучення до запального процесу інших органів та тканини.

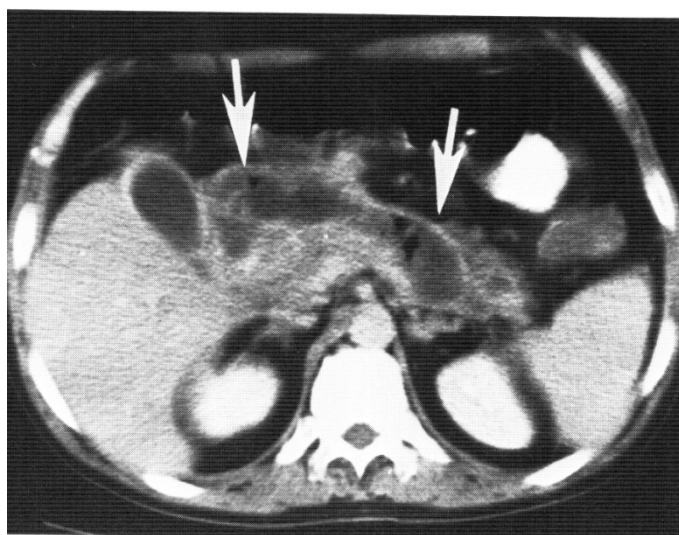


Рис. 6.2.5. Комп'ютерна томограма: флегмона заочеревинної клітковини з наявністю пухирців повітря

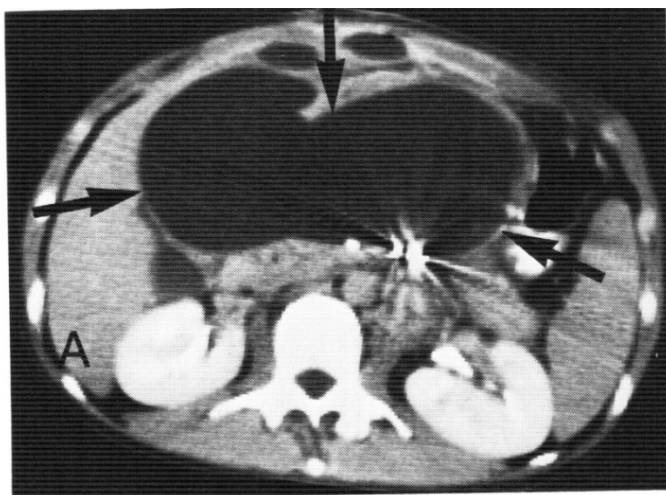


Рис. 6.2.6. Комп'ютерна томограма: рідинне утворення (псевдокіста) тіла підшлункової залози

КТ можна використовувати в динаміці лікування хворого з ГП для отримання необхідної інформації про поширеність патологічного процесу і розвиток його ускладнень (рис. 6.2.7.). Також метод може бути застосований для визначення раціонального хірургічного доступу, планування об'єму хірургічних втручань, виконання діагностичних пункцій некротичних тканин і рідинних утворень при підозрі на їх інфікування, для проведення транскутанних дренуючих операцій при різних формах ГП та при виникненні гнійно-септичних ускладнень.

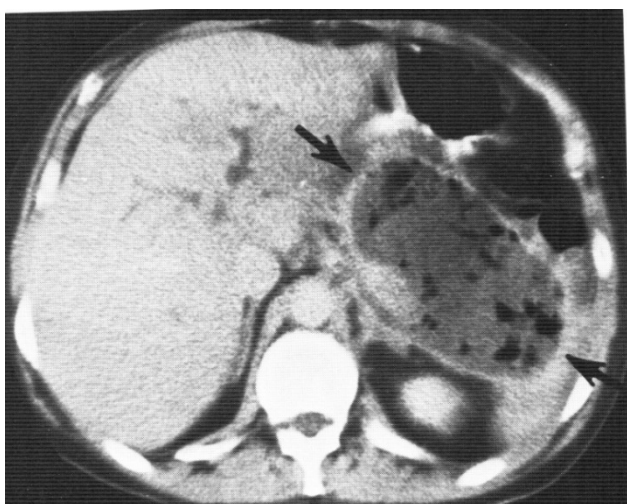


Рис. 6.2.7. Комп'ютерна томограма: формування панкреатичного абсцесу в ділянці хвоста підшлункової залози

Згідно літературних даних (Balthazar E.J. et al., 1994) чутливість КТ, при некрозі тканини ПЗ 30% та більше, перевищує 90%. При цьому найбільш інформативним є КТ з внутрішньовенним контрастним підсиленням та спіральна КТ, яка дозволяє отримати об'ємне зображення [19]. Метод базується на внутрішньовенному введенні 100-120 мл йодорозчинного контрасту з використанням інфузомата зі швидкістю 3-4 мл/сек. Відсутність накопичення контрасту в певних відділах ПЗ є ознакою некрозу, що дозволяє з високою точністю верифікувати ступінь та глибину поширеності ураження і його топічну локалізацію. Також до патогномонічних симптомів інфікування ділянки некрозу за даними КТ відносять визначення пухирців газу в складі некротичних мас або обмежених скупчень рідини.

Слід зазначити, що необхідність застосування КТ в ранній фазі захворювання (в термін від 72 до 96 год.) може бути обумовлена [20]:

- відсутністю діагнозу при вичерпаних можливостях інших діагностичних методів;
- з метою встановлення ступеня важкості захворювання;
- при відсутності реакції пацієнта на консервативне лікування та у випадку погіршення стану хворого.

Як зазначалось вище, застосування КТ органів черевної порожнини з контрастуванням в ранній фазі захворювання обмежене та не рекомендовано. Даний факт обумовлений [21, 22, 23]:

- відсутністю достовірних даних, що застосування даного методу покращує результати лікування;
- відсутністю достовірних даних, що застосування даного методу дає можливість раннього виявлення ділянок некрозу паренхіми ПЗ та навколишніх тканин;
- відсутністю достовірних даних, що застосування даного методу та використання оцінювальних систем для КТ є більш ефективним ніж застосування клінічних прогностичних шкал;

- застосування контрасту підвищує ризик алергічних реакцій, що може призвести до подовження терміну перебування пацієнта у стаціонарі;
- контраст є нефротоксичним.

Окремо слід зазначити, що згідно літературних даних наявність некрозу паренхіми ПЗ при використанні КТ з контрастуванням можливо встановити не раніше ніж через 72 год. від початку захворювання [24].

Для визначення тяжкості ураження ПЗ при КТ використовують критерії Balthazar E.J. (1990) [25]. Згідно з цими критеріями, тяжкість панкреатиту класифікується за стадіями від А до Е, яким відповідає певна кількість пунктів (0-4). До них додають пункти в залежності від поширеності некрозу: 0 – якщо некротичні зміни відсутні; 2 – якщо некроз займає третину залози; 4 – половину залози; 6 – більше половини залози. Так стадія А відповідає незмінній залозі (0 пунктів) (у 20-25% хворих із набряковими формами ГП при КТ не виявляються зміни у ПЗ). Стадія В - зміни не виходять за межі ПЗ (1 пункт). Ця стадія охоплює досить широкий спектр змін: локальне або дифузне збільшення залози, помірна гетерогенність паренхіми, незначні внутрішньопанкреатичні скупчення рідини і зони некрозу менші ніж 3 см в діаметрі. Для стадії С характерні внутрішньо- і зовнішньопанкреатичні зміни (2 пункти). Крім змін, які притаманні попередній стадії, виявляють зміни в парапанкреатичних ділянках. При стадії D (стадія змін за межами ПЗ (3 пункти) виявляють значні зміни в парапанкреатичних зонах і поодинокі скупчення рідини. Стадія Е відповідають множинні значні позапанкреатичні скупчення рідини, некроз залози, абсцеси (4 пункти). При сумі пунктів 0-3 ускладнення виникають у 8% випадків, а летальність складає 3%; 4-6 пунктів – 35% і 6%, відповідно; 7-10 пунктів – 92% і 17%, відповідно [26].

Також слід відмітити, що застосування КТ в ранній фазі ГП може бути обумовлено необхідністю проведення диференціальної діагностики з іншою хірургічною патологією.

Використання візуалізаційних методів (КТ та МРТ) з метою динамічного спостереження за хворим може бути обумовлене погіршенням

стану пацієнта, відсутності ефекту від консервативної терапії, при визначенні показів до оперативного лікування. Згідно класифікації ГП 2012 р. МРТ рекомендована до застосування не раніше 28 дня від початку захворювання у випадку проведення диференційної діагностики панкреатичної псевдокісти та відмежованого вогнища некрозу (ефективність КТ з контрастуванням в цьому випадку нижча, що пов'язано з труднощами диференціювання некротичних тканин та рідинних компонентів).

Також слід зауважити, що на сучасному етапі відсутні чіткі протоколи променевої діагностики, присвячені проблемі панкреатиту. Але КТ з контрастуванням залишається “золотим стандартом” при встановленні діагнозу ГП та його ускладнень [27].

Можливості *ФГДС* в діагностиці захворювань ПЗ досить широкі. Даний метод на підставі непрямих ознак дозволяє діагностувати патологічні зміни ПЗ, великого дуоденального сосочка, пілоростеноз та інше. *ЕРПХГ* і *ЕПСТ* показані при ГП з синдромом механічної жовтяниці і/або холангіту з врахуванням даних *УЗД* (розширення в діаметрі загальної жовчної протоки, наявність/підозра холедохолітіазу) [28]. Вказані методики слід розглядати як діагностично-лікувальні, так як вони дають можливість виявити та усунути етіопатогенетичний фактор захворювання.

Розглядаючи інвазивні методики слід виділити *лапароскопію*, *лапароцентез* та *пункційні методики діагностики під УЗД контролем* (останні використовуються для диференціювання стерильного і інфікованого характеру процесу).

В теперішній час застосування *лапароскопічного обстеження* є доступним та простим лікувально-діагностичним методом. Особливо слід зазначити, що діагностична інформативність відеолапароскопії досить висока при проведенні диференційної діагностики з іншими гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини. Так відомі два основні види відеолапароскопічних досліджень: 1) «закрита» відеолапароскопія або «газова»; 2) «відкрита» лапароскопія або «безгазова». Слід зазначити, що під

час виконання «закритої» лапароскопії не має можливості безпосередньо оглянути ПЗ і всі відділи заочеревинної клітковини, однак можливе проведення огляду порожнини чепцевої сумки. В свою чергу застосування «відкритої» лапароскопії дозволяє виконати оментобурсоскопію та оцінити стан ПЗ і перипанкреатичної клітковини. Однак слід зауважити, що огляд черевної порожнини за допомогою лапароскопа дозволяє виявити тільки непрямі ознаки наявності ГП за ступенем запальних змін оточуючих органів (великий сальник, брижа, очеревина), наявності випоту і ступеня збільшення ПЗ. Згідно літературних даних показами до діагностичної лапароскопії при ГП є: необхідність диференціальної діагностики перитоніту різної етіології; верифікація форми ГП і виконання лікувальних заходів; виконання лапароскопічної холецистостектомії [29]. Також деякі автори вважають показаннями для лікувально-діагностичної лапароскопії: 1) відсутність позитивного клінічного ефекту від проведеної консервативної терапії протягом 6-12 годин; 2) наявність ексудату в чепцевій сумці за даними ультразвукового дослідження; 3) прогресування ендогенної інтоксикації [30]. Інші дотримуються таких показань до лапароскопії [31]: 1) перитоніт, наявність вільної рідини в черевній порожнині за даними УЗД, КТ; 2) необхідність диференціальної діагностики з іншими захворюваннями органів черевної порожнини. Також слід зазначити про необхідність обов'язкового обстеження ексудату на вміст амілази та його бактеріологічне дослідження при виконанні діагностичної лапароскопії.

До непрямих ознак ГП, які можна виявити при виконанні діагностичної лапароскопії відносять:

- відтиснення шлунка збільшеною ПЗ або рідинними скупченнями;
- вибухання шлунково-ободової зв'язки внаслідок її набряку;
- «склоподібний» набряк зв'язок навколопанкреатичних органів;
- набряк та гіперемія очеревини верхнього поверху черевної порожнини;

- наявність стеаринових плям жирового некрозу білясто-жовтого кольору, що можуть розташовуватись на парієтальній і вісцеральній очеревині, в складі сальника (ознака жирового панкреонекрозу);
- наявність серозного, «солом'яного» кольору ексудату в черевній порожнині (також зустрічається при явищах жирового панкреонекрозу);
- геморагічна імбібіція малого і великого сальників, брижі поперечно-ободової кишки, заочеревинної клітковини латеральних каналів (зустрічається при геморагічному панкреонекрозі);
- наявність геморагічного випоту в черевній порожнині (також є ознакою геморагічного панкреонекрозу).

Також необхідно зазначити, що застосування лапароскопії, як діагностично-лікувального методу, дозволяє виконати декомпресійні операції на жовчному міхурі (холецистостомія), проводити етапні ревізії сальникової сумки і парапанкреатичної клітковини, некр- і секвестрєктомії через сформовану оментобурсостому та динамічну лапароскопію і санацію черевної порожнини при панкреатогенному перитоніті.

Показаннями до проведення *діагностичного лапароцентезу* є диференційна діагностика ГП з іншими гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини у випадку протипоказів до проведення діагностичної лапароскопії та/або загального знеболення. Як правило діагностичний лапароцентез проводять під місцевою анестезією. Вище або нижче пупка по серединній лінії виконують поперечний розріз шкіри довжиною два-три см, накладають лігатуру на верхній кут рани та піднімають передню черевну стінку. Вводять троакар з наступним введенням «шарячого» катетера та обстеженням черевної порожнини. При отриманні рідини з черевної порожнини проводять її дослідження з метою диференційної діагностики ексудату та трансудату. Так у випадку отримання серозного рідини можливе застосування *етанолового тесту*, згідно методики запропонованої в клініці кафедри хірургії №2 НМУ ім. О.О. Богомольця

(Патент на корисну модель 43819 Україна, МПК А61В 17/00 “Спосіб діагностики ексудату черевної порожнини”). Відмінною особливістю способу є використання для оцінки характеру ексудату 0,15 мл 50% розчину етанолу та 0,5 мл досліджуваної рідини, оцінка результату через 1-10 хв з моменту реакції. Позитивним вважається результат з утворенням гелю. Фібрин-мономер є похідним фібриногену, котрий не трансформується в фібрин при додаванні тромбіну та входить до складу так званих середніх молекул, що накопичуються в біологічних рідинах при патологічних процесах. Відомо, що при додаванні до плазми крові 50% розчину етанолу за наявності в ній комплексів фібрин-мономера з продуктами розщеплення фібриногену/фібрину і фібриногеном, відбувається вивільнення фібрин-мономера, котрий полімеризується з утворенням гелю [32]. Результати класичного етанолового тесту (визначення зазначеного білка в крові) останнім часом активно використовують для оцінки важкості перебігу запального процесу в організмі людини. Якісне визначення фібрин-мономера в рідині, отриманій з черевної порожнини, забезпечує підвищення рівня діагностики гнійно-септичних ускладнень у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини, так як даний білок, згідно літературних даних [33], присутній в ексудаті вже на ранніх стадіях розвитку захворювання. Чутливість методики складає 97,36%, специфічність – 87,5%, а згідно літературним даним чутливість подібних методик (прототипів) складає не більше 64,3% [34].

Слід зазначити, що КТ та УЗД дозволяють диференціювати рідинні утворення від щільних некротичних мас, але не забезпечують остаточного диференціювання асептичного і інфікованого характеру процесу. У зв'язку з цим методом ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень ГП є *черезшкірна тонкоголкова аспірація* зон некрозу та рідинних скупчень під УЗД чи КТ контролем з подальшим бактеріологічним дослідженням отриманого матеріалу (рис. 6.2.8).

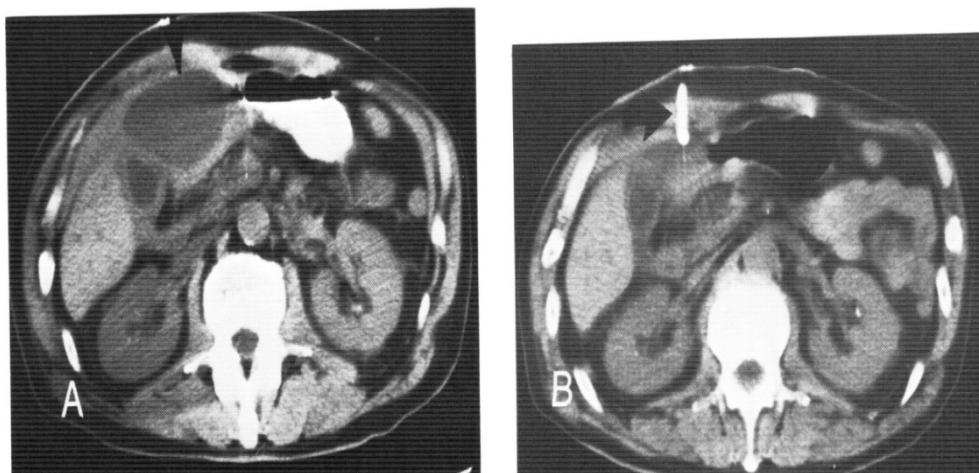


Рис. 6.2.8. Комп'ютерна томограма: А - псевдокіста підшлункової залози та В - тонкоголкової аспірації псевдокісти підшлункової залози

За літературними даними чутливість методу досягає 96%, а специфічність - 99%, при негативних результатах дослідження рекомендують продовжувати інтенсивне консервативне лікування, навіть при збереженні проявів ССЗР, з виконанням повторних пункцій через 5-7 днів [35].

Отже необхідно ще раз наголосити, *згідно настанови МОЗ України від 2016р.*, діагноз “Гострий панкреатит” встановлюється у випадку присутності двох із трьох нижче зазначених ознак:

- гострий, інтенсивний біль у епігастральній ділянці з іррадіацією в поперек;
- підвищення утричі та більше рівня амілази (ліпази) сироватки крові;
- відповідні візуалізаційні зміни тканини ПЗ при проведенні комп'ютерної томографії (КТ) з контрастуванням, магніторезонансної томографії (МРТ) або ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, що характерні для ГП.

Під час госпіталізації пацієнта лікар повинен встановити етіологію захворювання (алкогольний, біліарний, травматичний, ідіопатичний та ін.), провести лабораторне обстеження (визначення рівня амілази/ліпази сироватки

крові, рівня Са, тригліцеридів, трансаміназ) та виконати УЗД органів черевної порожнини. У випадку ідіопатичного ГП додатково показано проведення ЕУС. При труднощах встановлення етіології захворювання після застосування запропонованих діагностичних методів показано виконання КТ з контрастуванням та секретин-стимульованої МРХПГ. Якщо етіологія захворювання залишається не встановленою – рекомендовано генетичне консультування [36].

6.3. Диференціальна діагностика гострого панкреатиту

Анатомо-фізіологічні особливості будови ПЗ, її розташування, різноманіття клінічних проявів та варіантів перебігу ГП обумовлюють складність диференційної діагностики захворювання. До переліку захворювань, з якими слід проводити диференційну діагностику при ГП можна віднести:

Жовчну кольку або гострий холецистит

Ускладнення виразкової хвороби

Гострі захворювання печінки

Часткова кишкова непрохідність

Сечокам'яна хвороба

Хвороби легень (пневмонія, плеврит тощо)

Перфоративна виразка або мезентеріальний тромбоз

Розрив аневризми аорти

Інфаркт міокарда

При цьому найбільш схожі клінічні симптоми з ГП мають такі захворювання як перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, гостра кишкова непрохідність, гострий холецистит, гостра оклюзія мезентеріальних артерій або вен, гострий інфаркт міокарду.

Розглядаючи *перфоративну виразку шлунка або дванадцятипалої кишки* слід зазначити, що для цих захворювань на відміну від ГП характерна **тріада Мондора**, що включає виразковий анамнез, раптову появу «кинджального»

болю та «дошкоподібний» живіт (тріада Мондора при ГП - біль, блювота та метеоризм). При перфорації хворі займають вимушене положення на правому боці або спині, намагаються уникати будь-яких рухів тоді як при ГП навпаки, пацієнти неспокійні, збуджені. Підтвердження діагнозу перфоративної виразки можна отримати шляхом виявлення вільного газу в черевній порожнині під час виконання оглядової рентгенографії (пневмогастрографії) та/або виявлення виразки з ознаками перфорації при проведенні ФГДС. Слід зазначити, що при проривній виразці можливе підвищення рівня амілази в крові, так як вона в надмірній кількості з вмістом дванадцятипалої кишки поступає в черевну порожнину, а потім резорбується в кров. Однак дане підвищення як правило не перевищує триразовий рівень, остаточно діагноз можна підтвердити при проведенні УЗД та лапароскопії.

Схожу клінічну картину з ГП також може мати *виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки*, що ускладнена пенетрацією. Клінічна картина буде відповідати симптомам загострення виразкової хвороби та ГП (у випадку пенетрації в головку ПЗ), підтвердження діагнозу можливе шляхом проведення ФГДС та/або рентгенконтрастного дослідження шлунка та дванадцятипалої кишки.

Кишкова непрохідність, також як і ГП, може мати гострий початок, супроводжуватись багаторазовою блювотою, інтенсивним больовим синдромом, амілазурією. Проте на відміну від ГП при гострій непрохідності кишечника біль переважно носить переймоподібний характер, супроводжуються видимою на передній черевній стінці перистальтикою кишечника, перкуторно характерний дзвінкий і резонуючий звук (для ГП характерно відсутність або ослаблення перистальтики - парез). Також під час виконання оглядової рентгенографії органів черевної порожнини у випадку кишкової непрохідності виявляються рівні рідини у кишечнику («чаші Клойбера»), а для ГП характерною ознакою є пневматизація товстої кишки.

При проведенні диференційної діагностики ГП з *гострим апендицитом* (початок захворювання з наявністю симптома Кохера), основними методами

обстеження на яких базується діагноз є лабораторна діагностика (гіперферментемія), УЗД, лапароскопія.

У випадку *гострого холециститу* схожа клінічна картина з ГП може спостерігатись при розвитку гострого перитоніту. Однак на користь гострого холециститу свідчить локалізація болю переважно в правому підребер'ї, з іррадіацією в праву лопатку і плече, пальпаторно може визначатись болісний збільшений жовчний міхур, біль практично ніколи не локалізуються зліва, відсутній оперізуючий характер болю. Разом з тим, необхідно пам'ятати про те, що гострий ферментативний холецистит може бути ускладненням деструктивного ГП. Застосування лабораторного обстеження (виявлення гіперферментемії), УЗД і лапароскопії дає можливість підтвердити чи виключити діагноз.

При *вклиненні жовчного конкременту в дистальному відділі холедоха* клінічні симптоми відповідають картині гострого холециститу та ГП: хворий збуджений, стогне від болю, біль виникає раптово, інтенсивний, локалізується в епігастральній ділянці, може мати оперізуючий характер, супроводжується багаторазовим блюванням, ознобом, розвитком синдрому механічної жовтяниці, холангіту і динамічної кишкової непрохідності. При цьому визначається м'язова напруга та позитивний симптом Щоткіна-Блюмберга у верхніх відділах живота. Оптимальним алгоритмом диференціального діагнозу є лабораторна діагностика з визначенням наявності чи відсутності гіперферментемії, визначення в крові рівня білірубіну і його фракцій, лужної фосфатази, АЛТ, АСТ, виконання УЗД, ЕРПХГ, ЕПСТ з екстракцією конкременту.

Гостре порушення мезентеріального кровообігу (тромбоз, емболія) як правило виникає у хворих літнього віку, що мають супутню патологію зі сторони серцево-судинної системи (атеросклеротичні ураження, порушення серцевого ритму та інше). При цьому біль в черевній порожнині виникає раптово, має наростаючий та розлитий характер, може спостерігатись блювання та послаблення стільця з домішками крові. Характерний

лейкоцитоз, що досягає $20-30 \cdot 10^9/\text{л}$. Амілазурия з метою диференціальної діагностики має відносне значення, оскільки підвищується при некрозі кишки. Діагностичні сумніви вирішуються при проведенні ангіографічного дослідження (в тому числі можливе виконання КТ з контрастним підсиленням) або лапароскопії.

При виникненні *розриву (розшарування) аневризми черевного відділу аорти*, хворий відмічає гострий початок захворювання, біль в черевній порожнині, але на відміну від ГП виникають симптоми внутрішньочеревної кровотечі і геморагічного шоку, що проявляються втратою свідомості, запамороченням, падінням артеріального тиску, анемією. При пальпації в черевній порожнині визначається об'ємне пульсуюче утворення, над яким вислуховується систолічний шум (схожі шуми можуть вислуховуватись на стегнових артеріях). Підтвердження діагнозу можна отримати при виконанні УЗД аорти і органів черевної порожнини, лапароскопії, ангіографічного дослідження.

З метою диференційної діагностики *інфаркту міокарду* та ГП рекомендовано проведення ЕКГ, визначення маркерів гострого пошкодження міокарду (креатинінфосфокіназа), рівня амілази крові і сечі, ліпази крові. Слід зазначити, що при тяжкому перебігу ГП можуть спостерігатися зміни на ЕКГ (депресія сегменту Т в II і III відведеннях, двохфазність хвилі Т в I і III відведеннях), які характеризують функціональні зміни в серцевому м'язі. У випадку діагностичних сумнівів, доцільно виконати УЗД, лапароскопію.

На відміну від *харчової токсикоінфекції*, для якої характерний гострий початок захворювання з підвищення температури тіла, інфекційний анамнез, нудота, блювання, діарея, для ГП характерний парез кишечника, гіпотензія та можливий розвиток енцефалопатії. Вирішальним у складних випадках є проведення лабораторної діагностики з визначенням амілази сироватки крові, УЗД і лапароскопії.

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Ørsted DD, Nauck MA; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):966-972. doi: 10.2337/dc16-2747. Epub 2017 May 5. PMID: 28476871.
2. Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2012 Jan-Feb;49(1):18-31. doi: 10.3109/10408363.2012.658354. PMID: 22339380.
3. Yasuda H, Kataoka K, Takeyama Y, Takeda K, Ito T, Mayumi T, Isaji S, Mine T, Kitagawa M, Kiriya S, Sakagami J, Masamune A, Inui K, Hirano K, Akashi R, Yokoe M, Sogame Y, Okazaki K, Morioka C, Kihara Y, Kawa S, Tanaka M, Andoh A, Kimura W, Nishimori I, Furuse J, Yokota I, Shimosegawa T. Usefulness of urinary trypsinogen-2 and trypsinogen activation peptide in acute pancreatitis: A multicenter study in Japan. *World J Gastroenterol*. 2019 Jan 7;25(1):107-117. doi: 10.3748/wjg.v25.i1.107. PMID: 30643362; PMCID: PMC6328966.
4. Ismail OZ, Bhayana V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clin Biochem*. 2017 Dec;50(18):1275-1280. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.003. Epub 2017 Jul 16. PMID: 28720341.
5. Ismail OZ, Bhayana V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clin Biochem*. 2017 Dec;50(18):1275-1280. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.003. Epub 2017 Jul 16. PMID: 28720341.
6. Wilson RB, Warusavitarne J, Cramer DM, Alvaro F, Davies DJ, Merrett N. Serum elastase in the diagnosis of acute pancreatitis: a prospective study. *ANZ J Surg*. 2005 Mar;75(3):152-6. doi: 10.1111/j.1445-2197.2005.02579.x. PMID: 15777396.
7. Basnayake C, Ratnam D. Blood tests for acute pancreatitis. *Aust Prescr*. 2015 Aug;38(4):128-30. doi: 10.18773/austprescr.2015.043. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26648641; PMCID: PMC4653980.

8. Wan J, Ren Y, Yang X, Li X, Xia L, Lu N. The Role of Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in Acute Pancreatitis. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jan 21;8:565758. doi: 10.3389/fcell.2020.565758. PMID: 33553136; PMCID: PMC7859271.
9. Vinnik YS, Dunaevskaya SS, Antufrieva DA. DIAGNOSTIC VALUE OF THE INTEGRAL HEMATOLOGICAL INDEXES AND CHEMILUMINESCENCE OF NEUTROPHILS IN SEVERE ACUTE PANCREATITIS. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2016;(10):86-90. English, Russian. PMID: 29889380.
10. Criddle DN. Reactive oxygen species, Ca(2+) stores and acute pancreatitis; a step closer to therapy? *Cell Calcium.* 2016 Sep;60(3):180-9. doi: 10.1016/j.ceca.2016.04.007. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27229361.
11. Lai SW, Liao KF. Severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis. *Ther Apher Dial.* 2013 Aug;17(4):463-4. doi: 10.1111/1744-9987.12064. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23931891.
12. Jin C.X. Pancreatic stone protein / regenerating protein family in pancreatic and gastrointestinal diseases / C.X. Jin, T. Hayakawa, S.B. Ko et al. // *Int. Med.* – 2011. – Vol.50, №15. – P.1507 – 1516.
13. Lee KJ, Yi SW, Chung MJ, Park SW, Song SY, Chung JB, Park JY. Serum CA 19-9 and CEA levels as a prognostic factor in pancreatic adenocarcinoma. *Yonsei Med J.* 2013 May 1;54(3):643-9. doi: 10.3349/ymj.2013.54.3.643. PMID: 23549809; PMCID: PMC3635646.
14. Bollen TL. Acute pancreatitis: international classification and nomenclature. *Clin Radiol.* 2016 Feb;71(2):121-33. doi: 10.1016/j.crad.2015.09.013. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26602933.
15. Foster BR, Jensen KK, Bakis G, Shaaban AM, Coakley FV. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay. *Radiographics.* 2016 May-Jun;36(3):675-87. doi: 10.1148/rg.2016150097. Erratum in: *Radiographics.* 2019 May-Jun;39(3):912. PMID: 27163588.

16. Rana SS, Chhabra P, Sharma R, Sharma V, Gupta R, Bhasin DK. Prognostic significance of differentiating necrosis from fluid collection on endoscopic ultrasound in patients with presumed isolated extrapancreatic necrosis. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(2):232-236. doi: 10.20524/aog.2016.0106. Epub 2016 Nov 14. PMID: 28243045; PMCID: PMC5320037.
17. Somani P, Sunkara T, Sharma M. Role of endoscopic ultrasound in idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2017 Oct 14;23(38):6952-6961. doi: 10.3748/wjg.v23.i38.6952. PMID: 29097868; PMCID: PMC5658313.
18. Sun H, Zuo HD, Lin Q, Yang DD, Zhou T, Tang MY, Wáng YXJ, Zhang XM. MR imaging for acute pancreatitis: the current status of clinical applications. *Ann Transl Med*. 2019 Jun;7(12):269. doi: 10.21037/atm.2019.05.37. PMID: 31355236; PMCID: PMC6614331.
19. Badat N, Millet I, Corno L, Khaled W, Boulay-Coletta I, Zins M. Revised Atlanta classification for CT pancreatic and peripancreatic collections in the first month of acute pancreatitis: interobserver agreement. *Eur Radiol*. 2019 May;29(5):2302-2310. doi: 10.1007/s00330-018-5906-0. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30631920.
20. Shinagare AB, Ip IK, Raja AS, Sahni VA, Banks P, Khorasani R. Use of CT and MRI in emergency department patients with acute pancreatitis. *Abdom Imaging*. 2015 Feb;40(2):272-7. doi: 10.1007/s00261-014-0210-1. PMID: 25078061.
21. Ariffin AC, Ngadiron H. Acute pancreatitis: is early CT necessary? *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017 Dec;43(6):883-884. doi: 10.1007/s00068-017-0843-1. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28936579.
22. Sternby H, Verdonk RC, Aguilar G, Dimova A, Ignatavicius P, Ilzarbe L, Koiva P, Lantto E, Loigom T, Penttilä A, Regnér S, Rosendahl J, Strahinova V, Zackrisson S, Zviniene K, Bollen TL. Significant inter-observer variation in the diagnosis of extrapancreatic necrosis and type of pancreatic collections in acute pancreatitis - An international multicenter evaluation of the revised Atlanta classification. *Pancreatology*. 2016 Sep-Oct;16(5):791-7. doi: 10.1016/j.pan.2016.08.007. Epub 2016 Aug 13. PMID: 27592205.

23. Sharma D, Mallick B, Samanta J, Gupta V, Sinha SK, Kochhar R. Acute-on-Chronic Pancreatitis: Analysis of Clinical Profile and Outcome. *Cureus*. 2021 Apr 1;13(4):e14242. doi: 10.7759/cureus.14242. PMID: 33824844; PMCID: PMC8017491
24. Kothari S, Kalinowski M, Kobeszko M, Almouradi T. Computed tomography scan imaging in diagnosing acute uncomplicated pancreatitis: Usefulness vs cost. *World J Gastroenterol*. 2019 Mar 7;25(9):1080-1087. doi: 10.3748/wjg.v25.i9.1080. PMID: 30862996; PMCID: PMC6406186.
25. Mikó A, Vigh É, Mátrai P, Soós A, Garami A, Balaskó M, Czakó L, Mosdósi B, Sarlós P, Erőss B, Tenk J, Rostás I, Hegyi P. Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-analysis. *Front Physiol*. 2019 Aug 27;10:1002. doi: 10.3389/fphys.2019.01002. PMID: 31507427; PMCID: PMC6718714.
26. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 28;21(8):2387-94. doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2387. PMID: 25741146; PMCID: PMC4342915.
27. Khurana A, Nelson LW, Myers CB, Akisik F, Jeffrey BR, Miller FH, Mittal P, Morgan D, Morteale K, Poullos P, Sahani D, Sandrasegaran K, Tirkes T, Zaheer A, Patel BN. Reporting of acute pancreatitis by radiologists-time for a systematic change with structured reporting template. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 May;45(5):1277-1289. doi: 10.1007/s00261-020-02468-9. PMID: 32189022; PMCID: PMC7223113.
28. Riff BP, Chandrasekhara V. The Role of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Management of Pancreatic Diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Mar;45(1):45-65. doi: 10.1016/j.gtc.2015.10.009. PMID: 26895680. Schnueriger B. Diagnosis and management of the symptomatic duodenal diverticulum: A case series and a short review of the literature / B. Schnueriger, S.A.

Vorburger, V.M. Banz et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2008. – Vol.12, №9 – P.1571 – 1576.

29. Heywood N, Parmar KL, Stott M, Sodde P, Doherty DT, Lim J, Sharma A; LEGS Study Group* and the North West Research Collaborative. The laparoscopy in emergency general surgery (LEGS) study: a questionnaire survey of UK practice. *Ann R Coll Surg Engl.* 2021 Feb;103(2):120-129. doi: 10.1308/rcsann.2020.7005. PMID: 33559556.

30. Agresta F, Campanile FC, Podda M, Cillara N, Pernazza G, Giaccaglia V, Ciccoritti L, Ioia G, Mandalà S, La Barbera C, Birindelli A, Sartelli M, Di Saverio S; Joined Italian Surgical Societies Working Group. Current status of laparoscopy for acute abdomen in Italy: a critical appraisal of 2012 clinical guidelines from two consecutive nationwide surveys with analysis of 271,323 cases over 5 years. *Surg Endosc.* 2017 Apr;31(4):1785-1795. doi: 10.1007/s00464-016-5175-4. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27572068.

31. Agrusa A, Romano G, Di Buono G, Dafnomili A, Gulotta G. Laparoscopic approach in abdominal emergencies: a 5-year experience at a single center. *G Chir.* 2012 Nov-Dec; 33(11-12):400-3. PMID: 23140925.

32. Лабораторные методы исследования гемостаза/ [Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др.] под ред. Е.Д. Гольдберга.- Томск: Б.и., 1980. - 313 с. <https://www.razym.org/nauchmed/uzi/186168-baluda-vp-barkagan-zs-goldberg-ed-i-dr-laboratornye-metody-issledovaniya-sistemy-gemostaza.html>

33. Kostina OO, Hudyma AA. Peculiarities of dynamics indicators of endogenous intoxication in acute lung injury induced by hydrochloric acid. *MCCh* [Internet]. 2016 Nov. 21 [cited 2021 Apr. 9];(3):59-62. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i3.6946>.

34. Malahova M.Ja., Karpishhenko A.I. Laboratornaja diagnostika jendogennoj intoksikacii. *Medicinskie laboratornye tehnologii: Spravochnik* [Laboratory diagnosis of endogenous intoxication. Medical laboratory technology: a Handbook]. SPb. 1999; 2:618-647.

35. Ortiz Morales CM, Girela Baena EL, Olalla Muñoz JR, Parlorio de Andrés E, López Corbalán JA. Radiology of acute pancreatitis today: the Atlanta classification and the current role of imaging in its diagnosis and treatment. *Radiologia*. 2019 Nov-Dec;61(6):453-466. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2019.04.001. Epub 2019 May 29. PMID: 31153603.
36. Komarov MP. [Acute pancreatitis]. Adapted evidence-based clinical setting]. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine; 2016:53. Ukainian

РОЗДІЛ 7. УСКЛАДНЕННЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Вивчення ускладнень ГП представляє інтерес насамперед через поширення захворювання та незадовільні результати лікування. За даними літератури ускладнення ГП зустрічаються у 50% пацієнтів, летальність при цьому сягає 5,5%, а при ГП тяжкого ступеня – варіює в межах 40 - 70% [1]. Часто подібні ускладнення викликають розвиток захворювань інших органів та систем та суттєво впливають на результати лікування багатьох хірургічних захворювань грудної та черевної порожнини, підкреслюючи медичну складову значущість теми. Згідно з міжнародною класифікацією 2012 року, розрізняють наступні ускладнення ГП [2]:

- ПОН (транзиторна, постійна);
- системні ускладнення (з ураженням органів мішеней, в тому числі панкреатогенний та септичний шок);
- локальні ускладнення - гостре панкреатичне та перипанкреатичні скупчення рідини, панкреатична псевдокіста, гострі некротичні скупчення (стерильні, інфіковані), відмежований некроз (стерильний, інфікований) (додатково в країнах пострадянського простору виділяють
 - перипанкреатичний інфільтрат, панкреатичний абсцес, панкреатогенний перитоніт (ферментативний (асептичний), інфікований (гнійний), флегмона заочеревинної клітковини (некротична (асептична), септична);
- інші ускладнення - тромбоз ворітної/селезінкової вени, стеноз вихідного відділу шлунка, некроз ободової кишки, арозивна кровотеча (внутрішньочеревна, в шлунково-кишковий тракт), внутрішні та зовнішні дигестивні нориці, механічна жовтяниця.

Системні ускладнення.

До системних ускладнень відносять загострення хронічних соматичних захворювань, що наявні у пацієнта, а саме захворювань серцево-судинної, дихальної та сечо-видільної системи, перебіг яких погіршується на тлі

виникнення ГП. Синдром ПОН (транзиторний чи постійний) також відноситься до системних ускладнень.

Поліорганна недостатність. Згідно сучасних поглядів, ГП характеризується не тільки комплексом морфофункціональних змін у стромі ПЗ, а й у перипанкреатичній жировій клітковині, оточуючих органах та тканинах, а також проявами синдрому ПОН за рахунок активності метаболітів та ферментної токсемії, що, в свою чергу, і визначає клінічну картину захворювання, а також ризики розвитку ускладнень та високі цифри летальності. Відзначається тенденція зростання кількості пацієнтів з ГП зі збільшенням частки деструктивних форм захворювання, кількість яких за останні 20 років зросла до 25% та пов'язана в першу чергу з зростанням якості проведення діагностики [3]. Також відмічається покращення реанімаційної допомоги, впровадження у клінічну практику більш ефективних антимікробних препаратів, нових концепцій гемодинамічної, респіраторної та ниркової підтримки, що дозволяє хворим пережити період декомпенсації вітальних функцій, але виснажує резерви організму пацієнта, викликає зрив адаптивних механізмів та прогресування синдрому ПОН [4].

Слід зазначити, що патогенез синдрому ПОН при тяжкому перебігу ГП вивчений не до кінця. Провідну роль у розвитку даного ускладнення надають виникненню неконтрольованого ССЗВ у відповідь на масивне ушкодження тканин. Важливу роль у патогенезі ПОН відіграють порушення мікроциркуляції та ураження судинного ендотелію. Їх розвиток обумовлено вивільненням медіаторів запалення і виникненням “цитокінового шторму” у відповідь на активацію протеолітичних ферментів. Внаслідок пошкодження ендотелію відбувається вивільнення біологічно активних речовин з тучних клітин, знижується судинний опір, збільшується проникність судинної стінки, розвивається органна гіпоперфузія [5]. Відбувається секвестрація рідкої частини крові в інтерстиціальний простір, заочеревинний простір, черевну та плевральні порожнини, що веде до гіповолемії та електролітних змін. Токсичні речовини, що накопичуються впливають на клітинний метаболізм із

розвитком мітохондріальної дисфункції [6]. Порушення мікроциркуляції кишечника, розвиток запального процесу та парез кишечника ведуть до транслокації бактеріальної мікрофлори, посилюючи ендогенну інтоксикацію [7]. Перехід локального запалення при ГП в ССЗВ сприяє обтяженню перебігу захворювання. У механізмі розвитку синдрому ПОН виділяють п'ять стадій [8]:

1. Індукційна – місцеве запалення (на даній стадії за рахунок дії медіаторів компенсаторно відмежується ушкоджуючий фактор).

2. Каскадна – вторинне ушкодження органів, починаючи з капілярів, за рахунок дисфункції ендотелію.

3. Вторинна аутоагресія – медіатори запалення викликають системну запальну реакцію та гостру серцево-судинну недостатність (дистрибутивний шок).

4. Компенсаторна протизапальна реакція - залучення резервних компенсаторних можливостей організму.

5. Термінальна – зрив компенсаторних можливостей та летальні наслідки.

Згідно літературних даних при синдромі ПОН за частотою однаково вражаються серцево-судинна (60,2%), центральна нервова система (60,2%), нирки (60,2%) та печінка (56,1%) [9]. Однак одним з провідних компонентів поліорганної дисфункції, що розвивається при тяжкому перебігу ГП є гостра печінково-ниркова недостатність, що супроводжується високою летальністю (до 78% у випадку ізольованої декомпенсації, а при залученні до декомпенсації трьох та більше органів і систем може сягати 100%) [10]. Слід зазначити, що досить часто ургентна абдомінальна патологія не залишає часу для повноцінної всебічної діагностики та передопераційної підготовки з метою виявлення та компенсації супутньої патології, а збір анамнезу може бути утруднений через несвідомий стан пацієнта. На сучасному етапі у клінічній практиці активно застосовується класифікації RIFLE (Risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease) (2002), розроблена групою ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) та заснована на аналізі рівня клубочкової фільтрації

(розраховується за концентрацією креатиніну та обсягу екскретованої сечі) [11]. Вивчення цієї проблеми призвело до нововведення концепції «гострого ушкодження нирок», як більш широкого поняття, ніж гостра ниркова недостатність. При цьому ураження нирок слід трактувати як вторинне, гостре, в результаті функціональних або структурних змін у хворих з критичними станами, у післяопераційному періоді, при септичних станах, порушеннях водно-електролітного обміну, метаболічних змінах.

Під гострим пошкодженням нирок слід розуміти швидке (протягом 48 год), прогресуюче погіршення ренальної функції з наростанням як абсолютних показників концентрації креатиніну в крові ($\geq 26,4$ мкмоль/л або $\geq 0,3$ мг/дл), так і відносним зростанням концентрації креатиніну ($\geq$ ніж у 1,5 рази від базального рівня) або падінням темпу діурезу на 0,5 мл/кг/год протягом 6 годин [12]. У 2007 р. міжнародна робоча група AKIN (Acute Kidney Injury Network) запропонувала вдосконалені критерії RIFLE для підвищення їх чутливості, навіть при невеликих відхиленнях концентрації креатиніну у крові на першій стадії (ризик/стадія 1). Такий крок був обґрунтований даними, відповідно до яких навіть невеликі відхилення абсолютного значення концентрації креатиніну впливали на кількість ускладнень та летальність. Найважливішою відмінністю цих класифікацій один від одного слід вважати термін проведення оцінки: RIFLE оцінюється підвищення рівня креатиніну протягом 7 днів, а по AKIN – протягом 48 годин [13]. Таким чином, під гострим пошкодженням нирок слід вважати «раптове» (протягом перших 24 годин) та стійке зниження гломерулярної фільтрації або об'єму сечі, або їх поєднання. При цьому ниркова дисфункція, існуюча навіть більше місяця, має розглядатися як «гостра», а тривалість персистенції гострого пошкодження нирок обмежується трьома місяцями. Зазвичай розвиток повноцінної маніфестації ушкодження нирок відбувається протягом 7 діб, а критерієм «стійкості» дисфункції є її реєстрація протягом 48 годин та більше. Враховуючи вище зазначене можна стверджувати, що класифікації RIFLE та AKIN безумовно мають бути інтегровані у повсякденну практику

реанімаційних відділень у тому числі і хірургічного профілю, а введене визначення гострого пошкодження нирок запропоновано не тільки для нефрологів чи лікарів відділень реанімації та інтенсивної терапії, а й фахівців суміжних спеціальностей, у тому числі хірургів [14].

