

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**БАНАДИГА АНДРІЙ ІГОРОВИЧ**

УДК: 616.37–002.1–079.4/-089

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ І**  
**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ВИБІР ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Банадига А.І.

Науковий керівник: Дзюбановський Ігор Якович, заслужений діяч науки і техніки, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Банадига А.І.* Прогнозування перебігу гострого панкреатиту і диференційований вибір лікувальної тактики. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 2020.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

У дисертаційній роботі теоретично узагальнено і по-новому вирішено наукове завдання – покращити результати лікування хворих на гострий панкреатит шляхом застосування математичних кластерних систем та створення нейромережевої моделі прогнозування тяжкості клінічного перебігу та ускладнень, запровадження алгоритму диференційованого вибору лікувальної тактики.

Проведене дослідження охоплювало 2 етапи: 1 етап – ретроспективний аналіз медичної документації 59 оперованих пацієнтів із гострим панкреатитом, які упродовж 2012–2014 рр. перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні КНП «Тернопільська університетська лікарня»; 2 етап – проспективний, на якому проведено дослідження й аналіз отриманих показників у 251 пацієнта з гострим панкреатитом протягом 2015–2019 рр. (з них оперованих – 52), які проходили стаціонарне лікування у хірургічних відділеннях КНП «Тернопільська університетська лікарня» та КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2».

На проспективному етапі хворих поділяли на дві досліджувані групи згідно з детермінантно-основаною класифікацією тяжкості гострого панкреатиту, прийнятої на Міжнародному мультидисциплінарному консилиумі (2012 р.), з доповненнями Світової асоціації невідкладної хірургії

(2019 р.). Пацієнти з гострим панкреатитом легкої і середньої тяжкості склали першу групу дослідження (n=183), до другої групи (n=68) ввійшли пацієнти з тяжким і критичним гострим панкреатитом. Загальна кількість оперованих – 52 (20,71 %) хворих, із них: лапаротомно – 27 (51,92 %), мініінвазивно – 25 (48,07 %). Частота загальних ускладнень становила 19,12 % (n=48), післяопераційних – 13,46 % (n=7), рівень післяопераційної летальності – 9,61 % (n=5), загальної летальності – 4,78 % (n=12) випадків.

Встановлено вплив коморбідної патології на тяжкість перебігу гострого панкреатиту. Так, при супутньому цукровому діабеті та ожирінні ускладнений перебіг гострого панкреатиту спостерігався у 23 (82,14 %) і 14 (32,55 %) пацієнтів відповідно, ці хворі мали тяжкий або критичний гострий панкреатит. Частота ускладнень гострого панкреатиту за наявності цукрового діабету становила 35,41 % випадків від загальної кількості ускладнень, при супутньому ожирінні – 29,16 % випадків ( $p < 0,05$  для всіх показників).

Досліджено, що наявність супутнього ожиріння асоціювалась із зростанням внутрішньочеревного тиску протягом 72 годин у групі хворих із панкреатитом легкої і середньої тяжкості на 21 % ( $p < 0,05$ ) та на 43 % ( $p < 0,05$ ) у групі з тяжким і критичним панкреатитом. Абдомінальний компартмент синдром загалом спостерігався у 109 хворих, із них 67 % мали надмірну масу тіла.

При супутньому цукровому діабеті потреба у повторних операційних втручаннях виникала у 32,17 % випадків.

У групі з панкреатитом тяжким і критичним у 23,41 % пацієнтів верифіковано інфікований панкреатичний некроз, підтверджений істотно високим рівнем прокальцитоніну в крові ( $(4,2 \pm 0,7)$  нг/мл,  $p < 0,05$ ).

У проведеному дослідженні встановлено прямі сильні кореляційні зв'язки були між рівнями амілази і діастази у I та II групах ( $r=0,77$  і  $r=0,74$  відповідно,  $p < 0,05$ ); амілазою і АЛТ:  $r=0,72$  у I групі і  $r=0,67$  у II групі дослідження ( $p < 0,05$ ). Також важлива наявність у II групі значного за силою прямого кореляційного зв'язку між рівнями прокальцитоніну і лейкоцитозом

( $r=0,65$ ) та прокальцитоніном і серцево-судинною дисфункцією ( $r=0,69$ ), що має практичне значення ( $p<0,05$ ).

За результатами аналізу протоколів патологоанатомічних досліджень 12 померлих з приводу гострого панкреатиту встановлено, що ускладнений панкреатит діагностовано в 11 осіб (91,66 %). У 6 хворих (50,00 %) виявлено гнійно-некротичний панкреатит, у 3 (25,00 %) – діагностовано геморагічний панкреатит та у двох (16,66 %) – жировий панкреатит.

При макроскопічному обстеженні органів черевної порожнини і заочеревинного простору у більшості випадків встановлено ряд незворотних, деструктивних процесів паренхіматозних органів, найбільш виражених в ділянці гепато-панкреато-дуоденального комплексу.

При гістологічному дослідженні підшлункової залози виявлено капілярне та венозне повнокрів'я вогнищевого чи дифузного характеру, набряк строми, як незначно виражений, так і суттєвий. У більшості випадків спостерігався виражений дифузний, перидуктальний склероз із вогнищевим продуктивним запаленням помірного характеру, середньовогнищевий ліпоматоз залози.

При мікроскопічному дослідженні внутрішніх органів встановлено переважання розладів кровообігу. Зокрема у міокарді найпомітнішим було дифузне венозне і капілярне повнокрів'я з наявністю стазу еритроцитів і сладж-феноменом.

За допомогою нейромережевого програмного аналізу було сформоване «дерево рішень», згідно з яким сприятливий прогноз перебігу гострого панкреатиту асоціювався з рівнем амілази крові  $<185$  ОД/л і рівнем аланінамінотрансферази не більше 34 ОД/л, ці хворі увійшли до I групи, де були пацієнти з гострим панкреатитом легкої і середньої тяжкості. При цьому діагностична цінність цих двох показників при їх поєднанні є більшою 54,00 %, а у поєднанні з даними кореляційного і кластерного аналізу цінність цих значень підвищується і може застосовуватись у клінічній практиці.

На основі результатів проведених досліджень клінічних, лабораторно-інструментальних особливостей перебігу гострого панкреатиту, враховуючи ступені внутрішньочеревної гіпертензії і її тривалості, поширеність патологічного процесу в підшлунковій залозі, клінічну форму захворювання, зважаючи на наявність поліорганної дисфункції і її ступінь, у процесі даного дослідження розроблено і клінічно апробовано алгоритм диференційованого вибору лікувальної тактики у хворих на гострий панкреатит на основі кластерного і нейромережевого аналізу прогнозування.

Використання алгоритму дало змогу протягом 72 годин досягти зниження рівнів прокальцитоніну в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), а рівнів трансаміназ в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) у групі хворих з абдомінальним компартмент синдромом III-IV ступеня і потребою у ранній декомпресії черевної порожнини, що була виконана протягом 12 годин. Застосування вищезгаданого лікувального алгоритму у загальній дослідній групі дало змогу знизити при тяжкому гострому панкреатиті рівні амілази крові у 5 разів ( $p < 0,01$ ), діастази сечі в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ), креатиніну в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а при критичному гострому панкреатиті рівні трансаміназ були знижені в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), амілази крові і діастази сечі в 1,7 і 5 разів відповідно ( $p < 0,05$ ), креатиніну в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ).

Завдяки використанню даного алгоритму вдалось зменшити кількість ускладнень гострого панкреатиту у хворих з різним ступенем тяжкості, порівняно з ретроспективними даними. Так, при гострому панкреатиті середньої тяжкості відсоток ускладнень знизився більше як удвічі – з 28,48 % до 12,33 %, при тяжкому гострому панкреатиті – з 37,51% до 23,12 %, а при критичному – з 45,80 % до 34,04 %. Загалом застосування даного алгоритму при гострому некротичному панкреатиті, порівняно з ретроспективними даними, допомагає знизити кількість післяопераційних ускладнень в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ), загальну летальність на 10,60 % ( $p < 0,05$ ), тривалість лікування хворого у стаціонарі в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ).

Застосування нейромережевого статистичного аналізу, побудованого на основі кластерної програмної обробки даних і кореляційного аналізу, з метою систематизації клініко-лабораторних та інструментальних даних має практичне значення для розробки моделей прогнозування перебігу гострого панкреатиту і попередження ускладнень даного захворювання. Це ефективний спосіб збору, збереження і обробки даних, побудови прогнозу і вибору лікувальної тактики.

Доведено ефективність диференційованого лікування хворих на гострий панкреатит, заснованого на розподілі хворих на групи ризику несприятливого перебігу захворювання, що базується на оцінці наявного і ймовірного ступеня тяжкості гострого панкреатиту, згідно з нейромережевою обробкою клініко-лабораторних даних.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Доповнено наукові дані щодо інформативності сучасних методів діагностики та особливостей клінічного перебігу гострого панкреатиту.

Уперше застосовано метод кластерного аналізу для побудови нейромережевої моделі прогнозування перебігу гострого панкреатиту з метою попередження ймовірних ускладнень.

Встановлено значимі клініко-лабораторні маркери гострого панкреатиту на підставі використаних загальноприйнятих методів статистичної обробки даних, а також кореляційного і кластерного аналізу.

Уперше створено нейромережеву модель прогнозування перебігу гострого панкреатиту, що покращила результати ведення хворого. Методом кластерного аналізу встановлено групу прогностичних показників (прокальцитонін  $>3,08$  нг/мл, С-реактивний білок  $>0,5$  мг/мл, глікемія  $>10$  ммоль/л, абдомінальний компартмент синдром III ступеня), які в комплексі з клінічними критеріями тяжкості визначають підхід до лікування.

Проаналізовано частоту коморбідної патології та її вплив на клінічний перебіг, прогноз, вибір лікувальної тактики гострого панкреатиту. Встановлено, що супутні цукровий діабет, ожиріння були у хворих із тяжким

та критичним перебігом панкреатиту, а також це часто потребувало повторних оперативних втручань.

Розроблено та апробовано диференційований підхід до вибору лікувальної тактики з урахуванням діагностичної цінності досліджуваних параметрів створеної нейромережевої моделі.

*Практичне значення отриманих результатів.* Запропоновано інформативні критерії оцінки тяжкості гострого панкреатиту, встановлено кореляційні зв'язки між окремими лабораторними маркерами ураження, що лягли в основу створення прогностичної моделі.

Отримані дані науково обґрунтовують доцільність і перспективність застосування нейромережевої моделі з метою розрахунку прогнозу, ймовірних ускладнень, диференційованого підходу до вибору лікувальної тактики гострого панкреатиту у хворих хірургічних стаціонарів.

Запроваджене використання алгоритму диференційованого вибору лікувальної тактики зменшило кількість ускладнень. Так, при гострому панкреатиті середньої тяжкості відсоток ускладнень знизився з 28,48 % до 12,33 %, при тяжкому – з 37,51 % до 23,12 %, а при критичному – з 45,80 % до 34,04 %.

Застосування створеного діагностичного алгоритму при гострому некротичному панкреатиті забезпечило зниження кількості післяопераційних ускладнень в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ), загальної летальності на 9,21 % ( $p < 0,05$ ), тривалості лікування хворого у стаціонарі в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ).

Основні положення дисертаційної роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні хірургії, внутрішніх хвороб, а саме питань гастроентерології, медичної біохімії студентам медичних закладів вищої освіти, лікарям системи післядипломної освіти, а також у роботі науково-дослідних лабораторій за даною проблематикою.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику хірургічних відділень стаціонару КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня

швидкої допомоги», КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради, КНП «Дубенська міська лікарня» Дубенської міської ради Рівненської області, КНП «Чортківська центральна комунальна районна лікарня» Чортківської районної ради Тернопільської області, що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є значне підвищення ефективності лікування хворих на гострий панкреатит.

*Ключові слова:* гострий панкреатит, інфікований панкреатичний некроз, прокальцитонін, нейромережевий аналіз.

## ANNOTATION

*Banadyga A.I.* Prediction of acute pancreatitis and differentiated choice of treatment tactics. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a Philosophy Doctor degree in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Gorbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, 2020.

Ivan Gorbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2020.

The dissertation theoretically generalizes and solves in a new way the scientific task – to improve the results of treatment of patients with acute pancreatitis by using mathematical cluster systems and creating a neural network model for predicting the severity of clinical course and complications, introduction of differentiated treatment tactics.

The study included 2 stages: Stage 1 – retrospective analysis of medical records of 59 operated patients with acute pancreatitis, who during 2012–2014 were hospitalized to the surgical department of Ternopil University Hospital; Stage 2 – prospective, which conducted a study and analysis of the indicators obtained in 251 patients with acute pancreatitis during 2015–2019 (of whom operated – 52),



who underwent inpatient treatment in the surgical departments of Ternopil University Hospital and Ternopil municipal city hospital № 2.

At the prospective stage, patients were divided into two study groups according to the determinant-based classification of the severity of acute pancreatitis, adopted by the International Multidisciplinary Council (2012), with additions to the World Society of Emergency Surgery (2019). Patients with acute pancreatitis of mild and moderate severity were the first group of the study (n=183), the second group (n=68) included patients with severe and critical acute pancreatitis. The total number of operated – 52 (20.71 %) patients, of which: laparotomy – 27 (51.92 %), minimally invasive – 25 (48.07 %). The frequency of general complications is 19.12 % (n=48), postoperative – 13.46 % (n=7), the rate of postoperative mortality – 9.61 % (n=5), overall mortality – 4.78 % (n=12) cases.

The influence of comorbid pathology on the severity of acute pancreatitis has been established. Thus, in concomitant diabetes mellitus and obesity, a complicated course of acute pancreatitis was observed in 23 (82.14 %) and 14 (32.55 %) patients, respectively, these patients had severe or critical acute pancreatitis. The frequency of complications of acute pancreatitis in the presence of diabetes was 35.41 % of the total number of complications, with concomitant obesity – 29.16 % of cases (p<0.05 for all indicators).

It was investigated that the presence of concomitant obesity was associated with an increase of intraabdominal pressure for 72 h in the group of patients with mild and moderate pancreatitis by 21 % (p <0.05) and 43 % (p<0.05) in the group with severe and critical pancreatitis. Abdominal compartment syndrome was observed in 109 patients, of whom 67 % were overweight.

With concomitant diabetes, the need for repeated surgery occurred in 32.17 % of cases.

In the group with severe and critical pancreatitis in 23.41 % of patients infected pancreatic necrosis was verified, confirmed by significantly high levels of procalcitonin in the blood ((4.2 ± 0.7) ng / ml, p <0.05).

The study found direct strong correlations between amylase and diastase levels in groups I and II ( $r=0.77$  and  $r=0.74$ , respectively,  $p < 0.05$ ); amylase and ALT:  $r=0.72$  in group I and  $r=0.67$  in group II of the study ( $p < 0.05$ ). Also, in group II important was the presence of a significant direct correlation between the levels of procalcitonin and leukocytosis ( $r=0.65$ ) and procalcitonin and cardiovascular dysfunction ( $r=0.69$ ), which were of practical importance ( $p < 0, 05$ ).

According to the results of the analysis of protocols of pathological examinations of 12 deaths due to acute pancreatitis, it was established that complicated pancreatitis was diagnosed in 11 people (91.66 %). In 6 patients (50.00 %) purulent-necrotic pancreatitis was detected, in 3 (25.00 %) hemorrhagic pancreatitis was diagnosed and in two (16.66%) - fatty pancreatitis.

