

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КЕРБАЖ НІЗАР РІДА

УДК: 616.37-002-036.11:617

ДИСЕРТАЦІЯ


**УДОСКОНАЛЕННЯ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ГОСТРОМУ
ПАНКРЕАТИТІ**

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

 Н. Кербаж

Науковий керівник – **Панасенко Сергій Іванович**, доктор медичних наук,
професор.

Полтава – 2024

АНОТАЦІЯ

Кербаж Н.Р. Удосконалення хірургічної тактики при гострому панкреатиті.
– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2024.

Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2024.

Робота виконана на базі КП «1-ша міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» та Полтавського державного медичного університету протягом 2020-2024 років.

Гострий панкреатит знаходиться серед лідерів по захворюваності та займає перше місце по летальності серед ургентної хірургічної патології черевної порожнини. Це обумовлено тим, що нинішні лабораторно-інструментальні методи дозволяють лише встановити факт наявності гострого панкреатиту, при цьому не задовольняють сучасним принципам стратифікації цього захворювання та, відповідно, вибору оптимальної лікувальної тактики. Все це призводить до виникнення ускладнень, які, незалежно від перебігу хвороби, приймають домінуючий характер.

Клінічна картина перебігу захворювання настільки різноманітна та непередбачувана, а загальноприйняті методи обстеження і доступні лабораторні показники настільки неспецифічні, що на практиці не дають гарантії встановлення вірного діагнозу. Для ранньої діагностики гострого панкреатиту все ще використовуються архаїчні лабораторні дослідження, які не є специфічними для патології підшлункової залози і можуть виявлятися при інших захворюваннях.

Тактика лікування гострого панкреатиту з некротичними змінами підшлункової залози зазнавала полярних коливань – від активної хірургічної тактики до виключно консервативного лікування. За останні роки хірургами досягнуто певного консенсусу щодо лікування гострого панкреатиту, проте, незважаючи на це, проблема залишається на тому ж рівні, що й раніше, породжуючи нові суперечки серед лікарів. Згідно прийнятої концепції хірургічне втручання показане при інфікованому некрозі. Тому всі хворі, що поступають у стаціонар з клінікою гострого панкреатиту, потребують консервативного лікування. Інтенсивній консервативній терапії надається перевага, а завданням хірургічних методів є лікування ускладнень. При цьому, незважаючи на значний науково-технічний прогрес у галузі, смертність від гострого тяжкого панкреатиту залишається неприпустимо високою.

Проблема діагностики та лікування гострого панкреатиту з деструктивними змінами підшлункової залози, його різнобічних ускладнень, є найбільш складною та суперечливою в хірургічній гастроентерології, що обумовлює потребу у подальшому вдосконаленні як засобів ранньої діагностики, так і загально-хірургічної тактики ведення хворих.

На меті дослідження стало покращення результатів хірургічного лікування гострого панкреатиту шляхом впровадження науково обґрунтованих критеріїв стратифікації тяжкості захворювання та розробки нових способів його лікування.

В основу дисертаційної роботи покладено результати власних спостережень оперативного лікування, клінічних, інструментальних, лабораторних та спеціальних методів дослідження пацієнтів. Дослідження було розподілене на 3 основні етапи: відбір медичних карток стаціонарного хворого та пацієнтів згідно критеріїв включення та виключення, розробка та аналіз ефективності нової системи стратифікації гострого панкреатиту на основі перфузійних змін, розробка, застосування та аналіз удосконаленого методу хірургічного лікування гострого тяжкого панкреатиту.

На першому етапі дослідження був проведений ретроспективний аналіз медичних карток стаціонарного хворого пацієнтів з гострим панкреатитом у Полтавському регіоні та одночасно з цим проводився скринінг пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні комунального підприємства «Перша міська клінічна лікарня Полтавської міської Ради» з діагнозом гострий панкреатит. Загальний пул поточного дослідження склав 225 пацієнтів, серед яких 126 – ретроспективна група та 99 – проспективна. Групу пацієнтів, що надійшли до лікувального закладу протягом першої доби від початку захворювання, склали 74 особи.

На другому етапі дослідження був проведений відбір медичних карток стаціонарного хворого пацієнтів ретроспективної групи, також, на засадах рандомізації та за добровільною інформованою згодою, була сформована проспективна група з 62 хворих, що включала пацієнтів, яким проводилась лазерна доплерівська флоуметрія, загальноклінічні аналізи та стандартні методи візуалізації протягом першої доби після надходження. Для окремої та комплексної оцінки зв'язку показників загальноклінічних обстежень з тяжкістю захворювання використовувались результати досліджень 60 пацієнтів, які мали усі необхідні для аналізу дані, отримані у першу добу захворювання. Спрощена система стратифікації гострого панкреатиту, яка не враховує показник мікроциркуляції, була розроблена з використанням даних 82 пацієнтів, яким було проведено необхідні клініко-лабораторні та інструментальні обстеження при госпіталізації, незалежно від наявності даних про стан мікроперфузії. На цьому етапі було визначено, що у першу добу гострого панкреатиту зв'язок із тяжкістю захворювання мають наступні показники: показник амплітуди пульсової хвилі С (А/М), що визначається при лазерній доплерівській флоуметрії; клінічні та візуальні ознаки наявності випоту у плевральній та/або черевній порожнині; ознаки наявності синдрому системної запальної відповіді; показник гематокритного числа.

Далі, для визначення комбінованого впливу показників, що мають окремий зв'язок з тяжкістю гострого панкреатиту, на їх основі було побудовано лінійно-кореляційну модель та визначено множинний коефіцієнт кореляції, який склав 0,803, що свідчить про значний зв'язок між факторами, включеними в модель, та ступенем тяжкості. На основі отриманих результатів аналізу поодинокого та комплексного зв'язку показників загальних клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, за допомогою технології машинного навчання було спроектовано власну систему критеріїв оцінки тяжкості стану пацієнтів з гострим панкреатитом методом побудови дерева класифікації та регресії, або дерева прийняття рішень. Враховуючи показники, які увійшли до системи прогностичних критеріїв, вона отримала назву PanHELs (Pancreatitis, Hematocrit, Effusion, LDF, SIRS). За подібною методикою, для перспективного використання центрами без наявного обладнання для визначення мікроциркуляції, було створено спрощену систему, яка отримала назву PanHES (Pancreatitis, Hematocrit, Effusion, SIRS).

Наступним кроком, за допомогою статистичного методу аналізу даних, проводилось порівняння запропонованого способу стратифікації тяжкості гострого панкреатиту з наявними критеріями у першу добу захворювання у 31 пацієнта, які не були включені у модель розробки системи стратифікації. Було виявлено, що для визначення гострого тяжкого панкреатиту, системи критеріїв PanHELs та PanHES мали 100% чутливість та 100% специфічність протягом першої доби після надходження, що при порівняльному аналізі було показником найвищої ефективності (BISAP - 90% чутливість та 85,71% специфічність, HAPS - 100% чутливість та 76,19% специфічність, Panc3 – 60% чутливість та 85,71% специфічність). Для визначення гострого панкреатиту середнього ступеня тяжкості системи критеріїв PanHELs та PanHES мали 100% чутливість та 43,48% специфічність протягом першої доби після надходження, та для визначення легкого гострого панкреатиту PanHELs та PanHES мали 84,62% та 76,92% чутливість та 94,44% специфічність відповідно зі схильністю до гіпердіагностики.

У порівнянні з запропонованими на сьогоднішній день системами, нові критерії виявились не менш ефективними, а іноді й ефективнішими при використанні у пацієнтів з легким та середньотяжким гострим панкреатитом протягом першої доби після надходження.

На третьому етапі дослідження було відібрано архівні медичні картки стаціонарного хворого 21 пацієнта, які склали групу порівняння, та яким проводилась терапія за стандартною схемою з відкритим оперативним втручанням. Поряд із цим була сформована група дослідження з 17 пацієнтів, яким проведено лікування за запропонованою методикою. Після оперативного лікування пацієнтів, у ранньому післяопераційному періоді проводився моніторинг клінічного стану, зокрема, визначались наступні показники: загальний термін перебування в стаціонарі, термін стаціонарного лікування від моменту першого оперативного втручання, ускладнення та летальність. Виявлено, що за використання удосконаленого способу оперативного лікування гострого тяжкого панкреатиту, летальність від захворювання знизилась з 42,9% до 17,7%, середній термін перебування на стаціонарному лікуванні зменшився з 60 до 47,8 ліжко-днів, стало можливим часткове або повне уникнення таких ускладнень як кишкова нориця та арозивна кровотеча. Післяопераційний перебіг супроводжувався значно меншою вираженістю системної запальної відповіді за рахунок вчасного відмежування запального процесу, ініційованого активністю панкреатичних ферментів у сальниковій сумці, та місцевої інстиляції антибактеріальних засобів після переходу у «пасивний» режим ведення оментобурсостоми.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше визначено та науково обґрунтовано вплив тяжкості перебігу ГП на мікроциркуляторні розлади у першу добу захворювання.

Уперше визначено та науково обґрунтовано оптимальну зону дослідження стану мікроциркуляції у пацієнтів з гострим панкреатитом.

На підставі аналізу ізольованого та кількісного впливу клініко-лабораторних показників та показників мікроциркуляції, вперше, за допомогою використання технології машинного навчання розроблено прогностичне дерево-класифікацію тяжкості гострого панкреатиту, яке враховує стан мікроциркуляторного русла.

Удосконалено метод хірургічного лікування пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом.

На підставі аналізу результатів лікування гострого панкреатиту на етапі гнійно-септичних ускладнень вперше, за допомогою систематичного літературного огляду, науково обґрунтовано перевагу дронування з комбінованою системною та місцевою антибактеріальною терапією іригацією антибактеріальними засобами ділянок інфікованого панкреатичного некрозу над дронуванням без місцевого застосування антибіотиків.

Практичне значення отриманих результатів.

Оцінка стану мікроциркуляторного русла у пацієнтів з гострим панкреатитом дозволяє покращити результати лікування захворювання за рахунок появи додаткового фактору можливості ранньої стратифікації тяжкості перебігу захворювання та оптимізації хірургічної тактики.

Застосування запропонованих критеріїв прогнозування перебігу гострого панкреатиту дозволяє підвищити ефективність діагностики гострого тяжкого панкреатиту за рахунок високої чутливості та специфічності методу.

Застосування запропонованого методу оперативного лікування гострого тяжкого панкреатиту дозволяє у менші строки, без розвитку тяжких ускладнень та з меншими фінансовими витратами сприятивилікуванню пацієнтів, а також зменшити смертність таких хворих. Запропонований метод впроваджено у навчальний процес Полтавського державного медичного університету та у

лікувальний процес комунального підприємства «1-ша міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».

Дані дослідження щодо використання комбінації системної та місцевої антибактеріальної терапії дозволяють підвищити ефективність лікування пацієнтів з інфікованим панкреатичним некрозом за рахунок підтримання мінімально інгібуючих концентрацій антибактеріальних засобів безпосередньо в ділянці вогнищ нагноєних фіксованих некротичних мас та зменшення часу персистенції бактеріальної флори в ділянках некрозу підшлункової залози та парапанкреатичної клітковини.

Ключові слова: патологія підшлункової залози, гострий панкреатит, прогнозування перебігу гострого панкреатиту, визначення тяжкості гострого панкреатиту, летальність при гострому панкреатиті, ускладнення гострого панкреатиту, лазерна доплерівська флоуметрія, перфузія, панкреатичний некроз, некретомія, лікування ран під негативним тиском, локальна антибактеріальна терапія, гостра хірургічна патологія, перитоніт, step-up approach.

ABSTRACT

Kerbazh N.R. Improvement of surgical tactics in acute pancreatitis. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care", speciality 222 – "Medicine". Prepared at Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2024.

Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2024.

The work was conducted on the basis of ME "1st City Clinical Hospital of Poltava City Council", ME "Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovskyy of Poltava regional Council", and Poltava State Medical University during 2020-2024.

Acute pancreatitis is one of the leaders in morbidity and ranks first in terms of mortality among urgent surgical pathology of the abdominal cavity. This is due to the fact that the current laboratory-instrumental methods allow only to establish the fact of the presence of acute pancreatitis, while they do not satisfy the modern principles of stratification of this disease and, accordingly, the choice of optimal treatment tactics. All this leads to the emergence of complications, which, regardless of the course of the disease, assume a dominant character.

The clinical picture of the course of the disease is so diverse and unpredictable, and the generally accepted methods of examination and available laboratory indicators are so nonspecific that in practice they do not guarantee the establishment of a correct diagnosis. For the early diagnosis of acute pancreatitis, non-specific archaic laboratory tests are still used, which can be detected in other diseases.

Treatment tactics for acute pancreatitis with necrotic changes of the pancreas have undergone polar fluctuations - from active surgical tactics to exclusively conservative treatment. During recent years, surgeons have reached a certain consensus on the treatment of acute pancreatitis, but despite this fact, the problem remains at the same level as it used to generating new disputes among doctors. According to the

accepted concept, surgical intervention is indicated for infected necrosis. Therefore, all patients who were admitted to a hospital with acute pancreatitis need conservative treatment. Intensive conservative therapy is preferred, and the task of surgical methods is to treat complications. At the same time, despite significant scientific and technological progress in the current field, mortality from severe acute pancreatitis remains unacceptably high.

The problem of diagnosis and treatment of acute pancreatitis with destructive changes of the pancreas and its various complications is the most complex and controversial in surgical gastroenterology, which determines the need for further improvement of both early diagnosis and general surgical tactics of patient management.

The aim of the study was to improve the results of surgical treatment of acute pancreatitis by implementing scientifically justified criteria of stratification of the course of the disease, and development of the new methods of its treatment.

The dissertation is based on the results of own observations of operative treatment, clinical, instrumental, laboratory and special methods of patient investigation. The study was divided into 3 main stages: selection of medical records and patients according to inclusion and exclusion criteria, development and analysis of the effectiveness of a new stratification system for acute pancreatitis based on perfusion changes, development, application and analysis of an improved method of surgical treatment of acute severe pancreatitis.

At the first stage of the study, a retrospective analysis of the medical records of hospitalized patients with acute pancreatitis in the Poltava region was carried out, and at the same time, screening of patients who were in the inpatient treatment of the municipal enterprise "First City Clinical Hospital of the Poltava City Council" with a diagnosis of acute pancreatitis was carried out. The total pool of the current study was 225 patients, among which 126 were retrospective and 99 were prospective. The group of patients who have been hospitalized within the first day from the onset of the disease consisted of 74 people.

At the second stage of the study, a selection of medical records of patients of the retrospective group was carried out, also, on the basis of randomization and with voluntary informed consent, a prospective group of 62 patients was formed, which included patients who underwent laser Doppler flowmetry, general clinical analyzes and standard imaging methods within the first day after receipt. For a separate and comprehensive assessment of the relationship between the indicators of general clinical examinations and the severity of the disease, the results of studies of 60 patients who had all the necessary data for analysis, obtained on the first day of the disease, were used. A simplified system of stratification of acute pancreatitis, which does not take into account the microcirculation index, was developed using the data of 82 patients who underwent the necessary clinical and laboratory and instrumental examinations during hospitalization, regardless of the availability of data on the state of microperfusion. At this stage, it was determined that on the first day of acute pancreatitis, the following indicators are related to the severity of the disease: the C (A/M) pulse wave amplitude indicator, which is determined by laser Doppler flowmetry; clinical and visual signs of effusion in the pleural and/or abdominal cavity; signs of systemic inflammatory response syndrome; indicator of the hematocrit number.

Next, to determine the combined effect of indicators that have a separate relationship with the severity of acute pancreatitis, a linear correlation model was built on their basis and a multiple correlation coefficient was determined, which was 0.803, which indicates a significant relationship between the factors included in model, and degree of severity. Based on the results of the analysis of the single and complex relationship of indicators of general clinical, laboratory, instrumental and special research methods, with the help of machine learning technology, an own system of criteria for assessing the severity of the condition of patients with acute pancreatitis was designed by the method of building a classification and regression tree, or an acceptance tree solutions Taking into account the indicators included in the system of prognostic criteria, it was named PanHELs (Pancreatitis, Hematocrit, Effusion, LDF, SIRS). A

simplified system called PanHES (Pancreatitis, Hematocrit, Effusion, SIRS) was created according to a similar technique for prospective use by centers without existing equipment for determining microcirculation.

The next step, using a statistical method of data analysis, was to compare the proposed method of stratifying the severity of acute pancreatitis with the existing criteria on the first day of the disease in 31 patients who were not included in the model for developing the stratification system. It was found that for the definition of acute severe pancreatitis, the PanHELS and PanHES criteria systems had 100% sensitivity and 100% specificity during the first day after admission, which in a comparative analysis was the indicator of the highest efficiency (BISAP - 90% sensitivity and 85.71% specificity, HAPS - 100% sensitivity and 76.19% specificity, Panc3 - 60% sensitivity and 85.71% specificity). For the definition of moderate acute pancreatitis, the PanHELS and PanHES criteria systems had 100% sensitivity and 43.48% specificity within the first day after admission, and for the definition of mild acute pancreatitis, PanHELS and PanHES had 84.62% and 76.92% sensitivity and 94.44% specificity, respectively, with a tendency to overdiagnosis. In comparison with the systems proposed today, the new criteria proved to be no less effective, and sometimes more effective, when used in patients with mild and moderate acute pancreatitis during the first day after admission.

At the third stage of the study, archived medical records of 21 patients were selected, who made up the comparison group, and who were treated according to the standard scheme with open surgical intervention. Along with this, a research group of 17 patients was formed, who were treated according to the proposed method. After surgical treatment of patients, in the early postoperative period, the clinical condition was monitored, in particular, the following indicators were determined: the total length of stay in the hospital, the length of hospital treatment from the moment of the first surgical intervention, complications and mortality. It was found that with the use of an improved method of surgical treatment of acute severe pancreatitis, the mortality rate

from the disease decreased from 42.9% to 17.7%, the average length of stay in inpatient treatment decreased from 60 to 47.8 bed days, partial or full recovery became possible avoiding such complications as intestinal fistula and erosive bleeding. The postoperative course was accompanied by a significantly lower severity of the systemic inflammatory response due to the timely detection of the inflammatory process, initiated by the activity of pancreatic enzymes in the omentum bag, and local instillation of antibacterial agents after the transition to the "passive" mode of management of the omentobursostomy.

The scientific novelty of the results.

For the first time, the impact of perfusion dysfunction on the course of acute pancreatitis in the first hours from the onset of the disease was determined and scientifically substantiated.

For the first time, the optimal zone for studying the state of microcirculation in patients with acute pancreatitis was determined and scientifically substantiated.

Based on the analysis of the isolated and quantitative influence of clinical and laboratory indicators and indicators of microcirculation, for the first time, with the help of machine learning technology, a prognostic regression and classification tree of the severity of acute pancreatitis was developed, which takes into account the state of the microcirculatory bed.

A modified method of surgical treatment of patients with severe forms of acute pancreatitis has been developed.

Based on the analysis of the results of treatment of acute pancreatitis at the stage of septic complications, with the help of a systematic literature review, the superiority of drainage with combined systemic and local antibacterial therapy by irrigation with antibacterial agents of the areas of infected walled-off pancreatic necrosis over drainage without local use of antibiotics was scientifically substantiated.

Practical significance of the results.

Assessment of the state of the microcirculatory bed in patients with acute pancreatitis allows to improve the results of treatment of the disease due to the appearance of an additional factor of the possibility of early stratification, prediction of the severity of the disease and optimization of surgical tactics.

The application of the proposed criteria for predicting the course of acute pancreatitis allows to increase the effectiveness of the diagnosis of severe acute pancreatitis due to the high sensitivity and specificity of the method.

The use of the proposed method of surgical treatment of severe acute pancreatitis allows to promote the treatment of patients in a shorter period of time, without the development of severe complications and with lower financial costs, as well as to reduce the mortality of such patients. The proposed method is implemented in the educational process of Poltava State Medical University and in the treatment process of the UC "1st City Clinical Hospital of the Poltava City Council".

Research data on the use of a combination of systemic and local antibacterial therapy allow to increase the effectiveness of treatment of patients with infected pancreatic necrosis by maintaining minimal inhibitory concentrations of antibacterial agents directly in the area of foci of infected fixed necrotic masses and reducing the time of persistence of bacterial flora in the areas of pancreatic necrosis and peripancreatic tissue.

Keywords: pancreatic disease, acute pancreatitis, acute pancreatitis prognosis, severity of acute pancreatitis, mortality in acute pancreatitis, complications of acute pancreatitis, laser Doppler flowmetry, perfusion, pancreatic necrosis, necrosectomy, negative pressure wound treatment, local antibacterial therapy, acute surgical pathology, peritonitis, step-up approach.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких публіковані основні наукові результати дисертації:

1. Н. Кербаж, С. Панасенко. Порівняльна характеристика сучасних систем оцінки тяжкості та прогнозування перебігу гострого панкреатиту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;4(76)48–53. DOI: 10.31718/2077–1096.21.4.48

(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)

2. Н. Кербаж, С. Панасенко. Перфузійна дисфункція при гострому панкреатиті: перспективні напрямки удосконалення діагностики та стратифікації захворювання. The Medical and Ecological Problems. 2021;25(5-6):12-15. DOI: 10.31718/mer.2021.25.5-6.03

(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)

3. Н. Кербаж. Удосконалення методу діагностики мікроциркуляторних розладів при гострому панкреатиті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2.1):26-30. DOI: 10.31718/2077–1096.23.2.1.26

(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)

4. Н. Кербаж. Розробка системи стратифікації тяжких форм гострого панкреатиту у першу добу захворювання. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):115-120. DOI: 10.31718/2077–1096.23.4.115

(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. N. Kerbaj, S. Panasenko. Severe and moderately severe acute pancreatitis: is the separation before 48 hours possible? *Pancreatology* Volume 22, Number S1, 2022 p. e19. Proceedings of the 54th meeting of the European Pancreatic Club (held virtually 22-25th June 2022).
6. Н. Кербаж. Результати лікування інфекційних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту шляхом формування «активної» оментобурсостоми. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2022», м. Полтава, 2 грудня 2022 р. – Полтава, 2022. – С. 27-28.
7. Н. Кербаж. Розробка системи стратифікації тяжких форм гострого панкреатиту у першу добу захворювання. Програма Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2023», м. Полтава, 1 грудня 2023 р. – Полтава, 2023. – С. 9.

Наукові праці, що додатково відображають результати дисертації:

8. С. Панасенко, А. Челішвілі, Н. Кербаж, М. Безручко. Патент на корисну модель №144766 «Спосіб лікування гострого тяжкого панкреатиту шляхом формування "активної" оментобурсостоми». Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей 26.10.2020.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД НАУКОВИХ ДЖЕРЕЛ).....	27
1.1 ЕПІДЕМІОЛОГІЧНО-ЕТІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ.	27
1.2 Роль мікрогемодинаміки у патогенезі гострого панкреатиту та його ускладнень.	33
1.3 Переваги та недоліки сучасних критеріїв діагностики та стратифікації гострого панкреатиту.	40
1.4 Проблема невизначеності сучасних стратегій хірургічного лікування гострого панкреатиту.	46
1.5 Використання місцевої антибактеріальної терапії у пацієнтів з відокремленим інфікованим панкреатичним некрозом: систематичний аналіз літературних даних.	50
1.5.1 Оцінка якості та дизайну включених досліджень.	53
1.5.2 Характеристика включених досліджень.....	59
1.5.3 Результати включених досліджень.	62
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	63
2.1 Дизайн та матеріали дослідження, характеристика основних етапів.	64
2.2 Методи дослідження.....	68
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ НА РАННІХ СТАДІЯХ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ	75
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ НА РАННІХ СТАДІЯХ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ	82
РОЗДІЛ 5 РОЗРОБКА СТРАТИФІКАЦІЙНОЇ МОДЕЛІ ТЯЖКОСТІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ.....	92
5.1 Аналіз комбінованого впливу показників з наявним зв'язком тяжкістю гострого панкреатиту на перебіг захворювання	92
5.2 Розробка системи критеріїв ранньої стратифікації гострого панкреатиту	97

5.3	ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОЗРОБЛЕНОЇ ТА АКТУАЛЬНИХ СУЧАСНИХ СИСТЕМ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ	106
5.3.1	<i>Порівняння ефективності критеріїв при діагностиці гострого тяжкого панкреатиту.....</i>	<i>109</i>
5.3.2	<i>Порівняння ефективності критеріїв при визначенні гострого панкреатиту середнього ступеня тяжкості.....</i>	<i>111</i>
5.3.3	<i>Порівняння ефективності критеріїв при визначенні легкого гострого панкреатиту.....</i>	<i>113</i>
РОЗДІЛ 6 ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ КОНСЕРВАТИВНОГО ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТЯЖКИХ ФОРМ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ		117
6.1	ТЕХНІКА ВИКОНАННЯ СПОСОБУ «АКТИВНОЇ» ОМЕНТОБУРСОСТОМИ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ТЯЖКИМ ПАНКРЕАТИТОМ	117
6.2	ОПИС ТАКТИКИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ «АКТИВНОЇ» ОМЕНТОБУРСОСТОМИ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ТЯЖКИМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО КЕЙСУ .	128
6.3	ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА УДОСКОНАЛЕНОЇ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ТА СТАНДАРТНОГО МЕТОДУ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ	133
6.4	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	144
ВИСНОВКИ.....		155
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		157
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....		158
ДОДАТКИ		188

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АБ - антибактеріальний засіб
- АКС - абдомінальний компартмент-синдром
- АОБС - "активна" оментобурсостома
- АТФ - аденозинтрифосфат
- АФК - активні форми кисню
- ВІТ - відділення інтенсивної терапії
- ГП - гострий панкреатит
- ГТП - гострий тяжкий панкреатит
- ЕУЗД - ендоскопічне ультразвукове дослідження
- ІПН - інфікований панкреатичний некроз
- КТ - комп'ютерна томографія
- ЛДФ - лазерна доплерівська флоуметрія
- МКСХ - медична карта стаціонарного хворого
- МРТ - магнітно-резонансна томографія
- МЦ - мікроциркуляція
- ПЗ - підшлункова залоза
- ПН - панкреатичний некроз
- СПОН - синдром поліорганної недостатності
- СРБ - С-реактивний білок
- ССЗВ - синдром системної запальної відповіді
- УЗД - ультразвукове дослідження
- ШІ - штучний інтелект
- AGA - american gastroenterology association
- AISP - італійська асоціація вивчення підшлункової залози
- APACHE - acute physiology and chronic health evaluation
- BISAP - bedside index of severity of acute pancreatitis
- CARE - case report guidelines

CTSI - computer tomography severity index

DAMP - молекулярні структури, що пов'язані з пошкодженням

ESGE - European society of gastroenterology endoscopy

HAPS - harmless acute pancreatitis score

HCT - гематокритне число

IL - інтерлейкін

iNOS - індукцибельна синтаза оксиду азоту

JBI - Joanna Briggs Institute

JPN - японські гайдлайни з менеджменту гострого панкреатиту

JSS - Japanese severity score

mCTSI - modified computer tomography severity index

MPV - середній об'єм тромбоцитів

MRSI - magnetic resonance severity index

NET - позаклітинна пастка нейтрофілів

NF - ядерний транскрипційний фактор

NOS - Newcastle-Ottawa Scale

NPWT - negative pressure wound therapy

PRISMA - бажані елементи звітності для систематичних оглядів та мета-аналізів

SOFA - sequential organ failure assessment

TNF - фактор некрозу пухлин

WSES - world society of emergency surgery

ВСТУП

Актуальність теми. Гострий панкреатит (ГП) – це одна з найактуальніших клінічних задач у повсякденній практиці лікаря-хірурга, яка часто стає досить складною для вирішення навіть для досвідчених клініцистів з багаторічним стажем. Перебіг цієї хвороби характеризується великою різноманітністю палітри клінічної картини, починаючи від легкого болю в животі і закінчуючи поліорганною недостатністю з летальним результатом, що розвиваються протягом декількох годин від появи перших симптомів. ГП є провідною причиною екстрених госпіталізацій у всьому світі [1]. Глобальна захворюваність на ГП за останнє десятиліття зросла приблизно до 34 випадків на 100 000 осіб на рік та складає 3-143 випадки на 100 000 населення щорічно, в залежності від країни [2–5]. Наразі в Україні цей показник дорівнює 67-70 випадків на 100 000 осіб на рік, завдяки чому ГП посідає друге місце по захворюваності серед гострої патології шлунково-кишкового тракту, після гострого апендициту [6]. Близько 80% випадків ГП мають легкий перебіг та проходять самостійно, без наслідків. У решті випадків хвороба прогресує, некроз в підшлунковій залозі розповсюджується та виникає перипанкреатит [7]. Незважаючи на те, що летальність, пов'язана з ГП, поступово знижується та загальна смертність від цього захворювання становить 2–8% [8], при наявності тяжкого ГП, смертність залишається на надзвичайно високому рівні та може сягати 60% [6].

На сьогоднішній день вже розроблено і досі розробляється численна кількість систем оцінки тяжкості та прогнозу ГП, кожна з них має свої переваги та недоліки, а дані щодо інформативності та порівняльні характеристики критеріїв є досить суперечливими та варіюють від автора до автора. Найбільш часто використовуваною системою класифікації ГП є переглянута класифікація Атланти 2012 року на основі міжнародного консенсусу [9]. Дана класифікація використовує тривалість персистенції органної недостатності, на основі системи

оцінки Marshall [10], для визначення тяжкості перебігу ГП. Проте найбільшим недоліком класифікації Атланти є невизначеність у верифікації тяжких форм ГП протягом встановлених критеріями 48 годин наявності органної недостатності у пацієнта.

Не менш актуальною проблемою сучасної панкреатології є лікування тяжких форм ГП у першому періоді захворювання. За даними літератури, основою лікування хворих на гострий тяжкий панкреатит (ГТП) є оптимізація інтенсивної терапії, яка включає: регідратацію з моніторингом гемодинамічних параметрів, корекцію розладів мікроциркуляції, застосування вазоактивних, антисекреторних, спазмолітичних препаратів; призначення антибактеріальних (АБ) засобів для лікування інфікованого панкреатичного некрозу [11]. Мета хірургічних втручань у хворих на гострий тяжкий панкреатит (ГТП) полягає у видаленні некротичних вогнищ підшлункової залози та з парапанкреатичної клітковини, без резекції життєздатної тканини залози. Тому втручання зводяться до лапаротомії, евакуації ексудату, абдомінізації підшлункової залози і дренажу сальникової сумки, в тому числі і шляхом накладання оментобурсостоми. Таким чином, оперативні втручання при гострому тяжкому панкреатиті направлені на корекцію ускладнень захворювання, а не на їх попередження. При цьому таймінг оперативного втручання досі залишається дискусійним, а доказова база, що підтримувала би ранні чи відтерміновані операції при некротизуючому ГП, не є переконливою [12].

Оскільки септичний шок є основною причиною смертності пацієнтів, які пережили першу хвилю ГТП, АБ терапія відіграє провідну роль у лікуванні другого періоду ГТП або інфікованого панкреатичного некрозу (ІПН). Під час першого періоду ГТП більшість антибіотиків здатні добре проникати в тканини підшлункової залози через формування набряку [13]. Однак через порушення панкреатичної перфузії в запалених і некротизованих тканинах і зникнення інтерстиціального набряку в міру прогресування ГТП, проникнення антибіотиків

суттєво знижується, що призводить до неефективності системної АБ терапії у другому періоді ГП [14–16]. Навіть після дренування сальникової сумки навколишні фіброзні тканини мають низьку проникність для більшості антибіотиків, що призводить до неможливості досягнення мінімальних інгібуючих концентрацій і до значного зменшення експозиції препаратів на наявні патогени, що, у свою чергу, відіграє серйозну роль у розвитку стійких до антибіотиків культур.

Відкриті питання стосовно своєчасної діагностики та стратифікації тяжких форм ГП, а також лікувальної тактики у першому та другому періодах захворювання обумовлюють актуальність та необхідність дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у відповідності до науково-дослідницької роботи Полтавського державного медичного університету «Розробка науково обґрунтованих принципів стратифікації, моніторингу і прогнозування перебігу хірургічних захворювань та травм» (№ 0120U101176).

Мета дослідження. Покращити результати хірургічного лікування гострого панкреатиту шляхом впровадження науково обґрунтованих критеріїв стратифікації та удосконалення способів його лікування.

Завдання дослідження.

1. Вивчити функціональні показники мікроциркуляції ранніх стадій ГП.
2. Провести паралельну множинну оцінку об'єктивності визначення тяжкості перебігу та наслідків лікування традиційних стратифікаційних систем.
3. Розробити та науково обґрунтувати шкалу визначення тяжкості ГП.

4. Оптимізувати методи консервативного та оперативного лікування тяжких форм ГП на основі розробленої шкали визначення тяжкості ГП у відповідності до сучасних стандартів.
5. Вивчити та порівняти результати лікування хворих на ГП за традиційною та удосконаленою хірургічною тактикою.

Об'єкт дослідження. Пацієнти з гострим панкреатитом.

Предмет дослідження. Лікувально-діагностична тактика при гострому панкреатиті.

Методи дослідження. Клінічний (визначення клініко-нозологічних характеристик критеріїв тяжкості ГП, клінічний аналіз результатів проведеного лікування), бібліосемантичний (вивчення та аналіз сучасного стану проблеми діагностики та лікування ГП на різних етапах захворювання), системний та порівняльний аналіз (оцінка отриманих даних, формулювання висновків, наукових положень та практичних рекомендацій), статистичний (параметрична та непараметрична кореляційна статистика, для визначення вірогідності основних результатів та положень дисертаційного дослідження).

Наукова новизна одержаних результатів:

Уперше визначено та науково обґрунтовано вплив тяжкості перебігу ГП на мікроциркуляторні розлади у перші години захворювання.

Уперше визначено та науково обґрунтовано оптимальну зону дослідження стану мікроциркуляції (МЦ) у пацієнтів з ГП.

На підставі аналізу ізольованого та кількісного зв'язку клініко-лабораторних показників та показників МЦ, вперше, за допомогою використання технології машинного навчання розроблено стратифікаційне дерево-класифікацію тяжкості ГП, яке враховує стан мікроциркуляторного русла.

Удосконалено метод хірургічного лікування пацієнтів з тяжким ГП.

На підставі аналізу результатів лікування ГП на етапі гнійно-септичних ускладнень вперше, за допомогою систематичного літературного огляду, науково обґрунтовано перевагу дренування з комбінованою системною та місцевою АБ терапією іригацією АБ засобами ділянок інфікованого панкреатичного некрозу (ПН) над дренуванням без місцевого застосування антибіотиків.

Практичне значення отриманих результатів.

Оцінка стану мікроциркуляторного русла у пацієнтів з ГП дозволяє покращити результати лікування захворювання за рахунок появи додаткового фактору можливості ранньої стратифікації захворювання та оптимізації хірургічної тактики.

Застосування запропонованих критеріїв визначення тяжкості перебігу ГП дозволяє підвищити ефективність діагностики ГТП за рахунок високої чутливості та специфічності методу.

Застосування запропонованого методу оперативного лікування ГТП (патент на корисну модель №144766 від 26.10.2020) дозволяє у менші строки, без розвитку тяжких ускладнень та з меншими фінансовими витратами сприятивилікуванню пацієнтів, а також зменшити смертність таких хворих. Запропонований метод впроваджено у навчальний процес Полтавського державного медичного університету та у лікувальний процес комунального підприємства «1-ша міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».

Дані дослідження щодо використання комбінації системної та місцевої АБ терапії дозволяють підвищити ефективність лікування пацієнтів з ПН за рахунок підтримання мінімально інгібуючих концентрацій АБ безпосередньо в ділянці вогнищ нагноєних фіксованих некротичних мас та зменшення часу персистенції бактеріальної флори в ділянках некрозу підшлункової залози (ПЗ) та парапанкреатичної клітковини.

Особистий внесок здобувача. Дисертант особисто провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував та узагальнив сучасні джерела вітчизняної та зарубіжної літератури, визначив мету та завдання дослідження, розробив програму дослідження, методичний підхід до її реалізації, повністю провів збір, аналіз та статистичну обробку матеріалу дослідження, розробив та сформулював положення та висновки дисертаційної роботи. Безпосередньо брав участь у всіх етапах лікувального процесу пацієнтів з ГП та сумісно зі співавторами розробляв патент на корисну модель. Дисертантом написано та опубліковано низку наукових статей. Участь співавторів відображено в спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та матеріали дисертаційної роботи були викладені й обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2022» (Полтава 2022 р.), міжнародній науково-практичній конференції «54th European Pancreatic Club Meeting» (Київ 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2023» (Полтава 2023 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт. З них у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, що цитуються міжнародними наукометричними базами, опубліковано 4 статті; 2 тези доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій (у тому числі у матеріалах міжнародної практичної конференції, що індексуються наукометричною базою Scopus). Отримано патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 194 сторінках друкованого тексту; обсяг основного тексту включає перелік умовних скорочень, вступ, аналітичний огляд літератури, характеристику матеріалів та методів дослідження, 4 розділи власних досліджень, висновки й практичні рекомендації. Перелік використаних літературних джерел налічує 240 позицій (2 кирилицею та 238 латиницею), які займають 29 сторінок. Робота ілюстрована 31 таблицями та 33 рисунками. Додатки займають 4 сторінки.

РОЗДІЛ 1

ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД НАУКОВИХ ДЖЕРЕЛ)

1.1 Епідеміологічно-етіологічна структура та патогенетичні механізми гострого панкреатиту.

Гострий панкреатит — це запальне некротизуюче захворювання підшлункової залози (ПЗ) різної етіології. Дякуючи більш ніж сторіччю накопичених знань, сучасна панкреатологія має широке розуміння етіопатогенетичних ланок розвитку ГП, хоча точні патогенетичні механізми залишаються нез'ясованими [17]. Пошкодження ацинарних клітин ПЗ з подальшою передчасною активацією зимогену, що міститься у них, зокрема трипсиногену, призводить до самоперетравлення ПЗ, що стає причиною локальних та потенційно неконтрольованих системних запальних реакцій [5,18]. Клінічно це проявляється широким спектром симптомів, починаючи від легкого болю у верхніх відділах живота, що зникає самостійно та спонтанно, до ознак системної запальної відповіді з тяжкою поліорганною недостатністю. З невідомих причин перебіг захворювання може обмежитись більш легким інтерстиціальним набряком ПЗ або охоплювати навколишню клітковину перипанкреатичним некрозом та спричиняти тяжкий перебіг захворювання.

ГП є одним із найпоширеніших захворювань дигестивної системи, що потребують стаціонарного лікування. За останні роки глобальна захворюваність на ГП зросла приблизно до 34 випадків на 100 000 осіб на рік та варіює між 3 та 143 випадками на 100 000 населення щорічно, в залежності від регіону [2–5]. У Європі рівень захворюваності зазвичай найвищий у східних та північних регіонах, тоді як у країнах Південної Європи повідомляється про найнижчі показники захворюваності на континенті [3]. В Україні цей показник на сьогоднішній день дорівнює 67-70 випадків на 100 000 осіб на рік, що ставить ГП на друге місце по

захворюваності серед усієї ургентної абдомінальної патології після гострого апендициту. При цьому тяжкі форми ГП складають майже 25% загальної патології, при яких смертність сягає 60%, що робить цю хворобу лідером за цим показником у даній групі захворювань [6]. Також ГП є одним з найбільш економічно обтяжливих захворювань в структурі ургентної абдомінальної патології: тільки у США щорічні витрати на лікування пацієнтів з ГП становлять 9.3 млрд. доларів США або 30 000 доларів США на випадок, враховуючи випадки як легкого, так і тяжкого ГП [4,19,20]. Варто зазначити, що якщо у країнах Європи та Північної Америки спостерігається помітний сталий ріст захворюваності на ГП, наявні повідомлення констатують стабільне плато морбідності та, в деяких випадках, падіння цього показника серед популяції країн Азії [2–4,21–23].

Незважаючи на загальну тенденцію до зростання захворюваності, кількість досліджень ГП зменшилася більше, ніж будь-якого іншого захворювання ШКТ за останні 50 років. Крім того, кількість клінічних досліджень обмежена через значні проблеми відбору пацієнтів. Це призвело до значної прогалини в знаннях про етіологію захворювання та його лікування [24].

Понад 115 років тому було висунуто припущення, що причиною ГП є передчасна активація трипсиногену до трипсину в ПЗ, що стимулює її пошкодження та подальше запалення [25]. Передчасну активацію трипсиногену було підтверджено на кількох тваринних моделях, що зробило цю гіпотезу популярною серед клініцистів [26–28]. Проте, незважаючи на роль ферментації тканин трипсином в ініціації ГП, клінічні випробування інгібіторів трипсину не мали успіху у лікуванні пацієнтів [29].

Приблизно 80% випадків ГП пов'язані зі зловживанням алкоголем або зі жовчнокам'яною хворобою. Решта випадків нетравматичного генезу виникає після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії, пов'язана з гіпертригліцеридемією або класифікуються як ідіопатичний ГП [30]. Соціальні та культурні фактори ризику також впливають на захворюваність ГП, наприклад,

виявлено, що у Великобританії протягом різдвяних та новорічних тижнів спостерігається збільшення частоти ГП, пов'язаної зі вживанням етанолу [30]. До того ж повідомляється про існування факторів ризику, які сприяють прогресуванню легкого ГП до ГТП, до них входять вік, дієта та індекс маси тіла (ІМТ). Однак, дані про їх причинний зв'язок з ГП відсутні [30]. Також наявні обмежені дані, що стверджують причетність нікотину до погіршення кровообігу підшлункової залози та підвищення рівня Ca^{2+} у ацинарних клітинах ПЗ, що свідчить про те, що сигаретний дим може безпосередньо впливати на розвиток панкреатиту [31].

Велика кількість ранніх патологічних процесів, що спостерігаються при ГП, відбувається в ацинарних клітинах, де відмічається порушення передачі сигналів Ca^{2+} , що призводить до локального та системного запалення [32]. Гостра запальна відповідь під час ГП супроводжується сплеском цитокінів і синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ), що пов'язано з раннім ураженням органів [9]. Вдруге при ГТП синдром системної запальної відповіді спостерігається у більш пізні терміни, і він пов'язаний зі значним ризиком інфекційних ускладнень в ПЗ та парапанкреатичній клітковині, спричинених транслокацією кишкової мікробіоти через недостатність кишкового бар'єру. Це призводить до двох піків смертності у ранню фазу через органну недостатність і у пізню фазу внаслідок сепсису [33].