На сучасному етапі розвитку хірургії одним із підходів до зниження ускладнень при ГП є пошук методів та маркерів ранньої діагностики та прогнозування виникнення гострого пошкодження нирок та розробка алгоритму тактичного підходу для його своєчасної профілактики. Історично слід згадати про «панкреато-ренальний синдром», до якого відносили появу позитивного симптому Пастернацького, альбумінурії, мікрогематурії, олігуанурії, або «панкреатичний нефрит» - поєднання альбумінурії, олігурії, циліндрурії. Однак зазначені синдроми не дозволяють виявити специфічність ураження нирок при ГП і тим більше спрогнозувати перебіг захворювання. Безумовно, своєчасна діагностика гострого ниркового ушкодження при ГП є важливим фактором для запобігання розвитку загрозливих для життя пацієнта станів, що особливо актуально на етапі інтенсивної терапії. На сьогоднішній день не розроблено алгоритму раннього виявлення специфічних маркерів ниркових ускладнень. Традиційно надається перевага моніторингу концентрації креатиніну та сечовини у біохімічному аналізі крові, що не завжди є абсолютно інформативно [15]. Наприклад, слід зазначити про варіативність концентрації креатиніну в плазмі в залежності від м'язової маси пацієнта, а також значно нижчі показники у пацієнтів похилого та старечого віку у випадку білково-енергетичного дефіциту. Відомо також, про вплив фармакологічних препаратів на секрецію креатиніну нирковими канальцями [16]. Також слід відмітити, що швидкість клубочкової фільтрації визначається з розрахунку 24-годинного збору сечі або з використанням математичних розрахунків, що завжди пов'язане з певною похибкою, оскільки всі методи прив'язані до розрахунків за даними креатиніну плазми у певну одиницю часу. На жаль, зміна концентрації креатиніну плазми відбувається з певною

тимчасовою похибкою, що не дозволяє спиратися на нього як на першочерговий діагностичний критерій [17].

З метою об'єктивізації та проведення поглибленої діагностики порушень функції нирок активно застосовуються різні маркери, асоційовані з ранніми стадіями гострої ниркової недостатності, що мають більшу специфічність та чутливість в порівнянні з креатиніном та сечовиною плазми крові [18]. До них відносять: уромодулін (UMOD), розчинний лектин, що зв'язує галактозу (LGALS3), спермідин (SAT), ліганд-1-хемокіну (CXCL1), альфа-1-макроглобулін (AMBP), ліпокалін (NGAL), цистатин С (cystatin C) та інші [19, 20].

Заслуговує на розгляд питання оцінки репаративного потенціалу нирок, що особливо важливо в стадії суб- та декомпенсації. Фізіологічно основним джерелом регенерації на клітинному рівні слід вважати нефроцити ниркових каналців, що допустимо у випадках осередкового характеру ушкодження каналцевого епітелію. Однак, у разі тяжкого ендотоксикозу (при тяжкому перебігу ГП) відмічається високий відсоток некротизації епітелію каналців, тому регенерація ниркової паренхіми малоімовірна. Другим джерелом регенерації є міжканалцеві клітини кори (малодиференційовані клітинні елементи – залишки метанефрогенних клітин ниркового камбію) [21]. Процес фізіологічної регенерації у такому разі відбувається, починаючи з 5-7 діб, коли після некрозу міжканалцеві клітини кори проникають у просвіт звивистих каналців і трансформуються у новостворені ендотеліоподібні клітини. Останні різко відрізняються за морфогістохімічними властивостями від нефроцитів, проте надалі відбувається їх диференціювання із набуттям кубічної форми [22].

У ході патофізіологічних та експериментальних досліджень вдалося простежити спільність механізмів розвитку гострого пошкодження нирок та ацинарних клітин ПЗ при ГП, у тому числі при деструктивних формах запалення. Ключовими факторами слід вважати гіпоксемію, виділення в кровоток панкреатичної амілази з пошкодженням в тому числі ниркових

каналців, порушення ниркової мікроциркуляції з падінням перфузійного градієнта внаслідок синдрому внутрішньочеревної гіпертензії та гіповолемії. Ендотоксини та кисневі радикали також відіграють важливу роль у патофізіології деструктивних змін ПЗ та нирок. Так був встановлений зв'язок між нирковою недостатністю внаслідок тубулярного некрозу та активністю фосфоліпази А2 при ГП, так як панкреатична фосфоліпаза А2 швидко депонується у тубулоцитах, викликаючи їхню деструкцію [23]. Згідно інших даних при ГП відбувається посилена секреція фосфоліпази А2 поліморфноядерними лейкоцитами та макрофагами, що призводить до деградації фосфоліпідів, гострого запалення та некрозу паренхіми ПЗ, крововиливів та запальної інфільтрації парапанкреатичної клітковини та ниркової паренхіми [24]. Також у випадку розвитку гострого запалення ПЗ відбувається активація системи компліменту, вивільнення фактору С3а, що бере участь в активації макрофагів та цитокінів: прозапальних (фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкіни IL-1, IL-6, IL-8 та фактор активації тромбоцитів) та протизапальних (інтерлейкіни IL-2, IL-10 та IL-11) [25]. Подібний каскад реакцій призводить до посилення судинної проникності, ексудації з накопиченням рідини в черевній порожнині та заочеревинному просторі, і, як наслідок, зростання внутрішньочеревного тиску. Підвищений внутрішньочеревний тиск знижує нирковий кровоток, що призводить до зниження ниркового кровообігу та розвитку гострого пошкодження нирок [26]. Доведено залежність перфузії кіркового шару нирок від значень внутрішньочеревного тиску, внаслідок чого відбувається закономірне зниження клубочкової фільтрації та, як наслідок, зниження екскреції сечі [27]. Таким чином, одним із можливих способів оцінки ниркової гемодинаміки, може бути розрахунок абдомінального перфузійного тиску, що представляє різницю між середнім артеріальним та внутрішньочеревним тиском та фільтраційного ниркового градієнта [28]. Ранніми ознаками ниркової дисфункції слід вважати виникнення олігурії при цифрах тиску в черевній порожнині 15 мм рт. ст. та анурії при тиску 30 мм рт.ст. [29].

Вкрай пильну увагу в останні роки приділяється особливостям кровопостачання органів при ендотоксикозі та виникненні ССЗВ, що можуть розвиватись при ГП. Так одним із варіантів зниження ниркового кровотоку слід розглянути варіант компресії ниркової ніжки інфільтратом у заочеревинному просторі з наступною ішемією та гострим пошкодженням нирок. Також важливо вказати на вплив ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на швидкість клубочкової фільтрації. Доведено, що компресія ниркової ніжки та ниркова венозна гіпертензія сприяє зростанню внутрішньосудинного опору, перешкоджаючи венозному відтоку. В результаті, у відповідь на зростання судинного опору виникає зростання активності альдостерону та реніну плазми з реабсорбцією води та іонів Na^+ , що припиняється лише при виконанні декомпресії та зниженні/нормалізації показників внутрішньочеревного тиску [30].

На сучасному етапі, лабораторними критеріями маніфестації ізольованого ураження нирок вважаються: наростання в крові сечовини та креатиніну, зниження концентрації Na^+ у сечі (менше 5 ммоль/л), високу осмолярність сечі, зниження концентраційного індексу креатиніну. Проте, враховуючи вище зазначене потрібні більш об'єктивні тести для діагностики ранніх проявів порушення функції нирок, оцінки тяжкості стану хворого при ГП та негативній динаміці з прогресуванням ендотоксикозу.

Локальні ускладнення (визначення панкреатичних та перипанкреатичних скупчень рідини).

Гостре панкреатичне скупчення рідини (acute pancreatic fluid collection) виникає на ранніх термінах розвитку ГП. При використанні інструментальних візуалізаційних методів дане ускладнення має гомогенний вигляд, поодинокі чи множинні, може бути обмежене фасціальними утвореннями, але на відміну від відмежованого вогнища некрозу немає капсули. “Acute pancreatic fluid collection” може ускладнювати перебіг всіх форм ГП, в тому числі гострого інтерстиціального панкреатиту, але, як правило, зникає (розсмоктується) самостійно, не потребує оперативного лікування, рідко відбувається

інфікування. У випадку тривалого існування (терміном більше ніж 28 діб від початку захворювання) може трансформуватись в панкреатичну псевдокісту [31, 32].

Гостра панкреатична псевдокіста (pancreatic pseudocyst) – скупчення рідини, що містить панкреатичні ферменти з високим рівнем амілази в перипанкреатичній клітковині (рідко може бути розташована в тканині ПЗ) та обмежене неепітеліальною капсулою. Виникає в пізньому періоді ГП (через 4 тижні від початку захворювання). Згідно літературних даних, причиною виникнення "pancreatic pseudocyst" є розрив ГПП, або її гілок без некрозу тканини ПЗ. Згідно інших даних, в основі виникнення "pancreatic pseudocyst" лежить механізм від'єднання некротично зміненої тканини ПЗ від життєздатної частини органу (теорія "роз'єднаної протоки") [33]. Найбільш інформативними діагностичними методами для виявлення даного ускладнення є УЗД та МРТ.

Гостре некротичне скупчення рідини (acute necrotic collection) – скупчення, для якого характерно поєднання рідинного та твердого компонентів, може бути багатокамерним, як правило ускладнює перебіг гострого некротичного панкреатиту, зустрічається в ранній фазі захворювання (менше 4 тижнів від початку ГП). Утворення не має вираженої стінки, на ранній стадії може виглядати як гостре панкреатичне скупчення рідини, але з 4-го тижня захворювання вдається візуалізувати некротичні тканини ПЗ (секвестри). Слід зазначити, що у 50% пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом відбувається інфікування ділянок некрозу, що ускладнює перебіг хвороби. Диференційна діагностика даного ускладнення в ранні терміни захворювання складна, що пов'язано з труднощами візуалізації некротично змінених тканин, особливо протягом першого тижня від початку захворювання. Використання МРТ, УЗД або ЕУС дозволяє вчасно виявити некротичні тканини в даних скупченнях [34].

Відмежоване вогнище некрозу (walled-off necrosis) – вогнище панкреатичного або перипанкреатичного некрозу, відмежоване запальним

валом, що формується в терміни понад 28 діб від початку гострого некротичного панкреатиту. Відмежоване вогнище некрозу є результатом гострого некротичного скупчення при досить тривалому перебігу захворювання, коли навколо зони некрозу формується обмежуючий запальний вал, що перешкоджає поширенню процесу. В такому вигляді некротичні тканини можуть існувати тривалий час після перенесеного панкреонекрозу (від декількох тижнів до року та більше), підтримуючи інтоксикацію. Часто відбувається інфікування відмежованого вогнища некрозу, що значно погіршує перебіг захворювання. В терміні “walled-off necrosis” об’єднали такі терміни, як: організований панкреатичний некроз, панкреатична секвестрація, псевдокіста, що пов’язана з панкреонекрозом, підгострий панкреонекроз. Застосування КТ з контрастуванням для диференційної діагностики даного ускладнення поступається в ефективності МРТ, ЕУС та УЗД (складності в диференціюванні твердого та рідкого компонентів).

Слід зазначити, що в медичній літературі країн пострадянського простору для позначення стерильних та інфікованих панкреатичних скупчень рідини використовують терміни, що враховують їх локалізацію та локалізацію вогнищ некрозу.

Так до таких термінів відносять оментобурсит, під яким розуміють обмежене запалення очеревини, що вистилає чепцеву сумку. За характером запалення та ексудату, що міститься в чепцевій сумці виділяють серозно-геморагічний (ферментативний), серозно-фібринозний (злуковий) та гнійний оментобурсит. За поширеністю запалення розрізняють тотальний (уражені всі відділи (кишені) чепцевої сумки) та ізолюваний (займає будь-яку кишеню) оментобурсит. Серозно-геморагічний оментобурсит виникає в ферментативну і реактивну фази перебігу захворювання, злуковий - при інфільтративно-некротичному панкреатиті, коли в реактивний запальний процес залучаються органи, що оточують підшлункову залозу. Гнійний оментобурсит розвивається в фазі розплавлення і секвестрації вогнищ некрозу в підшлунковій залозі та заочеревинній клітковині. У ряді випадків перфорація

гострих виразок та утворення нориць шлунка і дванадцятипалої кишки також можуть призводити до гнійного оментобурситу. Результатом ферментативного оментобурситу може бути: ранній прорив серозно-геморагічного ексудату з чепцевої сумки в вільну черевну порожнину через отвір Вінслоу з розвитком ферментативного перитоніту; поступове розсмоктування ексудату з утворенням злук в чіпцевій сумці або без них; формування кісти в чіпцевій сумці; нагноєння серозно-геморагічного ексудату з утворенням абсцесу чіпцевої сумки та перетворенням ферментативного оментобурситу в гнійний (часто з наявністю секвестрів різного розміру).

Перипанкреатичний інфільтрат (перипанкреатит) є одним з найбільш частих місцевих ускладнень ГП. Перипанкреатит при ГП поділяють на серозно-геморагічний, інфільтративно-некротичний та гнійно-некротичний. Спочатку ураження заочеревинної клітковини проявляється у формі набряку або геморагій, а також жирових некрозів; на цій стадії при адекватній консервативній терапії може відбутись зворотній розвиток серозно-геморагічного перипанкреатиту. Якщо виникають масивні крововиливи в заочеревинну клітковину зі згортанням крові, що вилилась, то зворотний розвиток такого перипанкреатиту не відбувається, утворюється виражений перифокальний інфільтрат. Результатом інфільтративно-некротичного перипанкреатиту є повільне розсмоктування (протягом 3 місяців і більше) з рубцевими змінами клітковини навколо ПЗ, або розвиток перипанкреатичної кісти. З 2-3-го тижня на місці інфільтрату утворюється гнійно-некротична флегмона заочеревинної клітковини та починається відторгнення (секвестрація) некротичних вогнищ. Розвиток гнійно-запального процесу зазвичай відбувається в декількох напрямках: вліво, по лівому боковому каналу в зв'язку з важким гнійним ураженням хвоста та дистальної частини тіла ПЗ (лівобічний тип некротичної флегмони); вправо, по правому боковому каналу внаслідок важкого гнійно-некротичного ураження голівки ПЗ. Значних розмірів інфільтративні перипанкреатити супроводжуються симптомами здавлення ДПК з клінічною картиною високої непрохідності, здавлення

холедоха з поступовим розвитком жовтяниці переважно механічного характеру (правий тип ретроперитонеальної деструкції); в глибину, захоплюючи всю ліву чи праву половину заочеревинного простору, аж до хребта. Перехід запалення на брижі тонкої та поперекової ободової кишки супроводжується вираженим кишковим парезом (центральної тип деструкції заочеревинної клітковини). Подібні гнійно-некротичні флегмони заочеревинної клітковини часто позначають з урахуванням локалізації по відношенню до органів черевної порожнини, наприклад: лівобічний параколіт, правобічний параколіт.

Панкреатичний абсцес розвивається в результаті вторинного інфікування та розплавлення вогнищ некрозу тканини залози. Він формується зазвичай через 2-3 тижні від початку захворювання та локалізується в основному в головці ПЗ, рідше - в тілі або хвості. Як ускладнення абсцесу ПЗ можуть виникнути піддіафрагмальний та підпечінковий абсцеси, перший - як лівобічний при ураженні хвоста ПЗ, другий – при ураженні голівки ПЗ. При прориві гнійника по нижньому краю ПЗ через мезоколон в черевну порожнину може утворитись міжкишковий абсцес. Абсцес ПЗ може приводити до виникнення таких ускладнень, як тромбоз ворітної вени, пілефлебії, прорив абсцесу в ДПК, шлунок, холедох та розвиток арозивної кровотечі. Також описані випадки виникнення інфаркту та абсцесів селезінки у хворих з деструктивним панкреатитом, які проявляються болями в лівому підребер'ї, гіпертермією, збільшенням селезінки, розвитком лівостороннього ексудативного плевриту.

Панкреатогенний перитоніт виникає в ферментативній та реактивній фазах перебігу захворювання і обумовлений продуктивним ексудативним процесом в ПЗ, заочеревинному просторі та парієтальній очеревині. Випіт має геморагічний характер з високою активністю протеолітичних ферментів, очеревина гіперемована з крововиливами та вогнищами жирового некрозу.

Первинно гнійний перитоніт виникає при інфікуванні випоту в черевній порожнині, гнійному оментобурситі, гнійно-некротичному ГП, норицях

різних ділянок шлунково-кишкового тракту, нагноєнні панкреатичної кісти та її розриві. Часто подібний перитоніт супроводжується розвитком ПОН, наявністю асоційованої резистентності мікрофлори до антибіотиків.

Інші ускладнення ГП. Причинами виникнення тромбоеморагічних ускладнень при гнійному деструктивному панкреатиті є значне згущення крові, характерне для ферментативної стадії панкреатиту, зміни реологічних властивостей крові, порушення мікроциркуляції в зоні тканинної деструкції та за її межами, зміна коагуляційного потенціалу крові аж до розвитку ДВЗ-синдрому, різке підвищення проникності стінок мікросудин під впливом чинників панкреатичної агресії. Спостерігається активація фібринолітичної системи крові з виникненням поширених крововиливів на тлі тканинного набряку. Для раннього періоду деструктивного панкреатиту характерні масивні крововиливи та утворення гематом в заочеревинній клітковині. Одночасно можливе виникнення крововиливів за межами ПЗ. Згодом при зниженні протеолітичної активності крові починається процес тромбоутворення в судинах ушкодженої ПЗ та заочеревинної клітковини, а також в інших судинних регіонах (прояви системної тромбофілії). Можуть спостерігатися магістральні тромбози великих судин черевної порожнини (селезінкові, брижових артерії та вен, ворітної, нижньої порожнистої вен), можливе виникнення інфарктів органів черевної порожнини.

Арозивні кровотечі можуть бути результатом розривів слизової оболонки в області кардіо-езофагеального переходу (синдром Меллорі-Вейса), гострих ерозій та виразок травного тракту, розвиток яких пояснюється стресових впливом деструктивного процесу в ПЗ та супутньою важкою ендогенною інтоксикацією. Кровотечі можуть виникати із судин, що живлять ПЗ, зазвичай виявляються у фазі гнійної секвестрації та розплавлення некротизованої паренхіми ПЗ та перипанкреатичної клітковини. Найбільш небезпечними є кровотечі в просвіт кісти ПЗ при з'єднанні її з протоком ПЗ, шлунком та дванадцятипалою кишкою. Джерелами арозивних кровотеч як правило є великі артерії та венозні стовбури: черевний стовбур та

верхньобрижова артерія, ворітна вена та її основні притоки, рідко нижня порожниста вена. Кровотечі можуть виникнути і з органних судин підшлункової залози, лівого куполу діафрагми. У значної частини хворих вони поєднуються з норицями ПЗ або шлунково-кишкового тракту. Також для всіх арозивних кровотеч загальним є множинність джерел, схильність до рецидиву, летальність при виникненні даного виду ускладнень сягає 55-70% [36].

Шлунково-кишкові нориці розвиваються в фазі гнійно-гнильного запалення і секвестрації ПЗ та заочеревинної клітковини. Причини їх виникнення – утворення пролежня стінки порожнистого органу, викликаний дренажем, прорив внутрішньочеревного гнійника в порожнину шлунка або кишки, перфорація стінки органу при наявності гострої виразки. Найчастіше спостерігаються нориці ободової кишки, потім дванадцятипалої, рідше – шлунка і тонкої кишки.

Панкреатоплевральна нориця може виникнути при деструктивному ГП з ураженням хвоста ПЗ, проявляється розвитком лівостороннього ексудативного плевриту.

Панкреатогенний асцит. Спостерігається рідше, ніж панкреатогенний перитоніт. Причиною накопичення випоту в черевній порожнині може бути інфільтративна форма ГП зі здавленням ворітної вени або її гілок, або тромбозом селезінкової вени. Якщо ГП виникає на тлі цирозу печінки, реактивний випіт часто поєднується з асцитом. Часто причиною цього ускладнення є кісти ПЗ. Сприяють виникненню асциту блокада заочеревинних лімфатичних вузлів, гіпертензія в грудній лімфатичній протоці, значний білковий дефіцит. Асцит часто поєднується зі скупченням рідини в плевральних порожнинах.

Абдомінальний компартмент-синдром. При тяжкому перебігу ГП спостерігається підвищення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) у 83,6% пацієнтів, що веде до розвитку абдомінального компартмент-синдрому (АКС) в 16,8% випадків [37, 38]. В свою чергу, АКС супроводжується розвитком

тяжкої дисфункції систем організму та спричинює летальність в 45,2-95% випадків [39].

В основі патогенезу підвищення ВЧТ при ГП лежить збільшення об'єму черевного вмісту, що пов'язано з розвитком паралітичної кишкової непрохідності, накопиченням рідини в черевній порожнині та заочеревинному просторі, набряком кишечника та клітковини бриж [40]. В свою чергу тривале підвищення ВЧТ сприяє прогресу деструктивних процесів у ПЗ. Виникнення АКС спостерігається, як правило, у ферментативну фазу захворювання, хоча можливий і блискавичний розвиток даного ускладнення протягом перших діб захворювання. Підвищення ВЧТ має мультисистемний негативний вплив на організм. Так АКС сприяє зростанню внутрішньочерепного тиску і, як наслідок, зниження перфузійного. Негативний вплив підвищеного ВЧТ на органи дихання пов'язаний зі зниженням рухливості грудної клітини, зміщенню діафрагми та зниженню її мобільності, зростанню внутрішньогрудного тиску. Як результат знижується функціональна залишкова ємність легень, спостерігається колапс та виникнення ателектазів альвеол задньо-базальних відділів, збільшується артеріо-венозне шунтування. Дані явища ведуть до виникнення гіперкапнії, зниження величини респіраторного індексу та необхідності у респіраторній підтримці. Високий ВЧТ веде до компресії нижньої порожнистої вени, розвитку легеневої гіпертензії та зниженню серцевого викиду. Також знижується перфузійний тиск та погіршується кровообіг органів черевної порожнини та заочеревинного простору. Так в результаті зниження перфузії нирок, що пов'язано зі здавленням ниркових судин, знижується фільтраційний градієнт та розвивається олігурія. Також погіршується мікроциркуляція в печінці, що призводить до розвитку ішемії, мітохондріальної дисфункції, нестабільності глікемічного профілю та накопичення лактату [41].

Оперативні втручання у даної категорії пацієнтів посилюють явища динамічної кишкової непрохідності в ранньому післяопераційному періоді, що веде до збільшення ВЧТ [42].

Для визначення ВЧТ існує багато методик, найбільш поширеною є вимірювання тиску у порожнині сечового міхура (ТСМ) [43], однак дана методика обмежена у застосуванні при необхідності тривалого контролю ВЧТ[44].

Слід зазначити, що існує багато методик корекції ВЧГ, переважна більшість з яких є інвазивними та потребують загального знеболення (анестезіологічної підтримки), тому їх застосування не доцільне у пацієнтів, що лікуються консервативно [45]. Також відсутнє чітке розуміння послідовності дій, що направлені на профілактику розвитку АКС та повинні вирішувати проблему комплексної корекції ВЧТ в залежності від причини виникнення (зовнішня, внутрішня), характеру дихання пацієнта (штучна вентиляція, самостійне дихання) тощо [46].

7.1. Удосконалення діагностики гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту.

Особливістю перебігу ГП є високий ризик розвитку ускладнень, летальність при яких сягає 5,5%, а при ГП тяжкого ступеня – варіює в межах 40 - 70% [47]. Слід зазначити що в останні роки дещо зазнала змін структура летальності. Якщо раніше пацієнти частіше гинули в першу фазу розвитку панкреонекрозу (в фазу ферментної токсемії), то зараз, у зв'язку з впровадженням сучасних принципів інтенсивної терапії та методів екстракорпоральної детоксикації та, як наслідок, зниженням оперативної активності на ранніх етапах захворювання, велика частина летальних випадків спостерігається в фазу гнійно-септичних ускладнень внаслідок приєднання інфекції та розвитку сепсису та ПОН.

Дослідження характеру мікрофлори, яка найбільш часто зустрічаються при виникненні гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту, залишається актуальним питанням у теперішній час. В той же час суперечливою є думка про місце та роль *Helicobacter pylori* (HP) в патогенезі ГП, зокрема при виникненні та розвитку гнійно-септичних ускладнень даного

захворювання. Згідно даних Домрачової К.В. (2016), відмічається підвищенні кількості антитіл до НР при виникненні гнійно-септичних ускладнень при гострому деструктивному панкреатиті [48], однак інші дослідники вважають, що даний мікроорганізм істотно не впливає на перебіг ГП [49].

Таким чином, залишається актуальним питання *вивчення ролі НР, як етіологічного чинника гострого панкреатиту та маркера розвитку його гнійно-септичних ускладнень*. З цією метою нами було проаналізовано результати лікування 124 хворих на ГП, які були госпіталізовані у порядку швидкої допомоги в клініку кафедри хірургії №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця у період протягом 2015 - 2020 рр. Критеріями включення в дослідження були: пацієнти обох статей у віці від 18 років, що надійшли в стаціонар по швидкої допомоги з діагнозом гострий панкреатит в ранню фазу захворювання (до 7 днів від початку захворювання). Критеріями виключення були хронічні соматичні захворювання в фазі декомпенсації, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі, проведення антихелікобактерної терапії протягом 3 місяців до включення в дослідження, відмова пацієнта від участі в дослідженні. В дослідженні використовували класифікаціями International Association of Pancreatology (Кочин, Індія, 2011) та Acute Pancreatitis Classification Working Group (2012). ГП легкого ступеня був діагностований у 58 (46,8%) пацієнтів, середньої тяжкості у 27 (21,8%) пацієнта, тяжкий перебіг захворювання спостерігався у 39 (31,5%) пацієнтів. Синдром системної запальної відповіді визначали за наявністю двох або більше з наступних чотирьох критеріїв: тахікардія >90/хвилину; температура <36,0°C або >38,0°C; лейкоцити <4·10⁹/л або >12·10⁹/л, частота дихання >20/хвилину або PCO₂ <32 мм рт. ст. Повторну оцінку тяжкості стану проводили через 24, 48 год і 7 діб від моменту госпіталізації. За етіологічним чинником гострий панкреатит біліарної етіології зустрічався у 51 (41,1%) пацієнтів, алкогольної етіології у 73 (58,9%) пацієнтів. У 56 (45,2%) пацієнтів було застосоване оперативне лікування, 68 (54,8%) пацієнтів отримували тільки консервативну терапію.

В усіх пацієнтів при госпіталізації виконували скринінгове дослідження НР у фекаліях за допомогою «Cito test H.pylori Ag» («Фармаско», Україна). Також усім хворим було виконано серологічне обстеження з метою виявлення антитіл, а саме імуноглобуліну М до НР (встановлення фази захворювання – гостра чи хронічна). Дане обстеження проводилось дворазово, а саме через 24 год і 7 діб від моменту госпіталізації, так як згідно літературних даних найбільша кількість імуноглобуліну М до НР визначається через 7-14 діб від моменту початку захворювання [50]. У 42 (33,9%) пацієнтів з легким перебігом захворювання обстеження через 7 діб проводилось амбулаторно. У 39 (31,5%) пацієнтів, яким проводилось оперативне втручання, було виконано бактеріологічне дослідження біологічного матеріалу, отриманого під час операції, з визначенням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та бактеріологічне дослідження біопсійного матеріалу слизової оболонки антрального відділу шлунка (матеріал отримувався під час виконання ФГДС). Повторні бактеріологічні дослідження проводились при необхідності кожні 7 діб шляхом забору матеріалу, що виділявся по дренажах.

Для порівняння отриманих результатів серологічного обстеження з метою виявлення антитіл (імуноглобуліну М) до НР пацієнти були розділені на дві групи. До основної групи (66 хворих) увійшли пацієнти з перебігом середньої тяжкості та тяжким перебігом. Групу порівняння склали 58 хворих (з них – 39 (67,2%) пацієнтів з позитивним результатом експрес-тесту) з легким перебігом гострого панкреатиту. Пацієнти обох груп достовірно не відрізнялися за віком ($56,8 \pm 4,7$ і $58,2 \pm 3,6$ років, $p > 0,05$ відповідно), статтю (чоловіки 57,6% і 56,9%, жінки 42,4% і 43,1%, $p > 0,05$ відповідно) та етіологією захворювання (алкогольної 60,6% і 56,9%, біліарної 39,4% і 43,1%, $p > 0,05$ відповідно).

Так при проведенні серологічного обстеження через 24 год від моменту госпіталізації в групі порівняння позитивний результат був отриманий у 8 (13,8%) пацієнтів (у всіх пацієнтів попередньо був позитивний експрес-тест), з них чоловіків було 5 осіб (62,5%), жінок – 3 (37,5%), особи молодого віку

становили 75%, середнього віку 25%. В основній групі позитивний результат спостерігався у 23 пацієнтів (34,8%) (у всіх попередньо був позитивний експрес-тест), з них чоловіків було 16 осіб (69,6%), жінок – 7 (30,4%), особи молодого віку становили 13% (3 пацієнта), середнього віку 34,8% (8 пацієнтів) та похилого віку 52,2% (12 пацієнтів). Відповідно через 7 діб від моменту госпіталізації, позитивний результат в групі порівняння був виявлений у 9 (15,5%) пацієнтів, з них у одного (11,1%) пацієнта при попередньому обстеженні через 24 год з моменту госпіталізації були відмічені негативні результати експрес-тесту та серологічного обстеження, інші 8 (88,9%) хворих показували позитивні результати. В даній групі серед пацієнтів з позитивним результатом чоловіків було 6 осіб (66,7%), жінок – 3 (33,3%), особи молодого віку становили 66,7%, середнього віку 33,3%. В основній групі позитивний результат був зафіксований у 42 (63,3%) пацієнтів. З них у 23 осіб (54,8%) попередньо був позитивний результат експрес-тесту та серологічного обстеження, у 19 пацієнтів (45,2%) – експрес-тест був позитивний, а серологічний тест, що проводився через 24 год з моменту поступлення (виявлення імуноглобуліну М) - негативний. При порівнянні пацієнтів даної групи з позитивним серологічним результатом за віком та статтю, чоловіків було 29 осіб (69%), жінок – 13 (31%), особи молодого віку становили 21,4% (9 осіб), середнього віку 47,6% (20 осіб) та похилого віку 31% (13 осіб).

Бактеріологічне дослідження матеріалу було проведене у 39 пацієнтів основної групи в терміни від 24 год до 3 тижнів від моменту госпіталізації. При аналізі отриманих даних найбільш частіше спостерігалась *Escherichia coli* (визначалась у 12 (30,8%) пацієнтів) та *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis* (у 8 (20,5%) випадках). При визначенні чутливості мікроорганізмів до антибіотиків - *Escherichia coli* у 91,7% випадків була чутлива до імпіпенему/циластатину, у 83,3% до меропенему, у 41,7% до левофлаксоцину, у 25% до амікацину, *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* найбільшу чутливість виявили до ванкоміцину (87,5% випадків) та

імпіпенему/циластатину (75%) випадків. Чутливість НР до вище зазначених антибіотиків у пацієнтів основної групи складала від 87,2% до 94,9%.

Згідно з літературними даними, частота інфікування НР у пацієнтів гострим панкреатитом алкогольної етіології досягає 30% [51], а при аутоімунному панкреатиті - 42,97% [52]. Разом з тим, слід зазначити, що половина сучасної людської популяції інфікована НР і поширеність інфекції коливається від 60% до 90% в Японії, Китаї, Росії і більшості країн Центральної і Східної Європи, а в країнах Західної Європи і США - від 30% до 40% [53]. У нашому дослідженні при проведенні експрес-тесту на НР позитивний результат був отриманий у 84,7% пацієнтів з гострим панкреатитом, проте слід враховувати, що, згідно з літературними даними, частота хибнопозитивних результатів при застосуванні експрес-методів може досягати 38,5% [54]. Також існують дані, згідно з якими серопозитивні результати НР частіше зустрічається у пацієнтів при тяжкому перебігу гострого панкреатиту (інфікування становить 40%), крім того, для цих пацієнтів характерні більш тривалі терміни госпіталізації [55]. Серологічне обстеження пацієнтів в нашій роботі проводилося з метою визначення наявності гострої фази захворювання НР і можливого виявлення маркера розвитку гнійних ускладнень гострого панкреатиту. Так, в основній групі через 24 години від моменту госпіталізації позитивний результат спостерігався достовірно частіше ($\chi^2=7,2$, $p<0,05$) у 34,8% пацієнтів, ніж в групі порівняння (у 13,8 % пацієнтів). Відповідно, через 7 діб з моменту госпіталізації позитивний результат в групі порівняння було виявлено у 15,5% пацієнтів, в той час, як основній групі - у 63,3% пацієнтів ($\chi^2=28,9$, $p<0,0001$).

Після завершення курсу антибактеріальної терапії пацієнтам, згідно міжнародних рекомендацій, проводили дослідження наявності НР мікробіологічним методом. Згідно вимогам Маастрихтських консенсусів, ерадикаційна схема вважають ефективною в випадку досягнення ерадикації більше ніж в 80% випадків [56]. У нашому дослідженні ерадикація НР була досягнута у 94,9% пацієнтів.

Таким чином, результати скринінгового дослідження НР у хворих на гострий панкреатит дозволяють розглядати цей мікроорганізм у якості одного з чинників патогенезу даного захворювання (84,7% випадків). Також було встановлено, що позитивні результати серологічного дослідження НР (імуноглобулін М) через 7 діб від моменту госпіталізації зустрічаються частіше у пацієнтів основної групи (63,3%) по відношенню до групи порівняння (15,5%) ($\chi^2=28,9$, $p<0,001$), що дає підставу розглядати НР, як один з маркерів розвитку гнійних ускладнень гострого панкреатиту.

7.2. Удосконалення діагностики тромбоеморагічних ускладнень гострого панкреатиту.

Загальновідомо, що при тяжкому перебігу ГП досить часто розвиваються гнійно-септичні ускладнення, однак найбільш небезпечними залишаються тромбоеморагічні ускладнення та арозивні кровотечі, при пізній діагностиці яких летальність може сягати понад 85% [57].

Згідно літературних даних, причинами виникнення тромбоеморагічних ускладнень при деструктивному ГП є зміни реологічних властивостей крові, порушення мікроциркуляції в зоні тканинної деструкції та за її межами, зміни коагуляційного потенціалу крові аж до розвитку ДВЗ-синдрому, різке підвищення проникності стінок мікросудин під впливом чинників панкреатичної агресії [58]. Спостерігається активація фібринолітичної системи крові з виникненням поширених крововиливів на тлі тканинного набряку. Згодом, при зниженні протеолітичної активності крові, починається процес тромбоутворення в судинах ушкодженої ПЗ, оточуючої клітковини, а також в інших судинних регіонах (прояви системної тромбофілії) з виникненням інфарктів органів черевної порожнини. З іншої сторони при ГП має місце виражена коагулопатія, головним чином за рахунок зниження загальної кількості тромбоцитів та концентрації фібриногену в плазмі крові, особливо в результаті активації фібринолізу [59].

При більш детальному аналізі причин виникнення арозивних кровотеч, останні можуть бути результатом розривів слизової оболонки в області кардіо-езофагеального переходу (синдром Меллорі-Вейса), гострих ерозій та виразок травного тракту, а також виникати із судин, що живлять ПЗ, що зазвичай виявляються у фазі гнійної секвестрації та розплавлення некротизованої паренхіми органу та парапанкреатичної клітковини. Джерелами арозивних кровотеч, як правило, є великі артерії та венозні стовбури. Також у 3,5-8,5% пацієнтів на ГП спостерігається розвиток арозивних кровотеч в післяопераційному періоді [60]. Наразі діагностика тромбоеморагічних ускладнень базується на клініко-лабораторних ознаках, які проявляються після початку кровотечі, що суттєво обмежує можливості консервативної терапії та погіршує прогноз захворювання, при цьому ранні діагностичні маркери не виділені.

Метою роботи було визначення ранніх діагностичних критеріїв виникнення та розвитку кровотеч при гострому панкреатиті.

В період з 2017 по 2020 роки нами було проаналізовано результати обстеження та лікування 82 хворих на ГП, які були госпіталізовані в клініку кафедри хірургії №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Серед обстежених 59 (71,9%) чоловіків та 23 (28,1%) жінки, 18,3% осіб молодого віку (до 44 років), 64,6% – середнього (від 44 до 60 років) та 17,1% похилого віку (понад 60 років). У дослідження були включені хворі з тяжким перебігом захворювання згідно International Association of Pancreatology Classification (Кочин, Індія, 2011) та Acute Pancreatitis Classification Working Group (2012). Тяжкість перебігу визначали за допомогою шкали APACHE II (тяжкий перебіг – більше 8 балів). За етіологічними факторами ГП біліарної етіології зустрічався у 13 (15,6%) пацієнтів, алкогольної – у 69 (84,1%) пацієнтів.

Було прооперовано 61 (74,4%) хворого, 21 (25,6%) пацієнт лікувався консервативно. Показами до оперативних втручань в ранній фазі

захворювання був ГП біліарної етіології, а саме 10 (12,2%) пацієнтам були виконані ендоскопічні операції з метою внутрішньої декомпресії протокової системи і відновлення пасажу жовчі та панкреатичного соку в ДПК. Так у 6 (7,3%) пацієнтів виконували ЕПСТ з ревізією протокової системи та екстракцією конкрементів, показами до якої були явища рубцевого стенозуючого папіліту, холангіту і холедохолітіазу. У двох (2,4%) пацієнтів при функціональному м'язовому спазмі та відсутності грубих рубцевих деформацій стінок жовчовивідних шляхів проводили механічну (балонну) дилатацію та у двох (2,4%) випадках – фармакологічну (міогенними спазмолітиками) дилатацію дистального відділу проток і великого дуоденального сосочка (ВДС).

Лапаротомія протягом 2-х тижнів з моменту виникнення ГП була виконана 12 (14,6%) пацієнтам на тлі поширеного гнійного перитоніту з розвитком ПОН. У пізній фазі ГП показами до оперативного втручання були інфікування некротів з формуванням абсцесів (секвестрів) ПЗ та виникнення флегмони заочеревинної клітковини. Так у 9 (10,9%) пацієнтів була виконана лапаротомія, некрсеквестректомія, абдомінізація ПЗ, дренивання черевної порожнини та заочеревинного простору, у 4 (4,9%) пацієнтів – лапароскопічне розкриття сальникової сумки, некрсеквестректомія, дренивання черевної порожнини. Слід зазначити, що при виборі виду оперативного втручання перевагу надавали мініінвазивним втручанням та пункційним ехоконтрольованим методам лікування з різних доступів, що були виконані у 26 (31,7%) пацієнтів. У випадку неефективності дренивання під ультразвуковим контролем та прогресування захворювання (в тому числі при розвитку арозивних кровотеч) у 3 (3,7%) пацієнтів була застосована ретроперитонеоскопічна асистована некрсеквестректомія, у 3 (3,7%) пацієнтів – комбінована лапароскопічна та ретроперитонеоскопічно-асистована некрсеквестректомія та у 4 (4,9%) пацієнтів – відкрита лапаротомія, некрсеквестректомія, дренивання черевної порожнини та заочеревинного простору.

Виникнення тромбоеморагічних ускладнень при тяжкому перебігу ГП спостерігались у 30 (36,6%) пацієнтів, вони увійшли у основну групу, групу порівняння склали 52 пацієнта.

Всім хворим визначали наступні показники згортальної системи крові: вміст фібриногену в плазмі крові, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), протромбіновий час (ПЧ) та активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), активність тканинного активатора плазміногену (ТАП), активність інгібітора активатора плазміногену типу І (ПАІ-1) та рівень понаднормованого тромбін-антитромбін ІІІ комплексу (ТАТ). Також пацієнтам визначали внутрішньочеревний тиск (ВЧТ) та у випадку оперативного втручання – активність ферментів ПЗ (α -амілаза) у вмісті черевної порожнини.

Оцінку результатів показників проводили в день виникнення кровотечі у пацієнтів основної групи, та на 14 добу від моменту захворювання у хворих групи порівняння (відповідало середній добі виникнення кровотечі в основній групі). Джерелом кровотечі у пацієнтів основної групи були: ерозивний гастрит в 10 (30%) випадках (з них у 7 (23,3%) пацієнтів лікування ГП проводили консервативними засобами), синдром Мелорі-Вейса – у 2 (6,7%) пацієнтів (в обох випадках застосовували консервативну терапію для лікування ГП), гостра виразка ДПК – у 4 (13,3%) пацієнтів (з них у двох (6,7%) пацієнтів застосовували консервативні засоби), кровотеча із судин ПЗ після виконання лапаротомії, некрсеквестрэктомії, абдомінізації ПЗ, дренивання черевної порожнини та заочеревинного простору – у 6 (20%) пацієнтів, кровотеча із судин ПЗ після виконання лапароскопічного розкриття сальникової сумки, некрсеквестрэктомії, дренивання черевної порожнини – у двох (6,7%) пацієнтів, після застосування ехо-контрольованих пункційних методів лікування – у 4 (13,3%) пацієнтів, після виконання ЕПСТ – у двох (6,7%) пацієнтів. При визначенні часу виникнення кровотечі від моменту захворювання у хворих, яким проводилась лише консервативна терапія ГП, останні виникали на $6,1 \pm 2,9$ добу, у хворих де проводилось також оперативне

лікування – на $17,7 \pm 11,3$ добу госпіталізації відповідно. В цілому в основній групі кровотечі виникали на $13,8 \pm 10,8$ добу. Для зупинки кровотечі у хворих основної групи застосовували консервативні заходи у 19 (63,3%) випадках, проте у 11 (36,7%) випадках консервативна терапія була недостатньою і було проведено оперативне лікування. Консервативне лікування проводили згідно існуючих протоколів. При застосуванні оперативного лікування у двох (6,7%) пацієнтів виконували ФГДС, електрокоагуляцію слизової оболонки ДПК (після ЕПСТ); у 3 (10%) хворих – ФГДС, розпилення клейових та плівкоутворюючих речовин (капрофер) на поверхню гострої виразки ДПК, що кровоточить; та у 6 (20%) випадках – релапаратомію, зупинку кровотечі, тампонаду місця кровотечі, лаваж, дренування черевної порожнини.

Пацієнти з тромбогеморагічними ускладненнями та групи порівняння достовірно не відрізнялись за віком ($50 \pm 9,1$ та $52,7 \pm 9,9$ років, $p > 0,05$ відповідно) та статтю (чоловіків 73,3% та 71,2%, жінок 26,7% та 28,8%, $p > 0,05$ відповідно). Також не зареєстровано відмінностей при аналізі етіології захворювання (основна група панкреатит біліарної етіології у 10%, алкогольної – 90% пацієнтів, група порівняння – 19,2% та 80,8%, $p > 0,05$ відповідно) та тяжкості перебігу захворювання згідно шкали АРАСНЕ II ($15,9 \pm 7,9$ балів в основній групі та $14,9 \pm 7,1$ в групі порівняння, $p > 0,05$ відповідно). Не виявлено й відмінностей у лікувальних тактиках. Серед пацієнтів з кровотечами у 20 (66,7%) було застосовано оперативне лікування, у 10 (33,3%) хворих – консервативна терапія. В групі порівняння – 11 (21,2%) хворих лікували консервативно, оперативне лікування було застосоване у 41 (78,8%) пацієнта ($p > 0,05$ відповідно).

У зв'язку із відсутністю інших предикторів був проведений аналіз показників коагулограми з метою визначення ранніх маркерів виникнення кровотечі при тяжкому перебігу ГП (табл. 7.2.1).