Macroscopic examination of the abdominal cavity and retroperitoneal space in most cases revealed a number of irreversible, destructive processes of parenchymal organs, most pronounced in the hepato-pancreato-duodenal complex.

Histological examination of the pancreas revealed capillary and venous plethora of focal or diffuse nature, stromal edema, both mild and significant. In most cases, there was a pronounced diffuse, periductal sclerosis with focal productive inflammation of a moderate nature, moderate focal lipomatosis of the gland.

Microscopic examination of the internal organs revealed a predominance of circulatory disorders. In particular, diffuse venous and capillary plethora with erythrocyte stasis and sludge phenomenon was most noticeable in the myocardium.

With the help of neural network software analysis, a "decision tree" was formed, according to which a favorable prognosis of acute pancreatitis was associated with blood amylase levels  $< 185$  IU / l and ALT levels not exceeding 34 IU/l, these patients were included in group I, where patients with mild and moderate acute pancreatitis. In this case, the diagnostic value of these two indicators in combination was greater than 54.00 %. And in combination with the data of correlation and cluster analysis, the value of these values increases and can be used in clinical practice.

Based on the results of studies of clinical, laboratory and instrumental features of acute pancreatitis, taking into account the degree of intraabdominal hypertension and its duration, the prevalence of the pathological process in the pancreas, the clinical form of the disease, due to the presence of multiple organ dysfunction and its degree, the algorithm of differentiated choice of treatment tactics at patients with acute pancreatitis on the basis of the cluster and neural network analysis of forecasting was tested.

The use of the algorithm made it possible to achieve a decrease in procalcitonin levels by 1.6 times ( $p < 0.05$ ) and transaminase levels by 1.3 times ( $p < 0.05$ ) within 72 hours in the group of patients with abdominal compartment syndrome III-IV degree and the need for early decompression of the abdominal cavity, which was performed within 12 hours. The use of the above treatment algorithm in the general experimental group allowed to reduce the levels of blood amylase by 5 times ( $p < 0.01$ ), urine diastase by 1.8 times ( $p < 0.01$ ), creatinine by 1.5 times in severe acute pancreatitis. ( $p < 0.05$ ), and in critical acute pancreatitis levels of transaminases were reduced by 1.5 times ( $p < 0.05$ ), blood amylase and urine diastase by 1.7 and 5 times, respectively ( $p < 0.05$ ), creatinine 1.5 times ( $p < 0.05$ ).

Due to the use of this algorithm it was possible to reduce the number of complications of acute pancreatitis in patients with varying degrees of severity, compared with retrospective data. Thus, in acute pancreatitis of moderate severity, the percentage of complications decreased more than twice: from 28.48 % to 12.33 %, in severe acute pancreatitis: from 37.51 % to 23.12 %, and in critical: from 45.80 % to 34,04 %. In general, the use of this algorithm in acute necrotic pancreatitis, compared with retrospective data, helps to reduce the number of postoperative complications by 1.5 times ( $p < 0.01$ ), overall mortality by 9.21 % ( $p < 0.05$ ), duration treatment of the patient in the hospital 1.9 times ( $p < 0.05$ ).

The use of neural network statistical analysis, based on cluster data processing and correlation analysis, for the systematization of clinical, laboratory and instrumental data is of practical importance for the development of models for

predicting the course of acute pancreatitis and preventing complications of this disease. This is an effective way to collect, store and process data, build a prognosis and choose treatment tactics.

The effectiveness of differentiated treatment of patients with acute pancreatitis based on the division of patients into risk groups of the disease, based on the assessment of the existing and probable severity of acute pancreatitis, according to the neural network processing of clinical and laboratory data.

*Scientific novelty of the obtained results.* Scientific data on the informativeness of modern diagnostic methods and features of the clinical course of acute pancreatitis have been supplemented.

For the first time, the method of cluster analysis was used to build a neural network model for predicting the course of acute pancreatitis in order to prevent possible complications.

Significant clinical and laboratory markers of acute pancreatitis have been established on the basis of the generally used methods of statistical data processing, as well as correlation and cluster analysis.

For the first time, a neural network model for predicting the course of acute pancreatitis was created, which improved the results of patient management. The group of prognostic indicators (procalcitonin > 3.08 ng/ml, C-reactive protein >0.5 mg/ml, glycemia >10 mmol/l, abdominal compartment syndrome of the III degree) which in combination with clinical criteria of severity define the approach to treatment is established by a method of the cluster analysis. .

The frequency of comorbid pathology and its influence on the clinical course, prognosis, choice of treatment tactics of acute pancreatitis were analyzed. Concomitant diabetes mellitus and obesity were found to be present in patients with severe and critical pancreatitis, and this often required repeated surgical interventions.

A differentiated approach to the choice of treatment tactics taking into account the diagnostic value of the studied parameters of the created neural network model was developed and tested.

*The practical significance of the results.* Informative criteria for assessing the severity of acute pancreatitis are proposed, and correlations are established between individual laboratory markers of the lesion, which formed the basis for the creation of a prognostic model.

The obtained data scientifically substantiate the expediency and prospects of using the neural network model to calculate the prognosis, probable complications, differentiated approach to the choice of treatment tactics for acute pancreatitis in patients of surgical hospitals.

The introduced use of the algorithm of differentiated choice of treatment tactics has reduced the number of complications. Thus, in acute pancreatitis of moderate severity, the percentage of complications decreased more than twice: from 28.48 % to 12.33 %, in severe: from 37.51 % to 23.12 %, and in critical from 45.80 % to 34, 04 %.

The use of the created diagnostic algorithm in acute necrotic pancreatitis provided a reduction in the number of postoperative complications by 1.5 times ( $p < 0.01$ ), overall mortality by 9.21 % ( $p < 0.05$ ), the duration of treatment of the patient in the hospital in 1,9 times ( $p < 0.05$ ).

The main provisions of the dissertation can be used in the teaching process in the teaching of surgery, internal medicine, namely gastroenterology, medical biochemistry to students of medical institutions of higher education, physicians of postgraduate education, as well as in research laboratories on this issue.

The results of the dissertation research have been implemented in the medical practice of the surgical divisions of next hospitals: KNP «Ternopil Municipal City Hospital № 2», KNP «Ternopil City Municipal Hospital Ambulance», KNP «Ternopil University Hospital» of Ternopil Regional Council, KNP «Regional Clinical Hospital named after O.F. Gerbachevsky» of Zhytomyr Regional Council, KNP «Dubno City Hospital» of Dubno City Council, KNP «Chortkiv Central Communal District Hospital» of Chortkiv district Council , which is confirmed by the relevant acts of implementation. The result of

implementation is a significant increase in the effectiveness of treatment of patients with acute pancreatitis.

*Key words:* acute pancreatitis, infected pancreatic necrosis, procalcitonin, neural network analysis.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Дзюбановський І. Я., Банадига А. І. Діагностична і прогностична цінність прокальцитоніну і окремих загальноклінічних обстежень у ранній діагностиці інфікованого гострого некротичного панкреатиту. *Шпитальна хірургія*. 2015. № 4. С. 51–56.

2. Dzyubanovsky I. Ya., Banadyga A. I., Banadyha N. V. Diagnostic value of paraclinical markers in the early diagnosis of various forms of acute pancreatitis. *Journal of Public Health and Sports*. 2016. № 4. P. 63–70.

3. Марценюк В. П., Банадига А. І. Граматика мови графічної візуалізації медичних даних в пакеті GGPLOT2. *Медична інформатика та інженерія*. 2017. № 2. С. 9–19.

4. Банадига А. І. Клініко-лабораторні, прогностичні критерії моніторингу перебігу гострого панкреатиту. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018. № 1. С. 23–28.

5. Early pancreatitis diagnosis of infected acute necrotising / A. I. Banadyga, I. Ya. Dzyubanovsky, O. I. Dzyubanovsky, O. Paslay, G. Lambert. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018. № 4. С. 36–40.

6. Дзюбановський І. Я., Банадига А. І. Клінічний моніторинг перебігу і попередження ускладнень гострого панкреатиту. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2020. № 2. С. 15–20.

7. Banadyga A. I., Banadyha N. V., Banadyga S. V. Early diagnosis and prevention of complications of acute pancreatitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10 (2). P. 74–78.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

8. Банадига А. І. Значення імунологічних методів дослідження в діагностиці патології підшлункової залози. *Матеріали XV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 31 березня – 2 квітня 2011 р. Тернопіль, 2011. С. 108.

9. Банадига А. І. Діагностична цінність окремих лабораторних методів в оцінці функціонального стану підшлункової залози. *Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених* : тези доп. 81-ї наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнародною участю, 29–30 березня 2012 р. Івано-Франківськ, 2012. С.100.

10. Банадига А. І. Хірургічні аспекти лікування панкреатиту. *Матеріали XVIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 21 квітня 2014 р. Тернопіль, 2014. С. 50.

11. Банадига А. И. Клинические особенности течения различных форм панкреатита. *Актуальные проблемы медицины* : материалы XXI науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, 17–18 апреля 2014 г. Урганч, 2014. С. 92–93.

12. Банадыга А. И. Влияние полиморбидности на течение острого панкреатита и хирургическую тактику ведения больного. *Вопросы современной медицинской науки* : материалы 69-й науч. конф. студентов медиков с международным участием, 3–4 апреля 2014 г. Самарканд, 2014. С. 14–15.

13. Банадига А. І. Комплексний підхід до ведення хворих із гострим деструктивним панкреатитом на тлі морбідного ожиріння. *Коморбідні стани в практиці лікаря інтерніста* : матеріали наук.-практ. конф., 5 березня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 9–11.

14. Банадига А. І, Тиш Ю. М. Клінічний випадок лікування гострого деструктивного панкреатиту. *Матеріали XIX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, присвяченого пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Л. Я. Ковальчука, 27–29 квітня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 77.

15. Банадига А. І. Особливості клінічної діагностики гострого некротичного панкреатиту. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини* : зб. тез доп. IV Міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 21–22 квітня 2016 р. Суми : СумДУ, 2016. Т. 2. С. 254–256.

16. Банадыга А. И. Динамика лабораторних показателів у больних на фоні острого панкреатита різничної степені тяжесті. *Актуальные проблемы современной медицинской науки* : матеріали 70-й науч. конф. студентів медиків с міжнародним участіем, 27 мая 2016 г. Самарканд, 2016. С.10.

17. Банадига А. І., Ярославіцький Р. В., Балич Р. Рання діагностика і покращення ефективності хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту. *Матеріали XX Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 25-27 квітня 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 68.

18. Банадига А. І. Клініко-лабораторні критерії ранньої діагностики гострого некротичного панкреатиту. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф., 14 червня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 136–137.

19. Banadyga A. I. Paraclinical markers of acute pancreatitis for early diagnosis and effective treatment. *ICMS 2017* : collection of scientific works of XVI International Students Medical Congress, 11–14 May, 2017. Sofia, 2017. P. 231.

20. Банадига А. І. Диференційований вибір лікувальної тактики у хворих на гострий панкреатит. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 93–94.

21. Банадига А. І. Критерії прогнозування перебігу гострого панкреатиту. *Матеріали XXII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 23–25 квітня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 50.

22. Банадига А. І. Нейромережевий підхід до оцінки прогнозу перебігу гострого панкреатиту у хірургічній клініці. *Матеріали XVII конгресу*



*Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, 20–23 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 179.*

23. Дзюбановський І. Я, Банадига А. І. Ранні методи діагностики і прогнозування гострого панкреатиту. *Матеріали XXIV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова, 26–28 вересня 2018 року. Київ, 2018. С. 180–181.*

24. Банадига А. І. Прогнозування ускладнень гострого панкреатиту і раціональний вибір лікувальної тактики. *Матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 134.*

25. Дзюбановський І. Я, Банадига А. І. Прогнозування перебігу гострого панкреатиту і попередження ускладнень. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф., 13 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 44.*

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	20
Вступ.....	21
Розділ 1 Сучасний стан проблеми гострого панкреатиту в хірургічній клініці (огляд літератури).....	29
1.1 Етіологія, патогенез, клінічна діагностика і перебіг гострого панкреатиту.....	29
1.2 Сучасні погляди щодо хірургічного лікування гострого панкреатиту.....	39
1.3 Нейромережі як сучасний засіб програмної обробки медичних даних.....	52
Розділ 2 Матеріал і методи дослідження.....	55
2.1 Методика ретроспективного аналізу карт стаціонарного хворого.....	55
2.2 Клінічні особливості обстеження хворих на проспективному етапі дослідження.....	56
2.3 Лабораторні методи обстеження.....	66
2.4 Методи статистичної обробки, використані для аналізу досліджень.....	66
Розділ 3 Клініко-параклінічна картина перебігу гострого некротичного панкреатиту.....	70
3.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	70
3.2 Формування клінічних груп і їх характеристика.....	73
3.3 Морфофункціональні зміни підшлункової залози та внутрішніх органів при гострому панкреатиті за умов ускладненого перебігу.....	96
Розділ 4 Прогнозування перебігу гострого панкреатиту.....	109
4.1 Метод кластеризації клініко-лабораторних даних хворих на гострий панкреатит.....	109

4.2 Графічна візуалізація статистичних зв'язків основних лабораторних параметрів як складова успішного прогнозування перебігу захворювання.....	118
4.3 Побудова нейромережі і вихідного «дерева рішень» на основі проаналізованих клініко-лабораторних параметрах.....	125
Розділ 5 Диференційований вибір методів хірургічного лікування гострого панкреатиту.....	129
5.1 Вибір хірургічної тактики у пацієнтів з гострого панкреатиту...	129
5.2 Алгоритм диференційованого вибору лікувальної тактики.....	138
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження .....	152
Висновки.....	160
Практичні рекомендації.....	164
Список використаних джерел .....	165
Додатки.....	187

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ**

- АКС – абдомінальний компартмент синдром
- АЛТ – аланінамінотрансфераза
- АСТ – аспаратамінотрансфераза
- ГНП – гострий некротичний панкреатит
- ГП – гострий панкреатит
- ЕРПТ – ендоскопічна ретроградна папілотомія
- ЕРПХГ – ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія
- ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холецистопанкреатографія
- ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба
- ІПН – інфікований панкреатичний некроз
- КГ – контрольна група
- КТ – комп'ютерна томографія
- ЛХЕ – лапароскопічна холецистектомія
- ПЗ – підшлункова залоза
- ПЗ – підшлункова залоза
- ПН – печінкова недостатність
- РСТ – прокальцитонін
- СБД – синдром біліарної декомпресії
- СРБ – С-реактивний білок
- УЗД – ультразвукове дослідження
- ФЕГДС – фібро-езофаго-гастро-дуоденоскопія
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Гострий панкреатит (лат. *pancreatitis*, дав.-гр. *πάγκρεας* – «підшлункова залоза» + *-itis* – «запалення») – гостре запалення підшлункової залози асептичного характеру, яке проявляється некробіозом панкреатоцитів та ферментною аутоагресією ліполітичними та активованими протеолітичними ферментами і, як наслідок, аутолізом панкреатоцитів, їх дистрофією і залученням у процес навколишніх тканин черевної порожнини та заочеревинного простору, ймовірним приєднанням вторинної інфекції, що призводить до ускладнень гнійного характеру, а також поліорганних системних проявів позаочеревинної локалізації [2, 5].