Гостра відповідь - це широкий термін, який використовується для опису відповіді організму у перші години після нападу. Основну роль у ній грають кілька білків, які активуються або інгібуються у відповідь на прозапальні цитокіни: фактор некрозу пухлини альфа ($TNF-\alpha$), інтерлейкін- 1β ($IL-1\beta$) та інтерлейкін-6 ($IL-6$) [34]. Ацинарні клітини підшлункової залози виробляють $TNF-\alpha$ та рецептор до нього, і через механізм передачі сигналів сприяють загибелі клітин, спричиненій ушкодженням [35]. Однак попередні дослідження не виявили відмінностей у рівнях $TNF-\alpha$ у сироватці між пацієнтами, у яких розвинувся легкий ГП або ГТП. Крім того, поліморфізм гена, що кодує $TNF-\alpha$, не дає змогу

цьому показнику бути чутливим до ГП [36]. Наявні дані, що стверджують, що рівні IL-1 β корелюють із тяжкістю ГП; проте дослідження того, як саме передача сигналів IL-1 β може сприяти розвитку захворювання, наразі відсутні [37]. Первинна індукція продукції білка гострої фази викликається IL-6, що виробляється макрофагами [38]. У мишачій моделі ГП, викликаній церулеїном, миші з виключенням IL-6 показали вищу виживаність, протилежна картина спостерігалась при введенні екзогенного IL-6. Крім того, було визначено, що IL-6 опосередковано стимулює прогресування захворювання через підвищення хемоатракції нейтрофілів [39–41].

На початку захворювання запальний процес призводить до вивільнення передчасно активованих ферментів ПЗ, що додатково стимулює апоптоз, аутофагію, некроз і вивільнення пов'язаних з пошкодженням молекулярних структур (DAMP). DAMP, у свою чергу, сприяють активації вроджених імунних ефекторних клітин, генеруючи запальну відповідь у тканині [42–44]. Як виявилось апоптоз ацинарних клітин є певною мірою захисним механізмом при ГП, внаслідок якого спостерігається зменшення вивільнення DAMP, порівняно з некротичною загибеллю клітин [45,46]. Коли відбувається некроз та/або надмірна аутофагія ацинарних клітин, вміст цих клітин вивільняється в навколишнє середовище, включаючи DAMP: інтерлейкін-33 (IL-33), блок 1 групи високої мобільності та аденозинтрифосфат (АТФ). Усі ці молекули є відомими активаторами вродженої імунної системи та вважаються найважливішими молекулами, що ініціюють захворювання при ГП [47].

IL-33, який зазвичай зберігається в ядрі клітини, пасивно вивільняється з клітин під час некрозу клітин та/або під час пошкодження тканин і діє як «сигнал тривоги» для імунної системи [48]. Було показано, що ГП, індукований перев'язкою панкреатичної протоки, у мишей і щурів пов'язаний з підвищеним рівнем IL-33 у ПЗ. Крім того, внутрішньоочеревинні ін'єкції IL-33 окремо індукували нейтрофільну та макрофагальну інфільтрацію в поєднанні з

периваскулярним набряком [49]. Крім того, було виявлено, що аденовірусний вектор, який активує ядерний транскрипційний фактор κB (NF- κB), є достатнім для індукції ГП. У той же час ризик розвитку ГП знижується при спільному введенні інгібітора NF- κB [50]. Ймовірно, що вплив стану активації шляху NF- κB є специфічним для імунних клітин. Шляхи індукції ГП, що активуються в нейтрофілах, особливо цікаві, оскільки виснаження цих клітин у мишачій моделі ГП, індукованій таурохолатом, зменшує пошкодження підшлункової залози та запалення. Крім того, блок 1 групи високої мобільності підвищується в тканинах підшлункової залози протягом усієї тривалості захворювання і, як було показано, сприяє прогресуванню ГП залежно від Toll-подібного рецептора 4 і NF- κB [51,52]. Було виявлено, що позаклітинний АТФ збільшується в кровообігу мишей незалежно від методу індукції ГП, і було встановлено, що цей тип АТФ стимулює міграцію та активацію нейтрофілів. Збільшення вивільненого АТФ може бути наслідком порушеної передачі сигналів Ca^{2+} , що спостерігається в ацинарних клітинах, і, як відомо, сприяє мітохондріальній дисфункції та неправильному виробленню АТФ [53,54]. Взяті разом, DAMP, що вивільняються у відповідь на пошкодження ацинарних клітин, забезпечують потужне прозапальне середовище в тканині, утворюючи сприятливі умови для безперервного прогресування захворювання.

На додаток до прямої стимуляції нейтрофілів та інших запальних клітин, DAMP можуть активувати каскад комплементу, критичного компоненту вродженого гуморального імунітету. Система комплементу була широко вивчена в контексті ГП через її відому роль у опосередкуванні місцевого та системного запалення [55]. Нещодавно критичний компонент комплементу C3 був ідентифікований як ключовий регулятор активації нейтрофілів у мишачій моделі ГП, індукованій таурохолатом [56]. Крім того, було визначено, що компонент комплементу C5 стимулює зірчасті клітини підшлункової залози у мишачих моделях хронічного панкреатиту, що вказує на те, що ця система може активувати

як запальні клітини, так і стромальні клітини ПЗ при захворюванні [57]. У людей підвищення рівню компонентів комплементу C3a і sC5b-9 на ранніх стадіях ГП вважається сильним предиктором панкреатичного некрозу (ПН) [58]. Цікаво, що C5a також має протизапальні властивості у розрізі ГП та сепсису, що свідчить про те, що каскад комплементу є складною комунікаційною мережею, яку необхідно додатково вивчити, щоб правильно інтерпретувати в контексті пацієнтів з ГП [59].

Іншим цитокином, залученим до патогенезу ГП, є інтерлейкін-8 (IL-8), який є прогностичним фактором тяжкого перебігу ГП з такою ж чутливістю та специфічністю, як IL-6 [60]. Проте на сьогоднішній день відсутні експериментальні дослідження за участю IL-8 у моделях ГП, також було виявлено лише слабкий зв'язок між поліморфізмом IL-8 і ГП [60]. Інтерферон- γ -індукуючий фактор IL-18 є іншим прозапальним цитокином, який, як було показано, активує шлях NF- κ B [61]. Крім того, IL-18 позитивно корелює з кількома іншими маркерами запалення, виявленими в кровообігу у пацієнтів з ГП (С-реактивний білок (СРБ), IL-6, IL-8) [62].

Також повідомляється про значущість позаклітинних пасток нейтрофілів (NETs) у патогенезі ГП. NETs формуються нейтрофілами, які «викидають» свій позаклітинний хроматин, вбудований у цитрулінований гістон H3, мієлопероксидазу та інші внутрішньоклітинні молекули у позаклітинне середовище. З моменту їх відкриття в 2004 році численні статті продемонстрували механізм утворення NET та їхню функцію у вродженому імунитеті та запаленні [63]. Компоненти NET часто відіграють антимікробну роль, проте надмірна кількість NET може спричинити значне запалення та пошкодження тканин. Дослідження показали, що NET відіграють безпосередню роль у активації трипсину та пошкодженні тканин у запаленій ПЗ [64,65].

Таким чином, запальна відповідь при ГП є складною, багатокаскадною та залучає значну кількість цитокінів, що опосередковують клітинно-специфічні реакції для підтримки прозапального середовища в тканині, яка врешті стає

системною. Крім того, незрозуміло, чи передують DAMP гострофазній відповіді при ГП. Також, незважаючи на специфічність та високу інформативність виявлених маркерів тяжкості ГП, їхня практична прогностична цінність є суперечливою, оскільки на сьогоднішній день реалізація лабораторного моніторингу перерахованих параметрів є або дороговартісною та трудоміскою, або взагалі неможливою у реаліях практичної медицини.

1.2 Роль мікрогемодинаміки у патогенезі гострого панкреатиту та його ускладнень.

Ключову роль у мікрогемодинаміці відіграють реологічні властивості крові. В'язкість крові, яка має характеристики неньютонівської рідини, визначається в основному в'язкістю плазми, гематокритом, здатністю еритроцитів до деформації і агрегацією еритроцитів. В'язкість плазми залежить від вмісту в ній макромолекул, насамперед фібриногену, тригліцеридів, ліпопротеїнів [66,67].

Здатність еритроцитів до деформації визначається морфологією та об'ємом клітини, співвідношенням поверхні до об'єму, внутрішньоклітинною в'язкістю (кількісні та якісні властивості вмісту гемоглобіну), а також в'язкопружними властивостями клітинної мембрани та пов'язаної структурної білкової мережі [66,68]. Агрегація еритроцитів залежить від плазматичних (білки плазми: головним чином фібриноген, С-реактивний білок, імуноглобулін М) та клітинних факторів (форма клітини та здатність до деформації, характеристики глікокаліксу клітин). Процес агрегації є чутливим і динамічним співвідношенням агрегуючих і дезагрегуючих сил (сили зсуву, деформація мембрани, електростатичне відштовхування) [69]. Окрім цього, на мікрореологічні параметри можуть впливати численні фактори, такі як зміни рН, осмолярності, реакції вільних радикалів і механічна травма. Відповідно, макро- та мікрореологічні зміни можуть спостерігатися в різних патофізіологічних процесах, таких як запалення, сепсис, ішемія-реперфузія, метаболічні порушення, судинні та гематологічні розлади тощо [67,68,70,71].

Підвищення в'язкості крові та плазми, порушення здатності еритроцитів до деформації, посилення агрегації еритроцитів призводять до зниження тканинної перфузії. Еритроцити зі зниженою здатністю до деформації можуть підвищувати в'язкість крові (таким чином зменшуючи текучість крові), а в мікроциркуляції (МЦ) це може призвести до проблем проходження через мікрокапіляри. Підвищена агрегація еритроцитів також призводить до росту опору струму завдяки збільшенню розміру твердих часток в об'ємному потоку, збільшення дезагрегуючих сил в мікроциркуляторному руслі, зниження опору тертю стінки судини, зниження тканинного гематокриту та посилення судинного тонуусу [66,70].

Посилена агрегація еритроцитів збільшує кількість циркулюючих твердих часток у крові. Наслідком цього є більш виражена осьова міграція агрегатів уздовж кровотоку в судині, що призводить до розширення зони Пуазейля та полегшує маргінацію лейкоцитів і тромбоцитів і таким чином сприяє їх взаємодії з ендотелієм [72]. Такі зміни у тому числі можуть бути причиною погіршення мікрореологічних показників при ГП.

Незважаючи на велику кількість клінічних та експериментальних досліджень ГП, гемореологічні та мікроциркуляторні аспекти захворювання до кінця не з'ясовані. При ГП можуть погіршуватися всі основні гемореологічні параметри: підвищення в'язкості крові та плазми, порушення здатності еритроцитів до деформації і посилення агрегації еритроцитів [73].

Як було зазначено, на ранніх етапах патофізіологічного ланцюга ГП відбувається активація травних ферментів та вільних радикалів, що провокує локальне пошкодження тканин. Вивільнення вазоактивних речовин і прозапальних цитокінів, які спочатку виробляються в ПЗ, а пізніше в печінці, легенях і селезінці, провокує синдром системної запальної відповіді (ССЗВ). Це може призвести до поліорганної недостатності, пов'язаної з високою смертністю при тяжких формах ГП [18,74,75]. Також розвиток мікроциркуляторних порушень

є одним з найважливіших факторів прогресування ПН. Доведено, що ступінь порушення мікроциркуляції ПЗ корелює з тяжкістю гострого панкреатиту [76,77].

Виражена ішемія ПЗ може відігравати важливу патогенетичну роль в ініціації ГП. На ранніх стадіях ГП підвищується адгезивність і агрегація тромбоцитів. Повідомляється про зв'язок між активацією тромбоцитів через виділення активних форм кисню (АФК) і змінами МЦ [78]. Блокування капілярів активованими лейкоцитами, порушення здатності до деформації еритроцитів і підвищена агрегація разом зі зниженою функціональною щільністю капілярів можуть призвести до значних змін кровотоку в мікроциркуляторному руслі [77,79]. Високий рівень ендотеліну-1, який також спостерігається при ГП, призводить до вазоконстрикції артеріол і венул [80]. Хоча набрякова форма ГП характеризується підвищеним рівнем і однорідністю мікроперфузії, експериментальний ПН демонструє прогресування зниження капілярної перфузії, незважаючи на стабільну макрогемодинаміку [81,82].

Гемоконцентрація внаслідок дегідратації є значущою та ранньою патофізіологічною зміною при ГП. В останні десятиліття було проведено ряд досліджень, направлених на вивчення ролі гематокриту як предиктора тяжкості ГП. Значення підвищеного рівня гематокриту у перші години надходження пацієнта відома вже понад 50 років. На меті попередніх і поточних досліджень завжди було виявлення зв'язку між первинним показником гематокриту (протягом перших 24 годин госпіталізації) та розвитком ПН та органної недостатності. Було виявлено, що рання гемоконцентрація є корисним маркером для прогнозування тяжкості ГП [83–85].

При ГП запальні процеси, реакції вільних радикалів, активація комплементу, а також метаболічні зміни та зміни кислотно-лужних параметрів і рН можуть призвести до мікрореологічних змін.

Рядом авторів було виявлено роль АФК у механізмі патогенезу ГП [78,86,87]. Еритроцити є досить вразливими до окислювального стресу та реакцій вільних радикалів, оскільки вони багаті катіонами заліза (каталізатором у реакції Фентона), і ці без'ядерні клітини не можуть відновити або замінити свої пошкоджені клітинні компоненти. Киснецентровані вільні радикали в запальних та ішемічно-реперфузійних процесах можуть пошкоджувати мембрану еритроцитів (шляхом перекисного окислення ліпідів), структуру білка (шляхом зшивання сульфгідрильних ланцюгів) і вміст гемоглобіну (шляхом утворення метгемоглобіну і тілець Гейнца) [70]. Пониження рН (через підвищення концентрації H^+ і лактату) перетворює нормальну двоввігнуту дископодібну форму еритроцитів на стоматоцити і сферо-стоматоцити, тоді як виснаження АТФ, пошкодження, викликане АФК, і накопичення кальцію перетворюють клітини на ехіноцити та сферо-ехіноцити, морфологічні особливості яких пов'язані зі зниженою здатністю до деформації. Зміни осмолярності (через зміну об'єму та щільності клітин) і порушення оксигенації також призводять до порушення здатності еритроцитів до деформації, що також впливає на їх агрегацію (наприклад, деоксигеновані еритроцити схильні до посиленої агрегації). Механічна травма крові (вища, ніж фізіологічна сила зсуву та стиснення) може призвести до сублетальної травми еритроцитів зі зниженою здатністю до деформації та надмірною схильністю до агрегації, утворення мікроезикаул і механічного гемолізу, залежно від величини та експозиції механічного стресу [68,70].

Тромбоцити, при активації, здатні вивільняти АФК, оксид азоту та прозапальні медіатори [88]. Дисбаланс оксиду азоту та ендотеліну з переважанням ефекту ендотеліну призводить до вазоконстрикції та набряку внаслідок підвищення проникності судин. Активація тромбоцитів супроводжується активацією лейкоцитів, і вони проникають у перикапілярний простір, що призводить до подальшого пошкодження тканин [89]. Адгезія

лейкоцитів через ендотеліальні клітини (інтегрини, ICAM-1) може призвести до більшого функціонального пошкодження судин, а підвищена проникність капілярів викликає масивну транссудацію плазми, коли підвищена в'язкість крові може зменшити швидкість капілярного кровотоку [76,90].

При тяжких формах ГП ендотеліальна проникність може системно підвищуватись та призводити до синдрому патологічного капілярного витоку, що веде за собою набряк тканин та внутрішньосудинну гіповолемію. Механічно втрата білків плазми зменшує колоїдно-осмотичний градієнт у посткапілярних венулах, що призводить до неадекватної резорбції рідини з тканин. Порушення резорбції посткапілярної тканинної рідини та аномальне накопичення багатої на білки рідини в інтерстиціальних просторах або інших рідинних просторах (наприклад, третій простір, такі, що безпосередньо не пов'язані з лімфатичним дренаванням позасудинних білків) призводять до тривалої втрати інтраваскулярних білків і рідини. Зрештою, втрата рідини та білка в тканинах і третьому просторі призводить до внутрішньосудинної гіповолемії [91,92].

Наслідки втрати плазми включають гемоконцентрацію та синдром поліорганної недостатності (СПОН), які проявляються в серцево-судинній системі як гіпотензія та гіповолемічний шок, у нирках як преренальна азотемія та гостре ураження нирок, у кишечнику як пошкодження слизової оболонки, та в інших органах та системах [93]. На додаток до гіпоперфузії органів, розширення простору інтерстиціальної рідини призводить до набряку тканин і сприяє органній дисфункції. Цей механізм особливо важливий у дихальній системі, де процес призводить до набряку легень, гіпоксемії та гострого респіраторного дистрес-синдрому [94]. Фактори, що визначають тип, ступінь і важливість синдрому патологічного капілярного витоку, що призводить до СПОН при ГП, наразі не мають достатньої теоретичної та доказової бази.

Паралелізм функції макроциркуляції з МЦ називають гемодинамічною когерентністю [95]. Однак оптимальна макроциркуляторна ресусcitaція не

обов'язково відобразатиме адекватну мікроциркуляторну перфузію. Дисоціація, яка виникає між макроциркуляторним і мікроциркуляторним кровообігом, була описана при гострих патологічних станах, включаючи шок, синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), СПОН [96–98].

До регуляторних механізмів, що контролюють мікроциркуляторну перфузію, відносяться міогенні (чутливе напруження та стрес), метаболічні (регуляція на основі концентрацій O_2 , CO_2 , лактату та H^+) та нейрогуморальні. Ці механізми використовують аутокринні та паракринні взаємодії для регулювання мікроциркуляторного кровотоку та задоволення потреб клітин у кисні [99,100]. Ендотеліальні клітини, що вистилають мікросудини, відіграють центральну роль у цій системі контролю, сприймаючи зміни швидкості та об'єму струму, метаболічних та інших речовин, які приймають участь у регулюванні тонуусу гладком'язових клітин артеріол і направлення функції капілярів. Ендотеліальна передача сигналів від клітини до клітини відіграє важливу роль у регуляції стану гемодинаміки [101,102].

Вказані механізми ауторегуляції, а отже, і функція МЦ, значно порушуються під час ССЗВ, та їхня дисфункція є визначальним фактором у патофізіології ССЗВ та СПОН. Мікроциркуляторна дисфункція характеризується гетерогенними аномаліями кровотоку з недостатньою перфузією одних капілярів, тоді як інші мають нормальний або аномально високий кровотік [103]. Функціонально вразливі одиниці мікроциркуляції страждають від гіпоксії, що пояснює дефіцит екстракції кисню, пов'язаний із ССЗВ. У цьому стані мікроциркуляторний парціальний тиск O_2 падає нижче венозного pO_2 . Ця невідповідність була названа «розривом pO_2 », та є показником тяжкості функціонального шунтування [104,105]. Це основна причина, чому моніторинг системних гемодинамічних і газових параметрів не здатний відчути такий мікроциркуляторний дистрес.

При ССЗВ ендотеліальні клітини мікроциркуляторного русла не здатні виконувати свою регуляторну функцію через порушення шляхів передачі сигналу та втрату електрофізіологічної комунікації та контролю над гладкою мускулатурою. Система оксиду азоту, центральний компонент ауторегуляторного контролю прохідності МЦ, серйозно порушується при ССЗВ за рахунок гетерогенної експресії індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) у різних ділянках кровопостачання органів, що призводить до патологічного шунтування кровотоку. Оскільки iNOS не експресується рівномірно в системах органів, ділянки, де немає iNOS, мають меншу вазодилатацію, викликану NO, внаслідок чого порушується їхня перфузія. Гладком'язові клітини, які вистилають артеріоли та регулюють перфузію, втрачають свою адренергічну чутливість і тонус при ССЗВ [106]. Внаслідок таких змін, разом із порушенням коагуляції, підвищеною агрегацією еритроцитів та лейкоцитарною активністю під час ССЗВ ще більше перешкоджають мікроциркуляторній перфузії. Медіатори запалення також змінюють бар'єрну функцію в мікроциркуляції, включаючи з'єднання між клітинами та, можливо, ендотеліальним глікокаліксом, що призводить до набряку тканини та подальшого дефіциту екстракції кисню. Залишена без коригування мікроциркуляторна дисфункція призводить до респіраторного дистресу паренхіматозних клітин і, як наслідок, органної недостатності [99,107].

Роль мікроциркуляторних змін не як частини загальної гемодинаміки, а як окремо функціонуючої системи організму явно недооцінена, проте саме зміни складових МЦ є найбільш вірогідним предиктором СПОН при ГП. Більш того, на сьогоднішній день інтенсивна терапія при тяжких формах ГП проводиться без контролю мікрогемодинамічних показників, які не завжди корелюють з тривіальними значеннями гемодинаміки. Це, у свою чергу, призводить до відсутності адекватної відповіді організму на лікування та поглиблення порушень органної перфузії незалежно від інтенсивності лікування.

1.3 Переваги та недоліки сучасних критеріїв діагностики та стратифікації гострого панкреатиту.

Точність діагностики ГП ґрунтується на «індексі підозри» лікаря, який значною мірою базується на анамнезі захворювання та результатах обстеження. Згідно більшості міжнародних консенсусів з приводу ведення пацієнтів з ГП, для постановки діагнозу ГП використовується класифікація Атланти перегляду 2012 року, при цьому необхідна наявність принаймні двох з наступних критеріїв: біль у животі, що відповідає такому, як при ГП; біохімічні ознаки гострого панкреатиту (підвищення рівня амілази або ліпази сироватки більше, ніж втричі, від верхньої межі норми); та ознаки, які характерні для ГП, що спостерігаються при комп'ютерній томографії (КТ) [9,108]. Важливо відзначити, що лише за двома з цих критеріїв не вийде ідентифікувати чверть пацієнтів з ГП, більш того, десятій частині пацієнтів буде встановлено неправильний діагноз [108].

Загальні біохімічні маркери ГП, які використовуються в клінічній практиці, включають амілазу та ліпазу сироватки, проте клінічна значущість цих показників присутня протягом декількох днів з моменту захворювання. У сироватці крові амілаза повертається до норми протягом 3-5 днів, а ліпаза – протягом 8-14 днів [109]. Підвищення рівня амілази та/або ліпази в сироватці підтверджує клінічну підозру на ГП, і вимірювання амілази використовується більш широко. Проте лише близько 40% сироваткової амілази виділяється підшлунковою залозою, а решта – переважно слинними залозами [110]. Таким чином, підвищення рівня загальної амілази в сироватці крові не є специфічним для ГП, тому слід враховувати й інші інтраабдомінальні захворювання. Також варто зазначити, що в результаті досліджень останніх десятиріч визначено, що специфічність та чутливість показників є значно варіабельними [111–114]. При деяких захворюваннях, не пов'язаних з ПЗ, таких як гостра кишкова непрохідність, інфаркт міокарда, гострий холецистит, перфорація пептичної виразки тощо, також

спостерігається хибне підвищення рівня амілази або ліпази в сироватці крові [111,115–117].

На даний момент досі не існує єдиної шкали, яка б охопила всі питання, пов'язані з менеджментом ГП. Це захворювання продовжує залишатися одним із найскладніших розладів травлення з точки зору клінічного перебігу та результатів лікування, і притаманна йому варіативність у кожному випадку робить ГП одночасно складним і захоплюючим [118]. Тим часом, щоб прогнозувати тяжкість і смертність від ГП, одночасно проводиться комплексна оцінка функціонального стану внутрішніх органів, лабораторні дослідження та інструментальна візуалізація, а також використовуються системи оцінки тяжкості захворювання, такі як Ranson, Acute Physiology і Chronic Health Evaluation (APACHE) II, індекс тяжкості комп'ютерної томографії Balthazar (CTSI), модифікований CTSI Mortelet (MCTSI), приліжковий індекс тяжкості ГП (BISAP), шкала безневинності ГП (HAPS), перша модель штучного інтелекту (ШІ) EASY-APP тощо [75].

Технологія візуалізації відіграє фундаментальну роль у початковій оцінці, прогнозуванні перебігу та прийнятті рішень щодо менеджменту пацієнтів з ГП. Результати візуальних методів дослідження є важливими для підтвердження клінічного діагнозу, виявлення етіологічних факторів, виключення інших причин болю, пов'язаних з підвищеним рівнем амілази та/або ліпази, і оцінки ступеня тяжкості ГП [119].

Методи візуалізації ПЗ при ГП включають оглядову рентгенографію, ультразвукове дослідження (УЗД), ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУЗД), КТ, магнітно-резонансну томографію (МРТ) і магнітно-резонансну холангіопанкреатографію [120]. У більшості випадків УЗД вважається єдиним відповідним методом на ранній стадії ГП із типовими проявами захворювання та використовується для виявлення холелітів. КТ і МРТ є гарною альтернативою для пацієнтів на ранній стадії ГП із сумнівною клінічною картиною [121]. В ургентних ситуаціях КТ та УЗД є кращими методами візуалізації через їх переваги

у доступності, швидкості та нижчій вартості. Рання візуалізація КТ може вплинути на діагностику або лікування до 15% пацієнтів з ГП, які звертаються до відділення невідкладної допомоги, особливо серед літніх пацієнтів з панкреатитом і втручаннями на жовчних шляхах в анамнезі [122]. Також, об'єм плеврального випоту, який визначається на проксимальних зрізах при виконанні абдомінального КТ, може служити надійним радіологічним біомаркером при прогнозуванні тяжкості перебігу ГП.

Проте абдомінальне УЗД дає можливість у короткий термін та з високою точністю провести диференціальну діагностику етіологічних факторів ГП, основним чином, за рахунок візуалізації жовчовивідних шляхів, що дозволяє визначитись з подальшим напрямком лікувальної тактики. Однак через високу частоту парезу поперечної ободової кишки при ГП і перекриття УЗ сигналу газом, цей метод має обмеження, особливо, для візуалізації тіла та хвоста ПЗ [122–124].

Як правило, через 48-72 години після початку захворювання, КТ і, за наявності показань, МРТ служать основними методами візуалізації для пацієнтів з ГП, об'єктивізуючи оцінку етіології, ускладнень, ступеня тяжкості захворювання, даючи можливість планування втручань і подальшого спостереження [121]. Також було виявлено, що нативне МРТ порівняне за чутливістю з КТ з контрастуванням для ранньої оцінки тяжкості ГП, причому обидва методи демонструють однакову ефективність у прогнозуванні місцевих і системних ускладнень ГП. МРТ може служити як інструментом вирішення питань після КТ або УЗД, так і первинним засобом для візуалізації [125]. Крім того, магнітно-резонансна холангіопанкреатографія є цінною для виявлення та оцінки аномалій проток ПЗ, таких як *pancreas divisum* і *annular pancreas* [126].

У 1990 році групою авторів Balthazar et al. було розроблено CTSI шляхом інтеграції ознак перипанкреатичного запалення, наявності рідинних скупчень у позаочеревинній клітковині та ступеня ПН, що виявляються під час первинних КТ-досліджень [127]. Щоб підвищити точність прогнозу у пацієнтів з ГП, Mortelet

et al. спростили оцінку рідинних скупчень та ступеня ПН при CTSI, та додали ознаки, які відображають органну недостатність і екстрапанкреатичні ускладнення, що лягло в основу MCTSI [128]. Виявлено зв'язок оцінки ГП за MCTSI з тривалістю госпіталізації, необхідністю перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), оперативного втручання та СПОН [129]. CTSI та MCTSI є простими для обчислення та інформативними інструментами, що допомагають при оцінці тяжкості та прогнозуванні перебігу ГП [130].

Індекс тяжкості MPT (MRSI), який походить від CTSI, подібно останньому, використовує комбінацію перипанкреатичного запалення та некрозу паренхіми ПЗ, досягаючи ефекту, порівнянного з ефектом CTSI при оцінці тяжкості ГП [131]. У пацієнтів з ГП MRSI перевершив APACHE II в оцінці місцевих ускладнень, тоді як APACHE II продемонстрував перевагу у визначенні системних ускладнень [132]. MRSI може служити додатковим важливим маркером для початкової оцінки, визначення ступеню тяжкості та прогнозу ГП. Клінічна значущість MRSI корелює із тяжкістю ГП на основі початкових даних MPT у ранньому періоді захворювання, також індекс має кореляцію з APACHE II, частотою системних ускладнень, тривалістю перебування в стаціонарі та загальним клінічним результатом [133].

У свою чергу, протягом останніх десятиліть було розроблено, застосовано, порівняно та оцінено велику кількість клінічних систем стратифікації та прогнозування. Клінічно ідеальна шкала має бути швидкою, простою, надійною та універсальною при застосуванні для різних груп пацієнтів, географічних регіонів, рівнів медичних закладів, зберігаючи свою актуальність протягом тривалого часу [134]. Такі клінічні системи оцінки є обов'язковими для прогнозування ускладнень, тяжкості, смертності та вимог до госпіталізації пацієнтів з ГП. Численні «традиційні» багатofакторні клінічні системи оцінки, такі як APACHE II, Ranson, Glasgow, HAPS, японська шкала тяжкості (JSS), CTSI, послідовна оцінка органної недостатності (SOFA), BISAP, шкала CC3B, певною

мірою дають уявлення про системні ускладнення та мають потенціал у прогнозуванні тяжкості та смертності при ГП [38,109,135,136].

Розробка оригінальної шкали тяжкості захворювання APACHE розпочалася ще в 1978 році, а вже у результаті спрощення системи була отримана та впроваджена APACHE II, яка базується на 12 найбільш часто використовуваних фізіологічних показників, що були включені до оригінальної системи APACHE [137]. APACHE II, що розроблена для застосування в умовах відділення інтенсивної терапії, вимагає вираховування численних параметрів, деякі з яких не мають зв'язку з прогнозом при ГП, у той час як шкала не враховує базові показники, важливі для стратифікування тяжкості захворювання [138,139].

Шкала Ranson вперше була використана для оцінки тяжкості ГП у 1974 році та використовується вже протягом 50 років [140]. За допомогою цієї шкали з відносною точністю можна визначити тяжкість стану пацієнтів з ГП, однак його обмеженням є 48-годинна експозиція, внаслідок чого втрачається важлива рання терапевтична можливість [138]. Таке саме обмеження має і шкала Glasgow [38].

Швидко набирає популярності шкала BISAP. У великому популяційному дослідженні було визначено п'ять змінних для прогнозування внутрішньолікарняної смертності за допомогою аналізу дерева класифікації та регресії [139]. Отримана в ході дослідження шкала включала показники залишкового азоту крові, віку пацієнта, ССЗВ, плеврального випоту і порушення психічного статусу. За результатами дослідження залишковий азот крові виявився найефективнішою первинною дискримінаційною змінною, вік і ССЗВ ще більше розмежували випадки високого та низького ризику, а психічний стан і плевральний випіт уточнили категоризацію пацієнтів середнього ризику [139]. Представлений у 2008 році, BISAP, з його перевагами у простоті та точності, використовується для раннього виявлення пацієнтів з ГП з підвищеним ризиком внутрішньолікарняної смертності. Вважається, що BISAP не поступається APACHE II у прогнозуванні тяжкості, смертності та органної недостатності при

ГП [141–143]. Однак, із ростом популярності BISAP, з'являється все більше досліджень, що демонструють суперечливу прогностичну силу цієї шкали. У той час, як шкала показала високу результативність у прогнозуванні смертності, порівняно з більш складними системами, її ефективність у визначенні тяжкості захворювання є нижчою за попередні [144–146].

Іншою шкалою, що відповідає вимогам простоти, зручності та загальнодоступності, є HAPS. У цьому випадку бал швидко розраховується за трьома параметрами: наявність дефансу м'язів передньої черевної стінки при пальпації, гематокрит і сироватковий креатинін. Важливим є той факт, що HAPS може бути виконана протягом першої години після надходження пацієнта, що забезпечує явну перевагу з точки зору ефективності часу. Крім того, завдяки легкодоступним параметрам, необхідним для його обчислення, HAPS можна ефективно використовувати в широкому діапазоні закладів охорони здоров'я, включно з тими, що знаходяться в країнах, що розвиваються [147]. Така простота впровадження робить HAPS всеохоплюючим і практичним інструментом для глобальних контекстів охорони здоров'я [148,149]. Проте, незважаючи на перераховані переваги, ця шкала є ефективною для відокремлення групи легкого ГП, коли серед групи тяжких форм ГП її прогностична цінність значно знижується [150].

До інших шкал оцінки та прогнозування тяжкості перебігу ГП, що включають декілька параметрів, відносяться JSS, PANC3, PANC4, SABP та номограму Feng [151–156]. Більшість з висновків про ефективність цих шкал базуються на результатах одноцентрових ретроспективних досліджень та не мають достатньої доказової бази для об'єктивної оцінки їхньої ефективності.

В епоху штучного інтелекту (ШІ) були розроблені алгоритми машинного навчання, що теоретично дають змогу прогнозувати тяжкість, ускладнення, рецидиви, смертність і навіть оптимальний час операції для пацієнтів з ГП. Проте якість досліджень, що оцінюють точність ШІ, досі низька, а кількості досліджень,

які б порівнювали ШІ з загальнозживаними клінічними показниками, не вистачає для оцінки відносної ефективності систем. Наразі відомо про такі системи, що використовують ШІ для прогнозування тяжкості перебігу ГП, як EASY-APP, APCU тощо [157–161].

Інтеграція технологій візуалізації, прогностичних шкал та ШІ в діагностику та прогнозування тяжкості перебігу ГП має важливі переваги для оптимізації лікування таких пацієнтів. Проте, на сьогоднішній день досі не існує простої, швидкої шкали або алгоритму ШІ з достатньою доказовою базою ефективності застосування, яка б могла стратифікувати ГП за тяжкістю перебігу та бути корисною у плануванні лікування таких пацієнтів.

1.4 Проблема невизначеності сучасних стратегій хірургічного лікування гострого панкреатиту.

Основною метою клінічних гайдлайнів, що базуються на висновках доказової літератури у поєднанні з експертними заключеннями та поглядом з боку пацієнта, є допомога керівникам медичних закладів, практикуючим лікарям та самим пацієнтам у прийнятті обґрунтованих рішень щодо менеджменту захворювань і покращенні клінічних результатів. Комісіям із формування гайдлайнів часто доводиться розробляти рекомендації спираючись на доказову базу, яка не є оптимальною або взагалі відсутня. Вирішення цієї проблеми шляхом розробки гайдлайнів виключно на основі консенсусу без будь-яких спроб систематичного пошуку доступної літератури є незадовільним та часто призводить до низького рівня сприйняття таргетованою аудиторією.

На сьогоднішній день актуальними та визнаними для розробки гайдлайнів є методологія оцінки рекомендацій GRADE [162] та інструмент AGREE [163]. Незважаючи на те, що ці інструменти широко розповсюджені та користуються високим рівнем довіри серед представників медичної спільноти, за рахунок узагальненого характеру структури, вони мають певні обмеження у специфічних

галузях, в тому числі й у хірургії. Деякі з питань, пов'язаних з хірургічними гайдлайнами, полягають у необхідності покладатися на неякісні джерела доказової медицини або виключно на експертні висновки; відсутності стандартизації серед хірургів, сильному впливі рівня хірургічних знань і навичок на результати лікування, а також відмінностях у доступності медичного обладнання, матеріалів та інфраструктури тощо. Для підвищення якості хірургічних гайдлайнів було розроблено інструмент AGREE-S [164].

Оскільки актуальні гайдлайни з менеджменту ГП були розроблені до публікації останнього інструменту розробки рекомендацій хірургічного профілю, на меті цього розділу є висвітлення їхньої неоднорідності стосовно хірургічної тактики. Більш того, окрім відсутності однозначної позиції варіантів менеджменту ГТП, гайдлайни також демонструють посилення на статті, що не відповідають принципам доказової медицини або мають низьку ступінь якості доказовості та силу рекомендації, що є наслідком недостатньої специфічності для хірургічного профілю актуальних інструментів розробки гайдлайнів.

Нещодавні дослідження показали, що 40% хірургічних рекомендацій можуть бути непридатними для клінічного використання з середнім загальним показником якості 4 із 7 [165]. Ці висновки узгоджуються з іншими дослідженнями оцінки якості гайдлайнів [166].

Так, показання до черезшкірного або ендоскопічного дренивання перипанкреатичних скупчень при наявності сумнівів щодо ППН пов'язані з теоретичним розумінням природного перебігу захворювання та відсутністю високоякісних рандомізованих контрольованих досліджень. Наведена доказова база легко піддається критиці. Наприклад, аналіз клінічних випадків, цитований у рекомендаціях всесвітньої асоціації невідкладної хірургії (WSES) [44], у відповідному розділі стосувався лише порівняння впливу відкритого хірургічного втручання (з дрениванням) і консервативного лікування на клінічний результат. В результатах цитованої роботи було описано, що хірургічне втручання може

знизити смертність від ППН, при цьому, там не згадується про вплив черезшкірного або ендоскопічного дронування на клінічні результати [167]. Рекомендації щодо втручання при ППН, наведені в гайдлайні канадської групи авторів [168], є подібними до WSES, проте вони вже базуються на порівнянні відкритого хірургічного втручання із поетапним підходом (step-up approach) [169]. У рекомендаціях американської гастроентерологічної асоціації (AGA) до 2020 року взагалі була відсутня будь-яка інформація про оперативне лікування ППН [170]. У додатку до гайдлайну AGA щодо лікування панкреатичного некрозу (ПН) перевага надається ендоскопічному дронуванню ППН, проте відсутня інформація, яка би підтримувала перевагу до використання цього методу при порівнянні з іншими наявними [171]. У свою чергу, рекомендації з менеджменту ГП європейської спілки гастроінтестинальної ендоскопії (ESGE) включають виключно доказову базу ендоскопічного дронування, не беручи до уваги методи черезшкірного та відкритого дронування ППН [172].

Через відсутність якісних джерел доказової літератури щодо показань до оперативного лікування пацієнтів з абдомінальним компартмент-синдромом (АКС), деякі з наявних гайдлайнів [172,173] у рекомендаціях базуються на окремих систематичних оглядах або, навіть, на тезах конференції [174,175]. У рекомендаціях вказується, що АКС тісно пов'язаний з високою смертністю та ускладненнями ГП, проте якість включених досліджень є низькою, а результати - неоднорідними. Через брак якісних досліджень, які б аналізували зниження смертності від АКС у оперованих пацієнтів, ця теза часто не враховується. Існує неоднорідність у рекомендаціях наявних гайдлайнів щодо показань до відкритого оперативного втручання при АКС. Наприклад, у рекомендаціях AISP [176] вказується, що лапаротомію слід розглядати у випадку неефективної черезшкірної пункції та дронування, але конкретні джерела доказової літератури не згадуються. Японські гайдлайни з менеджменту ГП (JPN) [177] також вказують на необхідність черезшкірного дронування у першу чергу, і тільки при відсутності

ефекту, обирати відкритий метод оперативного лікування, а як підтвердження використовують дослідження на 212 пацієнтах та педіатричні гайдлайни з ведення пацієнтів з АКС [178,179]. У консенсусі з інтегративної діагностики та лікування ГП [173] передбачається, що можливість оперативного лікування розглядається у пацієнтів з АКС або стійкою органною недостатністю протягом більше 2 тижнів; при масивному асциті із явними симптомами інфекції або асциті, який не піддається консервативному лікуванню; у пацієнтів, що знаходяться у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) протягом 2-3 днів. На пізній стадії (через 4 тижні) тяжких форм ГП наявність великих інфікованих навколопанкреатичних скупчень рідини та збільшення псевдокіст ПЗ супроводжуються симптомами компресії суміжних органів. Для верифікації ствердження автори використали інші наявні гайдлайни з лікування ГП. У свою чергу, JPN [177] не надають чітку відповідь на питання щодо оперативного лікування АКС через суперечливі дані єдиного сучасного рандомізованого дослідження, на меті якого було порівняння клінічної ефективності перитонеального лаважу із черезшкірним дренажуванням черевної порожнини у пацієнтів з ГТП та АКС. За результатами даної роботи частота смертності або ускладнень, як СПОН та ПН, не відрізнялася між двома групами пацієнтів [180].

Між різними гайдлайнами також існують певні суперечності щодо ПН з наявністю органної недостатності. Наприклад, рекомендації італійської асоціації вивчення ПЗ (AISP) [176] стверджують, що для пацієнтів із клінічними ознаками погіршення перебігу ГП з ПН та персистуючою органною недостатністю варто первинно обирати стратегію консервативного лікування, а література, наведена на підтримку цього вибору, обмежувалась мета-аналізом [181]. Гайдлайни канадської групи [168] передбачають, що розглядати варіант хірургічного втручання слід у разі неефективності малоінвазивних методів, але потрібен достатній час для формування відокремлених ділянок ПН. Це ствердження не має підтримуючих фактів з джерел доказової медицини. У гайдлайнах ESGE

вказується, що візуально підтверджений або клінічно підозрюваний ІПН з прогресуючою органною недостатністю або стійким погіршенням загального стану має бути показанням до хірургічного втручання, проте підтримуючою базою став ретроспективний аналіз [182].

Більшість гайдлайнів, якими користується переважне число лікарів у світі, коли мова йде про смертність при ГТП, посилаються на мета-аналіз, що включає 6970 пацієнтів та визначає цей показник у пацієнтів з ІПН та СПОН, який дорівнює 35,2% [11], або на загальну внутрішньолікарняну смертність при ГП [167], оминаючи визначення долі померлих у першому періоді захворювання через брак якісної сучасної доказової бази стосовно показника.

Очевидним та таким, що не піддається критиці, є факт, що при зниженні загальної смертності від ГП за рахунок ранньої діагностики, профілактики, сучасної тактики медикаментозного ведення та появи загального розуміння «харчового виховання» таких пацієнтів, смертність від тяжких форм ГП зі СПОН залишається незмінною та стабільно високою [183].

1.5 Використання місцевої антибактеріальної терапії у пацієнтів з відокремленим інфікованим панкреатичним некрозом: систематичний аналіз літературних даних.

Систематичний огляд було проведено відповідно до гайдлайнів щодо бажаних елементів звітності для систематичних оглядів і мета-аналізів (PRISMA) [184].

