

# Сучасні аспекти патогенезу та діагностики гострого панкреатиту

І.В. Колосович, І.В. Ганоль

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ; e-mail: ganoli@ukr.net

*Мета нашої роботи – дослідження сучасних аспектів патогенезу гострого панкреатиту та ролі різних біомаркерів у діагностиці тяжкості перебігу захворювання та прогнозуванні його ускладнень. Раннє адекватне лікування хворих на гострий панкреатит знижує летальність та зменшує фінансове навантаження на медичні заклади. Це спонукає до продовження пошуку оптимальних маркерів для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу захворювання. Продовжується вивчення особливостей патогенезу гострого панкреатиту, що закономірно сприяє появі нових діагностичних маркерів. Доведено, що більшість етіологічних факторів, що викликають гострий панкреатит (алкоголь, гіпоксія, гіперкальцемія, гіперліпідемія, певні фармакологічні препарати) також сприяють аномально високим осциляціям вмісту  $\text{Ca}^{2+}$ . Тому можна вважати, що при гострому панкреатиті  $\text{Ca}^{2+}$  є загальним тригером для різних етіологічних чинників, котрий запускає патологічний процес. У свою чергу ферментативний каскад – пускова ланка розвитку місцевих і системних запальних реакцій, що проявляються локальними та системними ефектами. На основі вивчення особливостей перебігу тяжких форм ГП нами встановлено роль дефіциту вітаміну D у розвитку захворювання. Крім того, дослідження активності тканинного активатора плазміногену та/або вмісту комплексу тромбін-антитромбін III може бути цікавим як маркер розвитку тромбоембологічних ускладнень. Збільшення кількості позитивних результатів серологічного обстеження на наявність *Helicobacter pylori* (імуноглобулін M) у пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту через 7 діб від моменту госпіталізації дає підставу розглядати його як один з предикторів розвитку гнійних ускладнень захворювання. Застосування запропонованих діагностичних маркерів показало обнадійливі результати щодо прогнозу перебігу хвороби та життя цієї надзвичайно складної категорії хворих.*

*Ключові слова: гострий панкреатит; патогенез; тяжкий перебіг; геморагічні та гнійні ускладнення; діагностика; маркери.*

## ВСТУП

Гострий панкреатит (ГП) – це небезпечне для життя захворювання. Існує понад 140 різних етіологічних факторів, провідними з яких є патологія жовчовивідної системи (жовчнокам'яна хвороба, пухлини тощо – зустрічаються у 21–58% випадках), зловживання алкоголем (17–65% випадків) та травма підшлункової залози (2–4% випадків) [1]. Згідно з останнім переглядом Атлантської класифікації 2012 р., розрізняють інтерстиціальний набряковий панкреатит та некротичний панкреатит, тяжкість перебігу захворювання поділено на легку, середню

© І.В. Колосович, І.В. Ганоль

та тяжку, окремо виділено панкреатичні і перипанкреатичні скупчення рідини, що виникли в терміни менше ніж та понад 4 тиж від початку захворювання, та дві фази перебігу, що супроводжуються двома піками летальності: рання (триває протягом першого тижня) та пізня (тривалістю кілька тижнів і місяців) [2]. Відмічається, що у 80% пацієнтів спостерігаються легкі форми ГП, які можуть проходити самостійно, однак 20% хворих потребують спеціалізованого високовартісного лікування. Особливо небезпечним залишаються ускладнення ГП, що призводять до збільшення летальності з 5,5 до 40–70% [3]. При цьому зазначається, що

основною причиною виникнення летальних випадків у ранньому періоді захворювання є неконтрольований синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), з наступним розвитком поліорганної недостатності (ПОН). У свою чергу причиною виникнення ПОН та летальних випадків у пізньому періоді є септичні ускладнення [4]. Слід зауважити, що перебіг та тяжкість захворювання залишаються непередбачуваними та мінливими, а питання патогенезу ГП до кінця не вивчено. У сучасній літературі велику увагу приділяють вивченню ролі медіаторів запалення та оксидативного стресу у патогенезі і прогнозуванні перебігу ГП [5].

Мета нашої роботи – дослідження сучасних аспектів патогенезу ГП та ролі різних біомаркерів у діагностиці тяжкості перебігу захворювання та прогнозуванні його ускладнень.

### Патогенетичні аспекти ГП

Перешкодами для дослідження цього питання є швидкий перебіг захворювання та обмежений доступ до тканини підшлункової залози (ПЗ). При цьому при використанні моделей тварин для вивчення молекулярних аспектів патогенезу ГП, проблему ускладнюють парадоксальні результати, отримані від різних видів тварин під впливом схожих етіологічних факторів [6]. У світовій літературі зустрічаються такі теорії виникнення та розвитку ГП [7]: каналікулярна, судинна, нервово-рефлекторна, травматична, інфекційно-алергічна, вірусна, метаболічна. Згідно з ними 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 він розвивається в результаті панкреатичного рефлюксу та гіпертензії, зрідка – починається внаслідок алергічних реакцій або інфекційного фактора

[8]. Комбінація декількох пускових чинників у рамках поліетіологічності ГП служить основним моментом внутрішньоацинарної активації протеолітичних ферментів і каталітичного аутолізу ПЗ. Важливою складовою частиною патогенезу ГП є виділення первинних та вторинних механізмів розвитку захворювання. Первинні патогенетичні механізми виникають після впливу етіологічного фактора та є пусковим механізмом захворювання. Численні експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що хвороба надзвичайно рідко зупиняється на початковій стадії, на етапі виникнення цих первинних (пускових) механізмів. Найчастіше вона має свої закономірності розвитку і перебігу, в процесі яких включаються нові фактори патогенезу, що зумовлюють подальше прогресування або регресію патологічного процесу [9]. Недолік цих теорій полягає в ототожненні етіології та патогенезу панкреатиту, визнанні первинності порушення функції, а не структури, а також в тому, що вони побудовані на основі визначення провідної ролі певного фактора, який викликає ушкодження.

Нині загальноновизнаною є 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) [10]. Слід зазначити, що до цих пір не узгоджено, за яким механізмом відбувається внутрішньоклітинна активація панкреатичних ферментів ПЗ. Відомо три основні теорії, які пояснюють цей феномен: 1) порушення відтоку соку ПЗ внаслідок блокування її протокової системи; 2) виникнення рефлюксу дуоденального вмісту та(або) жовчі у панкреатичні протоки; 3) ушкодження панкреатитів токсичними речовинами або їх ішемія [11].

На думку деяких авторів, ініціаторами процесу виникнення та розвитку ГП є фосфоліпаза А та ліпаза [12], які спричинюють

гідроліз внутрішньоклітинних тригліцеридів з утворенням жирних кислот (у 200 разів), зсувом рН до 3,5–4,0 та подальшою активацією протеолітичних ферментів (виникає жировий панкреонекроз). Як правило, ці зміни відповідають набряковій або абортивній формі ГП, котра здебільшого має зворотний розвиток (під дією інгібіторів протеаз процес може зупинитись і обрватись). Однак при виникненні коагулопатії жировий панкреонекроз трансформується у геморагічний.