Кількість хворих на гострий панкреатит за останні десятиліття зросла майже удвічі і продовжує зростати у значній кількості країн високого рівня розвитку, і страждають при цьому різні верстви населення, серед яких люди працездатного віку (від 21 до 60 років), котрі часто отримують інвалідність. При цьому у віці до 40 років переважають чоловіки (69 %) [39]. На сьогодні немає іншого гострого хірургічного захворювання, частота якого так різко зросла протягом останніх років.

Серед усієї гострої патології органів черевної порожнини гострий панкреатит займає третє місце після гострих апендициту та холециститу [52, 53], некротичний панкреатит є одним з його форм і найсерйозніших хірургічних захворювань, що при сучасному високому розвитку науки і хірургічної техніки щороку інвалідизує населення працездатного віку, забирає чимало людських життів, що є не лише медичною, а і значною соціальною проблемою. Некротичний панкреатит виникає як наслідок захворювань гепатобіліарної ділянки, так і як результат екзогенних чинників. Криптогенна форма зустрічається у 10–20 % хворих [39]. Прогнозувати виникнення панкреатиту не легко навіть в умовах профільних відділень відповідних рівнів надання медичної допомоги, оскільки часто зустрічається

блискавичний перебіг, як наслідок гіперферментної активності підшлункової залози в молодому віці.

Диференційований вибір лікувальної тактики і оптимізація алгоритмів надання медичної допомоги хворим з гострим некротичним панкреатитом – тактично важливий захід, оскільки часто вчасність діагностики на первинних рівнях, активно розпочатої консервативної терапії дає шанс ефективній хірургічній допомозі при її потребі на вищих рівнях її надання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії ННПО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Профілактика і лікування післяопераційних ускладнень в плановій та ургентній хірургії (№ держреєстрації 0116U003354), у якій здобувач є співвиконавцем.

**Мета дослідження:** покращити результати лікування хворих на гострий панкреатит шляхом розпрацювання математичних кластерних систем прогнозування важкості клінічного перебігу та ускладнень, напрацювання алгоритму диференційованого вибору лікувальної тактики.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити діагностичну цінність клінічних симптомів, лабораторно-інструментальних методів обстеження гострого панкреатиту з різними ступенями його тяжкості.
2. Визначити кореляційну залежність між клініко-лабораторними показниками інфікованого й асептичного панкреатиту.
3. Оцінити морфологічні зміни у підшлунковій залозі оперованих пацієнтів на різних стадіях захворювання та їх зв'язок з розвитком поліорганної недостатності.
4. Визначити групи хворих з різним прогностичним ступенем тяжкості гострого панкреатиту та його ускладнень.

5. Розпрацювання інформативних прогностичних критеріїв гострого панкреатиту для проведення кластерної математичної системи прогнозування.

6. Застосувати алгоритм диференційованого вибору лікувальної тактики з визначенням груп хворих із високим ризиком несприятливого перебігу захворювання та розвитку його ускладнень.

7. Провести порівняльну оцінку результатів лікування в контрольній і основній групах.

*Об'єкт дослідження:* перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів хірургічного профілю.

*Предмет дослідження:* особливості клінічного перебігу різних форм гострого панкреатиту, лабораторно-інструментальні маркери диференційної діагностики гострого панкреатиту, їх діагностична цінність залежно від ступенів тяжкості, кореляційна залежність досліджуваних показників, методи хірургічного лікування.

*Методи дослідження:* загальноклінічний – для вибору симптомів і синдромів у верифікації діагнозу гострого панкреатиту; лабораторний – для визначення специфічних і неспецифічних маркерів гострого панкреатиту; ендоскопічний – для характеристики стану верхніх відділів травної системи при гострому панкреатиті; ультрасонографічний – для вивчення УЗД-критеріїв гострого панкреатиту; клінічні (скарги, анамнез, об'єктивні дані); лабораторні (для визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну, ШОЕ, амілази сечі); біохімічні (для визначення вмісту цукру крові, загального білка, білірубину і його фракцій, ферментів цитолізу (аспартатамінотрансферази та аланінамінотрасферази), амілази крові, активованого тромбінового часу, протромбінового індексу, фібриногену, кон'югованих та некон'югованих жовчних кислот у сироватці крові); імуноферментний (визначення рівня прокальцитоніну); інструментально-функціональні (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, фіброезофагогастроуденоскопія, екскреторна ретроградна

панкреатохоледохографія, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія); статистичні (для математичної обробки одержаних результатів).

Засоби, що використовуються. Мікроскоп світлооптичний, окуляр з вимірювальною сіткою, ваги, термостат, холодильник, лабораторні ваги, хімічний посуд і реактиви, УЗД-апарат, фіброзософагогастродуоденоскоп "Olimpus" GIF-XQ 30ек, персональний комп'ютер. математично-статистичний – для опрацювання отриманих результатів дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнено наукові дані щодо інформативності сучасних методів діагностики та особливостей клінічного перебігу гострого панкреатиту.

Уперше застосовано метод кластерного аналізу для побудови нейромережевої моделі прогнозування перебігу гострого панкреатиту з метою попередження ймовірних ускладнень.

Встановлено значимі клініко-лабораторні маркери гострого панкреатиту на підставі використаних загальноприйнятих методів статистичної обробки даних, а також кореляційного і кластерного аналізу.

Уперше створено нейромережеву модель прогнозування перебігу гострого панкреатиту, що покращила результати ведення хворого. Методом кластерного аналізу встановлено групу прогностичних показників (прокальцитонін  $>3,08$  нг/мл, С-реактивний білок  $>0,5$  мг/мл, глікемія  $>10$  ммоль/л, абдомінальний компартмент синдром III ступеня), які в комплексі з клінічними критеріями тяжкості визначають підхід до лікування.

Проаналізовано частоту коморбідної патології та її вплив на клінічний перебіг, прогноз, вибір лікувальної тактики гострого панкреатиту. Встановлено, що супутні цукровий діабет, ожиріння були у хворих із тяжким та критичним перебігом панкреатиту, а також це часто потребувало повторних оперативних втручань.

Розроблено та апробовано диференційований підхід до вибору лікувальної тактики з урахуванням діагностичної цінності досліджуваних параметрів створеної нейромережевої моделі.



**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновані інформативні критерії оцінки тяжкості гострого панкреатиту, встановлено кореляційні зв'язки між окремими лабораторними маркерами ураження, що лягли в основу створення прогностичної моделі.

Отримані дані науково обґрунтовують доцільність і перспективність застосування нейромережевої моделі з метою розрахунку прогнозу, ймовірних ускладнень, диференційованого підходу до вибору лікувальної тактики гострого панкреатиту у хворих хірургічних стаціонарів.

Запроваджене використання алгоритму диференційованого вибору лікувальної тактики зменшило кількість ускладнень. Так, при гострому панкреатиті середньої тяжкості відсоток ускладнень знизився більше як удвічі – з 28,48 % до 12,33 %, при тяжкому – із 37,51 % до 23,12 %, а при критичному – з 45,80 % до 34,04 %.

Застосування створеного діагностичного алгоритму при гострому некротичному панкреатиті забезпечило зниження кількості післяопераційних ускладнень в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ), загальної летальності на 9,21 %, ( $p < 0,05$ ), тривалості лікування хворого в стаціонарі і 1,9 раза ( $p < 0,05$ ).

Основні положення дисертаційної роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні хірургії, внутрішніх хвороб, а саме питань гастроентерології, медичної біохімії студентам медичних закладів вищої освіти, лікарям системи післядипломної освіти, а також у роботі науково-дослідних лабораторій за даною проблематикою.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику хірургічних відділень стаціонару КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради, КНП «Дубенська міська лікарня» Дубенської міської ради Рівненської області, КНП «Чортківська центральна комунальна районна лікарня» Чортківської

районної ради Тернопільської області, що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є значне підвищення ефективності лікування хворих на гострий панкреатит.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно провів огляд сучасної вітчизняної та іноземної літератури щодо досліджуваної теми, здійснив підбір тематичних хворих, поставив мету і завдання дослідження, обрав методи обстеження. Здобувач особисто провів клінічне обстеження хворих та опрацювання первинної медичної документації хворих на гострий панкреатит в КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради та Тернопільської міської комунальної лікарні № 2, передопераційну підготовку, забір матеріалу для дослідження, оперативні втручання (переважно в якості асистента хірурга). Низку лабораторних досліджень проведено в лабораторії КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня». Участь автора полягає у заборі матеріалу для досліджень, його первинній обробці та інтерпретації отриманих результатів. Здобувач провів статистичну обробку, аналіз та узагальнення одержаних результатів дослідження, написав усі розділи дисертації. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, використано фактичні матеріали, отримані здобувачем у результаті виконаної роботи. Формулювання висновків та практичних рекомендацій проведено здобувачем разом з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати досліджень, які були отримані під час виконання дисертаційної роботи, оприлюднені на: науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 21 травня 2015 р.), науково-практичній конференції науково-практичній конференції науково-практичній конференції «Коморбідні стани в практиці лікаря-інтерніста» (м. Тернопіль, 5 березня 2015 р.); науковій конференції студентів-медиків з міжнародною участю «Вопросы современной медицинской науки» (м. Самарканд, 3–4 квітня 2015 р.); XIX Міжнародному медичному конгресі студентів та

молодих вчених (м. Тернопіль, 27–29 квітня 2015 р.); IV Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 21–22 квітня 2016 р.); 70-тій науковій конференції студентів-медиків із міжнародною участю «Актуальные проблемы современной медицинской науки» (м. Самарканд, 27 травня 2016 р.); XX міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15–17 квітня 2016 р.); XXI міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 14–17 квітня 2017 р.); міжнародному конгресі студентів і молодих вчених «ICMS 2017» (м. Софія, 11–14 травня 2017 р.); науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 10 червня 2017 р.); XXII міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 21–23 квітня 2018 р.); науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 17 червня 2018 р.); XXIII міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.); підсумковій LXII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.); Першому Галицькому хірургічному форумі «Інноваційні технології в хірургії» з нагоди 100-річчя з дня народження Ю.Т. Коморовського (м. Тернопіль, 24 січня 2020 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць, з яких 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у періодичних наукових виданнях держави, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу, 18 публікацій у матеріалах конгресів та конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 199 сторінках, ілюстрована 22 таблицями і 61 рисунком, складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних

джерел, що містить 203 наукових праць (109 – кирилицею, 94 – латиницею), додатків. Бібліографічний опис використаних джерел та додатки викладено на 34 сторінках.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ В ХІРУРГІЧНІЙ КЛІНІЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Етіологія, патогенез, клінічна діагностика і перебіг гострого панкреатиту.

“Як пантера, що пеститься, вона поклала голову в згин дванадцятипалої кишки, розпластала тонке тіло на аорті, яка заколикала її своїми рухами, а дещо зігнений хвіст безпечно відхилила у ворота селезінки – красивий хижак, що затаївся, який неочікувано при хворобі може завдати непоправної шкоди”. “Чудова, як ангел небесний, Як демон підступна і зла”. Такими поетичними словами В.І. Русаков описує підшлункову залозу та її “характер”.

Аналізуючи літературні дані не важко помітити, що у структурі патології органів травлення частка захворювань підшлункової залози збільшується як в Україні, так і закордоном. Щодо панкреатиту, як гострого запального захворювання підшлункової залози, яке характеризується руйнуванням ацинарних клітин, то варто сказати, що це діагноз номер один, що потребує стаціонарного лікування з поміж захворювань травної системи та займає 21 місце в списку всіх діагнозів, які потребують госпіталізації [170]. Захворюваність на ГП серед невідкладних захворювань органів черевної порожнини посідає третє місце після гострого апендициту і гострого холециститу та становить від 4 до 16 % В Україні у структурі ургентної патології гострий панкреатит у 2006 р. становив 13,1 %, у 2009 – 14,6 %, у 2011 – 15,2 %, у 2013 р. – 15,8 %. [39]. У 15–20 % спостережень перебіг ГП має некротичний характер ураження тканин підшлункової залози (ПЗ). При наявності панкреатичного некрозу у 40–70 % хворих відбувається інфікування вогнищ некрозу[39]. Незважаючи на значний прогрес, досягнутий за останні роки щодо діагностики та лікування пацієнтів із

гострим некротичним панкреатитом (ГНП), смертність серед хворих із інфекційними ускладненнями при цій патології досягає 80 % [39,53]. Хоча на сьогоднішній день використовується сучасний лікувально-діагностичний потенціал, загальна летальність при гострому некротичному панкреатиті (ГНП) та ураженні заочеревинної клітковини й на сьогодні залишається дуже високою та в середньому складає 15–25 % при стерильному і 30–70 % – при інфікованому ГНП [53]. Тяжкі форми ГП супроводжуються летальністю до 85,7 % [52,53]. Легкі форми ГП трапляються в 75–80 % випадків, переважно проходять без ускладнень, легко піддаються консервативній терапії і найчастіше проходять спонтанно [53].

Захворюваність на ГП за останні 20 років зросла удвічі і невпинно зростає у багатьох розвинених країнах, вражаючи різні верстви населення, знижуючи працездатність і інвалідизуючи людей працездатного віку- від 21 до 60 років. Суспільну значущість проблеми зумовлює те, що найвищі показники захворюваності саме серед людей працездатного віку – 30–50 років [52, 53]. У групі до 40 років переважають чоловіки (69 %) [39]. Той факт, що пацієнти працездатного віку найчастіше хворіють на ГП у порівнянні з іншими віковими групами, а це обумовлює соціальноекономічне значення проблеми [53].

Частота виникнення панкреатиту становить від 8 до 13 на 100000 населення, що становить 12-20 % пацієнтів хірургічного профілю [24]. У 15-20 % випадків перебіг панкреатиту ускладнюється субтотально-тотальним панкреонекрозом з летальністю від 24 % до 80 % випадків [43]. Летальність при деструктивних формах за відсутності інфікування становить 15–30 %, при інфекційних ускладненнях – 30–50 %, у випадку «блискавичного» перебігу може становити 100 % [80].

Розвиток панкреатиту пов'язаний з ранньою активацією травних ферментів, які мають потрапляти у тонкий кишечник під час травного процесу, активізуючись у відповідний час для перетравлення їжі, а натомість, ці ферменти атакують тканину підшлункової залози, завдаючи їй шкоди, яка

проявляється деструктивними некробіотичними процесами [78]. Основні причини розвитку панкреатиту: 1) механічні (порушення евакуації панкреатичного секрету по протоковій системі підшлункової залози); 2) нейрогуморальні (порушення іннервації і метаболічна дисфункція ПЗ різної етіології); 3) токсичні (вплив екзо- та ендогенних токсичних метаболітів різної природи) [48,66]. Загалом хронічний алкоголізм та вживання сурогатів алкоголю є рушійною силою розвитку ГП у чоловіків, у той час як у жінок найбільш поширеною причиною є жовчнокам'яна хвороба [29,72,77].

Тобто, гострий панкреатит – це поліетіологічне захворювання, гостре асептичне запалення ПЗ, основу якого становлять процеси автоферментативного некробіозу, некрозу та ендогенного інфікування із залученням у процес оточуючих її тканин заочеревинного простору, черевної порожнини та комплексу систем органів позаочеревинної локалізації [39, 65].

Запропоновано приблизно понад 150 класифікацій ГП. Протягом довгого періоду часу загальноприйнятою та часто застосовуваною була класифікація Атланти 1992 року. Однак ця класифікація скорочена і не у повному обсязі дає можливості в оцінці ступенів ураження ПЗ. Виділено такі форми захворювання із доповненням до міжнародної класифікації (за О.І. Дроновим):

А. Панкреатичний некроз: (стерильний, інфікований), вогнищевий (поверхневий, трансмуральний, інтрамуральний), тотальний (поверхневий, трансмуральний).