Показники коагулограми у хворих на гострий панкреатит з тяжким перебігом

Показники	Норма	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=52)	p
Фібриноген, г/л	2,0-4,0	2,6 [2,2-2,8]	3,9 [3,6-4,0]	<0,0001
МНВ	0,8-1,2	3,3 [2,5-3,5]	2,6 [2,0-3,0]	<0,0001
ПЧ, сек	9,2-12,2	26,3 [24,2-30,2]	19,0 [14,0-22,0]	<0,0001
АЧТЧ, сек	25,4-38,4	57,3 [48,4-62,2]	43,0 [38,0-47,0]	<0,0001
Активність ТАП, МО/мл	1,75-2,4	5,9 [5,4-6,2]	0,4 [0,2-0,5]	<0,0001
Активність ПАІ-1, МО/мл	0,4-15	0,3 [0,2-0,4]	40,0 [35,0-46,0]	<0,0001
Рівень ТАТ, нг/мл	3,7-8,5	13,0 [12,0-14,0]	0 [0-1,0]	<0,0001

Примітка: МНВ (міжнародне нормалізоване відношення), ПЧ (протромбіновий час), АЧТЧ (активований частковий тромбопластиновий час), ТАП (активність тканинного активатора плазміногену), ПАІ-1 (інгібітор активатора плазміногену типу I), ТАТ (тромбін-антитромбін III комплекс), дані наведені у вигляді Me [Q25-Q75].

Рівень фібриногену був вірогідно вищим у пацієнтів з кровотечею, проте в обох групах залишався в межах норми, отже не може бути використаним з метою прогнозування виникнення кровотечі. Показники МНВ, ПЧ та АЧТЧ, навпроти, у обох групах були вищими верхньої межі нормативних значень, хоча у пацієнтів з кровотечами були вірогідно вищими, також не можуть бути предикторами. Активність ПАІ-1 була вірогідно нижчою в основній групі,

проте залишалась в межах норми, отже також не може бути використаним з метою прогнозування виникнення кровотечі.

Активність ТАП та рівень ТАТ в основній групі були вище нормативних значень та вірогідно вище ніж у осіб групи порівняння, в яких він залишався в межах норми, а отже є кандидатами ранніх маркерів виникнення кровотечі. Із застосування ROC аналізу визначено інформативність запропонованих показників у прогнозуванні кровотеч. Для ТАП площа під ROC-кривою (AUROC) становить 0,942 (95% ДІ 0,889–0,995; $p=0,001$), відрізна точка відповідає 4,5 МО/мл, для ТАТ площа під ROC-кривою (AUROC) становить 0,945 (95% ДІ 0,871–0,998; $p=0,001$), відрізна точка відповідає 11,5 нг/мл. Тобто для пацієнтів з тяжким гострий панкреатитом рівень ТАП $\geq 4,5$ МО/мл (чутливість 90,2%, специфічність 83,3%) та/або рівень ТАТ $\geq 11,5$ нг/мл (чутливість 92,2%, специфічність 83,3%) можна розглядати, як вірогідний предиктор виникнення кровотечі.

Між показниками ВЧТ та рівнем активності α -амілази у вмісті черевної порожнини не виявлено статистично значимої достовірної різниці, при цьому ВЧТ був збільшений в обох групах, однак у хворих основної групи цей показник був вищим ($16,5 \pm 3,6$ мм рт. ст. проти $12,1 \pm 1,9$ мм рт. ст.) ($P > 0,05$). Рівень активності α -амілази у вмісті черевної порожнини також був підвищений в обох групах та складав у пацієнтів основної групи $771,7 \pm 188,7$ U/L, а групи порівняння – $311,2 \pm 288,4$ U/L ($P > 0,05$).

Наведені дані показників згортальної системи крові зумовлюють необхідність постійного їх моніторингу з метою раннього виявлення передумов виникнення кровотечі у пацієнтів з тяжким перебігом ГП та їх запобіганню. Частота виникнення кровотеч у пацієнтів даної категорії, згідно нашого дослідження, може сягати 36,6%, а час виникнення складає $13,8 \pm 10,8$ діб, що відповідає як ранньому, так і пізньому періодам перебігу захворювання. Основним джерелом кровотечі були ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту (16 (19,5%) пацієнтів), розвиток яких пояснюється стресовим впливом деструктивного процесу в ПЗ та супутньою

важкою ендогенною інтоксикацією. У 14 (17,1%) пацієнтів арозивна кровотеча виникла в післяопераційному періоді, що, на нашу думку, було обумовлено, в першу чергу, секретом ПЗ, багатого на протео- та ліполітичні ферменти, під впливом яких може виникнути арозія (руйнування, виразковість, некроз) судинної стінки з розвитком кровотечі.

Аналізуючи процес гемокоагуляції у хворих з тяжким перебігом ГП можна стверджувати, що захворювання розвивається по типу коагулопатії споживання з активацією та подальшим виснаженням компонентів згортаючої системи, вторинною активацією фібринолізу, і, як наслідок, веде до розвитку синдрому ПОН та кровотечі. Тому, в процесі лікування пацієнтів з гострим панкреатитом слід враховувати можливість розвитку тромбогеморагічних ускладнень, рання діагностика яких покращить результати лікування а також вирішить проблему профілактики арозивних кровотеч з підшлункової залози в післяопераційному періоді. Серед показників коагулограми найбільшу чутливість у прогнозі розвитку кровотечі при тяжкому перебігу ГП мали показники ТАП та ТАТ, а значення $\text{ТАП} \geq 4,5 \text{ МО/мл}$ (чутливість 90,2%, специфічність 83,3%) та/або рівень $\text{ТАТ} \geq 11,5 \text{ нг/мл}$ (чутливість 92,2%, специфічність 83,3%) можна розглядати, як вірогідний предиктор тромбогеморагічних ускладнень при тяжкому перебігу захворювання.

Таким чином, порушення коагуляційного гомеостазу та активності ферментів ПЗ вмісту черевної порожнини є провідними етіологічними чинниками виникнення арозивної кровотечі з органу при ГП. Визначення ТАТ та ТАП може використовуватись для скринінгу виникнення кровотечі при тяжкому перебігу ГП.

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Roberto Rasslan, Fernando da Costa Ferreira Novo, Alberto Bitran, Edivaldo Massazo Utiyama, Samir Rasslan. Management of infected pancreatic necrosis: state of the art. / Roberto Rasslan, Fernando da Costa Ferreira Novo, Alberto Bitran, Edivaldo Massazo Utiyama, Samir Rasslan. // Rev Col Bras Cir. - 2017 Oct. - №44(5). – P. 521-9 doi: 10.1590/0100-69912017005015.

2. Colvin SD, Smith EN, Morgan DE, Porter KK. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 May;45(5):1222-1231. doi: 10.1007/s00261-019-02214-w. PMID: 31494708.
3. Dibirov M D, Domarev L V, Shitikov E A, Isaev A I, Karsotyan G S. Principles «cliff» pancreatic necrosis in a first-aid hospital. *Khirurgiya*. 2017;(1):73-77. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017173-77>
4. Typpo KV, Wong HR, Finley SD, Daniels RC, Seely AJ, Lacroix J. Monitoring Severity of Multiple Organ Dysfunction Syndrome: New Technologies. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Mar;18(3_suppl Suppl 1):S24-S31. doi: 10.1097/PCC.0000000000001050. PMID: 28248831; PMCID: PMC5333164.
5. van Heerden PV, Abutbul A, Sviri S, Zlotnick E, Nama A, Zimro S, El-Amore R, Shabat Y, Reicher B, Falah B, Mevorach D. Apoptotic Cells for Therapeutic Use in Cytokine Storm Associated With Sepsis- A Phase Ib Clinical Trial. *Front Immunol*. 2021 Sep 30;12:718191. doi: 10.3389/fimmu.2021.718191. PMID: 34659208; PMCID: PMC8515139.
6. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. 2021 Jul 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31613449.10
7. Boyarinov GA, Zubeyev PS, Mokrov KV, Voyennov OV. Hemofiltration in Patients with Severe Acute Pancreatitis (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2020;12(1):105-121. doi: 10.17691/stm2020.12.1.14. PMID: 34513045; PMCID: PMC8353697.
8. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775-87. doi: 10.1001/jama.2016.0289. PMID: 26903336; PMCID: PMC4910392.
9. Typpo KV, Lacroix JR. Monitoring Severity of Multiple Organ Dysfunction Syndrome: New and Progressive Multiple Organ Dysfunction Syndrome, Scoring

- Systems. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Mar;18(3_suppl Suppl 1):S17-S23. doi: 10.1097/PCC.0000000000001049. PMID: 28248830.
10. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):2008-2023. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.041. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30768987; PMCID: PMC6486861.
11. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res*. 2016 Jan;8(1):58-62. doi: 10.5249/jivr.v8i1.610. PMID: 26804946; PMCID: PMC4729334.
12. Horino T, Terada Y. [Acute kidney injury: progress in diagnosis and treatments. Topics: II. Epidemiology and pathophysiology of acute kidney injury]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2014 May 10;103(5):1055-60. Japanese. doi: 10.2169/naika.103.1055. PMID: 25026773.
13. Patschan D, Müller GA. Acute kidney injury. *J Inj Violence Res*. 2015 Jan;7(1):19-26. doi: 10.5249/jivr.v7i1.604. Epub 2014 Jul 14. PMID: 25618438; PMCID: PMC4288292.
14. Alkhairy S, Celi LA, Feng M, Zimolzak AJ. Acute kidney injury detection using refined and physiological-feature augmented urine output. *Sci Rep*. 2021 Oct 1;11(1):19561. doi: 10.1038/s41598-021-97735-0. PMID: 34599217; PMCID: PMC8486770.
15. Gong M, Yang Y, Zhang S. [Value of acute renal injury associated biomarkers for patients in intensive care unit]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015 Oct;40(10):1083-8. Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.10.005. PMID: 26541841.
16. Cooper DJ, Plewes K, Grigg MJ, Patel A, Rajahram GS, William T, Hiemstra TF, Wang Z, Barber BE, Anstey NM. An Evaluation of Commonly Used Surrogate Baseline Creatinine Values to Classify AKI During Acute Infection. *Kidney Int Rep*. 2021 Jan 1;6(3):645-656. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.020. PMID: 33732979; PMCID: PMC7938202.

17. Zhou J, Li Y, Tang Y, Liu F, Yu S, Zhang L, Zeng X, Zhao Y, Fu P. Effect of acute kidney injury on mortality and hospital stay in patient with severe acute pancreatitis. *Nephrology (Carlton)*. 2015 Jul;20(7):485-91. doi: 10.1111/nep.12439. PMID: 25726708.
18. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, Bell M, Forni L, Guzzi L, Joannidis M, Kane-Gill SL, Legrand M, Mehta R, Murray PT, Pickkers P, Plebani M, Prowle J, Ricci Z, Rimmelé T, Rosner M, Shaw AD, Kellum JA, Ronco C. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2019209. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2029182. PMID: 33021646.
19. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta*. 2015 Jan 1;438:350-7. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.039. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25195004.
20. Kimmel M, Shi J, Latus J, Wasser C, Kitterer D, Braun N, Alscher MD. Association of Renal Stress/Damage and Filtration Biomarkers with Subsequent AKI during Hospitalization among Patients Presenting to the Emergency Department. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jun 6;11(6):938-46. doi: 10.2215/CJN.10551015. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27026519; PMCID: PMC4891754.
21. Dhama K, Latheef SK, Dadar M, Samad HA, Munjal A, Khandia R, Karthik K, Tiwari R, Yattoo MI, Bhatt P, Chakraborty S, Singh KP, Iqbal HMN, Chaicumpa W, Joshi SK. Biomarkers in Stress Related Diseases/Disorders: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Values. *Front Mol Biosci*. 2019 Oct 18;6:91. doi: 10.3389/fmolb.2019.00091. PMID: 31750312; PMCID: PMC6843074.
22. Vallon V. Tubular Transport in Acute Kidney Injury: Relevance for Diagnosis, Prognosis and Intervention. *Nephron*. 2016;134(3):160-166. doi: 10.1159/000446448. Epub 2016 May 31. PMID: 27238156; PMCID: PMC5089910.

23. Nassar TI, Qunibi WY. AKI Associated with Acute Pancreatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jul 5;14(7):1106-1115. doi: 10.2215/CJN.13191118. Epub 2019 May 22. PMID: 31118209; PMCID: PMC6625613.
24. Scurt FG, Bose K, Canbay A, Mertens PR, Chatzikyrkou C. Pankreatitisbedingte akute Nierenschädigung (AP-AKI): Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie [Acute kidney injury following acute pancreatitis (AP-AKI): Definition, Pathophysiology, Diagnosis and Therapy]. *Z Gastroenterol*. 2020 Dec;58(12):1241-1266. German. doi: 10.1055/a-1255-3413. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33291178.
25. Ye J, Dai H, Liu Y, Yu B, Yang J, Fei A. Blockade of C3a/C3aR axis alleviates severe acute pancreatitis-induced intestinal barrier injury. *Am J Transl Res*. 2020 Oct 15;12(10):6290-6301. PMID: 33194030; PMCID: PMC7653615.
26. Tod P, Farkas N, Németh D, Szénási G, Vincze Á, Hágendorn R, Czakó L, Illés D, Izbéki F, Dunás-Varga V, Papp M, Hamvas J, Varga M, Gombos K, Nagy T, Márton Z, Faluhelyi N, Török I, Ince AT, Galeev S, Hegyi PJ, Szentesi A, Párniczky A, Szakács Z, Hegyi P, Hamar P. Initial Renal Function (eGFR) Is a Prognostic Marker of Severe Acute Pancreatitis: A Cohort-Analysis of 1,224 Prospectively Collected Cases. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 18;8:671917. doi: 10.3389/fmed.2021.671917. PMID: 34485326; PMCID: PMC8416275.
27. Smit M, Koopman B, Dieperink W, Hulscher JBF, Hofker HS, van Meurs M, Zijlstra JG. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in patients admitted to the ICU. *Ann Intensive Care*. 2020 Oct 1;10(1):130. doi: 10.1186/s13613-020-00746-9. PMID: 33001288; PMCID: PMC7530150.
28. Aliev SA, Aliev ES, Sadykzade TB, Kerimov MM, Tagiev EG. Syndrome of intraabdominal hypertension: pathophysiological aspects and surgical problems. *KH [Internet]*. 2020May26 [cited 2021Nov.4];87(1-2):86-1. Available from: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/792>
29. Sun J, Sun H, Sun Z, Yang X, Zhou S, Wei J. Intra-abdominal hypertension and increased acute kidney injury risk: a systematic review and meta-analysis. *J Int*

Med Res. 2021 May;49(5):3000605211016627. doi: 10.1177/03000605211016627. PMID: 34053324; PMCID: PMC8168038.

30. Skipworth JR, Nijmeijer RM, van Santvoort HC, Besselink MG, Schulz HU, Kivimaki M, Kumari M, Cooper JA, Acharya J, Shankar A, Malago M, Humphries SE, Olde Damink SW, Montgomery HE. The effect of renin angiotensin system genetic variants in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 2015 Jan;261(1):180-8. doi: 10.1097/SLA.0000000000000655. PMID: 24743610; PMCID: PMC4199936.

31. Kryvoruchko IA, Kopchak VM, Usenko OIu, Honcharova NM, Balaka SM, Teslenko SM, Andreieshchev SA. [Classification of an acute pancreatitis: revision by international consensus in 2012 of classification, adopted in Atlanta]. *Klin Khir*. 2014 Sep;(9):19-24. Ukrainian. PMID: 25509427.

32. Colvin SD, Smith EN, Morgan DE, Porter KK. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 May;45(5):1222-1231. doi: 10.1007/s00261-019-02214-w. PMID: 31494708.

33. Reimer RP, Heneweer C, Juchems M, Persigehl TT. Bildgebung bei akutem Abdomen – Teil 1: Fallbeispiele häufiger organbezogener Ursachen: Leber, Gallenblase, Pankreas, Milz und Gefäße [Imaging in the acute abdomen - part 1 : Case examples of frequent organ-specific causes: liver, gallbladder, pancreas, spleen and vessels]. *Radiologe*. 2021 Apr 16. German. doi: 10.1007/s00117-021-00843-1. Epub ahead of print. PMID: 33860818.

34. Bouwense SA, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Bakker OJ, Banks PA, Boermeester MA, Cappendijk VC, Carter R, Charnley R, van Eijck CH, Freeny PC, Hermans JJ, Hough DM, Johnson CD, Laméris JS, Lerch MM, Mayerle J, Morteles KJ, Sarr MG, Stedman B, Vege SS, Werner J, Dijkgraaf MG, Gooszen HG, Horvath KD; Acute Pancreatitis Interobserver Study Group. Describing Peripancreatic Collections According to the Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: An International Interobserver Agreement Study. *Pancreas*. 2017 Aug;46(7):850-857. doi: 10.1097/MPA.0000000000000863. PMID: 28697123.

35. Foster BR, Jensen KK, Bakis G, Shaaban AM, Coakley FV. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay. *Radiographics*. 2016 May-Jun;36(3):675-87. doi: 10.1148/rg.2016150097. Erratum in: *Radiographics*. 2019 May-Jun;39(3):912. PMID: 27163588.
36. Mamoon Ur Rashid, Saeed Ali, Akriti Gupta Jain, Neelam Khetpal, Ishtiaq Hussain, Sundas Jehanzeb, Waqas Ullah, Sarfraz Ahmad. Pancreatic necrosis: Complications and changing trend of treatment. *World J Gastrointest Surg*. 2019 Apr 27; 11(4):198-217. doi: 10.4240/wjgs.v11.i4.198
37. Incidence, Outcomes, and Factors Associated with Intra-Abdominal Hypertension and Primary Abdominal Compartment Syndrome in Abdominopelvic Injury Patients. Kanlerd A, Nakornchai K, Auksornchart K, Watkwaw W. *Anesthesiol Res Pract*. 2020 Aug 17;2020:1982078. doi: 10.1155/2020/1982078. eCollection 2020.
38. Abdominal compartment syndrome: Often overlooked conditions in medical intensive care units. Rajasurya V, Surani S. *World J Gastroenterol*. 2020 Jan 21;26(3):266-278. doi: 10.3748/wjg.v26.i3.266.
39. Awareness and knowledge of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: results of a repeat, international, cross-sectional survey. Wise R, Rodseth R, Blaser A, Roberts D, De Waele J, Kirkpatrick A, De Keulenaer B, Malbrain M, The Abdominal Compartment Society FTW. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2019;51(3):186-199. doi: 10.5114/ait.2019.87648.
40. Intra-Abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome: An Underappreciated Cause of Acute Kidney Injury. Patel DM, Connor MJ Jr. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016 May;23(3):160-6. doi: 10.1053/j.ackd.2016.03.002.
41. Lima R, Silva PL, Capelozzi VL, Oliveira MG, Santana MCE, Cruz FF, Pelosi P, Schanaider A, Malbrain MLNG, Rocco PRM. Early impact of abdominal compartment syndrome on liver, kidney and lung damage in a rodent model. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017;49(2):130-138. doi: 10.5603/AIT.a2017.0021. Epub 2017 May 14. PMID: 28502073.

42. Lee, A.H.H., Lee, WS. & Anderson, D. Severe pancreatitis complicated by abdominal compartment syndrome managed with decompressive laparotomy: a case report. *BMC Surgery* 19, 113 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0575-8>
43. Михайличенко ВЮ, Каракурсаков НЭ. Коррекция микроциркуляторных нарушений в кишечной стенке при синдроме внутрибрюшной гипертензии (экспериментальное исследование). *Соврем. проблемы науки и образования* [Интернет]. 2015 [2019 Окт 25];(4). Доступно: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20671>
44. [The monitoring of intra-abdominal pressure in critically ill patients]. Yi M, Yao G, Bai Y. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014 Mar;26(3):175-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.010.
45. Effect of retension sutures on abdominal pressure after abdominal surgery. Tang H, Liu D, Qi HF, Liang ZP, Zhang XZ, Jiang DP, Zhang LY. *Chin J Traumatol*. 2018 Feb;21(1):20-26. doi: 10.1016/j.cjtee.2017.08.008. Epub 2018 Jan 31
46. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension in critically ill patients: diagnostic value of computed tomography. Bouveresse S, Piton G, Badet N, Besch G, Pili-Floury S, Delabrousse E. *Eur Radiol*. 2019 Jul;29(7):3839-3846. doi: 10.1007/s00330-018-5994-x. Epub 2019 Feb 8
47. Siregar GA, Siregar GP. Management of Severe Acute Pancreatitis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Aug 30;7(19):3319-3323. doi: 10.3889/oamjms.2019.720. PMID: 31949538; PMCID: PMC6953950.
48. Domracheva YeV, Sarsenbaeva AS, Rustamov MN. Klinicheskoe znachenie genotipov *Helicobacter pylori* u patsientov s khronicheskim pankreatitom i soputstvuyushchey infektsiey *Helicobacter pylori*. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2016; 5(129):22-7 [In Russian]. <https://www.nogr.org/jour/article/view/194>
49. Elizabeth MA Rabelo-Gonçalves, Bruna M Roesler, José MR Zeitune. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol*. 2015 Dec 28; 7(30): 2968–79. Published online 2015 Dec 28. doi: 10.4254/wjh.v7.i30.2968

50. Taweesak Tongtawee, Soraya Kaewpitoon, Natthawut Kaewpitoon, Chavaboon Dechsukhum, Wilairat Leeanansaksiri, Ryan A Loyd, Likit Matrakool, Sukij Panpimanmas. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. Asian Pac J Cancer Prev. 2016 May; 17(4):1631-5 DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.4.1631
51. Pagadala NN, Parija SC, Kate V. Helicobacter pylori in alcohol-induced acute pancreatitis. Pancreas. 2014 Aug;43(6):970-1. doi: 10.1097/MPA.0000000000000135. PMID: 25010707.
52. Youssefi M, Tafaghodi M, Farsiani H, Ghazvini K, Keikha M. Helicobacter pylori infection and autoimmune diseases; Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study. J Microbiol Immunol Infect. 2021 Jun;54(3):359-369. doi: 10.1016/j.jmii.2020.08.011. Epub 2020 Aug 28. Erratum in: J Microbiol Immunol Infect. 2021 Jun;54(3):540. PMID: 32891538.
53. Bulajic M, Panic N, Löhr JM. Helicobacter pylori and pancreatic diseases. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014 Nov 15;5(4):380-3. doi: 10.4291/wjgp.v5.i4.380. PMID: 25400980; PMCID: PMC4231501.
54. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, Yaghoobi M, Gurusamy KS. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 15;3(3):CD012080. doi: 10.1002/14651858.CD012080.pub2. PMID: 29543326; PMCID: PMC6513531.
55. Khan J, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S, Sand J, Nordback I. Helicobacter pylori in alcohol induced acute pancreatitis. Scand J Surg. 2009;98(4):221-4. doi: 10.1177/145749690909800405. PMID: 20218418.
56. Степанов ЮМ, Будзак ИЯ. Маастрихтский консенсус-5: аналитический обзор положений. Гастроэнтерология. 2017; 51(1): 36-45. doi: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97870
57. Mamoon Ur Rashid, Saeed Ali, Akriti Gupta Jain, Neelam Khetpal, Ishtiaq Hussain, Sundas Jehanzeb, Waqas Ullah, Sarfraz Ahmad. Pancreatic necrosis:

Complications and changing trend of treatment. *World J Gastrointest Surg.* 2019 Apr 27; 11(4):198-217. doi: 10.4240/wjgs.v11.i4.198

58. Ning Yang, Jianyu Hao, Donglei Zhang. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. *Int Med Res.* 2017 Feb;45(1): 147-158. doi: 10.1177/0300060516677929.

59. Zhang GQ, Wang G, Li L, Hu JS, Ji L, Li YL, Tian FY, Bei Sun. Plasma D-Dimer Level Is an Early Predictor of Severity of Acute Pancreatitis Based on 2012 Atlanta Classification. *Med Sci Monit.* 2019 Nov 27; 25: 9019-9027. doi: 10.12659/MSM.918311.

60. Vikas Gupta, Pradeep Krishna, Rakesh Kochhar, Thakur Deen Yadav, Venu Bargav, Asheesh Bhalla, Naveen Kalra, Jai Dev Wig. Hemorrhage complicating the course of severe acute pancreatitis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2020 Aug 31; 24(3): 292-300. doi: 10.14701/ahbps.2020.24.3.292.

РОЗДІЛ 8. ОЦІНКА ВАЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Правильно та своєчасно встановлення важкості перебігу ГП є важливими факторами успішного лікування пацієнтів. Тому:

- під час госпіталізації пацієнтів до хірургічного стаціонару необхідно чітко відділяти хворих з тяжким перебігом ГП для їх лікування у ВРІТ;
- у процесі надання допомоги пацієнти повинні розподіляться по групах в залежності від наявності ПОН та локальних ускладнень;
- при необхідності хворі з тяжким перебігом ГП повинні направлятись для лікування у спеціалізовані відділення.

8.1. Шкали оцінки важкості перебігу гострого панкреатиту.

На сучасному етапі запропоновано досить багато різних шкал для оцінки тяжкості перебігу ГП. Так при врахуванні морфологічних критеріїв застосовується шкала Балтазара (табл. 8.1.1) [1].

Таблиця 8.1.1.

Морфологічні критерії тяжкості гострого панкреатиту за шкалою Балтазара

Ступінь А. Нормальний вид підшлункової залози - 0 балів	Поширеність некрозу Уражено <30% паренхіми ПЗ
Ступінь В. Збільшення розмірів підшлункової залози - 1 бал	- 2 бали Уражено 30-50% паренхіми ПЗ - 4 бали
Ступінь С. Ознаки запалення навколопанкреатичної клітковини - 2 бали	Уражено > 50% паренхіми ПЗ - 6 балів
Ступінь D. Збільшення розмірів підшлункової залози і наявність рідини в передньому паранефральні просторі - 3 бали	
Ступінь Е. Скупчення рідини в 2 та більше ділянках - 4 бали	

Бали тяжкості панкреатиту і поширеності некрозу підсумовуються. Максимальна тяжкість становить 10 балів, мінімальна - 0 балів.

Також до розповсюджених в застосуванні шкал для оцінки перебігу ГП є модифікована шкала (Imrie) Glasgow, яка має чутливість 68% і специфічність 84% (табл. 8.1.2) [2].

Таблиця 8.1.2

Шкала Imrie (Glasgow) (1984)

Критерії	Показник
Вік	> 55 років
Лейкоцитоз	> $15 \cdot 10^9$ /л
Глюкоза крові	> 10 ммоль /л
Сечовина крові	>16 ммоль /л
PaO ₂	< 60 мм рт.ст. (8.0 kPa)
Кальцій	< 2 ммоль /л
ЛДГ	> 600 IU/л
АСТ	>100 IU/л
Альбумін	< 32 г /л

Кожен з показників оцінюється в балах від 0 до 1, при наявності 3-х і більше балів за шкалою Imrie є підозра можливого виникнення панкреонекрозу. При застосуванні шкали Ranson (табл. 8.1.3) та шкали APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (табл. 8.1.4) для визначення ступеня важкості перебігу ГП, при підрахунку суми балів більше 6 (шкала Ranson) та 8 (шкала APACHE II) відповідно, перебіг ГП вважають важким.

Таблиця 8.1.3

Клінічні критерії тяжкості гострого панкреатиту для небіліарного панкреатиту за шкалою Ranson

На момент надходження: Вік > 55 років Лейкоцити > 16×10^9 / л Глюкоза плазми > 10 ммоль / л ЛДГ > 350 мо / л АСТ > 250 мо / л	Розвиваються в перші 48 годин: Гематокрит падає > 10% Збільшення азоту сечовини крові до 1,8 ммоль / л (5 мг / дл) після внутрішньовенної гідратації Кальцій сироватки <8 мг / л Сатурація артеріальної крові <60 мм рт. ст Дефіцит основ > 4 мк екв / л Розрахункова секвестрація рідини > 600 мл
--	--

Чутливість та специфічність даних шкал при прогнозуванні розвитку тяжкого перебігу ГП складає 88,6% і 70,4% та 91,4% і 92,6% відповідно [3]. Оцінку критеріїв проводять під час поступлення хворого в стаціонар (протягом 48 год від початку захворювання). Наявність кожної ознаки оцінюється в 1 бал, відсутність - 0 балів, всі бали сумуються. Прогностичне значення шкали наступне: при наявності 2 і менше балів летальність становить менше 1% (легка ступінь тяжкості панкреатиту), від 3 до 5 балів - летальність до 15% (середній ступінь тяжкості панкреатиту), від 6 до 8 балів - летальність до 40% і 9 і більше балів - летальність до 100% (6 і більше балів - важкий панкреатит) [4]. Однак згідно інших повідомлень, вже при наявності 3 і більше балів за шкалою Ranson можна стверджувати про важкий перебіг ГП [5, 6].

Таблиця 8.1.4

**Шкала APACHE II (A+B+C)
для оцінки ступеня тяжкості перебігу захворювання**

А. Екстрена оцінка фізіологічних змін = A1+A2										
A1 Стан різних систем										
	Верхня межа відхилень					Нижня межа відхилень				
Показники	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
1. Ректальна температура, °C	≥41 °	39° – 40,9°		38,5 ° – 38,9 °	36° – 38,4 °	34° – 35,9 °	32° – 33,9°	30° – 31,9°	< 29,9°	
2. Середній АТ ммHg (діаст.АТ х 2 + сист.АТ) / 3)	> 160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		< 49	
3. ЧСС в 1 хв	> 180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	< 39	
4. Частота дихання (ШВЛ або спонтанне)	> 50	25 – 34		35 – 49	12 – 24	10 – 11	6 – 9		< 5	
5. Оксигенація: А - aDO₂ або PaO₂ мм Hg а) *FiO₂ > 50%										
	> 500	350 - 499	200 - 349		< 200					

реєструвати $A - aDO_2$ $**A - aDO_2 = (FiO_2 \times 713) - PaCO_2 - PaO_2$ б) $FiO_2 < 50\%$ реєструвати тільки PaO_2 Тільки за відсутності газів крові визначати вміст CO_2 у венозній крові, ммоль/л					> 70	61 - 70		55 - 60	< 55
	> 52	41 - 51,9		32 - 40,9	22 - 31,9		18 - 21,9	15 - 7,9	< 15
6. pH артеріальної крові	$> 7,7$	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	$< 7,15$
7. Na^+, ммоль/л	> 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	< 110
8. K^+, ммоль/л	> 7	6 - 6,9		5,5 - 5,9	3,5 - 5,4	3 - 3,4	2,5 - 2,9		$< 2,5$
9. Креатинін сироватки, мкмоль/л (оцінка подвоюється при гострій нирковій недостатності)	> 309	177 - 308	133 - 176		53 - 132		< 53		
10. Гематокрит %	> 60		50 - 59,9 3	46 - 49,9	0 - 45,9		20 - 29,9		< 20
11. Лейкоцитів, $10^9/л$	> 40		20 - 39,9	15 - 19,9	3 - 14,9		1 - 2,9		< 1
12. А2. Оцінка стану нервової системи = 15 балів – ШКТ (за шкалою ГЛАЗГО)									
Шкала GLASGO (GCS)									
									Оцінка
I. Очі розплющуються		Спонтанно							+4
		На звернення							+3
		На біль							+2
		Не реагують на подразники							+1
II. Рухова активність		Виконує команди							+6
		Реагує і локалізує біль							+5
		Згинальні рефлекси							+4
		Декортикаційна ригідність							+3

	Децеребраційна ригідність	+2
	Немає відповіді	+1
III. Словесна відповідь (самостійне дихання)	Орієнтується і може відповідати на питання	+5
	Дезорієнтований, але може відповідати на питання	+4
	Окремі слова	+3
	Нечленороздільні звуки	+2
	Не реагує	+1
Якщо пацієнт знаходиться на ШВЛ, то відмітити знак V в пункті III і разом із заключною оцінкою за шкалою APACHE		V
Сума балів за шкалою Глазго */за шкалою Глазго сума балів-15 / Задовільний GCS=14-15 Компенсована недостатність GCS=11-13 Декомпенсована недостатність GCS=8-10 Неспроможність GCS=8/		
В. ВІК		
	Вік	Оцінка
	< 44	0
	45 – 54	2
	55 – 64	3
	65-74	5
	>75	6
С. Супутні захворювання		Оцінка
Цироз печінки, який підтверджується біопсією		2
Ішемічна хвороба серця. Стенокардія напруження		2
Тяжка хронічна обструктивна хвороба легень.		2
Хронічний діаліз		2
Екстрене хірургічне втручання		5
Оцінка за шкалою APACHE II підраховується шляхом складання А + В +С А = загальна оцінка фізіологічного стану (сума вище перелічених 12 пунктів) А= А1+А2 – оцінка фізіологічного стану пацієнтів - сума 12 пунктів фізіологічної оцінки, включаючи оцінку неврологічного статусу (15 мінус результат за шкалою Глазго) В – оцінка віку С – оцінка супутніх захворювань		
ЗАГАЛЬНА ОЦІНКА А = 22222 балів В = 22222_ балів С = 2222_ балів А + В + С = 22222_ балів (якщо пацієнт на ШВЛ поставте V поряд з оцінкою)		*FIO₂ – вміст O ₂ у вдихуваному повітрі (за 1 приймається 100% вміст O ₂) **А – aDO₂ – артеріо-альвеолярна різниця

Бали за системою APACHE II	Летальність в %
0-9	8
10-14	10
15-19	24
20-24	30
25-29	48
30-34	67
35+	83

Прогностичне значення шкали APACHE II визначається шляхом складання суми балів, 8 балів та більше є ознакою тяжкого перебігу ГП (панкреонекрозу), у випадку >35 балів летальність сягає 83% [7]. Також слід зауважити, що при значеннях шкали Ranson більше 4 балів і шкали APACHE II більше 9 балів розвиток деструктивного панкреатиту носить переважно ускладнений характер, а у випадку наявності 12 і більше балів за шкалою APACHE II свідчать про розвиток інфікованих форм панкреонекрозу [8].

Загальним недоліком даних шкал є те, що вони досить складні та громіздкі для використання у клінічній практиці.

В 2009 році американськими вченими, для оцінки частоти виникнення летальних випадків при гострому панкреатиті, була запропонована шкала BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis), шкала раннього визначення ризику летального результату і тяжкості перебігу гострого панкреатиту (Wu D.U. et al., 2009), що була названа за першими літерами 5 основних параметрів, які враховуються (табл. 8.1.5.).

Шкала BISAP (2009) для оцінки частоти виникнення летальних випадків

Критерії	Показник
Азот сечовини крові	>25 мг/дл
Порушення психічного статусу	+
Синдром системної запальної реакції	+
Вік	>60
Плевральний випіт	+

Оцінка відбувається шляхом підрахунку балів, один фактор рахується як 1 бал, зі збільшенням балів зростає відсоток можливих летальних випадків: 0 балів – летальність 0,1%, 1 бал – 0,4%, 2 бали – 1,6%, 3 бали – 3,6%, 4 бали – 7,4%, 5 балів – 9,5% [9].

Для оцінки ступеня важкості поліорганної недостатності рекомендовано застосування модифікованої шкали Marshall, згідно якої проводять оцінку функцій серцево-судинної, сечо-видільної та дихальної систем [10]. Наявність синдрому ПОН встановлюють шляхом підрахунку суми балів – два бали та більше, а також ураження декількох систем вважають ознакою поліорганної недостатності (табл. 8.1.6).

Згідно літературних даних, використання модифікованої шкали Marshall для прогнозування перебігу ГП більш доцільне ніж шкали SOFA, так як в ній додатково проводять оцінку стану після застосування інотропної та респіраторної підтримки пацієнта [11].

**Модифікована шкала Marshall для оцінки ступеня тяжкості перебігу
гострого панкреатиту**

Система/бали	0	1	2	3	4
Відношення PaO ₂ /FiO ₂ (дихальна система)	> 400	301-400	201-300	101-200	< 101
Креатинін у сироватці крові ммоль/л, мг/л (сечо-видільна система)	134 та менше Менше 1,4	134-169 1,4-1,8	170-310 1,9-3,6	311-439 3,6-4,9	Понад 439 Понад 4,9
Систолічний артеріальний тиск мм. рт. ст. (серцево-судинна система)	Вище 90	Нижче 90, але присутня реакція на інфузію розчинів	Нижче 90, відсутня реакція на інфузію розчинів	Нижче 90, pH<7,3	Нижче 90, pH<7,2

**8.2. Діагностичні маркери визначення ступеня тяжкості перебігу
гострого панкреатиту та його ускладнень.**

При виникненні ГП та його ускладнень спостерігається велика кількості клінічних проявів з варіантами непрогнозованого перебігу. Тому надзвичайно важливими є точні методи діагностики характеру патоморфологічного процесу та визначення ступеня тяжкості органної дисфункції.

Останніми роками для прогнозування перебігу ГП було розроблено багато оцінювальних та прогностичних шкал. Так, найбільш часто в стаціонарах використовуються шкали Ranson, APACHE та APACHE II, шкалу

Glasgow/Imrie [12]. Для прогнозування летальності були запропоновані: SAPS, шкала поліорганної недостатності MODS та шкала SOFA [13]. Однак такі шкали складні у використанні у зв'язку з необхідністю визначення та врахування великої кількості клінічних та лабораторних показників.

Слід зазначити, що в теперішній час запропоновано багато клінічних прогностичних маркерів несприятливого перебігу ГП, а саме: похилий вік пацієнта та розвиток в ранній фазі захворювання синдрому ПОН підвищує ризик виникнення летальних випадків; факторами ризику виникнення ГП з тяжким перебігом є ожиріння, рівень С-реактивного білка сироватки крові в перші дві доби від моменту госпіталізації >150 мг/л. Факторами, що підвищують ризик виникнення гострого некротичного панкреатиту є ознаки гемоконцентрації, а саме $Ht \geq 47\%$, що не знижується протягом 24 годин [14, 15].

До інших прогностичних маркерів тяжкого перебігу ГП відносять підвищення рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), прокальцитоніну та тканинного активатора плазміногену (ТАП) [16], також для прогнозування виникнення у хворих синдрому ПОН визначають концентрацію у сироватці крові ІЛ-10 та Са [17]. Види лабораторних маркерів визначення ступеня тяжкості перебігу ГП та час максимальної інформативності маркерів деструктивного перебігу ГП наведені у таблицях 8.2.1 та 8.2.2 [18].

Таблиця 8.2.1

**Лабораторні маркери визначення ступеня тяжкості гострого
панкреатиту**

Methem-альбумін	С-реактивний протеїн
Рибонуклеаза	Прокальцитонін
α -антитрипсин	Сироватковий амілоїд 2
α_2 -макроглобулін	Інтерлейкіни (ІЛ): ІЛ-6, -8, -10
Фактори комплементу	Туморнекротизуючий фактор
Фосфоліпаза А ₂	Адгезія молекул
Поліморфонуклеарна еластаза	Ендотоксин

**Види та час максимальної інформативності маркерів для
визначення деструктивного перебігу гострого панкреатиту**

Показник	Пік активності	Найбільш інформативні
С-реактивний білок	3-4 доби	+++ після 48 год.
IL-6	24 год.	++ протягом 24–48 год.
IL-8	12-24 год.	+++ <24–72 год.
Еластаза	12-24 год.	+ протягом 24–48 год.

Виникнення та розвиток порушень мікроциркуляції у пацієнтів з тяжким перебігом ГП супроводжується зміною рівня та активності окремих показників гемостазу - падінням активності антитромбіну-III, високим рівнем Д-димерів та інше. Своєчасне визначення та оцінка вказаних показників дозволяє проводити ранню діагностику даних ускладнень та прогнозувати тяжкість перебігу ГП [19].

Також зустрічаються дані про роль показників гемостазу у прогнозуванні ймовірності виникнення інфікування локальних ускладнень ГП. Так чутливість активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПЧ) та Д-димеру в даному випадку складає 100%, 100%, 92,3%, а специфічність - 17,1%, 20,4% та 32,7% відповідно. Найбільш специфічними серед показників коагулограми для прогнозування виникнення інфікування локальних ускладнень ГП є фібриноген (73,5%) та антитромбін-III (67,3%) [20]. Для визначення інфікування панкреонекрозу також можливо застосування визначення рівня прокальцитоніну в сироватці крові пацієнта [21]. Так відомо що при стерильному панкреатичному та перипанкреатичному некрозі рівень прокальцитоніну залишається нормальним або помірно підвищеним, але, як правило, не перевищує 2 нг/мл, при цьому зміни концентрації прокальцитоніну мають хвилеподібний характер зі значеннями близькими до норми, а перебіг стерильного процесу не супроводжується значною зміною рівня прокальцитоніну навіть при розвитку поліорганної

недостатності і панкреатогенного шоку в ранньому періоді. При інфікованих формах панкреатичного та перипанкреатичного некрозу спостерігаються значно вищі концентрації прокальцитоніну в порівнянні зі стерильним процесом, що перевищують граничний рівень 2 нг/мл. Однак чутливість даного показника, згідно літературних даних, не вища 95% [22].

Таким чином, незважаючи на прогрес сучасної хірургічної науки, проблема ранньої діагностики ускладнень та прогнозування перебігу ГП залишається остаточно не вирішеною, і потребує подальшої розробки та пошуку нових діагностичних маркерів з врахуванням різноманітних патогенетичних чинників даного захворювання.

8.3. Удосконалення прогнозування та діагностики тяжкого перебігу гострого панкреатиту.

В останні роки місце універсального тригера у виникненні гострого панкреатиту надається зростанню в цитоплазмі ацинарної клітини вмісту вільних іонів кальцію і, як наслідок, зміна характеру кальцієвого сигналу на її апікальному полюсі [23]. На сьогоднішній день вважається, що фізіологічний стимул викликає серію кальцієвих осциляцій. Для багатьох клітинних типів, включаючи ацинарну клітку, зростання концентрації кальцію є пусковим фактором екзоцитозу білків і ферментів [24]. Доведено, що більшість етіологічних факторів, що викликають ГП (алкоголь, гіпоксія, гіперкальцемія, гіперліпідемія, деякі фармпрепарати), сприяють також аномально високим осциляціям рівня кальцію [25]. Тому можна вважати, що при гострому панкреатиті кальцій є загальним тригером для різних етіологічних факторів, що запускає патологічний процес. Разом з тим згідно літературних даних зниження рівня сироваткового кальцію до 1,97 ммоль/л та нижче є предиктором виникнення ПОН, як ускладнення ГП (чутливість показника складає 89,7%, специфічність – 74,8%) [26].

Незважаючи на те, що останнім часом регулярно публікуються нові дані, що вказують на можливий зв'язок між дефіцитом вітаміну D і підвищеним

ризиком розвитку гострих та хронічних захворювань, огляди і аналізи сукупних даних досліджень свідчать про відсутність надійних доказів такого зв'язку. Тому у співпраці кафедри хірургії №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» було проведено дослідження з метою *визначення рівня вітаміну D та показників кальцій-фосфорного метаболізму у пацієнтів із гострим панкреатитом*. Усі пацієнти були обстежені в період з січня по червень 2021 і підписали інформовану згоду на участь у дослідженні та/або лікуванні в клініці закладу. Ми використали поперечне одномоментне контрольоване дослідження та обстежили 72 осіб у віці 26-83 років, які були розділені на 2 групи: перша група (група порівняння) – чоловіки та жінки без патології шлунково-кишкового тракту та будь-яких інших станів чи захворювань, які могли б вплинути на стан кальцій-фосфорного обміну (n = 36) та друга група – пацієнти з гострим панкреатитом (n = 36). Пацієнтів I групи обстежували у відділенні клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату без госпіталізації. Усі пацієнти II групи були госпіталізовані до клініки кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Діагноз гострого панкреатиту у пацієнтів II групи був встановлений при наявності двох з трьох зазначених критеріїв: гострий біль в епігастральній ділянці, підвищення в 3 рази та більше рівня амілази або ліпази сироватки крові, характерні ознаки ГП при застосуванні інструментальних візуалізаційних методів (КТ, МРТ, УЗД). В дослідженні використовували класифікацію, що була запропонована Міжнародною робочою групою по класифікації гострого панкреатиту (Acute Pancreatitis Classification Working Group and International Association of Pancreatology / American Pancreatic Association) в 2012 р. [27]. Тяжкість перебігу визначали за допомогою шкали APACHE II (тяжкий перебіг – більше 8 балів). Діагноз легкої форми гострого панкреатиту встановлювали при відсутності достовірних ознак панкреонекрозу на основі типового комплексу клінічних і лабораторних

даних, середньої тяжкості - за наявності транзиторної поліорганної недостатності або локальних чи системних ускладнень та відсутності органної недостатності, тяжкий - за наявності транзиторної або постійної поліорганної недостатності. За етіологічним чинником гострий панкреатит алкогольної етіології зустрічався у 24 (66,7%) пацієнтів, біліарної етіології у 12 (33,3%) пацієнтів.