З інших повідомлень, трипсин є первинним активатором каскаду складних патобіохімічних реакцій, а їх вираженість пояснюється дією інтегральної сукупності всіх ферментних систем ПЗ (трипсину, хімотрипсину, ліпази, фосфоліпази А2, еластази, карбоксипептидази, колагенази тощо) [13]. Також відома теорія, відповідно до якої перехід трипсиногену у трипсин відбувається під впливом цитокінази, яка виділяється з ендотелію дрібних проток ПЗ при розриві останніх внаслідок протокової гіпертензії [14]. Надалі трипсин запускає активацію інших протеолітичних ферментів, що призводить до аутолізу тканини ПЗ. Однак ця теорія сумнівна, оскільки не вдалося підтвердити наявності цитокінази, а при проведенні клінічних досліджень у певній кількості хворих на ГП не виявлено значного підвищення активності трипсину в крові [15].

В останні роки місце універсального тригера ГП надається зростанню в цитоплазмі ацинарної клітини вмісту вільних іонів кальцію, і, як наслідок, зміні 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 С. У багатьох клітинах подальший сигнальний каскад включає гідроліз поліфосфоінозитидів до інозитолтрифосфату та діацилгліцеролу [16]. Інозитолтрифосфат вивільняє  $\text{Ca}^{2+}$  з кальцієвих депо, зокрема, з ендоплазматичної

системи. Вважається, що фізіологічний стимул викликає серію кальцієвих осциляцій. Для багатьох клітинних типів, включаючи ацинарну клітку, зростання концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  є тригером екзоцитозу білків і ферментів [17]. При цьому  $\text{Ca}^{2+}$  вивільнюється з ендоплазматичної системи і через специфічні кальцієві канали проникає в апікальну ділянку панкреоцитів, де зосереджені зимогенні гранули. Це, в свою чергу, може викликати кальційіндуковане вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  за допомогою однотипних кальцієвих каналів з зимогенних гранул через люмінальну мембрану в основному не через екзоцитоз, а, швидше за все, за допомогою  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаз, що активуються [18]. Raraty та співавт. [19] показали, що в умовах гіперсекреторної стимуляції холецистокініном кальцієві осциляції зникають, змінюючись платоподібним підвищенням концентрації вільного  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазмі, яке супроводжується внутрішньоклітинною активацією трипсиногену, що спостерігається в апікальній грануловомісній 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, певні фармакологічні препарати) також сприяють аномально високим осциляціям вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  [20]. Тому можна вважати, що при гострому панкреатиті  $\text{Ca}^{2+}$  є загальним тригером для різних етіологічних факторів, який запускає патологічний процес.

Ферментативний каскад – пускова ланка розвитку місцевих і системних запальних реакцій, що проявляються локальними (набряк, некроз, крововиливи в тканину ПЗ, динамічна кишкова непрохідність, асцит, плевральний випіт, механічна жовтяниця) та системними (ПОН, каскадна активація систем) ефектами. Здебільшого при цьому відбувається інтерстиціальний набряк. Однак у 15–20% випадків процес перебігає

за блискавичним сценарієм, як правило, протягом першого тижня (фулмінантний ГП). Водночас розвивається панкреонекроз, що поєднується з активацією цитокінів та призводить до тяжкої дисфункції внутрішніх органів. Некротичний процес переважно уражає навколопанкреатичну клітковину, розповсюджується заочеревинно до брижі тонкої кишки та стає інфікованим внаслідок транслокації бактерій з кишечника [21].

Велике значення в світовій літературі також приділяють вивченню ролі в розвитку ГП тромбоксану  $A_2$ , факторам комплекменту, кінінам, змінам у системі коагуляції та фібринолізу, білкам гострої фази [22]. 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. Ушкодження капілярів паренхіми ПЗ може виникати на початковому етапі розвитку захворювання та спричинювати утворення мікротромбозів [23]. Це стимулює вивільнення біологічно активних речовин (цитокінів і вільних радикалів), що призводить до руйнування балансу між системами антиоксидантного захисту та продукції активних форм кисню, посилює кисневе голодування паренхіми ПЗ та тканин заочеревинного простору і викликає некробіоз панкреатичних ациноцитів. Це 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 [25]. Довгий час вважалося, що розлади гемокоагуляції при виникненні запалення в ПЗ зумовлені впливом бактерій та їх ендотоксинів. Наразі головну роль в активації коагуляційної системи при ГП віддають цитокінам, при

цьому важливе місце в ініціації коагуляції відіграє інтерлейкін-6 (ІЛ-6). У свою чергу такі медіатори, як фактор некрозу пухлин  $\alpha$  і ІЛ-1, впливають на інший ланцюг гемостазу, а саме на систему антикоагуляції та фібінолізу [26].

Також слід відмітити, що ступінь важкості перебігу ГП значною мірою залежить від дії різноманітних медіаторів запалення та розвитку ССЗВ [27]. Вільні радикали, що продукуються активованими лейкоцитами під впливом циклооксигенази та при ушкодженні мітохондріального транспорту електролітів, негативно діють на інтраклітинні органели та ушкоджують гранули зимогенезу, беруть участь в інактивації  $\alpha_1$ -антитрипсину, стимулюють метаболізм арахідонової кислоти з вивільненням простагландинів, тромбоксану і лейкотрієнів. Вказані продукти є цитотоксичними та мають прямий панкреотоксичний ефект. Окрім того, важливу роль у патогенезі ГП відіграють інтерлейкіни. Так, ІЛ-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 [28]. У свою чергу ІЛ-6 та ІЛ-8 активують вивільнення ензимів та гістаміну з фагоцитів та тучних клітин. Моноцити, тучні клітини, клітини Купфера збільшують вироблення фактора некрозу пухлин, що спричиняє зниження кров'яного тиску та центрального венозного тиску, кількості сечі, лейкопенію, підвищення температури тіла та споживання кисню.

### **Біомаркери ГП**

Правильне та своєчасне встановлення тяжкості перебігу ГП, є важливими факторами успішного лікування пацієнтів, зменшення летальності та фінансового навантаження на медичні заклади. Діагноз ГП базується на поєднанні клінічних даних,

лабораторних та візуалізаційних методів дослідження. Відповідно до ревізованої Атлантської класифікації 2012 р., діагноз ГП встановлюють у разі наявності двох із трьох нижче зазначених ознак: 1) гострий, інтенсивний біль у епігастральній ділянці з іррадіацією в поперек; 2) підвищення втричі та більше вмісту амілази (ліпази) сироватки крові; 3) відповідні (характерні для ГП) візуалізаційні зміни тканини ПЗ при проведенні комп'ютерної томографії з контрастуванням, магнітно-резонансної томографії або ультразвукового дослідження органів черевної порожнини [29]. Виявлення ушкодження ацинарних клітин визначенням вмісту (активності) панкреатичних ферментів у крові та сечі (амілази, ліпази, проферменту трипсиногену) залишаються наріжним каменем у лабораторній діагностиці ГП [30]. Згідно з літературними даними, ліпаза сироватки крові є більш чутливим та специфічним маркером ГП, ніж амілаза визначення вмісту якої не дає додаткових переваг [31]. При ГП чутливість визначення в крові ферментів ПЗ залежить від часу, що пройшов від початку захворювання. У перші 48 год найбільш чутливим є визначення вмісту сироваткової еластази-1 (100%), трохи нижче – ліпази (94%), трипсину (89%), панкреатичної ізоамілази (69%) [32]. У діагностиці ГП також важливе визначення активності в крові інших ферментів ПЗ: фосфоліпази А2, холестеролестерази, карбоксипептидази А та В.