Б. Парапанкреатит: некроз клітковини (асептичний, інфікований), парапанкреатичний абсцес, парапанкреатична флегмона. В основі ГНП лежить панкреатичний некроз (ПН), що охоплює певну ділянку ПЗ по поверхні та глибині органа. Патологічний процес розвивається як результат дії декількох патогенетичних факторів: панкреатична гіперсекреція, внутрішньопотокова гіпертензія, криза мікроциркуляторного русла спочатку в басейні ПЗ, а згодом – генералізована, системний ендотеліт, гостре легеневе ушкодження, імунна супресія тощо. ПН формується в перші 12–36 годин. У подальшому

запальний деструктивний процес поширюється поза межі ПЗ, спочатку призводячи до парапанкреатичних запальних змін, а згодом і системних проявів [6, 39, 79].

Протягом останніх десятиліть загальноприйнятим було класифікувати ГП як «легкий» і «тяжкий», але дуже часто пацієнти, які відносилися до «тяжких», мали надзвичайно різні прояви захворювання, тому необхідність чіткої класифікації ступеня тяжкості поступово ставала все актуальнішою. Різні автори акцентують свою увагу на досить різноманітних шкалах визначення цього показника [32, 75, 94, 98, 135, 166]. У літературі описана велика кількість систем оцінки, проте достатню клінічну апробацію пройшли лише деякі із них : шкала APACHE II, ранні прогностичні критерії Ranson, система оцінки тяжкості ГП на основі комп'ютерно-томографічних критеріїв, система BISAP [139, 140, 141, 182]. На сьогоднішній день встановлено, що більшість випадків ГП (75-80 %) становить легкий панкреатит. У відповідності з вимогами класифікації, що прийнята в 1992р. на Міжнародному симпозіумі з гострого панкреатиту в Атланті (США) [72, 96, 97], з уточненнями і доповненнями прийнятими на наступних міжнародних форумах панкреатологів до „панкреатиту легкої важкості” слід відносити випадки захворювання з „мінімальними порушеннями функціонального характеру і відсутністю важких ускладнень” [32, 107]. При цьому клінічно має бути швидкий ефект від консервативної терапії із зникненням симптомів і нормалізацією основних лабораторних показників. При морфологічному дослідженні будуть ознаки інтерстиціального набряку залози і ділянки жирового некрозу мікроскопічного характеру. Деякі автори вважають, що роль хірурга при легкому ГП зводиться до виявлення і усунення механічних факторів – холедохолітіазу, стенозу або пухлин Фатерова сосочка і периампулярної зони з метою профілактики рецидивів панкреатиту, тобто такі хворі взагалі не потребують спеціального лікування [40, 55, 162]. Важкий ГП розвивається у 15-20 % випадків і характеризується некрозом частини підшлункової залози і оточуючої жирової клітковини. Згідно вимог



Міжнародної класифікації гострого панкреатиту 1992 р., з уточненнями і доповненнями, прийнятими на наступних міжнародних форумах панкреатологів [32, 49, 134, 135, 159, 202], до „панкреатиту важкого ступеня” потрібно відносити випадки, при яких наявна поліорганна недостатність або локальні ускладнення. Клінічними характеристиками панкреатиту важкого ступеня є важкість стану з наявністю 3 і більше критеріїв Ranson, або 8 і більше балів по шкалі APACHE II [40, 139, 140, 141], а також ознаками органної недостатності (шок, дихальна, печінкова недостатність, шлунково-кишкова кровотеча, коагулопатія, метаболічні порушення) [28, 42]. Дронов А.І. та співавт. у своєму дослідженні діагноз гострого панкреатиту встановлювали на підставі наявності двох і більше з перелічених ознак: абдомінальний біль, що є характерним для гострого панкреатиту, підвищення рівня сироваткової амілази в три і більше раз від нормальних значень, характерних для гострого панкреатиту змін при ультразвуковому дослідженні або \ і при комп'ютерній томографії. Проте, говорити, що цих даних достатньо для визначення тяжкості захворювання правильно, оскільки при пошкодженні підшлункової залози при гострому панкреатиті відповідь організму може бути досить варіабельна [44]. При оцінці індексів за шкалою BISAP потрібно розраховувати такі показники:

- Рівень сечовини крові більше 25 мг / л;
- Зміни ментального статусу;
- Вік понад 60 років;
- Ознаки випоту в плевральній порожнині;
- Ознаки системної запальної відповіді (SIRS).

Ознаки SIRS повинні встановлюватися згідно наступних загальноприйнятих показників:

1. Гіпертермія більше 38 °С або гіпотермія менше 36 °С
2. Тахікардія більше 90 ударів в хвилину
3. Тахіпное більше 24 в хвилину

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

При цьому кожна ознака має оцінюватися, як один бал, 3 і більше балів пов'язується з високим ризиком ускладнень і летальності при гострому некротичному панкреатиті. Також за даними літератури, більше 8 балів за шкалою APACHE-II вказує на важкий ГП з летальністю близько 11-18 %, а більше 3 показників за шкалою Ranson`s асоціюється з летальністю більше 15 % [141, 188]. Автори доходять висновку, що застосування шкали BISAP для визначення поділу тяжкості хворих з гострим панкреатитом діагностично цінне і споріднене із загальноприйнятими раніше протягом багатьох років APACHE-II, Ranson`s. Морфологічно важкий панкреатит характеризується панкреатичним і парапанкреатичним некрозом, набагато рідше – інтерстиціальним набряком [44].

Хоч у більшість хворих ГП має доброякісний перебіг, але приблизно у 5–10 % пацієнтів розвивається гострий некротизуючий панкреатит (ГНП), що збільшує ризик захворюваності та смертності у пацієнтів з поліорганною недостатністю та інфекційними ускладненнями [50, 67, 69, 84, 150].

Смертність при ГП може досягати 30–47 %, як наслідок ускладнень органної недостатності та некрозу тканин. Це може призвести до дисфункції серця, легень і нирок [67, 116, 150]. Люди з органною недостатністю потребують широкого спектру обстежень, в тому числі рентгенологічних досліджень. Систематичний огляд Кокрана на точність діагностичного тестування С-реактивного білка (СРБ) у діагностиці панкреонекрозу допомагає зрозуміти значення цих тестів для виявлення людей, які потребують рентгенологічного дослідження [33, 113, 188]. Кілька контрольованих клінічних досліджень оцінювали потенціал біомаркерів інфікованого запалення – інфікованого панкреатичного некрозу (ІПН), в тому числі прокальцитонін (РСТ), для покращення діагностики септичного запалення, а також вибору раціональної антибактеріальної терапії [6, 33]. Отже, цей маркер може бути важливим для прогнозування ІПН, а ряд

досліджень та метааналіз підтвердив ефективність визначення РСТ для скорочення тривалості антибіотикотерапії без шкоди для клінічного результату у важкохворих пацієнтів [158]. Є ще багато питань щодо необхідності хірургічних втручання, тривалості госпіталізації, летальності [85]. Питання прогнозування ГП залишається ще більш дискусійним. Багато останніх доповідей представляють суперечливі повідомлення [64, 70, 80, 84]. Точне визначення та прогнозування тяжкості захворювання на початку його перебігу історично було непростим завданням. На основі клінічних, лабораторних та рентгенологічних результатів було розроблено багато бальних систем [139, 141]. Для лікаря важливо якісно, надійно та обгрунтовано здійснити прогнозування перебігу ГП за допомогою швидкої клінічної оцінки 0 чином, є явна необхідність наукового пошуку та удосконалення лікувальної тактики у хворих на ГНП, а саме підвищення ефективності консервативної терапії, оптимізації хірургічного лікування ГНП. Також різні дослідники піднімають проблему щодо визначення параметрів щодо термінів госпіталізації, комплексу клініко-діагностичних обстежень [51, 59, 149, 153, 187]. Незважаючи на те, що інструментальна візуалізація підшлункової залози досягла досить високого рівня, питання неінвазивної діагностики ППН залишається відкритим [77, 114]. Одним із ймовірних шляхів вирішення проблеми лікування даного захворювання може бути швидке, точне та своєчасне визначення характеру та ступеню ушкодження підшлункової залози та заочеревинної клітковини, а також розробка алгоритмів для прогнозування перебігу ГНП [60, 100, 137]. Згідно літературних даних тактика лікування залежить і від верифікації етіологічного чинника панкреатиту. Так за даними різних авторів при біліарній етіології панкреатиту декомпресію протокових систем печінки і ПЗ виконують за ургентними показами до 6-24 годин з моменту госпіталізації при цьому надаючи перевагу малоінвазивним втручанням [4, 47, 174]. Щодо ідентифікації запалення підшлункової залози як інфікованого, так і такого, що вважається асептичним, то це має провідне значення у виборі тактики

лікування. Загальноприйнятою є думка, що інфікування осередків панкреатичної деструкції є абсолютним показанням до хірургічного втручання. При цьому своєчасне виявлення у хворого ІПН, розкриття та дренивання септичного вогнища в більшості випадків дає шанс попередити прогресування інтоксикації і розвитку панкреатогенного сепсису і як наслідок декомпенсованої ПОН [84, 87, 120, 150]. Згідно сучасних уявлень характерним для перебігу важкого ГП є наявність двох основних патофізіологічних фаз розвитку захворювання [157]. При важкому гострому панкреатиті першою фазою є панкреатогенна токсемія і спостерігається вона переважно протягом перших 10-14 діб захворювання. При цьому супроводжуватись клінічно вона буде явищами синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ або SIRS), що обумовлений масивним викидом медіаторів запалення із подальшим каскадом запальних реакцій. Такі запальні медіатори як: цитокіни, вазоактивні субстанції і інтерлейкіни найперше звільнятимуться ендотеліальними клітинами в зоні ушкодження ПЗ, а у подальшому – активованими нейтрофілами, лімфоцитами, макрофагами, тучними клітинами, фібробластами і гепатоцитами [77, 81]. Питання чіткої класифікації перебігу і ступеня тяжкості ГП є важливими для клінічної практики, що потребує постійного моніторингу за перебігом захворювання. Для проведення клінічних досліджень необхідно чітко виділяти певні групи пацієнтів для правильного набору в клінічні випробування і адекватної оцінки результатів між групами, проведення порівняння. З огляду на часткову діагностичну обмеженість певних лікувальних закладів України, варто пам'ятати про шкалу Толстого як найбільш прийнятну. Так найточнішу оцінку морфологічного ураження ПЗ дає комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастом, проте супроводжується певними витратами і не усі лікувальні заклади мають відповідне обладнання. Сьогодні важко переоцінити значення УЗД моніторингу, що дає можливість своєчасного виявлення локації рідинних скупчень у черевній порожнині, заочеревинному просторі та, з подальшим

здійсненню їх пункції та дренування [61, 93, 119, 176, 195]. Оцінка сироваткових маркерів тяжкості ГП у динаміці, щоденна оцінка тяжкості ПОН за інтегральними шкалами (MODS, SOFA, Marshall), ступеня ураження легенів (шкала LIS, CPIS), ступеня внутрішньочеревної гіпертензії дозволяють виявити клінічні дані, оцінка яких буде достатньо інформативною та безпечною для пацієнтів. Також важливо здійснювати моніторинг внутрішньочеревного тиску для діагностики абдомінального компартмент-синдрому, від ступеня вираженості якого залежить лікувальна тактика [110, 162, 169, 175].

Проте існування ефективної системи класифікації, яка б чітко диференціювала підгрупи пацієнтів з різними наслідками захворювання вимагали багато дослідників [25, 79, 56]. Така класифікація мала б бути основана на найновіших даних і включати в себе чіткі та уніфіковані визначення. Важливим фактором є і те, щоб ця класифікація ґрунтувалася на ключових факторах, які причинно пов'язані з тяжкістю, тобто справжніми причинами смерті, але не були причинно-наслідковими [43]. Розпрацювання нової класифікації не було одноетапним процесом. Спочатку панкреатологи усього світу встановили обмеження, які містили в собі попередні класифікації, найперше класифікація Atlanta 1992 року, на другому етапі здійснювалось масштабне веб-опитування панкреатологів для визначення експертного висновку щодо дискусійних питань щодо класифікації тяжкості перебігу, а також тих, яким не приділялось достатньо уваги в літературі [78]. Для пошуку панкреатологів використовували систему MEDLINE, де знаходили статті авторів, які мали стосунок до тематики ГП, та тих, публікації яких відбулись протягом 2006-2010 рр., що зробило процес досить об'єктивним. В ньому взяли участь 240 панкреатологів із 49 країн, був розпрацьований документ і скликаний Міжнародний консиліум панкреатологів у 2011 році, що затвердив нову класифікацію ГП і ступенів його тяжкості. Результати консиліуму були опубліковані наприкінці 2012 року [32, 47, 159, 161]. Все більше авторів посилається саме на цю

класифікацію, оскільки вона основана на факторах, що пов'язані із тяжкістю перебігу ГП –детермінантами, які у свою чергу бувають місцевими і системними [32, 38, 100, 134]. Так до місцевої детермінанти належить некроз ПЗ і/або некроз перипанкреатичної тканини –«перипанкреатичний некроз», що свідчить про наявність некротизованої тканини у ПЗ або у перипанкреатичній тканині, або одночасно в обох місцях. У свою чергу він поділяється на стерильний (пери)панкреатичний некроз-відсутність інфекції у некротичній тканині, або інфікований, коли визначається наявність хоча б однієї з перелічених ознак:

- бульбашки газу в (пери)панкреатичному некрозі при комп'ютерній томографії;
- позитивна культура у (пери)панкреатичному некрозі, яку отримують при візуалізованій тонкоголковій аспірації;
- позитивна культура у (пери)панкреатичному некрозі, отримана при першому дренаванні і/або некректомії.

Під системною детермінантою тяжкості розуміють певний ступінь органної дисфункції внаслідок панкреатиту, яку встановлюють для трьох систем органів: дихальної, серцево-судинної, ниркової на підставі найгіршого показника протягом 24 год. Якщо у пацієнтів без попередньо наявної органної дисфункції органна недостатність визначається як 2 пункти або більше, користуючись шкалою SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), чи коли відповідний поріг перевищений:

- серцево-судинна система: потреба в інотропній терапії;
- ниркова система: креатинін >171 мкмоль/л;
- дихальна система:  $PaO_2/FiO_2 < 300$  мм рт. ст.

Для встановлення стійкої органної недостатності потрібна наявність доказів недостатності в одній і тій же системі протягом не менше 48 год. Тимчасова органна недостатність в одній і тій самій системі менше 48 год [26, 40].

## 1.2 Сучасні погляди щодо хірургічного лікування гострого панкреатиту

Часткова незадоволеність результатами хірургічного лікування пацієнтів з поширеними формами панкреонекрозу в попередні роки, враховуючи схильність до рецидивного і резидуального перебігу гнійно-некротичного процесу в парапанкреатичній та заочеревинній клітковині, зумовила необхідність зміни тактики ведення пацієнтів і проведення порівняльної оцінки ефективності «традиційних» варіантів хірургічної тактики з описаними в літературі новими методами, серед яких є застосування етапних комбінованих оперативних втручань [41, 82, 103].