Критеріями виключення для обох груп були будь-які хронічні захворювання, які впливають на кальцій-фосфорний метаболізм, психічні захворювання, нещодавні хірургічні втручання, використання глюкокортикоїдів, препаратів кальцію чи вітаміну D протягом 3 місяців до включення в дослідження. Пацієнти двох груп достовірно не відрізнялись за віком ($51,8 \pm 17,8$ та $51,2 \pm 18,1$ років, $p > 0,05$ відповідно) та статтю (чоловіків 86,1% та 83,3% жінок 13,9% та 16,7%, $p > 0,05$ відповідно). Також додатково з метою визначення прогностичних критеріїв тяжкості перебігу захворювання пацієнти основної групи були розділені на дві підгрупи. До першої підгрупи увійшли пацієнти з тяжким перебігом ($n = 18$), до другої ($n = 18$) – з легким та середньої тяжкості перебігом захворювання.

Забір крові пацієнтам контрольної групи був виконаний натщесерце, пацієнтам основної групи під час госпіталізації до початку інфузійної терапії. Визначення показників кальцію загального, альбуміну, фосфору загального, магнію, лужної фосфатази у сироватці крові проводили на біохімічному автоматичному аналізаторі A15 (BioSystems, Італія). Визначення рівня вітаміну D (25(OH)D) та паратгормону виконувалося за допомогою електрохемілюмінісцентного методу на аналізаторі Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) за допомогою тест-систем cobas.

Так у пацієнтів з гострим панкреатитом частота дефіциту вітаміну D (< 20 нг/мл) була вірогідно вищою ніж у осіб групи I та складала 72,2% та 5,6% відповідно, ($\chi^2 = 33,1$, 95% ДІ 46,1-79,2, $p < 0,0001$). Оптимальний вміст вітаміну D (> 30 нг/мл) був зареєстрований тільки у 2 (5,6%) пацієнтів з гострим панкреатитом.

Вміст вітаміну D був вірогідно нижчим у пацієнтів групи II, також зареєстровані вірогідно нижчі показники альбуміну, кальцію та магнію (табл.8.3.1).

Таблиця 8.3.1

Показники кальцій-фосфорного обміну хворих на гострий панкреатит та осіб групи порівняння

Показники	Нормативні значення	Група I	Група II	p
Кальцій загальний, ммоль/л	2,15-2,58	2,36±0,09	2,17±0,23	0,0001
Альбумін, г/л	35-50	43,14±3,25	31,87±6,29	0,0001
Кальцій корегований, ммоль/л	2,15-2,58	2,36±0,09	2,32±6,29	0,16
Лужна фосфатаза, од/л	26-117	76,22±18,5 3	128,44±76,23	0,0001
Вітамін D, нг/мл	30-50	29,44±8,44	15,41±8,09	0,001
ПТГ, пг/мл	15,0 – 65,0	49,22±13,2 6	40,69±23,62	0,06
Фосфор, ммоль/л	0,81-1,45	1,14±0,023	1,08±0,38	0,46
Магній, ммоль/л	0,70-0,98	0,80±0,04	0,85±0,09	0,007

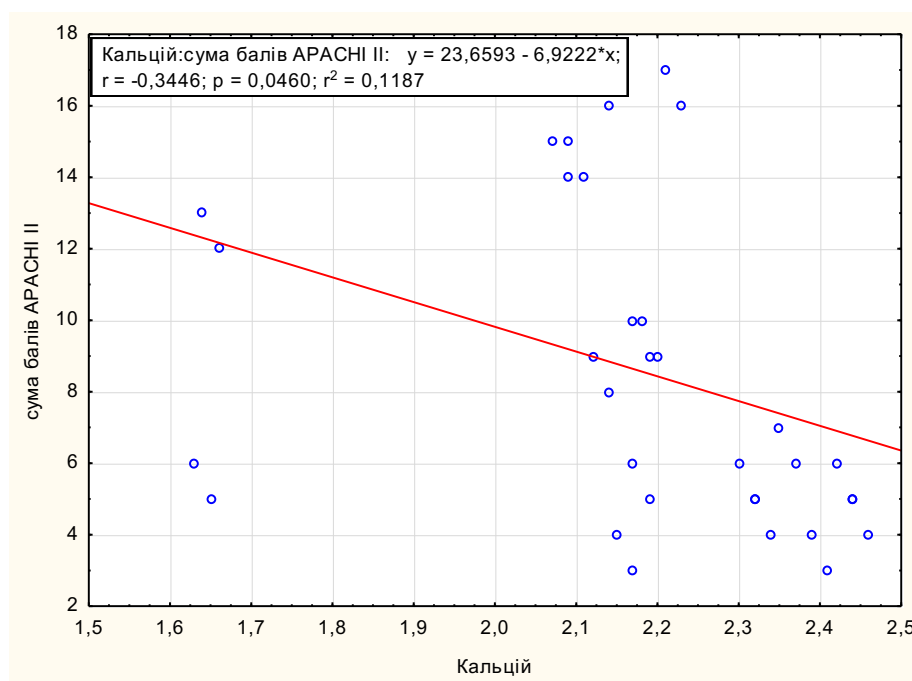
Частота тяжкого дефіциту вітаміну D (<10 нг/мл) у пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту була вірогідно вищою і склала 55,6% та 5,6% відповідно ($\chi^2 = 10,3$, 95% ДІ 20,2- 70,4, $p = 0,001$) (табл.8.3.2).

Також був проведений аналіз (оцінено характер лінійності зв'язку за допомогою діаграми розсіювання) рівня вмісту сироваткового кальцію (рис. 8.3.1) та рівня вітаміну D (рис. 8.3.2) відповідно до тяжкості перебігу гострого панкреатиту згідно шкали APACHE II.

Таблиця 8.3.2

**Показники кальцій-фосфорного обміну хворих на гострий панкреатит з
різним ступенем тяжкості захворювання**

Показники	Підгрупа I	Підгрупа II	p
Кальцій загальний, ммоль/л	2,08±0,18	2,25±0,24	0,03
Альбумін, г/л	29,46±6,42	34,29±5,27	0,02
Кальцій корегований, ммоль/л	2,28±0,14	2,35±0,17	0,09
Лужна фосфатаза, од/л	138,91±46,22	117,96±24,13	0,097
Вітамін D, нг/мл	10,02±4,69	20,81±7,15	0,0001
ПТГ, пг/мл	39,95±16,78	41,43±29,44	0,85
Фосфор, ммоль/л	1,12±0,28	1,05±0,24	0,64
Магній, ммоль/л	0,81±0,10	0,88±0,07	0,02



**Рис. 8.3.1. Зв'язок між тяжкістю перебігу гострого панкреатиту та
вмістом сироваткового кальцію**

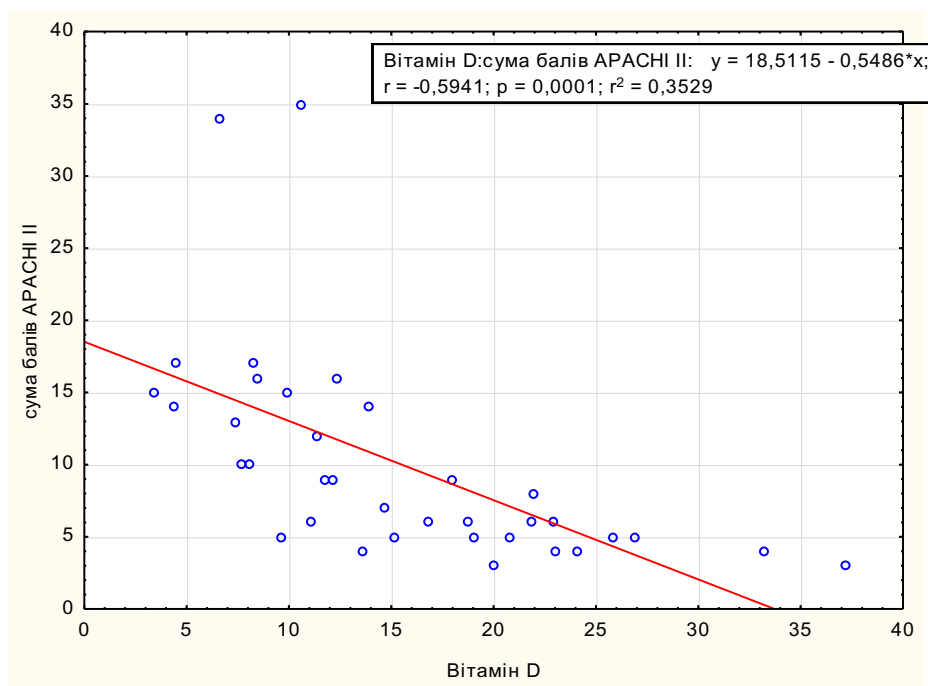


Рис. 8.3.2. Зв'язок між тяжкістю перебігу гострого панкреатиту та рівнем вітаміну D

За результатами дослідження було виявлено, що наявність дефіциту чи тяжкого дефіциту D збільшує ймовірність тяжкого перебігу гострого панкреатиту (ВШ (odds ratio) – 6,4, 95% ДІ: 1,12-36,44, $p < 0,05$).

На наступному етапі дослідження було встановлено оптимальне порогове значення рівня вітаміну D у сироватці крові, яке можна буде використовувати для прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту. З цією метою було застосовано ROC-аналіз (результати представлено на рис. 8.3.3).

Згідно до результатів проведеного аналізу площа під ROC-кривою (AUROC) становить 0,907 (95% ДІ 0,807–0,99; $p = 0,001$), відрізна точка відповідає 13,28 нг/мл, індекс Йодена 0,667, тобто для пацієнтів із гострим панкреатитом рівень вітаміну D у сироватці крові $\leq 13,28$ нг/мл можна розглядати, як вірогідний предиктор тяжкого перебігу (чутливість 83,3%, специфічність 94,4%).

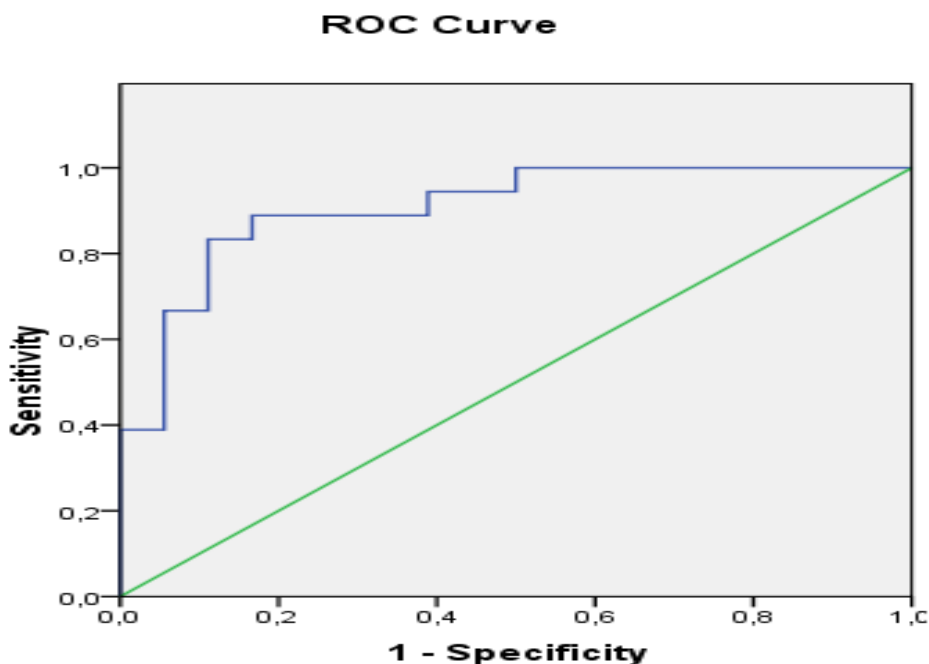


Рис. 8.3.3. ROC-крива використання рівня вітаміну D для прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту

Отже можна зробити наступні висновки:

- порушення обміну кальцію у вигляді гіпокальціємії та зниження рівня вітаміну D є провідними патогенетичними чинниками перебігу гострого панкреатиту;
- у пацієнтів з гострим панкреатитом частота дефіциту вітаміну D (<20 нг/мл) була вірогідно вищою ніж у осіб групи I та складала 72,2% та 5,6% відповідно, ($\chi^2 = 33,1$, 95% ДІ 46,1-79,2, $p < 0,0001$);
- частота тяжкого дефіциту вітаміну D (<10 нг/мл) у пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту була вірогідно вищою і складала 55,6% та 5,6% відповідно ($\chi^2 = 10,3$, 95% ДІ 20,2- 70,4, $p = 0,001$);
- для пацієнтів із гострим панкреатитом рівень вітаміну D у сироватці крові $\leq 13,28$ нг/мл можна розглядати, як вірогідний предиктор тяжкого перебігу (чутливість 83,3%, специфічність 94,4%).

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Avanesov M, Löser A, Smagarynska A, Keller S, Guerreiro H, Tahir E, Karul M, Adam G, Yamamura J. Clinico-radiological comparison and short-term prognosis of single acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis including pancreatic volumetry. *PLoS One*. 2018 Oct 25;13(10):e0206062. doi: 10.1371/journal.pone.0206062. PMID: 30359398; PMCID: PMC6201910.
2. Shah A, ul Haq F, Ullah A, Ur Rehman R. Role of simplified admission criteria for predicting severe complications of gall stone pancreatitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010 Jul-Sep;22(3):165-9. PMID: 22338447
3. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 28;21(8):2387-94. doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2387.
4. Kuo DC, Rider AC, Estrada P, Kim D, Pillow MT. Acute Pancreatitis: What's the Score? *J Emerg Med*. 2015 Jun;48(6):762-70. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.02.018. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25843921.
5. Prajapati R, Manay P, Sugumar K, Rahandale V, Satoskar R. Acute pancreatitis: predictors of mortality, pancreatic necrosis and intervention. *Turk J Surg*. 2021 Mar 22;37(1):13-21. doi: 10.47717/turkjsurg.2021.5072. PMID: 34585089; PMCID: PMC8448565.
6. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, 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*. 2010 Feb;105(2):435-41; quiz 442. doi: 10.1038/ajg.2009.622. Epub 2009 Oct 27. PMID: 19861954.
7. Harshit Kumar A, Singh Griwan M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018 May;6(2):127-131. doi: 10.1093/gastro/gox029. Epub 2017 Jul 28. PMID: 29780601; PMCID: PMC5952961.

8. Cucuteanu B, Prelipcean CC, Mihai C, Dranga M, Negru D. Scoring in acute pancreatitis: when imaging is appropriate? *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016 Apr-Jun;120(2):233-8. PMID: 27483698.
9. Zhang J, Shahbaz M, Fang R, Liang B, Gao C, Gao H, Ijaz M, Peng C, Wang B, Niu Z, Niu J. Comparison of the BISAP scores for predicting the severity of acute pancreatitis in Chinese patients according to the latest Atlanta classification. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Sep;21(9):689-694. doi: 10.1002/jhbp.1118. Epub 2014 May 22. PMID: 24850587.
10. Abu Omar Y, Attar BM, Agrawal R, Randhawa T, Majeed M, Wang Y, Simons-Linares CR, Wang Y. Revised Marshall Score: A New Approach to Stratifying the Severity of Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2019 Dec;64(12):3610-3615. doi: 10.1007/s10620-019-05719-y. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31286346.
11. Cucuteanu B, Prelipcean CC, Mihai C, Dranga M, Negru D. SCORING IN ACUTE PANCREATITIS: WHEN IMAGING IS APPROPRIATE? *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016 Apr-Jun;120(2):233-8. PMID: 27483698.
12. Wang AJ, Xu S, Hong JB, Liu P, Xia L, Zhu Y, He WH, Chen YX, Lü NH. [The comparison of different clinical scoring systems for predicting prognosis in acute pancreatitis based on the revised Atlanta classification]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2013 Aug;52(8):668-71. Chinese. PMID: 24199883.
13. Tee YS, Fang HY, Kuo IM, Lin YS, Huang SF, Yu MC. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(7):e9654. doi: 10.1097/MD.00000000000009654. PMID: 29443733; PMCID: PMC5839831.
14. [Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil, 2018Costos atribuibles a la obesidad, la hipertensión y la diabetes en el Sistema Único de Salud de Brasil, 2018]. Nilson EAF, Andrade RDCS, de Brito DA, de Oliveira ML. *Rev Panam Salud Publica*. 2020 Apr 10;44:e32. doi: 10.26633/RPSP.2020.32. eCollection 2020.
15. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis. Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR,

Gurusamy KS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 21;4(4):CD012645. doi: 10.1002/14651858.CD012645.

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

17. A 2020 review on the role of procalcitonin in different clinical settings: an update conducted with the tools of the Evidence Based Laboratory Medicine. Azzini AM, Dorizzi RM, Sette P, Vecchi M, Coledan I, Righi E, Tacconelli E. *Ann Transl Med.* 2020 May;8(9):610. doi: 10.21037/atm-20-1855

18. Para O, Caruso L, Savo MT, Antonielli E, Blasi E, Capello F, Ciarambino T, Corbo L, Curto A, Giampieri M, Maddaluni L, Zaccagnini G, Nozzoli C. The challenge of prognostic markers in acute pancreatitis: internist's point of view. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021 May 25;19(1):77. doi: 10.1186/s43141-021-00178-3. PMID: 34036463; PMCID: PMC8149536.

19. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. Yang N, Hao J, Zhang D. *J Int Med Res.* 2017 Feb;45(1):147-158. doi: 10.1177/0300060516677929. Epub 2017 Jan 12.

20. Бурміч К. С. Корекція гемокоагуляційних порушень в комплексному лікуванні хворих на тяжкий гострий панкреатит: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— 2014.— 20 с. http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgibin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=EC&P21DBN=EC&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%91%D1%83%D1%80%D0%BC%D1%96%D1%87%20%D0%9A

21. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van

der Poll T, Vincent JL, Angus DC. JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

22. Gao N, Yan C, Zhang G. Changes of Serum Procalcitonin (PCT), C-Reactive Protein (CRP), Interleukin-17 (IL-17), Interleukin-6 (IL-6), High Mobility Group Protein-B1 (HMGB1) and D-Dimer in Patients with Severe Acute Pancreatitis Treated with Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) and Its Clinical Significance. Med Sci Monit. 2018 Aug 23;24:5881-5886. doi: 10.12659/MSM.910099. PMID: 30136704; PMCID: PMC6118162.

23. Intracellular Ca²⁺ Signalling in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis: Recent Advances and Translational Perspectives. Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, Maléth J. Int J Mol Sci. 2020 Jun 3;21(11):4005. doi: 10.3390/ijms21114005. 29

24. Knockout of the Mitochondrial Calcium Uniporter Strongly Suppresses Stimulus-Metabolism Coupling in Pancreatic Acinar Cells but Does Not Reduce Severity of Experimental Acute Pancreatitis. Chvanov M, Voronina S, Zhang X, Telnova S, Chard R, Ouyang Y, Armstrong J, Tanton H, Awais M, Latawiec D, Sutton R, Criddle DN, Tepikin AV. Cells. 2020 Jun 5;9(6):1407. doi: 10.3390/cells9061407.

25. Downstream from calcium signalling: mitochondria, vacuoles and pancreatic acinar cell damage. Voronina S, Sherwood M, Barrow S, Dolman N, Conant A, Tepikin A. Acta Physiol (Oxf). 2009 Jan;195(1):161-9. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01931.x. Epub 2008 Oct 28.

26. Peng T, Peng X, Huang M, Cui J, Zhang Y, Wu H, Wang C. Serum calcium as an indicator of persistent organ failure in acute pancreatitis. Am J Emerg Med. 2017 Jul;35(7):978-982. doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.006. Epub 2017 Feb 4. Erratum in: Am J Emerg Med. 2017 Nov;35(11):1785. PMID: 28291705.

27. Dronov OI, Kovahlska IO, Burmich KS, Gorlach AI, Zadorozhna KO, Tsymbalyuk RS, Kovalenko AP, Shvets YuP, Chermak II. [Combined laparoscopically and retroperitoneoscopically assisted pancreatonecrosequestrectomy]. Klinichna khirurhiya. 2016;12: 3-5. Ukainian.<https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/issue/download/114/12-2016>

РОЗДІЛ 9. ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Лікування ГП досі залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Слід зазначити, що погляди вчених на хірургічне лікування захворювань ПЗ змінювались залежно від уявлень про етіологію, патогенез захворювання, особливостей патоморфологічних змін, наявності діагностичних і лікувальних можливостей. Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці захворювання, інтенсивної терапії та хірургічних методах лікування з використанням можливостей малоінвазивної хірургії, післяопераційна летальність при гострому панкреатиті зберігається на високому рівні (20-40%) і досягає при інфікованому панкреонекрозі 85%. В останні роки зазнала змін лише структура летальності. Якщо раніше пацієнти частіше гинули в першу фазу розвитку панкреонекрозу (в фазу ферментної токсемії), то зараз у зв'язку з впровадженням сучасних принципів інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації та, як наслідок, зниженням оперативної активності на ранніх етапах захворювання, велика частина смертей спостерігається в фазу гнійно-септичних ускладнень внаслідок приєднання інфекції і розвитку сепсису і ПОН [1].

9.1. Історичні аспекти та варіанти хірургічної тактики у хворих з гострим панкреатитом.

Лікування ГП має більш ніж вікову історію, в якій було місце найрізноманітнішим тактичним підходам. У 20-х роках ХХ століття серед хірургів панувала думка, що хірургічні втручання носять основну роль в лікуванні ГП. При цьому операції виконувались в ранні терміни від початку захворювання, а панкреонекроз розглядали як простий набряк ПЗ, виявлений під час вимушеного втручання, або як щось невідворотнє, адже виявлення ПЗ чорного кольору (з ознаками некрозу) означало безперспективність подальших заходів. В обох випадках обсяг оперативного втручання

обмежувався лапаротомією і дренуванням чепцевої сумки. Спостереження гнійних ускладнень в той час були рідкісними, тому що хворі не встигали дожити до них, а відсоток летальних випадків був невисокий в зв'язку з тим, що хворі з легким перебігом ГП і малозміненою ПЗ, як правило видужували навіть після марних оперативних втручань. Аналіз летальних випадків показав, що рано виконана операція в фазу ферментної токсемії мала погані наслідки для пацієнтів, у яких розвивалася ПОН. Все це призвело до думки про те, щоб не поспішати з хірургічним втручанням. Одночасно з цим прийшло розуміння того, що виконання простих дренуючих операцій потребує інтенсивного консервативного лікування, яке в багатьох випадках стало рятувати життя пацієнтам. З'являлося все більше прихильників вичікувальної тактики, основним досягненням якої стало зниження летальності. Так, вже в 1938 р німецькі хірурги стали виконувати оперативні втручання тільки тим хворим, у яких консервативне лікування було неефективним [2]. Вони вважали, що операцію необхідно виконувати тільки при неможливості виключити інше хірургічне захворювання, що вимагає екстреного оперативного втручання, а також в разі розвитку ускладнень панкреатиту (розлитий перитоніт, абсцес підшлункової залози, абсцес сальникової сумки, флегмона заочеревинної клітковини і інше). На їхню думку, встановлений діагноз ГП вже виключає операцію. Доказом на користь такого підходу були роботи, які показали як йде формування вогнищ некрозу і протягом якого часу. Було доведено, що в перші 5-7 днів в більшості випадків важко виявити значущі осередки некрозу, які можна видалити. З іншого боку, існує думка, що розвиток некрозу в ПЗ протікає протягом перших 48-72 годин, а все подальше прогресування захворювання обумовлено поширенням некрозу на заочеревинну. Але навіть і в цьому випадку процес носить асептичний характер, а інфікування починається через 7-10 днів [3]. На думку прихильників вичікувальної тактики, якщо операція все ж була виконана, то від будь-яких втручань на ПЗ при відсутності гнійного процесу слід утриматися, черевна порожнина повинна бути ушита наглухо. Як результат

при переході до консервативної тактики лікування показники летальності знижувались з 50-60% до 12-13% [4]. В цей же час були сформульовані основні принципи консервативного лікування ГП - етіопатогнетична терапія (знеболююча терапія, заходи спрямовані на нівелювання гіперферментемії, відновлення гемодинаміки, регідратація, гальмування синтезу ферментів й аутолізу в залозі), корекція функціонального стану життєво важливих органів і систем організму, рання діагностика й профілактика ускладнень з наступним адекватним медикаментозним і хірургічним лікуванням [5]. Показами для госпіталізації пацієнтів у ВРІТ вважають кому та наявність синдрому ПОН. Також при лікуванні хворих обов'язковим є проведення оцінки наступних показників:

- визначення частоти пульсу (частота пульсу менше 40/хв чи більше 150/хв – показ до госпіталізації у ВРІТ);
- визначення показників артеріального тиску (сistolічний АТ менше 80 мм рт.ст., діастолічний АТ більше 120 мм рт.ст., середній АТ менше 60 мм рт.ст. - показ до госпіталізації у ВРІТ);
- визначення частоти дихання (частота дихання більше 35 вдихів/хв. - показ до госпіталізації у ВРІТ);
- визначення та аналіз біохімічних показників крові (рівень Na сироватки крові <110 ммоль/л чи >170 ммоль/л, К<2,0 ммоль/л чи >7,0 ммоль/л, Са>3,75 ммоль/л, paO_2 <50 мм рт. ст., глюкоза більше 44,4 ммоль/л, рН крові < 7,1 або > 7,7 - показ до госпіталізації у ВРІТ);
- оцінка діурезу (анурія - показ до госпіталізації у ВРІТ).

Успіхи інтенсивної терапії призвели до того, що більшість хворих стало справлятися з інтоксикацією в фазу ферментної токсемії і переходити в період, коли починали розвиватися гнійно-септичні ускладнення. За цей час, як правило пацієнтів вдавалось вивести з панкреатогенного шоку, ферментної токсемії, і навіть якщо операція була неминучою, терміни її виконання зміщувалися на 7-10 днів, хворі стали переносити її краще в силу зменшення

інтоксикації. Прогрес в лікуванні ГП був пов'язаний також з впровадженням лапароскопічного дренування черевної порожнини і перитонеального діалізу, дренування жовчних шляхів під час лапароскопії, ендоскопічної папілосфінктеротомії. Ці малоінвазивні втручання в ранньому періоді замінили діагностичну лапаротомію, дренування сальникової сумки та інші відкриті операції. Поступово на перше місце серед причин смерті хворих при ГП стали виходити гнійно-септичні ускладнення, летальність при виникненні яких становила понад 85% [6, 7]. Гнійно-запальний процес, будучи ускладненням панкреонекрозу, в свою чергу, призводив до розвитку таких серйозних ускладнень, як сепсис, арозивні кровотечі, нориці вірсунгової протоки і шлунково-кишкового тракту, ПОН, механічної жовтяниці. Актуальним залишалось питання пошуку оптимальних термінів виконання операції, коли, з одного боку, у хворого вже вдалося впоратись з ферментної токсемією і з ПОН, а з іншого боку не виявились запуснені гнійно-септичні ускладнення і не розвинувся сепсис. З огляду на багатогранність самої патології і різноманітність пацієнтів з панкреонекрозом, в даний час поняття оптимального терміну виконання операції, ґрунтується не на часі від початку захворювання, а на об'єктивному уявленні того, що відбувається в осередку захворювання і в організмі в цілому в даний час у даного пацієнта. Іншими словами, термін виконання операції визначається показаннями, які можуть виникнути у будь-яку фазу перебігу захворювання. В даний час дискусія з приводу визначення показань до оперативного втручання триває. На початку 2000 років були сформульовані основні показання до виконання операцій при панкреонекрозі: 1) інфікований панкреонекроз і/або панкреатогенний абсцес, септична флегмона заочеревинної клітковини, гнійний перитоніт незалежно від ступеня органних дисфункцій; 2) стійка або прогресуюча органна недостатність, не дивлячись на комплексну інтенсивну консервативну терапію протягом 1-3 діб, що свідчить про масивний некроз ПЗ і заочеревинної клітковини або високий ризик розвитку панкреатогенної інфекції; 3) за даними КТ-ангіографії поширеність некрозу перевищує 50% паренхіми ПЗ або

діагностовано широке поширення некрозу на заочеревенний простір, що свідчить про високий ризик інфікування і виникнення фатальних системних ускладнень; 4) панкреатогенний (ферментативний, абактеріальний) перитоніт є показанням до лапароскопічної санації і дренування черевної порожнини [8]. Також було доведено, що пацієнти із стерильним панкреонекрозом (при негативному результаті мікробіологічного дослідження матеріалу, аспірованого з патологічного вогнища) повинні лікуватися консервативно, від виконання ранніх відкритих операцій (протягом перших 2 тижнів від початку захворювання) у пацієнтів з панкреонекрозом слід утриматися, якщо не будуть виявлені інші показання - кровотеча, перфорація порожнього органу тощо, інфікований панкреонекроз є показанням до хірургічного лікування [9]. Показанням до оперативного втручання в обсязі лапаротомії, дренування сальникової сумки протягом першого тижня захворювання ряд авторів вважає прогресування ПОН [10]. У той же час, клінічні дані говорять про досить високий показник післяопераційної летальності у цієї групи хворих [11]. Таким чином, неефективність консервативного лікування і прогресування ПОН в даний час ряд авторів розглядають як відносні критерії у визначенні показань до операції в ранні терміни деструктивного панкреатиту [12].

Також існують публікації, в яких рекомендуються ранні операції в фазу ферментної токсемії за умови розвитку у пацієнта АКС [13, 14]. Так, Н. Chen і співавт. (2008) вважають, що при підвищенні внутрішньочеревного тиску вище 12 мм рт.ст. і наявності ознак органної дисфункції показано декомпресійне хірургічне втручання. Р. Mentula і співавт. (2010) рекомендують оперативне втручання при підвищенні внутрішньочеревного тиску більше 25 мм рт.ст. протягом чотирьох діб від початку захворювання. Однак досвід цих операцій у пацієнтів з тяжким перебігом ГП і АКС поки невеликий [15].

Обговорюється в даний час і факт інфікованого панкреонекрозу, як показання до операції. Ряд авторів вважає можливим продовження консервативного ведення пацієнтів при їх стабільному стані з відповідною

антибактеріальною терапією. Це дозволяє змістити терміни секвестректомії на більш пізній час, коли видалення некротичних тканин технічно простіше, а ризик розвитку кровотеч менше [16].

В теперішній час виконання хірургічного втручання рекомендовано при виявленні ознак інфікування панкреонекрозу за даними КТ, УЗД (наростання в процесі спостереження рідинних утворень, виявлення некротизованих тканин, бульбашок газу) або позитивних результатах бактеріоскопії і бактеріологічного посіву ексудату, отриманого при тонкогोलковій пункції [17]. Додатковим показанням до оперативного лікування в пізні терміни панкреонекрозу є прогресування клініко-лабораторних показників сепсису. Але багато пацієнтів, на жаль, гинуть ще до розвитку цього ускладнення, що спонукає хірургів виставляти показання до операції набагато раніше.

У 2002 році Міжнародною Панкреатологічною Асоціацією (IAP) були прийняті 11 доказово обґрунтованих керівних принципів (Guidelines) хірургічного лікування ГП (результат роботи 25 провідних панкреатологів із 5 країн Європи, Японії і США). Дані принципи були представлені в журналі „Pancreatology” у вигляді “Керівництва Міжнародної Панкреатологічної Асоціації по хірургічному веденню гострого панкреатиту” [18]:

1. Легкий ГП не може бути показом для оперативного лікування.
2. Призначення антибіотиків широкого спектра дії з метою профілактики зменшує частоту розвитку інфекції при підтвердженому за допомогою КТ некротичному панкреатиті, але, можливо, не покращує виживання.
3. Для диференціювання між стерильним і інфікованим панкреонекрозом у пацієнтів із синдромом сепсису повинна бути виконана тонкоголкова пункція і аспірація для бактеріологічного дослідження.
4. Інфікований панкреонекроз у пацієнтів із клінічними ознаками і симптомами сепсису є показом для втручання, яке включає

хірургічне втручання і дренування під контролем променевих методів діагностики.

5. Пацієнти зі стерильним панкреонекрозом (з негативною бактеріологією з тонкогальної аспірації) повинні лікуватись консервативно і підлягати хірургічному втручанню тільки у виняткових випадках.
6. Рання хірургія впродовж 14 діб після початку хвороби не рекомендується у пацієнтів з панкреонекрозом, якщо немає певних показів.
7. Хірургічні й інші форми інвазивного лікування повинні бути по можливості органозберігаючими, які полягають у дренуванні або некректомії, і доповнені відповідним післяопераційним веденням, яке направлене на максимальну евакуацію ретроперитонеальної некротичної тканини і рідини.
8. Холецистектомія повинна виконуватись, щоб запобігти повторення ГП асоційованого із холелітіазом.
9. При легкому перебігу ГП асоційованому з холелітіазом, холецистектомія повинна виконуватись, як тільки пацієнтвилікувався (протягом тієї ж госпіталізації).
10. При важкому перебігу ГП, асоційованому з холелітіазом, холецистектомія повинна бути відстрочена до того часу, поки не буде досягнуто стабілізації стану пацієнта.
11. ЕПСТ – альтернатива холецистектомії у тих пацієнтів, кому протипоказане хірургічне лікування, для того, щоб знизити ризик повторення ГП асоційованого з холелітіазом. Але при цьому існує теоретичний ризик інфікування вогнищ стерильного некрозу.

В Україні на даний час відповідно до настанови Державного експертного центру МОЗ України (“Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах”, під ред М.П. Комаров та ін., 2016.) показами до оперативного

лікування у випадку відсутності інфікування локальних ускладнень ГП є [19, 20]:

- компресія вихідного відділу шлунка, ДПК, жовчовивідних шляхів та кишечника некротичними масами (розвивається, як правило, через 4-8 тижнів після початку захворювання);
- тривале збереження симптомів захворювання (“стійка хворобливість”) без ознак інфікування існуючих локальних ускладнень в терміни понад 8 тижнів від початку ГП;
- підозра на пошкодження ГПП з клінічною симптоматикою тривалістю понад 8 тижнів від початку захворювання, без ознак інфікування.

Додатково виділяють покази до оперативного лікування у випадку виникнення гострого некротичного панкреатиту [21]:

- підозра чи доведений факт інфікування некротичних тканин;
- тривале існування ПОН (понад 2 тижні).

Також показами до хірургічного втручання вважають виникнення:

- абдомінального компартмент синдрому (АКС);
- гострої шлунково-кишкової кровотечі, що не зупиняється консервативними методами;
- некрозу ділянки кишечника та перфорації порожнистого органу.

При виконанні оперативних втручань в ранній фазі ГП з приводу АКС, кровотечі чи перфорації порожнистого органу, згідно літературних даних, не рекомендується виконувати некректомію та дренування заочеревинного простору [22]. Дане твердження пояснюється можливістю додаткового травмування паренхіми ПЗ, ризиком виникнення операційної кровотечі та інфікування некротичних тканин.

Слід також відмітити, що у випадку виникнення гострих перипанкреатичних скупчень рідини в ранній фазі захворювання виконання черезшкірної тонкогolkової пункції даних утворень з метою проведення бактеріологічного дослідження не рекомендоване, так як згідно літературних

даних існує ризик виникнення хибно негативних результатів у 12-25% пацієнтів [23]. Діагностика можливого інфікування в даному випадку базується на оцінці клінічних симптомів, лабораторних маркерів та даних інструментальних візуалізаційних методів обстеження.

Таким чином, питання про оптимальні терміни і покази до виконання першого оперативного втручання і по сей день залишається відкритим.

9.2. Консервативна терапія у пацієнтів з гострим панкреатитом.

Своєчасна та адекватна консервативна терапія у пацієнтів з ГП дає можливість зменшити відсоток виникнення ускладнень під час перебігу захворювання та покращити результати лікування. Пацієнти з легким та середньої важкості перебігом захворювання як правило не потребують оперативного лікування, а застосування консервативної терапії веде до покращення стану пацієнта та одужання.

Слід зазначити, що лікування пацієнтів з легким та середнього ступеня тяжкості перебігом ГП відбувається у хірургічному відділенні. Хворим з тяжким перебігом ГП консервативна терапія проводиться у відділенні інтенсивної терапії.

Консервативне лікування пацієнтів з ГП включає [24]:

- встановлення назогастрального зонду з метою декомпресії шлунка та запобіганню аспірації;
- голод, холод на епігастральну ділянку, ліжковий режим;
- встановлення сечового катетера, моніторинг діурезу;
- встановлення периферичного (у випадку тяжкого перебігу – центрального) венозного катетеру, контроль центрального венозного тиску;

- внутрішньовенна інфузійна терапія (відновлення водно-електролітного балансу, покращення реологічних властивостей крові та проведення детоксикації у вигляді форсованого діурезу);
- адекватне знеболення;
- призначення інгібіторів секреції ферментів ПЗ ефективне в перші 5-7 днів від початку захворювання (глюкагон - блокує секрецію ПЗ і шлунка, соматостатин (сандостатин, октреатид ацетат, уктреатид) - гальмує панкреатичну і шлункову секрецію);
- призначення інгібіторів секреції соляної кислоти (блокатори протонної помпи (омепразол, пантопразол, рабепразол, нексіум), H₂ блокатори (фамотидін, ранітидін);
- призначення інгібіторів протеаз (ефективне в перші 2-3 доби від початку захворювання) з метою ліквідації ензимної токсемії (контрікал, гордокс);
- киснева підтримка при дихальній недостатності (в тяжких випадках ендотрахеальна інтубація, ШВЛ, трахеостомія);
- нутритивна підтримка у вигляді парентерального харчування, а згодом ентерального зондового харчування (ЕЗХ);
- внутрішньовенна антибіотикотерапія при виникненні інфекційних ускладнень;
- призначення атикоагулянтів для профілактики тромбоемболічних ускладнень;
- при тяжкому перебігу захворювання та виникненні явищ ПОН з метою системної детоксикації доцільне використання екстракорпоральних методів: плазмафорезу, ультрафільтрації крові тощо.

Основні заходи інтенсивної терапії у пацієнтів з тяжким перебігом ГП представлені в таблиці 9.2.1 [25].

Заходи інтенсивної терапії у хворих з гострим панкреатитом

Ускладнення	Результати обстеження	Лікувальні заходи
Дихальна недостатність	$PaO_2 > 60 \text{ мм Hg}$ $PaO_2 < 60 \text{ мм Hg}$, незважаючи на кисневу підтримку	☒ Киснева підтримка у вигляді назальних канюль або неінвазивної вентиляції ☒ Механічна вентиляція
Ниркова недостатність	Креатинін 120 мкмоль/л Діурез 30 мл/год. Залишковий азот плазми $< 30 \text{ ммоль/л}$ або креатинін 400 мкмоль/л	☒ Допамін (ниркова доза) ☒ + застосування діуретиків ☒ Гемофільтрація ☒ Гемодіаліз
Серцево-судинна недостатність	Зниження ЦВТ Рівень АТ $< 70 \text{ мм Hg}$ Систолічний АТ $< 80 \text{ мм Hg}$	☒ Відновлення дефіциту водного балансу ☒ допамін (високі дози) ☒ норепінефрин або інші інотропні засоби
Метаболічні порушення	Гіперглікемія $> 150 \text{ мг/дл}$ Гіпокальціємія ДВЗ-синдром Метаболічний ацидоз	☒ Інсулін ☒ Відновлення електролітного балансу ☒ Свіжозаморожена плазма ☒ Карбонат натрію
Сепсис	Ректальна температура $> 38.5^\circ\text{C}$ Лейкоцити < 4 або $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ Тромбоцити $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ Метаболічний ацидоз Дефіцит основ $> 4 \text{ ммоль/л}$	☒ Призначення антибіотиків ☒ Оперативне лікування у випадку позитивного результату тонкоглкової аспірації

Окремо слід зупинитись на таких заходах консервативної терапії, як декомпресія шлунка, адекватне знеболення, відновлення водно-

електролітного балансу та антибіотикотерапії [26]. *Декомпресія шлунка* вирішує наступні задачі:

- видалення кислого вмісту шлунка, що є стимулятором панкреатичної секреції;
- профілактика виникнення аспірації та зменшення блювоти;
- боротьба з явищами динамічної кишкової непрохідності;
- зменшення внутрішньочеревного тиску.

Адекватне знеболення може бути досягнуте застосуванням:

- спазмолітиків;
- нестероїдних протизапальних препаратів, а саме селективних блокаторів ЦОГ-2 (мелоксікам), високоселективних блокаторів ЦОГ-2 (коксиби), стереоселективних нестероїдних протизапальних препаратів (дексалгін);
- наркотичних анальгетиків (фентаніл);
- перидуральної анестезії.

Серед ненаркотичних анальгетиків високий знеболюючий ефект показав дексалгін – стереоселективний правообертаючий енантіомер кетопрофену. Препарат блокує проведення больових імпульсів як на периферії (пригнічення збудження нервових закінчень), так і в ЦНС (переривання больового імпульсу), знижує продукцію прозапальних і алгогенних цитокінів у ЦНС, що значно підвищує анальгетичний потенціал препарату. Застосовували парентеральну форму декскетопрофену – дексалгін ін'єкт. Препарат вводили внутрішньом'язово, внутрішньовенно струминно або внутрішньовенно краплинно. Для приготування розчину препарату Дексалгін ін'єкт для внутрішньовенної інфузії використовують 30 – 100 мл фізіологічного розчину, розчину глюкози або розчину Рінгера. Стандартна доза препарату – 50 мг кожні 8 – 12 годин. За необхідності повторна доза може бути введена з 6 - годинним інтервалом. Добова доза не повинна перевищувати 150 мг.

Серед антисекреторних засобів препаратами вибору є інгібітори протонної помпи. Найбільш часто використовуємо препарат Пантасан

(пантопразол) у вигляді порошку ліофілізованого для приготування розчину для внутрішньовенних ін'єкцій (40 мг/флакон). Для профілактики виразок і ерозій шлунка/ДПК призначають 40 мг/добу, для лікування – 80 мг/добу.

Оскільки гладком'язовий спазм є однією з причин виникнення болю при ХП, то для зниження скоротливої активності гладких м'язів, усунення спазму і відновлення нормального транзиту панкреатичного соку виправдано призначення спазмолітиків. Спосіб їх введення (перорально, парентерально) та дози, кратність, тривалість терапії залежать від інтенсивності больового синдрому та досягнутого клінічного ефекту. З цією метою використовуються дротаверін (неселективний міотропний спазмолітик), мебеверін (селективний міотропний спазмолітик, блокатор натрієвих каналів), пінаверія бромід (селективний блокатор кальцієвих каналів) і гіосцин бутілбромід (нейротропний спазмолітик). Останнім часом активно використовують селективний міолітик, що відноситься до групи четвертинних амонієвих з'єднань, блокатор калієвих каналів – Спазмомен (отилонію бромід). Механізм дії препарату пов'язаний як з перешкоджанням входу Ca^{++} з позаклітинного простору, так і блокадою мобілізації Ca^{++} з депо, що забезпечує вплив як на тонічні, так і фазові скорочення. Спазмомен зменшує як амплітуду, так і частоту кишкових скорочень, на відміну від папаверину, який більшою мірою зменшує амплітуду скорочень кишки. Отилонію бромід на відміну від всіх інших спазмолітичних засобів є високоселективним агентом завдяки особливостям фармакокінетики, практично не абсорбується після прийому всередину (3%), причому 97% поглинутого препарату в незмінному вигляді екскретується через жовчовивідні шляхи у ШКТ. Було встановлено, що Спазмомен також знижує інтенсивність больового синдрому (блокує) тахікінінові рецептори аферентних нервових клітин, внаслідок чого знижується вісцеральна чутливість та купує диспепсичний синдром (блокада препаратом мускаринових рецепторів).

При відновленні водно-електролітного балансу необхідно враховувати дефіцит втраченої рідини. Так згідно правила Марріота виділяють наступні стадії дефіциту рідини:

- 1 стадія (загальний дефіцит рідини 4 л) характерна спрага, невеликий об'єм концентрованої сечі, ортостатична лабільність - гемодинаміка у лежачому положенні;
- 2 стадія (дефіцит рідини 4-6 л) характерна виражена спрага, невеликий об'єм концентрованої сечі, в сечі немає натрію, з'являється білок, зниження систолічного АТ в лежачому положенні;
- 3 стадія (дефіцит рідини 6-10 л) до ознак 2 стадії приєднується олігурія до анурії, психічні розлади у вигляді страху, галюцинацій, сонливості, шок.