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

*Амілаза* – фермент класу гідролаз, що виробляється в підшлунковій, слинних залозах та в невеликій кількості в інших тканинах. Визначення її вмісту в крові (в сечі) залишається нині найпоширенішим діагностичним тестом. Останній відрізняється технічною простотою, доступністю для пересічних лабораторій, але чутливість його, наприклад при загостренні хронічного панкреатиту, незадовільна – не більше ніж 30%. Це зумовлено, насамперед, коротким періодом гіперамілаземії і амілазурії при загостренні захворювання. У разі важкого, прогресуючого ГП або атаки хронічного панкреатиту в 19–32% випадків вміст амілази може бути в діапазоні нормальних або субнормальних значень [33].

Збільшення вмісту панкреатичної амілази сироватки крові втричі щодо верхньої межі норми свідчить в першу чергу про порушення прохідності протокової системи ПЗ. При ГП вміст амілази в сироватці крові швидко зростає впродовж 6 год від початку захворювання, період напіврозпаду становить 10–12 год, залишається підвищеним ще 3–5 діб [34]. Слід зауважити, що повернення вмісту амілази до норми не корелює із зникненням клінічних симптомів, тяжкістю та прогнозом захворювання. Також слід відмітити, що зміни вмісту цього показника можуть виникати і при низці інших захворювань та станів (травми та інфекції слинних залоз, ниркова недостатність, макроамілаземія тощо) [35]. Водночас при явищах гіпертригліцеридемії можливий помилково низький вміст амілази сироватки крові. Чутливість та специфічність тесту на амілазу, як діагностики ГП, залежить від її вмісту. Так, при вмісті амілази 1000 Од/л чутливість тесту становить 55–84%, специфічність – 95% [36].

*Вміст ліпази* в сироватці крові у пацієнтів з ГП зростає протягом 3–6 год від початку захворювання, досягає піку протягом 24 год та залишається підвищеним упродовж 7–14 діб [37]. На відміну від амілази, ліпаза



реабсорбується у ниркових канальцях і довго залишається у вищій концентрації, тим самим підвищуючи чутливість цього маркера у пацієнтів з пізньою госпіталізацією. Однак у хворих з іншою гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини (гострий холецистит, апендицит, кишкова непрохідність тощо) у разі прийому сечогінних препаратів (фуросемід) також може підвищуватися вміст ліпази [38]. При вмісті ліпази 600 Од/л чутливість тесту становить 55–100%, специфічність – 95%. При цьому відсутня кореляція між вмістом ліпази сироватки крові та тяжкістю захворювання ГП [39].

*Трипсиноген* – профермент трипсину, який під дією дуоденальної ентеропептидази перетворюється на активний трипсин та трипсиногенактивованій пептид. У нормі невелика кількість трипсиногену (трипсиноген-1 та трипсиноген-2) потрапляє в кров та виводиться з сечею. При виникненні ГП вміст трипсиногену в сироватці крові та сечі підвищується протягом 2–4 год від початку захворювання і повертається до норми через 3–5 діб [40]. У клінічній практиці використовується швидкий тест сечі на вміст трипсиногену-2, однак чутливість такого методу згідно з літературними даними становить 73,1%, специфічність – 62,5% [41]. Відомо, що вміст трипсиногену-2 у сечі більше ніж 500 мкг/л є предиктором розвитку місцевих ускладнень ГП (чутливість – 78,4%, специфічність – 45,8%) [42].

### Прогнозування та оцінка ступеня тяжкості ГП

Нині запропонована велика кількість багатofакторних систем (шкали Ranson, APACHE II, модифікована шкала Imrie Glasgow та інші) для оцінки тяжкості перебігу ГП. Недоліками цих систем є їх громіздкість та необхідний час (інколи до 48 год) для оцінки певних показників. Це спонукає до пошуку єдиного біохімічного маркера, який міг би точно прогнозувати перебіг ГП на ранніх стадіях захворювання.

ІЛ-6 продукується низкою клітин (моніцити, макрофаги, ендотелій, фібробласти) у відповідь на дію факторів запалення (фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ ). Вміст ІЛ-6 підвищується протягом 24 год та сягає максимального значення через 72 год з початку захворювання. При значенні 50 пг/мл чутливість тесту на цей показник у прогнозуванні ступеня тяжкості ГП становить 93,1–100%, специфічність – 89,7–96,8% [43]. Однак слід зауважити, що вміст ІЛ-6 у сироватці крові швидко зменшується протягом перебігу захворювання, а використання цього показника у рутинній клінічній практиці обмежується його вартістю та складністю аналізу.

Також зустрічаються дослідження щодо вивчення вмісту ІЛ-8, 10, 12, 15, 17 як можливих маркерів тяжкого перебігу ГП. Однак наразі відсутній консенсус відносно граничного значення для оцінки цих показників [44].

*C-реактивний білок (СРБ)* – маркер гострої фази запалення, що продукується гепатоцитами. Вміст цього показника сягає свого максимуму через 72 год від початку ГП. Концентрація СРБ у сироватці крові в перші дві доби від моменту госпіталізації >150 мг/л є предиктором тяжкого ГП, при цьому чутливість тесту становить 80–86 %, а специфічність – 61–84 % [45]. Недоліками є його відстрочений пік (48–72 год від початку захворювання) та неспецифічний характер як маркера запалення [46].

*Поліморфноядерна еластаза* – протеаза, що виділяється нейтрофілами і є першою лінією захисту після ушкодження тканин. Розглядається як ранній маркер тяжкого перебігу ГП (оцінюється протягом 48 год від початку захворювання), при значенні 110 мкг/л чутливість тесту становить 92%, специфічність – 91% [47].

*Фактор некрозу пухлин  $\alpha$*  є одним з цитокінів, який бере участь у виникненні реакції гострої фази запалення та виробляється переважно активованими макрофагами.

Його значення у прогнозуванні тяжкості перебігу ГП потребує подальшого вивчення. Так, згідно з літературними даних, у хворих на ГП з вмістом фактора некрозу пухлин  $\alpha$  у сироватці крові нижче ніж 7,95 пг/мл важкий перебіг захворювання зустрічається у 3,2 раза частіше, а пацієнти з вмістом понад 10,5 пг/мл мають в 4,8 раза більшу ймовірність позитивного перебігу захворювання (чутливість тесту становить 83,9%, специфічність – 72,5%) [48].