Згідно цих уявлень на першому етапі виконують черезшкірне чи ендоскопічне дренивання рідинних утворень, при неефективності першого етапу на другому проводять малоінвазивну ретроперитонеоскопічну некрсеквестректомію [90]. Можливе комбінування малоінвазивного лікування (1-ий етап) і лапаротомії з подальшою некрсеквестректомією, люмботомією (2-ий етап) як варіант етапного хірургічного лікування ГНП (при неефективності першого етапу) [92]. З досвіду роботи Аблаєва Є.Є (2013) можна зрозуміти, що пролікувавши 121 пацієнта з ГНП, яким проводились різного роду операційні втручання і консервативна терапія, то найкращий ефект від лікування був у тих пацієнтів, у яких здійснювали малоінвазивне втручання в комплексі з адекватною консервативною терапією, що попереджували розвиток інтоксикації, стабілізували стан пацієнтів і готували їх до ймовірного відкритого операційного втручання в майбутньому, але вже у кращих кондиціях організму [1].

Для розуміння етапності хірургічного лікування ГНП потрібно враховувати процес «дозрівання» вогнищ панкреонекрозу, який зазвичай триває більше 12 тижнів і ділиться на 4 стадії [44, 46, 179]. «Істинний» (англ. – True) панкреонекроз – мінімальне відторгнення некротизованих тканин з переважанням твердого компонента (1 стадія). «Перехідний» (transitional) панкреатичний некроз – 2 стадія. Третя стадія: «організований» (organized)

панкреатичний некроз – повне відторгнення некротизованих тканин з розплавленням парапанкреатичної клітковини і організацією заповнених переважно рідким вмістом порожнин з несформованою стінкою з фіброзної тканини з грануляційною вистилкою. Третя стадія (організований панкреонекроз) в англomовній літературі має інше, більш поширена назва – walled-off pancreatic necrosis (WOPN) (буквальний переклад – панкреонекроз «зі стінкою») [118, 165]. Ця стадія об'єктивно вважається найбільш оптимальним періодом для хірургічного лікування панкреонекрозу при існуючих для цього свідченнях.

(Четверта стадія) – практично повне розплавлення твердих компонентів з формуванням фіброзної стінки з грануляційної тканиною всередині. Якщо вміст кісти інфікується, то розвивається інфікована кіста (панкреатичний абсцес) [44, 118, 160].

Згідно сучасних літературних даних, летальність зменшується із дозріванням і організацією вогнищ панкреатичного і парапанкреатичного некрозу, перевищуючи 25 % при хірургічному втручанні, виконаному в стадію «істинного» некрозу, і є близькою 0 % при панкреатичному абсцесі [44]. Пік пізньої летальності, пов'язаний з розвитком інфікованого панкреонекрозу і органною недостатністю як наслідком сепсису, відзначається через 2-4 тижні від початку захворювання. У цей період організація панкреатичного некрозу повністю не завершена, а здійснення остаточних малоінвазивних хірургічних втручань складне і часто неефективне. При «відкритому» операційному лікуванні в цій стадії визначається незавершена секвестрація і відторгнення некротизованих тканин, при видаленні яких часто розвивається ускладнення у вигляді кровотечі [118, 179].

Відповідно до сучасних поглядів щодо патогенезу ГНП етапний підхід включає послідовний вибір малоінвазивних та "відкритих" методів дренування черевної порожнини та заочеревинного простору, проведення повторних некрсеквестректomій. Так, показами до лапаротомної операції,



вибір методів малоінвазивних дренуючих операцій при етапній комбінованій хірургічній тактиці базується на оцінці поширеності і обмеженості ураження підшлункової залози, заочеревинної клітковини, ступеня тяжкості стану хворого з точки зору динаміки інтенсивної терапії панкреатиту. Одноетапне малоінвазивне лікування обмеженого панкреонекрозу можливе при наявності таких чинників: завершена секвестрація парапанкреатичної клітковини; відсутність великих секвестрів, супутньої септичної флегмони заочеревинного простору; наявність «ехо-вікна» для дронування [196]. При поширеному необмеженому панкреонекрозі (септичній флегмоні за очеревинного простору ) малоінвазивне лікування як перший етап має використовуватися з метою стабілізації стану пацієнтів, досягнення формування вогнищ панкреатичної і парапанкреатичної деструкції. Аналізуючи дослідження деякі автори роблять наступний висновок: у пацієнтів з поширеними необмеженими формами важкого гострого панкреатиту, незавершена секвестрація парапанкреатичної і заочеревинної клітковини оптимальним є використання етапного комбінованого хірургічного лікування [3, 41, 84, 129, 154]. Хірургічне лікування повинно починатися з малоінвазивного дронування стерильних або інфікованих гострих рідинних (постнекротичних) скупчень [88, 90]. Лапаротомія і (або) люмботомія з послідовними некрсеквестректоміями повинні проводитися при неефективності першого етапу хірургічного лікування поширеного необмеженого панкреонекрозу.

Використання етапної комбінованої хірургічної тактики дозволило поліпшити результати лікування в групі пацієнтів з поширеними необмеженими формами важкого гострого панкреатиту [71, 129].

ПН розвивається у 30-50 % пацієнтів з тяжкими ГП і являється основним фактором ризику летальності при панкреатичній деструкції [85, 99, 184]. Саме тому найбільш актуальним є вибір раціональної хірургічної тактики лікування ПН. Врахувати варто і те, що різновид клініко-патоморфологічних форм панкреатичної інфекції в рамках традиційного

поняття ІПН досить широкий- від поодиноких обмежених інфікованих вогнищ деструкції ПЗ до поширених септичних флегмон заочеревинної клітковини [179].

Як результатом еволюції поглядів на хірургічне лікування важкого ГП можна вважати розробку диференційованої етапної хірургічної тактики лікування ІПН [41, 89, 102, 125, 155]. Як вже згадувалось, згідно рішення Міжнародного консилиуму панкреатологів 2011 року, який є переглядом Атланти 1992 року, рекомендовані до застосування наступні форми панкреатичної інфекції: інфікований пара- і /або панкреатичний некроз(*infected pancreatic necrosis and/or peripancreatic necrosis*); інфікована псевдокіста(*infected pancreatic pseudocyst*); обмежений (організований зі стінкою) інфікований перипанкреатичний некроз(*walled-off infected peripancreatic necrosis*). Для кожної з цих форм панкреатичної інфекції оптимальною вважається диференційована лікувальна тактика[153, 161].

Піднімаючи питання лікування стерильного панкреонекрозу, то варто зазначити, що комплексне хірургічне лікування, що теж передбачає етапність є актуальним. Але найперше операціями вибору є малоінвазивні втручання, зокрема лапароскопічна санація і дренивання черевної порожнини. Щодо доцільності лапаротомного дренивання стерильного парапанкреатичного інфільтрату і сальникової сумки, то це є дискусійним питанням. Є дані про те, що у 74,6 % хворих, у яких санацію ферментативного перитоніту проводили лапароскопічно і виключно в межах черевної порожнини, не виникало потреби у повторних операційних втручаннях [171].

Говорячи про зниження рівнів ранньої і пізньої летальності при тяжкому перебігу ГНП слід звернути увагу на застосування екстракорпоральних методів детоксикації [106, 138]. Еферентна терапія надає можливість провести елімінацію із системного кровотоку ендогенні токсичні субстанції, скоригувати водно-електролітний обмін, патологічні зміни осмолярності крові, гіперазотемію тощо. Однією з ефективних методик детоксикації, що дозволяє пом'якшити прояви системних порушень у хворих

на ГНП, є перитонеальний діаліз (ПД) [138]. При цьому рух метаболітів і води крізь очеревину здійснюється шляхом дифузійного і ультрафільтраційного переносу. Важко знайти рандомізовані дослідження ефективності еферентної терапії при тяжкому перебігу ГНП, ускладненому поліорганною недостатністю, зокрема ПД.

Наявні міжнародні рекомендації мають досить низький рівень доказовості щодо ефективності дренування, лаважу черевної порожнини та санації, і це ймовірно пов'язується із залученням в окремі дослідження пацієнтів із нетяжким панкреатитом [126, 130].

Як вже було згадано, панкреатит переважно вражає людей працездатного віку, але варто пам'ятати, що хворіють і люди похилого віку, яких близько 40 % [109, 196], а сам перебіг захворювання у них певною мірою відрізняється, що відповідно вимагає інших підходів до лікування. ГП у людей похилого віку має переважно біліарний(40-70 %) і ішемічний (19-21 %) генез, а ідіопатичний і алкогольний значно рідше [185]. Деякі автори роблять висновки про те, що у пацієнтів похилого віку прогноз ГП поганий, а тому їм необхідна холецистектомія в більш молодому віці, а це потребує ретельного моніторингу людей з біліарною патологією – найчастішою причиною розвитку ГП [29]. Самі підходи до лікування ГП в людей похилого подібні до тих, що є в інших вікових групах, але з врахуванням вікових особливостей протікання захворювання і дії ліків. Важливі фактори- це профілактика і лікування ПОН і місцевих ускладнень. Важливо усунути етіологічний чинник при його виявленні і спрямувати зусилля на підтримку життєво важливих систем організму, відрегулювати водно-електролітний і харчовий баланс, здійснювати дезінтоксикацію, проводити аспірацію шлункового вмісту [79]. Гнійно- септичних ускладнень при ГНП у хворих похилого віку зростають за рахунок зменшення розмірів та кількості острівців Лангерганса, погіршення циркуляції крові в підшлунковій залозі, гіпоксія організму внаслідок супутніх захворювань, неадекватний об'єм інфузійної терапії [31, 83]. Проникнення патогенних мікроорганізмів в

тканину підшлункової залози можливе різними шляхами: гематогенним, через лімфозносні судини з спільної жовчної протоки, з дванадцятипалої кишки, ворітної, печінкової вени, [6]. Найчастіше серед мікроорганізмів при ГНП виявляють наступні: *E. coli* 26-35 %, *St. epidermidis* – 15 %, *Klebsiella spp.* – 13 %, *St. aureus* 14-16 %, *Proteus spp.* – 6 %, *Enterococcus* – 8 % [5]. При цьому результати лікування даних хворих, незважаючи на досить великі можливості сучасної медицини, залишаються негативними.

У хворих похилого віку при ГНП летальність залишається високою і досягає при деяких формах захворювання 42 % [31]. У своєму дослідженні Шевчук І.М. та співавт. проаналізували результати лікування 40 хворих на ГНП похилого і старечого віку, що перебували на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з 2007 по 2011 рр. Чоловіків було 28 (70 %), жінок – 12 (30 %), вік хворих – від 60 до 81 року, в середньому ( $69 \pm 1,3$ ) років. Провідним фактором у розвитку ГНП був аліментарний, який встановлений у 22 (55 %) хворих. Серед інших етіологічних чинників біліарний мав місце у 9 (22,5 %) хворих, застосування різноманітних медичних препаратів – у 5 (12,5 %) хворих. У 4 (10 %) пацієнтів етіологія виникнення ГНП не була встановлена. За даними авторів поширений гострий ферментативний перитоніт був діагностований у 19 (79,1 %) із 24 хворих основної групи, та у 13 (81,2 %) із 16 хворих, що були у групі порівняння. Згідно УЗД в черевній порожнині визначали від 250 до 800 мл ексудату. У всі ці хворі підлягали в першу добу з часу госпіталізації лапароскопічному втручанню. Під час лапаротомної операції з черевної видаляли до 1800 мл токсичного ексудату темно-коричневого кольору з високою амілолітичною активністю. При цьому евакуація токсичного ексудату з черевної порожнини при ферментативному перитоніті сприяла регресу проявів інтоксикації. Впродовж 4–7 днів зберігали поліхлорвінілові дренажі в черевній порожнині до повного припинення виділень. Лапароскопічне дренивання черевної порожнини при гострому ферментативному перитоніті було остаточним способом хірургічного

лікування у 17 (70,8 %) хворих основної групи, та у 6 (37,5 %) хворих групи порівняння згідно даних авторів. На 7-8 день після лапароскопічного втручання у 4 (16,6 %) хворих основної групи діагностовано гострі рідинні скупчення в чепцевій сумці, абсцес чепцевої сумки у одного хворого, ізольовану заочеревинну флегмону у 2 хворих. У 10 (62,5 %) хворих групи порівняння після лапароскопічного втручання гострі рідинні скупчення в чепцевій сумці діагностували на 4-6 добу у 2 хворих, абсцес чепцевої сумки у 2 хворих, ізольовану заочеревинну флегмону у 6 хворих, що потребувало додаткового малоінвазивного втручання під контролем УЗД. При цьому явища “розгерметизації” протокової системи підшлункової залози і ураження клітковинних заочеревинних просторів впливали на прогноз і рівень летальності хворих. За даними авторів лише у 2 хворих основної групи на 12-14 і у 4 хворих із групи порівняння на 9-12 доби після малоінвазивних втручань виконані відкриті оперативні втручання. Всі хворі на ГНП, яким проведені відкриті оперативні втручання померли, летальність склала 15 % [87]. При бактеріологічному дослідженні вогнищ панкреонекрозу виявлено переважання грамнегативних штамів мікроорганізмів. Найчастіше висівали коагулазонегативні стафілококи, ентерококи, ентеробактер, клебсієли. У хворих похилого і старечого віку переважали поширені форми гострого некротичного панкреатиту. Автори роблять висновок, що гнійно-септичні ускладнення мали місце у 14 (35 %) хворих. З метою попередження виникнення таких ускладнень і лікування рекомендують застосовувати карбапенеми, фторхінолони III-IV покоління для стартової антибактеріальної терапії у хворих на ГНП похилого і старечого віку. Щоправда щодо зменшення доз антибактеріальних препаратів у зв'язку з віком у дослідженні не акцентується, хоча в попередніх автори зупиняються на цьому.

Для того аби попередити виснаження і покращити якість життя таких пацієнтів, необхідно направити багато зусиль на харчову підтримку, корекцію ендокринної недостатності ПЗ і вуглеводного обміну [79, 168, 173]. Враховуючи наявність супутньої патології у цієї вікової групи часто

операційні втручання проводяться виключно за життєвими показами, або відмова від загальної анестезії замінюється малоінвазивними втручаннями із місцевим знечуленням.

Хірургічна санування біліарного тракту згідно лапароскопічної або традиційної операційної технології доцільне після вщухання гострого запалення ПЗ [29, 77].

При розвитку важкого ураження ПЗ (інфікований панкреонекроз) та/або гнійних ускладнень (парапанкреатит, параколіт) операційне лікування має полягати у санації вогнища гнійно-некротичного запалення без втручання на жовчовивідних шляхах [4, 29].

Біль при ГП виникає за умови поєднання багатьох чинників, зокрема таких, як розтягнення очеревини внаслідок запального набряку як зі сторони самої ПЗ, так і заочеревинної парапанкреатичної клітковини ішемії органа за рахунок порушення інтра- та позаорганного кровотоку підвищення тиску в міжчасточкових протоках і головній протоці залози, спазму м'язових елементів протокової системи, так і переважно папіли, а також внаслідок метеоризму та парезу товстої кишки, що виникають при ГП [2, 178]. Порівняно з проявами больового синдрому при інших гострих хірургічних захворюваннях органів черевної порожнини він відрізняється особливою сталістю і недостатньою ефективністю купірування при застосуванні сучасних знеболювальних медикаментозних засобів [2].

Поряд з цим сучасна концепція fast track хірургії («швидкісний шлях у хірургії») передбачає набір мінімально інвазивних методів знеболювання та операційних прийомів.

У лікуванні ГНП немає єдиного золотого стандарту, та лікування його має бути комплексним і індивідуальним. Ключовим фактором є облік патогенетичних особливостей перебігу захворювання, фазність його перебігу в кожному періоді захворювання – патогенетично обґрунтований комплекс лікувальних заходів [78, 157].