Аналіз джерел медичної літератури, яка містить інформацію щодо лікування ІПН із відокремленими ділянками ПН із застосуванням місцевих інстиляцій АБ, проводився з 13 грудня 2023 року по 20 грудня 2023 року. Бази даних включали Національну медичну бібліотеку (MEDLINE), Web of Science, Кокранівську бібліотеку та Google Scholar. Стандартизовані терміни, тематичні до

популяції та втручання в кожній базі даних були знайдені за допомогою відповідного інструменту пошуку заголовків тем.

На основі попередньо визначеного контрольного запитання огляду були створені фрази з довільним текстом. Пошукові терміни були наступні (без мовних обмежень результатів пошуку): “infected” [All Fields] AND “walled” [All Fields] AND “off” [All Fields] AND ("pancreatitis, acute necrotizing"[MeSH Terms] OR ("pancreatitis"[All Fields] AND "acute"[All Fields] AND "necrotizing"[All Fields]) OR "acute necrotizing pancreatitis"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "necrosis"[All Fields]) OR "pancreatic necrosis"[All Fields]) AND local[All Fields] AND ("anti-bacterial agents"[All Fields] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields]) AND “infusion” [All Fields].

Перед вилученням і синтезом даних було проведено повторний пошук літератури. Окрім пошуку в базі даних, проводився перегляд списків літератури у вибраних статтях. Дозволявся будь-який дизайн дослідження. Враховувалися дослідження, опубліковані з 2007 по 2022 рік. Мовні обмеження не застосовувалися.

Розглядалися всі типи рукописів, включаючи статті, огляди клінічних випадків, реферати, редакційні статті, рецензії та тези. Щоб встановити відбір робіт для повнотекстового рецензування, було проведено оцінку всіх заголовків та анотацій. Витяг даних проводився на основі шаблону, рекомендованого Cochrane Effective Practice and Organization of Care group [185]. Дані, отримані зі статей, включали: загальну інформацію про дослідження, дизайн, розташування, характеристики учасників і втручання, методи збору даних і результати, що цікавлять, по кожній групі.

Визначення якості джерел наукової літератури для проведення систематичного огляду проводилось за допомогою Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [194] для когортних досліджень та інструмент критичної оцінки звітів про клінічні випадки Joanna Briggs Institute (JBI) [195].

NOS оцінює якість дослідження в трьох доменах: відбір, порівнянність і результат, і розраховує бали 4, 2 і 3 (максимум) відповідно для кожного домену, максимально можливий загальний бал – 9. Якщо загальна оцінка NOS для дослідження складає 7 та вище, воно оцінюється як якісне.

Інструмент критичної оцінки JBI використовувався для клінічних випадків. Для оцінки упередженості використовувався контрольний список із 8 запитань для описів клінічних випадків. Кожна стаття оцінюється в цілому, щоб визначити, чи є ризик упередженості низьким, високим або невизначеним. Ризик упередженості вважався низьким, якщо відповіді «так» становили більше 50%, при наявності більше 50% відповідей «ні», ризик упередженості вважався високим, також ризик упередженості вважався невизначеним, якщо кількість відповідей «так» та «ні» була однаковою.

Аналіз проводився з використанням чотирьох відкритих баз даних медичної літератури: MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library та Google Scholar. Загалом, під час аналізу джерел літератури за визначеними пошуковими термінами було ідентифіковано 3447 записів наведених баз даних.

Після етапу дедуплікації за допомогою EndNote, Publish or Perish та Microsoft Excel, вручну було перевірено 2621 запис за назвами та анотаціями. Після видалення нерелевантних записів (n = 2609) повний текст 12 статей було оцінено на прийнятність. З них 8 статей було виключено на основі попередньо визначених критеріїв включення та виключення. Жодних додаткових записів не було виявлено під час повторного пошуку в базі даних, проведеного перед вилученням і синтезом даних.

В кінцевому результаті, до дослідження було включено чотири роботи: два когортних дослідження [220,221] і два звіти про окремі клінічні випадки [222,223]. Блок-схема PRISMA представлена на Рис. 1.1.



Рисунок 1.1 – Блок-схема процесу вибору досліджень PRISMA.

Для включених досліджень ефективність методу лікування порівнювалась відповідно до загальновикористаних методів, і методологічна якість кожного включеного когортного дослідження в результатах аналізу способу лікування була приблизно на однаковому рівні, порівняно один з одним, методологічна неоднорідність також була відсутня. Подібно до когортних досліджень, літературні дані про результати лікування окремих клінічних випадків також були методологічно однорідними.

1.5.1 Оцінка якості та дизайну включених досліджень.

Оцінка якості когортних досліджень проводилась за схемою, рекомендованою критеріями NOS. Так, обидва когортні дослідження репрезентували популяції одноцентрових спостережень протягом чотирьох років. Такі дані, відібрані з обох досліджень, були оцінені як достатньо репрезентативні для середньої популяції в громаді. В обох дослідженнях когорта, яка не піддавалася лікуванню, була відібрана з однієї спільноти. Обидва дослідження використовували дані з клінічних записів медичних карток пацієнтів під час їхнього перебування в лікарні для констатування результатів впливу того чи іншого методу лікування. Обидва дослідження порівнювали результати лікування при використанні ендоскопічного трансгастрального дренивання сальникової сумки, згідно протоколу *step-up approach*. У датському дослідженні заявлено, що у нього були включені лише пацієнти з підтвердженою наявністю відокремлених ділянок ПН при ПН під час першої ендоскопії або пацієнти, у яких була констатована поява ділянок відокремленого ПН під час другої ендоскопії. В свою чергу, у роботі іспанської групи відсутня інформація про давність та первинність появи ділянок відокремленого ПН при ендоскопічному дослідженні вмісту сальникової сумки. Обидва дослідження оцінювали ефект місцевого введення антибіотиків мікробіологічним методом за допомогою мікробних культур. Обидві роботи оцінювали результат, посилаючись на медичні записи у картках пацієнтів, і в обох роботах відмічено терміни між посівами, що дозволяє стверджувати факти використання адекватного часового проміжку між посівами для отримання точних результатів. Оскільки обидва дослідження оцінювали вплив виконуваних процедур на пацієнтів в умовах стаціонарного лікування, ризик втрати необхідної інформації протягом періоду проведення досліджень для подальшого спостереження був відсутнім. Нарешті, отримання загальної оцінки у 8 та 9 балів за критеріями NOS визначило поточні роботи як дослідження високої якості. Порівняльна оцінка когортних досліджень, включених до огляду, за критеріями NOS представлена в Таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Порівняння дизайну та якості включених когортних досліджень за критеріями NOS

Дослідження	Критерії включення				Порівнянність		Результат			Загальна оцінка якості досліджень
	Репрезентативність когорти дослідження	Включення контрольної когорти	Констатація проведення втручань	Демонстрація відсутності результату інтересу на початку дослідження	Поправка на найважливіші фактори ризику	Поправка на інші фактори ризику	Оцінка результату	Періодичність повторних оцінок	Оцінка втрачених повторних обстежень	
Werge et al., 2018 [221]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Lariño-Noi a et al., 2020 [220]	1	1	1	0	1	1	1	1	1	8

Роботи, у яких були презентовані окремі клінічні випадки, оцінювались за допомогою інструменту критичної оцінки JBI. Обидва дослідження клінічних випадків були включені до проведення аналізу відповідно до зазначених критеріїв включення. Так, у обох дослідженнях наявна вичерпна інформація про демографічні характеристики пацієнтів, а історія захворювання та лікування викладена у повному обсязі та з дотриманням хронології подій. Рисунок 1.2 демонструє наявність мінімального ризику упередженості обох включених досліджень.

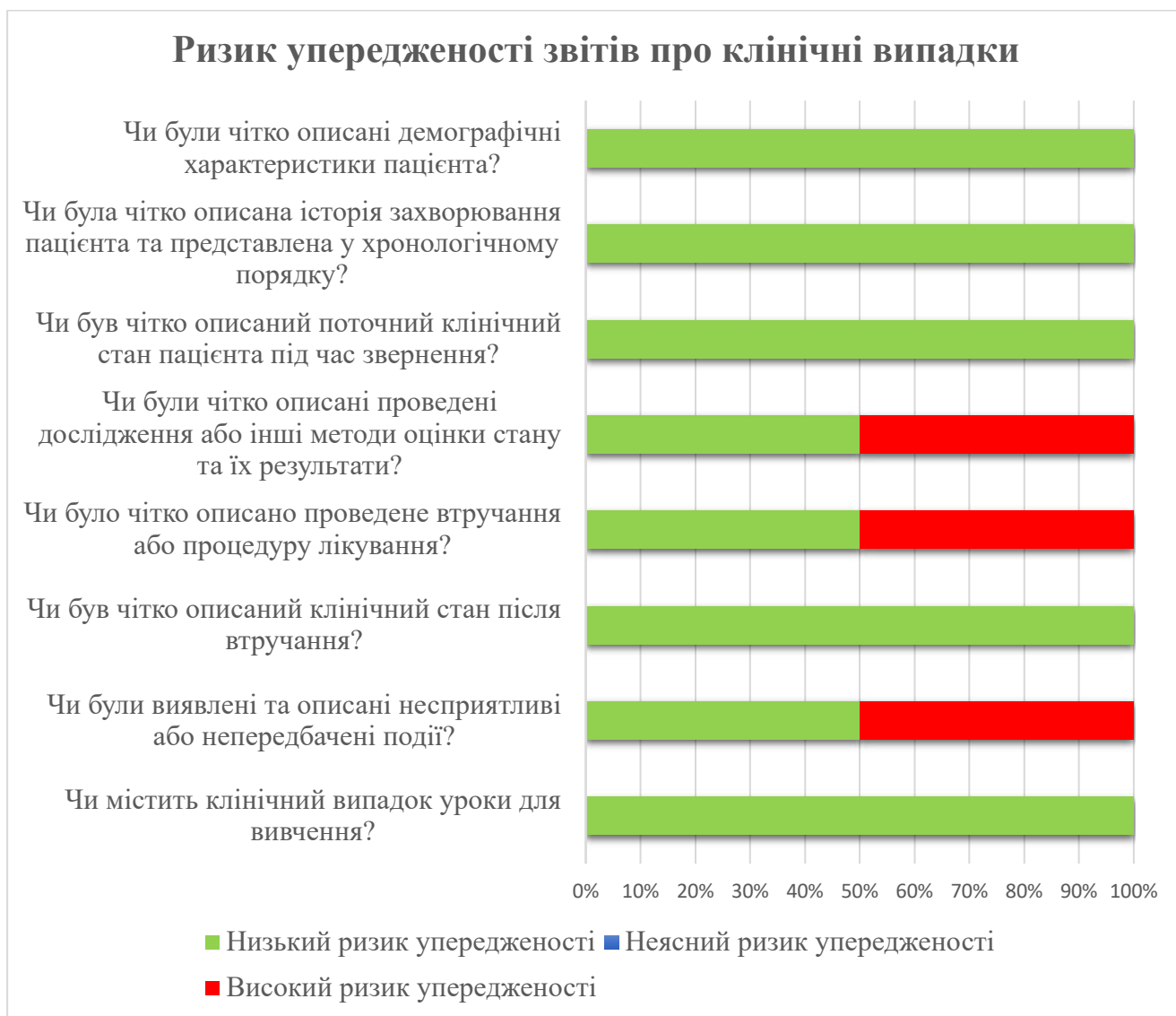


Рисунок 1.2 – Оцінка ризику упередженості досліджень окремих клінічних випадків.

Оскільки основною метою дослідження Binda et al. [223] не було використання місцевих АБ у пацієнтів з наявністю відокремлених ділянок ПН при ПН, і результат нашого інтересу був вторинним у даному випадку, автори не згадували тип бактерій та назву використовуваного АБ. Тому у питанні «Чи були чітко описані проведені дослідження або інші методи оцінки стану здоров'я пацієнта та їх результати?» в роботі вищезгаданих авторів присутній ризик упередженості.

За цієї ж причини, пов'язаної з кінцевим результатом інтересу авторів цього дослідження клінічного випадку, який відрізняється від основного інтересу поточного дослідження, для нас у ньому існує ризик упередженості щодо опису процедури проведення локальної антибіотикотерапії. Так, у дослідженні відсутня вичерпна інформація про кількість, періодичність та частоту введення антибактеріального засобу пацієнту на етапі проведення черезшкірного дренивання сальникової сумки.

З іншого боку, в питанні «Чи були виявлені та описані несприятливі або непередбачувані події?» загальний ризик упередженості виявився «неясним» через відсутність побічних ефектів, про що повідомляється у роботі Inoue et al. [222]. Крім того, наступне когортне дослідження, результати якого представлені у статті Werge et al. [221], також констатувало відсутність ускладнень при використанні такого самого методу лікування, що підтверджує відповідь дослідження японських авторів на вищезгадане запитання. Результати анкетування включених звітів для оцінки якості досліджень клінічних випадків наведені в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Порівняння дизайну та якості включених досліджень окремих клінічних випадків на предмет наявності ризику упередженості за критеріями JBI.

Питання Дослідження	Чи були чітко описані демографічні характеристики пацієнта?	Чи була чітко описана історія захворювання пацієнта та представлена у хронологічному порядку?	Чи був чітко описаний поточний клінічний стан пацієнта під час звернення?	Чи були чітко описані проведені дослідження або інші методи оцінки стану та їх результати?	Чи було чітко описано проведене втручання або процедуру лікування?	Чи був чітко описаний клінічний стан після втручання?	Чи були виявлені та описані несприятливі або непередбачені події?	Чи містить клінічний випадок уроки для вивчення?
Inoue et al., 2015 [222]	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Ні	Так
Binda et al., 2021 [223]	Так	Так	Так	Ні	Ні	Так	Так	Так

1.5.2 Характеристика включених досліджень.

Два однокогортних дослідження були проведені Werge et al. [221] та Lariño-Noia et al. [220], які включали 131 і 48 пацієнтів з наявністю відокремлених ділянок ПН при ПН відповідно.

За даними іспанської групи авторів, метод доступу та лікування, який вони використовували згідно підходу *step-up approach*, для проведення дослідження, було ендоскопічне трансмуральне дренивання з безперервним промиванням вмісту сальникової сумки та безперервною місцевою інфузією імipенему/циластатину в дозі 250/250 мг, розведених у 260 мл фізіологічного розчину кожні 6 годин, при цьому не зупиняючи проведення системної антибактеріальної терапії. Місцеву та системну антибактеріальну терапію при необхідності модифікували, в залежності від чутливості до антибактеріальних препаратів культивованої з відокремленої ділянки інфікованого ПН мікрофлори.

Датська група використовувала ендоскопічне трансмуральне дренивання у комбінації з некрсеквестректомією в якості методу лікування у своєму дослідженні. Препаратом для емпіричної антибактеріальної терапії, що використовувався на початку дослідження, був гентаміцин, який пізніше використовувався у комбінації з ванкоміцином. Подальше місцеве лікування антибактеріальними засобами коригували залежно від чутливості мікроорганізмів. Зв'язок між ерадикацією мікроорганізмів та чутливістю до антибактеріальних засобів оцінювали за допомогою однофакторного та багатфакторного регресійного аналізу. Характеристика включених когортних досліджень представлена у таблиці 1.3.

У обох включених дослідженнях клінічних випадків використовувався інший метод доступу та лікування, проте також з дотриманням вимог підходу *step-up approach*. Методом вибору для авторів досліджень про клінічні випадки стала черезшкірна ендоскопічна некрсеквестректомія. Характеристика цих досліджень представлена у таблиці 1.4.

Характеристика включених однокогортних досліджень

Дослідження	Захворювання	Країна, період спостережень	Джерела популяції	Розмір популяції	Випадків з локальним АБ	Процедура	Препарати, що використовувались локально	Метод верифікації ефекту лікування	Інші змінні	Основні результати
Werge et al., 2018 [221]	ГП з ІПН	Данія, 2012-2016	Одноцентрове	131	81	Ендоскопічне трансмуральне дренирування з некрсеквестректомією	Гентаміцин Ванкоміцин Амфотерицин Б	Мікробіологічний (3 посіви)	Вік та стать	Ефект ерадикації між першим та другим посівами (відношення шансів, 1.52; 95% ДІ, 0.73-3.17; p=0.26); між другим та третім посівами (відношення шансів, 2.54; 95% ДІ, 1.25-5.18; p=0.01))
Lariño-Noia et al., 2020 [220]	ГП з ІПН	Іспанія, 2015-2018	Одноцентрове	1158	20	Ендоскопічне трансмуральне дренирування	Іміпенем/циластатин Гентаміцин	Клінічний та мікробіологічний (3 посіви)	Вік та стать	60% ерадикація, 45% клінічний успіх, 10% смертність

Характеристика включених досліджень клінічних випадків

Дослідження	Захворювання	Тип інфекції	Терапія до локального введення АБ	Процедура	Препарати, що використовувались локально	Метод верифікації ефекту лікування	Результат
Inoue et al., 2015 [222]	ГП з ІПН	Candida albicans	Системна антибактеріальна терапія	Черезшкірна ендоскопічна некрсеквестр ектомія	Амфотерицин Б	Клінічний та мікробіологічний	Стан пацієнта покращився після введення Амфотерицину Б, пацієнт був виписаний через 3 місяці після верифікації ІПН
Binda et al., 2021 [223]	ГП з ІПН	Не вказано	Системна антибактеріальна терапія	Черезшкірна ендоскопічна некрсеквестр ектомія	Невказаний АБ та Амфотерицин Б	Клінічний та візуалізаційний	Стан пацієнта покращився після 4 втручань з локальним введенням АБ між ними. Повний регрес некрозу було отримано через 3 тижні після первинного втручання

1.5.3 Результати включених досліджень.

У дослідженні Lariño-Noia et al. повідомляється про рівень ліквідації інфікованих ділянок ПН у 60%. Клінічно оцінений рівень успіху проведеного лікування становив 45%. У інших 45% пацієнтів була присутня необхідність проведення ендоскопічного трансмурального дренивання сальникової сумки з некрсеквестректомією. Смертність складала 10% [220].

Werge et al. повідомили про загальне співвідношення шансів для ерадикації місцевими антибіотиками у комбінації з системною антибактеріальною терапією у 1,52 (95% ДІ, 0,73-3,17; $p=0,26$) між першим та другим посівами. Між другим та третім посівами використання місцевих антибактеріальних засобів асоціювалося зі значною ерадикацією мікроорганізмів (співвідношення шансів - 2,54; 95% ДІ, 1,25-5,18; $p=0,01$) [221].

У обох когортних дослідженнях вказано, що більшість пацієнтів мали полімікробну інфекцію (74% і 56% відповідно), і більшість посівів вказували на домінування ентерококів та інших грампозитивних коків. 47% і 30% інфікованих пацієнтів мали грибкову флору, культивовану при першому посіві в іспанському та датському дослідженнях відповідно. Антибіотикорезистентність була виявлена у більшості пацієнтів обох досліджень, причому резистентність до пеніциліну була найпоширенішою в дослідженні Lariño-Noia et al.

Результати досліджень про клінічні кейси узгоджуються з когортними дослідженнями, вказуючи на повну реконвалесценцію пацієнтів, відсутність інфекційних агентів у наступних посівах та відсутність ускладнень після застосування місцевих антибактеріальних та/або протигрибкових засобів [222,223].

Таким чином, використання комбінації системної та місцевої АБ терапії дозволяє підвищити ефективність лікування пацієнтів з ПН за рахунок підтримання мінімально інгібуючих концентрацій АБ безпосередньо в ділянці вогнищ нагноєних фіксованих некротичних мас та зменшення часу персистенції бактеріальної флори в ділянках некрозу ПЗ та парапанкреатичної клітковини.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Роботу виконано на кафедрі хірургії №3 Полтавського державного медичного університету, комунального підприємства «Перша міська клінічна лікарня», яке є клінічною базою кафедри, та комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського» в період з 2020 по 2024 роки.

Дослідження проводилось у відповідності до основних положень та Правил гуманного ставлення до пацієнтів згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародних рекомендацій Гельсінської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законів України, наказів МОЗ України та вимогами Етичного кодексу лікаря України.

Перед виконанням наукової роботи було отримано дозвіл на проведення медико-біологічних досліджень від Комітету біоетики Української медичної стоматологічної академії, яким було засвідчено дотримання моральнобіоетичних норм та схвалено дизайн дослідження (протокол №190 від 26.01.2021 р.).

Пацієнти, які взяли участь у дослідженні, в повному обсязі ознайомилися з метою роботи, отримали повну інформацію щодо обсягу діагностичних та лікувальних заходів та надали письмову інформовану згоду на участь в науковому дослідженні.

У дослідженні приймали участь пацієнти з біліарним, алкогольним та гіпертригліцеридемічним ГП. Діагноз та ступінь тяжкості ГП були визначені на основі класифікації Атланти 2012 року, а саме, необхідна наявність принаймні двох із наступних трьох критеріїв: біль у животі, що відповідає такому при ГП; рівень ліпази або амілази крові перевищує норму втричі або більше; характерні зміни підшлункової залози у додаткових методах візуалізації (УЗД, КТ, МРТ). Відповідно до класифікації, ГП поділяється на три ступені тяжкості: легкий,

середньотяжкий та тяжкий. ГП легкого ступеню тяжкості характеризується відсутністю органної недостатності та відсутністю місцевих або системних ускладнень, тоді як тяжкий ГП визначається наявністю стійкої органної недостатності (≥ 48 год); середньотяжкий ГП включає наявність транзиторної органної недостатності (< 48 год) або місцевих чи системних ускладнень без органної недостатності [9]. Для визначення органної недостатності оцінюється три системи: дихальна, серцево-судинна та ниркова. Органна недостатність встановлюється при наявності двох або більше балів при оцінці однієї з цих систем за допомогою системи оцінювання Marshall [10].

2.1 Дизайн та матеріали дослідження, характеристика основних етапів.

На першому етапі дослідження був проведений ретроспективний аналіз медичних карток стаціонарного хворого (МКСХ) пацієнтів з ГП у Полтавському регіоні. З архівів комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського» Полтавської обласної Ради та комунального підприємства «Перша міська клінічна лікарня Полтавської міської Ради» було первинно відібрано 937 МКСХ, датовані у період з 2010 по 2018 роки. Після дедуплікації до наступного етапу аналізу потрапили 672 МКСХ. Після подальшого скринінгу, було відібрано МКСХ, де наявні методи досліджень, за допомогою яких можлива стратифікація ГП за критеріями Атланти перегляду 2012 року. Одночасно із цим проводився скринінг пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні комунального підприємства «Перша міська клінічна лікарня Полтавської міської Ради» з діагнозом ГП. Оскільки поточна дисертаційна робота включає декілька незалежних досліджень, етап відбору пацієнтів за критеріями включення між ними відрізняється. Варто відмітити, що у зв'язку з тим, що дослідження є незалежними одне від іншого, деякі пацієнти могли потрапити за критеріями включення одночасно до груп декількох досліджень.

Загальний масив поточного дослідження склав 225 пацієнта, серед яких 126 – ретроспективна група та 99 – проспективна. Середній вік всіх пацієнтів обох груп – $49,4 \pm 15,12$ років (від 17 років до 84 років). Групу пацієнтів, що надійшли до лікувального закладу протягом першої доби від початку захворювання, склали 74 особи. Розподіл пацієнтів перспективної та ретроспективної груп за статтю та віком представлені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів з ГП за статтю та віком

Вік	Проспективна група				Ретроспективна група				Разом	
	Стать									
	Чоловіча		Жіноча		Чоловіча		Жіноча		абс	%
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%		
17-29	5	5,1	0	0	15	11,9	1	0,8	21	9,3
30-39	22	22,2	4	4	18	14,3	9	7,1	53	23,6
40-49	13	13,1	8	8,1	8	6,4	6	4,8	35	15,6
50-59	13	13,1	6	6,1	27	21,4	14	11,1	60	26,7
60-69	6	6,1	4	4	9	7,1	9	7,1	28	12,4
70-79	7	7,1	7	7,1	8	6,4	1	0,8	23	10,2
≥ 80	2	2	2	2	1	0,8	0	0	5	2,2
Разом	68	68,7	31	31,3	86	68,3	40	31,7	225	100

З 99 пацієнтів проспективної групи чоловіків було 68 (68,7%), жінок – 31 (31,3%). Зі 126 хворих ретроспективної групи чоловіків було 86 (68,3%), жінок – 40 (31,7%). Звертає на себе увагу факт, що серед пацієнтів, які спостерігались

протягом 2019-2023 років переважну кількість складають чоловіки 30-39 років (22,2%, n=22), у той час як серед проаналізованих МКСХ за 2010-2018 роки переважали чоловіки 50-59 років (21,4%, n=27). При порівнянні досліджуваних груп статистичної різниці між ними не виявлено ($p > 0,05$).

На другому етапі дослідження був проведений відбір МКСХ ретроспективної групи пацієнтів, яким був встановлений діагноз ГП та визначено його тяжкість за критеріями класифікації Атланти перегляду 2012 року. Поряд із цим, у період з 2020 до 2024 року, на засадах рандомізації та за добровільною інформованою згодою, була сформована група, яка включала пацієнтів, яким проводилась лазерна доплерівська флоуметрія (ЛДФ), загальноклінічні аналізи та стандартні методи візуалізації протягом першої доби після надходження (n=62). Також було виділено групу пацієнтів, які мали усі необхідні для аналізу зв'язку клінічних, лабораторних та інструментальних показників з тяжкість ГП дані, отримані у першу добу захворювання (n=60). Спрощена система стратифікації гострого панкреатиту, яка не враховує показник мікроциркуляції, була розроблена з використанням даних 82 пацієнтів, яким було проведено необхідні клініко-лабораторні та інструментальні обстеження при госпіталізації, незалежно від наявності даних про стан мікроперфузії.

Критерії включення:

- вік старше 18 років;
- пацієнти зі встановленим та стратифікованим за клінічними, морфологічними та етіологічними критеріями діагнозу ГП за класифікацією Атланти перегляду 2012 року [9];

Критерії виключення з дослідження методу діагностики:

- смерть пацієнта у перші 48 год;
- попереднє лікування в інших закладах;
- пацієнти з хронічним панкреатитом;
- ГП внаслідок маніпуляцій на гепатобіліарній системі;

- пацієнти з імунодефіцитом будь-якого генезу, злоякісними новоутвореннями, хронічними захворюваннями у стадії декомпенсації, наявністю хронічної дихальної, серцевої, ниркової, печінкової недостатності в анамнезі;
- у зв'язку зі значним впливом на стан мікроциркуляції, до критеріїв виключення також було віднесено наступні фонові захворювання: цукровий діабет, синдром обструктивного апное сну, периферична нейропатія, кардіоміопатії, церебральний вазоспазм, системна склеродермія, системний червоний вовчак, хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, амілоїдоз, деменція, шизофренія, запальні захворювання кишечника, інфаркт міокарда.

Наступним кроком, за допомогою статистичного методу аналізу даних, проводилось порівняння запропонованого способу стратифікації тяжкості ГП з наявними критеріями. Нові діагностичні критерії порівнювались з іншими, найбільш розповсюдженими системами стратифікації ГП, які рекомендовані сучасними міжнародними стандартами та гайдлайнами. Для порівняння критеріїв визначення тяжкості ГП була залучена група з 31 пацієнта, які не були включені у модель розробки системи стратифікації.

На третьому етапі дослідження був проведений відбір архівних МКСХ пацієнтів (n=21), які склали групу порівняння, та яким проводилась терапія за стандартною схемою з відкритим оперативним втручанням. Поряд із цим, у період з 2019 до 2023 року, на засадах рандомізації та за добровільною інформованою згодою, була сформована група дослідження. Таким чином, для проведення хірургічного лікування за запропонованою методикою та вивчення найближчих та віддалених результатів використаної тактики, також порівняння їх із результатами стандартної схеми терапії з використанням відкритих методів оперативного лікування, було сформовано групу з 17 пацієнтів з ГТП, яким було проведено оперативне лікування шляхом формування «активної» оментобурсостоми (АОБС) (Патент України на корисну модель №144766. МПК: А61В17/00, зареєстровано 26.10.2020р.).

У ранньому післяопераційному періоді проводився моніторинг клінічного стану, зокрема, визначались наступні показники: загальний термін перебування в стаціонарі, термін стаціонарного лікування від моменту першого оперативного втручання, ускладнення та летальність.

З пацієнтами підтримувався зв'язок і після виписки зі стаціонару з метою аналізу перебігу віддаленого післяопераційного періоду. На четвертому етапі, через 6 міс та через 1 рік після виписки, проводилось телефонне опитування та, при можливості, повторний огляд пацієнтів, з метою визначення наявних ускладнень, пов'язаних з ГП та його лікуванням.

2.2 Методи дослідження

Всім пацієнтам з ГП було проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження згідно критеріїв класифікації та стратифікації захворювання, описаних у гайдлайні WSES 2019 року [44], після отримання письмової згоди від пацієнта на проведення діагностики, лікування та маніпуляцій.

При вивченні скарг пацієнта та зборі анамнезу значна увага приділялась локалізації болю, зон його іррадіації, характеру та інтенсивності. Найбільш важливим анамнестичним показником інтересу був час початку першого нападу болю та можливих тригерів, які йому передували. Також пацієнти були опитані на наявність супутньої патології інших органів та систем, та постійний прийом лікарських засобів.

Метою об'єктивного обстеження було визначення кольору шкірного покриву та видимих слизових оболонок, тургору шкіри та наявності можливих зовнішніх ознак, притаманних ГП. При пальпації визначалась наявність або відсутність м'язового дефансу передньої черевної стінки, наявність новоутворень/інфільтратів у черевній порожнині. Під час госпіталізації пацієнтам вираховувався індекс маси тіла. Також, у день надходження та протягом стаціонарного лікування пацієнтам проводилось визначення показників частоти дихальних рухів, артеріального тиску, пульсоксиметрії, термометрії. Для

спрощення об'єктивізації даних респіраторної функції пацієнтів, яким не вираховувався газовий склад крові за допомогою аналізатора, за визначеною формулою розраховувалось співвідношення парціального тиску кисню до фракції кисню, що вдихається, за допомогою показника периферичної капілярної оксигенації [186].

Всім пацієнтам проводилась оцінка стану свідомості за шкалою Глазго [187].

У клінічному аналізі крові, що виконувався за допомогою аналізатора Mindray BC-5150 (Mindray Medical International, Китай) при надходженні та у наступні дні госпіталізації фіксувались наступні параметри: кількість лейкоцитів, абсолютні та відносні показники лейкоцитарної формули, кількість еритроцитів та їхні морфологічні показники, гемоглобін, гематокритне число, швидкість осідання еритроцитів, кількість тромбоцитів та їхні морфологічні показники.

Серед біохімічних показників (аналізатор Mindray BS-240, Mindray Medical International, Китай) крові враховувались такі показники: загальний білок, загальний білірубін та його фракції, аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза, креатинін, сечовина, залишковий азот, ліпаза, амілаза; у пацієнтів з тяжкими формами ГП, що знаходились у відділенні інтенсивної терапії, додатково визначались електроліти та газовий склад крові.

У загальному аналізі сечі визначали питому вагу, діастазу, загальний білок, еритроцити та лейкоцити.

Загальноклінічні обстеження виконувались протягом першої доби з моменту госпіталізації та повторно через 48 годин. Далі, протягом перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні, обстеження виконувались за наявності показань.

Інструментальні дослідження, які проводились пацієнтам при ГП, включали рентгенографію грудної клітки та черевної порожнини, УЗД органів черевної порожнини, КТ органів черевної порожнини в окремих випадках. Під час госпіталізації пацієнти проходили рентгенографію та УЗД; за необхідності додаткової візуалізації з метою диференціальної діагностики виконувалась КТ

(КТ виконувалась за допомогою апарату NeuViz 16 Essence, Neusoft Medical Systems Co., Ltd.; Рентгенологічні обстеження проводились на обладнанні GMM Calypso F; УЗД дослідження виконували з використанням апарату Samsung HS70A). Частота та кількість інструментальних досліджень визначались індивідуально для кожного пацієнта базуючись на клінічній картині захворювання.

Після отримання результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень використовувались загальнодоступні критерії тяжкості, стратифікації та прогнозування перебігу ГП. До них відносились: критерії тяжкості ГП Атланти перегляду 2012 року [9], BISAP [139], Panc 3 [154], HAPS [147]. Пацієнтам, що знаходились на інтенсивній терапії також додатково проводилась оцінка тяжкості стану за шкалою APACHE II [188]. Тяжкість органної недостатності визначалась за допомогою шкали SOFA [189] та Marshall [9]. Для морфологічної оцінки ГП та парапанкреатичних ускладнень за допомогою візуалізаційних методів обстеження, використовувались індекс шкали КТ Balthazar та модифікований індекс шкали КТ [127,128].

Оцінку стану МЦ пацієнтів за методом лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) проводили за допомогою апарату ЛАКК-02 (свідоцтво про реєстрацію № 6081/2007, від 15.02.2007р.). ЛДФ – це неінвазивний метод дослідження структурно-функціональних характеристик МЦ, який застосовується у світовій медичній практиці, але не набув значного поширення у клінічній медицині як метод вибору при оцінці стану МЦ або для прогнозування перебігу захворювань [190]. Його основою є оптичне сканування тканин лазерним променем з довжиною хвилі 780-810 нм і аналіз частотного спектру сигналу, що відбивається від еритроцитів у капілярах [191].

Для ЛДФ використовувались 3 точки в ділянках верхньої, середньої та нижньої третини передпліччя по серединній лінії. На думку деяких авторів, стан МЦ зовнішньої поверхні передпліччя є узагальнюючим для оцінки стану мікроциркуляторного русла макроорганізму, тому завжди рекомендується для дослідження [192]. Вибір цієї зони обумовлений тим, що вона, по-перше, бідна на

артеріо-венулярні анастомози, тому більшою мірою відображає кровоплин у нутритивному руслі, по-друге, МЦ у цій ділянці менш схильна до зовнішніх впливів, порівняно з ділянками, багатими на артеріо-венулярні анастомози. Обов'язковою умовою було виключення фізичної активності пацієнтів та їх знаходження у лежачому положенні протягом щонайменше 10 хвилин до початку обстеження. Для мінімізації впливу зовнішніх факторів на результат, дослідження проводилось в однакових умовах мікроклімату. Так, температурний режим всередині приміщення, де проводилось дослідження складав 21-24 °С, вологість повітря – 50-60%. А для зменшення впливу циркадного ритму, дослідження проводилось у ту саму пору доби, о 16:00-18:00 [193]. Дослідження проводилось протягом 1-2 хвилин на кожній точці. Аналізувались усі характеристики МЦ, враховуючи окремі показники вейвлету, окрім ендотеліальних коливань, оскільки їхній розрахунок потребує значно більшої експозиції дослідження, яка не є оптимальною для виконання у тяжких пацієнтів з часто лабільною моторикою м'язів верхніх кінцівок.

Для підтримки від'ємного тиску у малому чепці та черевній порожнині пацієнтів, яким виконувався метод оперативного лікування з активною оментобурсостомією, було використано апарат для лікування ран під негативним тиском Neaso NP32S виробництва Китай.

Статистична обробка даних. Для зберігання та обробки даних використовувались машини на базі програмного забезпечення Microsoft Windows 10 Pro та MacOS. Первинні дані кожного пацієнта окремо та узагальнені таблиці зберігались у файлах програми Microsoft Excel.

Статистичний аналіз проводився за допомогою надбудов Microsoft Excel 2019 версії 16, програмного забезпечення MedCalc версії 22.021 (MedCalc Software Ltd.) та SPSS версії 26.0.0.0 (IBM).

Порівняльна характеристика способів лікування та одиничних та групових критеріїв визначення тяжкості виконувалась методами описової статистики, відповідно до яких для нормально розподілених кількісних даних проводили

обрахунки середнього арифметичного (M), стандартної похибки середнього значення (m) та середньоквадратичного відхилення (σ).

В залежності від нормальності типу розподілу даних були застосовані параметричні та непараметричні статистичні методи. З метою дослідження зв'язку показників обстежень зі ступенем тяжкості хвороби були розраховані парні коефіцієнти кореляції кожного з них. Парний коефіцієнт кореляції розраховується за формулою (2.1).

$$r_{xy} = \frac{\overline{xy} - \bar{x} * \bar{y}}{\sigma_x * \sigma_y}, \quad (2.1)$$

де $\overline{\sigma_x}, \overline{\sigma_y}$ – середнє квадратичне відхилення факторної і результативної ознак відповідно.

Оскільки для розрахунку коефіцієнта кореляції показники мають бути виражені у цифровому форматі, то якісні показники (ступінь тяжкості, наявність плеврального випоту або перитоніту тощо) отримали відповідні кількісні значення (0 – відсутність явища, 1 – його присутність; ступінь тяжкості 1 – легкий, 2 – середній, 3 - тяжкий).

Кількісний зв'язок показників з тяжкістю ГП розраховувався за допомогою розрахованої лінійної кореляційно-регресійної моделі. Вона дає змогу оцінити, як впливає кожен показник на ступінь тяжкості при умові комплексного впливу всіх факторів, взятих у модель. Загальний вигляд множинної лінійної кореляційно-регресійної моделі представлений формулою (2.2).

$$\bar{y}_{x_i} = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_mx_m \quad (2.2)$$

Оцінка тісноти зв'язку між показниками та ступенем тяжкості ГП здійснювалась на основі поліхорічних таблиць (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл частот за комбінацією альтернативних ознак

Пересічення межі норми показника	Тяжкість ГП			Разом
	Легкий	Середній	Тяжкий	
наявність	a	b	c	$a+b+c$
відсутність	d	e	f	$d+e+f$
Разом	$a+d$	$b+e$	$c+f$	n

де a, b, c, d – частота взаємодії комбінації відповідних альтернатив, n – загальна сума частот.

Для оцінки тісноти зв'язків між значенням показника та тяжкістю ГП застосовувався коефіцієнт взаємної спряженості К.Пірсона (С), що вираховувався за формулою (2.3).

$$C = \sqrt{\frac{\varphi^2}{1+\varphi^2}}, \text{ де } \varphi^2 = \left[\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^m \frac{f_{ij}^2}{A_i B_j} \right] - 1 \quad (2.3)$$

де f_{ij} – частоти взаємної відповідності двох атрибутивних ознак, i – номер групи за наявністю пересічення межі норми показника (відповідно 1,2), k – число різновидів факторної ознаки (пересічення межі норми показника), j – номер групи тяжкості ГП (відповідно 1,2,3), m – число різновидів результативної ознаки (тяжкість ГП), A_i – підсумкові частоти за рядками, B_j – підсумкові частоти за стовпцями.

Тіснота зв'язку показників зі ступенем тяжкості ГП оцінювалась у пацієнтів, яким проводилось дослідження протягом першої доби госпіталізації для мінімізації впливу терапевтичних маніпуляцій на результати аналізу.

Дисперсійний аналіз проводився за допомогою визначення табличного та розрахункового значення Ф-критерію Фішера.

Силу зв'язку показників із тяжкістю захворювання визначали за допомогою шкали Чеддока, наведеної у таблиці 2.3. Знак перед показником вказує на направленість зв'язку.

Шкала Чеддока

Величина показника тісноти зв'язку за абсолютною величиною	0,1-0,3	0,3-0,5	0,5-0,7	0,7-0,9	0,9-0,99
Характеристика зв'язку	Слабкий	Помірний	Помітний (середній)	Значний	Досить високий (дуже тісний)

Для побудови дерева рішень з технологією машинного навчання використовувалось програмне забезпечення Anaconda Navigator 2 версії (Anaconda, Inc.) та надбудова Jupyter Notebook. Мова програмування – Python.

Робоча характеристика приймача (ROC-крива) була використана для оцінки можливостей стратифікації ГП систем критеріїв, площа під кривою (AUC) систем оцінки була розрахована індивідуально для різних груп пацієнтів. Також для порівняння використовувались прогностичні значущості позитивного та негативного результатів (PPV, NPV) та коефіцієнти позитивної та негативної ймовірності (+LR, -LR). При попарному порівнянні систем між собою використовувались наступні значення: різниця між площами AUC, стандартна похибка, z оцінка.

Рівень $p \leq 0,05$ вказує на статистичну значущість.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ НА РАННІХ СТАДІЯХ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Для вирахування оптимальної точки дослідження МЦ у пацієнтів з ГП було проведено аналіз зв'язку кожного параметра ЛДФ, враховуючи вейвлети з розподілом по 17 додатковим активним та пасивним показникам, середні значення яких представлені у таблиці 3.1, на всіх ділянках проведення обстеження, описаних у розділі 2, за перші три доби від початку захворювання. Проведення процедури ЛДФ ілюстровано на рисунку 3.1.



Рисунок 3.1 – Зона проведення ЛДФ у пацієнтів з ГП.