*Інгібітор протеаз  $\alpha$ -1-антитрипсин* – білок гострої фази запалення, що синтезується гепатоцитами. Його референтні значення становлять 110–200 мг/дл, однак він є неспецифічним маркером визначення тяжкості перебігу ГП. Вміст його підвищується при різних хірургічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту [49].

*Трипсиногенактивований пептид (ТАР)* – виділяється в процесі активації трипсину з трипсиногену, виводиться з сечею та перитонеальною рідиною. Вміст ТАР зростає протягом 24–48 год від початку ГП. Для прогнозування тяжкості захворювання визначають концентрацію ТАР у сечі (значення повинне перевищувати 35 нмоль/л), при цьому чутливість тесту становить 71%, специфічність – 75% [50].

*Пептид активації карбоксипептидази В* – найбільший пептид серед проферментів ПЗ. Визначення його вмісту можливе для прогнозування розвитку некротичного панкреатиту (при вмісті 19,1 нмоль/л та більше) [51].

*Преальбумін* – білок, що синтезується в печінці та бере участь у транспортуванні ретинолу та деяких гормонів (тироксин, трийодтиронін) у тканини. Співвідношення преальбумін/фібриноген корелює зі вмістом СРБ, тривалістю госпіталізації та появою ускладнень у хворих на ГП (при значенні 31,7 мг/г спостерігається тяжкий перебіг захворювання), чутливість та специфічність тесту 76,5 та 94,1% відповідно [52].

*Цитокератин-18* – структурний білок епі-

теліальних клітин, вміст якого пов'язаний з їх апоптозом. Цей показник вищий у пацієнтів з легким перебігом ГП, ніж з тяжким ( $271,2 \pm 45,5$  щодо  $152,6 \pm 38,2$  МО/л), тобто існує негативна кореляція між тяжкістю перебігу захворювання та вмістом цитокератину-18 у сироватці крові [53].

*Гепсидин* – білок-регулятор метаболізму заліза у ссавців, вміст якого підвищується під час запалення під дією ІЛ-6 та ІЛ-1. Основним джерелом синтезу гепсидину є печінка, однак описане і позапечінкове його вироблення в серці, нирках, сітківці, моноцитах, макрофагах, альвеолярних клітинах та  $\beta$ -клітинах ПЗ. Вміст гепсидину у сироватці крові  $\geq 154,7$  нг/мл через 48 год після початку захворювання є маркером тяжкого перебігу ГП, при цьому чутливість тесту становить 100%, специфічність – 96% [54].

*Копептин* – глікопептид, який є С-кінцевою частиною препогормону вазопресину. Останній синтезується та розщеплюється у гіпоталамусі на три компоненти – аргінін-вазопресин, нейрофізин II та копептин, після чого ці компоненти транспортуються за аксонами нейронів у гранули задньої частки гіпофіза. Там вони депонуються та вивільняються при дії відповідних подразників. При тяжкому перебігу ГП підвищується вміст копептину у сироватці крові (референтні значення – 1,0–12,0 пмоль/л), що може використовуватись як прогностичний маркер для передбачення місцевих ускладнень, ПОН та летальних випадків у ранньому періоді захворювання [55].

*Розчинний Е-селектин* – глікопротеїн, що знаходиться на клітинній поверхні, відноситься до класу молекул клітинної адгезії. Виробляється клітинами ендотелію у разі запального ушкодження тканин та сприяє надходженню нейтрофілів з циркулюючої крові до місця ушкодження.

*Розчинний тромбомодулін* – мембранний білок, що міститься на ендотеліоцитах кровоносних судин, виділяється в кров

при ушкодженні ендотелію та впливає на коагуляцію та фібриноліз. Ендотелін-1 – ендогенний вазоконстриктор, який секретується ендотеліальними клітинами. Спостерігається підвищення його вмісту, а також розчинного Е-селектину та тромбомодуліну у хворих на ГП на ранніх стадіях захворювання. При цьому вміст розчинного тромбомодуліну у сироватці крові корелює з тяжкістю захворювання та летальністю (при вмісті 32 нг/мл), чутливість тесту становить 80%, специфічність – 91%) [56].

*Мелатонін* – біогенний амін, який має захисні властивості (перешкоджає продукуванню прозапальних цитокінів, відіграє роль антиоксиданта) в ранній фазі ГП. У пацієнтів з легким перебігом ГП спостерігається підвищений вміст мелатоніну у сироватці крові порівняно з хворими на тяжкий ГП (38,34 щодо 26,77 нг/л), а значення, нижче за 28,74 нг/л може вказувати на підвищений ризик розвитку важкого перебігу ГП [57].

*Розчинні молекули міжклітинної адгезії 1* – адгезійні молекули, які відіграють роль у процесах взаємодії лейкоцитів, тромбоцитів та ендотелію судин. Визначення їх вмісту у сироватці крові хворих на ГП широко використовується як непрямий метод для оцінки ендотеліальної дисфункції та прогнозування тяжкості перебігу захворювання. Вміст розчинних молекул адгезії 1  $\geq 25$  нг/мл у сироватці крові хворих на ГП можна розглядати як предиктор важкого перебігу захворювання (чутливість тесту – 61,11%, специфічність – 71,42%) [58].

*Ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою (NGAL)* є глікопротеїном, який секретується активованими нейтрофілами та використовується переважно для діагностики ушкоджень тубулярного апарату нирок. У сучасній літературі також зустрічаються дані, згідно з якими у хворих на ГП значно підвищується вміст NGAL у перші 48 год від початку захворювання. При цьому значення  $\geq 634$  нг/мл розглядається як предиктор

важкого перебігу ГП (чутливість та специфічність тесту в перші 48 год захворювання становить 100%) [59].

Визначення вмісту загального та альбумінкоригованого кальцію широко використовуються для прогнозування перебігу ГП. Вміст загального кальцію 7,5 мг/дл (чутливість – 67%, специфічність – 82%) та альбумінкоригованого кальцію 7,5 мг/дл сироватки крові хворих на ГП у перші 24 год захворювання є маркером важкого перебігу захворювання (чутливість тесту становить 67%, специфічність – 90%) [60].

Нами проведено дослідження, метою якого було визначення змін вмісту вітаміну D та показників кальцій-фосфорного метаболізму у пацієнтів з тяжким перебігом ГП. Було встановлено, що у хворих на ГП частота дефіциту вітаміну D ( $< 20$  нг/мл) була вірогідно вищою, ніж у здорових осіб, при цьому частота вираженого дефіциту вітаміну D ( $< 10$  нг/мл) у пацієнтів з тяжким перебігом ГП була вірогідно вищою порівняно з легким та середньої тяжкості перебігом захворювання і становила 55,6 та 5,6% відповідно. Для пацієнтів на ГП вміст вітаміну D у сироватці крові  $\leq 13,28$  нг/мл можна розглядати як вірогідний предиктор важкого перебігу захворювання (чутливість тесту – 83,3%, специфічність – 94,4%) [61].