Дефіцит позаклітинної рідини можна визначити за формулою Ренделла:

$$D = \left(1 - \frac{40}{Ht} \right) \cdot \frac{M}{5}$$

де **D** - дефіцит води (л), **Ht** – гематокрит, **M** - маса тіла.

Також відома формула визначення клітинної деградації:

$$D = 1 - \frac{H_6 - H_n}{H_6} \cdot M \cdot 0,6$$

де **D** - об'єм дегідратації, **H₆** - кількість натрію у хворого, **H_n** - кількість натрію у нормі, **M** - маса тіла

Згідно літературних даних застосування *антибіотикотерапії* у лікуванні ГП доцільно лише у випадку виникнення гнійно-септичних ускладнень. Найбільш часто використовують наступні комбінації препаратів:

- карбопенеми, комбінація цефалоспоринів III, IV поколінь та метронідазолу;

- комбінація фторхінолонів та метронідазолу;
- захищені пеніциліни (піперацилін/тазобактам, тикарцилін/клавуланат).

Серед карбопенемів широко використовується Синерпен, один флакон якого містить 500 мг іміпенему і 500 мг циластатину натрію. Добова доза становить 1-2 г, препарат вводять у 3 - 4 роздільних прийоми. При інфекціях, спричинених менш чутливими організмами, добова доза може бути збільшена до максимальної 50 мг на 1 кг маси тіла на добу, але не перевищувати 4 г на добу. Синерпен у дозі 500 мг вводять внутрішньовенно протягом 20-30 хв, дозу 1000 мг – протягом 40-60 хв.

Також використовували Аріс (меропенем) у дозі до 2 г тричі на добу у дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг та у дозі до 40 мг/кг тричі на добу у дітей може особливо підходити для лікування деяких видів інфекцій, таких як госпітальні інфекції, викликані *Pseudomonas aeruginosa* або *Acinetobacter* spp. Меропенем зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дози препарату до 1 г можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом приблизно 5 хвилин. Дані з безпеки, що підтверджують введення дорослим препарату у дозі 2 г у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції, обмежені.

Загальновизнаним є призначення антибактеріальних препаратів при виникненні гнійно-септичних ускладнень ГП з урахуванням результатів оцінки чутливості мікроорганізмів, що виділяються та особливостей формування терапевтичної концентрації антибактеріальних засобів в тканинах ПЗ або її секреті [27]. Так в Європі при дослідженні виду збудників, що зустрічаються при гострому інфікованому деструктивному панкреатиті, у 68% пацієнтів визначалася змішана флора [28]. Найбільш частим збудником був *Pseudomonas aeruginosa* (59%), асоційований з *Candida albicans* або *Candida glabrata*. З 594 штамів, виділених дослідниками з Китаю у хворих з гострим деструктивним панкреатитом, 418 (70,4%) представлені грамнегативними бактеріями, 142 (23,9%) - грампозитивними і 34 (5,7%) - грибами. При цьому, найбільш часто виявляли *Escherichia coli* (19,8%), а також *Pseudomonas*

aeruginosa (13%) та *Acinetobacter baumannii* (11,8%). У структурі грампозитивної флори превалювали *Enterococcus faecium* (10,1%), коагулазонегативні стафілококи (5,4%) і *Enterococcus faecalis* – 2,9% [29].

В клініці кафедри хірургії №2 НМУ імені О.О.Богомольця в період з 2015 по 2020 роки було проведене дослідження у 39 пацієнтів, яким застосовувалось оперативне лікування з приводу ГП. Так зазначеним пацієнтам було виконано бактеріологічне дослідження біологічного матеріалу, отриманого під час операції, з визначенням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та бактеріологічне дослідження біопсійного матеріалу слизової оболонки антрального відділу шлунка (матеріал отримувався під час виконання ФГДС). Підбір антибіотиків для комплексного консервативного лікування ГП відбувався з врахуванням інфікованості хворих НР та здійснювався за допомогою запропонованої нами методики діагностики НР і визначення його чутливості до антибіотиків, яка поєднує якості бактеріологічного та біохімічного методів (*патент України на корисну модель № 67341 U*). Суть способу полягає у тому, що біопсійний матеріал слизової оболонки антрального відділу шлунка емульгували у пробірки з досліджуваними антибіотиками, у лунку-індикатор наявності НР інокулювали бактеріальну суспензію, а у лунку контролю - сироватковий бульйон з індикатором та ванкоміцином. Після чого стрип інкубували у термостаті при температурі 37°C протягом 24-72 годин. Наявність НР визначали за зміною кольору вмісту лунки-індикатору наявності НР на синій в процесі інкубації. У разі відсутності зміни кольору на синій або при зміні кольору на будь-який інший результат дослідження на НР вважали негативним. Чутливість методу склала 96%, специфічність - 92%.

При аналізі отриманих даних були виявлені наступні результати: *Escherichia coli* визначалась у 12 (30,8%) пацієнтів, стафілококи (*Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis*) у 8 (20,5%) випадках, *Klebsiella pneumoniae* у 6 (15,4%) випадках, *Streptococcus pyogenes* у 5 (12,9%) випадках, змішана флора у 4 (10,6%) випадках, *Proteus mirabilis* у двох (5,1%)

випадках, *Enterococcus faecalis* та *Enterococcus faecium* у одного (2,6%) пацієнта, *Candida albicans* у одного (2,6%) пацієнта. У разі повторного бактеріологічного дослідження у 4 (10,6%) пацієнтів був виявлений *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* у двох (5,1%) пацієнтів, *Pseudomonas aeruginosa* у двох (5,1%) пацієнтів.

При визначенні чутливості мікроорганізмів до антибіотиків були отримані наступні результати. Так *Escherichia coli* у 91,7% випадків була чутлива до іміпенему/циластатину, у 83,3% до меропенему, у 41,7% до левофлаксоцину, у 25% до амікацину, *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* найбільшу чутливість виявили до ванкоміцину (87,5% випадків) та іміпенему/циластатину (75%) випадків, *Klebsiella pneumoniae* була чутлива у 87,5% випадків до тикарцилін/клавуланова кислота, у 75% випадків до цефіпіму, левофлаксоцину, у 62,5% до амікацину, *Streptococcus pyogenes* виявив високу чутливість (80%) до цефалоспоринового та цефіпіму, *Proteus mirabilis* у 100% випадків був чутливий до ципрофлаксоцину та левофлаксоцину, *Enterococcus faecalis* та *Enterococcus faecium* у 100% випадків були чутливі до цефіпіму та ванкоміцину. При вивченні чутливості синьогнійної палички у пацієнтів з гнійно-септичними ускладненнями гострого панкреатиту резистентність до цефтазидиму та цефіпіму склала 50% виділених штамів. Схожа чутливість (50%) визначалась до меропенему, чутливість до іміпенему/циластатину та амікацину склала 100%. Також слід зазначити 100% рівень резистентності виділених штамів *Pseudomonas aeruginosa* до ципрофлаксоцину, левофлаксоцину.

Результати дослідження чутливості висіяних штамів НР до антибіотиків, що використовуються в стандартній терапії лікування гнійно-септичних ускладнень ГП представлені у таблиці 9.2.2.

Наведені дані бактеріологічного дослідження зумовлюють необхідність постійного проведення моніторингу мікробіологічного спектру в асоціації з оцінкою його чутливості до антибіотиків в ранні терміни виникнення гнійно-септичних ускладнень при ГП. Аналізуючи отримані дані, можна зазначити,

що НР чутливий до більшості антибіотиків, що використовуються для лікування гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту.

Таблиця 9.2.2

Чутливість *Helicobacter pylori* до антибіотиків in vitro

Чутливість НР Антибіотик	Чутливий	Помірно чутливий	Стійкий
Цефтріаксон	35 (89,7%)	2 (5,1%)	2 (5,1%)
Цефтазидим	36 (92,3%)	2 (5,1%)	1 (2,6%)
Цефоперазон	34 (87,2%)	3 (7,7%)	2 (5,1%)
Цефатоксим	36 (92,3%)	2 (5,1%)	1 (2,6%)
Цефепім	37 (94,9%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)
Амоксицилін/клавуланат	33 (84,6%)	3 (7,7%)	3 (7,7%)
Іміпенем/цілостатин	37 (94,9%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)
Меронем	37 (94,9%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)
Амікацин	33 (84,6%)	3 (7,7%)	3 (7,7%)
Ванкоміцин	34 (87,2%)	3 (7,7%)	2 (5,1%)
Тикарцилін/клавулонова кислота	36 (92,3%)	2 (5,1%)	1 (2,6%)
Піперацилін/тазобактам	37 (94,9%)	2 (5,1%)	0 (0%)
Ципрофлоксацин	33 (84,6%)	3 (7,7%)	3 (7,7%)
Левовфлоксацин	34 (87,2%)	3 (7,7%)	2 (5,1%)

9.3. Удосконалення ентерального зондового харчування у пацієнтів з гострим панкреатитом.

Згідно літературних даних, раннє ЕЗХ у хворих з ГП значно покращує перебіг захворювання зменшуючи кількість ускладнень та знижуючи рівень летальності [30]. Слід зазначити, що ефективність та безпечність ЕЗХ у хворих на ГП обумовлена комплексом факторів, а саме: типом суміші що

застосовується для ентерального харчування, термінами відновлення перистальтики і всмоктувальної функції кишкової стінки, способу введення суміші та інше. Так, існує багато досліджень, згідно яких ЕЗХ слід починати якомога раніше (24-48 годин від моменту госпіталізації) порівняно з парентеральним харчуванням [31]. Однак, дотримання зазначених рекомендацій небезпечно розвитком кишкових ускладнень ЕЗХ, а саме: великих залишкових об'ємів – 39%, діареї – 14,7%, здуття живота – 13,2%, блювоти – 12,2%, регургітації – 5,5% [32].

Згідно літературних даних, діарея – “патологічний стан, при якому виникають рідкі (водянисті) випорожнення три та більше разів на добу, в об'ємі більше 200 мл за один раз”. Виділяють наступні патогенетичні форми діареї: секреторну, осмотичну, ексудативну, моторну та змішану. У випадку появи діареї у пацієнтів на ГП на фоні застосування ЕЗХ, останню відносять до змішаної форми та пояснюють її виникнення парезом (розлади моторної функції) та порушенням мікроциркуляції в кишечнику (розлади кишкового всмоктування, що проявляються великим об'ємом водянистих фекальних мас до 1000 мл/добу) [33].

Застосування ЕЗХ у пацієнтів на ГП також може викликати виникнення дигестивного та динамічного типів підвищеного газоутворення у шлунково-кишковому тракті [34]. Це пояснюється тим, що при застосуванні зондового харчування відбувається порушення рівноваги між бактеріями які приймають участь в продукції газів і їх поглинанні та виникають ознаки метеоризму. В свою чергу поєднання синдромів мальдигестії і мальабсорбції, рефлекторне пригнічення моторики кишечника на тлі ГП призводять до розладу транспортування та абсорбції газів.

Рідкі калові маси, які розташовані в кишечнику та містять різні органічні з'єднання, що складаються з білків, жирів та вуглеводів, формують утворення з великою кількістю пухирців різного діаметра, що оточені слизом (піну). Згідно літературних даних, зазначені з'єднання покривають епітеліальний шар кишкової стінки та призводять до розладів пристінкового травлення і

всмоктування нутрієнтів [35]. Слід зазначити, що протоколи надання допомоги пацієнтам з розладами кишкового травлення, що виникають на фоні застосування ЕЗХ при лікуванні ГП, а також їх профілактика розроблені недостатньо. Так, згідно літературних даних, для зменшення газоутворення у кишечнику застосовують активоване вугілля, лоперамід тощо [36]. Однак лікувальний ефект від зазначених препаратів незначний, отже дане питання потребує подальшого вивчення.

Метою роботи було покращення результатів комплексного лікування хворих на ГП шляхом профілактики ускладнень ЕЗХ.

Дослідження базувалось на результатах обстеження та лікування 79 хворих на ГП, які отримували в протоколі лікування ЕЗХ. Вказані пацієнти проходили курс лікування в клініці кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця в період з 2015 по 2020 роки. У дослідження були включені хворі середньої тяжкості та тяжким перебігом захворювання згідно International Association of Pancreatology Classification (Кочин, Індія, 2011) та Acute Pancreatitis Classification Working Group (2012). Тяжкість перебігу визначали за допомогою шкал RANSON (тяжкий перебіг – більше 6 балів) та APACHE II (тяжкий перебіг – більше 8 балів), так перебіг середньої тяжкості спостерігався у 31 (39,2%) та тяжкий у 48 (60,8%) пацієнтів. В залежності від особливостей обраної лікувальної тактики (характеру ЕЗХ) хворі розподілені на дві групи: порівняння (стандартне ЕЗХ) – 39 хворих, основна (стандартне ЕЗХ+антифлатуленти) – 40 хворих. Хворі знаходились у віковому діапазоні 21–50 років, складаючи в середньому $39,3 \pm 1,2$ роки. Чоловіків всього було 47 (59,5 %), жінок – 32 (40,5 %), пацієнти двох груп достовірно не відрізнялись за віком, статтю ($\chi^2=0,207$, $p=0,91$) та тяжкістю перебігу ($\chi^2=0,16$, $p=0,996$). При визначенні етіологічних факторів ГП біліарної етіології зустрічався у 23 (29,1%) пацієнтів, алкогольної – у 56 (70,9%) пацієнтів. Оперативні втручання, в тому числі мініінвазивні, під загальним та місцевим знеболенням були виконані у 61 (77,2%) хворого, у 18 (22,8%) пацієнтів застосовувалась лише консервативна терапія. З моменту

поступлення у стаціонар всі хворі отримували комплексне лікування, відповідно до загальноприйнятих принципів: знеболення, встановлення назогастрального зонду, внутрішньовенне відновлення втрат рідини та електролітів. З метою зниження секреції HCl та профілактики стресових виразок хворі отримували блокатори H₂-гістамінових рецепторів або інгібітори протонної помпи. Для лікування больового синдрому призначали НПЗП та/або наркотичні анальгетики. У разі підтвердженні тяжкого перебігу ГП комплексне лікування хворих проводилось в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Для визначення термінів відновлення кишкового всмоктування та мембранного травлення перед початком ЕЗХ виконували пробу з навантаженням глюкозою та тест діагностики дефіциту лактази [37]. Згідно літературних даних, “лактаза – фермент, розташований на апікальній мембрані ентероцитів, що каталізує гідроліз дисахариду лактози на галактозу і глюкозу”. Дефіцит зазначеного ферменту веде до неповного розщеплення лактози, яка під впливом ферментів мікроорганізмів кишечника викликає виражений метеоризм та діарею, при цьому рН калу має кислу реакцію [38]. У 79 хворих перед початком проведення ЕЗХ проводили навантаження з лактозою та глюкозою з розрахунку 1 г на 1 кг маси тіла шляхом введення дисахаридів у зонд для ЕЗХ. Визначали показники глікемічної кривої натще, через 2 години від моменту введення дисахаридів, та кожні 12 год до відновлення функції кишечника. Для визначення рівня відновлення мембранного травлення та всмоктування, а також аналізу їх ефективності в досліджуваних групах оцінювали наступні лабораторні показники: осмолярність плазми крові, загальний білок, альбуміни, холестерин, Na⁺ та K⁺ сироватки крові, рівень С-реактивного білку, питому вагу сечі, рН калу.

З метою профілактики розвитку діареї та метеоризму при проведенні ЕЗХ перед його застосуванням у хворих основної групи в зонд вводили емульсію симетикону (епсумізан L) в дозі 2 мл (80 мг) 3-5 разів на добу. Для

введення суміші в зонд використовували дозатор, харчування проводили протягом доби, крапельно, зі швидкістю 25 мл на годину.

Згідно літературних даних “симетикон – препарат, що зменшує газоутворення в кишечнику шляхом зменшення поверхневого натягу та вивільнення пухирців газу”. В основі дії даної групи лікарських засобів лежить зміна фізико-хімічних властивостей поверхні рідини та відсутній вплив на епітелій кишкової стінки [39]. Як результат, спостерігається руйнування слизової піни, а газ що вивільнився під дією препарату може всмоктуватись, або виводитись з організму (рис. 9.3.1).

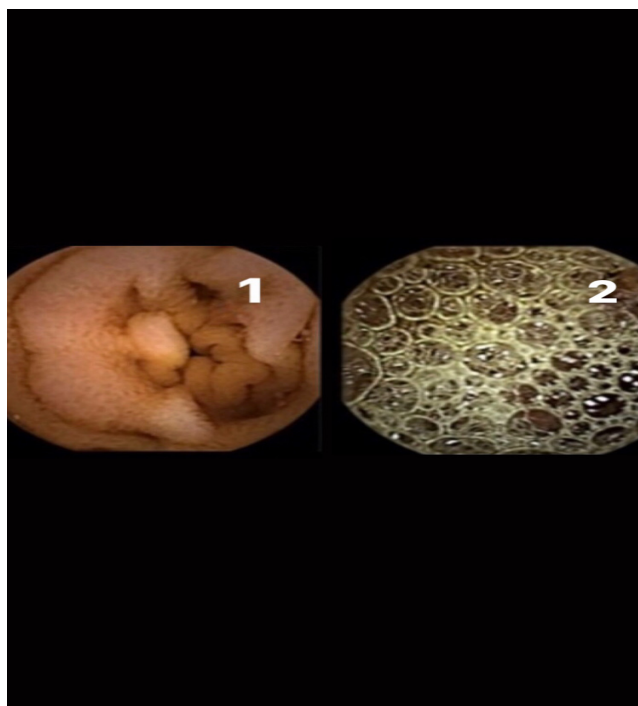


Рис. 9.3.1. Капсульна ендоскопія тонкої кишки: 1 - відсутність внутрішньопросвітного газу після застосування емульсії симетикону; 2 – велика кількість внутрішньопросвітної піни/газу (бульбашки) при застосуванні ЕЗХ без додавання емульсії симетикону

Середній рівень глюкози крові у 79 (100%) хворих до навантаження дисахаридами складав $3,82 \pm 0,8$ ммоль/л. У 30 хворих (37,98%) на другу добу від початку лікування спостерігалось відновлення кишкового всмоктування та мембранного травлення, що проявлялось через 10 хвилин після навантаження

глюкозою та лактозою підвищенням рівня глюкози в крові до $5,35 \pm 0,4$ ммоль/л, а через дві години глікемічна крива поверталась до вихідного рівня – $3,9 \pm 0,5$ ммоль/л.

У 40 хворих (50,63%) на другу добу від початку лікування спостерігалось порушення мембранного травлення, а саме було зареєстровано підвищення рівня глюкози крові через 10 хвилин після її ентерального введення до $5,4 \pm 0,4$ ммоль/л, що свідчило про відновлення кишкового всмоктування, однак після навантаження лактозою у аналогічні терміни рівень глюкози крові підвищився до $4,2 \pm 0,4$ ммоль/л та повернувся до вихідних показників протягом двох годин.

Глікемічна крива у 9 (11,4%) пацієнтів після навантаження лактозою та глюкозою при порушенні як кишкового всмоктування, так і мембранного травлення являла собою ізолінію, достовірної різниці між показниками глюкози крові після навантаження глюкозою та лактозою зареєстровано не було ($3,9 \pm 0,4$ ммоль/л та $3,8 \pm 0,5$ ммоль/л відповідно ($p > 0,05$)).

При аналізі термінів відновлення процесів кишкового всмоктування та мембранного травлення в залежності від тривалості лікування були отримані наступні результати (табл. 9.3.1.).

Таблиця 9.3.1.

Аналіз термінів відновлення кишкового всмоктування та мембранного травлення в залежності від тривалості лікування

Тривалість лікування пацієнта в стаціонарі	Кількість пацієнтів			
	Відновлення процесів кишкового всмоктування		Відновлення процесів мембранного травлення	
	Абс.число	%	Абс.число	%
24 год	-	-	-	-
48 год	43	54,4	8	10,1
72 год	30	37,9	50	63,3
96 год	6	7,6	21	26,6
Всього	79	100	79	100

Як видно з таблиці, у переважної більшості пацієнтів відновлення кишкової абсорбції зареєстровано через $52,8 \pm 7,2$ год. від початку лікування, а відновлення мембранного травлення – через $98,4 \pm 12$ год. На наш погляд саме парез кишечника на тлі ГП є однією з головних причин більш пізнього відновлення мембранного травлення, а застосування ЕЗХ раніше зазначених термінів може привести до виникнення осмотичної діареї.

Слід зазначити, що згідно літературних даних у випадку порушення толерантності до вуглеводів та вираженого парезу кишечника при застосуванні зазначеної проби з навантаженням глюкозою та тесту діагностики дефіциту лактази у 8% випадків можливо виникнення діагностичних помилок, що спричиняє розвиток ускладнень з боку травного тракту при застосуванні ЕЗХ у 15% хворих [40]. Тому у 42 (53,2%) пацієнтів крім застосування описаної вище методики початок кишкового всмоктування визначали, шляхом використання 3% розчину калію йодиду.

Особливістю способу є визначення термінів відновлення кишкового всмоктування шляхом реєстрації екскреції зі слиною калію йодиду через 10 хвилин після його ентерального зондового введення (20 мл 3% розчину). Прозорий секрет, взятий до пробірки, у випадку відновлення кишкового всмоктування змінює своє забарвлення на синє при додаванні до нього індикатора - крохмалю (2 мл 10% розчину). Це є показанням до призначення ентерального зондового харчування. Чутливість методики склала 87,36%, специфічність – 81,5% [41].

Також був проведений аналіз та порівняння лабораторних показників відновлення кишкового всмоктування та мембранного травлення у хворих основної групи та групи порівняння (таблиця 9.3.2).

Згідно результатів проведеного аналізу було отримано достовірну різницю між показниками осмолярності плазми, рівня альбуміну, холестерину, С-реактивного білка сироватки крові, питомою вагою сечі та рН калу у пацієнтів основної групи та групи порівняння ($p < 0,001$). При цьому

рівні Na^+ , K^+ та загального білка сироватки крові відповідали нормі та достовірно не відрізнялись ($p>0,05$).

Таблиця 9.3.2

Порівняння лабораторних показників відновлення кишкового всмоктування та мембранного травлення в досліджуваних групах

Лабораторні показники	Група порівняння	Основна група	p
Загальний білок сироватки крові, г/л	$71,9 \pm 0,4$	$74,9 \pm 0,3$	0,09
Альбумін сироватки крові, %	$48,9 \pm 0,2$	$56,9 \pm 0,1$	$<0,001$
Холестерин сироватки крові, ммоль/л	$3,2 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,3$	0,002
Na^+ сироватки крові, ммоль/л	$141 \pm 0,4$	$147 \pm 0,3$	$<0,001$
K^+ сироватки крові, ммоль/л	$4,4 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,2$	0,71
С-реактивний білок, мг/л	$6,1 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$	$<0,001$
Осмолярність плазми, мосмоль/л	$326 \pm 3,1$	$306 \pm 2,1$	$<0,001$
Питома вага сечі	$1,029 \pm 0,004$	$1,023 \pm 0,004$	$<0,001$
pH калу	$5,1 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,1$	$<0,001$

Основними клінічними симптомами, які оцінювали в ранньому періоді з метою виявлення порушень травлення на фоні застосування ЕЗХ були: болючість при пальпації в проекції тонкої та товстої кишок, урчання в животі,

диспепсичний синдром, діарея. Так, в основній групі в перші дві доби від початку лікування зазначені ускладнення виникли у 20 (50%) пацієнтів, в групі порівняння у 32 (82,1%) хворих; 3 – 4 доба від початку лікування – у 8 (20%) хворих основної групи та у 22 (56,4%) пацієнтів групи порівняння; 7 доба від початку лікування – у 3 (7,5%) пацієнтів основної групи та у 12 (30,8%) хворих групи порівняння. Таким чином, використання емульсії симетикону на фоні застосування ЕЗХ дозволило зменшити больовий синдром, явища диспепсії та діареї тобто нормалізувати функцію кишечника, а тим самим достовірно покращити результати лікування даної категорії хворих в перші дві доби від початку лікування на 32,1 % ($p=0,001$), на 3 – 4 добу – на 36,4% ($p=0,0004$) та 7 добу – на 23,3% ($p=0,004$). Також зниження больового синдрому у пацієнтів основної групи дозволило скоротити вживання анальгетиків (наркотичних та ненаркотичних) в середньому вдвічі.

Отже згідно літературних даних, раннє ЕЗХ допомагає стабілізувати цілісність слизової оболонки кишечника, зменшує кількість ускладнень та знижує рівень летальності при ГП. Однак терміни початку ЕЗХ залишається суперечливим. Нами було доведено, що одним із критеріїв для призначення ЕЗХ у пацієнтів на ГП є відновлення всмоктувальної функції кишкової стінки. В умовах парезу кишечника, який супроводжує ГП, особливо після оперативних втручань на ПЗ важливим є реєстрація строків відновлення кишкового всмоктування за допомогою скринінгових методів діагностики. В нашій клініці був розроблений спосіб визначення відновлення кишкового всмоктування шляхом реєстрації екскреції зі слиною калію йодиду через 10 хвилин після його ентерального зондового введення (20 мл 3% розчину). Чутливість запропонованого способу склала 87,36%, специфічність – 81,5%.

Встановлено, що відновлення кишкового всмоктування (на піку загострення запального процесу ПЗ або у ранньому післяопераційному періоді) відбувається через $52,8 \pm 7,2$ год., а мембранного травлення через $98,4 \pm 12$ год від початку лікування, тобто ЕЗХ потрібно починати не раніше, ніж через 48 год.

З метою зниження частоти виникнення ускладнень при застосуванні ЕЗХ у протоколі лікування пацієнтів на ГП запропоновано спосіб їх профілактики шляхом введення в зонд для харчування емульсії симетикону (епсумізан L) в дозі 2 мл (80 мг) 3-5 разів на добу. Використання антифлатулентів дозволило зменшити частоту розвитку кишкових ускладнень в перші дві доби від початку лікування на 32,1 % ($p=0,001$), на 3 – 4 добу – на 36,4% ($p=0,0004$) та 7 добу – на 23,3% ($p=0,004$).

З метою зменшення гіперферментемії та створення фізіологічного покою ПЗ за принципом негативного «зворотного зв'язку» проводять замісну терапію. З цією метою призначаються як таблетовані (Мезим форте 20000), так і мікротаблетовані (Мезим капсули 25 тис.) ферментні препарати, які приймаються 3-5 разів на день. Остання форма випуску лікарських засобів може бути використана у складі ЕЗХ. Для цього вміст капсули розчиняють у суміші для ЕЗХ, яку вводять крапельно у зонд. Дози ферментних препаратів визначаються індивідуально та залежать від тяжкості перебігу ГП, характеру харчування пацієнта. Однак, мінімальна ліполітична активність препарату, яка необхідна для ліквідації стеатореї, складає 30000 МО. Для більшості хворих достатньо 20000-40000 ЕД ліпази на прийом. При особливо важких формах хвороби з вираженою стеатореєю добова доза препарату може бути збільшена до 15000 – 20000 одиниць ліпази на кг маси тіла. У наступному, враховуючи, що у хворих на важкий перебіг гострого панкреатиту як правило захворювання переходить у хронічну форму, з метою профілактики та лікування екзокринної недостатності підшлункової залози, попередження розвитку вторинної інкреторної недостатності прийом ферментних препаратів повинен бути обов'язково продовжений. При цьому, бажаним є досягнення повного усунення стеатореї. Досить ефективним є застосування ступінчастої ферментозамісної терапії за принципом «step down» шляхом зниження дози препарату від максимальної до підтримуючої. Приблизна схема: Мезим форте 20000 (Мезим капсули 25000) по 2 табл. (капс.) 3-4 р/добу → Мезим форте

20000 (Мезим капсули 25000) 1 табл. (капс.) 3-4 р/добу → Мезим форте 10000 (Мезим капсули 10000) 1 табл. (капс.) 3-4 р/добу.

9.4. Удосконалення корекції внутрішньочеревного тиску у пацієнтів з гострим панкреатитом.

Підвищення ВЧТ залишається актуальною проблемою, що зустрічається при ГП, особливо при тяжкому перебігу захворювання. Так, згідно літературних даних, при ГП та інших захворюваннях органів черевної порожнини спостерігається підвищення ВЧТ у 83,6% пацієнтів, що веде до розвитку АКС в 16,8% випадків [42]. В свою чергу, АКС супроводжується розвитком тяжкої дисфункції систем організму та спричинює летальність в 45,2-95% випадків [43].

В основі патогенезу підвищення ВЧТ при ГП лежить збільшення об'єму черевного вмісту внаслідок парезу або патологічного вмісту в черевній порожнині, набряку кишечника та клітковини бриж [44]. В свою чергу застосування оперативного лікування у даної категорії пацієнтів посилює явища парезу кишечника в ранньому післяопераційному періоді, що веде ще до більшого збільшення ВЧТ [45].

Слід зазначити, що існує велика кількість методик корекції ВЧТ, переважна більшість з яких є інвазивними та потребують загального знеболення, а отже обмежені для використання у хворих, яким проводиться тільки консервативна терапія у хірургічному стаціонарі [46]. Також відсутній чітко сформульований алгоритм дій по запобіганню розвитку АКС, який би вирішував питання комплексної корекції черевного тиску в залежності від причини підвищення ВЧТ (зовнішня, внутрішня), характеру дихання пацієнта (механічна вентиляція, спонтанне дихання) тощо [47].

Метою дослідження було покращання результатів лікування пацієнтів з ГП шляхом корекції внутрішньочеревної гіпертензії.

Нами було проаналізовано результати обстеження та лікування 35 пацієнтів з ГП, що були госпіталізовані в клініку кафедри хірургії №2

Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця в період з 2012 по 2020 роки та у яких відмічалось підвищеним ВЧТ. Чоловіків було 62,6%, жінок – 37,4%. Для порівняння отриманих результатів в залежності від обраної діагностичної та лікувальної тактики хворі були розподілені на дві групи: порівняння та основну. До групи порівняння (45,5% пацієнтів) увійшли пацієнти, яким застосовували традиційні підходи у діагностиці та лікуванні згідно існуючим лікувальним протоколам. До основної групи (54,5% пацієнтів) включено хворих, у лікуванні яких додатково застосовували запропонований нами етапний підхід у лікуванні ВЧГ. Вік хворих коливався від 21 до 85 років, середній вік склав $46,25 \pm 1,12$ роки. Пацієнти двох груп вірогідно не відрізнялись за віком та нозологічними формами гострої хірургічної патології. Середній вік основної групи та групи порівняння склав $46,18 \pm 1,59$ та $46,33 \pm 1,57$ років відповідно ($p > 0,05$).

Прооперовано було 74,3% хворих. Серед хворих основної групи оперованих було 75,5% та групи порівняння – 72,9%, пацієнти обох груп вірогідно не відрізнялись за характером оперативних втручань ($p > 0,05$).

Для визначення ВЧТ використовували метод моніторинг ТСМ, під час виконання лапароскопічних втручань тиск вимірювали прямим методом за допомогою манометра інсуфлятора.

Профілактику та лікування ВЧГ в основній групі розділяли на 3 етапи. Так для нормалізації ВЧТ *на першому етапі* застосовували: 1) декомпресію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, 2) призначення медикаментозної терапії з приводу метеоризму кишечника, 3) евакуацію патологічного вмісту зі шлунка. У прооперованих хворих слідкували за їх адекватним знеболенням та седацією, також уникали застосування в ранньому післяопераційному періоді стискаючих бандажів і корсетів. Якщо пацієнт знаходився на ШВЛ, нормалізацію ВЧТ проводили за допомогою корекції установок апарату штучної вентиляції легень: зменшували об'єм вдиху та збільшували частоту дихання на апараті (піковий тиск вдиху повинен бути менше 30 см вод. ст.). *Другий етап* включав оптимізацію систематичної і

регіонарної перфузії у бік зменшення водного балансу (нульовий або негативний) за рахунок використання гіпертонічних та колоїдних розчинів. При тривалому парезі кишечника виконували стимуляцію перистальтики за допомогою очисних та сифонних клізм. Рідинні утворення черевної порожнини ліквідували за допомогою пункційного їх дренивання під ультразвуковим контролем. Живлення частини хворих здійснювали як парентеральним, так і шляхом ЕЗХ. На *третьому етапі* лікування використовували пролонговану епідуральну анестезію (ЕДА), повну відмову від ЕЗХ. Якщо ВЧТ внаслідок використання даних заходів не ставав меншим за 20 мм рт.ст., застосовували оперативне лікування (декомпресійна лапаростомія) або використовували лапароліфтингові системи.

При аналізі результатів у пацієнтів основної групи під впливом лікування показник ВЧТ був вірогідно нижчим ніж при госпіталізації вже через 24 години терапії ($16,59 \pm 0,74$ та $15,29 \pm 0,77$ мм рт. ст., $p < 0,05$, відповідно) і продовжував знижуватися, повертаючись до нормативних значень в середньому по групі на шостий день терапії ($11,82 \pm 0,71$ мм рт. ст.). У пацієнтів групи порівняння, навпроти, показник ВЧТ вірогідно підвищувався в першу ($16,38 \pm 0,66$ та $17,26 \pm 0,71$ мм рт. ст., $p < 0,05$, відповідно) та другу добу ($16,38 \pm 0,66$ та $17,25 \pm 0,77$ мм рт. ст., $p < 0,05$, відповідно), а вірогідне зниження показника ВЧТ зареєстровано тільки на 10 добу терапії ($16,38 \pm 0,66$ та $13,41 \pm 0,95$ мм рт. ст., $p < 0,05$, відповідно). Однак у 7 хворих (20%) ознаки ВЧГ не тільки не стихали протягом першого тижня, а навіть мали тенденцію по повільного зростання, ВЧТ перевищував 21 мм рт. ст., що у подальшому послужило причиною до здійснення у двох пацієнтів групи порівняння декомпресійної лапаростомії, а у шести хворих (17,1%) – оперативного лікування.

Ускладнення виникли у 12 хворих на ГП з тяжким перебігом (34,3%), частота виникнення побічних ефектів в групі порівняння була вірогідно вищою (52,9 та 16,7 % відповідно, $\chi^2 = 4,9$, $p = 0,03$). В основній групі розвиток даних ускладнень зареєстрований у трьох (16,7%) хворих (один (5,6%) пацієнт

з летальним результатом), в групі порівняння у 9 (52,9%) хворих, з них - 6 (35,3%) пацієнтів (три оперованих і три неоперованих) з летальним результатом, тобто було зменшено загальну летальність з 35,3% до 5,6% ($\chi^2 = 4,7$, $p = 0,03$).

Таким чином ВЧГ є важливим чинником патогенезу ГП, яка суттєво впливає на прогноз захворювання. Слід зазначити, що визначення ВЧТ шляхом пролонгованого моніторингу ТСМ дозволяє вчасно обрати та розпочати потрібну лікувальну тактику, спрямовану на боротьбу з ВЧГ та уникнути розвитку АКС. Цілком зрозуміло, що стадійність надання допомоги хворим в синдромі ВЧГ є умовною. Так, при ГП боротьба з парезом кишечника вже на ранніх стадіях захворювання включає, крім медикаментозної корекції, декомпресії шлунково-кишкового тракту та очисних клізм, і ЕДА [48]. Однак застосування етапного підходу у профілактиці та лікуванні внутрішньочеревної гіпертензії одразу після госпіталізації хворого дозволяє обмежитись заходами першого рівня в 67,6% випадків, другого – в 22,5% та уникнути виконання декомпресійної лапаростомії. Загальновідомо, що ефективність ЕЗХ залежить від строків відновлення моторної функції кишечника та кишкового всмоктування [49]. Навіть після нормалізації вказаних функцій збільшення об'єму та концентрації суміші для ЕЗХ може спричинювати збільшення кишкової дисфагії і, як наслідок, прогресування ВЧГ. Тому на 2-му етапі слід зменшити об'єм суміші, уникати застосування концентрованих розчинів.

9.5. Вибір хірургічного доступу і обсяг операції при гострому деструктивному панкреатиті.

Наступним важливим питанням в хірургії ГП є вибір хірургічного доступу і обсягу втручання. Причому обидва ці питання пов'язані між собою і визначаються тим чи іншим показанням до операції, терміном виконання оперативного втручання, поширеністю ураження ПЗ і заочеревинної клітковини, а також точністю доопераційної діагностики. Залежно від виду

операцій, що виконуються на ПЗ при панкреонекрозі, розрізняють резекції (видалення частини некротизованої залози) та органозберігаючі (абдомінізація ПЗ, некр- і секвестрэктомія) втручання. В історичному аспекті існував період, коли при діагнозі панкреонекроз в гострій фазі захворювання виконувалася панкреатектомія, і це втручання вважалось радикальним [50]. В більш пізні терміни багато хірургів також вважали, що при відсутності ефекту від проведеної інтенсивної консервативної терапії при ГП операцією вибору може бути резекція ПЗ або тотальна панкреатектомія. Однак операція була вкрай важка і пацієнти гинули від інтраопераційних ускладнень внаслідок технічних труднощів мобілізації ПЗ, або в наслідок виникнення ранніх післяопераційних ускладнень. За даними зарубіжних авторів, летальність становила понад 80% [51]. У зв'язку з цим, використання резекційних методів лікування при інфікованому панкреонекрозі в даний час не рекомендується.

Вибір **хірургічного доступу** залежить від локалізації, поширеності ураження ПЗ та різних відділів заочеревинної клітковини. На сучасному етапі виділяють наступні види хірургічних доступів:

- серединна лапаротомія;
- двохпідреберний доступ;
- люмботомія;
- мініінвазивні ехо- чи рентгенконтрольовані доступи;
- доступи при лапароскопічних та ендоскопічних втручаннях;
- комбінація доступів.

Застосування *двохпідреберного доступу* показане при поширеному панкреонекрозі (припускають розповсюджену секвестрацію і, відповідно, багатоетапні втручання в заочеревинному просторі), коли потрібна широка мобілізація, декомпресія і некр-, секвестрэктомія перипанкреатичної та обох параободових ділянок.

Люмботомія надає доступ до певного відділу заочеревинного простору (до головки – справа або хвоста ПЗ – зліва), паранефральної клітковини, частково до зони навколоободового простору відповідної локалізації. До переваг цього доступу відносять відсутність контакту зони операції та вільної черевної порожнини.

Серединна лапаротомія застосовується у випадку відсутності повної інформації про стан ПЗ та інших відділів заочеревинного простору. В цих випадках основна увага направлена на оцінку поширеності і характеру ураження ПЗ, усіх відділів заочеревинної клітковини, органів черевної порожнини. Абсолютною ознакою ГП є наявність на парієтальній і вісцеральній очеревині, поверхні великого і малого сальника плям стеатонекрозу жовтого або білястого кольору. Оцінюючи характер випоту, його локалізацією та кількістю роблять висновок про поширеність перитоніту. У випадку відсутності гнійно-септичних ускладнень - серозний, жовтуватий і прозорий ексудат характерний переважно для жирового панкреонекрозу, тоді як насичений геморагічного характеру випіт у черевній порожнині свідчить про геморагічний або змішаний панкреонекроз.

Оптимальним доступом в порожнину сальникової сумки є розтин шлунково-ободової зв'язки до рівня нижнього полюса селезінки по великій кривині шлунка. В свою чергу застосування доступу в сальникову сумку через брижу поперечно-ободової кишки не доцільне, оскільки може привести до розгерметизації заочеревинного простору, що в свою чергу небезпечно розвитком гнійного перитоніту і пошкодженням судин мезоколон.

Для огляду перипанкреатичної зони виконують розтин очеревини по нижньому і верхньому контуру ПЗ в області тіла і частково хвоста з мобілізацією її по задній поверхні (рис.9.5.1). Оптимальним є мобілізація ПЗ в цих ділянках по верхньому і нижньому контуру - так звана операція «**абдомінізація ПЗ**» [52]. В основі даного оперативного втручання лежить «переміщення» ПЗ із заочеревинного простору в черевну порожнину,

зменшення тиску в перипанкреатичній клітковині, адекватна евакуація панкреатогенного і/або інфікованого токсичного ексудату.

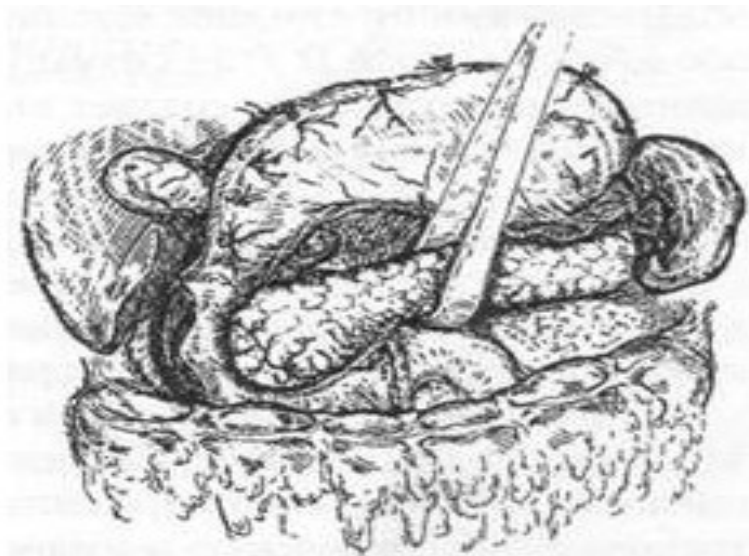


Рис. 9.5.1. Абдомінізація підшлункової залози в області тіла і хвоста (мобілізована підшлункова залоза узята на тримач)

Некректомія (видалення некротизованих тканин з органу в межах зон з певним кровопостачанням) або *секвестректомія* (видалення вільно лежачих некротичних тканин, без травмування вцілілої паренхіми) - в технічному плані більш складні маніпуляції через відсутність чітких анатомічних орієнтирів, високого ризику пошкодження великих судин або суміжних органів [53]. Найбільш частою причиною арозивних кровотеч є ураження (некроз і/або травма) селезінкових артерій і вен, верхньо-брижової вени в місці її злиття з селезінковою, коротких вен шлунка, судин брижі поперечно-ободової кишки. Кровотечу з судин великого діаметру зупиняють прошиванням та лігуванням. У випадку дифузної кровоточі з тканин в інфільтрованих і некротичних зонах доцільне застосування тугої марлевої тампонади.

Після видалення некротичних тканин рекомендовано виконання декомпресії жовчовивідних шляхів (холецистостомія або зовнішнє дренивання холедоха), лаваж та дренивання ложа ПЗ, заочеревинної клітковини та черевної порожнини. Зони дренивання заочеревинного простору при деструктивному панкреатиті зображено на рис. 9.5.2.

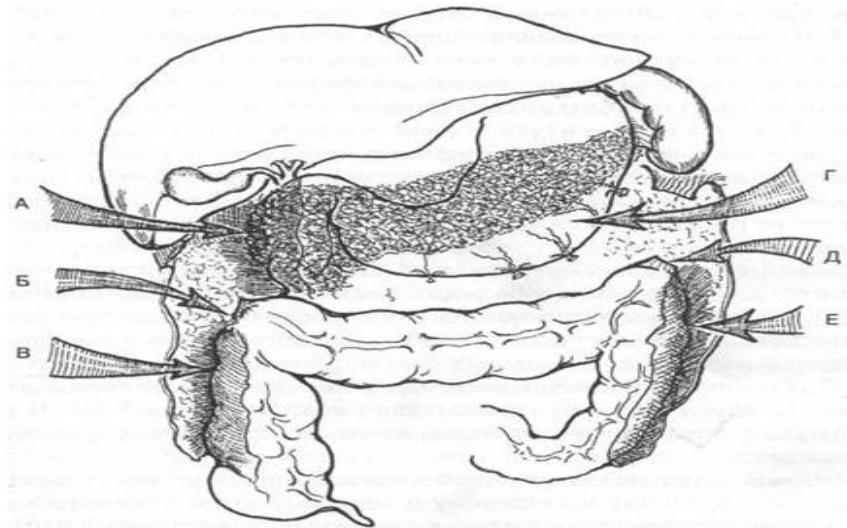


Рис. 11.5.2. Зони дренивання заочеревинного простору при деструктивному панкреатиті: позаду головки підшлункової залози (А); область печінкового вигину ободової кишки (Б); права параободова ділянка (В); область хвоста підшлункової залози (Г); область селезінкового вигину ободової кишки (Д); ліва параободова ділянка (Е).