Таблиця 3.1

Усереднені між трьома точками середні значення узагальнюючих показників мікроциркуляції та вейвлет-спектру з додатковими активними та пасивними показниками

Доб	Тяж	Заг			Вейвлет-спектри																ПШ
					А				F				A/3σ				A/M				
		М	σ	Kv	Н	М	Д	С	Н	М	Д	С	Н	М	Д	С	Н	М	Д	С	
1	Л	4,139	0,485	14,524	0,225	0,176	0,104	0,090	0,053	0,141	0,432	1,265	15,324	11,754	7,582	7,275	7,177	5,313	3,145	2,569	1,405
	Сер	3,908	0,492	14,525	0,178	0,116	0,089	0,083	0,045	0,140	0,440	1,251	13,113	9,620	7,737	7,451	5,725	3,652	2,529	3,135	1,511
	Т	5,493	0,540	10,580	0,285	0,187	0,113	0,069	0,049	0,138	0,431	1,272	16,851	12,108	7,425	4,542	5,502	3,657	2,186	1,304	1,551
2	Л	3,742	0,453	13,765	0,221	0,155	0,104	0,085	0,048	0,141	0,424	1,264	15,763	11,713	8,135	7,296	7,004	4,663	3,168	2,678	1,518
	Сер	4,595	0,528	12,382	0,215	0,189	0,116	0,091	0,051	0,141	0,427	1,272	14,018	12,165	8,822	7,181	5,311	4,328	2,888	2,323	1,283
	Т	4,000	0,450	11,363	0,232	0,157	0,109	0,072	0,050	0,142	0,436	1,262	18,117	12,131	9,703	6,821	6,197	4,225	3,086	1,936	1,569
3	Л	2,956	0,383	18,179	0,197	0,155	0,080	0,068	0,051	0,140	0,426	1,270	17,429	13,443	7,285	6,337	9,005	7,244	3,887	3,132	1,414
	Сер	3,494	0,406	12,164	0,200	0,144	0,088	0,070	0,052	0,141	0,428	1,261	16,248	12,797	7,744	6,263	5,667	4,165	2,704	2,096	1,475
	Т	4,358	0,500	12,217	0,205	0,173	0,123	0,093	0,050	0,140	0,429	1,267	13,761	11,751	9,268	6,684	4,966	4,214	3,243	2,221	1,280

Доб – доба з початку захворювання

Тяж – тяжкість ГП

Л – легкий ГП

Сер – ГП середнього ступеню тяжкості

Т – тяжкий ГП

Заг – узагальнюючі показники

М – показник мікроциркуляції

σ - середньоквадратичне відхилення коливань перфузії

Kv – коефіцієнт варіації

А – амплітудний вейвлет-спектр

F – частотний вейвлет-спектр

Показники складових компонентів мікроциркуляції

Н – нейрогенний

М – міогенний

Д – дихальний

С – серцевий/пульсовий

Загальна кількість проведених досліджень ЛДФ склала 1077. Після відбору даних за умовами критеріїв включення та критеріїв виключення, кількість спостережень, включених до дослідження, склала 288, з них 60 (20,8%) спостережень у першу добу від початку захворювання, 120 (41,7%) – у другу добу та 108 (37,5%) – у третю добу. За ступенем тяжкості загальна кількість спостережень розподілилась наступним чином: 138 (47,9%) спостережень за першу добу від початку захворювання у пацієнтів з легким ГП, 87 (30,2%) спостережень – у пацієнтів з ГП середнього ступеню тяжкості та 63 (21,9%) спостереження у хворих на тяжкий ГП. Загальна кількість пацієнтів, включених у цей етап дослідження склала 62 особи.

З метою дослідження зв'язку показників зі ступенем тяжкості хвороби були розраховані парні коефіцієнти кореляції кожного з них по вищеописаним точкам проведення ЛДФ (проксимальна, центральна, дистальна).

Оскільки ступінь тяжкості ГП є атрибутивною ознакою, для розрахунку парних коефіцієнтів атрибутивна ознака була замінена на кількісну і, відповідно, надано такі значення: легкий ГП – «1», середньотяжкий ГП – «2», тяжкий ГП – «3».

Значення парних коефіцієнтів кореляції зі ступенем тяжкості ГП з графічним відображенням сили зв'язку між показниками ЛДФ та тяжкістю ГП вказані на Рис. 3.2.

Зв'язок між незалежним показником та результативною ознакою має бути максимальним ($|r_{y/x_i}| \rightarrow 1$). Додатні значення парних коефіцієнтів кореляції вказують на прямий вплив на результативну ознаку, тобто зростання показника пов'язане з підвищенням тяжкості хвороби; від'ємні значення парних коефіцієнтів кореляції свідчать, що при зростанні факторів спостерігається полегшення форми захворювання.

За допомогою шкали Чеддока, наведеної у таблиці 2.3, було визначено силу зв'язку між показником та тяжкістю ГП.

	Прокс	Центр	Дист
М (ПМ1)	0,302	0,566	0,679
s (ПМ1)	-0,125	0,248	0,653
Kv (ПМ1)	-0,640	-0,592	-0,706
Н (А)	-0,213	0,510	0,449
М (А)	-0,326	0,137	0,652
Д (А)	-0,146	0,598	0,754
С (А)	-0,396	0,413	-0,171
Н (F)	-0,163	-0,232	0,242
М (F)	0,005	-0,300	-0,404
Д (F)	0,216	0,226	0,488
С (F)	-0,128	0,189	-0,013
Н (А/3s)	0,010	0,375	-0,230
М (А/3s)	-0,540	0,162	0,081
Д (А/3s)	0,207	0,733	0,254
С (А/3s)	-0,398	0,263	-0,849
Н (А/М)	-0,533	-0,586	-0,662
М (А/М)	-0,845	-0,508	-0,420
Д (А/М)	-0,547	-0,346	-0,403
С (А/М)	-0,410	-0,495	-0,915
ПШ (А/М)	0,194	-0,181	0,016

Рисунок 3.2 – Парні коефіцієнти кореляції показників зі ступенем тяжкості ГП.

Як видно з Рис. 3.2, найбільш значущі значення парних коефіцієнтів кореляції між показниками пацієнта та ступенем тяжкості хвороби притаманні дистальній точці. Більшість показників мають значний вплив на прийняття рішень щодо ступеня тяжкості ГП.

Очевидно найбільш значущий, у порівнянні з іншими точками, та такий, що може вважатись значним, зв'язок мають усі узагальнені показники мікроциркуляції (для М - 0,679, для σ - 0,653, для Kv - 0,706), а також дихальний, серцевий та нейрогенний показники у амплітудних вейвлетах. Примітно, що дані частотного вейвлету не мають помітного (середнього) зв'язку з тяжкістю ГП у

жодній з точок обстеження, що характеризує цей вейвлет як такий, що не має значення для визначення ступеню тяжкості ГП.

Значення А/М характеризує напруженість модуляції кровотоку із боку пасивних (пульсових, дихальних) механізмів. Амплітуда пульсової хвилі, що приноситься в мікроциркуляторне русло з боку артерій, є параметром, який змінюється в залежності від стану тонуусу резистивних судин. Збільшення амплітуди пульсової хвилі означає збільшення потоку крові в мікроциркуляторне русло. Значення сили зв'язку показника амплітуди пульсової хвилі С (А/М) (-0,915), згідно таблиці Чеддока, інтерпретується як досить високе, а від'ємний модуль значення вказує на те, що при тяжких формах ГП цей показник знижується. Враховуючи тісноту зв'язку даного показника з тяжкістю ГП та комплайнс показника пульсової хвилі із характеристикою напруженості регуляції кровотоку, його можна вважати перспективним критерієм для включення у загальну модель стратифікації ГП за тяжкістю перебігу.

Дане дослідження має вагоме значення для уніфікації та досягнення однорідності результатів ЛДФ у пацієнтів з ГП зважаючи на просторову неоднорідність розподілу мікросудин та індивідуальних особливостей хворих. Результати, отримані у процесі поточної роботи значною мірою корелюють з літературними даними [196].

Область зовнішньої поверхні передпліччя вважається узагальнюючою для оцінки стану мікроциркуляторного русла, тому зазвичай рекомендується для дослідження. Вибір цієї зони обумовлений тим, що вона, по-перше, бідна на артеріо-венулярні анастомози, тому більшою мірою відображає кровотік у нутритивному руслі, а по-друге, кровотік у цій ділянці є менш схильним до зовнішніх впливів, порівняно з областями, багатими на артеріо-венулярні анастомози [196–198].

Проте, якщо для діагностики хронічних захворювань вистачає формулювання «передня поверхня передпліччя», то для діагностики МЦ при гострій патології, такій як ГП, площа поверхні передпліччя є надмірною, а за результатами нашого дослідження показники МЦ на різних рівнях цієї анатомічної ділянки є надто варіабельними. Це дозволяє зробити припущення, що при гострій патології дистальна точка вимірювання відображає мікроциркуляторні зміни у ранні терміни хвороби, а при хронічних захворюваннях, пов'язаних зі змінами мікроциркуляції, відбувається поступова ремодуляція мікроциркуляторного русла по всій поверхні цієї анатомічної ділянки, що робить однорідними показники мікроциркуляції у пацієнтів з хронічною патологією.

На основі результатів аналізу наявності зв'язку параметрів ЛДФ з тяжкістю ГП у першу добу захворювання, було визначено високоспецифічний показник, який значною мірою корелював з перебігом захворювання при його визначенні під час госпіталізації. Проте, зважаючи на невисоку розповсюдженість методів діагностики мікроциркуляторних розладів у лікувальних закладах та для підвищення практичної значущості стратифікаційної моделі, запланованої для дослідження, визначається необхідність у аналізі простих у виконанні, розповсюджених та загальнодоступних показників, які мають зв'язок з тяжкістю ГП у першу добу захворювання та які можуть бути корисними для клініцистів практичної охорони здоров'я сьогодення.

Матеріали даного розділу відображені в наступних публікаціях:

1. Н. Кербаж, С. Панасенко. Перфузійна дисфункція при гострому панкреатиті: перспективні напрямки удосконалення діагностики та стратифікації захворювання. *The Medical and Ecological Problems*. 2021;25(5-6):12-15. DOI: 10.31718/mer.2021.25.5-6.03
2. Н. Кербаж. Удосконалення методу діагностики мікроциркуляторних розладів при гострому панкреатиті. *Актуальні проблеми сучасної медицини:*

Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2.1):26-30. DOI: 10.31718/2077–1096.23.2.1.26

Апробація матеріалів даного розділу засвідчена у програмах конференцій:

3. N. Kerbzh, S. Panasenko. Severe and moderately severe acute pancreatitis: is the separation before 48 hours possible? *Pancreatology* Volume 22, Number S1, 2022 p. e19. Proceedings of the 54th meeting of the European Pancreatic Club (held virtually 22-25th June 2022).

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ НА РАННІХ СТАДІЯХ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Для проведення поліхоричного аналізу зв'язку показників клінічних та лабораторних досліджень, у першу чергу необхідно визначити граничні значення показників, що перевіряються. Для цього були використані референсні значення показників, що визначаються аналізатором, та норми, наведені у джерелах доказової літератури. Сила зв'язку показників з тяжкістю ГП визначалась у пацієнтів, що надійшли у першу добу захворювання ($n = 60$). При значенні коефіцієнта взаємної спряженості Пірсона $C \geq 0,5$ зв'язок між показником та ступенем тяжкості ГП вважався наявним.

Ранній реактивний асцит - відносно поширене явище при ГП, яке зазвичай спостерігається на першому тижні хвороби. Вільна рідина у черевній порожнині може бути як клінічно значущою, так і виявитись знахідкою на КТ. Таке явище є вторинним до захворювання та вважається позапанкреатичним ускладненням ГП, яке є наслідком підвищення проникності судин очеревини і ексудації рідини з внутрішньосудинного простору, що призводить до феномену «капілярного витоку». Зазвичай реактивний асцит пов'язаний з супутнім гідротораксом, етіопатогенез якого ідентичний при ГП та може свідчити про тяжкість захворювання [199]. З цієї причини за референсне значення показника феномену «капілярного витоку» було взято наявність клінічних та/або візуальних ознак наявності вільної рідини у черевній та/або плевральній порожнині (напруження м'язів передньої черевної стінки/притуплення перкуторного звуку в проекції базальних відділів легень/вільна рідина у черевній/плевральній порожнині на КТ, УЗД, рентгенограмі).

Розподіл частот випадків за ознаками наявності вільної рідини у черевній та/або плевральній порожнині представлений у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Поліхорична таблиця частот випадків за ознаками наявності випоту у черевній/плевральній порожнині у пацієнтів з легким, середньотяжким та тяжким ГП

Групи за випотом	Групи за тяжкістю ГП			Разом
	Легкий	Середній	Тяжкий	
наявний	<i>0</i>	<i>4</i>	<i>9</i>	<i>13</i>
відсутній	<i>30</i>	<i>13</i>	<i>4</i>	<i>47</i>
Разом	<i>30</i>	<i>17</i>	<i>13</i>	<i>60</i>

Після розподілу частот був розрахований коефіцієнт зв'язку $\phi^2 = 0,43$ та коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона $C = 0,55$ ($p \leq 0,05$). Такий рівень коефіцієнта C вказує на наявність зв'язку між клінічними/візуалізаційними ознаками вільної рідини у черевній/плевральній порожнині та ступенем тяжкості ГП. Цей показник можна вважати перспективним для включення у модель шкали визначення тяжкості ГП.

Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) — це системна реакція на пошкодження ПЗ, яка характеризується ознаками «цитокінового шторму». Зазначається, що ССЗВ є сполучною ланкою між місцевим запаленням ПЗ та СПОН. Крім того, відсутність ССЗВ передбачала відсутність СПОН у попередніх дослідженнях [92]. Показник ССЗВ є сталим та наявність синдрому визначається патологічними змінами мінімум двох з чотирьох наявних критеріїв (температура тіла, частота серцевих скорочень, частота дихання, кількість лейкоцитів крові). Отже референсне значення встановлено на рівні «2». Розподіл частот випадків представлений у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Поліхорична таблиця частот випадків за ознаками наявності ССЗВ у пацієнтів з легким, середньотяжким та тяжким ГП

Групи за ССЗВ	Групи за тяжкістю ГП			Разом
	Легкий	Середній	Тяжкий	
< 2	27	10	2	39
≥ 2	3	7	11	21
Разом	30	17	13	60

Після розподілу частот був розрахований коефіцієнт зв'язку $\varphi^2 = 0,38$ та коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона $C = 0,52$ ($p \leq 0,05$). Такий рівень коефіцієнта C вказує на наявність зв'язку між ССЗВ та ступенем тяжкості ГП. Цей показник можна вважати перспективним для включення у модель шкали визначення тяжкості ГП.

Слід відмітити, що окремо взяті показники критеріїв ССЗВ не мали зв'язку з тяжкістю захворювання в жодному з випадків. Так, при розрахунку коефіцієнта зв'язку φ^2 він складав (0,06) для температури тіла; (0,21) для частоти серцевих скорочень; (0,18) для частоти дихання; та (0,2) для кількості лейкоцитів крові. А коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона C при цьому складав 0,24; 0,41; 0,39 та 0,41 відповідно ($p \leq 0,05$).

У літературі існує багато підстав, на основі яких азот сечовини крові було обрано як корисний показник для прогнозування ГП. По-перше, в ідеалі, прогностичний маркер повинен допомогти лікарям у визначенні об'єму ресусцитації у тяжких випадках. Азот сечовини під час госпіталізації може відображати фізіологічний стан пацієнта, включаючи зменшення внутрішньосудинного об'єму та преренальну азотемію [200,201]. Тому

теоретично азот сечовини може відігравати важливу роль у ранній оцінці стану пацієнтів з ГП [201]. По-друге, поступове підвищення або первинно високий рівень азоту сечовини крові може відображати дефіцит ресусцитаційних заходів у ранні терміни госпіталізації, погіршення функції нирок або стан постійного негативного балансу азоту, пов'язаного з посиленням катаболізму білка, індукованого ГП [202]. З цих причин визначення рівню азоту сечовини лягло в основу критеріїв BISAP [142].

Тому, при виборі лабораторних показників для визначення зв'язку з тяжкістю ГП, азоту сечовини крові у першу добу захворювання було приділено особливу увагу. Референсне значення встановлено на рівні, визначеному критеріями BISAP [142] (≥ 25 мг/дл). Розподіл частот випадків представлений у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Поліхорична таблиця частот випадків за рівнем азоту сечовини крові у пацієнтів з легким, середньотяжким та тяжким ГП

Групи за азотом сечовини	Групи за тяжкістю ГП			Разом
	Легкий	Середній	Тяжкий	
< 25 мг/дл	14	9	5	28
≥ 25 мг/дл	16	8	8	32
Разом	30	17	13	60

Після розподілу частот був розрахований коефіцієнт зв'язку $\phi^2 = 0,01$ та коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона $C = 0,1$ ($p \leq 0,05$). Такий рівень коефіцієнта C вказує на відсутність зв'язку між азотом сечовини та ступенем

тяжкості ГП. Цей показник не є перспективним для включення у модель шкали визначення тяжкості ГП.

Такий результат нашого дослідження корелює з даними літератури, які вказують на наявність прогностичної цінності показника азоту сечовини при оцінці тяжкості ГП тільки після 24 годин від початку захворювання [203] та вказує на те, що підвищення цього показника є наслідком каскаду первинних механізмів позапанкреатичних ускладнень ГП, які відбуваються на ранніх етапах захворювання.

Ниркова дисфункція за шкалою Маршалла визначається на основі попередньо встановлених рівнів сироваткового креатиніну. Така позиція впливає з того факту, що більшість включених досліджень, на яких базується шкала, визначали погіршення функції нирок на основі цього показника [204]. Дискусія навколо базових рівнів креатиніну сироватки у пацієнтів з тяжкими формами ГП продовжується і по цей день. За цієї причини дане дослідження не оминуло визначення зв'язку між показником сироваткового креатиніну та тяжкістю ГП. За граничне референсне значення прийнятий рівень сироваткового креатиніну у 134 ммоль/л. Розподіл частот випадків представлений у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Поліхорична таблиця частот випадків за рівнем креатиніну сироватки у пацієнтів з легким, середньотяжким та тяжким ГП

Групи за креатиніном сироватки	Групи за тяжкістю ГП			Разом
	Легкий	Середній	Тяжкий	
< 135 ммоль/л	30	16	10	56
≥ 135 ммоль/л	0	1	3	4
Разом	30	17	13	60

Після розподілу частот був розрахований коефіцієнт зв'язку $\varphi^2 = 0,13$ та коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона $C = 0,34$ ($p \leq 0,05$). Такий рівень коефіцієнта C вказує на відсутність зв'язку між креатиніном сироватки та ступенем тяжкості ГП. Цей показник не є перспективним для включення у модель шкали визначення тяжкості ГП.

Креатинін вільно фільтрується в клубочках і виробляється та виводиться з постійно сталою швидкістю у здорових людей. Однак при критичних захворюваннях, таких як ГП, спостерігається значне зниження вироблення креатиніну, а період його напіврозпаду збільшується з 4–6 до 24–48 годин. Це суттєво впливає на здатність показника передбачати ГТП, і зміни креатиніну в сироватці крові можуть не відображатися в біохімічному аналізі крові пацієнта до 48–72 годин після зниження швидкості клубочкової фільтрації [204,205].

Підвищення рівня гематокритного числа у 45-50% пацієнтів з ГП зумовлене гемоконцентрацією внаслідок секвестрації рідини в третьому просторі. Дегідратація, яка призводить до гемоконцентрації, є фактором, який, за даними літератури, сприяє ПН та СПОН. Також встановлено, що якщо при госпіталізації гематокритне число становить 45-50% і більше і в перші 24 години не спостерігається покращення, ймовірність розвитку ПН значно зростає (чутливість 81%, специфічність 88%) [206]. Через простоту вираховування та високу чутливість методу, визначення гематокритного числа лягло в основу діагностики дегідратації у пацієнтів з ГП більшості сучасних критеріїв, як APACHE II, Ranson, HAPS та Pапс3/Pапс4. Така розповсюдженість використання показника стала причиною для його аналізу в рамках поточного дослідження. Референсне значення встановлено на рівні 45% незалежно від гендеру та віку пацієнта. Розподіл частот випадків представлений у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Поліхорична таблиця частот випадків за рівнем гематокритного числа у пацієнтів з легким, середньотяжким та тяжким ГП.

Групи за гематокритним числом	Групи за тяжкістю ГП			Разом
	Легкий	Середній	Тяжкий	
< 45%	28	14	4	46
≥ 45%	2	3	9	14
Разом	30	17	13	60

Після розподілу частот був розрахований коефіцієнт зв'язку $\phi^2 = 0,34$ та коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона $C = 0,5$ ($p \leq 0,05$). Такий рівень коефіцієнта C вказує на наявність зв'язку між гематокритним числом та ступенем тяжкості ГП у першу добу захворювання, що свідчить на користь можливості використання цього показника у загальній моделі ранньої стратифікації ГП за тяжкістю перебігу.

Окрім добре відомих функцій гемостазу та тромбоутворення, тромбоцити також відіграють важливу роль у ініціації запалення. Посилення запалення шляхом активації тромбоцитів було раніше описано на моделях системного запалення, таких як виразковий коліт і хвороба Крона. Зокрема, було показано, що середній об'єм тромбоцитів (MPV), параметр активації тромбоцитів, відображає поширення запальної реакції і активність патологічного процесу при запальних захворюваннях, захворювання обміну речовин, інфекціях, хворобах щитовидної залози; та серцево-судинної системи [207–210]. Також повідомляється, що пошкодження тканин і вивільнення медіаторів запалення внаслідок початку та

прогресування ГП призводять до активації тромбоцитів і впливають на MPV. Такі процеси сприяють тромбоцитопенії, але в менш тяжких випадках кількість тромбоцитів підтримується на постійному рівні через гіперплазію в кістковому мозку. У тяжких випадках кількість тромбоцитів знижується і негативно корелює з концентрацією С-реактивного білка [211]. З іншого боку, відомо, що прозапальний стан, опосередкований цитокінами, зокрема активація ІЛ-6, може призвести до реактивної проліферації тромбоцитів. Реактивний тромбоцитоз виникає внаслідок системних інфекцій, запальних станів, кровотечі, залізодефіцитної анемії та онкологічних захворювань, а також повідомлялося про реактивний тромбоцитоз при ГТП [208]. Також є кілька клінічних повідомлень про активацію системного запалення при ГП вторинно до реактивного тромбоцитозу [212]. З цих причин якісні та кількісні показники тромбоцитів були проаналізовані на факт наявності зв'язку з тяжкістю ГП у поточному дослідженні. За референсні значення було взято $150 \cdot 10^9/\text{л}$ (\geq) та $320 \cdot 10^9/\text{л}$ (\leq) тромбоцитів та 7 (\geq) та 11,5 (\leq) фемтолітрів (fL) MPV. Розподіл частот випадків представлений у таблицях 4.6 та 4.7.

Таблиця 4.6

Поліхорична таблиця частот випадків за кількістю тромбоцитів у пацієнтів з легким, середньотяжким та тяжким ГП

Групи за тромбоцитами	Групи за тяжкістю ГП			Разом
	Легкий	Середній	Тяжкий	
$\geq 150 \cdot 10^9/\text{л}$ $\leq 320 \cdot 10^9/\text{л}$	25	13	9	47
$< 150 \cdot 10^9/\text{л}$ $> 320 \cdot 10^9/\text{л}$	5	4	4	13

Разом	30	17	13	60
-------	----	----	----	----

Таблиця 4.7

**Поліхорична таблиця частот випадків за MPV у пацієнтів з легким,
середньотяжким та тяжким ГП**

Групи за MPV	Групи за тяжкістю ГП			Разом
	Легкий	Середній	Тяжкий	
≥ 7 fL ≤ 11,5 fL	30	16	13	47
< 7 fL > 11,5 fL	0	1	0	13
Разом	30	17	13	60

Після розподілу частот був розрахований коефіцієнт зв'язку для кількості тромбоцитів та MPV у першу добу захворювання $\phi^2 = 0,02$ та $0,04$ відповідно, та коефіцієнт взаємної спряженості Пірсона $C = 0,13$ та $0,2$ відповідно ($p \leq 0,05$). Такий рівень коефіцієнта C вказує на відсутність зв'язку між тромбоцитами та MPV зі ступенем тяжкості ГП у першу добу захворювання. Ці показники визначені як такі, що не є перспективними для включення у модель шкали визначення тяжкості ГП.

У даному розділі були визначені інформативні та специфічні клінічні, лабораторні та інструментальні показники (гематокритне число, ознаки наявності вільної рідини у плевральній та/або черевній порожнині, ССЗВ), які відповідають сучасним вимогам діагностики ГП: загальна доступність, швидкість та простота

виконання, та які мають зв'язок з тяжкістю ГП у першу добу захворювання. Тому визначені показники, при використанні у комбінації з показником амплітуди пульсової хвилі С (А/М) ЛДФ, є перспективними для розробки нової системи для ранньої стратифікації ГП.

Матеріали даного розділу відображені в наступних публікаціях:

1. Н. Кербаж. Розробка системи стратифікації тяжких форм гострого панкреатиту у першу добу захворювання. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):115-120. DOI: 10.31718/2077–1096.23.4.115

Апробація матеріалів даного розділу засвідчена у програмах конференцій:

2. Н. Кербаж. Розробка системи стратифікації тяжких форм гострого панкреатиту у першу добу захворювання. Програма Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2023», м. Полтава, 1 грудня 2023 р. – Полтава, 2023. – С. 9.

РОЗДІЛ 5

РОЗРОБКА СТРАТИФІКАЦІЙНОЇ МОДЕЛІ ТЯЖКОСТІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

5.1 Аналіз комбінованого впливу показників з наявним зв'язком тяжкістю гострого панкреатиту на перебіг захворювання

Наступним кроком поточного дослідження стала побудова лінійно-кореляційної моделі на основі обраних показників клінічних лабораторних та спеціальних (ЛДФ) досліджень.

Серед представлених показників найбільш значущими та такими, що мають зв'язок з тяжкістю ГП виявились параметри С (А/М), наявність клінічних та/або візуалізаційних ознак випоту у грудній клітці та/або черевній порожнині, ССЗВ, гематокритне число.

Результатом у нашому випадку є ступінь тяжкості (1, 2, 3), серед факторів - С (А/М) (x1), Гідроторакс/перитоніт (x2), ССЗВ (x3), Гематокрит (x4). Вихідні дані наведені у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Вихідні дані параметрів множинної лінійної кореляційно-регресійної моделі

Ступінь тяжкості (y)	С (А/М) (x1)	Випіт (x2)	ССЗВ (x3)	НСТ (x4)	Ступінь тяжкості (y)	С (А/М) (x1)	Випіт (x2)	ССЗВ (x3)	НСТ (x4)
1	6,193	0	2	38,3	2	2,784	0	2	39,7
1	5,046	0	1	40,6	2	2,073	0	1	40,9
1	3,216	0	1	36,4	2	1,332	0	1	46,2
1	1,32	0	0	34	2	2,202	0	3	41,9
1	1,122	0	1	42,5	2	2,261	0	0	44,2
1	3,701	0	0	37,4	2	1,997	1	2	41,5
1	1,838	0	0	32,1	2	1,893	0	1	37,2
1	1,112	0	1	40,7	2	4,941	0	2	40,6
1	1,877	0	1	43,8	2	0,733	0	0	49,8
1	1,572	0	2	43,3	2	1,642	1	2	36,9

1	2,268	0	0	40,8	2	1,567	0	1	38,4
1	4,083	0	0	44,4	2	2,49	0	0	44,1
1	1,956	0	1	43,6	2	1,584	0	2	40,7
1	11,32	0	0	35,8	2	1,001	1	2	39,4
1	2,361	0	0	45,4	2	3,503	0	1	43,3
1	1,214	0	1	39,9	2	6,357	0	1	49,4
1	2,18	0	1	39,6	2	1,877	1	0	39,9
1	2,518	0	2	40,7	3	1,824	1	2	47,4
1	1,385	0	0	45,3	3	2,864	1	2	50,3
1	1,403	0	0	41,2	3	2,304	1	3	41,3
1	3,146	0	1	42,3	3	1,25	1	3	47,9
1	2,46	0	0	39,5	3	0,759	1	1	46,8
1	4,25	0	1	37,6	3	1,071	0	3	45,1
1	2,973	0	0	34,6	3	1,26	1	1	48,1
1	1,979	0	0	43,3	3	0,85	0	3	41,6
1	1,448	0	1	40,5	3	0,882	1	2	30,3
1	0,714	0	1	39	3	1,6	0	2	37,7
1	1,208	0	0	36,8	3	1,143	0	3	49,5
1	1,473	0	1	42,9	3	0,5	1	2	46,7
1	2,058	0	1	40,1	3	1,667	1	3	46

Результати регресійного аналізу, розраховані за допомогою надбудови Аналіз даних – Регресія пакету Ексел наведені у Рис. 5.1.

SUMMARY OUTPUT								
Regression Statistics								
Multiple R	0,80296439							
R Square	0,64475182							
Adjusted R Square	0,61891559							
Standard Error	0,49661691							
Observations	60							
ANOVA								
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>			
Regression	4	24,61877359	6,1546934	24,9553353	8,1692E-12			
Residual	55	13,56455975	0,24662836					
Total	59	38,18333333						
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>	<i>Upper 95%</i>	<i>Lower 95,0%</i>	<i>Upper 95,0%</i>
Intercept	-0,4702239	0,651251204	-0,7220315	0,47333383	-1,77536048	0,834912671	-1,775360484	0,834912671
X Variable 1	-0,0305398	0,038860782	-0,7858769	0,43531234	-0,10841854	0,047338957	-0,108418537	0,047338957
X Variable 2	0,80312903	0,173742261	4,62253125	2,336E-05	0,45494176	1,151316304	0,45494176	1,151316304
X Variable 3	0,34513719	0,072784722	4,74189059	1,5411E-05	0,199273347	0,491001032	0,199273347	0,491001032
X Variable 4	0,04026545	0,015439837	2,60789343	0,01170585	0,009323325	0,071207577	0,009323325	0,071207577
RESIDUAL OUTPUT								
<i>Observation</i>	<i>Predicted Y</i>	<i>Residuals</i>	<i>Observation</i>	<i>Predicted Y</i>	<i>Residuals</i>	<i>Observation</i>	<i>Predicted Y</i>	<i>Residuals</i>
1	1,57308432	-0,573084315	21	1,48206367	-0,48206367	41	1,373250741	0,626749259
2	1,3555868	-0,355586802	22	1,04513351	-0,04513351	42	1,229438394	0,770561606
3	1,24235973	-0,242359725	23	1,25910012	-0,25910012	43	1,810479291	0,189520709
4	0,8584889	0,141511104	24	0,83216589	0,167834107	44	2,579067934	-0,579067934
5	1,5519293	-0,551929296	25	1,21283187	-0,21283187	45	1,511426416	0,488573584
6	0,92267619	0,077323812	26	1,46144242	-0,46144242	46	1,669885104	0,330114896
7	0,76616493	0,233835072	27	1,42346045	-0,42346045	47	1,882173424	0,117826576
8	1,47975688	-0,479756882	28	0,97465261	0,025347385	48	2,876057293	0,123942707
9	1,58121684	-0,58121684	29	1,55731601	-0,55731601	49	2,961065718	0,038934282
10	1,91553594	-0,91553594	30	1,42670697	-0,42670697	50	2,960916134	0,039083866
11	1,10334224	-0,10334224	31	1,73356609	0,266433908	51	3,258857048	-0,258857048
12	1,19286814	-0,192868143	32	1,45846123	0,541538766	52	2,53928571	0,46071429
13	1,57075111	-0,570751107	33	1,69449811	0,305501892	53	2,348451376	0,651548624
14	0,62566042	0,374339577	34	2,18506143	-0,18506143	54	2,576330361	0,423669639
15	1,28572311	-0,285723113	35	1,24045855	0,759541449	55	2,214271592	0,785728408
16	1,44442946	-0,444429463	36	2,63320775	-0,63320775	56	2,216286567	0,783713433
17	1,40284839	-0,40284839	37	1,31497623	0,685023772	57	1,689194302	1,310805698
18	1,78195513	-0,781955127	38	1,70393067	0,29606933	58	2,523420495	0,476579505
19	1,3115034	-0,311503404	39	1,51260988	0,487390125	59	2,88830616	0,11169384
20	1,14586534	-0,145865339	40	2,4588283	-0,4588283	60	3,169617599	-0,169617599

Рисунок 5.1 – Результати регресійного аналізу обраних параметрів.

Множинний коефіцієнт кореляції складає 0,803, що свідчить про значний зв'язок між факторами, включеними в модель, та ступенем тяжкості. Коефіцієнт детермінації вказує, що ступінь тяжкості на 64,5% залежить від показників, які були включені в модель за попередньо визначеними референсними значеннями. Дисперсійний аналіз свідчить, що розрахункове значення критерію Фішера (F

розрах) становить 24,96. За таблицями F-розподілу знаходять табличне значення за допомогою формули (5.1).

$$F_{\alpha} \left\{ \begin{matrix} V_1 \\ V_2 \end{matrix} \right\}, \quad (5.1)$$

де $V_1 = m - 1$; $V_2 = n - m$; V_1 і V_2 - числа ступенів свободи.

У нашому випадку $V_1 = 5 - 1 = 4$ (кількість параметрів рівняння регресії – 1), $V_2 = 60 - 5 = 55$ (кількість спостережень - кількість параметрів рівняння регресії). Табличне значення критерія Фішера можна розрахувати в Excel через формулу =FРАСПОБР (α ; V_1 ; V_2). Тому при 95% вірогідності (відповідно, $\alpha = 0,05$) табличне значення буде дорівнювати 2,54. Порівнюючи розрахункове значення Ф-критерію та табличне, видно, що розрахункове значення (24,96) більше табличного (2,54). Це означає, що з 95% ймовірністю розрахована лінійна кореляційно-регресійна модель є статистично достовірною.

Отже, модель залежності ступеня тяжкості (y) від С (А/М) (x_1), Гідроторакс/перитоніт (x_2), ССЗВ (x_3), Гематокрит (x_4) має вигляд, представлений формулою (5.2).

$$\hat{y}_{x_i} = -0,47 - 0,031x_1 + 0,803x_2 + 0,345x_3 + 0,04x_4 \quad (5.2)$$

Коефіцієнти умовно-чистої регресії є іменованими числами, вираженими в різних одиницях вимірювання і тому незрівнянні один з одним. Для цього здійснюються перетворення їх у порівнянні показники шляхом стандартизації змінних, тобто всі змінні та співвідношення між ними беруться у стандартизованому масштабі. За початок відліку приймається середнє арифметичне, а одиницю виміру – середнє квадратичне відхилення. Тоді значення ознак у стандартизованому масштабі будуть мати вигляд формули (5.3).

$$t_{x_i} = \frac{x_i - \bar{x}_i}{\sigma_{x_i}}; \quad t_y = \frac{y - \bar{y}}{\sigma_y}, \quad (5.3)$$

де x_i, y - значення відповідних ознак у натуральному вираженні.

Рівняння багатofакторної лінійної регресії у стандартизованому вираженні матиме вигляд формули (5.4).

$$t_{y_{x_i}}^- = \alpha_1 t_{x_1} + \alpha_2 t_{x_2} + \dots + \alpha_m t_{x_m}, \quad (5.4)$$

де α_i - стандартизовані коефіцієнти регресії.

Для визначення α_i використовуються рівняння (5.5) або (5.6).

$$\alpha_i = a_i \frac{\sigma_{x_i}}{\sigma_y} \quad (5.5)$$

$$a_i = \alpha_i \frac{\sigma_y}{\sigma_{x_i}} \quad (5.6)$$

Таким чином, отримуємо стандартизоване рівняння регресії згідно формулі (5.7).

$$t_{\hat{y}_{x_i}} = -0,066t_{x_1} + 0,415t_{x_2} + 0,422t_{x_3} + 0,218t_{x_4} \quad (5.7)$$

Точковий прогноз результативної ознаки (\hat{y}_{n+L}) визначається шляхом підстановки рівняння регресії точкової прогнозової оцінки факторної ознаки (\hat{x}_{n+L}) та представлений у формулі (5.8).

$$\hat{y}_{n+L} = a_0 + a_1 \hat{x}_{n+L} \quad (5.8)$$

Довірчий інтервал з урахуванням двох похибок має вигляд формули (5.9).

$$[\hat{y}_{n+L} \pm t_{\alpha} S_{\varepsilon}], \quad (5.9)$$

де S_{ε} - похибка регресії або середнє квадратичне відхилення фактичних рівнів від розрахункових показників, представлених формулою (5.10).

$$S_{\varepsilon} = \sqrt{\frac{\sum (y_t - \hat{y}_x)^2}{n - m}}, \quad (5.10)$$

де m – кількість параметрів у рівнянні регресії.

Стандартна похибка наведена в результатах регресійного аналізу і складає 0,497. Тому похибка прогнозу складає $1,7 * 0,497 = 0,83$.

Підставляючи фактичні показники С (А/М) (x1), Випіт (x2), ССЗВ (x3), НСТ (x4) у рівняння регресії можна визначити точковий прогноз з довірчим відхиленням (90%) в 0,83.

5.2 Розробка системи критеріїв ранньої стратифікації гострого панкреатиту

Наступним етапом роботи стала розробка дерева прийняття рішень на основі технології машинного навчання з використанням показників клінічних, лабораторних та спеціальних досліджень, які мали найбільш сильний зв'язок із тяжкістю ГП при індивідуальному розрахунку та у комбінації.

Дерево рішень — це деревоподібна блок-схема, де кореневий вузол позначає початок функції, кожен вузол прийняття рішень містить наступну функцію для розмежування, гілки позначають правила, а листові вузли позначають результат алгоритму. Це універсальний контрольований алгоритм машинного навчання, який використовується як для задач класифікації, так і для регресії. Ця схема вважається одним із найпотужніших алгоритмів машинного навчання [213]. Сутність дерева прийняття рішень полягає у тому, щоб знайти такий рівень атрибутивної ознаки, за допомогою якого можна було б максимально ефективно розмежувати представників різних груп за спільними ознаками.

Для побудови дерева прийняття рішень, у першу чергу, потрібен набір даних. Набір даних поточного дослідження представлений Excel таблицею з перемінними, схематично представленими у таблиці 5.2. До кореневого вузла поточного дерева прийняття рішень залучені дані показників випоту у черевній

порожнині/грудній клітці (випіт), ССЗВ, гематокритного числа (НСТ), показника ЛДФ С (А/М) 62 пацієнтів з ГП різного ступеню тяжкості, що надійшли до лікарні протягом перших 24 годин від початку захворювання. Враховуючи вихідні дані, прийняті до побудови дерева прийняття рішень, критерії матимуть назву PanHELS (Pancreatitis, Hematocrit, Effusion, LDF, SIRS).

Таблиця 5.2

Схематичне зображення набору даних для дерева прийняття рішень

Ступінь тяжкості	Випіт (X[0])	ССЗВ (X[1])	Гематокрит (НСТ) (X[2])	С (А/М) (X[3])
л (легкий)	a_1	b_1	c_1	d_1
с (середній)	a_2	b_2	c_2	d_2
т (тяжкий)	a_3	b_3	c_3	d_3

Де a, b, c, d – значення показника у конкретного пацієнта (1,2,3)

Основною функцією у дереві прийняття рішень є ентропія. Ентропія – це міра ступеня випадковості або невизначеності в наборі даних. У випадку класифікацій, вона вимірює випадковість на основі розподілу міток класів у наборі даних [213].

Ентропія вираховується за формулою (5.11).

$$-(P(0) * \log P(0) + P(1) * \log P(1) + \dots + P(n) * \log P(n)), \quad (5.11)$$

де $P(0)$ – вірогідність належати до класу 0, $P(1)$ – вірогідність належати до класу 1, $P(n)$ – вірогідність належати до класу n .

Коли ентропія дорівнює 0, це означає, що підмножина «чиста», тобто у ній відсутня ентропія, або всі відповіді, що знаходяться у поточній гілці, відносяться до однієї групи. Чим вище значення ентропії, тим вищий ступінь випадковості.

Для прийняття рішень про порядок розташування атрибутів у вузлах дерева рішень використовується показник інформаційного виграшу. Інформаційний виграш для розбиття розраховується шляхом віднімання зважених ентропій кожної гілки вихідної ентропії [214]. Інформаційний виграш розраховується за формулою (5.12).

$$\text{Gain}(S, A) = H(S) - \sum_{v \in \text{Values}(A)} \frac{|S_v|}{|S|} * H(S_v), \quad (5.12)$$

де $H(S)$ – ентропія, A – атрибут, S – множина прикладів, v – можливі значення A , S_v – підмножина.

Вигляд, який матиме кореневий вузол у випадку поточного набору даних зображено на Рис. 5.2. Точки розбиття розглядаються для кожної точки набору даних. Таким чином, якщо всі точки даних є унікальними, то для n точок даних буде $n-1$ точок розбиття. Тобто залежно від обраної точки та змінної розбиття ми отримуємо високий інформаційний виграш та вибираємо поділ із цим виграшем. Після вирахування ентропії кореневого вузла та інформаційного виграшу для кожного показника, найбільш ефективним стало розгалуження вузла за ознакою наявності випоту ($X[0]$).

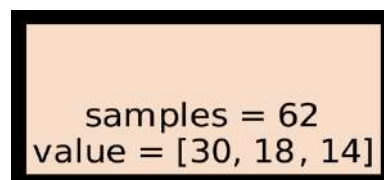


Рисунок 5.2 – Кореневий вузол дерева прийняття рішень.

Де samples – кількість спостережень у даному (кореневому) вузлі, value – підмножини за ступенем тяжкості ГП ([легкі, середні, тяжкі]).

Після розбиття за атрибутом наявності випоту $X[0]$ та точкою його розподілу (< 1) ми отримуємо одну чисту та дві нечисті підмножини в одній гілці та три нечисті підмножини в іншій. Для гілки з відповіддю «так» найбільш вигідним став розподіл за параметром ССЗВ $X[1]$ та точкою розподілу (< 2), а для

гілки з відповіддю «ні» найбільш вигідним став розподіл за параметром НСТ та точкою розподілу ($\leq 39,2$). Первинний розподіл кореневого вузла та розрахунок ентропії наступних гілок представлений на Рис. 5.3.

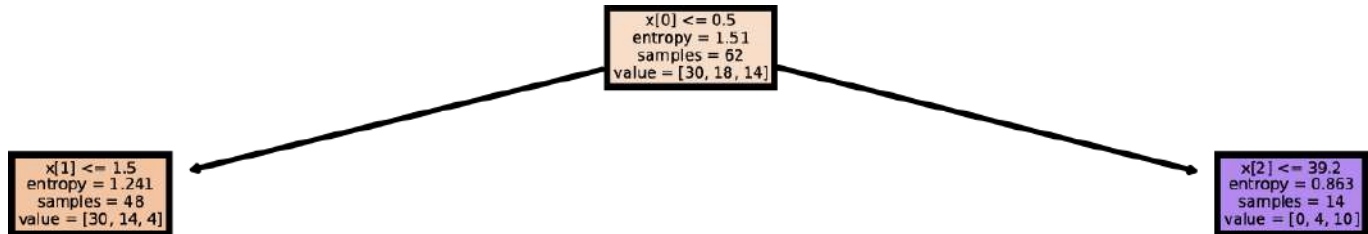


Рисунок 5.3 – Схематичне зображення розгалуження кореня дерева прийняття рішень.

Де $X[0]$ – точка розподілу згідно значення показника випоту в черевній порожнині/грудній клітці, $X[1]$ – точка розподілу згідно значення показника ССЗВ, $X[2]$ – точка розподілу згідно значення показника НСТ, entropy – показник ентропії, samples – кількість спостережень у вузлі, value – підмножини за ступенем тяжкості ГП ([легкі, середні, тяжкі]).

Далі відбувається новий розподіл останнього вузла кожної гілки з вирахуванням ентропії для всіх атрибутивних ознак з можливими точками розподілу та обрання найбільш результативного показника та точки розподілу. Таким чином дерево розростається до листових вузлів, тобто, доки не з'явиться множина з двома чистими підмножинами (Рис. 5.4).