Оцінка тяжкості клінічного перебігу ГНП зі встановленням асептичності / інфікованості патологічного процесу на підставі об'єктивних і нескладних у виконанні способів є суттєво важливим фактором у визначенні лікувальної тактики у даних контингентів хворих [24, 60, 65, 84].

Гострий панкреонекроз – надзвичайно складна хірургічна патологія, яка вимагає індивідуального підходу в кожному конкретному клінічному випадку. Лікування гострого панкреонекрозу комплексний процес, який вимагає комплексного підходу і починається задовго до операції і активно продовжується в післяопераційному періоді. Описані в літературі методи оперативного лікування панкреонекрозу передбачають, що об'єктом втручання є не лише ПЗ, а й її ускладнення, такі як перитоніт, абсцеси заочеревинного простору парез кишечника і його наслідки [59, 105, 160, 163].

Оскільки багато пацієнтів мають важку супутню патологію, то медикаментозна передопераційна підготовка має певні особливості. При вираженій інтоксикації важливо забезпечити адекватну дезінтоксикаційну терапію. Деякі хворі поступають в критичному стані з вираженою поліорганною недостатністю. Щодо першочергового алгоритму, який обов'язково потрібно виконати, для того, щоб оперативне втручання було ефективним, то це ідентифікація септичного вогнища, зважаючи на сучасні можливості застосування УЗД, КТ, МРТ для уточнення діагнозу. Але варто пам'ятати, що це додаткові методи обстеження і тільки під час операції можна встановити кінцевий діагноз. Зважаючи на це починати оперативне втручання інколи доцільно з лапароскопічної діагностики стану підшлункової залози. Застосовування малоінвазивних методів лікування у сучасній панкреатології доцільне, оскільки вони дають можливість виконати відповідне патології втручання: холецистектомію, дренажування чепцевої сумки, черевної порожнини, а інколи при достатній кваліфікації хірурга і дренажування заочеревинного простору. Але такі малотравматичні оперативні втручання не завжди доцільно застосувати. Коли мова іде про розлитий гнійно-фібринозний перитоніт, коли запаяний чепцевий отвір (отвір

Вінслова), коли шлунково-ободову зв'язку важко ідентифікувати через виражений запальний процес і прилягання поперечно ободової кишки до шлунка. При цьому введення лапароскопа наосліп є потенційною загрозою перфорації порожнистого органа чи виникнення кровотечі. В таких випадках доцільно комбінувати лапароскопічну санацію і дронування черевної порожнини з мінілапаротомією. Мікролапаротомія дає можливість провести більш адекватний контроль під час дронування заочеревинного простору. Коли мова іде про панкреонекроз з розлитим гнійно-фібринозним перитонітом в термінальній фазі не обійтись без методу класичної лапаротомії з санацією черевної порожнини, інтубацією тонкої кишки. Послідовність маніпуляцій після лапаротомії згідно погляду, окремих авторів має бути наступною: уточнення діагнозу, ретельна багаторазова санація черевної порожнини, введення в корінь брижі кишки (при достатньому артеріальному тиску) 100–150 мл 0,5 % розчину новокаїну, згодом розкриття шлунковоободової кишкової зв'язки з санацією великого чепцевої сумки, а за необхідності – холецистектомія, інтубація і санація кишки. Інтубацію доцільно проводити наступним чином: за допомогою назо-інтестинального зонда з кишки відсмоктується вміст і після цього через зонд у кишечник вводиться декілька разів по 0,5 літра фурациліну і його відсмоктування до появи чистої води. Дронування заочеревинних просторів можна проводити через люмботомічні розрізи і чепцеву сумку (марсупілізація). Закінчувати операцію варто дронуванням черевної порожнини гумовотрубчастими дренажами і обов'язковим вшиванням блискавки в лапаротомну рану для прогнозованої лапаростомії [3].

Використання мініінвазивних хірургічних втручань під контролем УЗД комплексній терапії гнійно-септичних ускладнень покращує результати лікування ГНП, знижує показники післяопераційної летальності, та тривалість перебування хворих у стаціонарі. Такі втручання у 39 (88,6 %) хворих були ефективними, і це дозволило зменшити рівень ендотоксикозу,



сприяло прогнозованому перебігу захворювання, попереджувало можливість інфікування та прогресування ГНП [91, 174].

За даними деяких авторів при використанні міні-інвазивних технологій найкращі результати лікування ГП можна отримати на фоні загальноприйнятого консервативного лікування. При цьому традиційні хірургічні технології і комбінація міні-інвазивних і традиційних технологій зумовлюють найвищу летальність при наявності ускладнених форм ГП [25, 85]. Одним із методів декомпресії жовчних проток у ранній період захворювання є поєднання лапароскопічних технологій з відеоендоскопією (холедехоскопією) у хворих на гострий панкреатит при жовчній гіпертензії. Операцією вибору для хворих з жовчною гіпертензією середнього ступеня тяжкості має бути лапароскопічна літоекстракція, особливо коли є набряк слизової оболонки ДПК, парафатеріальним дивертикулом; холедохолітіаз, спричинений конкрементом проксимального відділу холедоха, тубулярний стеноз дистального відділу холедоха, набряковий стеноз інтрапанкреатичного відділу загальної жовчної протоки [55].

У дослідженні Аблаева Є.Є (2013), де проводилось лікування 121 хворого з ГНП, котрі піддавались операційним втручанням і консервативній терапії, найкращим результатом лікування було здійснення мініінвазивного втручання у комплексі з відповідною консервативною терапією, що давало змогу попередити розвиток інтоксикації та стабілізувати стан пацієнтів з метою їх підготовки до ймовірної лапаротомії у майбутньому [1]. Варте уваги досить ґрунтовне дослідження Литвина А.А. [59], клінічним матеріалом якого було 72 пацієнта з важкою клініко-морфологічною формою ГНП – поширеним необмеженим панкреатичним і парапанкреатичним некрозом, черевною і парапанкреатична флегмонами – класифікація А. Д. Толстого із співавт. (2003), необмеженим інфікованим пери- і (або) панкреатичним некрозом (infected pancreatic necrosis and / or peripancreatic necrosis) – третій перегляд класифікації гострого панкреатиту (2012). Пацієнти у даному дослідженні були розділені на 2 групи відповідно до виду

операційного лікування: I група (контроль) – 35 пацієнтів, яким первинно виконувалася лапаротомія і (або) люмботомія, некрсеквестрєктомія. Операції виконувались з приводу поширеного необмеженого інфікованого панкреонекрозу, їм не передували дренажні операції під контролем УЗД. Це пояснювалось відсутністю за даними УЗД чи КТ чітких рідинних утворів, перевагою тканинного компонента (у 14 хворих), або відсутністю «ехо-вікна» для черезшкірного дренажу (10 хворих). При цьому 5 хворим операції проводились в ургентному порядку, із них у зв'язку із гнійним перитонітом 3 хворим, а як результат помилки при діагностиці- 2 хворим. Відзначається також той факт, що у 6 випадках при наявності умов для черезшкірного дренажу, його не виконували у зв'язку із технічними факторами. Хворі, що входили до II групи дослідження, отримували етапне комбіноване хірургічне лікування, під яким розуміли дренажу гострих рідинних скупчень парапанкреатичної і заочеревинної клітковини під УЗД-контролем як I мініінвазивний етап. Цей етап виконувався як на початку захворювання з метою видалення токсичних рідинних скупчень, так і на 10-24 доби від початку захворювання, при трансформації стерильного панкреонекрозу в інфікований. Другим етапом була некрсеквестрєктомія лапаротомним методом і (або) люмботомія, які здійснювали на 14-30 добу від початку захворювання всім пацієнтам даної групи.

Пункцію і дренажу під УЗД-контролем (мініінвазивний етап) виконували на початку захворювання через гострі рідинні скупчення, асцит панкреатогенного генезу, для евакуації вмісту, цитологічного і мікробіологічного дослідження. Визначальними при виборі дренажу під УЗД-контролем при першому етапі хірургічного лікування були обмеженість некротизуючого процесу, а також наявність секвестрів, їх розміри, і при відсутності секвестрів дренажу мало стати остаточним і радикальним методом лікування. Автори стверджують, що при наявності значних за розмірами секвестрів, недоступних для евакуації дренажем, при підтвердженому інфікуванні, обирали лапаротомію.

Показами до відкритих операційних втручань були: 1) необмежений ІПН (черевна септична флегмона); 2) обмежений ІПН (абсцес чи інфікована псевдокіста) за технічної неможливості чи протипоказання до мініінвазивного дренивання; 3) проблематичність виключення інфікування ділянки некрозу при наростаючій ПОН і і синдромі системної запальної реакції (ССЗР).

У дослідженні застосування тактики етапного комбінованого хірургічного лікування при панкреонекрозі супроводжувалося достовірним зниженням медіани числа етапних некрсеквестректомій у одного пацієнта до 3 [1-5] (Me [25 % –75 %]), націлених на радикальне усунення вогнища інфекції, в порівнянні з групою хворих без попереднього черезшкірного дренивання (5 [2-8] операцій) ( $p < 0,05$ ) [59].

Також у даному дослідженні акцентується увага на тому, що мінімальне хірургічне втручання на 1 етапі лікування дає змогу стабілізувати стан пацієнтів, зменшити ушкодження «шокових» органів (серця, легенів, нирок). Ця технологія має найважливіше значення при поширеному необмеженому ІПН. І мініінвазивний етап тоді є певним етапом передопераційної підготовки пацієнта з важким ГП до більш великого за об'ємом хірургічного втручання.

Тобто, при поширених необмежених формах важкого ГП оптимальним вибором має бути двоетапне хірургічне лікування. На першому етапі – дренивання гострих рідинних скупчень парапанкреатичної клітковини (стерильних чи інфікованих) під УЗД контролем; на другому етапі – лапаротомія і (або) люмботомія з некрсеквестректомією (при неефективності першого етапу хірургічного лікування ІПН).

Згідно інших даних літератури, більше ніж у 80 % випадків збудниками інфікування ГП можуть бути бактерії з родини Enterobacteriaceae (E.coli – 45 %, K.pneumoniae – 17). Показаннями до початку антибактеріальної терапії у хворих з ГП може бути зростання рівня С-реактивного білка як індикатора гострої фази запального процесу ( $> 5$  мг/л) та прокальцитоніну ( $> 0,5-1,0$

нг/мл) у плазмі крові. Дослідження останніх років показали, що збільшення концентрації прокальцитоніну (попередника кальцитоніну) в крові більше 1,8 нг/мл в двох послідовних дослідженнях є важливим лабораторним маркером бактеріального інфікування вогнищ некротичної деструкції [163, 183, 186]. З'являються дані і про те, що його рівень корелює з тяжкістю ГП і вираженістю поліорганних порушень [82].

В сучасній панкреатології основне завдання полягає в дослідженні найкращих термінів хірургічного лікування, реалізації малоінвазивної чи відкритої лапаротомної стратегії втручання [161]. Але ГП часто важко діагностувати та лікувати. Усі дослідження в цій галузі цінні і повинні розвиватися.

### 1.3 Нейромережі як сучасний засіб програмної обробки даних

Нейронні мережі (сітки), являють собою обчислювальну систему з величезним числом паралельно функціонуючих простих процесорів з безліччю зв'язків і є штучною системою. Їхня структурна близькість до біологічних систем зумовлює доцільність використання у розрахунках медичних даних. Хоча при побудові таких мереж зазвичай робиться ряд припущень і значних спрощень, що істотно відрізняють їх від біологічних аналогів, штучні нейронні мережі демонструють велике число властивостей, притаманних біологічному мозку, а саме навчання на основі досвіду [70].

У середині ХХ століття група вчених об'єднала біологічні та фізіологічні підходи і розробила штучні нейронні мережі. Тоді здавалось, що знайдено ключ до штучного інтелекту. Не зважаючи, що ці мережі дієво вирішували певні завдання з області штучного зору – передбачення погоди і аналізу даних, деякі ілюзії швидко розвіялися. Дані мережі були не в змозі вирішувати інші завдання, дещо схожі на ті, з якими вони вдало справлялися. Від цього часу почався період рутинних досліджень. Були розроблені теорії і

доведені теореми. Вже тоді стало зрозуміло, що без використання вищої математики очікувати успіхів не варто.

Згодом у наукових виданнях поступово з'являлись все нові публікації, про штучні нейронні мережі. Поступово сформувалося теоретичне підґрунтя, на основі якого сьогодні будуються ці мережі. А за останні 20 років розроблена теорія стала все частіше застосовуватися для вирішення певних завдань. Почали створюватися виробники прикладного програмного забезпечення для побудови штучних нейронних мереж [58].

Нейронним мережам властиво змінювати свою поведінку залежно від певних зовнішніх чинників, а процес навчання нейронних мереж допомагає вирішувати ці завдання. Основною властивістю мозку є здатність до навчання. Переважно навчання нейронної мережі здійснюється у деякій сукупності даних. А у міру процесу навчання, який відбувається за певним алгоритмом, мережа повинна все правильніше реагувати на вхідні сигнали.

При цьому після багаторазового пред'явлення даних нейронна мережа стабілізується. Варто розуміти, що вся інформація, яку нейронна мережа знає про певну задачу наявна у наборі прикладів. Тому якість навчання нейронної мережі прямо залежить від кількості прикладів у вибірці, а також від того, чи повною мірою ці приклади описують дану задачу. Тому для правильного тренування нейронної мережі потрібно кілька десятків чи сотень прикладів.

Навчання нейронних мереж – досить складний і наукоємний процес. Лише коли нейронна мережа є навченою ми можемо застосувати її для вирішення корисних завдань. Особливістю людського мозку є те, що одноразово навчившись певним діям, він правильно діятиме і тоді, коли виникатимуть ситуації, у яких він не перебував у процесі. Наприклад, вміння читати передбачає розрізнення тексту написаного різними почерками. Так само і нейронна мережа, грамотно навчена має виконувати різні завдання

Саме для цього розробляються відповідні алгоритми навчання, які передбачають підбір моделі, яка реалізується мережею, до існуючих

навчальних даних. Наявність помилка для конкретних параметрів мережі визначається завдяки пропуску через мережу усіх наявних спостережень і порівняння вихідних значень з бажаними значеннями.

Як часто говорять, добрий лікар може провести приблизну діагностику вже за зовнішнім виглядом пацієнта, маючи велику кількість знань, а головне досвіду. А нейронна мережа дозволяє обробити велику кількість факторів (до декількох сотень чи тисяч), незалежно від їх наочності – це у своєму роді теж універсальний, "хороший лікар", який може поставити правильний діагноз у будь-якій області [70].

Тому методи нейронних мереж можна застосовувати в будь-якій ситуації, коли потрібно знати значення невідомих змінних за відомими даними вимірювань чи спостережень. Сюди можна віднести різні завдання регресії, класифікації та аналізу, причому цих даних має бути достатня кількість, а відомі і невідомі значення мають мати певний зв'язок або його систему. Ще одне використання нейромереж – аналіз і пошук кластерів в даних, використання мереж Кохонена.

Протягом останнього часу стали помітними активні спроби об'єднання штучних нейронних мереж і експертних систем. У таких умовах системи штучна нейронна мережа має реагувати на більшість досить простих випадків, коли всі інші передаються для розгляду експертній системі. Тобто, як результат, складні випадки будуть прийматися на більш високому рівні, при цьому, ймовірно, зі збором додаткових даних і навіть із залученням експертів [58, 70].