Також у літературі зустрічаються дані щодо вивчення протеомної картини сироватки крові за допомогою спектрометрії. Автори стверджують, що за протеомним профілем сироватки крові можна відрізнити легкий перебіг ГП від важкого виділенням диференціально експресованих білків (чутливість методики становить 100%, специфічність – 81%) [62].

*Адипоцитокіни (адипонектин, лептин, вісфатин, резистин)* – група поліпептидних гормонів, що синтезуються клітинами жирової тканини та можуть бути використані як маркери важкого перебігу ГП та розвитку гострого некротичного панкреатиту. Вміст адипонектину  $\geq 4,5$  мкг/мл у сироватці крові



хворих на ГП у перші 72 год є прогностичним маркером тяжкого перебігу захворювання (чутливість становить 70%, специфічність – 85%). Також відмічено достовірну різницю між вмістом резистину (порогове значення 13,2 нг/мл) та вісфатину у пацієнтів з легким та тяжким перебігом ГП [63].

*Матрична металопротеїназа-9* – цинк-залежна ендопептидаза, що бере участь у ремоделюванні сполучної тканини через руйнування її органічних компонентів та підвищує активність прозапальних цитокінів. У пацієнтів з тяжким перебігом ГП спостерігається вищий вміст цього показника, що може бути використано як маркер тяжкого перебігу ГП та гострого некротичного панкреатиту (чутливість тесту становить 91,7%, позитивна прогностична цінність – 90,4%) [64].

*Фактор інгібування міграції макрофагів* – білок-регулятор вродженого імунітету, що вивільняється лейкоцитами під дією бактеріальних антигенів. Його вміст  $\geq 2,3$  нг/мл у сироватці крові хворих на ГП у перші 48 год захворювання є прогностичним маркером тяжкого перебігу ГП (чутливість тесту становить 96,2%, специфічність – 80,3%) [65].

*Фібриногенподібний білок 2* відноситься до білків-регуляторів вродженого імунітету з протромбіназною активністю. Високий вміст його у сироватці крові корелює з тяжкістю ГП. Може використовуватись як прогностичний маркер перебігу захворювання та розвитку інтоксикаційного делирію при ГП (при вмісті  $\geq 244,6$  нг/мл), чутливість тесту становить 79,6%, специфічність – 66,7% [66].

*Ангіопоетин-2* – глікопротеїн, що вибірково діє на ендотеліальні клітини та бере участь в ангіогенезі, диференціації клітин та регуляції проникності судинної стінки. Нині існує багато досліджень, присвячених вивченню вмісту ангіопоетину-2 як можливого предиктора розвитку ПОН та тяжкого перебігу ГП (значення, що перевищує 11,76 нг/мл у перші 24 год з моменту появи

болі), чутливість тесту становить 100%, специфічність – 95,2% [67].

*Екто-5'-нуклеотидаза* – фермент нуклеотидаза, що розщеплює аденозинмонофосфат до аденозину (додатковими функціями є пригнічення запалення і покращення функції судинного бар'єра). Циркулює також у крові в розчинній формі та може розглядатись як маркер тяжкого перебігу захворювання (спостерігається низький вміст його розчинної форми у хворих з тяжким перебігом ГП порівняно з легкими формами захворювання) [68].

### **Маркери тромбгеморагічних ускладнень при гострому панкреатиті**

*Тромбопластин* – білок, що за структурою належить до ліпопротеїнів та бере участь в ініціації коагуляційного каскаду. Його вміст у сироватці крові в перші 24 год від моменту госпіталізації  $>40$  нг/мл є предиктором тяжкого ГП та виникнення тромбгеморагічних ускладнень, при цьому чутливість тесту становить 71–80%, а специфічність – 67% [69].

*Антитромбін III* – білок плазми крові, що інактивує тромбін та інші фактори згортання крові (VIIA, IXA, XA, XIА, XIIA). При тяжкому перебігу ГП знижується його вміст (значення 73,75% у перші 48 год захворювання може розглядатись як маркер виникнення тромбгеморагічних ускладнень), чутливість тесту становить 66,7%, специфічність – 75% [70].

*Д-димер* – продукт розпаду фібрину, що відображає активацію згортальної та фібринолітичної систем і використовується для ранньої діагностики тромбоемболічних процесів, може бути предиктором виникнення тромбгеморагічних ускладнень та важкого перебігу ГП (вміст Д-димера 2,5 мг/л у перші 24 год). Чутливість тесту становить 92,6%, специфічність – 77,7% [71].

Нами було проведено дослідження з визначення ранніх діагностичних критеріїв виникнення та розвитку тромбгеморагічних

ускладнень у хворих на ГП. Вміст тканинного активатора плазміногену, чутливість методики становить 90,2%, специфічність – 83,3%, понад 4,5 МО/мл та(або) вміст комплексу тромбін-антитромбін III (чутливість – 92,2%, специфічність – 83,3%) понад 11,5 нг/мл можна розглядати як вірогідний предиктор виникнення кровотечі) [72].

**Маркери гнійно-септичних ускладнень ГП**  
*Тригерний рецептор, що експресується на мієлоїдних клітинах-1 (TREM-1)* відіграє важливу роль при виникненні бактеріальних та грибкових інфекцій, посилює реакцію запалення через підвищення вмісту прозапальних цитокінів та блокування синтезу ІЛ-10. Підвищення вмісту TREM-1 призводить до збільшення його розчинної форми (sTREM-1) у рідинах організму, включаючи сироватку крові, рідину бронхоальвеолярного лаважу та спинномозкову рідину. Вміст sTREM-1 підвищується при тяжкому перебігу ГП та при виникненні інфікованих ускладнень захворювання (вміст sTREM-1 понад 285,6 пг/мл, чутливість тесту становить 94,4%, специфічність – 91,7% [73].

*Кортикостероїдзв'язуючий глобулін* є специфічним транспортним глікопротеїном плазми для глюкокортикоїдів, що синтезується в печінці, плаценті, нирках та жировій тканині. Підвищення його вмісту спостерігається у хворих на ГП при легкому і тяжкому перебігу захворювання та у випадку інфікування некротичних вогнищ. Так, у пацієнтів з стерильним гострим некротичним панкреатитом вміст кортикостероїдзв'язуючого глобуліну в перші 48 год захворювання становить у середньому 26,5 мкг/мл, а при інфікуванні – 16,0 мкг/мл (різниця зберігалася протягом перших 6 діб від появи клінічних симптомів захворювання) [74].