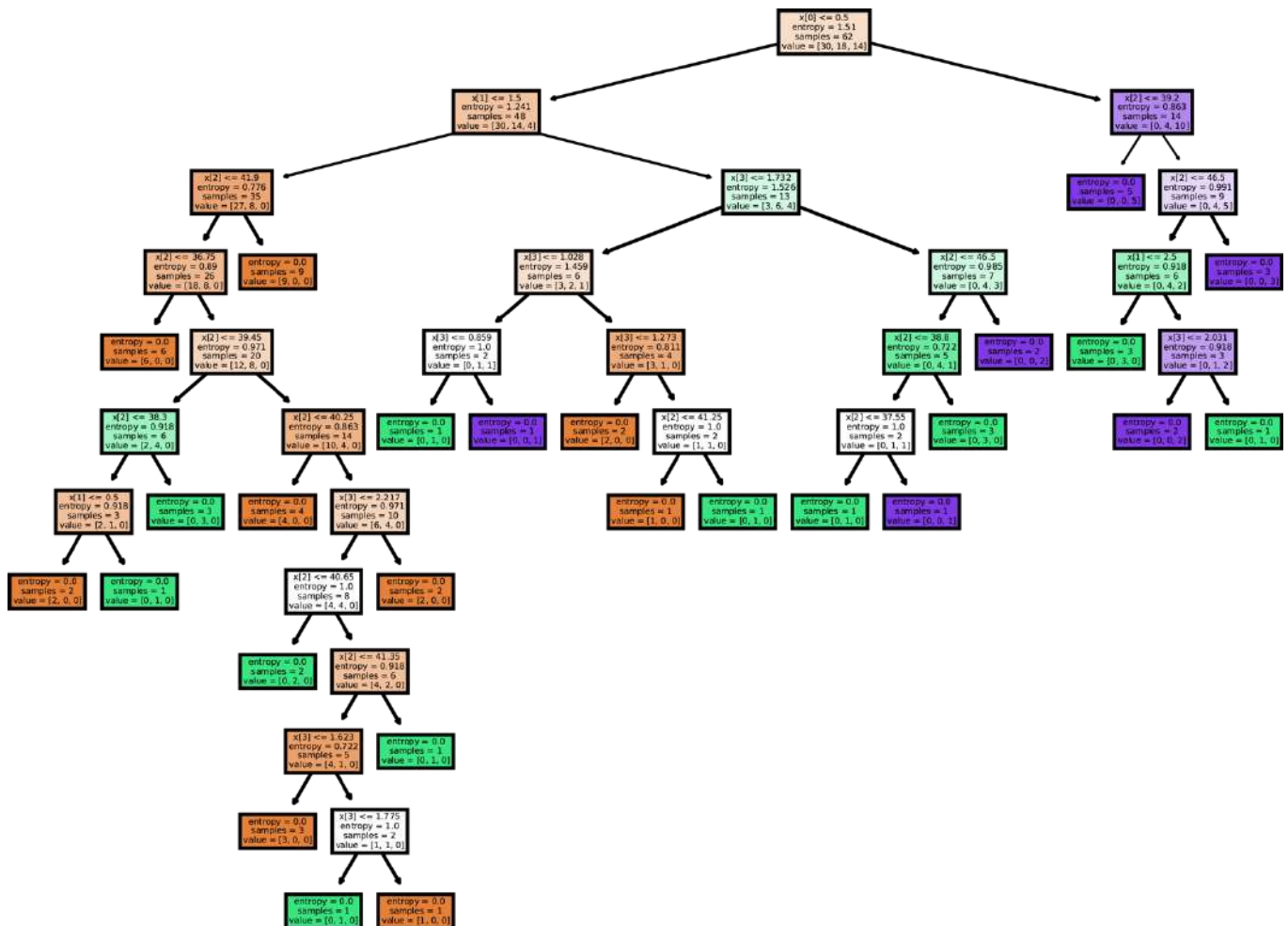


Рисунок 5.4 – Загальний вигляд дерева прийняття рішень для 62 пацієнтів з ГП.

Де $X[0]$ – точка розподілу згідно значення показника випоту в черевній порожнині/грудній клітці, $X[1]$ – точка розподілу згідно значення показника ССЗВ, $X[2]$ – точка розподілу згідно значення показника НСТ, $X[3]$ – точка розподілу згідно значення показника ЛДФ С (А/М), entropy – показник ентропії, samples – кількість спостережень у вузлі, value – підмножини за ступенем тяжкості ГП ([легкі, середні, тяжкі]).

З метою автоматизації розрахунків та адаптації способів розгалуження дерева до більших розмірів вибірок, за допомогою open source плагінів була побудована модель машинного навчання PanHELS мовою програмування Python.

Для початку, у середу мови програмування імпортуються бібліотеки (numpy, pandas, matplotlib.pyplot, seaborn) за допомогою команди import. Після цього, командою `df=pd.read_excel` імпортується Excel (у нашому випадку) таблиця

з вихідними даними груп пацієнтів. Excel таблиця може бути доповненою новими даними у будь-який момент. Далі, за допомогою команди `df` відбувається перевірка таблиці. На виході поточна таблиця мала наступний вигляд (Рис. 5.5).

```
Ввод [3]: df
# перевіряємо, чи завантажився

Out[3]:
```

Unnamed: 0	Випіт	ССЗВ	НСТ	С (А/М)	
0	л	0	2	38.3	1.448
1	л	0	1	40.6	11.317
2	л	0	1	36.4	1.619
3	л	0	0	34.0	0.714
4	л	0	1	42.5	1.486
...
57	т	1	3	37.7	1.170
58	т	0	2	49.5	5.439
59	т	1	2	18.6	1.511
60	т	1	1	33.4	3.479
61	т	0	2	37.9	3.061

62 rows x 5 columns

Рисунок 5.5 – Зображення імпортованої у мовне середовище Python таблиці показників 62 пацієнтів з ГП.

Наступним етапом необхідно розподілити змінні на осі x та y . Атрибути «Випіт», «ССЗВ», «НСТ», «С (А/М)» приймаються за x , атрибути тяжкості ГП (л, с, т) приймаються за y . Ми розуміємо, що через низьку розповсюдженість апаратури для ЛДФ у світі та високий потенціал моделі машинного навчання, актуальною є розробка спрощеної системи, у яку не буде входити параметр ЛДФ С (А/М). Для цього, при розподілі змінних по осі x та y ми не враховуємо показник ЛДФ у спрощеній моделі. У зв'язку з тим, що зі спрощеної моделі машинного навчання був вилючений показник ЛДФ, назва цієї системи була змінена на PanHES (Pancreatitis, NST, Effusion, SIRS).

На етапі побудови дерева рішень був використаний open source модуль «Scikit-learn». Scikit-learn надає широку різноманітність алгоритмів машинного навчання, як керованих, так і неконтрольованих, використовуючи узгоджений, орієнтований на завдання інтерфейс, що дозволяє легко порівнювати методи для певної програми. Оскільки він ґрунтується на науковій екосистемі Python, його можна легко інтегрувати в додатки за межами традиційного аналізу статистичних даних. Важливо, що алгоритми, реалізовані на мові високого рівня, можна використовувати як будівельні блоки для підходів, специфічних для конкретного випадку використання [215]. За допомогою даного модуля відбувається обрання найбільш ефективного показника та точки розподілу його значення, розподіл підмножин кожного вузла дерева та вирахування ентропії починаючи від кореневого та закінчуючи листовими вузлами. Для побудови моделі дерева класифікації та регресії після імпорту бібліотеки Scikit-learn вводиться команда, яка враховує ентропію вузлів «`model=tree.DecisionTreeClassifier(criterion="entropy")`». Після перевірки таблиці відбувається власне побудова дерева прийняття рішень.

Для візуалізації моделі необхідно ввести команду «`tree.plot_tree(model)`». За її допомогою ми отримуємо схематичне зображення дерева. Для візуалізації всіх вузлів дерева побудови рішень використано бібліотеку «`matplotlib.pyplot`». Зображення дерева класифікації та регресії, отримане після виконання вищеперерахованих дій, представлено на Рис. 5.4.

Для визначення тяжкості перебігу ГП у конкретного пацієнта використовується команда «`model.predict([[X[0],X[1],X[2],X[3]]])`», де $X[0]$ – значення показника випоту в черевній порожнині/грудній клітці (0 – нема, 1 – є), $X[1]$ – значення показника ССЗВ (кількість патологічно змінених параметрів ССЗВ, від 0 до 4), $X[2]$ – значення показника НСТ, $X[3]$ – значення показника ЛДФ С (А/М). Після активації функції прогнозування модель дає відповідь (л – легкий ГП, с – середньотяжкий ГП, т – тяжкий ГП).

Таким чином, при підставленні даних у момент госпіталізації пацієнта з ГП Д., який поступив до лікарні протягом 24 годин від початку захворювання (випіт – 0, ССЗВ – 3, НСТ – 40, С (А/М) – 1,781), функція прогнозування з відповіддю моделі PanHELS матиме вигляд, представлений на Рис. 5.6.

```
Ввод [28]: model.predict([[0,3,40,1.781]])  
Out[28]: array(['c'], dtype=object)
```

Рисунок 5.6 – Вигляд функції для визначення тяжкості захворювання ГП моделі PanHELS на прикладі пацієнта Д.

Критерії моделі PanHELS визначили середню тяжкість ГП у пацієнта Д. на основі показників, отриманих у день госпіталізації.

До кореневого вузла спрощеної моделі визначення тяжкості ГП PanHES увійшло 82 пацієнта, яким були проведені обстеження протягом 48 годин від початку захворювання. При розподілі змінних на осі x та y у даному випадку атрибути «Випіт», «ССЗВ» та «НСТ» приймаються за x , у той час як атрибути тяжкості ГП (л, с, т) приймаються за y . Візуалізація побудованого дерева регресії та класифікації згідно критеріїв PanHES для групи з 82 пацієнтів представлена на Рис 5.7.

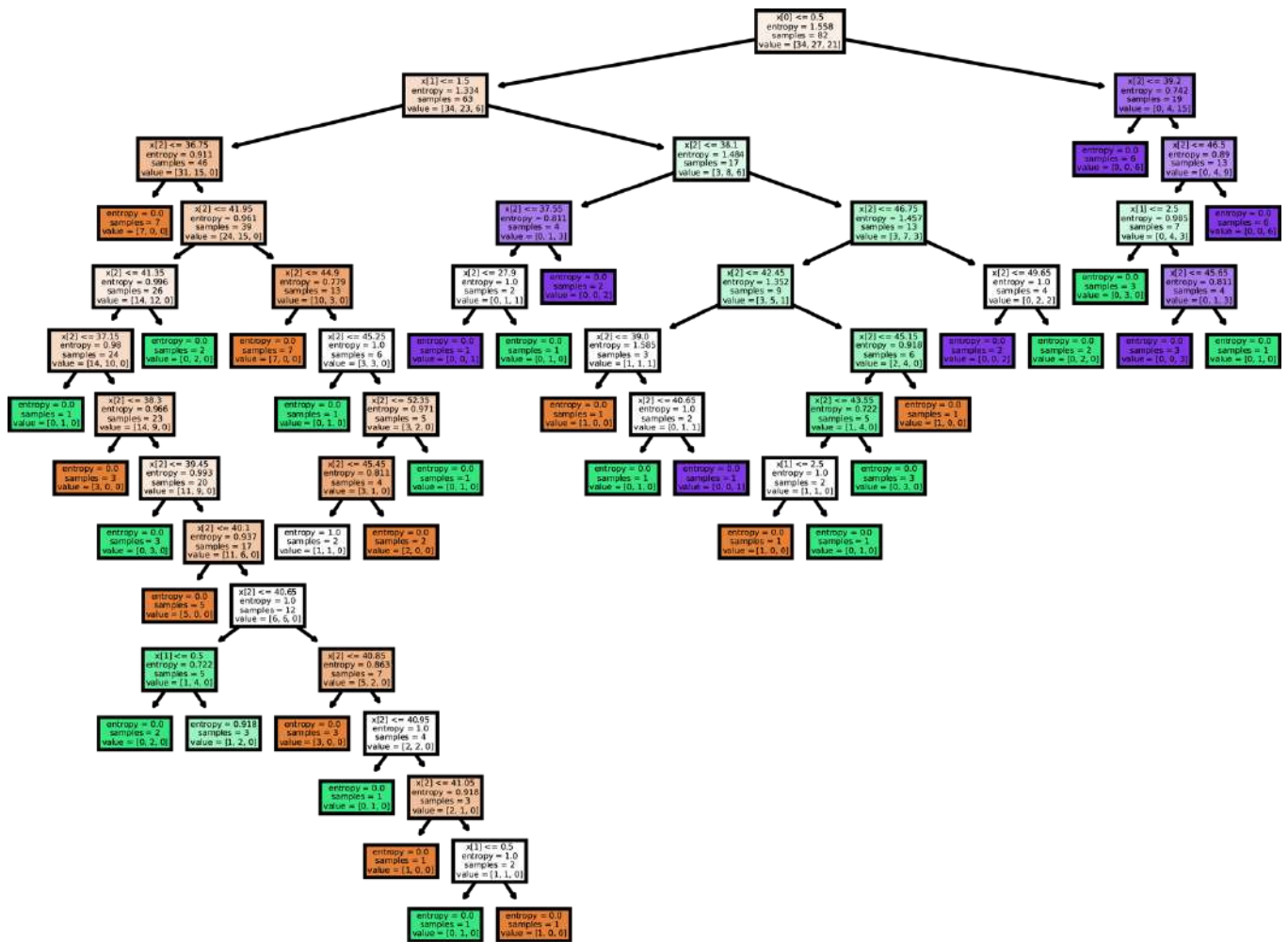


Рисунок 5.7 – Загальний вигляд дерева прийняття рішень для 82 пацієнтів з ГП згідно критеріїв PanHES.

Де $X[0]$ – точка розподілу згідно значення показника випоту в черевній порожнині/грудній клітці, $X[1]$ – точка розподілу згідно значення показника ССЗВ, $X[2]$ – точка розподілу згідно значення показника НСТ, entropy – показник ентропії, samples – кількість спостережень у вузлі, value – підмножини за ступенем тяжкості ГП ([легкі, середні, тяжкі]).

Подібно до моделі PanHELs, для визначення тяжкості перебігу ГП на ранніх термінах також використовується команда «model.predict([[X[0],X[1],X[2]]])», де $X[0]$ – значення показника випоту в черевній порожнині/грудній клітці (0 – нема, 1 – є), $X[1]$ – значення показника ССЗВ (кількість патологічно змінених параметрів ССЗВ, від 0 до 4), $X[2]$ –

значення показника НСТ. Після активації функції прогнозування модель дає відповідь (л – легкий ГП, с – середньотяжкий ГП, т – тяжкий ГП).

При підставленні даних у момент госпіталізації пацієнта з ГП С. (випіт – 1, ССЗВ – 3, НСТ – 50), функція визначення тяжкості з відповіддю моделі PanHES матиме вигляд, представлений на Рис. 5.8.

```
Ввод [49]: model.predict([[1,3,50]])
Out[49]: array(['т'], dtype=object)
```

Рисунок 5.8 – Вигляд функції для визначення тяжкості ГП моделі PanHES на прикладі пацієнта С.

Критерії моделі PanHES визначили ГТП у пацієнта С. на основі показників, отриманих у день госпіталізації.

5.3 Порівняльна характеристика розробленої та актуальних сучасних систем оцінки тяжкості гострого панкреатиту

Для порівняння можливостей визначення тяжкості ГП критеріїв PanHELС та PanHES з наявними найбільш розповсюдженими критеріями (BISAP, HAPS, Panc3) був використаний аналіз робочої характеристики приймача (ROC-крива). ROC-крива — це графік істинної позитивної частоти (чутливості) у функції хибно позитивної частоти (специфічність) для різних граничних точок параметра. Кожна точка на ROC-кривій представляє пару чутливість/специфічність, що відповідає певному порогу прийняття рішення. Площа під кривою ROC (AUC) є показником того, наскільки добре параметр може розрізнити дві діагностичні групи (хворі/здорові). ROC-крива є основним інструментом оцінки діагностичних тестів [216].

Основними змінними ROC-кривої є чутливість, специфічність, коефіцієнт позитивної ймовірності, коефіцієнт негативної ймовірності, позитивне прогностичне значення та негативне прогностичне значення.

Чутливість – це ймовірність того, що результат тесту буде позитивним, якщо захворювання присутнє (рівень істинних позитивних результатів, виражений у відсотках). Розраховується за формулою (5.13).

$$\text{Чутливість} = \frac{a}{a + b}, \quad (5.13)$$

де a – істинно позитивний результат, b – хибно негативний результат.

Специфічність – це ймовірність того, що результат тесту буде негативним, якщо хвороба відсутня (істинний рівень негативних результатів, виражений у відсотках). Розраховується за формулою (5.14).

$$\text{Специфічність} = \frac{d}{c + d}, \quad (5.14)$$

де c – хибно позитивний результат, d – істинно негативний результат.

Коефіцієнт позитивної ймовірності (+LR) – це співвідношення ймовірності позитивного результату тесту за наявності захворювання та ймовірності позитивного результату тесту за відсутності захворювання. Розраховується за формулою (5.15).

$$+LR = \frac{\text{Чутливість}}{1 - \text{Специфічність}} \quad (5.15)$$

Коефіцієнт негативної ймовірності (-LR) – це співвідношення ймовірності негативного результату тесту за наявності захворювання та ймовірності негативного результату тесту за відсутності захворювання. Розраховується згідно формули (5.16).

$$-LR = \frac{1 - \text{Чутливість}}{\text{Специфічність}} \quad (5.16)$$

Позитивне прогностичне значення (PPV) – це ймовірність наявності захворювання при позитивному результаті тесту. Розраховується за формулою (5.17).

$$PPV = \frac{a}{a + c}, \quad (5.17)$$

де a – істинно позитивний результат, c – хибно позитивний результат.

Негативне прогностичне значення (NPV) – це ймовірність відсутності захворювання при негативному результаті тесту. Розраховується за формулою (5.18).

$$NPV = \frac{d}{b + d}, \quad (5.18)$$

де b – хибно негативний результат, d – істинно негативний результат.

На графіку з ROC-кривою вісь абсцис представлена показником чутливості (0-100%), а вісь ординат – показником специфічності (0-100%). Чим ближче ROC-крива до верхнього лівого кута, тим вища загальна точність тесту.

Для порівняння стратифікаційних можливостей критеріїв було взято показники 31 пацієнта у день надходження до лікарні, які не були раніше включені у моделі шкали визначення тяжкості ГП PanHELS та PanHES. Показником класифікації обрано критерії Атланти перегляду 2012 року [9]. Тобто порівняння проводилось не раніше, ніж через 48 годин після госпіталізації. Оскільки при ROC-аналізі розрахунки проводяться тільки для однієї результативної ознаки відносно інших, всі змінні були вираховані окремо для легкого, середньотяжкого та тяжкого ГП за критеріями Атланти перегляду 2012 року [9]. Оскільки системи критеріїв PanHELS та PanHES не оцінюють тяжкість ГП за набраною кількістю балів, а вивідним результатом оцінки стану системами є якісний показник (легкий, середньотяжкий, тяжкий), для проведення

порівняльного аналізу з іншими критеріями, цим показникам було призначено кількісну ознаку (легкий – 1, середньотяжкий – 2, тяжкий – 3).

5.3.1 Порівняння ефективності критеріїв при діагностиці гострого тяжкого панкреатиту

AUC всіх систем були статистично значущими ($P < 0.05$). Для критеріїв BISAP, HAPS, Panc3, PanHELS та PanHES вона складала 0,9; 0,952; 0,836; 1,0 та 1,0 відповідно. Порівняльна характеристика AUC, чутливості, специфічності, з 95% довірчим інтервалом (ДІ), PPV, NPV, +LR, -LR для вищезазначених критеріїв представлена у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Порівняння стратифікаційних можливостей 5 систем оцінки стану пацієнта з ГТП

Шкала	AUC	95% ДІ	Критерій	Чутливість	95% ДІ	Специфічність	95% ДІ	PPV	NPV	+LR	-LR
BISAP	0,9	0,738 - 0,978	>1	90,0	55,5-99,7	85,71	63,7-97,0	75,0	94,7	6,3	0,12
HAPS	0,952	0,810 - 0,997	>0	100,0	69,2-100,0	76,19	52,8 - 91,8	66,7	100,0	4,2	0,0
Panc3	0,836	0,659 - 0,944	>1	60,0	26,2 - 87,8	85,71	63,7 - 97,0	66,7	81,8	4,2	0,47
PanHELS	1,0	0,888 - 1,000	>2	100,0	69,2 - 100,0	100,0	83,9 - 100,0	100,0	100,0	-*	0,0
PanHES	1,0	0,888 - 1,000	>2	100,0	69,2 - 100,0	100,0	83,9 - 100,0	100,0	100,0	-*	0,0

* Оскільки специфічність критерія дорівнює «1», при розрахунку +LR у знаменнику буде «0», тому цей показник не розраховується.

При попарному порівнянні ROC-кривих критеріїв виявлено, що статистично значуща відмінність показника AUC існує між системами HAPS та Panc3, PanHELS та Panc3, PanHES та Panc3 ($P < 0,05$) (Таблиця 5.4), при цьому, показник PanHELS та PanHES мали найбільшу площу AUC у порівнянні здатності виділення ГТП з іншими критеріями (Рис. 5.9).

Таблиця 5.4

Попарне порівняння ROC-кривих досліджуваних критеріїв у пацієнтів з ГТП

Показник	BISAP ~ HAPS	BISAP ~ Panc3	BISAP ~ PanHELS	BISAP ~ PanHES	HAPS ~ Panc3
Різниця між площами	0,0524	0,0643	0,100	0,100	0,117
Станд. похибка	0,0581	0,0732	0,0544	0,0544	0,0592
95% ДІ	-0,0615- 0,166	-0,0791- 0,208	-0,00660- 0,207	-0,00660- 0,207	0,000596- 0,233
z оцінка	0,902	0,879	1,839	1,839	1,970
Рівень значущості	P = 0,3672	P = 0,3797	P = 0,0660	P = 0,0660	P = 0,0488
Показник	HAPS ~ PanHELS	HAPS ~ PanHES	Panc3 ~ PanHELS	Panc3 ~ PanHES	PanHELS ~ PanHES
Різниця між площами	0,0476	0,0476	0,164	0,164	0,000
Станд. похибка	0,0272	0,0272	0,0671	0,0671	0,000
95% ДІ	-0,00573- 0,101	-0,00573- 0,101	0,0327- 0,296	0,0327- 0,296	0,000-0,000
z оцінка	1,750	1,750	2,447	2,447	P = 1,0000
Рівень значущості	P = 0,0802	P = 0,0802	P = 0,0144	P = 0,0144	0,000

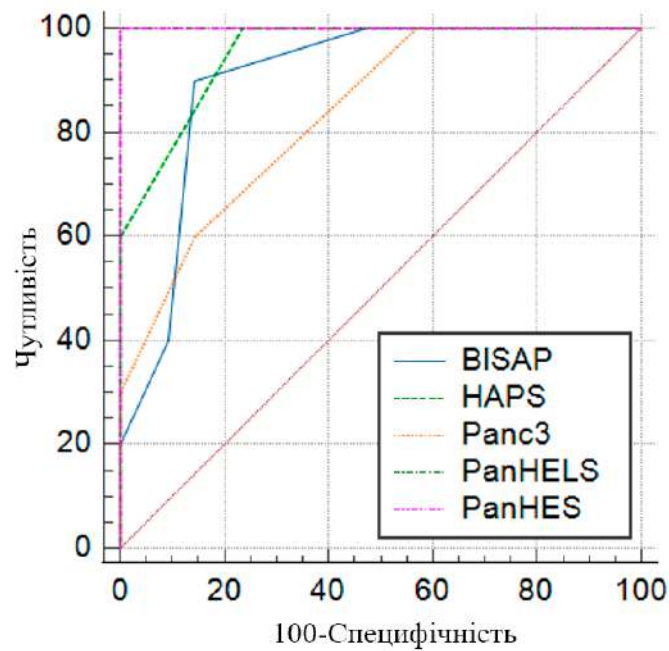


Рисунок 5.9 – Порівняння ROC-кривих та AUC кожної системи критеріїв на предмет тяжкого перебігу ГП.

5.3.2 Порівняння ефективності критеріїв при визначенні гострого панкреатиту середнього ступеня тяжкості

AUC жодної з систем не були статистично значущими ($P > 0.05$). Для критеріїв BISAP, HAPS, Panc3, PanHELS та PanHES вона складала 0,663; 0,622; 0,584; 0,514 та 0,535 відповідно. Порівняльна характеристика AUC, чутливості, специфічності, з 95% ДІ, PPV, NPV, +LR, -LR для вищезазначених критеріїв представлена у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Порівняння стратифікаційних можливостей 5 систем оцінки стану пацієнта з середньотяжким ГП

Шкала	AUC	95% ДІ	Кри-терій	Чут-ливіс-ть	95% ДІ	Специ-фіч-ність	95% ДІ	PPV	NPV	+LR	-LR
BISAP	0,663	0,472 - 0,822	≤ 1	87,5	47,3- 99,7	47,83	26,8- 69,4	36,8	91,7	1,68	0,26

HAPS	0,622	0,431 - 0,789	≤ 1	100,0	63,1- 100,0	26,09	10,2- 48,4	32,0	100,0	1,35	0,00
Panc3	0,584	0,394 - 0,758	≤ 0	50,0	15,7- 84,3	78,26	56,3- 92,5	44,4	81,8	2,30	0,64
PanHE LS	0,514	0,328 - 0,696	≤ 2	100,0	63,1- 100,0	43,48	23,2- 65,5	38,1	100,0	1,77	0,0
PanHE S	0,535	0,348 - 0,715	≤ 2	100,0	63,1- 100,0	43,48	23,2- 65,5	38,1	100,0	1,77	0,0

При попарному порівнянні ROC-кривих критеріїв виявлено, що статистично значуща відмінність показника AUC відсутня між всіма системами ($P > 0,05$) (Таблиця 5.6).

Таблиця 5.6

Попарне порівняння ROC-кривих досліджуваних критеріїв у пацієнтів з середньотяжким ГП.

Показник	BISAP ~ HAPS	BISAP ~ Panc3	BISAP ~ PanHELS	BISAP ~ PanHES	HAPS ~ Panc3
Різниця між площами	0,0408	0,0788	0,149	0,128	0,0380
Станд. похибка	0,128	0,0843	0,115	0,117	0,123
95% ДІ	-0,209- 0,291	-0,0863- 0,244	-0,0756- 0,375	-0,101- 0,356	-0,204- 0,280
z оцінка	0,320	0,935	1,301	1,096	0,308
Рівень значущості	P = 0,7493	P = 0,3496	P = 0,1931	P = 0,2732	P = 0,7580
Показник	HAPS ~ PanHELS	HAPS ~ PanHES	Panc3 ~ PanHELS	Panc3 ~ PanHES	PanHELS ~ PanHES
Різниця між площами	0,109	0,0870	0,0707	0,0489	0,0217
Станд. похибка	0,107	0,108	0,158	0,158	0,0217
95% ДІ	-0,101- 0,319	-0,125- 0,299	-0,238- 0,380	-0,262- 0,360	-0,0209- 0,0643
z оцінка	1,015	0,805	0,448	0,309	1,000

Рівень значущості	P = 0,3103	P = 0,4208	P = 0,6541	P = 0,7576	P = 0,3173
-------------------	------------	------------	------------	------------	------------

Графічне зображення ROC-кривих порівняних критеріїв представлено на Рис. 5.10.

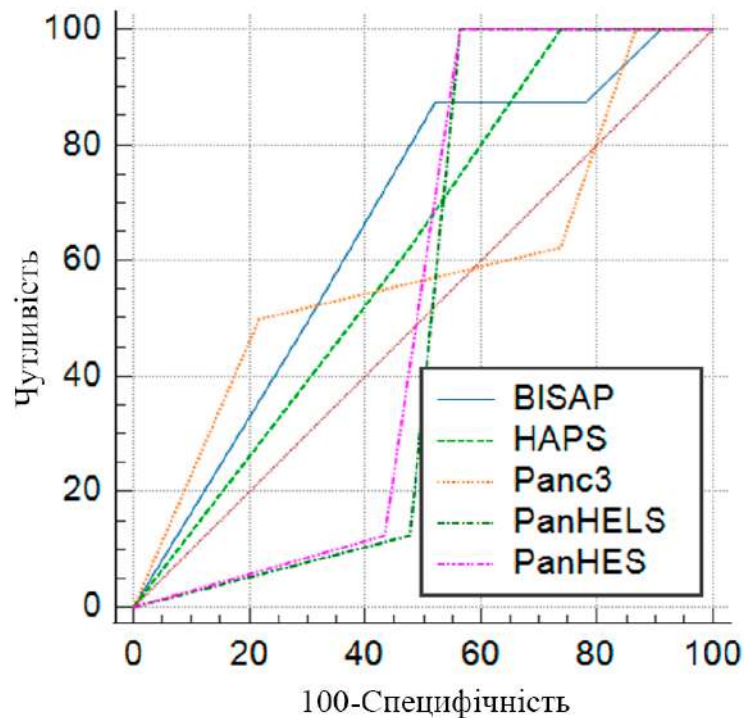


Рисунок 5.10 – Порівняння ROC-кривих та AUC кожної системи критеріїв на предмет середньотяжкого перебігу ГП.

5.3.3 Порівняння ефективності критеріїв при визначенні легкого гострого панкреатиту

AUC всіх систем були статистично значущими ($P < 0.05$). Для критеріїв BISAP, HAPS, Panc3, PanHELS та PanHES вона складала 0,731; 0,81; 0,735; 0,938 та 0,921 відповідно. Порівняльна характеристика AUC, чутливості, специфічності, з 95% довірчим інтервалом (ДІ), PPV, NPV, +LR, -LR для вищезазначених критеріїв представлена у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

**Порівняння стратифікаційних можливостей 5 систем оцінки стану
пацієнта з легким ГП**

Шкала	AUC	95% ДІ	Кри-терій	Чут-ливіс-ть	95% ДІ	Специ-фіч-ність	95% ДІ	PPV	NPV	+LR	-LR
BISAP	0,731	0,542 - 0,873	≤1	84,62	54,6- 98,1	55,56	30,8- 78,5	57,9	83,3	1,9	0,28
HAPS	0,81	0,629 - 0,928	≤0	84,62	54,6- 98,1	72,22	46,5- 90,3	68,7	86,7	3,05	0,21
Panc3	0,735	0,546 - 0,876	≤1	100,0	75,3- 100,0	50,0	26,0- 74,0	59,1	100,0	2,0	0,0
PanHE LS	0,938	0,789 - 0,993	≤1	84,62	54,6- 98,1	94,44	72,7- 99,9	91,7	89,5	15,23	0,16
PanHE S	0,921	0,766 - 0,987	≤1	76,92	46,2- 95,0	94,44	72,7- 99,9	90,9	85,0	13,85	0,24

При попарному порівнянні ROC-кривих критеріїв виявлено, що статистично значуща відмінність показника AUC існує між системами BISAP та PanHELS, BISAP та PanHES, Panc3 та PanHELS, Panc3 та PanHES ($P < 0,05$) (Таблиця 5.8).

Таблиця 5.8

**Попарне порівняння ROC-кривих досліджуваних критеріїв у пацієнтів
з легким ГП**

Показник	BISAP ~ HAPS	BISAP ~ Panc3	BISAP ~ PanHELS	BISAP ~ PanHES	HAPS ~ Panc3
Різниця між площами	0,0791	0,00427	0,207	0,190	0,0748
Станд. похибка	0,0966	0,0683	0,0820	0,0843	0,0760
95% ДІ	-0,110- 0,268	-0,130- 0,138	0,0466- 0,368	0,0250- 0,355	-0,0741- 0,224
z оцінка	0,818	0,0626	2,529	2,256	0,985

Рівень значущості	P = 0,4133	P = 0,9501	P = 0,0114	P = 0,0241	P = 0,3248
Показник	HAPS ~ PanHELS	HAPS ~ PanHES	Panc3 ~ PanHELS	Panc3 ~ PanHES	PanHELS ~ PanHES
Різниця між площами	0,128	0,111	0,203	0,186	0,0171
Станд. похибка	0,0778	0,0785	0,0912	0,0936	0,0177
95% ДІ	-0,0242- 0,281	-0,0428- 0,265	0,0243- 0,382	0,00236- 0,369	-0,0176- 0,0518
z оцінка	1,649	1,415	2,226	1,985	0,965
Рівень значущості	P = 0,0992	P = 0,1570	P = 0,0260	P = 0,0471	P = 0,3345

При цьому, показник PanHELS та PanHES мали найбільшу площу AUC у порівнянні здатності верифікації легкого ГП з іншими критеріями (Рис. 5.11).

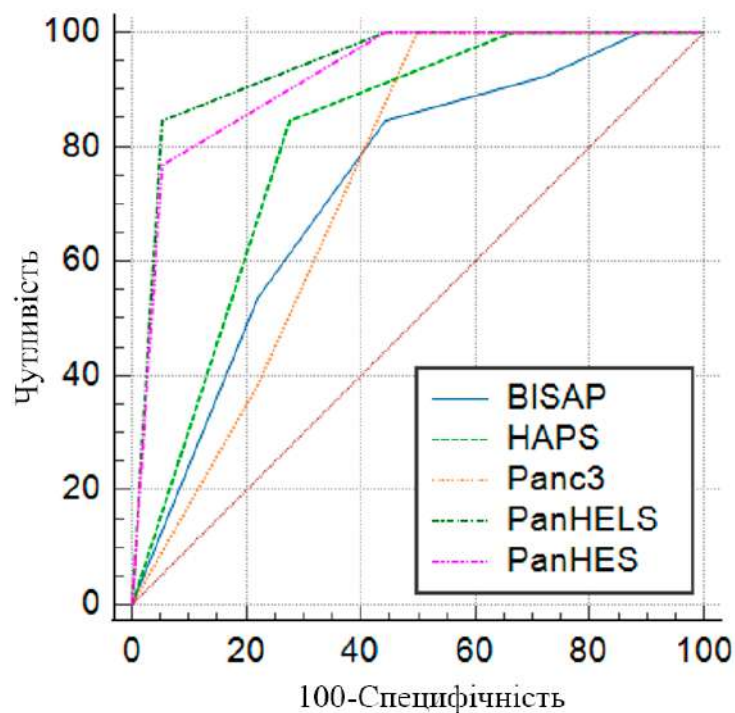


Рисунок 5.11 – Порівняння ROC-кривих та AUC кожної системи критеріїв на предмет легкого перебігу ГП.

Розроблена і науково обґрунтована модель визначення тяжкості ГП – це інтегральна сукупність об'єктивних клінічних критеріїв, методів інструментальної та лабораторної діагностики, які у комплексному поєднанні забезпечують високу

діагностичну спроможність щодо визначення його ступеню тяжкості в першу добу захворювання. Такий високоефективний діагностичний інструмент, що робить можливим сепарувати на ранніх стадіях захворювання групу ГП, дозволяє з нових позицій оцінити лікувальну парадигму останнього. Саме із цієї позиції, найбільш перспективним напрямком подальшого дослідження визначається удосконалення і оптимізація методів консервативного та оперативного лікування тяжких форм ГП у відповідності до сучасних стандартів та протоколів.

Матеріали даного розділу відображені в наступних публікаціях:

1. Н. Кербаж, С. Панасенко. Порівняльна характеристика сучасних систем оцінки тяжкості та прогнозування перебігу гострого панкреатиту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;4(76)48–53. DOI: 10.31718/2077–1096.21.4.48

РОЗДІЛ 6

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ КОНСЕРВАТИВНОГО ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТЯЖКИХ ФОРМ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

6.1 Техніка виконання способу «активної» оментобурсостоми у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом

Тотальна зміна парадигми лікування тяжких форм ГП у першу фазу захворювання сучасної панкреатології у бік виключно консервативної тактики не призвела до значущого зменшення морбідності та летальності від ГТП. У той же час наявні хірургічні способи лікування інфекційних ускладнень ГТП у другу фазу захворювання мають суттєві недоліки щодо контролю розповсюдження гнійного процесу заочеревинним клітковинним простором. Мета хірургічних втручань у хворих на ГТП полягає у видаленні некротичних вогнищ ПЗ та з парапанкреатичної клітковини, без резекції життєздатної тканини залози. Тому втручання зводяться до лапаротомії, евакуації ексудату, абдомінізації ПЗ і дренивання сальникової сумки, в тому числі і шляхом накладання оментобурсостоми. Таким чином, оперативні втручання при ГТП направлені на корекцію ускладнень захворювання, а не на їх попередження.

Відомі три основні методи дренируючих операцій при ГТП, що забезпечують різні умови для дренивання заочеревинного простору і черевної порожнини в залежності від масштабу і характеру ураження ПЗ, заочеревинної клітковини і органів черевної порожнини: «закриті», «відкриті», «напіввідкриті».

Методика «закритого» дренивання полягає у встановленні дренажів у черевну порожнину та/або заочеревинний простір без інвазії у сальникову сумку. «Напіввідкритий» метод дренивання при ГТП передбачає установку трубчастих багатопросвітних дренажних конструкцій в комбінації з дренажем Пенроуза. При цьому лапаротомну рану зашивають до тампонів, а комбіновану систему дренажів виводять через широку контрапертуру в поперекової-бокових відділах живота

(люмботомію). «Відкритий» метод дренуючих операцій при ГТП передбачає виконання програмованих ревізій і санацій заочеревинного простору. Цей метод включає: панкреатооментобурсостомію з люмботомією або панкреатооментобурсостомію з лапаротомією.

Поява на медичному ринку апаратів для лікування ран під негативним тиском (negative pressure wound therapy - NPWT) дає можливість змінити спрямованість оперативного лікування не на корекцію гнійних ускладнень, а на їх попередження, що дозволяє розширити показання до оперативного лікування ГТП шляхом використання «відкритих» методик. Це дає змогу усунути більшість недоліків «класичних» відкритих операцій, таких як неповне обмеження запального процесу, неможливість контролю появи гнійних ускладнень з боку парапанкреатичної клітковини та черевної порожнини, відсутність активного компонента для евакуації ексудату з сальникової сумки. Використання NPWT-апаратів також дає змогу зменшити кількість і частоту перев'язок, а активізація хворих і перехід на ентеральне харчування відбуваються у найкоротші строки після операції.

Стримане відношення хірургів щодо оперативної елімінації "ухилених" ферментів ПЗ із вільної черевної порожнини та парапанкреатичної клітковини на фоні появи у загальному доступі широкого вибору апаратів NPWT можливо пояснити лише тим фактом, що при середньотяжких формах ГП «елімінацію» (інактивацію) ферментів (токсинів) можливо проводити неоперативним (інтенсивна терапія) або напівоперативним шляхами (інтервенційна соноскопія, ендоскопічне трансмуральне дронування), адже для цієї форми ГП не характерно тривання процесів некробіозу і некрозу ПЗ та парапанкреатичної клітковини, що обумовлено нетривалим «ухиленням» ферментів ПЗ за межі протокової системи та дигестивного каналу. Власне цей факт і відокремлює ГП середнього ступеня тяжкості протягом перших 48 годин захворювання від ГТП.

В той же час не логічним виглядає "активне очікування" на фоні прогресування процесів некробіозу і некрозу у ПЗ та парапанкреатичній

клітковині при ГТП внаслідок триваючого "ухилення" ферментів ПЗ. Поява дієвого механізму верифікації тяжкої форми ГП на ранніх стадіях захворювання створило передумови для активного впливу на вищезгадані патогенетичні ланцюги вадного кола ГТП і, відповідно, можливість його клінічного розриву шляхом активної елімінації ферментів із вільної черевної порожнини, паренхіми ПЗ та парапанкреатичної клітковини. З цією метою нами був розроблений спосіб оперативного лікування ГТП шляхом формування «активної» оментобурсостоми.

Спосіб виконується наступним чином. Під внутрішньовенним наркозом та штучною вентиляцією легень виконується лівобічний косо-поперечний шкірний розріз від середини лівої ребрової дуги до серединної лінії. По лінії розрізу пересікається прямий м'яз живота, інші пласкі м'язи розшаровуються тупим способом за ходом волокон (Рис. 6.1).



Рисунок 6.1 – Доступ до сальникової сумки при ГТП. На фото розсічені шкіра, підшкірна жирова клітковина, прямий м'яз живота пересічений, інші м'язи розведені, очеревина розсічена.

При необхідності виконання операцій на біліарній системі, розріз продовжується вправо до середини правої ребрової дуги (Рис. 6.2).



Рисунок 6.2 – Продовжений доступ до середини правої ребрової дуги.

З такого доступу зручно маніпулювати у панкреатодуоденальній ділянці, стає можливим широко мобілізувати ПЗ і заочеревинний простір та, за необхідності, адекватно виконати операції на жовчовивідних шляхах. Після розкриття черевної порожнини максимально видаляється перитонеальний ексудат, який відправляється на визначення активності ферментів, бактеріологічне та цитологічне дослідження. При біліарній етіології ГТП, за наявності технічної можливості, виконується холецистектомія з ревізією холедоха. При ГТП небіліарного генезу декомпресія жовчних шляхів не виконується.

Доступ до порожнини сальникової сумки виконується через шлунково-ободову зв'язку. Проводиться ревізія підшлункової залози та структур, що її оточують (Рис. 6.3). При наявності секвестрованих некрозів підшлункової залози, вони видаляються, при цьому, якщо секвестр фіксований, з метою попередження кровотечі або травматизації панкреатичних протоків, його не видаляють.