Питання застосування нейронних мереж в медицині виникає все частіше, оскільки оцінка параметрів життєдіяльності людського організму повинна проводитись комплексно, а наявні методи звичної статистики розкривають закономірність взаємозв'язків між показниками не повністю.

Отже, аналізуючи літературні джерела, помітно, що проблематика панкреатиту досить дискусійна, її вирішення лежить в площині нових наукових пошуків, якими можуть стати нейромережеві методи досліджень.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Метод ретроспективного аналізу стаціонарних карт хворих на гострий панкреатит

На основі даних карт стаціонарних хворих хірургічного відділення та ВАІТ КЗ ТОР «ГУЛ» проведено ретроспективний аналіз результатів лікування хворих з ГП. На даному етапі проаналізовано 52 карти стаціонарних хворих, було охоплено період протягом 3 років (2012-2014 рр.).

З метою прогнозування перебігу ГП на основі первинних клініко-лабораторних показників створено базу даних, до якої увійшли матеріали клінічних карт відповідних курованих хворих, які були заведені паралельно до діючих історій хвороб для обліку та архівування інформації на паперових носіях. Були створені електронні таблиці з метою систематизації даних у програмі Statistica Soft 13 та продубльовані у Microsoft Excel 2010. Дані вносились таким чином, що один рядок відповідав конкретному хворому і містив як лабораторні показники у абсолютних величинах, так і наявність клінічних симптомів чи синдромів, відображених при їх наявності цифрою «1», а при відсутності – «0». При цьому кожний стовпчик був діапазоном варіантів конкретного лабораторного чи клінічного показника. Сформована за таким механізмом база даних дала можливість визначати середні величини, реалізовувати різні методи статистичного аналізу. При цьому стало легко формувати різні групи хворих в залежності від статі, етіології, ступеня тяжкості захворювання та застосовувати відповідні методи статистичної обробки даних. Для кращої візуалізації динаміки клініко-лабораторних показників створювалися відповідні таблиці та діаграми.

Визначаючи критерії включення до ретроспективного етапу дослідження, враховували наявність у хворого діагнозу гострого

панкреатиту, підтвердженого лабораторно та інструментально та вік пацієнтів більше 18 років.

Критерієм виключення з ретроспективного етапу дослідження були карти стаціонарних хворих з хронічним панкреатитом, фазою загострення чи неповною клініко-лабораторною ремісією.

Завдяки ретроспективному аналізу карт стаціонарних хворих хірургічного відділення та ВАІТ КЗ ТОР «ТУЛ» проведено аналіз захворюваності на ГП з визначенням етіології, термінів госпіталізації, ступенів тяжкості і вибором тактики лікування. Також здійснено порівняння різних методів лікування, як консервативного так і різновидів хірургічного, оцінено передопераційну підготовку, проаналізовано особливості післяопераційного періоду у хворих із різними ступенями тяжкості ГП після різних хірургічних втручань. Увагу також звернено і на частоту ускладнень, як в оперованих хворих, так і тих, хто отримував виключно консервативне лікування

2.2 Клінічні особливості обстеження хворих на проспективному етапі дослідження.

Проспективний етап дослідження включав збір даних анамнезу, результатів клініко-лабораторних, інструментальних досліджень у пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні з ГП. Дане дослідження, проведено на кафедрі хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (завідувач кафедри доктор медичних наук, професор І.Я. Дзюбановський) на базах хірургічних відділень КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня» та КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2». Клінічний матеріал був зібраний протягом 2015–2019 років. На даному етапі проаналізовано 251 карту стаціонарних хворих. Для контролю використані результати обстежень 20 добровольців з



відсутністю патології панкреато-біліарної системи (10 чоловіків і 10 жінок віком від 23 до 29 років, в середньому 25,2 роки, з числа лікарів-інтернів та медпрацівників).

Критерії включення у дослідження: наявність у хворих ГП, підтвердженого лабораторно та інструментально, вік хворих 18-85 років, письмова згода пацієнта.

Критерії виключення: хронічний панкреатит, соматичні захворювання в активній фазі чи декомпенсації, зловживання алкоголем, отруєння хімічними токсинами, ракова інтоксикація і кахексія, відмова пацієнта від дослідження, вік хворих понад 85 років та менше 18 років.

Усі обстеження хворих на ГП проводились згідно принципів біоетики, за їх попередньої письмової згоди, і тільки при умові, щоб заплановані дослідження не спричиняли загрозу погіршення стану хворого. У науково-дослідній роботі значна кількість досліджень мала не тільки науковий інтерес, але була помічною у діагностичному процесі і виборі коректної лікувальної тактики. Не зважаючи на інвазивність маніпуляцій при дослідженні, ускладнень не зафіксовано.

Під час госпіталізації до стаціонару було проведено усі загальноклінічні обстеження згідно стандартів щодо їх призначення при ГП, а саме: первинний клінічний об'єктивний огляд і анамнестичне обстеження хворого, також визначення загального та біохімічного аналізів крові, загального аналізу сечі, групи крові та резус-фактора, коагулограми, визначення рівня цукру в крові. Надано оцінку усім змінам загального та біохімічного аналізу крові, іншим біохімічним показникам крові, загальному аналізу сечі. Встановлено рівні у крові загального та прямого білірубіну, АсАт, АлАт, загального білка, сечовини, креатиніну, коагулограми згідно відповідних методик досліджень. Хворим проводились також такі інструментальні обстеження, як електрокардіографія, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки і органів черевної порожнини та ендоскопічне

обстеженні верхніх і нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини.

З метою детального збору усіх клінічних даних пацієнта і ретельного аналізу отриманих результатів досліджень було створено уніфіковані карти обстеження пацієнтів, до яких були включені наступні пункти: паспортні дані (прізвище, ім'я, по батькові, стать, вік, адреса); дата поступлення та виписки зі стаціонару; термін госпіталізації від початку захворювання; кількість ліжко-днів, проведених у стаціонарі, попередній та основний клінічний діагноз, який доповнювався за період курації хворого із зазначенням ускладнень і супутніх захворювань); скарги на момент поступлення із зазначенням локалізації болю (праве/ліве підребер'я, епігастрій, біля пупка, попереку) та характеру; наявність апетиту (знижений, підвищений, нормальний), відрижки, печії, нудоти, блювоти (приносить полегшення чи ні), проносів, закріпів, метеоризму; анамнез захворювання: тривалість захворювання, частота загострень, останнє загострення, що передувало; анамнез життя із зазначенням спадкового і харчового анамнезів; визначення загального стану хворого при об'єктивному обстеженні, що враховувало: зріст, масу, тілобудову, стан тяжкості, колір шкірних покривів і слизових оболонок і їх вологість, перкуторні і аускультативні особливості обстеження дихальної системи із зазначенням типу дихання (везикулярне, ослаблене, жорстке, відсутнє) частоти дихання, ступеня дихальної недостатності; діяльність серцево-судинної системи із визначенням роботи серця (ритмічність, звучність тонів серця, наявність шумів), рівень артеріального тиску та пульсу.

Об'єктивно і детально оцінювали травну систему, з акцентом на «St.Localis», а саме: форму живота і його участь його в акті дихання, результати пальпації живота та напруженість передньої черевної стінки, наявність симптомів подразнення очеревини та патології гепато-панкреато-дуоденальної ділянки.

Для цього карта кожного хворого спеціально містила зображення, представлене на рис. 2.1, із зазначенням проєкцій точок основних патогномонічних симптомів характерних для ГП. Серед них були наступні Кера (6), т.Мейо-Робсона(3), т.Кача(4), т.Дежердена(1), зона Шофара(2), т.Губенгріца(5), та інші, не позначені на рисунку (С-м Ортнера, С-м Грея-Тернера, с-м Грюнвальда, с-м Куллена, с-м Легернефа, с-м Мондора, с-м Холстеда ).

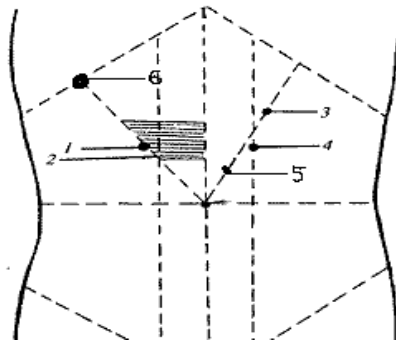


Рисунок 2.1 Схематичне зображення передньої черевної стінки із зазначенням патогномонічних симптомів для ГП

Також оцінювали аускультацию живота, визначали пальпаторно і перкуторно межі печінки і селезінки, що теж фіксували у картах, як і відходження газів та кишкових випорожнень. Обов'язково проводили ректальне дослідження, результати якого теж зазначали.

З поміж методів обстеження фіксували результати загальноприйнятих лабораторних даних, а також специфічних, таких як визначення рівня прокальцитоніну у плазмі крові, результати маркерів гепатитів та результати мікробіологічного дослідження виділень з ран та антибіограми, дані інструментальних методів обстеження: рентгенографії, УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору, ФЕГДС, ЕРПХГ. Усі особливості консервативного і хірургічного лікування також фіксували в картах, як і перебіг післяопераційного періоду.

При клінічному дослідженні хворих і визначенні ступеня тяжкості ГП проводився розподіл за способами хірургічного лікування, методами підготовки до операції та післяопераційного ведення.

Проспективно обстежено 251 пацієнт, які госпіталізовані з приводу ГП у відділення, з них було 139 жінок (55,37 %), чоловіків – 112 (44,62 %) Вік хворих коливався від 18 до 85 років ( $M = 53,3 \pm 5,7$  року). Скарги хворих були типовими, згідно з описаними в літературі при клінічній проявах ГП

### 2.3 Лабораторні методи обстеження

З метою встановлення діагнозу проводили лабораторні дослідження на базах клінічних лабораторій КНП ТКМЛ №2 та КЗ ТОР «ТУЛ».

#### *Лабораторні методи дослідження.*

Зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози оцінювали за допомогою визначення рівня  $\alpha$ -амілази крові на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas C311, норма – 25-125 ОД/л.

Синтетичну функцію печінки – за вмістом білка, протромбіну, фібриногену, активованим частковим тромбіновим часом, активністю холінестерази; синдром холестазу – за рівнем жовчних кислот у плазмі крові та УЗД – змінами з боку печінки та позапечінкових жовчних шляхів.

*Визначення спектра білків сироватки крові.* Загальний білок сироватки крові складається із суміші білків, які є з структурно різними і виконують різні функції. Білковим спектром вважають співвідношення фракцій загального білка крові у їх кількісному значенні, що віддзеркалює зміни стану організму при певних відхиленнях від фізіологічних норм. За допомогою методу електрофорезу, що ґрунтується на різній рухливості білків у розділяючому середовищі під дією електричного поля, визначали білкові фракції. Переважно за допомогою методу електрофорезу можна виділити 4-6 стандартних фракцій: одну – альбуміни і чотири – п'ять фракцій глобулінів (альфа1-, альфа2-, бета- і гамма-глобуліни, а інколи,

можна виділити і такі фракції, як бета-1 і бета-2 глобуліни. Нормативні величини для дорослих: альбуміни – 35-50 г/л; альфа-1-глобуліни – 2-4 г/л; альфа-2 глобуліни – 4-8 г/л; бета-глобуліни – 5-11 г/л; гама-глобуліни – 6-13 г/л.

Приділяли увагу синдрому цитолізу печінкових клітин, оцінку якого проводили відповідно до активності трансаміназ АлАТ, АсАТ і з визначенням коефіцієнта Де Рітиса (АлАТ/АсАТ). Наявність цитолізу була предиктором печінкової недостатності, як прояву поліорганної недостатності (ПОН) при ускладненому ГП.

*Аланінамінотрансфераза (АлАТ)* є ферментом, який у сироватці крові здорової людини перебуває у невеликих кількостях. Коли виникає пошкодження чи руйнування клітин, багатих на АлАТ (печінка, скелетні м'язи, серцевий м'яз, нирки), виникає потрапляння цих ферментів у кров, і це відповідно призводить до збільшення їх активності у крові. Оскільки при ГП може виникати ПОН, яка може проявлятися паренхіматозним ураженням печінки із суттєвим збільшенням активності АлАТ і може корелювати із ступенем тяжкості захворювання, то визначення цього фермента має одним із першочергових завдань. Інколи активність даного ферменту в сироватці крові може перевищувати допустимі межі в 5-10 разів і спостерігатись при інших захворюваннях, зокрема вірусних гепатитах, що потребує диференційної діагностики. Норма ферменту – 0,1-0,68 мкмоль/(год/л).

*Аспартатамінотрансфераза (АсАТ)* –це фермент, що знаходиться в тканинах серця, скелетної мускулатури, печінки, нирок і зовсім малих кількостях у підшлунковій залозі і легенях. Його активність у міокарді у тисячі разів вища, ніж у сироватці крові, а в еритроцитах аспартатамінотрансфераза знаходиться у кількості в кілька десятків разів більше, ніж у власне сироватці крові. У чоловіків активність ферменту вища, ніж у жінок. Хоча АсАТ більшою мірою характеризує ушкодження міокарда, але його синхронне підвищення із АлАТ часто свідчить про ураження печінки. Норма – 0,1-0,5 мкмоль/(год/л).

Співвідношення активності АсАТ/АлАТ оцінюють коефіцієнтом де Рітиса, який в нормі дорівнює  $1,33 \pm 0,42$ . При вірусних гепатитах це співвідношення знижується, а при гострому інфаркті міокарда – різко підвищується.

Матеріалом для дослідження повинна бути сироватка крові при відсутності ознак гемолізу (оскільки активність ферменту в еритроцитах вища, ніж у сироватці крові). Дослідження необхідно проводити у день взяття проби, адже активність ферменту знижується при звичайній кімнатній температурі. Метод визначення: колориметричний. Одиниці виміру – кмоль/л. Нормативні значення: у жінок – до 0,6мкмоль/л, у чоловіків – до 0,8мкмоль/л.

За визначенням загального білірубину і його фракцій у сироватці крові та динамікою їх порушення можна говорити про порушення пігментного обміну (методом Єндрашика – Клегхорна). Реакція Ван-ден-Берга базується на з'єднанні молекул білірубину у діазотерованій сульфаніловій кислоті з утворенням хромогенної піролази. Білірубін, який реагує на протязі 30 хв у середовищі зі спиртом (закріплюючий агент), – це загальний білірубін сироватки крові (норма 8,5-20,5мкМ/л), прямий – це фракція, яка взаємодіє з діазореагентом у водному середовищі протягом 1 хв (норма 0,9-4,3 мкМ/л).

Оцінка протромбінової активності для характеристики стану системи згортання крові має неоціненне значення з точки зору профілактики гіперкоагуляції, що супроводжує багато захворювань та часто виникає в післяопераційному періоді. Для визначення протромбінової активності використовували коагуляційний тест, у якому встановлювали час згортання плазми крові після додавання до неї суміші тромбoplastину з іонами кальцію. Оскільки у печінці відбувається утворення усіх основних факторів протромбінового комплексу, то цей тест можна застосовувати для оцінки її білок синтезуючої функції. Варто відмітити, що синтез даних факторів згортання в печінці безпосередньо від наявності в організмі вітаміну К, а

порушення його надходження і засвоєння спостерігається при захворюваннях органів гепато-панкреато-дуоденальної ділянки.