При виборі об'єму хірургічного втручання важливо пам'ятати, що інтраопераційно важко об'єктивно оцінити глибину, поширеність панкреонекрозу і достовірно розмежувати некротичну і життєздатну тканини в ПЗ і різних відділах заочеревинної клітковини. Згідно літературних даних, демаркаційна лінія стає явною лише через 2-3 тижня захворювання, а необгрунтоване розширення показань до резекції ПЗ неминуче приводить до розвитку цукрового діабету та екзокринної недостатності [54]. Ці обставини визначають труднощі вибору адекватного об'єму операції на ПЗ при різних формах панкреонекрозу.

В теперішній час загальновизнаними втручаннями при панкреонекрозі вважають дрениуючі операції. Основна мета дрениуючих операцій, як в фазі ферментної токсемії, так і у фазі гнійно-септичних ускладнень - створити адекватні шляхи відтоку токсичного ексудату від ПЗ, гною з сальникової сумки і заочеревинної клітковини. Якщо операція робиться в ранні терміни, коли ще немає некротичних тканин, що вільно лежать та підлягають

видаленню, то дренивання направлено на видалення токсичного і інфікованого ексудату, створення шляхів відходження потенційних секвестрів. Якщо операція виконується в фазу гнійно-септичних ускладнень, то обов'язковим компонентом дренируючих операцій є *секвестректомія*. При цьому важливим є органозберігаючий підхід, спрямований на безпечне видалення тільки секвестрів, що вільно лежать, що в свою чергу веде до зниження інтраопераційної крововтрати. Секвестректомія в межах загиблих тканин виконується за допомогою обережного дозованого поділу тканин. При цьому навіть якщо під час операції виявляються некротичні вогнища, що не відторглися їх не слід прибирати щоб уникнути отримання інтраопераційної кровотечі.

За сучасними уявленнями, виділяють три основні методи дренируючих операцій при інфікованому панкреонекроз: «закритий», «напіввідкритий», «відкритий» [55].

«Закритий» метод дренируючих операцій передбачає активне дренивання черевної порожнини і заочеревинної клітковини наскрізними або багатоканальними трубчастими дренажами для введення антисептичних розчинів фракційно або крапельно в осередок панкреатичної деструкції з постійної аспірацією в умовах анатомічної цілісності порожнини сальникової сумки і черевної порожнини (рис.9.5.3) [56].

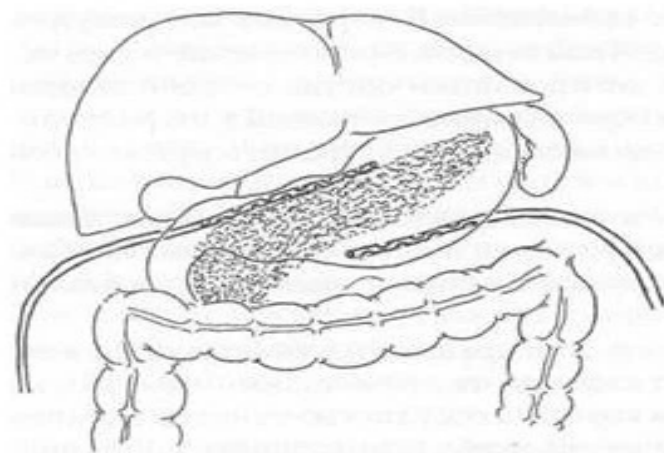


Рис. 9.5.3. «Закритий» метод дренивання при панкреонекрозі: встановлені трубчасті дренажі у перипанкреатичній зоні.

До «закритого» методу дренування відноситься малоінвазивне дренування черевної порожнини і сальникової сумки під ультразвуковим контролем, різні варіанти лапароскопічної оментобурсоскопії, лапароскопічної санації порожнини сальникової сумки і різних відділів заочеревинної клітковини та черевної порожнини. «Закритий» метод дренуючих операцій може застосовуватися у будь-які терміни від початку захворювання. В фазу ферментної токсемії показанням до даного втручання є поширений панкреатогенний перитоніт. Показом до лапароскопічної санації і дренування черевної порожнини служить асептичний характер ексудату і некрозу підшлункової залози. «Закритий» метод дренуючих операцій показаний і в фазу гнійно-септичних ускладнень при обмежених формах панкреонекрозу, що супроводжуються формуванням в заочеревинному просторі або черевній порожнини об'ємних рідинних утворень, які не передбачають розповсюдження, або при завершенні секвестрації вогнищ панкреатичної деструкції [57].

«Напіввідкриті» методи дренування мають більш тривалу історію в хірургії ГП, за що в зарубіжній літературі отримали визначення - «традиційні». Принцип цих методів полягає у виконанні некрсеквестрэктомії з подальшим дренуванням, що включає комбінації трубчастих дренажів в поєднанні з гумово-марлевими тампонами [58] (рис.9.5.4).

У цих умовах лапаротомну рану зашивають пошарово, а конструкцію дренажів виводять через широкі контрапертури. Існує досить багато варіантів «напіввідкритого» дренування. Найбільш розповсюдженим є наскрізне проточно-промивне дренування. Воно може бути реалізовано шляхом встановлення безперервних дренажів в сальниковій сумці, які виведені в нижніх бічних точках заочеревинного простору з обох сторін.

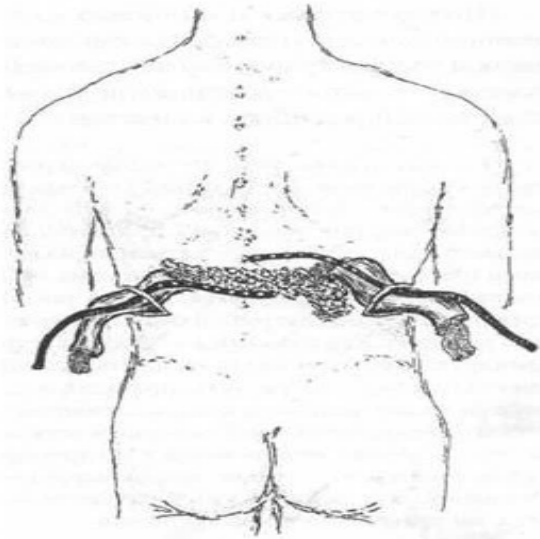


Рис. 9.5.4. «Напіввідкритий» метод дренивання при панкреонекрозі: трубчасті та рукавично-марлеві дренажі встановлені над і позаду підшлункової залози.

Місце «відкритого» методу дренивання, що полягає у застосуванні широкого зовнішнього співустя порожнини, що утворилася в сальниковій сумці після некрсеквестрэктомії, шляхом тампонади і дренивання вологими марлевими тампонами, в даний час переглядається (рис.9.5.5).

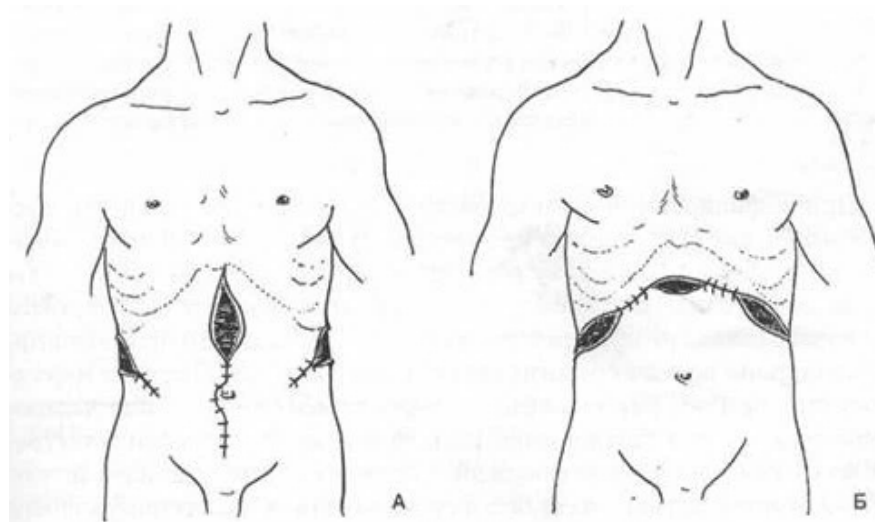


Рис. 9.5.5. «Відкрите» дренивання черевної порожнини та заочеревинного простору: серединна лапаротомія доповнена люмботомією (А); при бісубкостальній лапаротомії (Б).

«Відкриті» дренуючі хірургічні втручання включають два основні варіанти тактичних та технічних рішень: 1) панкреатооментобурсостомію + люмботомію; 2) лапаростомію.

Панкреатооментобурсостому утворюють шляхом фіксації (або без неї) елементів розсіченої шлунково-ободової зв'язки до парієтальної очеревини по периметру верхньої третини лапаротомної рани. Некр- та секвестректомію виконують програмовано під інтубаційним або внутрішньовенним наркозом кожні 48-72 години. Тривалість інтервалу між санаційними втручаннями і їх кратність визначається відповідно до активності гнійно-запального процесу у зоні запалення та станом хворого [59].

Застосування «відкритого» дренивання доцільно при поширеному необмеженому інфікованому панкреонекрозі, коли одномоментна некрсеквестректомія неможлива. В цьому випадку введення тампонів переслідує інші цілі, ніж забезпечення обов'язкового активного дренивання, як при «напіввідкритому» або «закритому» методі. Тампонування сальникової сумки і заочеревинної клітковини проводиться з метою створення оптимальних умов для менш травматичного і адекватного формування дренажного каналу, а також створення адекватного доступу в зону некротичного процесу при наступних етапних некрсеквестректоміях в програмованому режимі з інтервалом 48-72 годин в залежності від інтраопераційних даних і стану хворого [60]. Методу «відкритого» дренивання може бути віддано перевагу відразу ж під час першої операції, особливо якщо вона виконується в фазу гнійно-септичних ускладнень, а показанням до неї є поширене гнійно-некротичне ураження заочеревинної клітковини [61].

Одним з варіантів «відкритих» дренуючих операцій є метод *«відкритого живота»* («open abdomen»). При застосуванні цього методу після виконання широкої лапаротомії і абдомінізації підшлункової залози, в раньове ложе встановлюють марлеві тампони без використання на першому етапі дренажних трубок, закриття операційної рани виконують провізорними швами на шкірі а повторні етапні релапаротомії застосовують кожні 2-3 дні з

видаленням секвестрів і гною, що утворилися [62]. За літературними даними, даний метод значно зменшує кількість ускладнень в порівнянні з «закритими» і «напіввідкритими» методами оперативного лікування деструктивного панкреатиту і дає можливість застосовувати нову технологію в лікуванні абдомінального сепсису - вакуум-терапію [63].

Однак найчастіше широкий дренажний канал створюють при повторних операціях, коли вже почалося відходження секвестрів. У той же час, необгрунтовано раннє застосування методу «відкритого» дренивання загрожує небезпекою інфікування вогнищ некрозу, особливо в ситуаціях з обмеженим ураженням ПЗ. Слід зазначити, що ізолюване «відкрите» дренивання не може бути визнано адекватним, бо не дає змогу вчасно і постійно видаляти скупчення гною в нижніх точках сальникової сумки і заочеревинної клітковини. Це вимагає доповнювати панкреатооментобурсостому наскрізним проточним дрениванням. При цьому ми можемо отримати іншу незручність - відсутність герметичності сальникової сумки і заочеревинної клітковини.

Слід зазначити, що зазначені вище варіанти дренируючих операцій не є конкуруючими, оскільки вони мають певні показання і покликані забезпечити найбільш адекватні умови для дренивання заочеревинної клітковини відповідно до важкості і поширеності панкреонекрозу. Це підтверджують рівноцінні цифри показника летальності при застосуванні як «закритих» (23%), так і «відкритих / напіввідкритих» (21%) методів дренируючих операцій при інфікованому панкреонекрозі [64].

В даний час переважають «закриті» методи дренивання в зв'язку з прагненням більшості хірургів до виконання малоінвазивних операцій в більш пізні терміни від початку захворювання [65]. Незважаючи на те, що показання до операції в цілому вже визначені і в більшості випадків досягнуто консенсусу, показання до того чи іншого способу втручання вимагають зваженого підходу. У більшості робіт для цього пропонується використовувати клініко-лабораторні та інструментальні ознаки гнійника, що

не дренується, ознаки сепсису, або ознаки ПОН. На підставі комбінації цих ознак розроблено безліч прогностичних шкал, що дозволяють своєчасно виставляти показання до виконання першої операції при панкреонекрозі. До найбільш інформативних ознак, що дозволяють оцінити перебіг патологічного процесу та встановити показання до першої операції відносять дані лабораторних обстежень (кількість лейкоцитів крові, паличкоядерний зсув вліво в формулі крові, число лімфоцитів крові, лейкоцитарний індекс інтоксикації за Кальф-Каліф, фосфатази активність нейтрофілів, рівень амілази крові і концентрація білірубину крові, швидкість діурезу), дані фізикального обстеження (частота пульсу, рівень артеріального тиску і центрального венозного тиску, стан шкірного покриву, наявність ожиріння), анамнезу (вживання алкоголю), УЗД і ефективності консервативної терапії. Деякі автори запропонували алгоритм діагностики і лікування панкреонекрозу, заснований на показниках інтегральних систем - шкал, прокальцитонінового тесту і комп'ютерно-томографічного індексу E. Balthazar. Так у випадках індексу Balthazar 4-6 балів і концентрації прокальцитоніну менше 2 нг/мл доцільно виконання пункційного дренування. При значеннях індексу Balthazar від 7 до 10 балів і прокальцитоніну менше 2 нг/мл показано пункційне або лапароскопічне втручання. Якщо концентрація прокальцитоніну більше 2 нг/мл, а індекс Balthazar більше 7 балів, слід проводити відкрите оперативне втручання. Інші автори додатково враховують шкалу APACHE II. Оцінка стану хворого за шкалою APACHE II > 9 балів, підвищення індексу Balthazar > 7 балів (30-50% некрозу підшлункової залози) і підвищення концентрації прокальцитоніну в сироватці крові більше 2,0 нг/мл свідчать про наявність інфікованого панкреонекрозу, коли вибір хірургічного лікування повинен бути зроблений на користь «відкритих» і «напіввідкритих» операцій. Показники шкали APACHE II < 9 балів, індексу Balthazar < 7 балів і концентрація прокальцитоніну < 2 нг/мл вказують на наявність стерильного панкреонекрозу [66]. В цьому випадку показана інтенсивна терапія, при

неефективності якої показано оперативне лікування пункційним або ендоскопічним методами. Вибір методу дренування пов'язаний з вибором хірургічного доступу до ПЗ і заочеревинної клітковини.

Тривалий час в літературі панувала думка про те, що незалежно від форми ГП, термінів від початку захворювання, і якості доопераційної топічної діагностики ускладнень, найкращою є верхня середина лапаротомія. І лише після ревізії черевної порожнини, позапечінкових жовчних шляхів, чепцевої сумки, ПЗ і заочеревинного клітинного простору можуть бути виконані розрізи в поперекових або клубових ділянках залежно від конкретної ситуації [67]. Однак при сформованих правобічних або лівобічних гнійниках (фаза гнійно-септичних ускладнень) застосування лапаротомії загрожує поширенням інфекції по черевній порожнині з розвитком бактеріально-токсичного шоку і летальним результатом. Саме тому стало з'являтися все більше і більше прихильників локальних, заочеревинних доступів (люмботомія, доступ по Пирогову). Застосування локальних доступів дозволило знизити летальність з 40 до 24% [68]. Разом з тим, їх не можна визнати бездоганними абсолютно у всіх випадках. По-перше, повне уявлення про локалізацію вогнищ некрозу і поширення гнійного процесу можна отримати тільки після ретельної ревізії черевної порожнини і чепцевої сумки з широкого лапаротомного розрізу. По-друге, прагнення до «щадного» обсягу операції часто загрожує неадекватним видаленням некротичних тканин і неефективним дренуванням гнійних вогнищ. Виконати наскрізне дренування чепцевої сумки і заочеревинної клітковини при тотальному ураженні неможливо з локальних позаочеревинних доступів. По-третє, заочеревинний доступ не дозволяє видалити ексудат з черевної порожнини в фазі гнійно-септичних ускладнень, а значить інтоксикація буде прогресувати. По-четверте, локальні доступи ефективні тільки при лівосторонньому і центральному розташуванні заочеревинних некротів [69]. При правосторонньому розташуванні, а також при відсутності чітких даних до операції про поширеність паранекрозу доцільно виконання

лапаротомії. Саме тому доступ до ПЗ повинен визначатися, насамперед, терміном виконання втручання. В сучасній літературі відзначено, що при поширених формах, а також при відсутності чітких даних про поширеність панкреонекрозу доцільно виконання серединної лапаротомії з подальшим формуванням заочеревинних стом (бурсооментостоми, люмбостоми) для повторних санацій [70]. Питання про застосування лапаротомії при відмежованих формах панкреонекрозу є дискусійним.

9.6. Застосування ендоскопічних методик у лікуванні хворих з гострим панкреатитом.

Показанням до проведення оперативного втручання в обсязі ЕРХПГ і ЕПСТ в ранньому періоді є ГП біліарної етіології [71]. Причому одні автори [72] є прихильниками максимально ранньої операції при будь-яких ознаках біліарної гіпертензії, а за повідомленнями інших - ЕПСТ в ранній фазі ГП слід виконувати при наявності конкременту в ділянці великого дуоденального сосочка [73]. На даний час в Україні згідно “Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах”, під ред М.П. Комаров та співавторів (Київ: «Державний експертний центр МОЗ України», 2016 р.) прийняті наступні положення:

- ЕРХПГ не показане при прогнозуванні легкого перебігу гострого біліарного панкреатиту неускладненого холангітом;
- ЕРХПГ не показане при прогнозуванні важкого перебігу гострого біліарного панкреатиту неускладненого холангітом;
- ЕРХПГ показане при ГП біліарної етіології, що супроводжується блокуванням холедоха;
- відсутні літературні дані про статистично обґрунтовані терміни виконання ЕРХПГ (від 24 до 72 год з моменту госпіталізації);
- після проведення ЕРХПГ та папілосфінктеротомії у пацієнтів на ГП біліарної етіології відсутні протипоказання до виконання холецистектомії;

- у випадку ГП біліарної етіології з легким ступенем тяжкості холецистектомія повинна бути виконана під час первинної госпіталізації;
- при тяжкому перебігу ГП біліарної етіології з наявністю локальних ускладнень холецистектомія повинна бути відтермінована до 6 тижнів, або до зникнення запального процесу.

При лікуванні запальних захворювань ПЗ з використанням ендоскопічних втручань виділяють два методи: транспапілярний і трансмуральний [74]. Використання ендоскопічних методів лікування переслідує основну мету: усунення панкреатичної і біліарної гіпертензії, з якою пов'язана основна клінічна ознака - больовий абдомінальний синдром [75]. Найбільш доступним методом ендоскопічної декомпресії протокової системи ПЗ при її запальних захворюваннях (гострий і хронічний панкреатит) є ЕПСТ або вірсунготомія. Ефективність ЕПСТ досягає 58 - 92% [76]. Як правило, при лікуванні гострого або хронічного панкреатиту і їх ускладнень ЕПСТ є першим етапом перед основним втручанням: стентуванням, балонною дилатацією і ендопротезування постнекротичних стриктур; літотрипсією і літоекстракція конкрементів ГПП і термінального відділу холедоха; пункцією та дренажуванням псевдокіст [77].

Іншим поширеним ендоскопічним методом корекції протокової гіпертензії ПЗ є ендоскопічне стентування ГПП [78]. Можливими шляхами доступу до дренажування вірсунгової протоки або кістозного утворення є транспапілярний і трансмуральний. Транспапілярний доступ більш кращий, тому що дає меншу кількість ускладнень. Його використовують в якості першого етапу лікування, спрямованого на усунення больового синдрому, явищ механічної жовтяниці і внутрішньопотокової панкреатичної гіпертензії. Трансмуральний спосіб дренажування застосовується у випадках неможливості транспапілярного доступу [79]. Стентування ГПП застосовують при постнекротичних стриктурах, рубцевих змінах терміном від 2 до 6 місяців [80]. При неможливості виконання протезування здійснюють балонну дилатацію

стриктури з подальшою установкою саморозширювального протеза. Ефективність даного методу варіює від 55 до 100% [81]. Папілосфінктеротомія і стентування головної панкреатичної протоки показані 60% пацієнтів з ускладненнями деструктивного панкреатиту [82]. Важливим аспектом цього методу декомпресії протокової системи ПЗ є встановлення термінів збереження лікувальної функції стенту. Однак суперечливим залишається визначення його прохідності і об'єктивна оцінка часу настання часткової і повної обтурації ендопротеза. За даними більшості авторів обтурація стенту виникає через 6 - 9 тижнів. У зв'язку з цим рекомендовано проводити зміну ендопротезів кожні 4 місяці, а при виявленні рецидиву больового синдрому - невідкладно [83]. У той же час, відзначено прогресування патологічних змін в ПЗ і її протокової системі (інфікування стенту), пов'язаних з тривалим перебуванням в вірсунговій протоці ендопротеза [84].

9.7. Удосконалення ендоскопічних методик лікування хворих на гострий панкреатит.

Як зазначалось вище, при дослідженні патогенетичних механізмів розвитку ГП, головну роль у виникненні захворювання відіграє порушення прохідності панкреато-біліарної протокової системи. Тому відновлення моторно-евакуаторної дренажної функції панкреатичних та позапечінкових жовчних проток є одним з головних завдань патогенетичного лікування ГП різної етіології. Так, виникнення ідіопатичного ГП, що зустрічається у 10% випадків від загальної кількості пацієнтів на ГП, пов'язують з недіагностованим мікрохоледохолітіазом, дисфункцією сфінктера Одді та підвищенням щільності жовчі з утворенням мікролітів, які порушують прохідність жовчних та панкреатичного проток [85].

При ГП алкогольної етіології деструктивні зміни в ПЗ відбуваються як внаслідок прямого токсичного впливу алкоголю, так і в результаті підвищення тиску в панкреатичній протоці. Причиною цього є набряк ВДС, гіпертонічна дискінезія сфінктерного апарату, порушення реологічних

властивостей панкреатичного секрету – підвищення його в'язкості, зростання концентрації білка та солей кальцію з утворенням комбінованих білкових мікролітів [86].

На теперішній час основними хірургічними напрямками лікування порушень моторно-евакуаторної функції протокової системи при ГП є зовнішнє дренування холедоха та ряд ендоскопічних методів, а саме ЕПСТ, стентування, балонна дилатація та ендопротезування постнекротичних стриктур. Однак існуючі способи лікування ГП мають суттєві недоліки: по-перше, високу частоту інтраопераційних і післяопераційних ускладнень внаслідок травматичності оперативного втручання (можливість перфорації стінки ДПК з розвитком перитоніту або заочеревинної флегмони в 0,5-1,2% випадків) [87], по-друге ці операції недостатньо впливають на всі ланки патогенезу ГП, а саме: не покращують реологічні властивості жовчі і панкреатичного соку, не ліквідують запальний набряк ВДС і не здатні зняти рефлексорний спазм та гіпертонус сфінктерного апарату, не порушуючи його морфофункціональної цілісності [88].

Так, відомий спосіб хірургічного лікування ГП, який полягає у ЕПСТ [89]. Суть способу полягає у введенні дуоденоскопу в ДПК, ретроградному проведенні папілостома через устя ампули ВДС, розсіканні у верхньому напрямку, на 11 годин за циферблатом, його стінки і стінки термінального відділу холедоха на довжину 0,8-1,5 см під контролем ЕРПХГ. Цей малоінвазивний спосіб ЕПСТ є досить зручним, простим і швидким у виконанні, не потребує виконання лапаротомії і проведення наркозу, що значно знижує ризик оперативного втручання, особливо серед хворих з тяжкою супутньою патологією. Недоліками цього способу є високий ризик перфорації стінки ДПК з розвитком перитоніту або заочеревинної флегмони (в 0,5-1,2% випадків) та погіршення клінічної картини гострого панкреатиту в 2-4% випадків [90]. Крім того, попереднє виконання контрольної ЕРПХГ ще більше підвищує тиск в протоковій системі та викликає токсичне гіперосмолярне ушкодження рентгеноконтрастними речовинами епітелію ПЗ.

Найближчим аналогом (прототипом) способу хірургічного лікування ГП, що пропонується, є ЕПСТ з стентуванням панкреатичного протоку [91]. Суть способу полягає введення дуоденоскопу в дванадцятипалу кишку у горизонтальному положенні хворого, проведення по маніпуляційному каналу дуоденоскопу провідника у ретроградному напрямку через устя ампули великого дуоденального сосочку в дистальний відділ холедоха з наступним встановленням по провіднику папілотому, розсіканні у верхньому напрямку (на 11 годин за циферблатом) стінок ампули ВДС і термінального відділу холедоха на довжину до 1,5 см та встановлення на тривалий час стенту в ГПП. Цей спосіб лікування усуває одну з головних причин протокової гіпертензії – порушення прохідності в дистальному відділі холедоха та великому дуоденальному сосочку. Недоліком цього способу є висока частота інтраопераційних і післяопераційних ускладнень внаслідок травматичності втручання, а саме: розвиток кишкової кровотечі після ЕПСТ у 1,6% випадків та ушкодження ГПП і паренхіми ПЗ з обтяженням перебігу деструктивного панкреатиту в 8,7% випадків [92]. Після електромеханічного розсічення ВДС порушується замикаюча функція останнього, що супроводжується змінами у порційному надходженні жовчі, розвитком висхідного холангіту та високим ризиком виникнення вторинних гнійних ускладнень внаслідок інфікування жовчних шляхів при рефлюксі кишкового вмісту (3-9% випадків) [93]. По-друге, цей спосіб лікування недостатньо впливає на всі ланки патогенезу ГП: не покращує реологічні властивості жовчі і панкреатичного соку, не ліквідує запальний набряк ВДС і не здатний зняти рефлекторний спазм та гіпертонус сфінктерного апарату, не порушуючи його морфофункціональної цілісності.

В основу запропонованої моделі поставлена задача розробки способу хірургічного лікування ГП шляхом встановлення в холедох назобіліарного стенту з метою декомпресії і лаважа панкреато-біліарної протокової системи і місцевого застосування лікувального розчину, що дозволяє отримати новий технічний результат, який полягає в тому, що дозволяє ліквідувати рефлекторний спазм і гіпертонус сфінктерного апарату, не порушуючи його

морфофункціональної цілісності, прискорити пасаж жовчі і панкреатичного соку завдяки покращенню їх реологічних властивостей, тим самим забезпечує зниження частоти виникнення кишкових кровотеч після ЕПСТ та вторинних гнійних ускладнень в ранньому та пізньому післяопераційному періодах у пацієнтів з ГП.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб хірургічного лікування ГП включає введення дуоденоскопу в дванадцятипалу кишку у горизонтальному положенні хворого, проведення по маніпуляційному каналу дуоденоскопу провідника у ретроградному напрямку через устя ампули великого дуоденального сосочку в дистальний відділ холедоха і, згідно з корисною моделлю, що по провіднику в холедох тимчасово встановлюють назобіліарний стент, через який здійснюють лаваж панкреато-біліарної протокової системи багатокомпонентним розчином з 5%-ного димексиду, міогенного спазмолітику, стероїдного гормонального засобу, холетропного антибіотика, антисекреторного препарату і прямого антикоагулянту, після чого видаляють назобіліарний стент разом з дуоденоскопом.

Відмінною особливістю способу є тимчасове встановлення в холедох назобіліарного стенту з метою декомпресії і лаважа панкреатобіліарної протокової системи, виведення з неї токсичних сполук і метаболітів, місцевого застосування фармакологічних засобів для відновлення прохідності проток, не порушуючи їх морфофункціональної цілісності, що веде до прискорення пасажу жовчі і панкреатичного соку за рахунок покращення їх реологічних властивостей, місцевої профілактики або лікування інфекційних ускладнень. Видаляють назобіліарний стент разом з дуоденоскопом. Цей підхід у лікуванні є більш фізіологічним і патогенетично обґрунтованим, ніж електромеханічне розсікання звуженої ділянки жовчовивідних шляхів при виконанні ЕПСТ папілосфінктеротомії з наступним довготривалим стентуванням ГПП. Комплексна місцева медикаментозна терапія здатна впливати на всі патогенетичні ланки функціонального папілостенозу: використання міогенних спазмолітиків (2 мл 2% розчину дротаверину) дозволяє ліквідувати

гіпертонус та рефлекторний спазм сфінктерного апарату, попередити рефлюкс жовчі і токсичних метаболітів (вільних радикалів і продуктів перекисного окислення), які утворюються в печінці, у панкреатичну протоку; використання гормональних препаратів (4 мг дексаметазону) – зняти запальний набряк ВДС, введення холетропних антибіотиків (1 г цефтріаксону (цефатоксиму) – попередити виникнення гнійних ускладнень, а додавання низькоконцентрованого (5% розчин) димексиду – значно покращити тканинну проникливість (біодоступність) фармакологічних препаратів. Використання розчинів прямих антикоагулянтів (5000 ОД гепарину) дозволяє покращити мікроциркуляцію на капілярному рівні в підшлунковій залозі, а разом з іншими препаратами – знизити в'язкість секрету, концентрацію в ньому білка та солей кальцію, попередити утворення білкових мікротромбів, що призводить до нормалізації реологічних властивостей жовчі і панкреатичного соку, прискорює їх пасаж в дванадцятипалу кишку, знижує протокову гіпертензію. Місцеве використання антисекреторних препаратів (0,1 мг сандостатину) гальмує розвиток незворотних деструктивних змін у ПЗ, зменшує об'єм секрету, що також сприяє зниженню внутрішньопротокової гіпертензії.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином (патент України на корисну модель № 139587 “Спосіб хірургічного лікування гострого панкреатиту”). Вводять дуоденоскоп у дванадцятипалу кишку хворому, який знаходиться у горизонтальному положенні. Визначають положення ВДС на задньо-медіальній стінці низхідного відділу дванадцятипалої кишки і виводять його у фронтальну позицію догори відносно ендоскопу. Через маніпуляційний канал дуоденоскопу у ретроградному напрямку через устя ампули ВДС в дистальний відділ холедоха проводять провідник. По провіднику в холедох встановлюють тимчасовий назобіліарний стент для декомпресії і лаважа жовчовивідних шляхів та панкреатичної протоки. Через стент у панкреатобіліарну протокову систему (після попередньої аспірації її вмісту) повільно вводять підігрітий до температури тіла багатокomпонентний розчин

лікарських засобів (дротаверин (2% 2 мл), дексаметазон (4мг 1 мл), цефтріаксон (цефатоксим) (1 г), гепарин (5000 ОД 1мл), сандостатин (0,1 мг в 1 мл) у поєднанні з 5 мл 5% розчину димексид, який покращує тканинну проникливість фармпрепаратів). Видаляють назобіліарний стент разом з дуоденоскопом.

За період з 2009 по 2019 рр. в клініці кафедри хірургії №2 НМУ ім. О.О. Богомольця у 59 пацієнтів на ГП були застосовані ендоскопічні методики лікування. З них у 10 (16,9%) пацієнтів (контрольна група) виконано ЕПСТ з стентуванням панкреатичної протоки, у 15 (25,4%) пацієнтів (основна група) була застосована модель, що пропонується. У одного (10%) пацієнта групи порівняння перебіг ГП ускладнився розвитком абсцесу сальникової сумки, було виконано пункційне дренивання під УЗД контролем. У пацієнтів основної групи ускладнень в ранньому та пізньому післяопераційному періодах не спостерігалось. Таким чином, спосіб лікування, що пропонується, дає можливість знизити частоту післяопераційних ускладнень на 10% ($P < 0,05$) та попередити розвиток вторинної органічної недостатності сфінктерного апарату ВДС і термінального відділу холедоху у віддалені терміни, що усуває ризик висхідного інфікування жовчних шляхів, виникнення холангіту і вторинних гнійних ускладнень в залозі внаслідок рефлексу кишкового вмісту. Це обумовлено використанням тимчасового назобіліарного стенту для декомпресії і лаважа панкреатобіліарної протокової системи, виведенням з неї токсичних сполук і метаболітів, місцевим застосуванням фармакологічних засобів для відновлення прохідності проток, не порушуючи їх морфофункціональної цілісності, прискоренням пасажу жовчі і панкреатичного соку за рахунок покращення їх реологічних властивостей, місцевою профілактикою або лікуванням інфекційних ускладнень.

Слід також зазначити, що проблема лікування порушень прохідності позапечінкових жовчних шляхів часто буває пов'язана з технічними і тактичними помилками оперативних втручань на органах гепатопанкреатобіліарної системи: залишенням конкрементів, рубцевою

стриктурую проток, що супроводжується порушенням пасажу жовчі в ДПК, і розвитком таких життєво небезпечних ускладнень, як механічна жовтяниця, біліарний панкреатит, гепатит та інше [94]. Все це потребує додаткових оперативних втручань та пошуку нових технічних рішень.

Так як варіант оперативного лікування в даних випадках може застосовуватись трансдуоденальна папілосфінктеропластика [95]. Суть способу полягає у виконанні лапаротомії, розкритті просвіту ДПК, на задньо-медіальній стінці низхідного відділу останньої визначають розташування ВДС. У верхньому напрямку (ліворуч на 10-11 годин) розсікають стінку ампули ВДС і термінального відділу холедоха на довжині 0,8-1,5 см. Проводять гемостаз. Недоліками цього способу є високий ризик травмування ГПП і ризик розвитку (погіршення перебігу) ГП, а також можливість перфорації стінки ДПК з розвитком перитоніту або заочеревинної флегмони. Крім того, трансдуоденальна папілосфінктеропластика потребує виконання лапаротомії під загальним знеболенням (наркозом), що значно підвищує ризик оперативного втручання, особливо серед хворих з тяжкою супутньою загально-соматичною патологією.

Співробітниками кафедри хірургії №2 НМУ імені О.О.Богомольця був розроблений спосіб лікування біліарного панкреатиту, що виникає як результаті технічних помилок виконаних раніше оперативних втручань при наявності зовнішнього дренирування загальної жовчної протоки.

В основу моделі була поставлена задача розробки способу хірургічного лікування біліарного панкреатиту шляхом виконання всіх етапів папілотомії під контролем холедохоскопії за допомогою гнучкого холедохоскопу, який вводять попередньо через зовнішній дренаж холедоха, що дозволяє здійснити контроль за введенням та установкою папілотома точно в просвіт термінального відділу холедоха, підвищити точність всіх маніпуляцій, знизити ризик розвитку (погіршення перебігу) ГП, ушкодження ДПК та заочеревинної флегмони.

Спосіб здійснюється наступним чином (патент України на корисну модель № 135693 “Спосіб хірургічного лікування біліарного панкреатиту”). Вводять дуоденоскоп у ДПК. Визначають положення ВДС на задньо-медіальній стінці низхідного відділу дванадцятипалої кишки і виводять його у фронтальну позицію догори відносно ендоскопу. Ретроградно проводять папілотом через устя ампули ВДС і встановлюють його точно в просвіті термінального відділу загальної жовчної протоки під контролем холедохоскопії. Холедохоскопію, в свою чергу, здійснюють за допомогою гнучкого холедохоскопу, який вводиться через зовнішній дренаж холедоха, встановлений інтраопераційно у низхідному напрямку через куксу міхурової протоки. Стінки ампули ВДС і термінального відділу холедоха розсікають у верхньому напрямку, на 11 годин за циферблатом, на довжину 0,8-1,5 см під контролем холедохоскопії. По закінченні операції папілотом і холедохоскоп видаляють із жовчної протокової системи.

Відмінною особливістю способу є використання холедохоскопії для контролю за введенням і установкою папілотому точно в просвіті термінального відділу холедоха. Жодний з відомих способів папілотомії не є безпечним внаслідок високого ризику травмування ГПП і розвитку ГП в 2-4% випадків, а також можливості перфорації стінки ДПК з розвитком перитоніту або заочеревинної флегмони в 0,5-1,2% випадків. Холедохоскопія дозволяє уникнути виникнення цих недоліків. Крім того, вона є більш інформативною, оскільки дозволяє проводити постійний безперервний (моніторинговий) контроль протягом всього терміну здійснення даного втручання – від початку введення і правильної установки папілостома до розсікання стінок ампули ВДС і загальної жовчної протоки. На відміну від рентгенологічного контролю, який здійснюється за допомогою ЕРПХГ перед папілостомією, холедохоскопія не викликає зростання тиску в протоковій системі і токсичного гіперосмолярного ушкодження рентгенконтрастною речовиною епітелію ПЗ, що небезпечно розвитком ГП. Запропонований спосіб була використано у 16 хворих, ускладнень у жодного хворого не спостерігалось.

9.8. Роль і місце лапароскопії в лікуванні пацієнтів з гострим панкреатитом.

Застосування лікувально-діагностичної лапароскопії в лікуванні ГП має меншу історію, ніж традиційні дренуючі втручання за допомогою лапаротомії або локальних доступів. Лікувальна лапароскопія лежить в основі «закритого» способу лікування панкреонекрозу і дозволяє виконувати за допомогою лапароскопії ряд лікувальних заходів, таких як регіонарні блокади, підведення до ПЗ лікарських препаратів, дренування черевної порожнини і сальникової сумки, виконання перитонеального діалізу і декомпресія жовчних шляхів [96]. Позитивним моментом лапароскопії є попередження передчасного інфікування вогнищ некрозу, якщо під час втручання у діагностично сумнівного пацієнта буде виявлено асептичний некроз ПЗ [97].

Розглядаючи варіанти виконання доступу до чепцевої сумки чи органів заочеревинного простору при лапароскопічних оперативних втручань слід відмітити їх велике різноманіття. Так відомий варіант лапароскопічного трьох- або чотирьохпортового доступу через шлунково-ободову зв'язку або брижу поперекової ободової кишки. Також існує методика з використанням одного чи декількох портів, що встановлюються безпосередньо в чепцеву сумку (внутрішньопорожнинна некректомія) [98]. В останні роки запропоновані наступні методи лікувальної лапароскопії при ГП: лапароскопічна катетеризація круглої зв'язки печінки; ендоскопічна кріодеструкція ПЗ; локальна гіпотермія; лапароскопічна «абдомінізації» ПЗ, відеоасистована ретроперитонеальна некрсеквестректомія (ВАРН) [99]. Крім того, є публікації про успішне наскрізне дренування чепцевої сумки, мобілізацію ободової кишки, розтині та дренуванні заочеревинних флегмон, встановлення дренажів в заочеревинну клітковину [100]. Також відомі методики з застосуванням ендоскопічного урологічного інструментарію (нефроскопу) для проведення некректомії, санації та лаважа інфікованих локальних ускладнень ГП. Так проф. Дроновим О.І. та співавторами (2017 р.) була запропонована методика заочеревинної відеоасистованої некректомії [101]. Згідно даної методики

виконують доступ в підреберній ділянці по лівій середньо-аксиллярній лінії, пошарово розсікають тканини в напрямку до заочеревинного простору, де розташована порожнини гнійника. Виконують некректомію під прямим візуальним контролем та під контролем лапароскопа. Після санації та видалення некротичних тканин встановлюють дренажі. Показами до виконання даного оперативного втручання є інфіковані відмежовані вогнища некрозу, що розташовані в ділянці хвоста ПЗ, заочеревинному просторі та позадуободовому просторі зліва.

Все це дозволило багатьом авторам висловити точку зору про те, що лапароскопія може бути першою і єдиною операцією при панкреонекрозі, яка приводить до одужання (до 96% позитивних результатів з одужанням пацієнтів) [102].

Однак слід зазначити, що деякі анатомічні та технічні аспекти змушують сумніватись в безмежних можливостях лапароскопії при панкреонекрозі. У зв'язку з тим, що ПЗ розташовується заочеревинно, для забезпечення адекватності втручання при лапароскопії необхідний розтин заднього листка парієтальної очеревини, розсічення шлунково-ободової зв'язки, а в ряді випадків - і мобілізації висхідної та низхідної ободової кишки. Проте в переважній більшості випадків це проблематично, тому що існує небезпека виникнення кровотечі та кишкових норичь в умовах щільного інфільтрату, який складається з підшлункової залози, шлунка, дванадцятипалої кишки, ободової кишки, брижі і великого сальника. Крім того, при геморагічному панкреонекрозі лапароскопічне дренування черевної порожнини неефективно, оскільки патологічний процес проявляється не тільки скупченням випоту в черевній порожнині, а й просочуванням заочеревинних клітинних просторів. Ізольоване дренування черевної порожнини не дозволяє евакуювати ексудат з сальникової сумки, крім того лапароскопічне дренування черевної порожнини ефективно лише при набряковій формі захворювання і при жировому панкреонекрозі, а також при відсутності патології з боку жовчних шляхів. До речі, цим же можна пояснити випадки ефективності лікування так званого

тотального панкреонекрозу. У таких ситуаціях має місце фактично необгрунтована лапароскопія при відсутності прямих показань до хірургічного лікування взагалі, а інтраопераційно виявляються лише ознаки набряку ПЗ.

На наш погляд лікувальним завданням лапароскопії є видалення перитонеального ексудату і дренування черевної порожнини. Подальша дренуюча операція у таких пацієнтів практично неминуха, проте панкреатогенна інтоксикація робить її неможливою в момент поступлення. Метою є допомогти пацієнтові здолати фазу ферментної токсемії, при цьому не можна розраховувати на те, що лапароскопія буде єдиним втручанням.

9.9. Мініінвазивні втручання під ультразвуковим контролем, як метод хірургічного лікування гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту.

Основною тенденцією в сучасній хірургії інфікованого панкреонекрозу є збільшення питомої ваги мініінвазивних технологій. Їх завданням є зниження операційної травми, що особливо важливо у хворих з тяжким перебігом ГП з явищами ПОН. Черезшкірні методи дренування вогнищ панкреатогенної інфекції під ультразвуковим контролем з'явилися як варіант «закритого» дренування чепцевої сумки і перипанкреатичної клітковини. На думку багатьох авторів малоінвазивні втручання показані при добре обмежених сформованих гнійних утвореннях (панкреатичний абсцес, інфікована псевдокіста) з переважанням в них рідинного компонента над тканинним, та одиничних інфікованих гострих рідинних скупченнях в поєднанні з низькими значеннями прогностичних критеріїв (Ranson <4 балів, APACHE II <16 балів, SAPS <5 балів) [103]. В даний час доведено, що чрезшкірні пункційно-дренуючі втручання під ультразвуковим контролем може бути ефективні в лікуванні панкреатичних абсцесів. У 1998 році з'явилась інформація про результати лікування пацієнтів з ГП тяжкого ступеня за допомогою черезшкірної некрсеквестрэктомії і дренування заочеревинної клітковини під

контролем КТ [104]. У 75% хворих з інфікованим панкреатитом тяжкого ступеня малоінвазивне дренування було ефективним, у 25% хворих була виконана «відкрита» некрсеквестректомія в зв'язку з неефективністю черезшкірного дренування, прогресуванням інфекційного процесу або виникненням кровотечі. Летальність в цій групі хворих, за даними авторів, склала 12% [105]. Схожі результати застосування черезшкірної некрсеквестректомії отримали і інші дослідники [106]. Загальним для всіх цих досліджень було те, що пацієнти з панкреонекрозом, яким застосовувались дані методики, мали стабільні гемодинамічні показники та стан їх був середньої тяжкості.

В даний час малоінвазивні втручання при панкреатичних абсцесах, інфікованих псевдокістах і обмежених гострих рідинних скупченнях вважаються операціями вибору. При цьому в більшості випадків досить простого дренування обмеженого утворення під ультразвуковим контролем для сприятливого результату. При необмеженому поширеному панкреонекрозі результати малоінвазивних втручань гірші, ці методи можуть використовуватися тільки у незначній кількості пацієнтів за суворими показаннями або в групі пацієнтів, які перебувають у важкому стані, з метою підготовки до подальшої напіввідкритої або відкритої операції. Відповідно до сучасних даних, в разі відсутності позитивного клінічного ефекту при черезшкірному дренуванні вогнищ панкреатичної інфекції рекомендується проводити «відкрите» оперативне втручання. Тому в останні роки з'явився альтернативний варіант хірургічної тактики в лікуванні інфікованого панкреонекрозу, який об'єднує в собі переваги відкритої та малоінвазивної хірургії - етапний підхід («step-up approach») [107]. У порівнянні з відкритою некрсеквестректомією, етапна тактика спрямована на контроль джерела інфекції, а не повне видалення всіх некротизованих і інфікованих тканин. На першому етапі здійснюється черезшкірне або ендоскопічне дренування інфікованих рідинних або постнекротичних скупчень; цей етап може виявитися остаточним методом лікування ГП. Якщо малоінвазивне лікування

не призводить до клінічного поліпшення, виконується відкрита некрсеквестректомія шляхом лапаротомії або люмботомії (другий етап) [108].