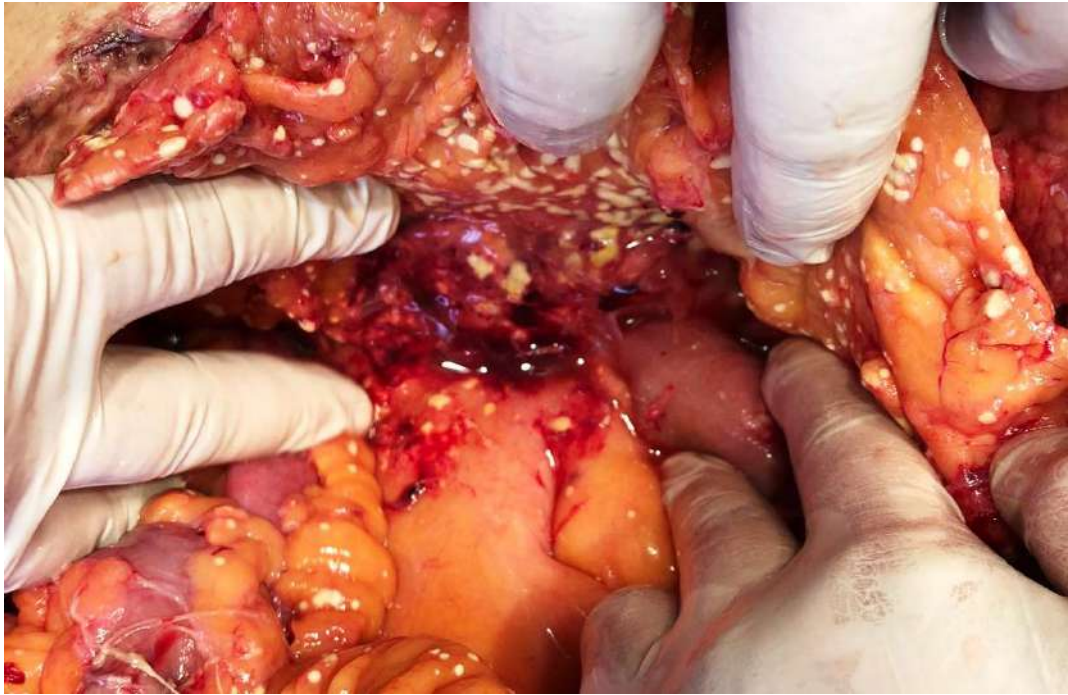


Рисунок 6.3 – Ревізія ПЗ після осушення сальникової сумки. Перша доба захворювання. Вигляд сальникової сумки перед формуванням АОБС. Відмічається набряк з гіперемією тканини ПЗ та ділянок ПН. Навколо ПЗ визначаються множинні ділянки стеатонекрозу.

Якщо при ревізії виявляються обмежені рідинні скупчення, то вони розкриваються, сануються та дренуються у порожнину сальникової сумки. При виявленні кістоподібних утворень виконується марсупіалізація останніх. Після санації та дебрідменту сальникової сумки, проводиться її марсупіалізація та «абдомінізація».

Поліуретанові фільтри від системи NPWT укладаються у перфорований поліетиленовий мішок (Рис. 6.4). Розмір фільтру моделюється таким чином, щоб він заповнив порожнину сальникової сумки та виступав в рівень шкірного розрізу.



Рисунок 6.4 – Зовнішній вигляд поліуретанового фільтру від NPWT системи, укладеного у перфорований поліуретановий мішок.

Після заведення фільтру та укладання його у бурсостомічну порожнину, перший фіксується до країв рани окремими вузловими швами разом з поліетиленовим мішком (Рис. 6.5).



Рисунок 6.5 – Блок «фільтр-мішок», укладений у порожнину сальникової сумки.

При наявності асцит-перитоніту, укладання захисних «крилець» контейнера фільтруючого блоку відбувається таким чином, щоб вони попереджали фіксацію внутрішніх органів до черевної стінки та для ефективної санації останньої (Рис. 6.6).



Рисунок 6.6 – Процес укладання та розправлення «крилець» фільтруючого блоку під очеревину за допомогою корнцанга.

При наступних операціях, після досягнення стійкого ефекту «сухого живота», фільтруючий блок встановлюється так, щоб ділянка роботи NPWT системи обмежувалась тільки чепцевою сумкою: контейнер фільтруючого блоку підшивається до країв шкірної рани.

Шкіра навколо операційного поля обробляється антисептиком, знежирюється, та на неї укладається плівка, що герметизує оментобурсостому та ізолює її від навколишнього середовища, що дає змогу налагодити негативний тиск тільки в цій ділянці. У плівці робиться отвір для фіксації дренажної трубки та її безпосереднього контакту з поліуретаном (Рис. 6.7). Фіксована до захисної плівки дренажна трубка під'єднується до апарату.

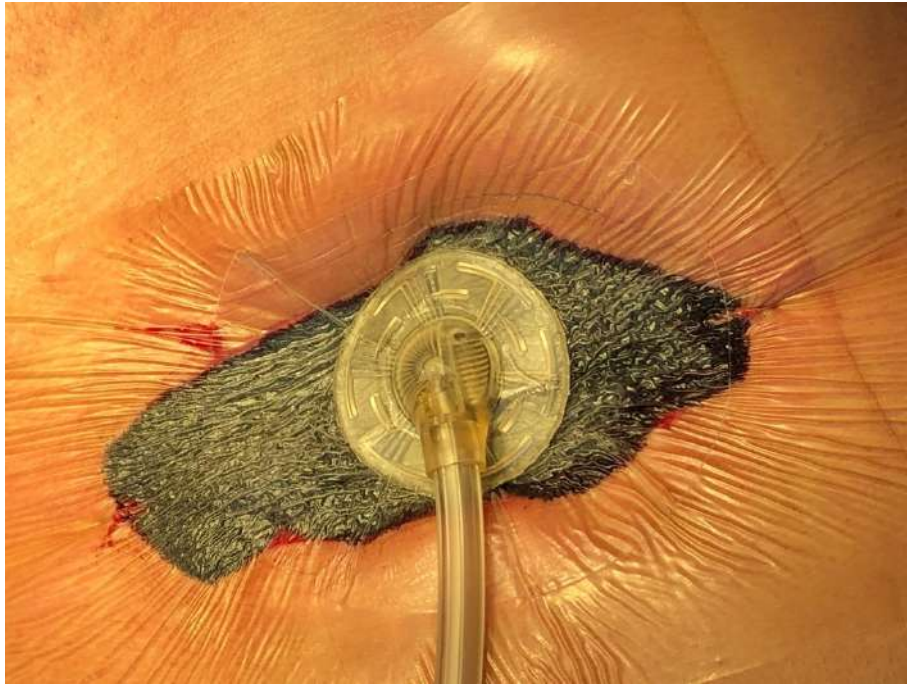
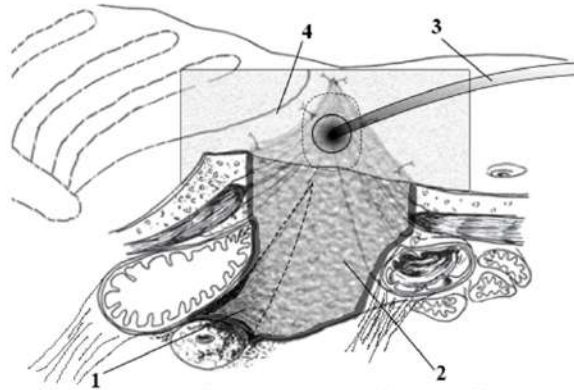


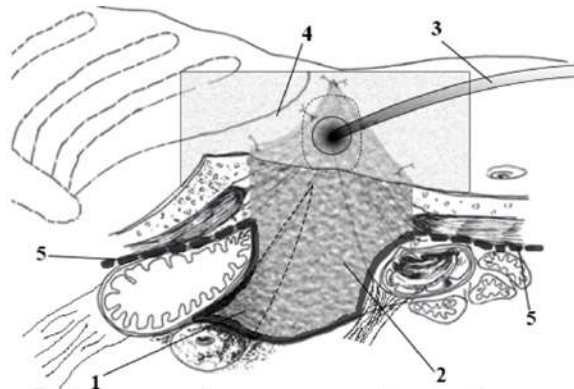
Рисунок 6.7 – Вигляд рани після герметизації оментобурсостоми та налагодження від'ємного тиску NPWT системи.

Апарат налаштовується таким чином, щоб всередині оментобурсостоми постійно безперервно тримався тиск на заданому рівні. Етапні бурсосанації/лапаробурсосанації полягають у експлантації фільтрів, ревізії ПЗ та заочеревинного простору, при необхідності некрсеквестрєктомії, розкритті та санації обмежених інфікованих осередків, після чого виконується реімплантація системи за вищеписаною методикою. В залежності від показань, захисні «крильця» укладаються у живіт або зона обмежується тільки оментобурсостоמוю (Рис. 6.8).



А) Схематичне зображення «активної» оментобурсостоми при «сухому животі»

- 1 - мобілізована підшлункова залоза
- 2 - поліуретановий фільтр у захисному поліетиленовому мішку
- 3 - дренажна трубка для системи лікування ран під негативним тиском
- 4 - герметизуюча плівка



Б) Схематичне зображення «активної» оментобурсостоми при наявності асцит-перитоніту

- 1 - мобілізована підшлункова залоза
- 2 - поліуретановий фільтр у захисному поліетиленовому мішку
- 3 - дренажна трубка для системи лікування ран під негативним тиском
- 4 - герметизуюча плівка
- 5 - «крильця» контейнера фільтруючого блоку

Рисунок 6.8 – Схематичне зображення розташування блоку «фільтр-мішок». А – за відсутності асцит-перитоніту («сухий живіт»), Б – у випадку наявності асцит-перитоніту

Застосування «активної» оментобурсостоми з використанням системи NPWT в умовах ГТП має свої відмінності від рекомендацій виробників, а саме: тривалість та експозиція знаходження фільтруючого блоку в порожнині оментобурсостоми при серозному характері ексудату складає 5-7 діб та зменшується до 3-5 діб при трансформації ексудату у гній. Також можливий

перехід на «пасивну» (класичну) оментобурсостому при формуванні ригідної оментобурсостоми, що вистелена грануляціями (Рис. 6.9).



Рисунок 6.9 – Вигляд сальникової сумки після першого циклу NPWT терапії (6 діб від першого оперативного втручання) при етапній заміні фільтруючого блоку

Показанням для переходу від «активної» ОБС на «пасивну» визначається значне зменшення дебіту ексудату до 50 мл/добу протягом 3 діб при наявності позитивного клінічного ефекту (Рисунок 6.10).

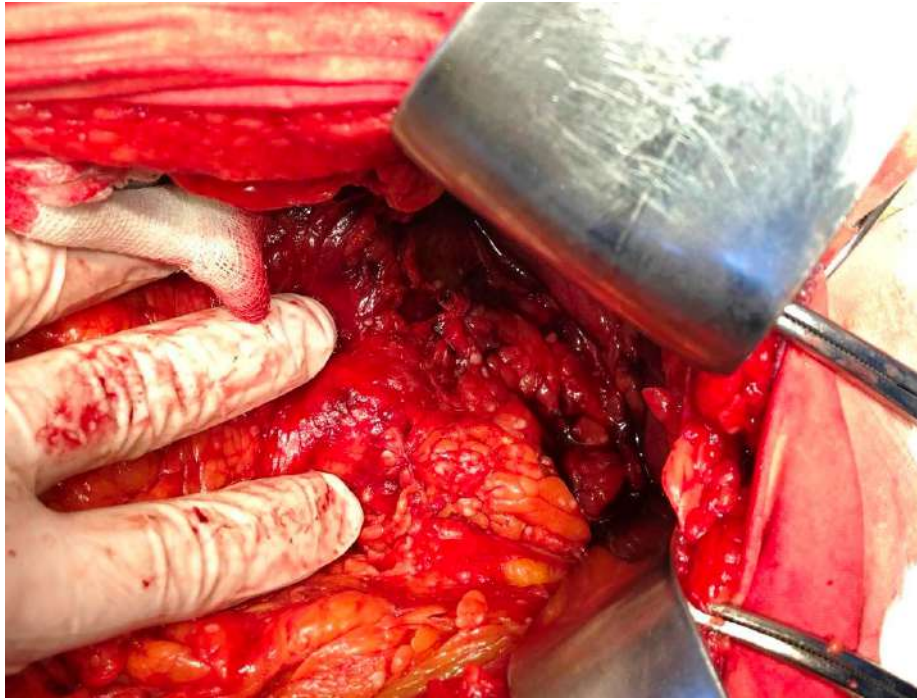


Рисунок 6.10 – Дванадцята доба захворювання. Вигляд сальникової сумки перед переходом на "пасивну" бурсостому та встановленням системи іригації.

Враховуючи виявлений під час систематичного огляду джерел літератури значний ерадикаційний ефект застосування місцевої інстиляції АБ засобів у період системної антибіотикотерапії, після переходу на «пасивну» ОБС, пацієнтам встановлюється система іригації з безпосереднім введенням антибактеріальних агентів. Цей етап активного ведення пацієнтів з ГТП дозволяє досягти повної ретракції бурсостоми уникаючи тяжких наслідків інфекційно-септичної фази перебігу ГП за рахунок достатнього розміру апертури для безперешкодного відходження нагноєних некротичних тканин ПЗ та заочеревинного простору (Рис. 6.11). Також, за рахунок локалізації процесу у першу фазу захворювання за допомогою підтримки постійного від'ємного тиску у сальниковій сумці, відкривається можливість уникнення розширених оперативних доступів, як люмбобурсостомії, що слугує додатковим вагомим фактором для зменшення тривалості стаціонарного лікування таких пацієнтів.



Рисунок 6.11 – Секвестр ПЗ, що отримано шляхом перманентної інстиляції та іригації АБ засобами оментобурсостоми у "пасивну фазу."

6.2 Опис тактики застосування методу «активної» оментобурсостоми у пацієнтів з гострим тяжким панкреатитом на прикладі клінічного кейсу

Для об'єктивізації сфери застосування нового способу лікування пацієнтів з ГТП ми приводимо до прикладу клінічний кейс, який відображає переваги та сферу застосування «активної» оментобурсостомії у таких хворих. Клінічні випадки описані згідно гайдлайнів по звітах про клінічні випадки (Case Report Guidelines - CARE) [217].

Пацієнт Г., чоловік 52 років, звернувся до відділення екстреної медичної допомоги комунального підприємства «Перша міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» 15 жовтня 2019 року зі скаргами на оперізуючий біль у верхніх відділах живота, нудоту, блювання, задишку, серцебиття. Вищеперераховані скарги пов'язує зі вживанням алкоголю та харчовим ексцесом напередодні нападу, у той же день. Зі слів пацієнта, раніше оперативні втручання не проводились, алергологічний анамнез не обтяжений. Хронічні захворювання та прийом медикаментозних препаратів на постійній основі заперечує.

При огляді шкіра та видимі слизові оболонки звичайного забарвлення, патологічні плями та висипи відсутні. Звертає на себе увагу тахіпноє 19-20 рухів за хвилину. При аускультатії дихання везикулярне, значно ослаблене у проекції базальних відділів лівої легені. Перкуторно також відмічається притуплення на рівні VI, VII міжреберних проміжків ліворуч. Сатурація крові без кисневої підтримки складала 80%, що відповідає значенню відношення парціального тиску кисню крові до фракції кисню, що вдихається (P_{aO_2}/F_{iO_2}) 400 мм рт. ст. З боку серцево-судинної системи відмічається артеріальна гіпертензія 170/100 мм рт. ст. та тахікардія до 100 уд/хв. При пальпації передньої черевної стінки відмічається болісність та виражений м'язовий дефанс у епі- та мезогастрії. Дані за наявність у пацієнта розлитого перитоніту на момент огляду були сумнівними.

Після проведення фізикального обстеження пацієнту було виконано клініко-лабораторні та інструментальні дослідження. Серед вагомих патологічних змін було виявлено лейкоцитоз $13,8 \cdot 10^9/\text{л}$ з нейтрофільним зсувом та ознаки згущення крові (гематокритне число 50,3%). На рентгенограмі органів грудної клітки та черевної порожнини виявлено лівобічний реактивний гідроторакс та ознаки гіперпневматизації кишечника. Внаслідок наявності у пацієнта ознак накопичення газу у кишечнику ультразвукове обстеження було неінформативним.

При оцінці тяжкості пацієнта було використано критерії BISAP, Panc3, NAPS, згідно яких випадок отримав 3, 2, 2 бали відповідно, що відносить його до тяжкого ГП. Додатково була проведена ЛДФ з оцінкою тяжкості перебігу ГП за критеріями PanHELS, які також віднесли цей випадок до тяжкого ГП.

Пацієнту було встановлено діагноз гострий алкогольний панкреатит. Перебіг визначено як тяжкий (середньотяжкий?) через присутність у нього явищ респіраторної дисфункції у комбінації з обтяжливими клініко-інструментальними діагностичними знахідками. Розпочато інтенсивну терапію.

Через 48 годин після надходження пацієнта до лікувального закладу та старту інтенсивної терапії, респіраторна дисфункція зберігалась, оцінка критеріїв тяжкості перебігу ГП не змінилась. Було виконано КТ, на якій виявлено

некротичні зміни в ділянці хвоста та тіла ПЗ (до 30% від загального об'єму ПЗ) без виражених змін парапанкреатичної жирової клітковини, та з наявністю вільної рідини у лівій плевральній порожнині та у черевній порожнині. Загальна оцінка CTSI склала 3 бали, mCTSI – 4 бали (Рис. 6.12). Біліарна патологія не виявлена.

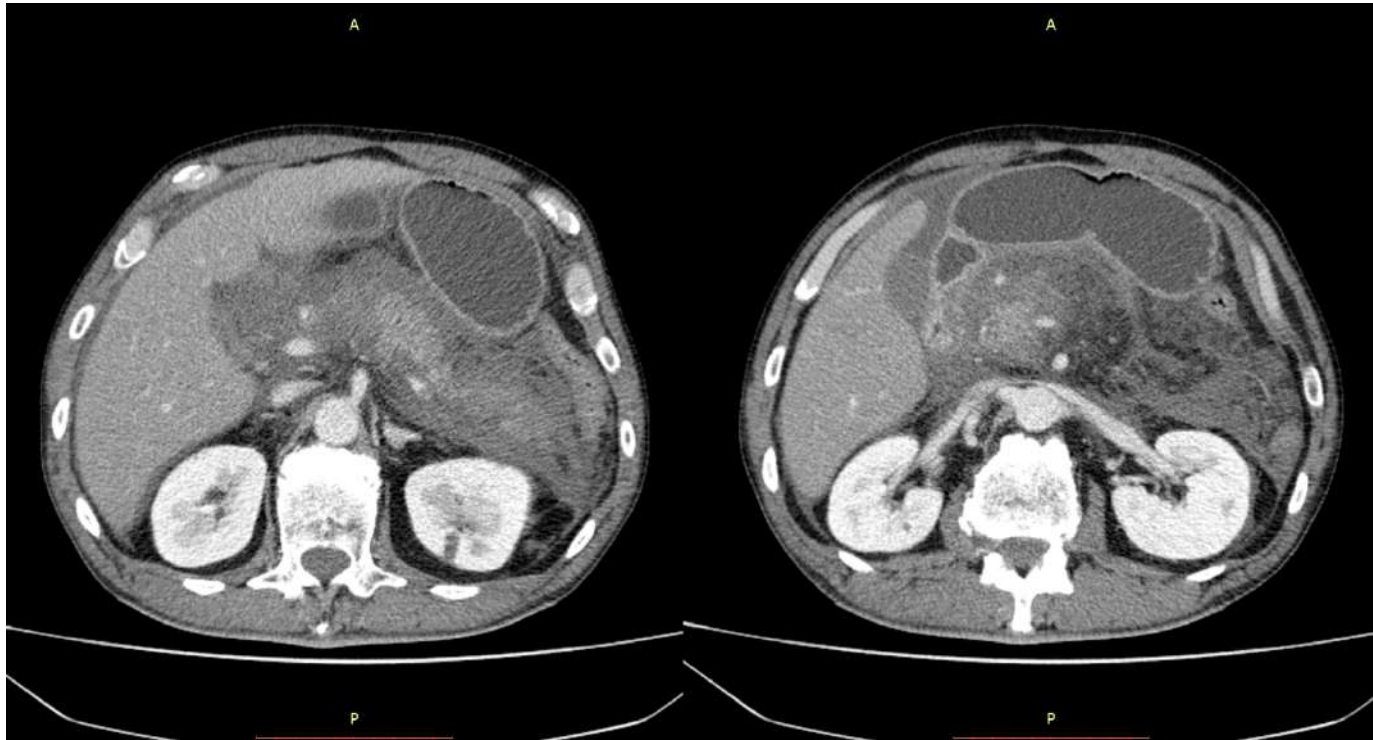


Рисунок 6.12 – КТ з внутрішньовенним контрастуванням (венозна фаза), аксіальний зріз проекції ПЗ пацієнта Г. від 16 жовтня 2019 року (1-2 доба від початку захворювання)

Остаточний діагноз з огляду на критерії Атланти перегляду 2012 року після 48 годин інтенсивної терапії: Гострий тяжкий алкогольний панкреатит, панкреатичний некроз, ускладнений парапанкреатитом, асцит-перитонітом, реактивним лівобічним гідротораксом.

Після проведення консилиуму за участі менеджменту лікувального закладу, об'єктивізації причин для проведення хірургічного втручання та отримання згоди на оперативне лікування від пацієнта за запропонованим способом, 17 жовтня 2019 року під внутрішньовенною анестезією з штучною вентиляцією легень було проведено оперативне втручання в об'ємі косо-поперечної лапаротомії, санації черевної порожнини, санації та ревізії та сальникової сумки, формування

оментобурсостоми, імплантації NPWT системи з налагодженням від'ємного тиску на рівні -85 мм рт. ст.

За рахунок оптимізації периопераційного періоду за принципом *fast-track surgery* [218], проведення мультимодальної аналгезії, раннього переходу на ентеральне харчування та ранньої мобілізації, на наступну добу після операції було досягнуто активізації пацієнта ще під час перебування у відділенні інтенсивної терапії. Пацієнта переведено до хірургічного відділення, де продовжено інфузійну та емпіричну антибактеріальну терапію. Після отримання результатів бактеріального посіву проведено ротацію препаратів згідно чутливості флори.

Впродовж наступних днів після виконання операції спостерігалось зменшення явищ ССЗВ та покращення клінічного стану пацієнта. За рахунок можливості автономного живлення апарата для NPWT пацієнт не мав обмежень щодо пересування. На 6 добу після імплантації системи NPWT у пацієнта з'явився лейкоцитоз до $28 \cdot 10^9/\text{л}$ та зменшився дебіт по дренажу до 200 мл/добу, з'явилися гнійні виділення. Після цього пацієнт був повторно взятий в операційну, де під внутрішньовенною седацією проведено ревізію оментобурсостоми з некроектомією ділянок відокремлених нагноєних секвестрів ПЗ та реімплантацією системи NPWT.

Післяопераційний перебіг проходив без особливостей, з наступної доби після втручання спостерігалось стабільне зниження рівня лейкоцитів крові. Наступні реімплантації проводились з періодичністю у 6-8 діб. Всього виконано 3 реімплантації системи NPWT під внутрішньовенною седацією за весь період лікування. Загальна тривалість NPWT склала 29 ліжкоднів. Після досягнення стабільного дебіту по системі NPWT менше 100 мл/добу було виконано перехід на відкриту оментобурсостому з імплантацією ПХВ-дренажів та іригацією розчинами антибактеріальних агентів. Для візуалізації заочеревинного простору та моніторингу *locus morbi* 4 грудня 2019 року виконана повторна КТ з внутрішньовенним контрастуванням (Рис. 6.13). На КТ визначається повний

регрес явищ вільної рідини у плевральних та черевній порожнинах, регрес явищ парапанкреатиту та більш рівномірне накопичення контрасту ПЗ. Відмічено ознаки позитивної динаміки лікування.

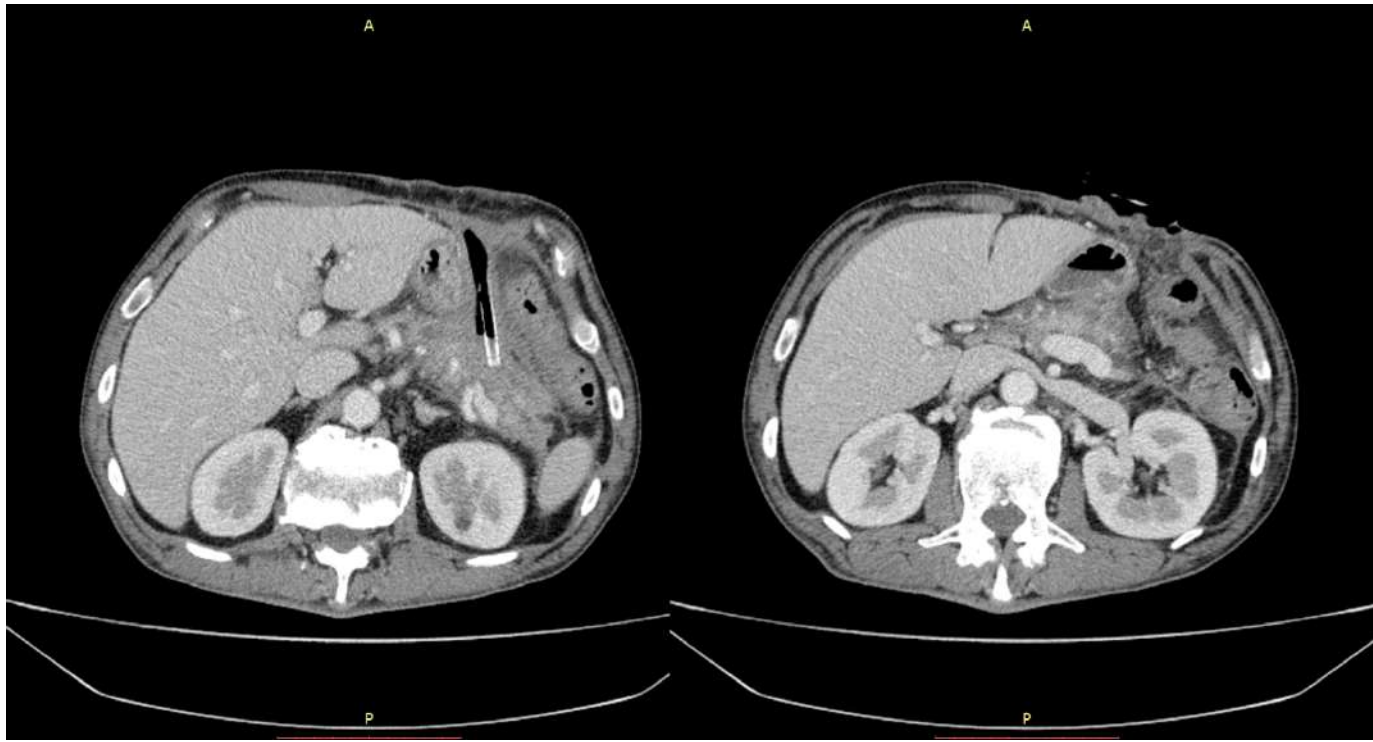


Рисунок 6.13 – КТ з внутрішньовенним контрастуванням (венозна фаза), аксіальний зріз проекції ПЗ пацієнта Г. від 4 грудня 2019 року (50 доба від початку захворювання)

Загальна тривалість лікування пацієнта склала 57 ліжкоднів. Пацієнт виписаний з рекомендаціями на амбулаторний етап для моніторингу нориці (Рис. 6.14), яка повністю загоїлась протягом 30 днів після виписки пацієнта зі стаціонару.



Рисунок 6.14 – Вигляд післяопераційної рани на 51 добу (А) та на 73 добу (Б) від початку захворювання.

6.3 Порівняльна характеристика удосконаленої тактики лікування та стандартного методу оперативного лікування пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом

З 2019 по 2023 роки новий спосіб лікування був використаний у 17 пацієнтів з ГТП. Новий спосіб лікування порівнювався зі стандартним, «відкритим» способом оперативного лікування ускладнень ГТП. Групу порівняння склали 21 пацієнт з ГТП, які були оперовані у період з 2011 до 2018 року.

При розподілі за віком та статтю статистично значуща різниця була відсутня, а саме з 17 пацієнтів основної групи 3 (17,7%) склали жінки та 14 (82,3%) – чоловіки (Рис. 6.15). Група порівняння поділилась наступним чином: 5 (23,8%) – жінки та 16 (76,2%) – чоловіки. Вік пацієнтів у середньому склав 51,4

(32-78, $\pm 13,8$) років для основної групи та 47,1 (22-79, $\pm 16,9$) років для групи порівняння.

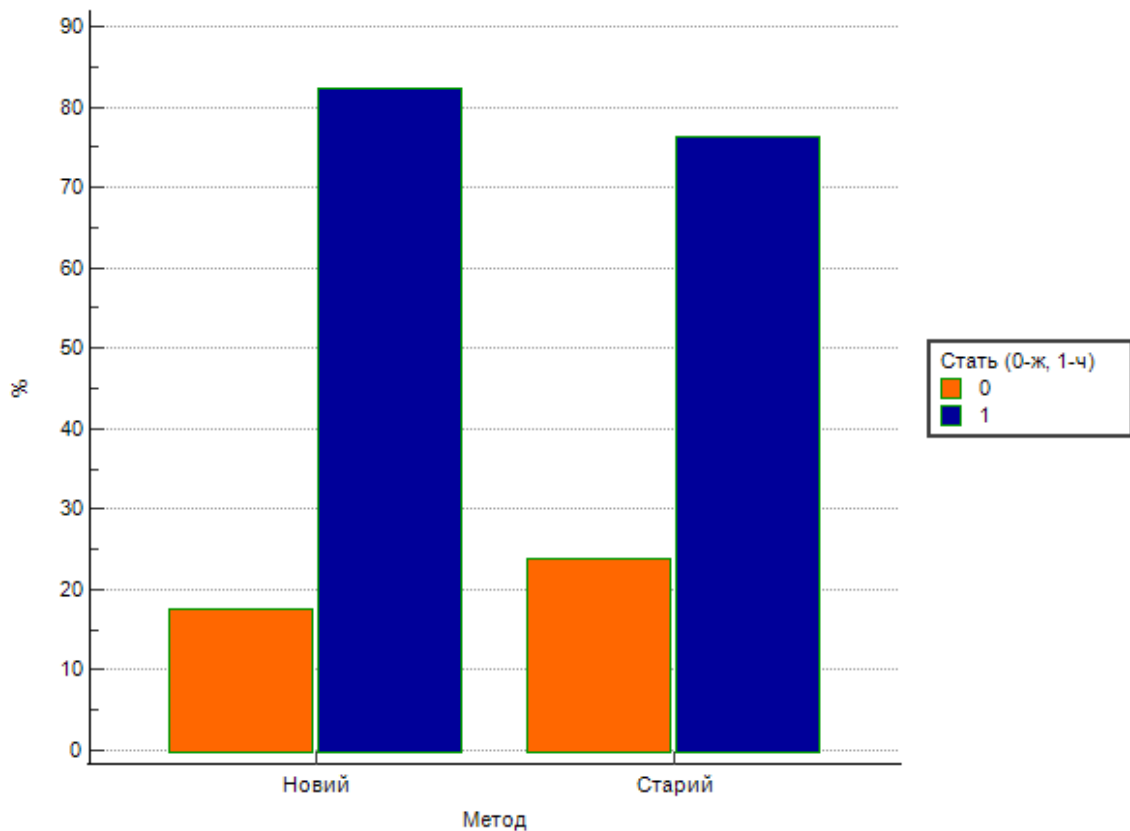


Рисунок 6.15 – Розподіл пацієнтів за статтю.

Співставимість обраних груп визначалась клінічним станом пацієнтів на основі аналізу традиційних шкал (BISAP, HAPS, Panc3) у першу та другу добу від дати госпіталізації 17 пацієнтів основної групи та 21 пацієнта групи порівняння.

У першу добу, згідно шкали BISAP, середній бал склав $2,24 \pm 1,15$ та $2,19 \pm 1,03$ відповідно для основної групи та групи порівняння; згідно шкали HAPS середній бал у першу добу був $1,12 \pm 0,7$ для основної групи та $1,1 \pm 0,62$ для групи порівняння; у той же часовий проміжок середній результат шкали Panc3 складав $1,47 \pm 0,72$ для групи удосконаленого методу оперативного лікування та $1,48 \pm 0,68$ для групи порівняння. На другу добу в основній групі середній бал складав $2,29 \pm 1,21$ (BISAP), $1,29 \pm 0,77$ (HAPS), $1,53 \pm 0,72$ (Panc3); у групі порівняння відповідно $2,24 \pm 1,18$ (BISAP), $1,33 \pm 0,73$ (HAPS), $1,52 \pm 0,68$ (Panc3). Р-значення у

всіх випадках знаходилось на рівні вищому за 0,05. Результати аналізу, згідно таблиці 6.1, вказують на відсутність статистично значущої різниці між групами.

Таблиця 6.1

Репрезентативність досліджуваних груп за критеріями тяжкості клінічного стану пацієнтів з ГП у відповідності до термінів захворювання

Терміни захворювання	Шкала тяжкості ГП	Дослідницька група		P
		Основна (n=17)	Порівняння (n=21)	
0-24 год	BISAP	2,24±1,15	2,19±1,03	≥ 0,05
	HAPS	1,12±0,7	1,1±0,62	
	Panc3	1,47±0,72	1,48±0,68	
24-48 год	BISAP	2,29±1,21	2,24±1,18	≥ 0,05
	HAPS	1,29±0,77	1,33±0,73	
	Panc3	1,53±0,72	1,52±0,68	

Окремо вивчалась тяжкість стану пацієнтів згідно критеріїв ССЗВ у першу фазу ГП (1 та 7 доба від дати надходження) та у фазу септичних ускладнень захворювання, на 14 та 21 добу від дати надходження (Таблиця 6.2). Хоча статистична значущість при порівнянні критеріїв ССЗВ під час госпіталізації відсутня ($p > 0,05$), у цей період спостерігається вища тяжкість клінічного стану пацієнтів основної групи ($2,35 \pm 0,84$ критеріїв ССЗВ в основній групі проти $1,67 \pm 0,78$ критеріїв ССЗВ у групі порівняння). При цьому звертає увагу відсутність динаміки протягом першого тижня зі збільшенням тяжкості ГП на 14 день та плато до третього тижня захворювання у пацієнтів групи порівняння, коли серед пацієнтів основної групи спостерігається стабільне зниження тяжкості ГП протягом всього періоду перебування на стаціонарному лікуванні ($2,35 \pm 0,84$ під

час госпіталізації; $0,57 \pm 0,51$ у кінці першого тижня; $0,43 \pm 0,51$ на 14 добу; $0,21 \pm 0,43$ на 21 добу госпіталізації).

Таблиця 6.2

Визначення ступеня тяжкості ГП за критеріями ССЗВ під час госпіталізації, на 7, 14 та 21 добу стаціонарного лікування у досліджуваних груп

Терміни захворювання	Дослідницька група		P
	Основна (n=14)	Порівняння (n=12)	
1 доба	$2,35 \pm 0,84$	$1,67 \pm 0,78$	$> 0,05$
7 доба	$0,57 \pm 0,51$	$1,67 \pm 0,78$	$\leq 0,05$
14 доба	$0,43 \pm 0,51$	$2,08 \pm 1,16$	$\leq 0,05$
21 доба	$0,21 \pm 0,43$	$2,08 \pm 1,16$	$\leq 0,05$

Для порівняння груп за якісними ознаками, за допомогою програмного забезпечення SPSS, розраховувались показники відношення ризиків (Risk Ratio - RR), відношення шансів (Odds Ratio - OR). Також розраховувався показник кількості пацієнтів, яку необхідно пролікувати (Number needed to treat - NNT) – це середня кількість пацієнтів, яку необхідно пролікувати, щоб запобігти одному додатковому несприятливому наслідку. Досліджувались наступні якісні показники: смертність та ускладнення. Серед ускладнень після проведення оперативних втручань зустрічались арозивна кровотеча та кишкова норія.

Так, в основній групі було зафіксовано 3 смертельні випадки, коли у групі порівняння померло 9 пацієнтів. Тобто летальність для основної групи склала 17,7%, а для групи порівняння – 42,9%. Також значно відрізнялись показники RR

(0,4 та 2,4 для нового та стандартного методу лікування), OR (0,3 та 3,5 для нового та стандартного методу лікування) та NNT (показник визначався як «користь» для нового методу та склав 3,97 пацієнти). Порівняльна характеристика представлена у Таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Порівняння методів оперативного лікування пацієнтів з ГТП за показником летальності

Група	Летальність (%)	RR	95% ДІ	Критерій Фішера	P	NNT	OR	95% ДІ	P
Основна	17,7	0,4	0,13-1,29	1,53	0,13	3,97	0,3	0,06-1,3	0,11
Порівняння	42,9	2,4	0,78-7,59				3,5	0,77-15,96	

З наведених результатів можна зробити висновок, що летальність при застосування нового методу зменшилась більш, ніж удвічі, а для того, щоб «врятувати» одного пацієнта, пролікованого за стандартною методикою, необхідно пролікувати 4 пацієнтів за новою. При вивченні оригінальних дослідницьких літературних даних, показник летальності при використанні нового методу оперативного лікування є також меншим за сьогоdnішній «золотий стандарт», поступовий метод лікування (step-up approach) [219]. Графічне зображення летальності представлено на Рис. 6.16.

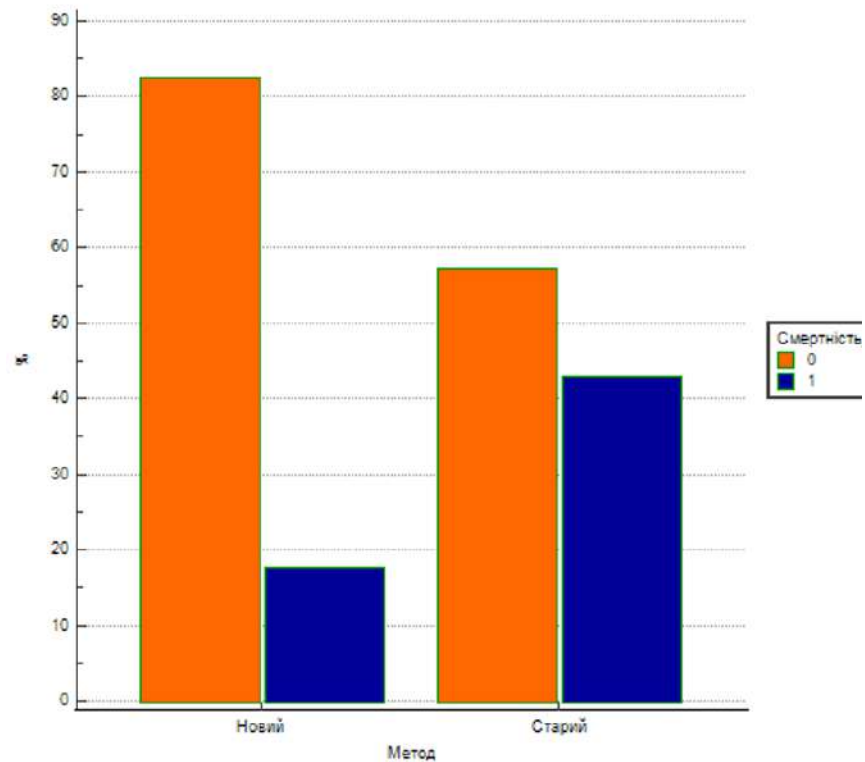


Рисунок 6.16 – Розподіл пацієнтів за смертністю (0 – пацієнти, що вижили; 1 – пацієнти, що померли).

Найчастішим ускладненням, яке зустрічалось у пацієнтів, яким виконувалось оперативне лікування, була локальна арозивна кровотеча з судин, які контактували з ділянками ПН. В основній групі було зафіксовано 2 арозивні кровотечі, та 3 арозивні кровотечі у групі порівняння, один з епізодів арозивної кровотечі у групі порівняння був пов'язаний з летальним наслідком. Серед пацієнтів основної групи частота ускладнень арозивною кровотечею склала 11,8%, а для групи порівняння – 14,3%. Показники RR (0,8 та 1,2 для нового та стандартного методу лікування відповідно), OR (0,8 та 1,25 для нового та стандартного методу лікування відповідно) та NNT (показник визначався як «користь» для нового методу та склав 39,7 пацієнтів) не відзначались значною варіацією для двох груп, при цьому відмічається наявність тенденції до зменшення кількості арозивних кровотеч у групі нового методу оперативного лікування. Порівняльна характеристика представлена у Таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

**Порівняння методів оперативного лікування пацієнтів з ГТП за
показником ускладнення арозивною кровотечею**

Група	Кровотеча (%)	RR	95% ДІ	Критерій Фішера	P	NNT	OR	95% ДІ	P
Основна	11,8	0,8	0,15-4,38	0,23	0,82	39,7	0,8	0,12-5,43	0,82
Порівняння	14,3	1,2	0,23-6,46				1,25	0,18-8,49	

Гістограма ускладнення арозивною кровотечею у пацієнтів основної групи та групи порівняння представлена на Рис. 6.17.

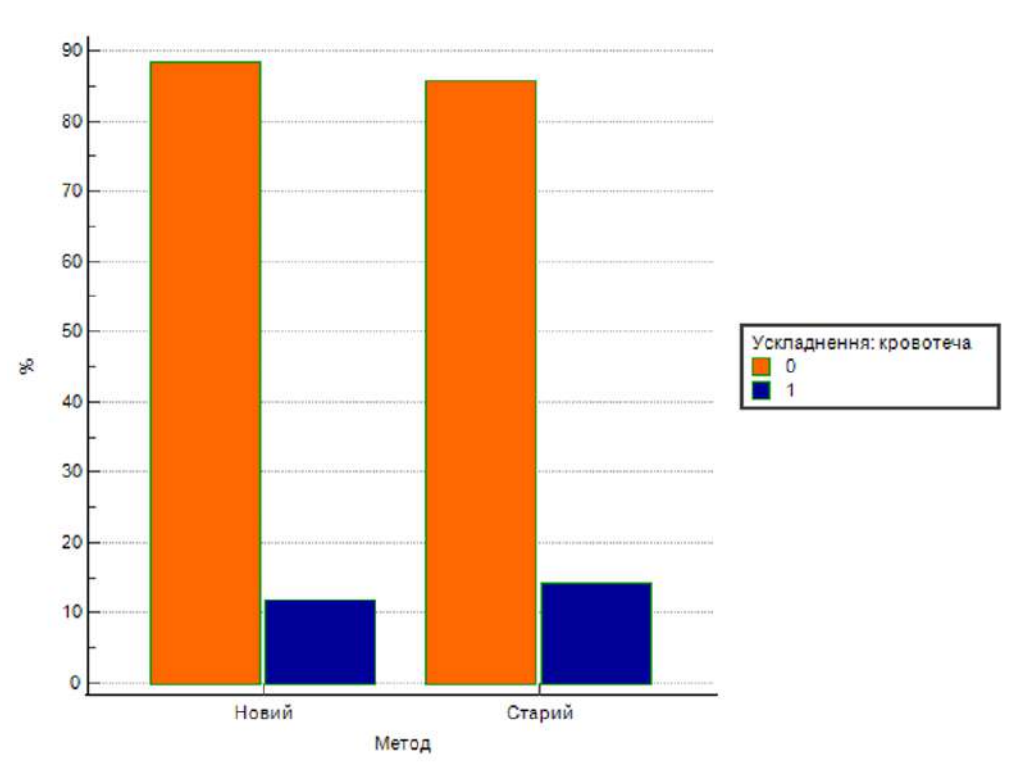


Рисунок 6.17 – Розподіл пацієнтів за ускладненням кровотечею (0 – епізоди без кровотечі; 1 – епізоди з кровотечею).