*Прокальцитонін* є пептидним попередником гормону кальцитоніну, виробляється гепатоцитами та С-клітинами щитоподібної залози. Він широко відомий як ранній маркер

бактеріальної інфекції, сепсису та ПОН, а також раннього прогнозування тяжкості ГП. При цьому чутливість та специфічність тесту при значенні 0,5 нг/мл та більше становить 73 та 86,4% відповідно [75]. Однак при інфікованих формах панкреатичного та перипанкреатичного некрозу спостерігаються значно вищі концентрації прокальцитоніну порівняно зі стерильним процесом, що перевищують вміст 2 нг/мл (чутливість тесту не вища ніж 95%) [76].

Нами було проведено дослідження з вивчення ролі *Helicobacter pylori* як етіологічного чинника ГП та маркера розвитку його гнійно-септичних ускладнень [77]. Встановлено, що позитивні результати серологічного дослідження *Helicobacter pylori* (імуноглобулін М) через 7 діб від моменту госпіталізації зустрічаються частіше у пацієнтів з ГП середньої тяжкості та тяжким перебігом (63,3%) щодо значень у хворих з легким перебігом захворювання (15,5%;  $\chi^2 = 28,9$ ;  $P < 0,001$ ).

## ВИСНОВОК

Раннє адекватне лікування хворих на ГП знижує летальність та зменшує фінансове навантаження на медичні заклади. Це спонукає до продовження пошуку оптимальних маркерів для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу захворювання. Нині найбільш часто використовують такі лабораторні показники, як вміст СРБ та ІЛ-6. На основі вивчення особливостей перебігу тяжких форм ГП, нами встановлено роль дефіциту вітаміну D у розвитку захворювання. Крім того, дослідження активності тканинного активатора плазміногену та(або) вмісту комплексу тромбін-антитромбін III може бути цікавим як маркер розвитку тромбоембологічних ускладнень. Збільшення кількості позитивних результатів серологічного обстеження на *Helicobacter pylori* (імуноглобулін М) у пацієнтів з тяжким перебігом ГП через 7 діб від моменту

госпіталізації дає підставу розглядати цей показник як один з предикторів розвитку гнійних ускладнень захворювання. Попередні дослідження з застосуванням запропонованих діагностичних маркерів дають обнадійливі результати щодо прогнозу для перебігу хвороби та життя цієї надзвичайно складної категорії хворих.

*Робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Розробка та впровадження методів діагностики та лікування хірургічної патології черевної порожнини та кровообігу». Автори не отримали додаткової фінансової підтримки.*

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**I.V. Kolosovych, I.V. Hanol**

## MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF ACUTE PANCREATITIS

*Bogomolets National Medical University, Kyiv;  
e-mail: ganoli@ukr.net*

Early adequate treatment of patients with acute pancreatitis leads to a decrease in mortality and reduces the financial burden on medical institutions and the patient, which encourages the continued search for optimal markers for assessing severity and predicting the course of the disease. The aim of this work is to study the modern aspects of the pathogenesis of acute pancreatitis and the role of various biomarkers in the diagnosis of the severity of the course of the disease and the prediction of its complications. The study of the features of the pathogenesis of acute pancreatitis continues, which naturally contributes to the emergence of new diagnostic markers of this disease. It has been proven that most of the etiological factors that cause acute pancreatitis (alcohol, hypoxia, hypercalcemia, hyperlipidemia, certain pharmacological drugs) also contribute to abnormally high oscillations of the  $Ca^{2+}$  level. Therefore, it can be assumed that in acute pancreatitis,  $Ca^{2+}$  is a common trigger for various etiological factors, which trigger the pathological

process. In turn, the enzymatic cascade is the starting point for the development of local and systemic inflammatory reactions, manifested by local and systemic effects. Based on the study of the features of the course of severe forms of acute pancreatitis, we established the role of vitamin D deficiency in the development of the disease. In addition, the study of the activity of tissue plasminogen activator and/or the level of thrombin-antithrombin III complex can be interesting as markers of the development of thrombohemorrhagic complications. An increase in the number of positive results of a serological examination for *Helicobacter pylori* (immunoglobulin M) in patients with a severe course of acute pancreatitis after 7 days from the moment of hospitalization gives reason to consider this indicator as one of the predictors of the development of purulent complications of the disease. Preliminary studies using the proposed diagnostic markers give encouraging results regarding the prognosis for the disease and the life of this extremely complex category of patients. Key words: acute pancreatitis; pathogenesis; severe course; hemorrhagic and purulent complications; diagnosis; markers.

## REFERENCES

1. Argueta PP, Salazar M, Vohra I, Corral JE, Lukens FJ, Vargo JJ, Chahal P, Simons-Linares CR. Thirty-day readmission among patients with alcoholic acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2021 Dec;66(12):4227-36.
2. Colvin SD, Smith EN, Morgan DE, Porter KK. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification. *Abdom Radiol (New York).* 2020 May;45(5):1222-31.
3. Rasslan R, Novo FDCF, Bitran A, Utiyama EM, Rasslan S. Management of infected pancreatic necrosis: state of the art. *Rev Col Bras Cir.* 2017 Sep-Oct;44(5):521-9.
4. 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. *Ind J Crit Care Med.* 2020 Mar;24(3):190-4.
5. Singh P, Garg PK. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding. *Ind J Gastroenterol.* 2016 May;35(3):153-66.
6. Drake M, Dodwad SJ, Davis J, Kao LS, Cao Y, Ko TC. Sex-related differences of acute and chronic pancreatitis in adults. *J Clin Med.* 2021 Jan 15;10(2):300.
7. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol.* 2017 Mar-Apr;17(2):155-65.
8. Kolosovych IV, Hanol IV, Cherepenko IV, Lebedieva KO, Korolova KO. Intraabdominal pressure and its correction in acute surgical pathology. *Wiad Lek.* 2022;75(2):372-6.
9. 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.
10. Wu H, Ma K, Liao B, Ji T, Zhang S, Cao T. Comparative analysis of early clinical features and complications