Так професором Дроновим О.І. та співавторами (2016 р.) була запропонована комбінована методика оперативного лікування – “Лапароскопічна та ретроперитонеоскопічно асистована некрсеквестректомія” [109]. В даному способі лікування ГП застосований етапний підхід, коли на першому етапі виконують черезшкірне дренирування інфікованих рідинних скупчень під ультразвуковим контролем. Через 4-6 тижнів виконують другий етап оперативного лікування, а саме лапароскопію з розкриттям чіпцевої сумки та некректомією, а після зміни положення тіла пацієнта - відеоасистовану ретроперитонеальну некрсеквестректомію.

Застосування етапної тактики, за даними авторів, може знизити число виникнення ускладнень і летальність при ГП за рахунок мінімізації хірургічної травми у пацієнтів, які перебувають у важкому стані [110].

Однак, на думку деяких авторів, місце мініінвазивних втручань при інфікованому панкреонекрозі потребує уточнення [111]. Існує багато чинників, які не дозволяють порівняти ефективність використовуваних методик: різні діагностичні підходи, невелике число спостережень в групах дослідження, різна тяжкість захворювання і супутньої патології, різний досвід оперуючих хірургів [112]. Таким чином, в даний час відсутні прямі рекомендації щодо визначення ефективності черезшкірного дренирування і термінів до відкритої операції в разі його неефективності. Досвід таких маніпуляцій є тільки в спеціалізованих панкреатологічних центрах, міждисциплінарні та доказові клінічні дослідження відсутні.

9.10. Удосконалення способу мініінвазивного лікування хворих з гострим панкреатитом.

Як зазначалось вище одним із проявів гнійно-септичних ускладнень при ГП є розвиток панкреатичного та перипанкреатичного інфікованого некрозу, при цьому поширеність та локалізація залучених ділянок клітковини у різних

хворих значно варіюється. Так найбільш часто використовують класифікацію панкреатичного і перипанкреатичного інфікованого некрозу, згідно якої розрізняють правий, лівий та центральний типи, а також їх комбінації: центрально-правий, центрально-лівий і тотальний [113]. Тривалий час в літературі панувала думка про те, що незалежно від форми ГП, термінів від початку захворювання, і якості доопераційної топічної діагностики ускладнень, найкращою є верхньо-серединна лапаротомія, і лише після ревізії черевної порожнини, позапечінкових жовчних шляхів, чепцевої сумки, ПЗ і заочеревинного клітинного простору можуть бути виконано дренивання в ділянках залежно від конкретної ситуації [114]. Однак при обмежених гнійниках застосування лапаротомії загрожує поширенням інфекції по черевній порожнині з розвитком бактеріально-токсичного шоку та підвищенням відсотку летальних випадків [115]. Слід також зазначити, що застосування в ранньому періоді ГП лапароскопічного втручання або відкритої лапаротомії, в зв'язку з їх травматичністю, веде до підвищеного навантаження на всі органи і системи пацієнта, що на тлі ендогенної інтоксикації призводить до зриву компенсаторних механізмів та погіршення стану в післяопераційному періоді. Тому останнім часом перевагу надають мініінвазивним втручанням, які в основному здійснюються під місцевим знеболенням.

Найближчим аналогом способу мініінвазивного лікування ГП, що пропонується, є спосіб черезшкірного пункційно-дренуючого втручання під ультразвуковим контролем, при якому виконується дренивання гнійника стилет – катетером під сонографічним контролем з використанням дренажів типу “pig-tail” розміром 6 -12 Fr за шкалою Шар'єра. [116]. Суть способу полягає у тому, що після визначення акустичного вікна та оптимальної траєкторії, проводять обробку операційного поля, під місцевою анестезією розсікають шкіру довжиною 2 см, формують дренажний канал з використанням стилет-катетера під безперервним сонографічним контролем. Після видалення мандрена евакуюють рідкий вміст для дослідження, по

стилету в порожнину гнійника вводять провідник, по якому встановлюють дренаж типу “pig-tail” розміром 6 -12 Fr за шкалою Шар’єра, порожнину промивають розчином антисептика, при цьому контролюють локалізацію дренажа за вихровим рухом рідини, дренаж фіксують до шкіри вузловими швами, накладають асептичну пов’язку. Цей спосіб лікування дає можливість поєднати дренування гнійника та знизити операційну травму, що особливо важливо у хворих з ГП важкого ступеня з явищами ПОН. Недоліками цього способу є неможливість розділення септальних перетинок; встановлення дренажів малого діаметра, що є неефективним за наявності густого вмісту в порожнині гнійника; труднощі встановлення дренажа достатнього діаметра при вузькій пункційній трасі, особливо при правому чи центральном-правому типі розташуванні панкреатичного та перипанкреатичного інфікованого некрозу, коли гнійник розташований в масиві серед стінок кишечника, шлунка, при інтимному розташуванні поряд з магістральними судинами. Окрім того, згідно літературних даних, цей спосіб має високий відсоток ускладнень (від 8% до 35%) у вигляді виникнення панкреатичних нориць, кровотеч, перфорацій порожнистих органів, травм селезінки та магістральних судин.

В основу моделі, що пропонується була поставлена задача розробки способу мініінвазивного лікування ГП шляхом розкриття та дренування панкреатичного та перипанкреатичного інфікованого некрозу з формуванням дренажного каналу з використанням стилет-катетера, під безперервним сонографічним контролем, ревізії порожнини, дигітоклазії септальних перетинок з наступним встановленням троакару діаметром 10 мм та дренуванням гнійника трубчастим дренажем діаметром 26 Fr за шкалою Шар’єра, що дозволяє отримати новий технічний результат, який полягає в тому, що дозволяє здійснити контроль за формуванням дренажного каналу та уникнути пошкодження магістральних судин та порожнистих органів, розділити септальні перегородки, встановити дренаж достатнього діаметра,

тим самим забезпечити адекватне дренування інфікованого некрозу та зниження частоти виникнення ускладнень у пацієнтів з гострим панкреатитом.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб мініінвазивного лікування ГП включає визначення акустичного вікна та оптимальної траєкторії, обробку операційного поля, під місцевою анестезією розсічення шкіри довжиною 2 см, формування дренажного каналу з використанням стилет-катетера під безперервним сонографічним контролем, евакуацію рідкого вмісту для дослідження, промивання порожнини розчином антисептика, сонографічний контроль локалізації дренажа за вихровим рухом рідини, фіксацію дренажу до шкіри вузловими швами, накладання асептичної пов'язки і, згідно з моделлю, що пропонується попередньо перед промиванням порожнини виконують її ревізію та дигітоклазію септальних перетинок, по дренажному каналу вводять троакар діаметром 10 мм, через троакар вводять трубчастий дренаж діаметром 26 Fr за шкалою Шар'єра.

Відмінною особливістю способу є ревізія порожнини та дигітоклазія септальних перетинок з наступним встановленням троакара діаметром 10 мм, що дає можливість розділення септальних перетинок та використання даного методу у випадках вузької пункційної траси. Встановлення трубчастого дренажа діаметром 26 Fr по шкалі Шар'єра забезпечує достатнє дренування та санацію інфікованого некрозу та покращує результати лікування ГП.

За літературними даними, такий спосіб мініінвазивного лікування ГП не відомий.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином (патент України на корисну модель №142937 “Спосіб мініінвазивного лікування гострого панкреатиту”). Після визначення акустичного вікна та оптимальної траєкторії, проводять обробку операційного поля, під місцевою анестезією розсікають шкіру довжиною 2 см, формують дренажний канал з використанням стилет-катетера під безперервним сонографічним контролем, евакуюється рідкий вміст для дослідження, ревізують порожнину та виконують дигітоклазію септальних перетинок. По каналу вводять троакар без мандрена діаметром 10

мм, через троакар в порожнину гнійника вводять трубчастий дренаж діаметром 26 Fr за шкалою Шар'єра, порожнину промивають розчином антисептика, при цьому сонографічно контролюють локалізацію дренажа за вихровим рухом рідини, дренаж фіксують до шкіри вузловими швами, накладають асептичну пов'язку.

За період з 2015 по 2019 рр. в клініці кафедри хірургії №2 НМУ ім. О.О. Богомольця у 36 пацієнтів на ГП були застосовані мініінвазивні черезшкірні пункційно-дренуючі втручання під ультразвуковим контролем. З них у 21 (58,3%) пацієнтів (контрольна група) виконано мініінвазивні черезшкірні пункційно-дренуючого втручання під ультразвуковим контролем, при яких виконувалось дронування гнійника стилет – катетером під сонографічним контролем з використанням дренажів типу “pig-tail”, у 15 (41,7%) пацієнтів (основна група) була застосована корисна модель, що заявляється. У двох (9,5%) пацієнта групи порівняння розвинулись післяопераційні ускладнення, а саме в одному (4,8%) випадку виникла післяопераційна кровотеча, в іншому (4,8%) перфорація стінки шлунка. Обом хворим була виконана лапаратомія. У пацієнтів основної групи ускладнень в ранньому та пізньому післяопераційному періодах не спостерігалось. Таким чином, запропонована модель дає можливість знизити частоту післяопераційних ускладнень на 9,5% ($P < 0,05$) та покращити результати хірургічного лікування ГП.

9.11. Перебіг післяопераційного періоду і повторні втручання при гострому панкреатиті.

Як підкреслювалося вище завданнями «відкритих», «напіввідкритих», чи «закритих» дренуючих операцій є забезпечення шляхів відтоку токсичного ексудату та відходження секвестрів, які будуть утворюватися під час перебігу захворювання. Але дані операції не можуть обірвати процес некрозу ПЗ і навколишньої клітковини. Панкреонекроз триває, відсоток виникнення ускладнень високий, і їх потрібно заздалегідь мати на увазі. Причинами цих ускладнень можуть бути як саме захворювання - прогресування ГП, так і

виконане оперативне втручання. Так причинами виникнення інфікування вогнищ некрозу може бути, з одного боку, парез шлунково-кишкового тракту та бактеріальна транслокація з ободової кишки, а з іншого боку - інфікування дренажних каналів, яке в деяких випадках фіксується вже через 48-72 години після операції [117]. Інше ускладнення - арозивна кровотеча, що з одного боку, виникає через 14-21 день внаслідок відторгнення вогнищ некрозу і арозії судин ПЗ, а з іншого боку – внаслідок тиску дренажів, що знаходяться тривалий час та можуть викликати утворення пролежнів на кровоносних судинах [118]. З пролежнями від дренажів також пов'язане утворення кишкових норниць, частота яких коливається від 6,3% до 47,1% [119]. Разом з тим, причиною виникнення кишкових норниць, так само як і у арозивної кровотечі, а також сепсису і ПОН може бути гнійник, що не дронується, або дронується неадекватно.

Фактори, що провокують ці явища, бувають суб'єктивні і об'єктивні. Роль суб'єктивного фактора визначається підготовленістю хірурга, що виконує першу операцію, його сміливістю і рішучістю. Об'єктивний фактор визначається умовами виконання першої операції в фазу ферментної токсемії: немає чіткої демаркаційної лінії і вільно розташованих секвестрів. В цьому випадку навіть адекватно дренована чепцева сумка та заочеревинний простір не є гарантією того, що поставлені дренажі будуть ефективні та впораються з евакуацією гною. Спрогнозувати шлях поширення некрозу з наступним гнійним розплавленням некротичних мас дуже важко. Саме тому перша операція, розпочата з приводу панкреонекрозу, рідко буває єдиною, що веде до одужання. В літературі це питання розбирається недостатньо активно, вважається, що практично кожний хворий потребує як мінімум однієї повторної операції. Особливо це відноситься до лікувальних закладів, в яких прийнята стратегія малоінвазивних (а значить і багатоетапних) втручань. Кількість операцій, що припадає на одного хворого, досягає від 2 до 6 [120]. Терміни виконання повторних операцій після першого втручання різні і залежать від фази захворювання, в якій проведена перша операція, від

адекватного початкового і післяопераційного лікування, від індивідуального перебігу захворювання. Не завжди результати повторних операцій влаштовують хірурга. В літературі наводяться відомості про пізно виконані повторні операції в 33% спостережень [121]. Пізно розкритий гнійник є пусковим механізмом для виникнення сепсису і ПОН. Саме тому ліквідація гнійника нерідко не приносить одужання. І навіть сучасна антибактеріальна терапія виявляється неефективною.

Також відомі певні діагностичні труднощі, що не дозволяють однозначно оцінити результати КТ. Виявлений інтраопераційно гнійник міг трактуватися до операції як інфільтрація ПЗ і заочеревинної клітковини, часом навіть при наявності ознак ССЗВ. Певну ілюзію в це вносить досить велика кількість спостережень ділянок асептичної деструкції, які трактувались як інфіковані зони деструкції [122]. При цьому виникає питання - якщо на операції не буде виявлений абсцес, то руйнування асептичних вогнищ і їх дренажування може привести до інфікування зон некрозу. Також має значення наявна ПОН - в таких умовах необгрунтована операція може призвести до летального результату навіть на операційному столі внаслідок бактеріально-токсичного шоку. При цьому досить часто доводиться зустрічатися з ситуаціями, коли навіть повторна операція є безуспішною (наприклад під час релапаротомії весь верхній поверх черевної порожнини займає щільний інфільтрат, який неможливо розділити, а спроби його розділення приводять до пошкодження кишки, виникнення неконтрольованої кровотечі з високим ризиком летального результату). Таким чином, щоденна хірургічна практика вимагає максимальної об'єктивізації показань до повторних операцій шляхом розробки різних систем прогнозування можливості виникнення ускладнень та їх попередження.

Описані вище методи дренажувальних операцій включають певні технічні засоби зовнішнього дренажування різних відділів заочеревинної клітковини і черевної порожнини. Це, в свою чергу, обов'язково передбачає вибір певних тактичних режимів повторних втручань [123]:

1. Програмованих ревізій і санацій всіх зон некротичної деструкції та зон можливого інфікування в різних відділах заочеревинного простору, що проводяться відповідно до інтраопераційних інформації і важкості стану хворого в різному обсязі і часовому інтервалі.
2. Невідкладних і вимушених повторних втручань внаслідок наявних, або ускладнень, що виникли (триваюча секвестрація, неадекватне дренування, кровотеча тощо) в заочеревинному просторі і черевній порожнині.

«Закритий» метод дозволяє уникнути передчасного інфікування стерильних вогнищ панкреонекрозу. Основними недоліками методу є: неадекватне дренування внаслідок обструкції дренажів секвестрами і детритом, відсутність візуального контролю над динамікою протікання панкреонекрозу. Даний метод дренування передбачає виконання тільки вимушених повторних втручань, яких потребує 30-40% хворих на ГП. Контроль за вогнищем деструкції і функцією дренажів здійснюється за результатами клініко-лабораторних, ультразвукових даних, даних КТ, фістулографії.

Основною особливістю «відкритого» методу дренування є нагальна необхідність повторних операцій практично у 30% пацієнтів, так як методика традиційної тампонади навіть в поєднанні з трубчастими конструкціями не забезпечує постійного і ефективного дренування вогнищ некрозу [124]. При розповсюдженому некрозі і секвестрації, складної топографії сформованих каналів, часто створюються умови для неадекватного дренування вогнищ некрозу і повторні операції, у 30 - 40% хворих, виконують із запізненням у часі в режимі вимушених. Тому для попередження цих ускладнень деякі автори рекомендують проводити програмовану заміну дренажів, не рідше ніж через 48-72 год [125]. У зв'язку з цим логічною є розробка лікувально-діагностичної концепції, яка була б спрямована на патогенетично обґрунтоване превентивне виконання повторної операції до виникнення таких ускладнень, як сепсис і ПОН. Вперше такі роботи з'явилися в 1996 році [126]. Як прототип був

використаний принцип виконання повторних втручань в хірургії поширеного перитоніту - програмована релапаротомія, метою якої є абсолютний контроль і своєчасна хірургічна корекція стану органів черевної порожнини. Слід нагадати, що показання до програмованої релапаротомії встановлюють під час першої операції на підставі багатофакторної інтраопераційної оцінки (ймовірний ризик розвитку несприятливого перебігу перитоніту) [127].

Гострий некротичний панкреатит, також як і поширений перитоніт, є моделлю абдомінального сепсису. Тому такий програмований підхід може бути застосований не лише до хворих на поширений перитоніт, а й до пацієнтів з явищами ГП. Це пов'язано також і з тим, що і при тому, і при іншому захворюванні можуть бути однотипні показання до етапного хірургічного лікування: розлитой фібринозно-гнійний перитоніт, анаеробний перитоніт, неможливість одномоментної ліквідації джерела перитоніту, тяжкий перебіг захворювання, що виключає можливість виконання операції одномоментно в повному обсязі, стан лапаротомної рани, що не дозволяє закрити дефект передньої черевної стінки, АКС [128]. Різниця лише в тому, що при ГП повторною операцією може бути не тільки релапаротомія, але і застосування локальних доступів (люмботомія, позаочеревинні доступи) [129]. І тут необхідно вирішити питання про вибір хірургічного доступу для повторної операції. Ряд хірургів вважає, що повторною операцією обов'язково повинно бути втручання, виконане локальним, заочеревинним доступом, люмботомія [130]. Даний підхід виправдовується тим, що частота панкреатогенного перитоніту невелика, він купується адекватно після першої лапаротомії. Більш того, вважається, що повторні операції заочеревинним доступом дозволяють уникнути надходження токсичного ексудату з заочеревинної клітковини в черевну порожнину, а значить і знизити інтоксикацію. Це абсолютно справедливо, якщо патологічний процес перейшов у фазу гнійно-септичних ускладнень, сформувався одиночний, чітко відмежований гнійник, що розташовується заочеревинно. Зовсім інша ситуація складається у пацієнтів, у яких лапаротомія виконана в фазу ферментної токсемії, навіть без поширеного

панкреатогенного перитоніту. У таких хворих відзначається субтотальне або тотальне ураження ПЗ і масивне ураження заочеревинної клітковини. Ізольовані гнійники у таких хворих формуються протягом певного часу, або взагалі не формуються, а некротичні тканини і секвестри можливо видалити лише під час широкої лапаротомії. Саме тому в більшості робіт мова йде саме про релапаротомії як повторної операції [131]. Підтвердженням цієї точки зору є метод «відкритого живота», про який йшлося вище, а також сучасні методи лікування хворих на ГП - застосуванням вакуум-терапії при лапаростомії. Ще одним проблемним питанням концепції програмованої релапаротомії при панкреонекрозі є термін між операціями. Якщо при поширеному перитоніті цей час становить 24-48 годин, то при гострому некротичному панкреатиті цей період неминуче буде більшим і це пов'язано з особливостями процесу формування секвестрів. Тобто терміни виконання санаційних релапаротомій при ГП залежать від поширеності деструктивного процесу, темпів секвестрації. Деякі автори рекомендують інтервал в 4-6 діб, так як в більш короткий проміжок відсутній суттєва динаміка місцевого статусу [132]. Інші клініцисти вважають оптимальним термін в 2-3 дня, ґрунтуючись на швидкій втраті тампонами дренажної функції [133]. Однак патогенетичного обґрунтування режимів повторних програмованих операцій взагалі і релапаротомії, зокрема, досі ніким не запропоновано.

В даний час число прихильників концепції програмованих релапаротомій невелике. Існують публікації, які вказують на недоліки програмованої релапаротомії: повторна операційна травма, небезпека кровотечі і ризик утворення норичь внаслідок інтубації порожнистих органів і катетеризації магістральних судин, ризик виникнення ускладнень з боку післяопераційної рани, ризик інфекційних ускладнень, утворення вентральних гриж, висока вартість лікування [134]. Крім того є роботи, в яких не виявлено відмінностей в ефективності режимів програмованої релапаротомії і вимушеної релапаротомії. На думку прихильників цієї точки зору, це пов'язано з неможливістю спрогнозувати перебіг ГП.

Одним з основних аспектів у проблемі повторних операцій є об'єктивізація показань до даних втручань. Для цього були спроби використовувати вище вказані прогностичні шкали, призначені для першої операції. Однак в даних публікаціях лише згадується, що розроблена шкала або алгоритм можуть бути використані для динамічної оцінки стану хворого в післяопераційному періоді, але детально подальша хірургічна тактика не розглядається. Деякі автори вважають, що при визначенні оптимальних термінів оперативного втручання для проведення повторних операцій при розвитку гнійних ускладнень ГП слід враховувати 5 основних чинників (лейкоцитоз з нейтрофільним зсувом лейкоцитарної формули вліво і лимфопенією, гектичну лихоманку з ознобами, тахікардію, зниження індексу ендогенної інтоксикації нижче 9,4 умовних одиниць, чоловічу стать), три додаткових фактора (анемія, зниження загального білка, зниження індексу температури тіла до пульсу нижче 0,5 умовних одиниць) і один вирішальний фактор (наявність рідини в чепцевій сумці, черевній порожнині, або заочеревинному просторі) [135]. При поєднанні трьох основних і одного додаткового фактора хворому показано повторне оперативне втручання з ймовірністю 90,2%, а при поєднанні трьох основних, одного додаткового і вирішального чинника операція показана з ймовірністю 100%. Проте, і в цих роботах відзначається, що навіть якщо рішення про операцію приймається на підставі цих систем, нерідко вже під час втручання стає зрозуміло, що воно виконано пізно. З іншого боку, передчасна повторна операція як мінімум не приносить користі хворому і задоволення хірургу, і як максимум веде до виникнення нових ускладнень.

Отже, принципове рішення проблеми лікування гострого некротичного панкреатиту полягає у впливі на ключова ланка патогенезу, вивчення якого ще не завершено. З хірургічної ж точки зору, шляхи поліпшення результатів зв'язуються з оптимізацією показань до першої і повторних операцій. В цьому плані вимагають подальшого вивчення такі питання: доцільність запропонованої концепції програмованих повторних операцій, критерії, які дозволять з досить високою ймовірністю вибрати для конкретного пацієнта

той чи інший режим, консенсус при виборі раціонального хірургічного доступу, кількість повторних операцій і інтервал між ними.

9.12. Удосконалення способів профілактики кровотеч в післяопераційному періоді.

Як зазначалось вище, причинами виникнення ТГУ в тому числі арозивних кровотеч при деструктивному ГП є зміни реологічних властивостей крові, порушення мікроциркуляції в зоні тканинної деструкції ПЗ та за її межами, зміни коагуляційного потенціалу крові аж до розвитку ДВЗ-синдрому, різке підвищення проникності стінок мікросудин під впливом чинників панкреатичної агресії.

В нашій клініці було проведено дослідження з метою виявлення основних джерел кровоточі при ускладненому перебігу ГП та удосконалення способу профілактики виникнення арозивних кровотеч в післяопераційному періоді у хворих, що були оперовані на ПЗ. У дослідження були включені 82 хворих з тяжким перебігом захворювання згідно International Association of Pancreatology Classification (Кочин, Індія, 2011) та Acute Pancreatitis Classification Working Group (2012). Тяжкість перебігу визначали за допомогою шкал RANSON (тяжкий перебіг – більше 6 балів) та APACHE II (тяжкий перебіг – більше 8 балів). Чоловіків було 59 осіб (71,9%), жінок – 23 (28,1%). За віком хворі розділились наступним чином: особи молодого віку (до 44 років) становили 18,3%, середнього (від 44 до 60 років) – 64,6%, похилого віку (понад 60 років) – 17,1%. При визначенні етіологічних факторів ГП біліарної етіології зустрічався у 13 (15,6%) пацієнтів, алкогольної – у 69 (84,1%) пацієнтів. Було прооперовано 61 (74,4%) хворого, 21 (25,6%) пацієнт лікувався консервативно. Показами до оперативних втручань в ранній фазі захворювання був ГП біліарної етіології, а саме 10 (12,2%) пацієнтам були виконані ендоскопічні операції з метою внутрішньої декомпресії протокової системи і відновлення пасажу жовчі та панкреатичного соку в ДПК. Так у 6 (7,3%) пацієнтів виконували ЕПСТ з ревізією протокової системи та

екстракцією конкрементів, показами до якої були явища рубцевого стенозуючого папіліту, холангіту і холедохолітіазу. У двох (2,4%) пацієнтів при функціональному м'язовому спазмі та відсутності грубих рубцевих деформацій стінок жовчовивідних шляхів проводили механічну (балонну) дилатацію та у двох (2,4%) випадках – фармакологічну (міогенними спазмолітиками) дилатацію дистального відділу проток і ВДС за запропонованою нами методикою (патент України на корисну модель №139587 “Спосіб хірургічного лікування гострого панкреатиту”).

Лапаротомія протягом 2-х тижнів з моменту виникнення ГП була виконана 12 (14,6%) пацієнтам (2009-2012 рр.) на фоні поширеного гнійного перитоніту з розвитком ПОН. У пізній фазі ГП показами до оперативного втручання були інфікування некротів з формуванням абсцесів (секвестрів) ПЗ та виникнення флегмони заочеревинної клітковини. Так у 9 (10,9%) пацієнтів була виконана лапаротомія, некрсеквестректомія, абдомінізація ПЗ, дренажування черевної порожнини та заочеревинного простору, у 4 (4,9%) пацієнтів – лапароскопічне розкриття сальникової сумки, некрсеквестректомія, дренажування черевної порожнини. Слід зазначити, що при виборі виду оперативного втручання перевагу надавали мініінвазивним втручанням та пункційним ехо-контрольованим методам лікування з різних доступів, що були виконані у 26 (31,7%) пацієнтів. У випадку неефективності дренажування під ультразвуковим контролем та прогресування захворювання (в тому числі при розвитку арозивних кровотеч) у 3 (3,7%) пацієнтів була застосована ретроперитонеоскопічна асистована некрсеквестректомія, у 3 (3,7%) пацієнтів – комбінована лапароскопічна та ретроперитонеоскопічно-асистована некрсеквестректомія та у 4 (4,9%) пацієнтів – відкрита лапаротомія, некрсеквестректомія, дренажування черевної порожнини та заочеревинного простору.

Арозивні кровотечі, як ускладнення тяжкого перебігу ГП, спостерігались у 30 (36,6%) пацієнтів. Для порівняння отриманих результатів показників згортальної системи крові, ВЧТ та активності ферментів ПЗ у

вмісті черевної порожнини пацієнти були розподілені на дві групи. В основну групу (30 хворих) увійшли пацієнти, у яких розвинулись арозивні кровотечі, групу порівняння склали 52 пацієнта (дані порівняння показників наведені в розділі “Удосконалення діагностики тромбоеморагічних ускладнень ГП”).

Джерелом кровотечі у пацієнтів основної групи були: ерозивний гастрит в 10 (30%) випадках (з них у 7 (23,3%) пацієнтів лікування ГП проводили консервативними засобами), синдром Мелорі-Вейса – у 2 (6,7%) пацієнтів (в обох випадках застосовували консервативну терапію для лікування ГП), гостра виразка ДПК – у 4 (13,3%) пацієнтів (з них у двох (6,7%) пацієнтів застосовували консервативні засоби), кровотеча із судин ПЗ після виконання лапаротомії, некрсеквестрэктомії, абдомінізації ПЗ, дренивання черевної порожнини та заочеревинного простору – у 6 (20%) пацієнтів, кровотеча із судин ПЗ після виконання лапароскопічного розкриття сальникової сумки, некрсеквестрэктомії, дренивання черевної порожнини – у двох (6,7%) пацієнтів, після застосування ехо-контрольованих пункційних методів лікування – у 4 (13,3%) пацієнтів, після виконання ЕПСТ – у двох (6,7%) пацієнтів. При визначенні часу виникнення кровотечі від моменту захворювання у хворих, яким проводилась лише консервативна терапія ГП, останні виникали на $6,1 \pm 2,9$ добу, у хворих де проводилось також оперативне лікування – на $17,7 \pm 11,3$ добу відповідно. В цілому в основній групі кровотечі виникали на $13,8 \pm 10,8$ добу. Для зупинки кровотечі у хворих основної групи застосовували консервативні заходи у 19 (63,3%) випадках та оперативне лікування – у 11 (36,7%) випадках. Консервативне лікування проводили згідно існуючих протоколів. При застосуванні оперативного лікування у двох (6,7%) пацієнтів виконували фіброгастродуоденоскопія (ФГДС), електрокоагуляцію слизової оболонки ДПК (після ЕПСТ); у 3 (10%) хворих – ФГДС, розпилення клейових та плівкоутворюючих речовин (капрофер) на поверхню гострої виразки ДПК, що кровоточить; та у 6 (20%) випадках – релапаратомію, зупинку кровотечі, тампонаду місця кровотечі, лаваж, дренивання черевної порожнини. З метою профілактики повторного виникнення кровотечі з судин,

що живлять ПЗ при проведенні релапаратомії нами було запропоновано методику, згідно якої виконували гемостаз поверхні ПЗ шляхом прошивання і перев'язки судин, що кровоточать. У просвіт судин діаметром більше 1 мм вводили від 0,1 мл до 0,5 мл 1% розчину тромбовару, пунктуючи судини вище місця накладення лігатури. Кількість препарату залежала від діаметру просвіту судини, на кожен мм діаметру судини вводили 0,1 мл 1% розчину тромбовару. Пункцію судин діаметром менше 1 мм не виконували через технічну складність (неможливість контролю положення голки в просвіті судини), що є допустимим, оскільки такі судини мають мале значення в розвитку арозивної кровотечі. При застосуванні даної методики в післяопераційному періоді у жодного хворого не спостерігалось рецидиву арозивної кровотечі.

Таким чином частота виникнення кровотеч у пацієнтів даної категорії, згідно нашого дослідження, може сягати 36,6%, а час виникнення складає $13,8 \pm 10,8$ діб, що відповідає як ранньому, так і пізньому періодам перебігу захворювання. Основним джерелом кровотечі були ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту (16 (19,5%) пацієнтів), розвиток яких пояснюється стресових впливом деструктивного процесу в ПЗ та супутньою важкою ендогенною інтоксикацією. У 14 (17,1%) пацієнтів арозивна кровотеча виникла в післяопераційному періоді, що, на нашу думку, було обумовлено, в першу чергу, секретом ПЗ, багатого на протео- та ліполітичні ферменти, під впливом яких може виникнути арозія (руйнування, виразковість, некроз) судинної стінки з розвитком кровотечі. Ось чому застосування запропонованого нами способу профілактики виникнення арозивних кровотеч, який полягає у склерозуванні просвіту гілок панкреатичних судин в зоні оперативного втручання 1% розчином тромбовару, дозволило знизити частоту виникнення арозивних післяопераційних кровотеч, а також провести профілактику виникнення останніх.

9.13. Удосконалення етапного підходу у хірургічному лікуванні гострого панкреатиту.

Як зазначалось вище, враховуючи високий рівень летальності у випадку застосування відкритого оперативного втручання при лікуванні ГП (летальність складає від 12% до 56%) в теперішній час перевагу надають малоінвазивним способам лікування під контролем візуалізаційних методів та методикам відеоасистованої ретроперитонеальної некрсеквестректомії (ретроперитонеального дебріджменту з відеоасистенцією). Ефективність цих методик становить приблизно 50-60% з рівнем ускладнень 30-40% та летальністю 10% [136]. Зважаючи на це, останнім часом з'явилися дослідження, присвячені етапному підходу лікування («step-up approach»). Однак, в літературних джерелах відсутні прямі рекомендації щодо визначення ефективності черезшкірного дренирування і термінів до відкритої операції в разі його неефективності, а дані, що підтверджують різницю в результатах при використанні різних видів втручань, потребують подальшого уточнення.

Метою нашого дослідження було покращання результатів хірургічного лікування хворих на ГП шляхом впровадження етапного підходу у лікуванні з застосуванням пункційних методик дренирування та комбінованої лапароскопічної і ретроперитонеоскопічної асистованої некрсеквестректомії.

Нами проаналізовано результати лікування 112 хворих на ГП, які були госпіталізовані у порядку швидкої допомоги в клініку кафедри хірургії №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця у період протягом 2009 - 2019 рр. Чоловіків було 68 осіб (60,7%), жінок – 44 (39,3%). За віком хворі розділились наступним чином: особи молодого віку (до 44 років) становили 11%, середнього (від 44 до 60 років) – 68%, похилого віку (після 60 років) – 21%. В дослідженні використовували класифікаціями International Association of Pancreatology (Кочин, Індія, 2011) та Acute Pancreatitis Classification Working Group (2012). Тяжкий перебіг захворювання спостерігався у 83 (74,1%) пацієнтів, середньої тяжкості у 29 (25,9%) пацієнта. Осіб з ГП легкого ступеня тяжкості в дослідження не включали. Панкреатит

середньої тяжкості характеризувався наявністю транзиторної органної недостатності, локальних або системних ускладнень за відсутності органної недостатності та перипанкреатичними скупченнями рідини, що спричиняли постійний біль в животі, лейкоцитоз і лихоманку. Тяжкий ГП характеризувався транзиторною або постійною органною недостатністю, як предиктор використовували ССЗВ при госпіталізації або персистуючий ССЗВ після 48 год. ССЗВ визначали за загальноприйнятими критеріями. Повторну оцінку тяжкості стану проводили через 24, 48 год і 7 діб від моменту госпіталізації. За етіологічним чинником гострий деструктивний панкреатит біліарної етіології зустрічався у 52 (46,4%) пацієнтів, алкогольної етіології у 60 (53,6%) пацієнтів. Показанням до лапаротомних оперативних втручань в ранній фазі захворювання був поширений гнійний перитоніт, як правило на фоні фулміантного перебігу захворювання з розвитком тяжкої загальної інтоксикації і поліорганної недостатності, за даними показаннями було виконано лапаротомії у 12 (10,7%) хворих, що лікувались в період з 2009 по 2012 роки. У пізній фазі захворювання операції проводились у разі розвитку гнійно-септичних ускладнень: інфікування некротів з формуванням абсцесів (секвестрів) підшлункової залози та виникнення флегмони заочеревинної клітковини. А саме, у 15 (13,4%) пацієнтів була виконана лапаротомія, некрсеквестрэктомія, абдомінізація підшлункової залози, дронування черевної порожнини та заочеревинного простору, у 5 (4,5%) пацієнтів лапароскопічне розкриття сальникової сумки, некрсеквестрэктомія, дронування черевної порожнини. В цілому перевагу надавали мініінвазивним втручанням та пункційним методам лікування під УЗД контролем з різних доступів, що були виконані у 36 (32,1%) пацієнтів. Термін виконання оперативного втручання в пізній фазі захворювання складав $21 \pm 4,2$ діб від початку захворювання.

З 2009 року в клініці застосовуються малоінвазивні ендоскопічні втручання на ранньому госпітальному етапі згідно з етіопатогенетичним підходом до лікування ГП біліарної етіології. У 44 (39,3%) були виконані ендоскопічні операції з метою внутрішньої декомпресії протокової системи і

відновлення пасажу жовчі та панкреатичного соку в дванадцятипалу кишку. Показаннями були: гострий холангіт, холедохолітіаз, механічна жовтяниця, папіліт, розширення загальної жовчної протоки (незалежно від наявності в ній конкрементів за даними УЗД). У разі рубцевого стенозуючого папіліту, холангіту і холедохолітіазу виконувалась ЕПСТ з ревізією протокової системи та екстракцією конкрементів. Дана методика застосована у 10 (8,9%) пацієнтів. В інших випадках (при функціональному м'язовому спазмі та відсутності грубих рубцевих деформацій стінок жовчовивідних шляхів) проводились: канюляція у 6 (5,6%) пацієнтів, механічна (балонна) у 5 (4,5%) випадках, фармакологічна (міогенними спазмолітиками) дилатація дистального відділу проток і великого дуоденального сосочка у 11 (9,8%) пацієнтів. У випадку наявності резидуального холедохолітіазу за наявності зовнішнього дренивання холедоха нами була запропонована методика папілотомії під контролем холедохоскопії за допомогою гнучкого холедохоскопа (патент на корисну модель № 135693 «Спосіб хірургічного лікування біліарного панкреатиту»). Даний вид оперативного втручання виконано у 12 (10,7%) пацієнтів. У випадку прогресування захворювання та неефективності дренивання під УЗД контролем у 5 (4,5%) пацієнтів була застосована ретроперитонеоскопічна асистована некрсеквестректомія, комбінована лапароскопічна та ретроперитонеоскопічно-асистована некрсеквестректомія у 3 (2,7%) пацієнтів, та у 2 (1,8%) пацієнтів відкрита лапаротомія, некрсеквестректомія, дренивання черевної порожнини та заочеревинного простору.

Етапний підхід у лікуванні ГП був нами застосований у 80 (71,4%) пацієнтів, що увійшли до основної групи. Групу порівняння склали 32 (28,6%) хворих, яким виконувались лапаратомні та лапароскопічні втручання в ранньому та пізньому періодах захворювання без попереднього застосування ендоскопічних втручань чи дренируючих операцій під УЗД контролем. Було проведено порівняльний аналіз тривалості перебування пацієнтів в стаціонарі та відсоток виникнення післяопераційних ускладнень в ранньому та пізньому

періодах між хворими основної групи та групи порівняння. Так в основній групі тривалість перебування в стаціонарі складала $21,3 \pm 4,2$ днів, відповідно в групі порівняння – $48,2 \pm 5,3$ дні. У 42 (95,5%) хворих, яким було виконано ендоскопічні операції, досягнуто позитивного клінічного ефекту, швидкого регресу симптомів гострого панкреатиту. У двох (4,5%) пацієнтів, яким були виконані ендоскопічні втручання, захворювання прогресувало з розвитком абсцесу сальникової сумки, їм було виконано пункційне дренирування під УЗД контролем. Гнійно-септичні ускладнення у віддалені терміни не спостерігались. При застосуванні пункційних дренируючих операцій під УЗД контролем у 26 (72,2%) пацієнтів досягнуто позитивного результату, порожнина абсцесу зменшувалася на $63 \pm 6,2\%$ упродовж 7 днів. Доступ через шлунково-ободову зв'язку (застосовувався у 8 (22,2%) пацієнтів) використовували у випадках: відсутності акустичного вікна в інших ділянках (скупчення газу, судинні структури) та неможливості ідентифікації анатомічних структур; центральному некрозі залози для контролю перебігу захворювання і, в подальшому, виконання втручань при стабілізації стану хворого; розташуванні скупчень поряд з передньою поверхнею залози при неможливості встановлення дренажу через заочеревинні доступи; некрозі головки підшлункової залози. Говорячи про лівий (застосовувався у 21 (58,3%) пацієнтів) та правий (застосовувався у 7 (19,4%) пацієнтів) бокові доступи, важливо відмітити, що ми використовували найбільш прямий шлях до рідинного скупчення, пунктуючи ближче до середньої аксілярної лінії, тому як при виникненні пневматозу кишечника та наявності газу в заочеревинному просторі збільшується ризик потрапляння в черевну порожнину з небезпекою розвитку перитоніту. Лівий боковий доступ ми використовували при інфікованих некрозах хвоста та тіла підшлункової залози та флегмонах заочеревинної клітковини, що розташовані зліва. Правий доступ – у разі некрозу головки (якщо є акустичне вікно) і, відповідно, флегмонах заочеревинної клітковини, що розташовані справа. У разі застосування обох доступів обходили висхідну та низхідну ободову кишку позаду. Дренаж

промивався фізіологічним розчином кожні 4-6 годин, зміна дренажу проводилася через 7 діб, або за наявності зменшення відтоку. Ефективність дренування ми оцінювали за наявності покращення клінічної картини та лабораторних показників в перші 72 години після дренування. У 10 (27,8%) пацієнтів в зв'язку з прогресуванням захворювання, як наступний етап лікування, було виконано: ретроперитонеоскопічно-асистована некрсеквестректомія (у 5 (13,9%) пацієнтів), комбінована лапароскопічна та ретроперитонеоскопічно-асистована некрсеквестректомія (у 3 (8,3%) пацієнтів), та відкрита лапаротомія, некрсеквестректомія, дренування черевної порожнини та заочеревинного простору (у 2 (5,6%) пацієнтів). Ускладнення виникли у двох (2,5%) пацієнтів, а саме у одного (1,3%) пацієнта виникла зовнішня панкреатична нориця, що самостійно закрилась через 19 діб, у іншого (1,3%) пацієнта під час пункції виникла кровотеча, що стало показом до виконання лапаротомії. Показник летальності в основній групі склав 2,5% (двоє пацієнтів), це були хворі похилого віку. Безпосередніми причинами їх смерті стали гостра серцево-судинна, дихальна та печінково-ниркова недостатність.

В групі порівняння ускладнення виникли у 8 (25%) пацієнтів, з них у двох (6,3%) пацієнтів розвинулись явища механічної жовтяниці на фоні здавлення жовчовивідних шляхів некротичними масами, у трьох (9,8%) пацієнтів явища розлитого гнійного перитоніту на фоні прогресування захворювання (даним пацієнтам в ранньому періоді захворювання напередодні була виконана лапаротомія, дренування сальникової сумки та черевної порожнини). У двох (6,3%) хворих в післяопераційному періоді виникла арозивна кровотеча, у одного (3,1%) хворого – зовнішня панкреатична нориця, що потребувала повторного оперативного лікування (даним пацієнтам напередодні була виконана лапаротомія, некрсеквестректомія, абдомінізація підшлункової залози, дренування черевної порожнини та заочеревинного простору). На нашу думку, у випадку виконання ранніх лапаротомій з приводу поширеного перитоніту, особливо на тлі тяжкої інтоксикації і поліорганної недостатності,

не можна обмежуватись лише санацією і дренуванням черевної порожнини, сальникової сумки. У всіх випадках є обов'язкова зовнішня декомпресія позапечінкових жовчних шляхів, абдомінізація підшлункової залози і дренування заочеревинного простору навіть за відсутності парапанкреатичної інфільтрації під час операції. Показник летальності в групі порівняння 18,8% (6 пацієнтів). Основним чинником, що привів до летальності, був фулмінантний перебіг захворювання з розвитком поліорганної недостатності. Найчастіше це були пацієнти, які надійшли до стаціонару через кілька діб від початку захворювання, практично в термінальному стані, а також пацієнти похилого віку з важкою супутньою патологією. Безпосередньою причиною їх смерті було прогресування деструктивних змін у паренхімі залози і заочеревинному просторі з наступним наростанням поліорганної недостатності.

Отже, з урахуванням міжнародних лікувально-діагностичних протоколів стосовно ведення хворих на гострий панкреатит етапний підхід є патогенетично обгрунтованим. Використання малоінвазивних ендоскопічних втручань, дренуючих операцій під УЗД контролем з наступним застосування комбінованої лапароскопічної та ретроперитонеоскопічної асистованої некрсеквестрэктомії чи відкритої лапаротомії зменшує тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі з $48,2 \pm 5,3$ днів (група порівняння) до $21,3 \pm 4,2$ днів (основна група) ($P < 0.0001$, $t = 28.346$).

Застосування етапного підходу у хірургічному лікуванні гострого панкреатиту дозволило зменшити частоту виникнення локальних та системних ускладнень на 22,5% ($P = 0.0002$, $\chi^2 = 14.104$, ДІ 9.2333-39.7022), а післяопераційну летальність на 16,3% ($P = 0.0026$, $\chi^2 = 9.058$, ДІ 4.6571-32.9639).