Також у пацієнтів групи порівняння спостерігались епізоди кишкової нориці. За час спостережень пацієнтів, яким виконувалось оперативне лікування за новим методом, ускладнень у вигляді кишкових нориць не було зафіксовано. При статистичному аналізі були отримані наступні результати (Таблиця 6.5).

Таблиця 6.5

**Порівняння методів оперативного лікування пацієнтів з ГТП за
показником ускладнення кишковою норицею**

Група	Нориця (%)	RR	95% ДІ	Критерій Фішера	P	NNT	OR	95% ДІ	P
Основна	0	0,24	0,01-4,8	0,93	0,35	11,65	0,22	0,01-4,97	0,34
Порівняння	9,5	4,1	0,21-79,9				4,49	0,2-100,03	

Гістограма ускладнення кишковою норицею у пацієнтів основної групи та групи порівняння представлена на Рис. 6.18.

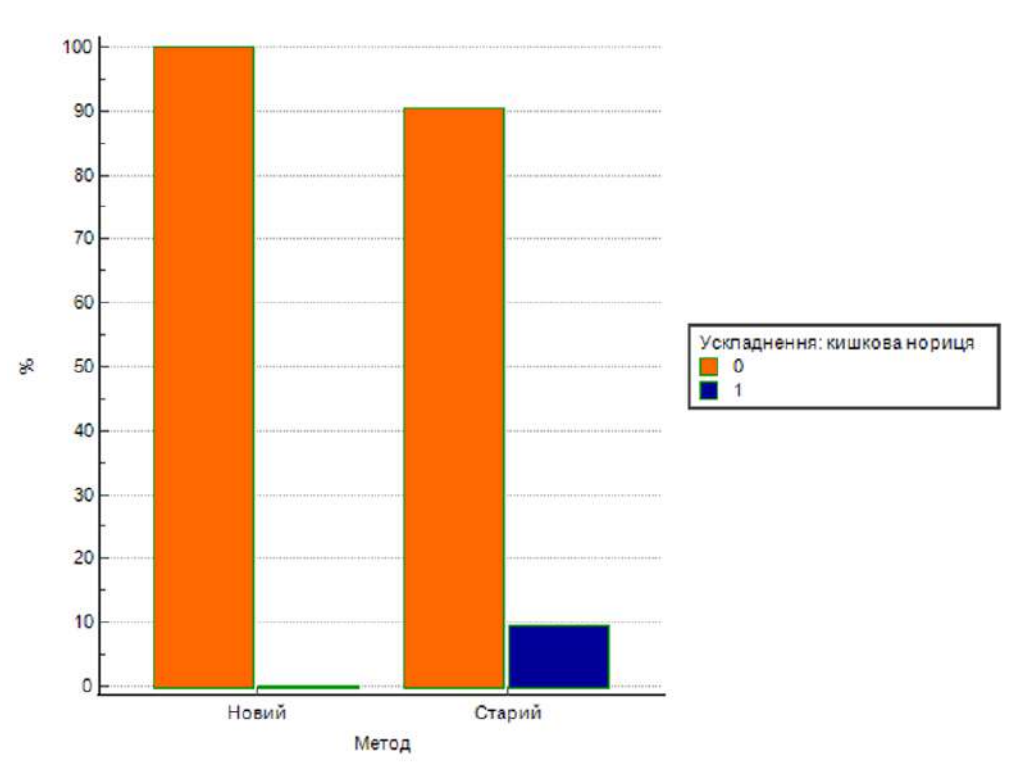


Рисунок 6.18 – Розподіл пацієнтів за ускладненням кишковою норицею (0 – епізоди без нориці; 1 – епізоди з норицею).

Кількісні показники (кількість втручань, загальна кількість ліжко-днів, кількість ліжко-днів після першого втручання) також вираховувались за допомогою програмного забезпечення SPSS. Для порівняння результатів лікування за новою та старою методиками було використано методи описової

статистики з наступними показниками: кількість досліджень, мінімальний та максимальний показники, середнє значення у групі з урахуванням 95% ДІ, медіана, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації та значення, які відповідають 25-75 перцентилю. Для виключення з дослідження летальних випадків був використаний фільтр за показником смертності.

У першу чергу, для визначення економічної ефективності метода, вираховувався показник перебування пацієнта у стаціонарі з дня надходження. При середньому значенні 47,8 ліжко-днів, у порівнянні з перебуванням пацієнтів при використанні стандартної методики оперативного лікування у середньому 60 ліжко-днів, визначається зменшення цього показника на 20,3%. У таблиці 6.6 наведені результати статистичного аналізу за показником кількості ліжко-днів. Значному зниженню тривалості перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні сприяла їх рання активізація, яка супроводжувалась раннім відновленням ентерального харчування та нормалізацією режиму випорожнення кишківника (Рисунок 6.19).

Таблиця 6.6

Порівняння методів оперативного лікування пацієнтів з ГТП за показником тривалості перебування у стаціонарі

Група	К-ть пацієнтів	Міп	Мах	Сер	95% ДІ	Медіана	Станд. відхилення	Коеф. варіації	25-75 перцентиль
Основна	14	8	89	47,8	29,15 - 66,42	51	32,27	0,67	13-74
Порівняння	12	18	108	60	40,67 - 79,33	55	30,42	0,51	41-83



Рисунок 6.19 – Рання активізація (перша доба) пацієнтів із АОБС

Наступним етапом аналізувалась тривалість перебування пацієнта у стаціонарі від моменту першого оперативного втручання. На меті цього показника є відносна об'єктивізація тяжкості хірургічної травми, отриманої в ході проведення оперативних втручань. Так, після першої операції за новим методом пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні у середньому 43,8 ліжко-днів, коли після виконання втручання за стандартною методикою, середня тривалість перебування у стаціонарі склала в середньому 54,1 ліжко-дня. Тобто середня тривалість перебування на стаціонарному лікуванні після початку хірургічного лікування за новим методом зменшилась на 19%. Детальне порівняння методів лікування представлено у Таблиці 6.7.

Таблиця 6.7

Порівняння методів оперативного лікування пацієнтів з ГТП за показником тривалості перебування у стаціонарі після першого втручання

Група	К-ть пацієнтів	Міп	Мах	Сер	95% ДІ	Медіана	Станд. відхилення	Коеф. варіації	25-75 процентиля
Основна	14	6	89	43,8	25,36 - 62,21	55	31,92	0,73	11-69
Порівняння	12	13	105	54,1	34,94 - 73,23	44,5	30,14	0,56	35-75,5

Також був вирахований показник повторних оперативних втручань при порівнянні двох методів лікування (Таблиця 6.8).

Таблиця 6.8

Порівняння методів оперативного лікування пацієнтів з ГТП за показником кількості оперативних втручань

Група	К-ть пацієнтів	Міп	Мах	Сер	95% ДІ	Медіана	Станд. відхилення	Коеф. варіації	25-75 процентиля
Основна	14	1	6	3,07	1,91 - 4,24	2,5	2,02	0,66	1-5
Порівняння	12	1	5	2,67	1,93 - 3,4	3	1,16	0,43	2-3

Значущої різниці між методами за кількістю оперативних втручань не виявлено, проте варто зазначити, що повторні втручання при використанні методу «активної» оментобурсостоми у більшості випадків передбачають заміну

фільтруючого блоку з ревізією зони втручання під седацією, за рахунок чого стає можливою рання мобілізація та загальна активізація пацієнта у найкоротші терміни.

За рахунок проведення місцевої інстиляції АБ засобів у пацієнтів основної групи після початку їх ведення шляхом «пасивної» ОБС, визначалось стабільне падіння показників факторів системної відповіді у період гнійно-септичних ускладнень.

6.4 Аналіз та узагальнення результатів дослідження

Так чи інакше, всі технології діагностики, лікування та режим їх застосування, і, відповідно, ефективність терапевтичного напрямку залежать від клінічно орієнтованої системи стратифікації захворювання. Не інакше як «історичною» можна назвати класифікацію ГП «Атланта 1992», саме ця консенсусна стратифікаційна система свого часу відіграла глобальну роль в реалізації програм діагностики і лікування ГП на засадах доказової медицини [224]. Переглянута у 2012 «Атланта» [9], при всій її «прогресивності», залишає складну і не вирішену діагностичну дилему диференційної діагностики ГП середньотяжкої і тяжкої форм і розтягує її на 48 годин. Таким чином, пацієнти із вірогідною летальністю, приближеною до летальності при легкому ГП [225] отримують ідентичну терапію, як і пацієнти із вірогідною летальністю 60%. Стає очевидним, що перспективним напрямком наукового пошуку з метою покращення лікування ГП в цілому і його тяжких форм зокрема – є розробка технології ранньої сепарації зазначених клінічних груп [193].

МЦ відіграє важливу роль як у обмінних процесах окремих тканин, так і у гомеостазі макроорганізму в цілому. Функція МЦ реалізується за рахунок таких послідовних процесів, як wash-in (доставка субстратів для енергетичного та пластичного метаболізму); власне обмін; wash-out (виведення продуктів метаболізму) [226]. Задача МЦ полягає у максимізації розподілу поживних речовин і кисню, торкаючись майже кожної живої клітини, при цьому

мінімізуючи займану площу, щоб залишити місце для мережі паренхіматозних клітин, структурної тканини, нервів, запальних та інших типів клітин, які безпосередньо впливають на функціонування органу [191].

Гемодинамічний шок є одним із основних факторів несприятливого перебігу ГП. Порушення макрогемодинамічних показників (серцевий викид, середній артеріальний тиск) зазвичай піддаються корекції за допомогою інфузійної терапії, проте стійка мікроциркуляторна дисфункція може завдати шкоди органам, уразливим до порушень перфузії, таким як печінка, легені та нирки, і може бути ключовим елементом у розвитку синдрому поліорганної дисфункції, асоційованої з ГП [193].

Наявні в наукових джерелах інформації дані про характер змін МЦ при ЛДФ носять спорадичний, несистемний, а інколи і сумнівний щодо їх достовірності характер. Більшість досліджень, нажаль, не диференціює дефініції «доба захворювання» і «доба госпіталізації», тому представлені дані ЛДФ не узгоджені за термінами захворювання [193].

У першу чергу, для уніфікації та досягнення однорідності результатів ЛДФ у пацієнтів з ГП зважаючи на просторову неоднорідність розподілу мікросудин на шкірному покриві людини та індивідуальних особливостей хворих, нами було визначено оптимальну зону, зміни якої могли корелювати з тяжкістю ГП у першу добу захворювання. Область зовнішньої поверхні передпліччя вважається узагальнюючою для оцінки стану мікроциркуляторного русла, тому зазвичай рекомендується для дослідження. Вибір цієї зони обумовлений тим, що вона, по-перше, бідна на артеріо-венулярні анастомози, тому більшою мірою відображає кровотік у нутритивному руслі, а по-друге, кровотік у цій ділянці є менш схильним до зовнішніх впливів, порівняно з областями, багатими на артеріо-венулярні анастомози [196–198].

Всі дослідження ЛДФ проводились нами на зовнішній поверхні передпліччя, проте для охоплення всієї його поверхні, датчик прикладався до трьох точок: проксимальна, середня та дистальна. На початку дослідження кореляційний аналіз даних проводився окремо для показників, що були отримані з кожної точки. Так нами був виявлений найсильніший з досліджуваних зв'язок між тяжкістю ГП та більшістю показників МЦ та вейвлет-аналізу ЛДФ у дистальній точці обстеження. Цей результат має важливе практичне значення, оскільки він дозволяє зменшити експозицію дослідження та, водночас, збільшити його інформативність за рахунок отримання більш детальної інформації про стан МЦ з однієї точки обстеження. Така адаптація є вкрай важливою оскільки для коректної стратифікації тяжких форм ГП необхідно мати в арсеналі оперативні методи діагностики та стратифікації тяжкості перебігу захворювання.

При детальному аналізі вейвлет-спектра ЛДФ, отриманого з дистальної точки обстеження, був виявлений чіткий кореляційний зв'язок показника пульсової осциляції у режимі А/М. Парний коефіцієнт кореляції для нього склав (-0,915), тобто цей показник має дуже тісний обернений зв'язок із тяжкістю ГП.

Таким чином отримані нами дані свідчать про можливість ранньої (в першу добу захворювання) верифікації груп пацієнтів із середньотяжким і тяжким ГП на основі визначення параметрів МЦ та стали фундаментом для розробки повноцінної системи стратифікації, що враховує мікрогемодинамічні зміни у таких хворих.

Для створення власних критеріїв стратифікації тяжкості ГП було виконано аналіз джерел літературних даних для виявлення найбільш перспективних показників, які можуть бути пов'язаними з тяжкістю ГП у першу добу захворювання, після чого проводився аналіз зв'язку показника, визначеного під час госпіталізації пацієнта, з перебігом захворювання.

Прості, рутинні та широко поширені лабораторні тести, зокрема визначення азоту сечовини крові, гематокриту та креатиніну, були запропоновані за результатами ряду досліджень як маркери тяжкості ГП. Такі лабораторні параметри мають великий потенціал, оскільки вони легкодоступні, недорогі та мають стандартизовані контрольні діапазони. Численні дослідження показали значний зв'язок між рівнями цих показників в сироватці крові під час госпіталізації та їх змінами протягом 24–48 годин із тяжкістю перебігу захворювання [83,85,227,228]. Більш того, за результатами досліджень зв'язку цих параметрів із тяжкістю ГП було розроблено сучасні популярні критерії визначення тяжкості захворювання, рекомендовані для рутинного використання актуальними гайдлайнами [142,147,154,155].

Наше дослідження підтверджує важливість врахування показника гематокритного числа при стратифікації тяжкості ГП як такого, який має досить тісний зв'язок з перебігом захворювання. Важливим фактом є присутність зв'язку показника з тяжкістю ГП в першу добу захворювання. Проте такі популярні у сучасній панкреатології предиктори тяжкого перебігу ГП як креатинін або азот сечовини крові не були пов'язані із тяжкістю захворювання у нашому дослідженні.

За останні роки було опубліковано чимало досліджень з визначеною кореляцією між наявністю вільної рідини у плевральній та черевній порожнинах та тяжкістю ГП, що свідчить про значний вплив наявності гідротораксу та гідроперитонеуму на перебіг та ускладнення, характерні для тяжких форм захворювання [229]. Механізми, що лежать в основі накопичення ексудату у цих просторах при ГП, різноманітні, і їх можна пояснити наступними причинами: зміна проникності капілярів, спричинена запальним каскадом, закупорка трансдіафрагмального лімфатичного протоку та інші [230]. Попередні дослідження показали, що у пацієнтів з ГП та гідротораксом без ателектаза частіше розвивається дихальна недостатність. Також повідомляється про зв'язок

гідротораксу при ГП з ПН, нирковою дисфункцією та недостатністю інших органів [231]. Ці небезпечні ускладнення тісно пов'язані з прогнозом ГП і можуть продовжити перебування пацієнта у ВІТ та збільшити смертність. Як гідроторакс, так і асцит-перитоніт при ГП можуть індукувати порушення дихальної системи. Дослідження показали, що протеолітичні ферменти, що виділяються ПЗ, можуть бути присутніми в ексудаті, і таким чином безпосередньо пошкоджувати легені та органи черевної порожнини [232,233]. Результати нашого аналізу корелюють з попередніми дослідженнями та констатують наявність зв'язку клінічних та візуальних проявів наявності вільної рідини у черевній та/або плевральній порожнинах із тяжкістю ГП у першу добу від початку захворювання.

Зазначається, що ССЗВ є ранньою ознакою клінічної ескалації тяжкості ГП, яка, за даними літератури має досить тісний зв'язок з прогнозуванням ГТП, СПОН та смертності у таких пацієнтів. Також вважається, що ССЗВ відіграє роль сполучної ланки між локальним запаленням ПЗ та розвитком СПОН у патогенезі тяжких форм ГП, а відсутність ССЗВ, у свою чергу, була предиктором сприятливого перебігу ГП [92]. Проте спільним недоліком досліджень є те, що у них предикторне значення ССЗВ визначалось на підставі його персистенції протягом 48-72 годин з моменту захворювання або госпіталізації [234]. Проведений нами поліхоричний аналіз зв'язку наявності ССЗВ з тяжкістю ГП у першу добу захворювання виявив, що при патологічних змінах двох або більше складових ССЗВ існує статистично значуща взаємна спряженість із перебігом ГП.

Далі, для визначення кореляційної залежності комбінації параметрів з окремо визначеним зв'язком з тяжкістю ГП, нами була побудована множинна лінійна кореляційно-регресійна модель. У модель увійшли наступні показники у першу добу захворювання: параметр С (А/М) ЛДФ, наявність клінічних та/або візуалізаційних ознак випоту у грудній клітці та/або черевній порожнині, ССЗВ, гематокритне число. За результатами рівняння багатofакторної лінійної регресії стало можливим визначення точкового прогнозу з довірчим відхиленням (90%) в

0,83. Таким чином, виявлено наявність комплексного зв'язку зазначених показників з тяжкістю ГП у першу добу захворювання.

Наступним етапом, на основі отриманих результатів аналізу поодинокого та комплексного зв'язку показників загальних клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, за допомогою технології машинного навчання було спроектовано власну систему критеріїв оцінки тяжкості стану пацієнтів з гострим панкреатитом методом побудови дерева класифікації та регресії, або дерева прийняття рішень. Враховуючи показники, які увійшли до системи розроблених критеріїв, вона отримала назву PanHELS (Pancreatitis, Hematocrit, Effusion, LDF, SIRS). За подібною методикою, для перспективного використання центрами без наявного обладнання для визначення мікроциркуляції, було створено спрощену систему, яка отримала назву PanHES (Pancreatitis, Hematocrit, Effusion, SIRS).

На сьогоднішній день існує достатня кількість систем, створених для прогнозування перебігу та стратифікації тяжкості ГП, таких як Ranson, Balthazar, SOFA, APACHE II, Marshall та інші. Навіть не враховуючи значущий розкид чутливості та специфічності цих методів для стратифікації тяжкості ГП у першу добу захворювання або при надходженні пацієнта до лікувального закладу, їх об'єднує одна спільна риса – ці критерії є непрактичними для використання у переважній більшості закладів надання медичної допомоги, куди первинно звертаються такі пацієнти [235]. Як було зазначено, клінічно ідеальна шкала має бути швидкою, простою, надійною та універсальною при застосуванні для різних груп пацієнтів, географічних регіонів, рівнів медичних закладів, зберігаючи свою актуальність протягом тривалого часу [134]. Такі клінічні системи оцінки є обов'язковими для прогнозування ускладнень, тяжкості, смертності та вимог до госпіталізації пацієнтів з ГП. Згідно цієї філософії було створено численні прогностичні та стратифікаційні критерії, найбільш популярними з яких стали BISAP, HAPS, Panc3. Система критеріїв тяжкості ГП PanHELS також відповідає

філософії загальнодоступності, оскільки у перспективі, для використання цієї системи необхідною стане наявність базового набору аналізаторів крові, рентген-апарат будь-якої якості, апарат для проведення ЛДФ (ринкова ціна у світі не перевищує 1500 USD, більш того, сучасні версії апарата є наручними пристроями, що робить можливим симультанне виконання декількох процедур/досліджень у таких пацієнтів) та портативний або стаціонарний комп'ютер.

Було проведено порівняльний аналіз систем критеріїв стратифікації PanHELS та PanHES з наявними критеріями у першу добу захворювання. Було виявлено, що для визначення гострого тяжкого панкреатиту, системи критеріїв PanHELS та PanHES мали 100% чутливість та 100% специфічність протягом першої доби після надходження, що при порівняльному аналізі було показником найвищої ефективності (BISAP - 90% чутливість та 85,71% специфічність, HAPS - 100% чутливість та 76,19% специфічність, Panc3 – 60% чутливість та 85,71% специфічність). Для діагностики гострого панкреатиту середнього ступеня тяжкості системи критеріїв PanHELS та PanHES мали 100% чутливість та 43,48% специфічність протягом першої доби після надходження, та для визначення легкого гострого панкреатиту PanHELS та PanHES мали 84,62% та 76,92% чутливість та 94,44% специфічність відповідно зі схильністю до гіпердіагностики. У порівнянні з запропонованими на сьогоднішній день системами, нові критерії виявились не менш ефективними, а іноді й ефективнішими при використанні у пацієнтів з легким та середньотяжким гострим панкреатитом протягом першої доби після надходження.

Загальна стратегія лікування тяжких форм ГП з ПН направлена на «вичікування» «визрівання» гнійно-септичних ускладнень. Така стратегія відтермінування оперативного втручання досі залишається дискутабельною, а доказова база, що підтримувала би ранні чи відтерміновані операції при наявності ознак ПН, не є переконливою [12]. Step-up approach досі залишається методом вибору у хірургічній тактиці при лікуванні тяжких форм ГП [44,168,234,236,237],

проте доказова база методу обмежується двома проспективними клінічними трайалами з обмеженою кількістю досліджень [169,238]. Такий підхід є дискутабельним навіть серед розробників методу, та враховуючи дослідження останніх років, потребує корекції або загальній зміні парадигми [219,239].

Був розроблений та запропонований новий метод оперативного лікування пацієнтів з ГТП та наявним ПН. Новий спосіб включає лівобічну підреброву косо-поперечну лапаротомію 15-20 см, розсічення шлунково-ободової зв'язки, дебрідмент сальникової сумки з формуванням «активної» оментобурсостоми шляхом встановлення у порожнину сальникової сумки оригінального фільтруючого блоку та налагодження системи негативного тиску всередині оментобурсостоми та черевної порожнини із наступним підключенням компресора на електронному управлінні.

Групу нового способу лікування склали 17 пацієнтів з ГТП та порівнювались з ретроспективно відібраними 21 МКСХ пацієнтів, яким було проведено стандартний метод оперативного лікування. Виявлено, що за використання удосконаленого методу оперативного лікування гострого тяжкого панкреатиту, летальність від захворювання знизилась з 42,9% до 17,7%, середній термін перебування на стаціонарному лікуванні зменшився з 60 до 47,8 ліжко-днів, стало можливим часткове або повне уникнення таких ускладнень як кишкова норія та арозивна кровотеча.

За даними González-López et al. [240], місцеве введення АБ через трансмуральний назогастральний або черезшкірний катетер у поєднанні з системним лікуванням може дозволити підвищити концентрацію препарату у некротичних тканинах і, отже, підвищити ефективність терапії. Автори використали теоретичний підхід і обчислили коефіцієнт ефективності на основі різних параметрів під час аналізу АБ, включаючи тип і частоту бактерій, коефіцієнт дифузії та концентрацію засобу у тканині, а також відсоток

пригнічення росту бактерій. Найвищі концентрації були досягнуті піперациліном, ванкомицином і метронідазолом, а найвищу дифузійну здатність показали піперацилін і клоксацилін. Однак найбільш раціональне співвідношення між концентрацією та дифузійною здатністю АБ у локальному середовищі некротизованих тканин виявлено у імipенема, тоді як стабільність цього АБ є сумнівною, оскільки вона сильно залежить від концентрації, а висока концентрація пов'язана з розпадом діючої речовини без протимікробної дії [240].

Дослідження, що були включені у наш систематичний огляд, мають на меті надати повну інформацію про місцеве застосування АБ у пацієнтів з ППН. У дослідженні Werge et al. ендоскопічне трансмуральне дренажування сальникової сумки з некрозектомією проводили у 131 пацієнта з відокремленим ППН. Для початкового емпіричного місцевого лікування було обрано гентаміцин, при необхідності його замінювали іншим антибіотиком після отримання культуральних даних. Іригацію ураженої ділянки розпочинали при первинній ендоскопії, а потім проводили 3-6 разів на добу з місцевою інфузією необхідних АБ. Результати дослідження вказують на те, що використання місцевих АБ може пришвидшити ерадикацію мікроорганізмів при ППН, доводячи, що місцева інстиляція може бути потенційним доповненням до системного використання АБ для лікування ППН [221]. У той же час було вивчено ефективність місцевого застосування Амфотерицину В, яке показало обнадійливі результати щодо антифунгального ефекту локального застосування цього засобу, оскільки всі ізоляти грибів, оброблені місцево Амфотерицином В, були знищені. Позитивний ефект місцевого Амфотерицину В для лікування грибкових інфекцій також корелює з описом клінічного випадку Inoue et al. [222].

Пізніше Lariño-Noia et al. [220] провели інше дослідження, додавши імipенем/циластатин як основну лінію та гентаміцин за показаннями, за результатами культурального аналізу, пацієнтам з відокремленим ППН, у яких системне лікування АБ було неефективним. На відміну від попередньої групи,

іспанські дослідники використовували метод безперервного промивання та інфузії АБ локально зі швидкістю інфузії 43,3 мл/год розчину з вмістом АБ кожні 6 годин. У результаті більше половини пацієнтів, які пройшли цю терапевтичну стратегію, уникли некрозектомії [220].

Всі дослідження, що були включені до систематичного огляду, констатують позитивний клінічний та мікробіологічно визначений ефект від додавання місцевої АБ терапії до системного введення АБ, що послужило прикладом для розробки власної варіації методу у пацієнтів, які перейшли з активної оментобурсостоми на пасивну. Таким пацієнтам проводилась локальна інстиляція АБ агентів на фоні системної терапії, яка зіграла вагомую роль у зниженні тяжкості перебігу фази гнійно-септичних ускладнень ГП.

У 6-місячному терміні після виписки 4 пацієнтів відзначали повернення до нормального способу життя, решта пацієнтів, з якими контакт був можливий, мали скарги на періодичні болі у верхніх відділах живота (n=3), наявність грижового випинання в проекції оперативного втручання (n=3), появу інсулінорезистентності (n=2). Один з зазначених пацієнтів мав скарги на появу грижового випинання та періодичні болі у верхніх відділах живота, та один мав скарги на появу грижового випинання та появу інсулінорезистентності. У 12-місячному періоді було визначено наявність панкреатичної псевдокісти у двох пацієнтів, одному пацієнту проведена черезшкірна пункція кісти. Також у цей термін визначалась персистенція інсулінорезистентності у двох пацієнтів, яка була коригована за допомогою суміжних фахівців-ендокринологів. Двом пацієнтам було проведене оперативне втручання з приводу усунення грижового випинання.

Матеріали даного розділу відображені в наступних працях:

1. С. Панасенко, А. Челішвілі, Н. Кербаж, М. Безручко. Патент на корисну модель №144766 «Спосіб лікування гострого тяжкого панкреатиту шляхом формування "активної" оментобурсостоми». Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей 26.10.2020.

Апробація матеріалів даного розділу засвідчена у програмах конференцій:

2. Н. Кербаж. Результати лікування інфекційних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту шляхом формування «активної» оментобурсостоми. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2022», м. Полтава, 2 грудня 2022 р. – Полтава, 2022. – С. 27-28.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та нове практичне вирішення актуальної наукової задачі сучасної хірургії, а саме покращення результатів хірургічного лікування гострого панкреатиту шляхом впровадження науково обґрунтованих критеріїв стратифікації тяжкості та розробки нових способів його лікування.

1. Вивчення функціональних показників мікроциркуляції на ранніх стадіях гострого панкреатиту шляхом проведення лазерної доплерівської флоуметрії та ототожнення результатів вейвлет-аналізу з тяжкістю захворювання дало змогу виявити їх тісний кореляційний зв'язок, а показник амплітуди пульсової хвилі С у режимі А/М із коефіцієнтом (-0,915) був визначений ключовим компонентом нової шкали визначення тяжкості захворювання.

2. Паралельна множинна оцінка щодо об'єктивності визначення тяжкості перебігу та наслідків лікування критеріїв традиційних систем стратифікації тяжкості гострого панкреатиту дозволило визначити найбільший інформативні показники у першу добу захворювання: гематокритне число, наявність вільної рідини у плевральній та/або черевній порожнині та синдром системної запальної відповіді.

3. На основі лінійної кореляційно-регресійної моделі показників амплітуди пульсової хвилі С у режимі А/М, гематокритного числа, наявності вільної рідини у плевральній та/або черевній порожнині та синдрому системної запальної відповіді розроблено оригінальну систему критеріїв визначення тяжкості гострого панкреатиту з використанням технології машинного навчання (PanHELS) та її спрощений варіант без показників лазерної доплерівської флоуметрії (PanHES). В першу добу захворювання системи критеріїв PanHELS та PanHES мали наступні показники щодо верифікації гострого панкреатиту тяжкого

ступеня 100% чутливість та 100% специфічність; гострого панкреатиту середньотяжкого ступеня 100% чутливість та 43,48% специфічність; гострого панкреатиту легкого ступеня 84,62% та 76,92% чутливість та 94,44% специфічність.

4. Оптимізація хірургічного лікування тяжких форм ГП проведена шляхом визначення лікувальної тактики на основі розробленої шкали PanHELS (PanHES) відповідно до сучасних протоколів, що доповнювалися технологією локальної антибактеріальної (антифунгальної) терапії, яка виявила потенційну безпечність та ефективність методу як доповнення до стандартного системного лікування пацієнтів з інфікованим панкреатичним некрозом, зменшуючи потребу в некрозектомії до 45% та покращуючи рівень ерадикації мікроорганізмів більш, ніж удвічі вже після другого посіву. Іншим аспектом цього напрямку, було застосування розробленого нового методу оперативного лікування ГТП, що включає лівобічну підреброву косо-поперечну лапаротомію, розсічення шлунково-ободової зв'язки, дебрідмент сальникової сумки з формуванням «активної» оментобурсостоми шляхом встановлення у її порожнину оригінального фільтруючого блоку та налагодження системи негативного тиску всередині оментобурсостоми та черевної порожнини.

5. Впровадження науково обґрунтованих критеріїв стратифікації, нових способів оперативного і консервативного лікування ГП відобразилося у значимих змінах показників наслідків хірургічного лікування ГП, а саме зниженні летальності із 42,9% до 17,7%, зменшенні тривалості стаціонарного лікування із 60 до 47,8 ліжко-днів, повністю ліквідувати таке ускладнення як кишкова нориця; у довготривалій перспективі пацієнти, проліковані за новими методами, повернені до свого звичайного способу життя та не потребують значної корекції стану здоров'я.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою коректного визначення тяжкості гострого панкреатиту на ранніх етапах захворювання рекомендовано додати метод лазерної доплерівської флоуметрії до рутинного застосування у пацієнтів під час госпіталізації та перебування на стаціонарному лікуванні.

2. Для підвищення стратифікаційної цінності первинних обстежень пацієнтів з гострим панкреатитом рекомендовано використовувати критерії визначення тяжкості захворювання PanHELS.

3. Пацієнтам з гострим тяжким панкреатитом та наявним панкреатичним некрозом, за необхідності хірургічного втручання, рекомендовано проведення оперативного лікування за розробленим способом «активної» оментобурсостомії.

4. Для покращення результатів лікування гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту, при використанні ендоскопічного трансмурального дренивання або черезшкірного дренивання гнійних скупчень рекомендовано додати місцеве зрошення ділянок некрозу антибактеріальними засобами до системної антибактеріальної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kerbazzh N, Panasenko S. COMPARISON OF MODERN SCORING SYSTEMS OT ASSESS THE SEVERITY AND TO PREDICT THE COURSE OF ACUTE PANCREATITIS. Актуальні Проблеми Сучасної Медицини: Вісник Української Медичної Стоматологічної Академії 2021;21:48–53.
<https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.48>.
2. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2022;162:122–34.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.043>.
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;17:155–65. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.005>.
4. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:45–55. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30004-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30004-8).
5. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:479–96. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>.
6. Березницький ЯС, Бойко ВВ, Велигоцький ММ, Дубров СО, Каніковський ОЄ, Клігуненко ОМ, et al. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання медичної допомоги). Київ: Бібліотека “Здоров’я України”; 2018.
7. Li Y, Zhang J, Zou J. Evaluation of four scoring systems in prognostication of acute pancreatitis for elderly patients. *BMC Gastroenterol* 2020;20:165.
<https://doi.org/10.1186/s12876-020-01318-8>.

8. García-Rayado G, Varela-Moreiras G, Lanas Á, Ferrández Á, Balza-Lareu N, Cervera JI, et al. Dietary Fat Patterns and Outcomes in Acute Pancreatitis in Spain. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:126. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00126>.
9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102–11. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
10. Marshall JC, Cook DJ, Christou N V., Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638–52. <https://doi.org/10.1097/00003246-199510000-00007>.
11. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2016;16:698–707. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.07.004>.
12. Gurusamy KS, Belgaumkar AP, Haswell A, Pereira SP, Davidson BR. Interventions for necrotising pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;2016:CD011383. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011383.pub2>.
13. Sağlamkaya U, Mas MR, Yaşar M, Şimşek I, Mas NN, Kocabalkan F. Penetration of meropenem and cefepim into pancreatic tissue during the course of experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2002;24:264–8. <https://doi.org/10.1097/00006676-200204000-00009>.
14. Foitzik T, Hotz HG, Kinzig M, Sörgel F, Buhr HJ. Influence of changes in pancreatic tissue morphology and capillary blood flow on antibiotic tissue concentrations in the pancreas during the progression of acute pancreatitis. *Gut* 1997;40:526–30. <https://doi.org/10.1136/gut.40.4.526>.
15. Bassi C, Pederzoli P, Vesentini S, Falconi M, Bonora A, Abbas H, et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:830–6. <https://doi.org/10.1128/AAC.38.4.830>.

16. Maguire C, Agrawal D, Daley MJ, Douglass E, Rose DT. Rethinking Carbapenems: A Pharmacokinetic Approach for Antimicrobial Selection in Infected Necrotizing Pancreatitis. *Annals of Pharmacotherapy* 2021;55:902–13. <https://doi.org/10.1177/1060028020970124>.
17. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology* 2020;158:67–75. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>.
18. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *The Lancet* 2020;396:726–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31310-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31310-6).
19. Wadhwa V, Patwardhan S, Garg SK, Jobanputra Y, Lopez R, Sanaka MR. Health care utilization and costs associated with acute pancreatitis. *Pancreas* 2017;46:410–5. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000755>.
20. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:175–84. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0087-5>.
21. Hamada S, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Tsuji I, Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2014;43:1244–8. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000200>.
22. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas* 2006;33:323–30. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52>.
23. Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci* 2017;62:1683–91. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4510-5>.
24. Szentesi A, Tóth E, Bálint E, Fanczal J, Madácsy T, Laczkó D, et al. Analysis of research activity in gastroenterology: Pancreatitis is in real danger. *PLoS One* 2016;11:e0165244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165244>.

25. Chiari H. Über die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. *Zeitschrift Für Heilkunde* 1896;17:69.
26. Mithöfer K, Fernández-Del Castillo C, Rattner D, Warshaw AL. Subcellular kinetics of early trypsinogen activation in acute rodent pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1998;274:G71–9. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.274.1.g71>.
27. Dawra R, Sharif R, Phillips P, Dudeja V, Dhaulakhandi D, Saluja AK. Development of a new mouse model of acute pancreatitis induced by administration of L-arginine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G1009–18. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00167.2006>.
28. Perides G, Laukkarinen JM, Vassileva G, Steer ML. Biliary Acute Pancreatitis in Mice is Mediated by the G-Protein-Coupled Cell Surface Bile Acid Receptor Gpbar1. *Gastroenterology* 2010;138:715–25. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.10.052>.
29. Seta T, Noguchi Y, Shikata S, Nakayama T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors administered through intravenous infusion: An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2014;14:102. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-102>.
30. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: Impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:539–48. <https://doi.org/10.1111/apt.12408>.
31. Ye X, Lu G, Huai J, Ding J. Impact of smoking on the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0124075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124075>.
32. Criddle DN, Gerasimenko J V., Baumgartner HK, Jaffar M, Voronina S, Sutton R, et al. Calcium signalling and pancreatic cell death: Apoptosis or necrosis? *Cell Death Differ* 2007;14:1285–94. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402150>.

33. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol* 2014;20:13879–138792. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13879>.
34. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci* 2005;6 B:1045–56. <https://doi.org/10.1631/jzus.2005.B1045>.
35. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Zaninovic V, Song M, Sandoval D, Gukovsky S, et al. Pancreatic acinar cells produce, release, and respond to tumor necrosis factor- α . Role in regulating cell death and pancreatitis. *Journal of Clinical Investigation* 1997;100:1853–62. <https://doi.org/10.1172/JCI119714>.
36. Özhan G, Yanar HT, Ertekin C, Alpertunga B. Polymorphisms in tumour necrosis factor alpha (TNF α) gene in patients with acute pancreatitis. *Mediators Inflamm* 2010;2010:482950. <https://doi.org/10.1155/2010/482950>.
37. Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology* 1999;94:213–8. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00709.x>.
38. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Multifactorial scores and biomarkers of prognosis of acute pancreatitis: Applications to research and practice. *Int J Mol Sci* 2020;21:338. <https://doi.org/10.3390/ijms21010338>.
39. Chen Y-J, Lin T-L, Cai Z, Yan C-H, Gou S-R, Zhuang Y-D. Assessment of acute pancreatitis severity via determination of serum levels of hsa-miR-126-5p and IL-6. *Exp Ther Med* 2020;21:26. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9458>.
40. Lv J, Fang M, Sun S, Wang G, Fu S, Sun B, et al. Blockade of the Arid5a/IL-6/STAT3 axis underlies the anti-inflammatory effect of Rbpjl in acute pancreatitis. *Cell Biosci* 2022;12:95. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00819-1>.
41. Zhang H, Neuhöfer P, Song L, Rabe B, Lesina M, Kurkowski MU, et al. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *Journal of Clinical Investigation* 2013;123:1019–31. <https://doi.org/10.1172/JCI64931>.

42. Habtezion A, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. *Gastroenterology* 2019;156:1941–50. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.082>.
43. Watanabe T, Kudo M, Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol* 2017;10:283–98. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.101>.
44. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World Journal of Emergency Surgery* 2019;14:27. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>.
45. Mareninova OA, Sung KF, Hong P, Lugea A, Pandol SJ, Gukovsky I, et al. Cell death in pancreatitis: Caspases protect from necrotizing pancreatitis. *Journal of Biological Chemistry* 2006;281:3370–81. <https://doi.org/10.1074/jbc.M511276200>.
46. Booth DM, Murphy JA, Mukherjee R, Awais M, Neoptolemos JP, Gerasimenko O V., et al. Reactive oxygen species induced by bile acid induce apoptosis and protect against necrosis in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology* 2011;140:2116–25. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.054>.
47. Kang R, Lotze MT, Zeh HJ, Billiar TR, Tang D. Cell death and DAMPs in acute pancreatitis. *Molecular Medicine* 2014;20:466–77. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00117>.
48. Chan BCL, Lam CWK, Tam LS, Wong CK. IL33: Roles in allergic inflammation and therapeutic perspectives. *Front Immunol* 2019;10:364. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00364>.
49. Kempuraj D, Twait EC, Williard DE, Yuan Z, Meyerholz DK, Samuel I. The Novel Cytokine Interleukin-33 Activates Acinar Cell Proinflammatory Pathways and Induces Acute Pancreatic Inflammation in Mice. *PLoS One* 2013;8:e56866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056866>.
50. Geisler F, Algül H, Riemann M, Schmid R. Questioning Current Concepts in Acute Pancreatitis: Endotoxin Contamination of Porcine Pancreatic Elastase is

Responsible for Experimental Pancreatitis-Associated Distant Organ Failure. *Z Gastroenterol* 2005;43:6431–9. <https://doi.org/10.1055/s-2005-919961>.

51. Li G, Wu X, Yang L, He Y, Liu Y, Jin X, et al. TLR4-mediated NF- κ B signaling pathway mediates HMGB1-induced pancreatic injury in mice with severe acute pancreatitis. *Int J Mol Med* 2016;37:99–107. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2410>.

52. Abdulla A, Awla D, Thorlacius H, Regnér S. Role of neutrophils in the activation of trypsinogen in severe acute pancreatitis. *J Leukoc Biol* 2011;90:975–82. <https://doi.org/10.1189/jlb.0411195>.

53. Petersen OH, Gerasimenko J V., Gerasimenko O V., Gryshchenko O, Peng S. THE ROLES OF CALCIUM AND ATP IN THE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF THE EXOCRINE PANCREAS. *Physiol Rev* 2021;101:1691–744. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00003.2021>.

54. Dixit A, Cheema H, George J, Iyer S, Dudeja V, Dawra R, et al. Extracellular release of ATP promotes systemic inflammation during acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019;317:G463–75. <https://doi.org/10.1152/AJPGI.00395.2018>.

55. Bettac L, Denk S, Seufferlein T, Huber-Lang M. Complement in pancreatic disease-Perpetrator or savior? *Front Immunol* 2017;8:15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00015>.

56. Linders J, Madhi R, Mörgelin M, King BC, Blom AM, Rahman M. Complement Component 3 Is Required for Tissue Damage, Neutrophil Infiltration, and Ensuring NET Formation in Acute Pancreatitis. *European Surgical Research* 2021;61:163–76. <https://doi.org/10.1159/000513845>.

57. Sendler M, Beyer G, Mahajan UM, Kauschke V, Maertin S, Schurmann C, et al. Complement Component 5 Mediates Development of Fibrosis, via Activation of Stellate Cells, in 2 Mouse Models of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2015;149:765–6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.012>.