- of different types of acute pancreatitis. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Jun 25;2022:3771610.
11. Biczo G, Vegh ET, Shalbueva N, Mareninova OA, Elperin J, Lotshaw E, et al. 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.
  12. Pallagi P, Görög M, Papp N, Madácsy T, Varga Á, Crul T, et al. Bile acid- and ethanol-mediated activation of Orai1 damages pancreatic ductal secretion in acute pancreatitis. *J Physiol.* 2022 Apr;600(7):1631-50.
  13. Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, Maléth J. Intracellular Ca<sup>2+</sup> signalling in the pathogenesis of acute pancreatitis: recent advances and translational perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 3;21(11):4005.
  14. Hegyi P, Rakonczay Z. The role of pancreatic ducts in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2015;15:13-7.
  15. Leppkes M, Maueröder C, Hirth S, Nowecki S, Günther C, Billmeier U, Paulus S, Biermann M, Munoz LE, Hoffmann M, et al. Externalized decondensed neutrophil chromatin occludes pancreatic ducts and drives pancreatitis. *Nat Commun.* 2016;7:10973.
  16. Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, Maléth J. Intracellular Ca<sup>2+</sup> signalling in the pathogenesis of acute pancreatitis: recent advances and translational perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 3;21(11):4005.
  17. Chvanov M, Voronina S, Zhang X, Telnova S, Chard R, Ouyang Y, et al. Knockout of the mitochondrial calcium uniporter strongly suppresses stimulus-metabolism coupling in pancreatic acinar cells but does not reduce severity of experimental acute pancreatitis. *Cells.* 2020 Jun 5;9(6):1407.
  18. Swain SM, Romac JM, Shahid RA, Pandol SJ, Liedtke W, Vigna SR, Liddle RA. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2527-41.
  19. Raraty M, Ward J, Erdemli G, Vaillant C, Neoptolemos JP, Sutton R, Petersen OH. Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Nov 21;97(24):13126-31.
  20. Fanczal J, Pallagi P, Görög M, Diszházi G, Almássy J, Madácsy T, et al. TRPM2-mediated extracellular Ca<sup>2+</sup> entry promotes acinar cell necrosis in biliary acute pancreatitis. *J Physiol.* 2020 Mar;598(6):1253-70.
  21. Kolosovych IV, Hanol IV, Cherepenko IV. Enteral tube feeding in acute pancreatitis and its complications. *World Med Biol.* 2021;4 (78):75-9.
  22. Caluianu EI, Alexandru DO, Georgescu M, Mercu D, Tracã ET, Iancãu 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):311-17.
  23. Evans RP, Mourad MM, Pall G, Fisher SG, Bramhall SR. Pancreatitis: preventing catastrophic haemorrhage. *World J Gastroenterol.* 2017;23:5460-68.
  24. Silva-Vaz P, Jarak I, Rato L, Oliveira PF, Morgado-Nunes S, Paulino A, et al. Plasmatic oxidative and metabonomic profile of patients with different degrees of biliary acute pancreatitis severity. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jun 21;10(6):988.
  25. Labarca E, Zubia F, Maraví-Poma E, Martínez F EPAMI Group. Early predictors of abdominal hemorrhage among critically ill patients with pancreatitis: a prospective cohort study. *Pancreas.* 2018;47:1027-32.
  26. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 8;18(2):354.
  27. Sharma D, Jakkampudi A, Reddy R, Reddy PB, Patil A, Murthy HVV, et al. Association of systemic inflammatory and anti-inflammatory responses with adverse outcomes in acute pancreatitis: Preliminary results of an ongoing study. *Dig Dis Sci.* 2017 Dec;62(12):3468-78.
  28. Tang Y, Kong J, Zhou B, Wang X, Liu X, Wang Y, Zhu S. Mesenteric lymph duct ligation alleviates acute lung injury caused by severe acute pancreatitis through inhibition of high mobility group box 1-induced inflammation in rats. *Dig Dis Sci.* 2021 Dec;66(12):4344-53.
  29. 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):2302-10.
  30. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 21;4(4):CD012010.
  31. Tadehara M, Okuwaki K, Imaizumi H, Kida M, Iwai T, Yamauchi H, Kaneko T, Hasegawa R, Miyata E, Kawaguchi Y, Masutani H, Koizumi W. Usefulness of serum lipase for early diagnosis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc.* 2019 Sep 16;11(9):477-85.
  32. Basnayake C, Ratnam D. Blood tests for acute pancreatitis. *Aust Prescr.* 2015 Aug;38(4):128-30.
  33. Ross JJ, Wasserfall CH, Bacher R, Perry DJ, McGrail K, Posgai AL, et al. Exocrine pancreatic enzymes are a serological biomarker for type 1 diabetes staging and pancreas size. *Diabetes.* 2021 Apr;70(4):944-54.
  34. Salinas M, Flores E, López-Garrigós M, Díaz E, Esteban P, Leiva-Salinas C. Application of a continual improvement approach to selecting diagnostic markers for acute pancreatitis in an emergency department. *Emergencias.* 2017 Abr;29(2):113-16.
  35. Clark DA, Cuda T, Pretorius C, Edmundson A, Solomon M, Riddell AD. Amylase quantification in the terminal Ileum following formation of an Ileostomy. *Sci Rep.* 2020 Nov 9;10(1):19368.
  36. Ismail OZ, Bhayana V. Lipase or amylase for the