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство : краткое издание / под ред. И. И. Затевахиной, А. И. Кириенко, В. А. Кубышкиной. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 912 с.: ил. ISBN 978-5-9704-3630-1

2. Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *BMJ*. 2014 Aug 12;349:g4859. doi: 10.1136/bmj.g4859. PMID: 25116169.
3. V.M. Mayorov, Z.A. Dundarov, Y.N. Avizhets Some morphological regularities of damage and spreading of the destructive process in the retroperitoneal area in severe acute necrotizing pancreatitis according to autopsy data. *Novosti Khirurgii*. Year 2015 Vol. 23 No 4. 385-390. DOI: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2015.4.385>.
4. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):67-75.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479658.
5. Clancy, T.E., Benoit, E.P. & Ashley, S.W. Current management of acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 9, 440–452 (2005). <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2004.09.027>.
6. Farthmann EH, Lausen M, Schöffel U. Indications for surgical treatment of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1993 Dec;40(6):556-62. PMID: 8119640.
7. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 26;325(4):382-390. doi: 10.1001/jama.2020.20317. PMID: 33496779.
8. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg*. 2000 Nov;232(5):619-26. doi: 10.1097/00000658-200011000-00001. PMID: 11066131; PMCID: PMC1421214.
9. Wang C, Gou S. [History of surgical intervention in severe acute pancreatitis treatment]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2015 Sep 1;53(9):646-8. Chinese. PMID: 26654142.
10. Baron TH. Managing severe acute pancreatitis. *Cleve Clin J Med*. 2013 Jun;80(6):354-9. doi: 10.3949/ccjm.80gr.13001. Erratum in: *Cleve Clin J Med*. 2013 Aug;80(8):482. Baron, Todd [corrected to Baron, Todd H]. PMID: 23733900.

11. Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono PG, Billi P, Butturini G, Calculli L, Cannizzaro R, Carrara S, Crippa S, De Gaudio R, De Rai P, Frulloni L, Mazza E, Mutignani M, Pagano N, Rabitti P, Balzano G. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2015 Jul;47(7):532-43. doi: 10.1016/j.dld.2015.03.022. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25921277.
12. Hut'an M, Rashidi Y, Novák S, Hut'an M Jr. Ako dlho čakať s operáciou pre nekrotizujúcu pankreatitídu? [How long to wait with operations for necrotizing pancreatitis?]. *Rozhl Chir.* 2010 Aug;89(8):513-7. Slovak. PMID: 21121148.
13. Chen H, Li F, Sun JB, Jia JG. Abdominal compartment syndrome in patients with severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol.* 2008 Jun 14;14(22):3541-8. doi: 10.3748/wjg.14.3541. PMID: 18567084; PMCID: PMC2716618..;
14. Surgical decompression for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis [Text] / P. Mentula, P. Hienonen, E. Kemppainen [et al.] // *Arch. Surg.* – 2010. – Vol. 145, № 8. – P. 764–769.
15. Kurdia KC, Irrinki S, Chala AV, Bhalla A, Kochhar R, Yadav TD. Early intra-abdominal hypertension: A reliable bedside prognostic marker for severe acute pancreatitis. *JGH Open.* 2020 Aug 4;4(6):1091-1095. doi: 10.1002/jgh3.12393. PMID: 33319042; PMCID: PMC7731827.
16. Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013 Feb;144(2):333-340.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.004. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23063972.
17. Jain S, Padhan R, Bopanna S, Jain SK, Dhingra R, Dash NR, Madhusudan KS, Gamanagatti SR, Sahni P, Garg PK. Percutaneous Endoscopic Step-Up Therapy Is an Effective Minimally Invasive Approach for Infected Necrotizing Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2020 Feb;65(2):615-622. doi: 10.1007/s10620-019-05696-2. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31187325.

18. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 14;20(38):13879-92. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13879. PMID: 25320523; PMCID: PMC4194569.
19. Komarov MP. [Acute pancreatitis [Text] // Adapted evidence-based clinical setting]. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. 2016: 53 s. Ukainian.
20. Manizhashvili Z, Lomidze N. [THE CURRENT STATE OF TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS (REVIEW)]. *Georgian Med News.* 2020 Jun;(303):12-21. Russian. PMID: 32841174.
21. Kokosis G, Perez A, Pappas TN. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 21;20(43):16106-12. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16106. PMID: 25473162; PMCID: PMC4239496.
22. Lu JD, Cao F, Ding YX, Wu YD, Guo YL, Li F. Timing, distribution, and microbiology of infectious complications after necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2019 Sep 14;25(34):5162-5173. doi: 10.3748/wjg.v25.i34.5162. PMID: 31558864; PMCID: PMC6747290.
23. van Grinsven J, van Brunschot S, Bakker OJ, Bollen TL, Boermeester MA, Bruno MJ, Dejong CH, Dijkgraaf MG, van Eijck CH, Fockens P, van Goor H, Gooszen HG, Horvath KD, van Lienden KP, van Santvoort HC, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study. *HPB (Oxford).* 2016 Jan;18(1):49-56. doi: 10.1016/j.hpb.2015.07.003. Epub 2015 Dec 20. PMID: 26776851; PMCID: PMC4766363.
24. James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 Sep;34(5):330-335. doi: 10.1097/MOG.0000000000000456. PMID: 29957661; PMCID: PMC6245573.
25. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology.* 2018 Mar;154(4):1103-1139. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.031. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29421596

26. Zheng Z, Ding YX, Qu YX, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med.* 2021 Jan;9(1):69. doi: 10.21037/atm-20-4802. PMID: 33553362; PMCID: PMC7859757
27. Hollemans RA, Bollen TL, van Brunschot S, Bakker OJ, Ahmed Ali U, van Goor H, et al. Predicting success of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis. *Ann Surg.* 2016; 263(4): 787–92. doi: 10.1097/SLA.0000000000001203
28. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *The new england journal of medicine.* 2016; 375(20): 1972-81 doi: 10.1056/NEJMra1505202
29. Wolbrink DRJ, Kolwijck E, Oever J Ten, Horvath KD, Bouwense SAW, Schouten JA. Management of infected pancreatic necrosis in the intensive care unit:a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jan; 26(1):18-25. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.017. Epub 2019 Jun 22.
30. Khan S, Ranjha WA, Tariq H, Nawaz H. Efficacy of early oral refeeding in patients of mild acute pancreatitis. *Pak J Med Sci.* 2017;33(4):899-902. doi: 10.12669/pjms.334.12338.
31. Boumitri C, Brown E, Kahaleh M. Necrotizing Pancreatitis: Current Management and Therapies. *Clin Endosc.* 2017;50(4):357-365. doi: 10.5946/ce.2016.152.
32. Jaipuria J, Bhandari V, Chawla AS, Singh M. Intra-abdominal pressure: Time ripe to revise management guidelines of acute pancreatitis? *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(1):186-98. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.186.
33. Wanden-Berghe C, Patino-Alonso MC, Galindo-Villardón P, Sanz-Valero J. Complications Associated with Enteral Nutrition: CAFANE Study. *Nutrients.* 2019;11(9):2041. doi: 10.3390/nu11092041.
34. Chen S, Xian W, Cheng S, Zhou C, Zhou H, Feng J et all. Risk of regurgitation and aspiration in patients infused with different volumes of enteral nutrition. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2015;24:212–218. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.2.12.

35. Chandankhede SR, Kulkarni AP. Acute Intestinal Failure. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(4):168-174. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23618
36. Ojo O. The challenges of home enteral tube feeding: A global perspective. *Nutrients.* 2015;7:2524–2538. doi: 10.3390/nu7042524.
37. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients.* 2015;7(9):8020-35. doi: 10.3390/nu7095380.
38. Martínez Vázquez SE, Nogueira de Rojas JR, Remes Troche JM, Coss Adame E, Rivas Ruíz R, Uscanga Domínguez LF. The importance of lactose intolerance in individuals with gastrointestinal symptoms. *Rev Gastroenterol Mex.* 2020;85(3):321-331. doi: 10.1016/j.rgmex.2020.03.002
39. Keuchel M, Kurniawan N, Bota M, Baltes P. Lavage, Simethicone, and Prokinetics-What to Swallow with a Video Capsule. *Diagnostics (Basel).* 2021 Sep 18;11(9):1711. doi: 10.3390/diagnostics11091711. PMID: 34574051; PMCID: PMC8465944.
40. Hammer V, Hammer K, Memaran N, Huber WD, Hammer K, Hammer J. Relationship Between Abdominal Symptoms and Fructose Ingestion in Children with Chronic Abdominal Pain. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1270-1279. doi: 10.1007/s10620-018-4997-4.
41. Chertishchev S. S. Udoskonalennya tekhnolohiy khirurhichnoho likuvannya uskladnenoyi vyrazkovoyi khvoroby dvanadtsyatypaloyi kyshky : avtoref. dys. ... kand. med. nauk : 14.01.03 / S. S. Chertishchev; Nats. med. un-t im. O.O. Bohomol'tsya. - K., 2011. - 20 c. [Ukr] [http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%A7%D0%B5%D1%80%D1%82%D1%96%D1%89%D0%B5%D0%B2%20%D0%A1\\$](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%A7%D0%B5%D1%80%D1%82%D1%96%D1%89%D0%B5%D0%B2%20%D0%A1$)
42. Rajasurya V, Surani S. Abdominal compartment syndrome: Often overlooked conditions in medical intensive care units. *World J Gastroenterol.* 2020;26(3):266-278. doi: 10.3748/wjg.v26.i3.266.

43. Wise R, Rodseth R, Blaser A. et al. Awareness and knowledge of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: results of a repeat, international, cross-sectional survey. The Abdominal Compartment Society FTW. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(3):186-199. doi: 10.5114/ait.2019.87648.
44. Patel D.M, Connor M.J.Jr. Intra-Abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome: An Underappreciated Cause of Acute Kidney Injury. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2016;23(3):160-6. doi: 10.1053/j.ackd.2016.03.002.
45. Lee A.H.H., Lee W.S., Anderson D. Severe pancreatitis complicated by abdominal compartment syndrome managed with decompressive laparotomy: a case report. *BMC Surgery.* 2019;19(113):1-6 <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0575-8>.
46. Tang H, Liu D, Qi H.F. et al. Effect of retension sutures on abdominal pressure after abdominal surgery. *Chin J Traumatol.* 2018;21(1):20-26. doi: 10.1016/j.cjtee.2017.08.008.
47. Bouveresse S., Piton G., Badet N. Et al. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension in critically ill patients: diagnostic value of computed tomography. *Eur. Radiol.* 2019;29(7):3839-46. doi: 10.1007/s00330-018-5994-x.
48. Ahmed T Chatila, Mohammad Bilal, Praveen Guturu. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases.* 2019; 7(9): 1006–1020. doi: 10.12998/wjcc.v7.i9.1006.
49. Storck L.J., Imoberdorf R., Ballmer P.E. Nutrition in Gastrointestinal Disease: Liver, Pancreatic, and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med.* 2019;8(8):1098. doi: 10.3390/jcm8081098.
50. Aldridge MC, Ornstein M, Glazer G, Dudley HA. Pancreatic resection for severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1985 Oct;72(10):796-800. doi: 10.1002/bjs.1800721008. PMID: 4041710.

51. Navadgi S, Pandanaboyana S, Windsor JA. Surgery for Acute Pancreatitis. *Indian J Surg.* 2015 Oct;77(5):446-52. doi: 10.1007/s12262-015-1357-x. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26722210; PMCID: PMC4689706.
52. Demidov VA, Chelnokov DL. [Treatment of pancreas injuries]. *Khirurgiia (Mosk).* 2009;(1):44-8. Russian. PMID: 19156076.
53. Rosenberg A, Steensma EA, Napolitano LM. Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management. *Surg Infect (Larchmt).* 2015 Feb;16(1):1-13. doi: 10.1089/sur.2014.123. PMID: 25761075.
54. Hammad AY, Ditillo M, Castanon L. Pancreatitis. *Surg Clin North Am.* 2018 Oct;98(5):895-913. doi: 10.1016/j.suc.2018.06.001. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30243452.
55. Prajapati R, Manay P, Sugumar K, Rahandale V, Satoskar R. Acute pancreatitis: predictors of mortality, pancreatic necrosis and intervention. *Turk J Surg.* 2021 Mar 22;37(1):13-21. doi: 10.47717/turkjsurg.2021.5072. PMID: 34585089; PMCID: PMC8448565.
56. Kiss L, Sarbu G, Bereanu A, Kiss R. Surgical strategies in severe acute pancreatitis (SAP): indications, complications and surgical approaches. *Chirurgia (Bucur).* 2014 Nov-Dec;109(6):774-82. PMID: 25560500.
57. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* 2016 Apr;59(2):128-40. doi: 10.1503/cjs.015015. PMID: 27007094; PMCID: PMC4814287.
58. Kokosis G, Perez A, Pappas TN. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 21;20(43):16106-12. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16106. PMID: 25473162; PMCID: PMC4239496.
59. Louis C, Loire J, Manganas D, Allaouchiche B, Berard P, Gouillat C. Traitement chirurgical des pancréatites aiguës avec nécrose infectée par nécrosectomie-pancréatostomie [Surgical treatment of acute pancreatitis with infected necrosis by necrosectomy-pancreatostomy]. *Ann Chir.* 2002

Oct;127(8):606-11. French. doi: 10.1016/s0003-3944(02)00841-6. PMID: 12491635.

60. Wroński M, Cebulski W, Witkowski B, Jankowski M, Kluciński A, Krasnodebski IW, Słodkowski M. Comparison between minimally invasive and open surgical treatment in necrotizing pancreatitis. *J Surg Res*. 2017 Apr;210:22-31. doi: 10.1016/j.jss.2016.10.022. Epub 2016 Nov 2. PMID: 28457332.

61. Rebhun J, Nassani N, Pan A, Hong M, Shuja A. Outcomes of Open, Laparoscopic, and Percutaneous Drainage of Infected Walled-Off Pancreatic Necrosis: A Nationwide Inpatient Sample Study. *Cureus*. 2021 Jan 28;13(1):e12972. doi: 10.7759/cureus.12972. PMID: 33654633; PMCID: PMC7913891.

62. Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res*. 2018 Mar 9;11:77-85. doi: 10.2147/JIR.S135751. PMID: 29563826; PMCID: PMC5849938.

63. Sermoneta D, Di Mugno M, Spada PL, Lodoli C, Carvelli ME, Magalini SC, Cavicchioni C, Bocci MG, Martorelli F, Brizi MG, Gui D. Intra-abdominal vacuum-assisted closure (VAC) after necrosectomy for acute necrotising pancreatitis: preliminary experience. *Int Wound J*. 2010 Dec;7(6):525-30. doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00727.x. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20726923.

64. Luckhurst CM, El Hechi M, Elsharkawy AE, Eid AI, Maurer LR, Kaafarani HM, Thabet A, Forcione DG, Fernández-Del Castillo C, Lillemoe KD, Fagenholz PJ. Improved Mortality in Necrotizing Pancreatitis with a Multidisciplinary Minimally Invasive Step-Up Approach: Comparison with a Modern Open Necrosectomy Cohort. *J Am Coll Surg*. 2020 Jun;230(6):873-883. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.01.038. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251846.

65. Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, Sutton B, Hasan MK, Navaneethan U, Feranec N, Wilcox CM, Tharian B, Hawes RH, Varadarajulu S. An Endoscopic Transluminal Approach, Compared With Minimally Invasive Surgery, Reduces Complications and Costs for Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 Mar;156(4):1027-1040.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.031. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30452918.

66. Heckler M, Hackert T, Hu K, Halloran CM, Büchler MW, Neoptolemos JP. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbecks Arch Surg.* 2021 May;406(3):521-535. doi: 10.1007/s00423-020-01944-6. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32910276.
67. Kostka R, Havlůj J. Akutní nekrotizující pankreatitida: klasické laparotomie vs. miniinvazivní postupy [Acute necrotizing pancreatitis: traditional laparotomy vs. minimally invasive procedures]. *Rozhl Chir.* 2015 Apr;94(4):160-5. Czech. PMID: 25866102.
68. Tu Y, Jiao H, Tan X, Sun L, Zhang W. Laparotomy versus retroperitoneal laparoscopy in debridement and drainage of retroperitoneal infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Surg Endosc.* 2013 Nov;27(11):4217-23. doi: 10.1007/s00464-013-3026-0. Epub 2013 Jun 21. PMID: 23793802.
69. Gallyamov EA, Agapov MA, Busyrev YB, Gallyamov EE, Kakotkin VV, Allakhverdieva AR. Sravnitel'naia otsenka minimal'no invazivnykh metodik lecheniia infitsirovannogo pankreonekroza [Comparison of minimal invasive technologies for treatment of infected pancreatic necrosis]. *Khirurgiia (Mosk).* 2020;(3):22-28. Russian. doi: 10.17116/hirurgia202003122. PMID: 32271733.
70. Lyu XJ, Sun B, Li L, Chen H, Kong R. [Clinical analysis of small incision minimally invasive approach in treatment of infected pancreatic necrosis]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2018 Sep 1;56(9):687-692. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.09.009. PMID: 30157575.
71. Burstow MJ, Yunus RM, Hossain MB, Khan S, Memon B, Memon MA. Meta-Analysis of Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) ± Endoscopic Sphincterotomy (ES) Versus Conservative Management for Gallstone Pancreatitis (GSP). *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015 Jun;25(3):185-203. doi: 10.1097/SLE.0000000000000142. PMID: 25799261.
72. Davoodabadi A, Beigmohammadi E, Gilasi H, Arj A, Taheri Nassaj H. Optimizing cholecystectomy time in moderate acute biliary pancreatitis: A randomized clinical trial study. *Heliyon.* 2020 Feb 17;6(2):e03388. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03388. PMID: 32099920; PMCID: PMC7031006.

73. Jee SL, Jarmin R, Lim KF, Raman K. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study. *Asian J Surg*. 2018 Jan;41(1):47-54. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.07.010. Epub 2016 Aug 13. PMID: 27530927.

74. Varadarajulu S, Rana SS, Bhasin DK. Endoscopic therapy for pancreatic duct leaks and disruptions. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013 Oct;23(4):863-92. doi: 10.1016/j.giec.2013.06.008. Epub 2013 Jul 12. PMID: 24079795.

75. Karjula H, Saarela A, Vaarala A, Niemelä J, Mäkelä J. Endoscopic transpapillary stenting for pancreatic fistulas after necrosectomy with necrotizing pancreatitis. *Surg Endosc*. 2015 Jan;29(1):108-12. doi: 10.1007/s00464-014-3645-0. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24942784.

76. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, Besselink M, Deviere J, Oliveira Ferreira A, Gyökeres T, Hritz I, Hucl T, Milashka M, Papanikolaou IS, Poley JW, Seewald S, Vanbiervliet G, van Lienden K, van Santvoort H, Voermans R, Delhaye M, van Hooft J. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018 May;50(5):524-546. doi: 10.1055/a-0588-5365. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29631305.

77. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bouwense SA, Bruno MJ, Cappendijk VC, Consten EC, Dejong CH, van Eijck CH, Erkelens WG, van Goor H, van Grevenstein WMU, Haveman JW, Hofker SH, Jansen JM, Laméris JS, van Lienden KP, Meijssen MA, Mulder CJ, Nieuwenhuijs VB, Poley JW, Quispel R, de Ridder RJ, Römkens TE, Scheepers JJ, Schepers NJ, Schwartz MP, Seerden T, Spanier BWM, Straathof JWA, Strijker M, Timmer R, Venneman NG, Vleggaar FP, Voermans RP, Witteman BJ, Gooszen HG, Dijkgraaf MG, Fockens P; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2018 Jan

6;391(10115):51-58. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32404-2. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29108721.

78. Tyberg A, Karia K, Gabr M, Desai A, Doshi R, Gaidhane M, Sharaiha RZ, Kahaleh M. Management of pancreatic fluid collections: A comprehensive review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 21;22(7):2256-70. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2256. PMID: 26900288; PMCID: PMC4735000.

79. Aghdassi A, Simon P, Pickartz T, Budde C, Skube ME, Lerch MM. Endoscopic management of complications of acute pancreatitis: an update on the field. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;12(12):1207-1218. doi: 10.1080/17474124.2018.1537781. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30791791.

80. Seza K, Yamaguchi T, Ishihara T, Tadenema H, Tawada K, Saisho H, Yokosuka O. A long-term controlled trial of endoscopic pancreatic stenting for treatment of main pancreatic duct stricture in chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2011 Nov-Dec;58(112):2128-31. doi: 10.5754/hge09346. PMID: 22234084.

81. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis M, Bories E, Costamagna G, Devière J, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Giovannini M, Gyokeres T, Hafner M, Halttunen J, Hassan C, Lopes L, Papanikolaou IS, Tham TC, Tringali A, van Hooft J, Williams EJ. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016 Jul;48(7):657-83. doi: 10.1055/s-0042-108641. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27299638.

82. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T, Aithal GP, Anderloni A, Bruno M, Cantú P, Devière J, Domínguez-Muñoz JE, Lekkerkerker S, Poley JW, Ramchandani M, Reddy N, van Hooft JE. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. *Endoscopy*. 2019 Feb;51(2):179-193. doi: 10.1055/a-0822-0832. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30654394.

83. Jagielski M, Jackowski M. The Role of Endoscopic Transpapillary Stenting of the Main Pancreatic Duct during the Endoscopic Treatment of Pancreatic Fluid Collections. *J Clin Med*. 2021 Feb 14;10(4):761. doi: 10.3390/jcm10040761. PMID: 33672814; PMCID: PMC7918499.
84. Chong E, Ratnayake CB, Saikia S, Nayar M, Oppong K, French JJ, Windsor JA, Pandanaboyana S. Endoscopic transmural drainage is associated with improved outcomes in disconnected pancreatic duct syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2021 Feb 25;21(1):87. doi: 10.1186/s12876-021-01663-2. PMID: 33632128; PMCID: PMC7905849.
85. Johnson PM, Walsh MJ. The impact of intraoperative cholangiography on recurrent pancreatitis and biliary complications in patients with gallstone pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2012 Dec;16(12):2220-4. doi: 10.1007/s11605-012-2041-0. Epub 2012 Oct 6. PMID: 23054902.
86. Yamabe A, Irisawa A, Shibukawa G, Sato A, Fujisawa M, Arakawa N, Yoshida Y, Abe Y, Igarashi R, Maki T, Yamamoto S. Early diagnosis of chronic pancreatitis: understanding the factors associated with the development of chronic pancreatitis. *Fukushima J Med Sci*. 2017 Apr 28;63(1):1-7. doi: 10.5387/fms.2016-14. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28450665; PMCID: PMC5476822.
87. Cho YD, Cha SW. [Endoscopic Duodenal Snare Papillectomy Induced Complication: Prevention and Management]. *Korean J Gastroenterol*. 2016 Aug 25;68(2):64-9. Korean. doi: 10.4166/kjg.2016.68.2.64. PMID: 27554212.
88. Cappell MS, Friedel DM. Stricter national standards are required for credentialing of endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography in the United States. *World J Gastroenterol*. 2019 Jul 21;25(27):3468-3483. doi: 10.3748/wjg.v25.i27.3468. PMID: 31367151; PMCID: PMC6658394.
89. Wang Y, Qi M, Hao Y, Hong J. The efficacy of prophylactic pancreatic stents against complications of post-endoscopic papillectomy or endoscopic ampullectomy: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 Jun 26;12:1756284819855342. doi: 10.1177/1756284819855342. PMID: 31263509; PMCID: PMC6595661.

90. Taglieri E, Micelli-Neto O, Bonin EA, Goldman SM, Kemp R, Dos Santos JS, Ardengh JC. Analysis of risk factors associated with acute pancreatitis after endoscopic papillectomy. *Sci Rep*. 2020 Mar 5;10(1):4132. doi: 10.1038/s41598-020-60941-3. PMID: 32139734; PMCID: PMC7057991.
91. Fan JH, Qian JB, Wang YM, Shi RH, Zhao CJ. Updated meta-analysis of pancreatic stent placement in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 28;21(24):7577-83. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7577. PMID: 26140006; PMCID: PMC4481455.
92. Rana SS, Shah J, Sharma RK, Gupta R. Clinical and morphological consequences of permanent indwelling transmural plastic stents in disconnected pancreatic duct syndrome. *Endosc Ultrasound*. 2020 Mar-Apr;9(2):130-137. doi: 10.4103/eus.eus_8_20. PMID: 32295971; PMCID: PMC7279086.
93. Kang SH, Kim KH, Kim TN, Jung MK, Cho CM, Cho KB, Han JM, Kim HG, Kim HS. Therapeutic outcomes of endoscopic papillectomy for ampullary neoplasms: retrospective analysis of a multicenter study. *BMC Gastroenterol*. 2017 May 30;17(1):69. doi: 10.1186/s12876-017-0626-5. PMID: 28558658; PMCID: PMC5450406.
94. Sato M, Endo K, Harada A, Shijo M. Risk Factors of Postoperative Complications in Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. *JSLS*. 2020 Oct-Dec;24(4):e2020.00049. doi: 10.4293/JSLS.2020.00049. PMID: 33144824; PMCID: PMC7592957.
95. Matsushima K, Soybel DI. Operative management of recurrent choledocholithiasis. *J Gastrointest Surg*. 2012 Dec;16(12):2312-7. doi: 10.1007/s11605-012-1968-5. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22907776.
96. Cao F, Li A, Wang X, Gao C, Li J, Li F. Laparoscopic transgastric necrosectomy in treatment of walled-off pancreatic necrosis with sinistral portal hypertension. *BMC Surg*. 2021 Oct 10;21(1):362. doi: 10.1186/s12893-021-01361-6. PMID: 34629061; PMCID: PMC8502321.

97. Sorrentino L, Chiara O, Mutignani M, Sammartano F, Brioschi P, Cimbanassi S. Combined totally mini-invasive approach in necrotizing pancreatitis: a case report and systematic literature review. *World J Emerg Surg.* 2017 Mar 16;12:16. doi: 10.1186/s13017-017-0126-5. PMID: 28331537; PMCID: PMC5356234.
98. Worhunsky DJ, Qadan M, Dua MM, Park WG, Poultides GA, Norton JA, Visser BC. Laparoscopic transgastric necrosectomy for the management of pancreatic necrosis. *J Am Coll Surg.* 2014 Oct;219(4):735-43. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.04.012. Epub 2014 May 29. PMID: 25158913.
99. Kaistha S, Nandi B, Kumar A. Laparoscopic surgery in pancreatic diseases: Pushing the boundaries. *Med J Armed Forces India.* 2019 Oct;75(4):361-369. doi: 10.1016/j.mjafi.2018.02.003. Epub 2018 Mar 21. PMID: 31719728; PMCID: PMC6838490.
100. Dua MM, Worhunsky DJ, Malhotra L, Park WG, Poultides GA, Norton JA, Visser BC. Transgastric pancreatic necrosectomy-expedited return to prepancreatitis health. *J Surg Res.* 2017 Nov;219:11-17. doi: 10.1016/j.jss.2017.05.089. Epub 2017 Jun 21. PMID: 29078869.
101. Maloinvazyvni khirurhichni vtruchannya pry hostromu nekrotychnomu pankreatyti: istoriya rozvytku, suchasni tendentsiyi ta vlasnyy dosvid / O. I. Dronov, I. O. Koval's'ka, K. O. Zadorozhna, A. I. Horlach // *Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu.* - 2017. - T. 21, № 1(1). - S. 172-177. http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu_2017_21_1%281%29__49
102. Feng J, Liu ZW, Cai SW, Jiao HH, Du JD, Xin XL, Chen JY, Wang PF, He L, Lu SC, Xiao YY, Wang MQ. [Experience of minimal-access video-assisted retroperitoneal debridement in treatment of infected pancreatic necrosis]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2016 Nov 1;54(11):844-847. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.11.011. PMID: 27806778.
103. Darrivere L, Lapidus N, Colignon N, Chafai N, Chaput U, Verdonk F, Paye F, Lescot T. Minimally invasive drainage in critically ill patients with severe necrotizing pancreatitis is associated with better outcomes: an observational study.

Crit Care. 2018 Nov 22;22(1):321. doi: 10.1186/s13054-018-2256-x. PMID: 30466472; PMCID: PMC6249885.

104. Dubasz K, Misbahuddin M, Graeb C, Radeleff B. Interventionen bei der Pankreatitis [Interventions for pancreatitis]. Radiologe. 2021 May 3. German. doi: 10.1007/s00117-021-00856-w. Epub ahead of print. PMID: 33942125.

105. Zhang ZH, Ding YX, Wu YD, Gao CC, Li F. A meta-analysis and systematic review of percutaneous catheter drainage in treating infected pancreatitis necrosis. Medicine (Baltimore). 2018 Nov;97(47):e12999. doi: 10.1097/MD.00000000000012999. Erratum in: Medicine (Baltimore). 2019 Feb;98(6):e14457. PMID: 30461605; PMCID: PMC6392933.

106. Ke L, Li J, Hu P, Wang L, Chen H, Zhu Y. Percutaneous Catheter Drainage in Infected Pancreatitis Necrosis: a Systematic Review. Indian J Surg. 2016 Jun;78(3):221-228. doi: 10.1007/s12262-016-1495-9. Epub 2016 May 4. PMID: 27358518; PMCID: PMC4907923.

107. Zhang Q, Li L, Lyu XJ, Chen HZ, Chen H, Kong R, Wang G, Jiang HC, Sun B. [Four-steps surgery for infected pancreatic necrosis based on "Step-up" strategy: a retrospective study]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2020 Nov 1;58(11):858-863. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20200429-00348. PMID: 33120449.

108. Ji L, Sun B, Cheng CD, Bai XW, Wang G, Kong R, Chen H, Jiang HC. [Clinical experience on the employment of the staged step-up approach in the treatment of local complications secondary to severe acute pancreatitis]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2016 Nov 1;54(11):839-843. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.11.010. PMID: 27806777.

109. Dronov OI, Kovahiska IO, Burmich KS, Gorlach AI, Zadorozhna KO, Tsymbalyuk RS, Kovalenko AP, Shvets YP, Chermak II. [COMBINED LAPAROSCOPICALLY AND RETROPERITONEOSCOPICALLY ASSISTED PANCREATONECRSEQUESTRECTOMY]. Klin Khir. 2016;(12):5-8. Ukrainian. PMID: 30272407.

110. Kopchak VM, Khomiak IV, Kopchak KV. [Lumbotomic videocontrolled sanitation of retroperitoneal space in patients, suffering an acute

necrotizing pancreatitis]. *Klin Khir.* 2008 Sep;(9):23-6. Ukrainian. PMID: 19275031.

111. Khomyak IV. [MINIINVASIVE SURGICAL INTERVENTIONS FOR AN ACUTE NECROTIC PANCREATITIS]. *Klin Khir.* 2015 Aug;(8):24-8. Ukrainian. PMID: 26591858.

112. Sgaramella LI, Gurrado A, Pasculli A, Prete FP, Catena F, Testini M. Open necrosectomy is feasible as a last resort in selected cases with infected pancreatic necrosis: a case series and systematic literature review. *World J Emerg Surg.* 2020 Jul 29;15(1):44. doi: 10.1186/s13017-020-00326-z. PMID: 32727508; PMCID: PMC7391590.

113. Wang M, Wei A, Guo Q, Zhang Z, Lu H, Li A, Hu W. Clinical outcomes of combined necrotizing pancreatitis versus extrapancreatic necrosis alone. *Pancreatology.* 2016 Jan-Feb;16(1):57-65. doi: 10.1016/j.pan.2015.10.010. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26626203.

114. Umapathy C, Gajendran M, Mann R, Boregowda U, Theethira T, Elhanafi S, Perisetti A, Goyal H, Saligram S. Pancreatic fluid collections: Clinical manifestations, diagnostic evaluation and management. *Dis Mon.* 2020 Nov;66(11):100986. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100986. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32312558.

115. Shah A, Denicola R, Edirisuriya C, Siddiqui AA. Management of Inflammatory Fluid Collections and Walled-Off Pancreatic Necrosis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017 Dec;15(4):576-586. doi: 10.1007/s11938-017-0161-z. PMID: 29103188.

116. Sharma V, Gorski U, Gupta R, Rana SS. Percutaneous Interventions in Acute Necrotizing Pancreatitis. *Trop Gastroenterol.* 2016 Jan-Mar;37(1):4-18. doi: 10.7869/tg.314. PMID: 29668172.

117. Hyun JJ, Sahar N, Singla A, Ross AS, Irani SS, Gan SI, Larsen MC, Kozarek RA, Gluck M. Outcomes of Infected versus Symptomatic Sterile Walled-Off Pancreatic Necrosis Treated with a Minimally Invasive Therapy. *Gut Liver.*

2019 Mar 15;13(2):215-222. doi: 10.5009/gnl18234. PMID: 30602076; PMCID: PMC6430426.

118. Mallick B, Dhaka N, Gupta P, Gulati A, Malik S, Sinha SK, Yadav TD, Gupta V, Kochhar R. An audit of percutaneous drainage for acute necrotic collections and walled off necrosis in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018 Oct;18(7):727-733. doi: 10.1016/j.pan.2018.08.010. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30146334.

119. Mukund A, Singla N, Bhatia V, Arora A, Patidar Y, Sarin SK. Safety and efficacy of early image-guided percutaneous interventions in acute severe necrotizing pancreatitis: A single-center retrospective study. *Indian J Gastroenterol*. 2019 Dec;38(6):480-487. doi: 10.1007/s12664-019-00969-0. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32002829.

120. Eickhoff RM, Steinbusch J, Seppelt P, Kroh A, Junge K, Klink CD, Neumann UP, Binnebösel M. Videoassistiertes retroperitoneales Débridement : Minimalinvasive Therapie und Langzeitverlauf bei nekrotisierender Pankreatitis [Video-assisted retroperitoneal debridement : Minimally invasive treatment and long-term results for necrotizing pancreatitis]. *Chirurg*. 2017 Sep;88(9):785-791. German. doi: 10.1007/s00104-017-0377-4. PMID: 28180976.

121. Gao CC, Li J, Cao F, Wang XH, Li A, Wang Z, Li F. Infection recurrence following minimally invasive treatment in patients with infectious pancreatic necrosis. *World J Gastroenterol*. 2020 Jun 14;26(22):3087-3097. doi: 10.3748/wjg.v26.i22.3087. PMID: 32587450; PMCID: PMC7304114.

122. Fung C, Svystun O, Fouladi DF, Kawamoto S. CT imaging, classification, and complications of acute pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 May;45(5):1243-1252. doi: 10.1007/s00261-019-02236-4. PMID: 31559472

123. Wang YB, Yang XL, Chen L, Chen ZJ, Miao CM, Xia J. Retroperitoneal versus open intraperitoneal necrosectomy in step-up therapy for infected necrotizing pancreatitis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Aug;56:83-93. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.06.012. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29906644.

124. Chang YC. Is necrosectomy obsolete for infected necrotizing pancreatitis? Is a paradigm shift needed? *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):16925-34. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16925. PMID: 25493005; PMCID: PMC4258561.

125. Nemoto Y, Attam R, Arain MA, Trikudanathan G, Mallery S, Beilman GJ, Freeman ML. Interventions for walled off necrosis using an algorithm based endoscopic step-up approach: Outcomes in a large cohort of patients. *Pancreatology*. 2017 Sep-Oct;17(5):663-668. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.195. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28803859.

126. Gooszen HG, Besselink MG, van Santvoort HC, Bollen TL. Surgical treatment of acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Aug;398(6):799-806. doi: 10.1007/s00423-013-1100-7. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23857077.

127. Bagnenko SF, Gol'tsov VP, Savello VE, Vashetko RV. [CLASSIFICATION OF ACUTE PANCREATITIS: CURRENT STATE OF THE ISSUE]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2015;174(5):86-92. Russian. PMID: 26983268

128. Maatman TK, Roch AM, Ceppa EP, Easler JJ, Gromski MA, House MG, Nakeeb A, Schmidt CM, Sherman S, Zyromski NJ. The continuum of complications in survivors of necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 2020 Dec;168(6):1032-1040. doi: 10.1016/j.surg.2020.07.004. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32843212; PMCID: PMC8122589.

129. Nguyen AK, Song AJ, Swopes T, Ko A, Lim BS. Percutaneous Endoscopic Necrosectomy of Complex Walled-Off Lateral Necrosis of the Pancreas with the Aid of Laparoscopic Babcock Forceps: A Case Report of an Endoscopic and Radiologic Team Approach. *Perm J*. 2019;23:18-230. doi: 10.7812/TPP/18-230. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31314716; PMCID: PMC6636504.

130. Fagenholz PJ, Thabet A, Mueller PR, Forcione DG. Combined endoscopic transgastric drainage and video assisted retroperitoneal pancreatic debridement - The best of both worlds for extensive pancreatic necrosis with enteric fistulae. *Pancreatology*. 2016 Sep-Oct;16(5):788-90. doi: 10.1016/j.pan.2016.06.009. Epub 2016 Jun 19. PMID: 27344627.

131. Miskovitz P. A step-up approach to managing acute pancreatitis-associated fluid collections. *Crit Care Med*. 2015 Jan;43(1):244-5. doi: 10.1097/CCM.0000000000000640. PMID: 25514716.
132. Sundaramurthi S, Kannan A, Nagarajan R, Dasarathan S, Dharanipragada K. Precise pancreatic necrosectomy by step-up approach. *EXCLI J*. 2021 Aug 16;20:1305-1307. doi: 10.17179/excli2021-4131. PMID: 34650385; PMCID: PMC8495111.
133. Luckhurst CM, El Hechi M, Elsharkawy AE, Eid AI, Maurer LR, Kaafarani HM, Thabet A, Forcione DG, Fernández-Del Castillo C, Lillemoe KD, Fagenholz PJ. Improved Mortality in Necrotizing Pancreatitis with a Multidisciplinary Minimally Invasive Step-Up Approach: Comparison with a Modern Open Necrosectomy Cohort. *J Am Coll Surg*. 2020 Jun;230(6):873-883. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.01.038. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251846.
134. Aparna D, Kumar S, Kamalkumar S. Mortality and morbidity in necrotizing pancreatitis managed on principles of step-up approach: 7 years experience from a single surgical unit. *World J Gastrointest Surg*. 2017 Oct 27;9(10):200-208. doi: 10.4240/wjgs.v9.i10.200. PMID: 29109852; PMCID: PMC5661125.
135. Sion MK, Davis KA. Step-up approach for the management of pancreatic necrosis: a review of the literature. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2019 May 19;4(1):e000308. doi: 10.1136/tsaco-2019-000308. PMID: 31245622; PMCID: PMC6560663.
136. Jain S, Padhan R, Bopanna S, Jain SK, Dhingra R, Dash NR, Madhusudan KS, Gamanagatti SR, Sahni P, Garg PK. Percutaneous Endoscopic Step-Up Therapy Is an Effective Minimally Invasive Approach for Infected Necrotizing Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2020 Feb;65(2):615-622. doi: 10.1007/s10620-019-05696-2. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31187325.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Запальні захворювання ПЗ залишаються однією з найбільш актуальних проблем сучасної хірургічної гастроентерології. Насьогодні відмічається загальна тенденція щодо зростання частоти розвитку даної патології, яка щорічно уражає 8,2 - 10 осіб на 100 тисяч населення. Провідне місце серед захворювань підшлункової залози займає ГП. Дане захворювання є поліетіологічним, однак основними чинниками розвитку ГП залишаються ЖКХ та алкоголь. Як показують наведенні вище дані, бактерія *Helicobacter pylori* також є одним із факторів, які викликають ГП. Нами також встановлено, що розвиток дефіциту Д може розглядатись як прогностичний критерій важкого перебігу даного захворювання. Пусковим механізмом складного патогенезу ГП є внутрішньопротокова гіпертензія, яка при несприятливому перебігу у фіналі призводить до деструкції органу з порушенням у більшості хворих екзокринної функції ПЗ різного ступеня важкості, що потребує тривалого, а іноді постійного застосування ферментозамісної терапії. Враховуючи змішаний характер секреції ПЗ, у частини хворих розвивається вторинний цукровий діабет внаслідок руйнування інкреторного апарату органу, особливо при ураженні хвостової частини залози. Клінічний перебіг ГП супроводжується різноманіттям клінічних симптомів та синдромів, які нерідко симулюють клініку інших гострих катастроф органів черевної порожнини (перфоративної виразки ДПК, абдомінального ішемічного синдрому, гострої кишкової непрохідності тощо). Ось чому поглиблене вивчення клінічної симптоматики ГП, лабораторних змін за допомогою використання специфічних для даного захворювання тестів (наприклад, α_2 -трипсиноген), даних інструментальних методів дослідження (УЗД, КТ органів черевної порожнини, ФЕГДС, у тому числі доповненої РПХГ) є надзвичайно важливим для майбутнього сімейного лікаря та хірурга. Особливістю перебігу ГП, який пов'язаний з специфікою анатомічної будови та фізіологією ПЗ, є високий ризик розвитку різноманітних ускладнень, летальність при яких сягає

5,5%, а при ГП тяжкого ступеня варіює в межах 40 - 70%. Еволюція поглядів до методів лікування деструктивного ГП, яка відбувається майже останні 50 років та нагадує рух по спіралі (оперативні лікування (новокаїнізація ПЗ, дренажування/тампонада сальникової сумки тощо) → консервативне лікування (антиферментна терапія) → оперативне лікування (абдомінізація ПЗ, некрсестректомія) → активно-очікувальна тактика на фоні інтенсивної терапії ГП (етапний підхід з використанням сучасних медикаментозних засобів, а у разі розвитку гнійних ускладнень – застосування ехоконтрольованих пункційно-дренуючих методик) дозволив суттєво знизити летальність при даній патології. Терміни знаходження хворих у стаціонарі скоротились майже вдвоє, що позитивно вплинуло на фінансову складову утримання даної категорії хворих.

Що стосується тактики при біліарному панкреатиті, на даний момент серед хірургів досягнутий консенсус – лікування хворих повинно бути мініінвазивним. Так у випадку ЖКХ з мікролітіазом у загальній жовчній протоці без порушення його прохідності операцією вибору є лапароскопічна холецистектомія. У разі порушення прохідного жовчних шляхів притримуються двохетапного підходу у лікуванні даної категорії хворих: на першому етапі виконують ЕРПХГ, папілотомію та літоекстракцію, після відновлення нормального жовчовідтоку на другому етапі – лапароскопічну холецистектомію.

Однак не до кінця вирішеною проблемою залишається питання прогнозування важкості перебігу ГП у кожного конкретного хворого, застосування скринінгових методів діагностики розвитку ускладнень даного захворювання (геморагічних, тромбоемболічних, гнійно-септичних, у т.ч. поліорганної недостатності). Загальноприйнятою аксіомою на сьогодні є якомога більше відтермінування оперативного втручання під загальним знеболенням (понад 3 тижні) за відсутності ознак біліарної обструкції, виключенням є випадки розлитого гнійного перитоніту. Це пов'язано з складним патогенезом розвитку ГП з важким розвитком, при якому на перебіг

системної запальної відповіді нашаровуються власне важке і травматичне для самої ПЗ втручання та окремі медикаментозні засоби, які використовуються для наркозу. Цей вплив, як показала попередня історія хірургії ГП, виявився негативним (застосування «відкритих» оперативних втручань під загальним знеболенням у ранні (протягом 7 діб від початку захворювання) терміни спричинює високу летальність, яка сягає 56%. У зв'язку з цим в теперішній час перевагу надають малоінвазивним способам лікування під контролем візуалізаційних методів та методикам відеоасистованої ретроперитонеальної некрсеквестрэктомії (ретроперитонеального дебріджменту з відеоасистенцією). Ефективність цих методик становить приблизно 50-60% з рівнем ускладнень 30-40% та летальністю 10%. Слід відмітити, що чим більше часу пройшло від початку захворювання до оперативного втручання, тим кращі його результати. Комплексне лікування ГП є недостатньо ефективним без застосування сучасних антисекреторних засобів (інгібітори протонної помпи, аналоги соматостатину), перидуральної анестезії (боротьба з больовим синдромом та паралітичною (динамічною) кишковою непрохідністю), збалансованого парентерального та ентерального зондового харчування хворих, боротьби з внутрішньочеревною гіпертензією. Удосконалення методів прогнозування виникнення та своєчасної діагностики ускладнень перебігу ГП, у тому числі запропонованих авторами даного видання, значно покращує результати такого лікування. Застосування етапного підходу у лікуванні пацієнтів з ГП дає можливість знизити летальність до 2,5%, та зменшити час лікування у стаціонарі до $21,3 \pm 4,2$ днів.

Наукове видання

Колосович Ігор Володимирович

Ганоль Ігор Васильович

**Гострий панкреатит:
сучасні аспекти діагностики та лікування**

Монографія

Підп. до друку 10.03.2022 р. Формат 60х84/16. Папір офс.
Ум. друк. арк 16,62. Тираж 500 прим. Зам. № 22-3.

ФОП Бихун В.Ю.

Видавництво «LAT & K»

вул. Леонтовича, 9, оф. 0-18, м. Київ, 01030

Свідоцтво про внесення суб'єкта до Державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції

ДК № 181 від 15.09.2000 р.

Тел.: + 38 044 235 00 09

+ 38 044 235 75 28

ISBN 978-617-7824-51-9