58. Gloor B, Stahel PF, Müller CA, Schmidt OI, Büchler MW, Uhl W. Predictive Value of Complement Activation Fragments C3a and sC5b-9 for Development of Severe Disease in Patients with Acute Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1078–82. <https://doi.org/10.1080/00365520310005965>.
59. Bhatia M, Saluja AK, Singh VP, Frossard JL, Lee HS, Bhagat L, et al. Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G974–8. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.5.g974>.
60. Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreatology* 2009;9:777–85. <https://doi.org/10.1159/000214191>.
61. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev* 2018;281:138–53. <https://doi.org/10.1111/imr.12616>.
62. Janiak A, Leśniowski B, Jasińska A, Pietruczuk M, Małecka-Panas E. Interleukin 18 as an early marker or prognostic factor in acute pancreatitis. *Prz Gastroenterol* 2015;10:203–7. <https://doi.org/10.5114/pg.2015.50993>.
63. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science (1979)* 2004;303:1532–5. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
64. Tan C, Aziz M, Wang P. The vitals of NETs. *J Leukoc Biol* 2021;110:797–808. <https://doi.org/10.1002/JLB.3RU0620-375R>.
65. Linders J, Madhi R, Rahman M, Mörgelin M, Regner S, Brenner M, et al. Extracellular cold-inducible RNA-binding protein regulates neutrophil extracellular trap formation and tissue damage in acute pancreatitis. *Laboratory Investigation* 2020;100:1618–30. <https://doi.org/10.1038/s41374-020-0469-5>.
66. Cokelet GR, Meiselman HJ. Macro- and micro-rheological properties of blood. *Handbook of hemorheology and hemodynamics*, vol. 69, 2007, p. 45–71.

67. Alexy T, Detterich J, Connes P, Toth K, Nader E, Kenyeres P, et al. Physical Properties of Blood and their Relationship to Clinical Conditions. *Front Physiol* 2022;13:906768. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.906768>.
68. Brun JF, Varlet-Marie E, Myzia J, de Mauverger ER, Pretorius E. Metabolic influences modulating erythrocyte deformability and eryptosis. *Metabolites* 2022;12:4. <https://doi.org/10.3390/metabo12010004>.
69. Nemeth N, Deak A, Szentkereszty Z, Peto K. Effects and influencing factors on hemorheological variables taken into consideration in surgical pathophysiology research. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018;69:133–40. <https://doi.org/10.3233/CH-189105>.
70. Nemeth N, Peto K, Magyar Z, Klarik Z, Varga G, Oltean M, et al. Hemorheological and microcirculatory factors in liver ischemia-reperfusion injury—an update on pathophysiology, molecular mechanisms and protective strategies. *Int J Mol Sci* 2021;22:1864. <https://doi.org/10.3390/ijms22041864>.
71. Brun JF, Varlet-Marie E, Myzia J, Mercier J, Raynaud de Mauverger E. Extended physiological functions for erythrocyte deformability and aggregation beyond regulation of oxygen delivery? *Ser Biomech* 2022;36:7–20. <https://doi.org/10.7546/SB.02.2022>.
72. Nash GB, Watts T, Thornton C, Barigou M. Red cell aggregation as a factor influencing margination and adhesion of leukocytes and platelets. *Clin Hemorheol Microcirc*, vol. 39, 2008, p. 303–10. <https://doi.org/10.3233/CH-2008-1109>.
73. Kotan R, Peto K, Deak A, Szentkereszty Z, Nemeth N. Hemorheological and Microcirculatory Relations of Acute Pancreatitis. *Metabolites* 2023;13:4. <https://doi.org/10.3390/metabo13010004>.
74. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2019;156:2008–23. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.041>.

75. Walkowska J, Zielinska N, Karauda P, Tubbs RS, Kurtys K, Olewnik Ł. The Pancreas and Known Factors of Acute Pancreatitis. *J Clin Med* 2022;11:5565. <https://doi.org/10.3390/jcm11195565>.
76. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2006;93:518–30. <https://doi.org/10.1002/bjs.5316>.
77. Lewis MPN, Reber HA, Ashley SW. Pancreatic blood flow and its role in the pathophysiology of pancreatitis. *Journal of Surgical Research* 1998;75:81–9. <https://doi.org/10.1006/jsre.1998.5268>.
78. Pădureanu V, Florescu D, Pădureanu R, Ghenea A, Gheonea D, Oancea C. Role of antioxidants and oxidative stress in the evolution of acute pancreatitis (Review). *Exp Ther Med* 2022;23:197. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11120>.
79. Lipowsky HH. Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirculation* 2005;12:5–15. <https://doi.org/10.1080/10739680590894966>.
80. 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;18:354. <https://doi.org/10.3390/ijms18020354>.
81. Liu L, Yang J, Sun X, Jin X, Sun Q, Xie T, et al. Effect of kallikrein on microcirculation of rats with pancreatic ischemia reperfusion injury (IRI). *Pak J Pharm Sci* 2020;33:1981–6. <https://doi.org/10.36721/PJPS.2020.33.5.REG.1981-1986.1>.
82. Mickevičius A, Valantinas J, Stanaitis J, Jucaitis T, Mašalaitė L. Changes in the velocity of blood in the portal vein in mild acute pancreatitis—a preliminary clinical study. *Medicina (Lithuania)* 2019;55:211. <https://doi.org/10.3390/medicina55050211>.
83. Gardner TB, Olenec CA, Chertoff JD, Mackenzie TA, Robertson DJ. Hemoconcentration and pancreatic necrosis: Further defining the relationship. *Pancreas* 2006;33:169–73. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000226885.32957.17>.

84. Parsa N, Faghieh M, Gonzalez FG, Moran RA, Kamal A, Jalaly NY, et al. Early Hemoconcentration Is Associated with Increased Opioid Use in Hospitalized Patients with Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2019;48:193–8. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001240>.
85. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:367–72. <https://doi.org/10.1097/00006676-200005000-00005>.
86. Abdulla A, Awla D, Hartman H, Rahman M, Jeppsson B, Regnér S, et al. Role of platelets in experimental acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2011;98:93–103. <https://doi.org/10.1002/bjs.7271>.
87. 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* 2021;10:988. <https://doi.org/10.3390/antiox10060988>.
88. Wetterholm E, Linders J, Merza M, Regner S, Thorlacius H. Platelet-derived CXCL4 regulates neutrophil infiltration and tissue damage in severe acute pancreatitis. *Translational Research* 2016;176:105–18. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.04.006>.
89. Gajecki D, Gawryś J, Szahidewicz-Krupska E, Doroszko A. Role of Erythrocytes in Nitric Oxide Metabolism and Paracrine Regulation of Endothelial Function. *Antioxidants* 2022;11:943. <https://doi.org/10.3390/antiox11050943>.
90. Antkowiak R, Bialecki J, Chabowski M, Domsławski P. Treatment of Microcirculatory Disturbances in Acute Pancreatitis: Where Are We Now? *Pancreas* 2022;51:415–21. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000002044>.
91. Ghim M, Alpresa P, Yang SW, Braakman ST, Gray SG, Sherwin SJ, et al. Visualization of three pathways for macromolecule transport across cultured endothelium and their modification by flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;313:H959–73. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00218.2017>.

92. Komara NL, Paragomi P, Greer PJ, Wilson AS, Breze C, Papachristou GI, et al. Severe acute pancreatitis: Capillary permeability model linking systemic inflammation to multiorgan failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020;319:G573–83. <https://doi.org/10.1152/AJPGI.00285.2020>.
93. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, Ahmed Ali U, Bollen TL, Gooszen HG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut* 2019;68:1044–51. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314657>.
94. Fei Y, Gao K, Li W qin. Prediction and evaluation of the severity of acute respiratory distress syndrome following severe acute pancreatitis using an artificial neural network algorithm model. *HPB* 2019;21:891–7. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.11.009>.
95. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care* 2015;19:S8. <https://doi.org/10.1186/cc14726>.
96. Yajnik V, Maarouf R. Sepsis and the microcirculation: The impact on outcomes. *Curr Opin Anaesthesiol* 2022;35:230–5. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001098>.
97. van Leeuwen ALI, Dekker NAM, Jansma EP, Boer C, van den Brom CE. Therapeutic interventions to restore microcirculatory perfusion following experimental hemorrhagic shock and fluid resuscitation: A systematic review. *Microcirculation* 2020;27:e12650. <https://doi.org/10.1111/micc.12650>.
98. Dubin A, Edul VSK, Eguillor JFC, Ferrara G. Monitoring microcirculation: Utility and barriers – a point-of-view review. *Vasc Health Risk Manag* 2020;16:577–89. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S242635>.
99. Duranteau J, De Backer D, Donadello K, Shapiro NI, Hutchings SD, Rovas A, et al. The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies. *Crit Care* 2023;27:190. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04474-x>.

100. Hennigs JK, Matuszcak C, Trepel M, Körbelin J. Vascular endothelial cells: Heterogeneity and targeting approaches. *Cells* 2021;10:2712. <https://doi.org/10.3390/cells10102712>.
101. Mironov AA, Mironov A, Sanavio B, Krol S, Beznoussenko G V. Intracellular Membrane Transport in Vascular Endothelial Cells. *Int J Mol Sci* 2023;24:5791. <https://doi.org/10.3390/ijms24065791>.
102. Zhang W, Davis CM, Zeppenfeld DM, Golgotiu K, Wang MX, Haveliwala M, et al. Role of endothelium-pericyte signaling in capillary blood flow response to neuronal activity. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2021;41:1873–85. <https://doi.org/10.1177/0271678X211007957>.
103. Raia L, Zafrani L. Endothelial Activation and Microcirculatory Disorders in Sepsis. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:907992. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.907992>.
104. Bitar ZI, Maadarani OS, El-Shably AM, Elshabasy RD, Zaalouk TM. The Forgotten Hemodynamic (PCO₂ Gap) in Severe Sepsis. *Crit Care Res Pract* 2020;2020:9281623. <https://doi.org/10.1155/2020/9281623>.
105. Patil VP. Mystery of PCO₂ gap in sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 2019;23:443–4. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23260>.
106. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005;9:S13–9. <https://doi.org/10.1186/cc3753>.
107. Damiani E, Carsetti A, Casarotta E, Domizi R, Scorcella C, Donati A, et al. Microcirculation-guided resuscitation in sepsis: the next frontier? *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1212321. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1212321>.
108. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs* 2022;82:1251–76. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01766-4>.
109. Chan KS, Shelat VG. Diagnosis, severity stratification and management of adult acute pancreatitis—current evidence and controversies. *World J Gastrointest Surg* 2022;14:1179–97. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v14.i11.1179>.

110. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2022–44. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.065>.
111. Paul J. Recent Advances in Diagnosis and Severity Assessment of Acute Pancreatitis. *Prague Med Rep* 2020;121:65–86. <https://doi.org/10.14712/23362936.2020.6>.
112. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases* 2019;7:1006–20. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i9.1006>.
113. Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg* 2001;71:577–82. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2001.02220.x>.
114. Gumaste V V., Roditis N, Mehta D, Dave PB. Serum Lipase Levels in Nonpancreatic Abdominal Pain versus Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2051–5. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1993.tb07458.x>.
115. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1309–18. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05766.x>.
116. Morgan DE. Imaging of Acute Pancreatitis and Its Complications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6:1077–85. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.07.012>.
117. Hu J, Chen J, Xu G. Hyperamylasemia of abnormally elevated serum amylase: Macroamylasemia in a healthy individual. *Clin Lab* 2021;67. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200827>.
118. Alsfasser G, Rau BM, Klar E. Scoring of human acute pancreatitis: State of the art. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:789–97. <https://doi.org/10.1007/s00423-013-1087-0>.
119. Cunha EF de C, Rocha M de S, Pereira FP, Blasbalg R, Baroni RH. Walled-off pancreatic necrosis and other current concepts in the radiological

assessment of acute pancreatitis. *Radiol Bras* 2014;47:165–75.

<https://doi.org/10.1590/0100-3984.2012.1565>.

120. Raghuwanshi S, Gupta R, Vyas MM, Sharma R. CT evaluation of acute pancreatitis and its prognostic correlation with CT severity index. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2016;10:TC06-TC11.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19849.7934>.

121. Porter KK, Zaheer A, Kamel IR, Horowitz JM, Arif-Tiwari H, Bartel TB, et al. ACR Appropriateness Criteria® Acute Pancreatitis. *Journal of the American College of Radiology* 2019;16:S316–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.05.017>.

122. Brizi MG, Perillo F, Cannone F, Tuzza L, Manfredi R. The role of imaging in acute pancreatitis. *Radiologia Medica* 2021;126:1017–29.

<https://doi.org/10.1007/s11547-021-01359-3>.

123. Vacca G, Reginelli A, Urraro F, Sangiovanni A, Bruno F, Di Cesare E, et al. Magnetic resonance severity index assessed by T1-weighted imaging for acute pancreatitis: correlation with clinical outcomes and grading of the revised Atlanta classification—a narrative review. *Gland Surg* 2020;9:2312–20.

<https://doi.org/10.21037/gs-20-554>.

124. Lohse MR, Ullah K, Seda J, Thode HC, Singer AJ, Morley EJ. The role of emergency department computed tomography in early acute pancreatitis. *American Journal of Emergency Medicine* 2021;48:92–5.

<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.04.026>.

125. Štimac D, Miletić D, Radić M, Krznarić I, Mazur-Grbac M, Perković D, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology* 2007;102:997–1004.

<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01164.x>.

126. O’Neill E, Hammond N, Miller FH. MR imaging of the pancreas. *Radiol Clin North Am* 2014;52:757–77. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2014.02.006>.

127. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331–6. <https://doi.org/10.1148/radiology.174.2.2296641>.

128. Mortelet KJ, Wiesner W, Intriére L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: Improved correlation with patient outcome. *American Journal of Roentgenology* 2004;183:1261–5. <https://doi.org/10.2214/ajr.183.5.1831261>.

129. Saneesh P, Garga U, Gupta AK, Yelamanchi R. Role of multi-detector computed tomography in severity assessment of cases of acute pancreatitis. *Wien Klin Wochenschr* 2021;133:654–60. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01870-7>.

130. Mikó A, Vigh É, Mátrai P, Soós A, Garami A, Balaskó M, et al. 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;10:1002. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01002>.

131. Sun H, Zuo H-D, Lin Q, Yang D-D, Zhou T, Tang M-Y, et al. MR imaging for acute pancreatitis: the current status of clinical applications. *Ann Transl Med* 2019;7:269. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.05.37>.

132. Tang W, Zhang XM, Xiao B, Zeng NL, Pan HS, Feng ZS, et al. Magnetic resonance imaging versus Acute Physiology and Chronic Healthy Evaluation II score in predicting the severity of acute pancreatitis. *Eur J Radiol* 2011;80:637–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.08.020>.

133. Xiao B, Xu HB, Jiang ZQ, Zhang J, Zhang XM. Current concepts for the diagnosis of acute pancreatitis by multiparametric magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg* 2019;9:1973–85. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.11.10>.

134. Juneja D. Ideal scoring system for acute pancreatitis: Quest for the Holy Grail. *World J Crit Care Med* 2022;11:198–200. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v11.i3.198>.

135. Tang MY, Zhou T, Ma L, Huang XH, Sun H, Deng Y, et al. A new logistic regression model for early prediction of severity of acute pancreatitis using magnetic

resonance imaging and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Quant Imaging Med Surg* 2022;12:4424–34. <https://doi.org/10.21037/qims-22-158>.

136. Lin F, Lu R, Han D, Fan Y, Zhang Y, Pan P. A prediction model for acute respiratory distress syndrome among patients with severe acute pancreatitis: a retrospective analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2022;16:17534666221122592. <https://doi.org/10.1177/17534666221122592>.

137. Wagner DP, Draper EA. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) and medicare reimbursement. *Health Care Financ Rev* 1984;6:91–105.

138. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, Oconnell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:435–41. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.622>.

139. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population-based study. *Gut* 2008;57:1698–703. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.152702>.

140. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69–81.

141. Park JY, Jeon TJ, Ha TH, Hwang JT, Sinn DH, Oh TH, et al. Bedside index for severity in acute pancreatitis: Comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International* 2013;12:645–50. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(13\)60101-0](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(13)60101-0).

142. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology* 2009;104:966–71. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.28>.

143. Rampal K, Mal G, Harkanwalpreet H, Singh P, Sharma M, Khichy S. A Comparative Study of Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Apache II) Score in Assessing the Severity of Acute Pancreatitis. *Annals of International Medical and Dental Research* 2023;9:99–103. <https://doi.org/10.53339/aimdr.2023.9.4.24>.
144. Makofane TN, Clarke DL, Anderson F, Ferndale L. The utility of the bedside index of severity in acute pancreatitis at prognosticating adverse outcomes. *S Afr J Surg* 2023;61:100–3. <https://doi.org/10.36303/SAJS.3857>.
145. Yang YX, Li L. Evaluating the Ability of the Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis Score to Predict Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Medical Principles and Practice* 2016;25:137–42. <https://doi.org/10.1159/000441003>.
146. Bezmarevic M, Kostic Z, Jovanovic M, Mickovic S, Mirkovic D, Soldatovic I, et al. Procalcitonin and BISAP score versus c-reactive protein and APACHE II score in early assessment of severity and outcome of acute pancreatitis. *Vojnosanit Pregl* 2012;69:425–31. <https://doi.org/10.2298/vsp1205425b>.
147. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsevere Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:702–5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.02.020>.
148. Ma X, Li L, Jin T, Xia Q. Harmless acute pancreatitis score on admission can accurately predict mild acute pancreatitis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2020;40:190–5. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.02.09>.
149. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. The harmless acute pancreatitis score (HAPS) identifies non-severe patients: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2021;21:1419–27. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.09.017>.
150. Gupta D, Mandal NS, Arora JK, Soni RK. Comparative Evaluation of Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS) and Bedside Index of Severity in Acute

Pancreatitis (BISAP) Scoring System in the Stratification of Prognosis in Acute Pancreatitis. *Cureus* 2022;14:e32540. <https://doi.org/10.7759/cureus.32540>.

151. Feng A, Ao X, Zhou N, Huang T, Li L, Zeng M, et al. A Novel Risk-Prediction Scoring System for Sepsis among Patients with Acute Pancreatitis: A Retrospective Analysis of a Large Clinical Database. *Int J Clin Pract* 2022;2022:5435656. <https://doi.org/10.1155/2022/5435656>.

152. He SS, Li D, He QY, Chen XP, Lin YX, Yu YW, et al. Establishment of Early Multi-Indicator Prediction Models of Moderately Severe Acute Pancreatitis and Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2022;2022:5142473. <https://doi.org/10.1155/2022/5142473>.

153. Hong W, Lillemoe KD, Pan S, Zimmer V, Kontopantelis E, Stock S, et al. Development and validation of a risk prediction score for severe acute pancreatitis. *J Transl Med* 2019;17:146. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1903-6>.

154. Brown A, James-Stevenson T, Dyson T, Grunckenmeier D. The Panc 3 score: A rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:855–8. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000248005.73075.e4>.

155. Chen F, Childs EJ, Mocci E, Bracci P, Gallinger S, Li D, et al. Analysis of heritability and genetic architecture of pancreatic cancer: A PANC4 study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2019;28:1238–45. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-1235>.

156. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Kamei K, Satoi S, Sawa H, et al. Utility of the new Japanese severity score and indications for special therapies in acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:453–9. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0026-x>.

157. Zhang M, Pang M. Early prediction of acute respiratory distress syndrome complicated by acute pancreatitis based on four machine learning models. *Clinics* 2023;78:100215. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100215>.

158. Yuan L, Ji M, Wang S, Wen X, Huang P, Shen L, et al. Machine learning model identifies aggressive acute pancreatitis within 48 h of admission: a large retrospective study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2022;22:312. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-02066-3>.
159. Thapa R, Iqbal Z, Garikipati A, Siefkas A, Hoffman J, Mao Q, et al. Early prediction of severe acute pancreatitis using machine learning. *Pancreatol* 2022;22:43–50. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.10.003>.
160. Zhou Y, Han F, Shi XL, Zhang JX, Li GY, Yuan CC, et al. Prediction of the severity of acute pancreatitis using machine learning models. *Postgrad Med* 2022;134:703–10. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2099193>.
161. Kiss S, Pintér J, Molontay R, Nagy M, Farkas N, Sipos Z, et al. Early prediction of acute necrotizing pancreatitis by artificial intelligence: a prospective cohort-analysis of 2387 cases. *Sci Rep* 2022;12:7827. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11517-w>.
162. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006;129:174–81. <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.174>.
163. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ Canadian Medical Association Journal* 2010;182:E839–42. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>.
164. Logullo P, Florez ID, Antoniou GA, Markar S, López-Cano M, Silecchia G, et al. AGREE-S: AGREE II extension for surgical interventions – United European Gastroenterology and European Association for Endoscopic Surgery methodological guide. *United European Gastroenterol J* 2022;10:425–34. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12231>.
165. Antoniou SA, Tsokani S, Mavridis D, López-Cano M, Antoniou GA, Stefanidis D, et al. Guideline Assessment Project: Filling the GAP in Surgical

Guidelines: Quality Improvement Initiative by an International Working Group. *Ann Surg* 2019;269:642–51. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003036>.

166. Sun W, An LY, Bao XD, Qi YX, Yang T, Li R, et al. Consensus and controversy among severe pancreatitis surgery guidelines: a guideline evaluation based on the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) tool. *Gland Surg* 2020;9:1551–63. <https://doi.org/10.21037/gs-20-444>.

167. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011;141:1254–63. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.073>.

168. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: Management of acute pancreatitis. *Canadian Journal of Surgery* 2016;59:128–40. <https://doi.org/10.1503/cjs.015015>.

169. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A Step-up Approach or Open Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 2010;362:1491–502. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0908821>.

170. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, Crockett S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018;154:1096–101. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032>.

171. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology* 2020;158:67-75.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>.

172. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018;50:524–46. <https://doi.org/10.1055/a-0588-5365>.

173. Li J, Chen J, Tang W. The consensus of integrative diagnosis and treatment of acute pancreatitis-2017. *J Evid Based Med* 2019;12:76–88.

<https://doi.org/10.1111/jebm.12342>.

174. Freeman ML, Werner J, Van Santvoort HC, Baron TH, Besselink MG, Windsor JA, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis: Summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012;41:1176–94.

<https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318269c660>.

175. Van Brunschot S, Schut AJ, Bouwense SA, Besselink MG, Bakker OJ, Van Goor H, et al. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas* 2014;43:665–74.

<https://doi.org/10.1097/MPA.000000000000108>.

176. Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono PG, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Digestive and Liver Disease* 2015;47:532–43. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.022>.

177. Takada T, Isaji S, Mayumi T, Yoshida M, Takeyama Y, Itoi T, et al. JPN clinical practice guidelines 2021 with easy-to-understand explanations for the management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022;29:1057–83.

<https://doi.org/10.1002/jhbp.1146>.

178. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain MLNG, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: Updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*, vol. 39, 2013, p. 1190–206. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2906-z>.

179. Peng T, Dong L ming, Zhao X, Xiong J xin, Zhou F, Tao J, et al. Minimally invasive percutaneous catheter drainage versus open laparotomy with temporary closure for treatment of abdominal compartment syndrome in patients with early-stage severe acute pancreatitis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science* 2016;36:99–105. <https://doi.org/10.1007/s11596-016-1549-z>.

180. He WH, Xion ZJ, Zhu Y, Xia L, Zhu Y, Liu P, et al. Percutaneous Drainage Versus Peritoneal Lavage for Pancreatic Ascites in Severe Acute Pancreatitis: A Prospective Randomized Trial. *Pancreas* 2019;48:343–9.

<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001251>.

181. Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144:333–40.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.004>.

182. Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: Insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008;247:294–9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815b6976>.

183. Shi N, Liu T, De La Iglesia-Garcia D, Deng L, Jin T, Lan L, et al. Duration of organ failure impacts mortality in acute pancreatitis. *Gut* 2020;69:604–5.

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318241>.

184. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

185. Glenton C, Lewin S, Downe S, Paulsen E, Munabi-Babigumira S, Agarwal S, et al. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) Qualitative Evidence Syntheses, Differences From Reviews of Intervention Effectiveness and Implications for Guidance. *Int J Qual Methods* 2022;21.

<https://doi.org/10.1177/16094069211061950>.

186. Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of PaO₂/FIO₂ From SpO₂/FIO₂ Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest* 2016;150:307–13.

<https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.003>.

187. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. A Practical Scale. *The Lancet* 1974;304:81–4.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0).
188. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II SCORE FOR ASSESSMENT AND MONITORING OF ACUTE PANCREATITIS. *The Lancet* 1989;2:201–5.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90381-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90381-4).
189. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707–10.
<https://doi.org/10.1007/BF01709751>.
190. Dynnyk OB, Marunchyn NA, Mostovy SYe. Endothelial dysfunction in clinical practice: the role of laser Doppler flowmetry (literature review). *Int J Endocrinol* 2019;15:358–62. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.4.2019.174826>.
191. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, et al. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and beyond. *Circ Res* 2016;118:157–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305364>.
192. Bergstrand S, Morales MA, Coppini G, Larsson M, Strömberg T. The relationship between forearm skin speed-resolved perfusion and oxygen saturation, and finger arterial pulsation amplitudes, as indirect measures of endothelial function. *Microcirculation* 2018;25. <https://doi.org/10.1111/micc.12422>.
193. Кербаж НР, Панасенко СІ. ПЕРФУЗІЙНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ: ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА СТРАТИФІКАЦІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ. *The Medical and Ecological Problems* 2021;25:12–5.
<https://doi.org/10.31718/med.2021.25.5-6.03>.
194. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. (Available from: URL:

[Http://WwwOhri.ca/Programs/Clinical_epidemiology/OxfordAsp](http://WwwOhri.ca/Programs/Clinical_epidemiology/OxfordAsp)) 2012.

<https://doi.org/10.2307/632432>.

195. Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools for Use in JBI Systematic Reviews, Checklist for Case Series. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools for Use in JBI Systematic Reviews 2017.

196. Braverman IM, Keh A, Goldminz D. Correlation of laser doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *Journal of Investigative Dermatology* 1990;95:283–6. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12484917>.

197. Holowatz LA, Kenney WL. Up-regulation of arginase activity contributes to attenuated reflex cutaneous vasodilatation in hypertensive humans. *Journal of Physiology* 2007;581:863–72. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.128959>.

198. Low DA, Jones H, Cable NT, Alexander LM, Kenney WL. Historical reviews of the assessment of human cardiovascular function: interrogation and understanding of the control of skin blood flow. *Eur J Appl Physiol* 2020;120:1–16. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04246-y>.

199. Bush N, Rana SS. Ascites in Acute Pancreatitis: Clinical Implications and Management. *Dig Dis Sci* 2022;67:1987–93. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07063-6>.

200. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population-based study. *Gut* 2008;57:1698–703. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.152702>.

201. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early Changes in Blood Urea Nitrogen Predict Mortality in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;137:129–35. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.056>.

202. Dickerson RN, Vehe KL, Mullen JL, Feurer ID. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. *Crit Care Med* 1991;19:484–90. <https://doi.org/10.1097/00003246-199104000-00005>.

203. Pando E, Alberti P, Mata R, Gomez MJ, Vidal L, Cirera A, et al. Early changes in Blood Urea Nitrogen (BUN) can predict mortality in acute pancreatitis:

Comparative study between BISAP score, APACHE-II, and other laboratory markers- A prospective observational study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021;2021:6643595. <https://doi.org/10.1155/2021/6643595>.

204. Abu Omar Y, Attar BM, Agrawal R, Randhawa T, Majeed M, Wang Y, et al. Revised Marshall Score: A New Approach to Stratifying the Severity of Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2019;64:3610–5. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05719-y>.

205. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *Journal of the American Society of Nephrology* 2013;24:877–88. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070653>.

206. Faur M, Dumitrescu D, Sabau D, Tanasescu C, Cretu D, Tanasescu D, et al. Clinical and biological factors with prognostic value in acute pancreatitis. *Journal of Mind and Medical Sciences* 2022;9:310–7. <https://doi.org/10.22543/2392-7674.1352>.

207. McNicol A, Israels S. Beyond Hemostasis: The Role of Platelets in Inflammation, Malignancy and Infection. *Cardiovascular & Hematological Disorders- Drug Targets* 2008;8:99–117. <https://doi.org/10.2174/187152908784533739>.

208. Chiba N, Sugita A, Mizuochi M, Sato J, Saito T, Sakurai A, et al. Clinical significance of reactive thrombocytosis in the course of acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2023;23:206. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02837-w>.

209. Tel BMA, Bilgin S, Kurtkulagi O, Kahveci G, Duman TT, Sagdic T, et al. Frailty in Diabetic Subjects during COVID-19 and Its Association with HbA1c, Mean Platelet Volume and Monocyte/ Lymphocyte Ratio. *Clinical Diabetology* 2022;11:119–26. <https://doi.org/10.5603/DK.a2022.0015>.

210. Sincer I, Çekici Y, Cosgun M, Aktas G, Gunes Y, Erdal E, et al. Does mean platelet volume decrease in the presence of coronary artery fistula? *Arq Bras Cardiol* 2019;113:71–6. <https://doi.org/10.5935/abc.20190088>.

211. Osada J, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Dabrowski A, Dabrowska MI. Platelet activation in acute pancreatitis. *Pancreas* 2012;41:1319–24. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31824bd89f>.

212. Jiang L, Ding W, Zhang M. The progressive increase of the platelet count in a patient with acute severe pancreatitis. *American Journal of Emergency Medicine* 2017;35:191.e1-191.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.06.081>.
213. Custode LL, Iacca G. Evolutionary Learning of Interpretable Decision Trees. *IEEE Access* 2023;11:6169–84. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2023.3236260>.
214. Carrizosa E, Molero-Río C, Romero Morales D. Mathematical optimization in classification and regression trees. *TOP* 2021;29:5–33. <https://doi.org/10.1007/s11750-021-00594-1>.
215. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. *Journal of Machine Learning Research* 2011;12:2825–30.
216. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol* 2022;75:25–36. <https://doi.org/10.4097/kja.21209>.
217. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol* 2017;89:218–35. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>.
218. Ansari D, Gianotti L, Schröder J, Andersson R. Fast-track surgery: Procedure-specific aspects and future direction. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:29–37. <https://doi.org/10.1007/s00423-012-1006-9>.
219. Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bruno MJ, et al. Superiority of Step-up Approach vs Open Necrosectomy in Long-term Follow-up of Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology* 2019;156:1016–26. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.045>.
220. Lariño-Noia J, de la Iglesia-García D, González-Lopez J, Díaz-Lopez J, Macías-García F, Mejuto R, et al. Endoscopic drainage with local infusion of

antibiotics to avoid necrosectomy of infected walled-off necrosis. *Surg Endosc* 2021;35:644–51. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07428-4>.

221. Werge M, Novovic S, Roug S, Knudsen JD, Feldager E, Gluud LL, et al. Evaluation of local instillation of antibiotics in infected walled-off pancreatic necrosis. *Pancreatology* 2018;18:642–6. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.06.005>.

222. Inoue T, Ichikawa H, Okumura F, Mizushima T, Nishie H, Iwasaki H, et al. Local administration of amphotericin B and percutaneous endoscopic necrosectomy for refractory fungal-infected walled-off necrosis: A case report and literature review. *Medicine (United States)* 2015;94:e558. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000558>.

223. Binda C, Sbrancia M, La Marca M, Colussi D, Vizzuso A, Tomasoni M, et al. EUS-guided drainage using lumen apposing metal stent and percutaneous endoscopic necrosectomy as dual approach for the management of complex walled-off necrosis: a case report and a review of the literature. *World Journal of Emergency Surgery* 2021;16:28. <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00367-y>.

224. Bradley EL. A Clinically Based Classification System for Acute Pancreatitis: Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 Through 13, 1992. *Archives of Surgery* 1993;128:586–90. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1993.01420170122019>.

225. Ignatavicius P, Gulla A, Cernauskis K, Barauskas G, Dambrauskas Z. How severe is moderately severe acute pancreatitis? Clinical validation of revised 2012 Atlanta Classification. *World J Gastroenterol* 2017;23:7785–90. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i43.7785>.

226. Dynnyk OB. Microcirculation as a goal of correction in macroangiopathy (atherogenesis). *Infusion & Chemotherapy* 2020;80–1. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3.2-80-81>.

227. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. High serum creatinine in acute pancreatitis: A marker for pancreatic necrosis. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:1196–200. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.688>.

228. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: An international validation study. *Arch Intern Med* 2011;171:669–76. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.126>.
229. Zeng T, An J, Wu Y, Hu X, An N, Gao L, et al. Incidence and prognostic role of pleural effusion in patients with acute pancreatitis: a meta-analysis. *Ann Med* 2023;55:2285909. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2285909>.
230. Karki A, Riley L, Mehta HJ, Ataya A. Abdominal etiologies of pleural effusion. *Dis Mon* 2019;65:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.09.001>.
231. Zeng QX, Jiang KL, Wu ZH, Huang DL, Huang YS, Zhuang HW, et al. Pleural effusion is associated with severe renal dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Medical Science Monitor* 2021;27:e928118(1)-e928118(7). <https://doi.org/10.12659/MSM.928118>.
232. Kasian V V, Cherkun OYu, Sytnik DA, Sheiko VD. Surgical tactics with acute pancreatitis complicated ascites-peritonitis. *Zaporozhye Medical Journal* 2019;0:522–7. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173353>.
233. Chelliah T, Werge M, Merc AI, Bisgaard T, Hansen EF, Hansen EF, et al. Pulmonary dysfunction due to combination of extra-pulmonary causes and alveolar damage is present from first the day of hospital admission in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2019;19:519–23. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.04.009>.
234. Tenner S, Vege SS, Sheth SG, Sauer B, Yang A, Conwell DL, et al. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. *Official Journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2024;119:1400–16.
235. Gliem N, Ammer-Herrmenau C, Ellenrieder V, Neesse A, Neesse A. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update. *Digestion* 2021;102:503–7. <https://doi.org/10.1159/000506830>.

236. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology* 2013;108:419–37. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>.

237. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:e1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.

238. Seifert H, Biermer M, Schmitt W, Jürgensen C, Will U, Gerlach R, et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: A multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut* 2009;58:1260–6. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.163733>.

239. Zheng Z, Lu J, Cao F, Ding Y, Guo Y, Mei W, et al. “One-step” approach versus “Step-up” approach minimally invasive treatment for infected pancreatic necrosis: a study protocol for a single-center, prospective, randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2022;22:41. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02116-0>.

240. González-López J, Macías-García F, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. Theoretical approach to local infusion of antibiotics for infected pancreatic necrosis. *Pancreatology* 2016;16:719–25. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.05.396>.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Н. Кербаж, С. Панасенко. Порівняльна характеристика сучасних систем оцінки тяжкості та прогнозування перебігу гострого панкреатиту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;4(76)48–53. DOI: 10.31718/2077–1096.21.4.48

(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)

2. Н. Кербаж, С. Панасенко. Перфузійна дисфункція при гострому панкреатиті: перспективні напрямки удосконалення діагностики та стратифікації захворювання. The Medical and Ecological Problems. 2021;25(5-6):12-15. DOI: 10.31718/mer.2021.25.5-6.03

(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)

3. Н. Кербаж. Удосконалення методу діагностики мікроциркуляторних розладів при гострому панкреатиті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2.1):26-30. DOI: 10.31718/2077–1096.23.2.1.26

(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)

4. Н. Кербаж. Розробка системи стратифікації тяжких форм гострого панкреатиту у першу добу захворювання. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):115-120. DOI: 10.31718/2077–1096.23.4.115

(Автором проведено збір даних, проведено аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. N. Kerbaj, S. Panasenko. Severe and moderately severe acute pancreatitis: is the separation before 48 hours possible? *Pancreatology* Volume 22, Number S1, 2022 p. e19. Proceedings of the 54th meeting of the European Pancreatic Club (held virtually 22-25th June 2022).

6. Н. Кербаж. Результати лікування інфекційних ускладнень гострого тяжкого панкреатиту шляхом формування «активної» оментобурсостоми. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2022», м. Полтава, 2 грудня 2022 р. – Полтава, 2022. – С. 27-28.

7. Н. Кербаж. Розробка системи стратифікації тяжких форм гострого панкреатиту у першу добу захворювання. Програма Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2023», м. Полтава, 1 грудня 2023 р. – Полтава, 2023. – С. 9.

Наукові праці, що додатково відображають результати дисертації:

8. С. Панасенко, А. Челішвілі, Н. Кербаж, М. Безручко. Патент на корисну модель №144766 «Спосіб лікування гострого тяжкого панкреатиту шляхом формування "активної" оментобурсостоми». Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей 26.10.2020.

ДОДАТОК 2

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися автором на наукових форумах:

1. Міжнародна науково-практична конференції «54th European Pancreatic Club Meeting» (м. Київ, 22-25 червня 2022 р.);
2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2022» (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.);
3. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2023» (м. Полтава, 1 грудня 2023 р.).

Акти впровадження


ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор з науково-педагогічної роботи
 Полтавського державного медичного університету
 В.М. Дворник
 2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб лікування гострого тяжкого панкреатиту шляхом формування «активної» оментобурсостоми.
2. **Установа, її адреса та виконавці:** Полтавський державний медичний університет, кафедра хірургії №3, м. Полтава, вул. Шевченка 23, 36011. Панасенко Сергій Іванович, Челішвілі Анатолій Леонідович, Кербаж Нізар Ріда, Безручко Максим Васильович.
3. **Джерело інформації:** Патент України на корисну модель №144766. МПК: А61В17/00, зареєстровано 26.10.2020р. Спосіб лікування гострого тяжкого панкреатиту шляхом формування «активної» оментобурсостоми.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** Полтавський державний медичний університет, кафедра хірургії №3.
5. **Термін впровадження:** 2021р.
6. **Ефективність впровадження:** даний метод впроваджений в навчальний процес при вивченні предмету «Хірургічні захворювання черевної порожнини. Хірургія надзвичайних ситуацій» на 4 курсі, тема практичного заняття №2 «Гострий панкреатит. Ускладнення гострого панкреатиту.» та предмету «Emergency surgery» на 5 курсі, тема практичного заняття №1 «Surgical treatment of acute pancreatitis and its complications».
7. **Пропозиції до впровадження:** обговорені на кафедрі хірургії №3 (протокол № 4 від 6.10.21)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження
 зав. кафедри хірургії №3
 д.мед.н. С. Панасенко



«7» X 2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування гострого тяжкого панкреатиту шляхом формування «активної» оментобурсостоми.
2. Установа, її адреса та виконавці: Полтавський державний медичний університет, кафедра хірургії №3, м. Полтава, вул. Шевченка 23, 36011. Панасенко Сергій Іванович, Челішвілі Анатолій Леонідович, Малик Сергій Васильович, Кербаж Нізар Ріда.
3. Джерело інформації: Патент України на корисну модель №144766. МПК: А61В17/00, зареєстровано 26.10.2020р. Спосіб лікування гострого тяжкого панкреатиту шляхом формування «активної» оментобурсостоми.
4. Установа, в якій здійснено впровадження: Комунальне підприємство «Перша міська клінічна лікарня полтавської міської ради».
5. Термін впровадження: 2024р.
6. Ефективність впровадження: даний метод був застосований у 21 пацієнта з гострим тяжким панкреатитом, парапанкреатичних, в т.ч. гнійно-септичних ускладнень, після проведених операцій не спостерігалось, стала можливою рання активізація пацієнтів, в т.ч. і перехід на ентеральне харчування на 1-2 післяопераційну добу, термін перебування хворих в стаціонарі зменшився вдвічі.
7. Пропозиції до впровадження: обговорені на кафедрі хірургії №3 (протокол № 10 від 5.03.24)
8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
 в.о. зав. кафедри хірургії №3
 д.мед.н., професор С. Малик

«27» 03 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики мікроциркуляторних змін у пацієнтів з гострим панкреатитом.
2. **Установа, її адреса та виконавці:** Полтавський державний медичний університет, кафедра хірургії №3, м. Полтава, вул. Шевченка 23, 36011. Панасенко Сергій Іванович, Малик Сергій Васильович, Челішвілі Анатолій Леонідович, Кербаж Нізар Ріда.
3. **Джерело інформації:** Н. Кербаж, С. Панасенко (2021). Перфузійна дисфункція при гострому панкреатиті: перспективні напрямки удосконалення діагностики та стратифікації захворювання. The Medical and Ecological Problems, 25(5-6), 12-15. <https://doi.org/10.31718/mer.2021.25.5-6.03> // Н.Кербаж (2023). Удосконалення методу діагностики мікроциркуляторних розладів при гострому панкреатиті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 23(2.1), 26-30. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.1.26>.
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** Комунальне підприємство «Перша міська клінічна лікарня полтавської міської ради».
5. **Термін впровадження:** 2024р.
6. **Ефективність впровадження:** даний метод був застосований у 31 пацієнта з гострим панкреатитом різної етіології. Отримані дані свідчать про можливість ранньої (в першу добу захворювання) верифікації груп пацієнтів із середньотяжким і тяжким гострим панкреатитом на основі визначення параметрів мікроциркуляції.
7. **Пропозиції до впровадження:** обговорені на кафедрі хірургії №3 (протокол № 10 від 5.03.24)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження

в.о. зав. кафедри хірургії №3

д.мед.н., професор С. Малик

«27» 03 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб прогнозування тяжкості перебігу захворювання у пацієнтів з гострим панкреатитом.
2. **Установа, її адреса та виконавці:** Полтавський державний медичний університет, кафедра хірургії №3, м. Полтава, вул. Шевченка 23, 36011. Панасенко Сергій Іванович, Малик Сергій Васильович, Челішвілі Анатолій Леонідович, Кербаж Нізар Ріда.
3. **Джерело інформації:** Н. Кербаж (2023). Розробка системи стратифікації тяжких форм гострого панкреатиту у першу добу захворювання. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 23(4), 115-120. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.115>
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** Комунальне підприємство «Перша міська клінічна лікарня полтавської міської ради».
5. **Термін впровадження:** 2024р.
6. **Ефективність впровадження:** даний метод був застосований у 60 пацієнтів з гострим панкреатитом різної етіології. Отримані дані вказують на наявність комплексного впливу критеріїв показника С (А/М) лазерної доплерівської флоуметрії, синдрому системної запальної відповіді, гематокриту, гідротораксу/перитоніту на тяжкість захворювання у пацієнтів з гострим панкреатитом у межах першої доби від початку хвороби, що свідчить про можливість попередньої стратифікацію тяжкості захворювання на ранніх етапах.
7. **Пропозиції до впровадження:** обговорені на кафедрі хірургії №3 (протокол № 10 від 5.03.24)
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження

в.о. зав. кафедри хірургії №3

д.мед.н., професор С. Малик

«27» 03 2024р.