- diagnosis of acute pancreatitis? *Clin Biochem.* 2017 Dec;50(18):1275-80.
37. de Oliveira C, Khatua B, Noel P, Kostenko S, Bag A, Balakrishnan B, et al. Pancreatic triglyceride lipase mediates lipotoxic systemic inflammation. *J Clin Invest.* 2020 Apr 1;130(4):1931-47.
38. Wang YY, Qian ZY, Jin WW, Chen K, Xu XD, Mou YP, Zhang W. Acute pancreatitis with abdominal bloating and distension, normal lipase and amylase: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019 Apr;98(15):e15138.
39. Hope A, Bailen EL, Shiel RE, Mooney CT. Retrospective study evaluation of DGGR lipase for diagnosis, agreement with pancreatic lipase and prognosis in dogs with suspected acute pancreatitis. *J Small Anim Pract.* 2021 Dec;62(12):1092-100.
40. Rainio M, Lindström O, Udd M, Puolakkainen P, Stenman UH, Kylänpää L. Repeated negative urine trypsinogen-2 dipstick test rules out diagnosis of post-ERCP pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2021 Apr 1;55(4):361-6.
41. Yasuda H, Kataoka K, Takeyama Y, Takeda K, Ito T, Mayumi T, et al. Usefulness of urinary trypsinogen-2 and trypsinogen activation peptide in acute pancreatitis: A multicenter study in Japan. *World J Gastroenterol.* 2019 Jan 7;25(1):107-17.
42. Wu HC, Wang HP, Chen CC, Wu CH, Liu TH, Wang CH, Shih LN, Liao WC. Urinary trypsinogen-2 level and local complications of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Nov;34(11):2043-9.
43. Kolber W, Dumnicka P, Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Ceranowicz P, Pędzwiatr M, et al. Does the automatic measurement of interleukin 6 allow for prediction of complications during the first 48 h of acute pancreatitis? *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 20;19(6):1820.
44. Li G, Chen H, Liu L, Xiao P, Xie Y, Geng X, Zhang T, Zhang Y, Lu T, Tan H, Li L, Sun B. Role of interleukin-17 in acute pancreatitis. *Front Immunol.* 2021 Sep 14;12:674803.
45. Kiss S, Pintér J, Molontay R, Nagy M, Farkas N, Sipos Z, et al. Hungarian pancreatic study group. Early prediction of acute necrotizing pancreatitis by artificial intelligence: A prospective cohort-analysis of 2387 cases. *Sci Rep.* 2022 May 12;12(1):7827.
46. He Q, Ding J, He S, Yu Y, Chen X, Li D, Chen F. The predictive value of procalcitonin combined with C-reactive protein and D dimer in moderately severe and severe acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jul 1;34(7):744-50.
47. John DS, Aschenbach J, Krüger B, Sendler M, Weiss FU, Mayerle J, Lerch MM, Aghdassi AA. Deficiency of cathepsin C ameliorates severity of acute pancreatitis by reduction of neutrophil elastase activation and cleavage of E-cadherin. *J Biol Chem.* 2019 Jan 11;294(2):697-707.
48. Surbatovic M, Radakovic S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels early in severe acute pancreatitis: is there predictive value regarding severity and outcome? *J Clin Gastroenterol.* 2013 Aug;47(7):637-43.
49. Ruiz-Duque B, Bañuls L, Reinoso-Arija R, Carrasco-Hernandez L, Caballero-Eraso C, Dasi F, Lopez-Campos JL. Methodologies for the determination of blood alpha1 antitrypsin levels: A systematic review. *J Clin Med.* 2021 Oct 31;10(21):5132.
50. Huang W, Altaf K, Jin T, Xiong JJ, Wen L, Javed MA, et al. Prediction of the severity of acute pancreatitis on admission by urinary trypsinogen activation peptide: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013 Jul 28;19(28):4607-15.
51. Deng L, Wang L, Yong F, Xiong J, Jin T, De La Iglesia-Garcia D, et al. Prediction of the severity of acute pancreatitis on admission by carboxypeptidase-B activation peptide: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem.* 2015 Jul;48(10-11):740-6.
52. Yue W, Liu Y, Ding W, Jiang W, Huang J, Zhang J, Liu J. The predictive value of the prealbumin-to-fibrinogen ratio in patients with acute pancreatitis. *Int J Clin Pract.* 2015 Oct;69(10):1121-8.
53. Al-Qahtani HH, Alam MKh, Waheed M. Comparison of harmless acute pancreatitis score with ranson's score in predicting the severity of acute pancreatitis. *J Coll Phys Surg Pak.* 2017 Feb;27(2):75-9.
54. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Morgado-Nunes S, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Evaluation of prognostic factors of severity in acute biliary pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 16;21(12):4300.
55. Blum CA, Velly L, Brochet C, Ziegler F, Tivolacci MP, Hausfater P, Lvovschi VE. Relevance of cortisol and copeptin blood concentration changes in an experimental pain model. *Sci Rep.* 2022 Mar 19;12(1):4767.
56. Chen Y, Ke L, Meng L, Yang Q, Tong Z, Pan Y, Li W, Li J. Endothelial markers are associated with pancreatic necrosis and overall prognosis in acute pancreatitis: A preliminary cohort study. *Pancreatol.* 2017 Jan-Feb;17(1):45-50.
57. Jaworek J, Leja-Szpak A, Nawrot-Porąbka K, Szklarczyk J, Kot M, Pierzchalski P, Góralska M, Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembinski A, Bonior J. Effects of melatonin and its analogues on pancreatic inflammation, enzyme secretion, and tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2017 May 8;18(5):1014.
58. Kumar A, Bhatia M. Role of hydrogen sulfide, substance P and adhesion molecules in acute pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 9;22(22):12136.
59. Gumper K, Dangel AW, Pita-Grisanti V, Krishna SG, Lara LF, Mace T, Papachristou GI, Conwell DL, Hart PA, Cruz-Monserrate Z. Lipocalin-2 expression and function in pancreatic diseases. *Pancreatol.* 2020 Apr;20(3):419-24.
60. Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Gomes D, Almeida N, Tomé L. Red cell distribution width and red cell distribution width to total serum calcium ratio as major predictors of severity and mortality in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2018 Jul 5;18(1):108.
61. Kolosovych IV, Hanol IV. The role of phosphorus-calcium homeostasis and vitamin D in the pathogenesis of acute pancreatitis and assessment of its severity. *Fiziol Zh.* 2022; 68(3): 61-7.



62. Li H, Xu Y, Zhou X, Jin T, Wang Z, Sun Y, Wang H, Jiang D, Yin C, Shen B, Song K. DIA-based proteomic analysis of plasma protein profiles in patients with severe acute pancreatitis. *Molecules*. 2022 Jun 17;27(12):3880.
63. Wos-Wroniewicz E, Caban M, Malecka-Panas E. Role of adipokines in the assessment of severity and predicting the clinical course of acute pancreatitis. *J Physiol Pharmacol*. 2020 Oct;71(5).
64. Vitale DS, Lahni P, Hornung L, Thompson T, Farrell PR, Lin TK, Nathan JD, Wong HR, Abu-El-Haija M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in pediatric severe acute pancreatitis. *PLoS One*. 2022 Feb 14;17(2):e0261708.
65. Shen D, Tang C, Zhu S, Huang G. Macrophage migration inhibitory factor is an early marker of severe acute pancreatitis based on the revised Atlanta classification. *BMC Gastroenterol*. 2021 Jan 22;21(1):34.
66. Xu WB, Hu QH, Wu CN, Fan ZK, Song ZF. Serum soluble fibrinogen-like protein 2 concentration predicts delirium after acute pancreatitis. *Brain Behav*. 2019 Apr;9(4):e01261.
67. Lv Y, Yao Y, Liu Q, Lei J. Accuracy of angiopoietin-2 for predicting organ failure in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021 Feb;49(2):300060520986708.
68. Gao J, Chen S, Kong T, Wen D, Yang Q. The relationship between soluble CD73 and the incidence of septic shock in severe sepsis patients: a cross-sectional analysis of data from a prospective FINNAKI study. *Ann Transl Med*. 2022 Mar;10(6):302.
69. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 8;18(2):354.
70. Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. *J Int Med Res*. 2017 Feb;45(1):147-58.
71. Wan J, Yang X, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Xia L, Lu N. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2019 May 2;19(1):67.
72. Kolosovych IV, Hanol IV. Hemocoagulation factors of hemorrhagic complications in acute pancreatitis. *Fiziol Zh*. 2022; 68(1): 56-61.
73. Ye W, Hu Y, Zhang R, Ying K. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in lower respiratory tract infections: a meta-analysis. *Respirology*. 2014 May;19(4):501-7.
74. Gulfo J, Ledda A, Gea-Sorlí S, Bonjoch L, Closa D, Grasa M, Esteve M. New roles for corticosteroid binding globulin and opposite expression profiles in lung and liver. *PLoS One*. 2016 Jan 7;11(1):e0146497.
75. Kasian VV, Sheiko VD, Mamontova TV, Vesnina LE, Shlykova OA. Procalcitonin in early prediction of acute severe pancreatitis. *Wiad Lek*. 2020;73(7):1370-2.
76. Paliwal A, Nawal CL, Meena PD, Singh A. A Study of procalcitonin as an early predictor of severity in acute pancreatitis. *J Assoc Phys Ind*. 2022 Apr;70(4):11-2.
77. Kolosovych IV, Hanol IV. Purulent septic complications of acute pancreatitis and their pathogenetic relationship with helicobacter pylori. *Novosti Khirurgii*. 2021 Oct-Nov; (5): 542-8.

*Матеріал надійшов  
до редакції 07.11.2022*