*Протромбіновий індекс* – відношення часу згортання стандартної плазми крові з нормативним значенням до часу згортання плазми крові хворого, виражений у процентах. Як невід’ємний показник коагулограми і клінічно значущий параметр системи гемостазу в обов’язковому порядку визначався в усіх хворих. Для його визначення в сироватці крові використовували фотооптичний метод на коагулометричному аналізаторі „Humaclot Duo” із застосуванням тромбопластину з протромбіновим середнім – 15,5 та міжнародним індексом чутливості. Як матеріал використовували плазму крові з цитратом. Методом визначення була коагулометрія із розрахунком за Квіком. Одиницями виміру і перерахунку були відсотки (%). Нормативні значення: 78-142 %.

*Кількість фібриногену* в плазмі крові визначали за допомогою фотооптичного методу і коагулометричного аналізатора Humaclot Duo. Активованій частковий тромбіновий час (АЧТЧ) теж визначався даним методом на цьому ж аналізаторі.

*Рівень креатиніну* сироватки крові встановлювали за допомогою методу Поппера/Фоліна, в основі якого є реакція Яффе, а *сечовини* – реакцією з діацетилмонооксидом згідно відповідної методики. Референтні значення при цьому для сечовини становлять 4,2-8,3 ммоль/л, креатиніну – 44-115 мкмоль/л.

Рівні прокальцитоніну (РСТ), та С – реактивного білка (СРБ) визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі Cobas C311 (біохімічний аналізатор автоматичний), норма РСТ: до 2,0 нг/мл, СРБ – 0-1 мг/л.

Інструментальні методи обстеження проведені у кабінетах функціональної діагностики КЗ ТОР «ГУЛ» та КНП «ТКМЛ №2»

*УЗД органів черевної порожнини* проводилось усім хворим за допомогою апарата фірми «Ultima SM-30» Діагностична цінність методу не

завжди була висока при поступленні на фоні вираженої гіперпневматизації кишечника. Для покращення інформативності проводили обстеження в динаміці після попередньої підготовки, використовуючи зокрема очисні клізми.

Під час дослідження враховували розміри підшлункової залози, чіткість контурів, гомогенність паренхіми і ширину вірсунгової протоки. Як розширену основну панкреатичну протоку оцінювали при її внутрішньому діаметрі більше 5 міліметрів. Ретельно враховували ехо-дані парапанкреатичних тканин і тканин заочеревинного простору. Скринінгу патології жовчних шляхів, як біліарного предиктора ГП, приділялась значна увага. За прями ехографічні ознаки, що вказували на запальні зміни стінок жовчного міхура вважали їх товщину більше 2-3мм, інколи на фоні двох контурності. Щодо наявності конкрементів, то звертали увагу на кількість, а головне розміри і локалізацію, факт блокованості ними міхура. У деяких випадках, коли у пацієнтів спостерігалися підвищення ехощільності стінок холедоха, потовщення його стінок до 3-4 міліметрів, нерівномірність просвіту протоки, нечіткість контурів і їх уривчастість, підвищена ехогенність рідинного вмісту холедоха чи поява в просвіті холедоха гіперехогенних пристінкових мікрровключень, то виникала підозра на наявність холангіту. А при присутності 4-ох з перелічених вище ознак ймовірність холангіту була очевидна.

Щодо ширини загальної жовчної протоки при сонографії, то вважали, протоку не розширеною, коли її внутрішній діаметр не перевищував 6 міліметрів. Окрім наявності конкрементів і діаметру жовчовивідних шляхів акцентували увагу і на наявності у просвіті міхурців газу (аеробілії).

Усім хворим при УЗД обстежували сечо-видільну систему, зокрема розміри і структуру нирок, також визначали розміри селезінки, наявність розширення ворітної і селезінкової вен, а також наявність рідини у вільній черевній порожнині. Звертали увагу на наявність рідинних скупчень в



сальниковій сумці, малому тазу, обов'язково оцінювали наявність випоту в плевральних порожнинах, як реактивні зміни при ГП.

*Фіброгастродуоденоскопія (ФГДС)* була виконана за допомогою фіброезофагогастродуоденоскопа "Olimpus" GIF-XQ 30, заводський номер №836440, 37 пацієнтам протягом першої доби перебування в стаціонарі.

Дослідження проводили натще. Звертали увагу на наявність запальних і виразкових уражень верхнього відділу травного тракту, наявність жовчі у дванадцятипалій кишці, її характер. При огляді великого дуоденального сосочка оцінювали вигляд поздовжньої дуоденальної складки, наявність парапапілярних дивертикулів, колір і розміри папіли, надходження жовчі в дванадцятипалу кишку.

*Екскреторну ретроградну панкреатохолангіографію (ЕРПХГ)* виконували за допомогою дуоденоскопа JF-1T10 фірми "Olympus" (Японія). Рентгенологічне дослідження проводили на серіографі Philips 2313С. Контрастування жовчних проток проводили йодвмісними контрастними розчинами Тріомбрас та Верографін в концентрації 20 %. ЕРПХГ була виконана 27 пацієнтам протягом перших двох діб перебування в стаціонарі. Дослідження проводили натще. Звертали увагу на наявність жовчі у дванадцятипалій кишці, її характер. При огляді великого дуоденального сосочка оцінювали вигляд поздовжньої дуоденальної складки, наявність парапапілярних дивертикулів, колір і розміри папіли, надходження жовчі в дванадцятипалу кишку. Визначали прохідність жовчних шляхів та рівень блоку жовчовідведення. При неможливості канюлювання фатерового сосочка проводили діагностичну папілотомію, використовуючи голчастий чи струнний папілотом.

КТ проводили при виявленні підозри на некротичний процес підшлункової залози, парапанкреатичних тканини чи заочеревинного простору. Дослідження проводились за допомогою спірального комп'ютерного томографа фірми „Siemens”.

Вимірювання внутрішньочеревного тиску проводили відповідно до методу, що включає введення катетера Фолея у сечовий міхур, фіксацію його шляхом наповнювання балончика при введенні в канюлю 20 мл фізрозчину, наступного спорожнення сечового міхура, уведення в сечовий міхур 100 мл фізіологічного розчину, перетискання дистального кінця катетера затискачем, приєднання до катетера Фолея, за допомогою перехідника, прозору трубку, із нанесеною на неї шкалою, яку розташовували перпендикулярно до лобкового зчленування. За рівнем висоти стояння водного стовпчика визначали ступні абдомінального компартмент синдрому (АКС): до 10 см вод.ст- норма, 10-15 см.вод.ст – I ст.. АКС, 16-25 см вод.ст.– II ст.АКС, 26-35 см вод.ст– III ст.АКС, >35 см.вод.ст.- IV ст. АКС

Абдомінальний перфузійний тиск (АПТ) визначали як різницю між середнім артеріальним тиском (СрАТ) та ВЧТ (АПТ= СрАТ- ВЧТ). Сам же СрАТ встановлювали як суму одного систолічного артеріального тиску (САТ) і двох діастолічних артеріальних тисків (ДАТ), які ділили на три:  $\text{СрАТ}=(\text{САТ}+\text{ДАТ}+\text{ДАТ})/3$ .

Діагноз визначали на підставі результатів клінічного, лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів.

#### 2.4 Методи статистичної обробки, використані для аналізу досліджень

Всі статистичні розрахунки були проведені за допомогою персонального комп'ютера Acer Extensa 5630Z за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel версії 2010 та програми «STATISTICA for Windows 10» (Stat Soft Inc).

Усі статистичні обчислення результатів здійснювалась із дотриманням критеріїв статистичного аналізу, що є прийнятними для досліджень в біології та медицині.

Статистичну обробку нормально розподілених показників, тобто показників із нормальним розподілом даних, проводили методом варіаційної

статистики Стьюдента – Фішера з визначенням середнього арифметичного ( $M$ ), та похибки середньоарифметичного ( $m$ ), критерію Стьюдента ( $t$ ). Усі дані наведені в їх середньому значенні з середньою квадратичною помилкою ( $M \pm m$ ), де  $M$  – це середнє арифметичне вибірки,  $m$  – стандартне відхилення (середнє квадратичне відхилення). Обов’язково зазначали кількість спостережень і перевіряли нормальність розподілу даних.

Серед непараметричних критеріїв, що не вимагають ніяких припущень відносно розподілу генеральної сукупності, з якої бралась вибірка був. U-критерій Манна-Уїтні, що є зручним тестом для порівняння невеликої кількості спостережень (<60) у вибірках, що є незалежними. Відмінності між значеннями параметра у вибірках більш достовірні тим, чим менше значення критерію ([uk.wikipedia.org](http://uk.wikipedia.org)).

Щодо достовірності відмінностей для порівняння відносних показників, що характеризують частоту певної ознаки, то їх аналізували за допомогою t-критерію Стьюдента – Фішера. Так при статистичній обробці обчислювали середню арифметичну величину ( $M$ ) і достовірність різниць результатів ( $p$ ) відносно показників різних груп. Результати вважали за вірогідні тоді, коли коефіцієнт достовірності був менший або дорівнював 0,05. Тобто достовірною вважали ймовірність  $P$ , яка була рівною або більшою 95,0 % (0,95), тобто ризик похибки становив менше 5,0 % (0,05).

З метою встановлення взаємозв’язків між досліджуваними показниками вдавались до парного кореляційного аналізу за Пірсоном, користуючись формулою:

$$r_{xy} = (E_{dx} \times E_{dy}) / (E_{dx} \times E_{dy}), \quad (2.1)$$

де  $r_{xy}$  – коефіцієнт кореляції;

$dx$  – відхилення першого показника від середньої величини;

$dy$  – відхилення другого показника від середньої величини.

Помилку коефіцієнта кореляції обчислювали за формулою:

$$m = 1 - 2dx \times dy / n, \quad (2.2)$$

де  $n$  – кількість випадків.

Достовірним коефіцієнт кореляції вважали тоді, коли він був більшим своєї середньої похибки у 3-4 рази.

Коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r$ ) застосовували переважно для аналізу взаємозв'язку двох ознак при наявності нормального розподілу даних, а при розподілі, що не вважали нормальним – розраховували непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена ( $R$ ). Оцінювали коефіцієнт кореляції згідно із загальноприйнятими критеріями:  $r < 0,3$  – слабкий зв'язок;  $r = 0,3-0,49$  – помірний;  $r = 0,5-0,69$  – значний;  $r = 0,7-0,89$  – сильний;  $r > 0,9$  – дуже сильний, близький до функціонального зв'язку.

Регресійний аналіз був зручним для розрахунку математичних формул прогнозування. Так проводився парний регресійний аналіз для виявлення предикторів на залежну зміну і побудова відповідного графіка залежності з метою визначення характеру залежності. Наступним етапом був багатofакторний регресійний аналіз із використанням факторів, які мали найсильніший предикторний вплив на залежну змінну.

Для розрахунку діагностичної чутливості тесту використовували таку формулу:

$$\text{ДЧ} = \text{ІП} / \text{X} \times 100,0 \%, \quad (2.3)$$

де ДЧ – діагностична чутливість;

ІП – істинно позитивні результати;

X – число пацієнтів з наявністю захворювання.

Так, при визначенні чутливості можна отримати кількість хворих у відсотковому співвідношенні, коли дослідження буде позитивне.

З метою розрахунку діагностичної специфічності користувались наступною формулою:

$$\text{ДС} = \text{ІН} / \text{НХ} \times 100,0 \%, \quad (2.4)$$

де ДС – діагностична специфічність;

ІН – істинно негативний результат;

НХ – пацієнти без наявності захворювання.

Визначення специфічності показує частку здорових осіб, з негативним результатом дослідження. І чим буде вища специфічність методу, тим краще діагностується захворювання.

Для встановлення особливостей поєднання клініко-лабораторних даних у пацієнтів, значення зміни певних параметрів організму і для прогнозування перебігу захворювання, у даному дослідженні проведений кластерний нейромережвий аналіз у програмі «NeuroXL Classifier». Кластеризація відноситься до статистичної обробки. Під кластеризацією розуміли завдання розбиття заданої сукупності об'єктів на підмножини, що називаються кластерами, таким чином, щоб кожен кластер був побудований зі схожих об'єктів, а у різних кластерах об'єкти суттєво відрізнялися.

На основі усіх статистичних даних за допомогою програмного забезпечення створено початкову нейромережу на базі програми «Statistica Neural Networks»

Для графічної візуалізації взаємозв'язків між параметрами і побудови прогнозу перебігу захворювання, у дослідженні застосовано програмний пакет `gplot2`.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [9, 10, 11, 23, 128, 151].

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА КАРТИНА ПЕРЕБІГУ ГП

#### 3.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Виконання науково-дослідної роботи було проведено на базі кафедри хірургії Науково-навчального інституту післядипломної освіти.

Було обстежено 251 хворого на ГП. На ретроспективному етапі дослідження обстежено 52 хворих та 251 – на проспективному. Групу контролю становили 20 хворих. Усі пацієнти, що ввійшли у дослідження знаходились на стаціонарному лікуванні у хірургічних відділеннях КЗ ГОР «ТУЛ» та КНП Тернопільської комунальної міської лікарні № 2. Джерелом інформативних даних була «Медична карти стаціонарного хворого» (ф. 003/о).

Усі хворі обстежувались згідно загальноприйнятих алгоритмів і отримували відповідне лікування згідно з наказом МОЗ України № 297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія», 2010.

Всі наявні матеріали дисертації щодо даних обстежень лабораторних і наукових досліджень і лікування хворих відповідають нормам біоетики, що було засвідчено згідно висновку комісії з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 37 від 05.11.2016 р.).

Серед досліджуваних хворих жінок було 139 (55,37 %), чоловіків – 112 (44,62 %), що представлено на рис. 3.1. Вік хворих коливався від 18 до 85 років, середній вік становив ( $M = 53,3 \pm 5,7$  року). Серед пацієнтів хворих на ГП в поєднанні переважали жінки. При аналізі розподілу за віком виявлено, що переважають пацієнти віком 46-55 років (31 %) (рис. 3.2).

Критерії включення у дослідження: наявність у хворих ГП, підтвердженого лабораторно та інструментально, вік хворих 18-85 років, письмова згода пацієнта.

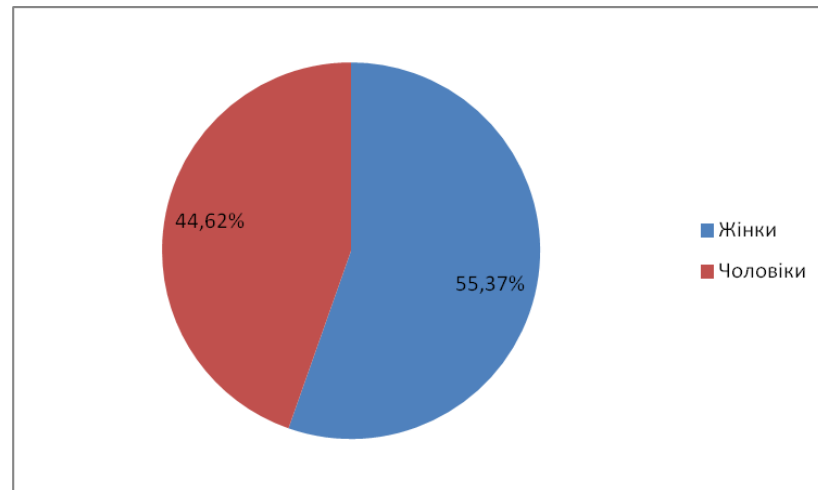


Рисунок 3.1 – Структура досліджуваних хворих за статтю

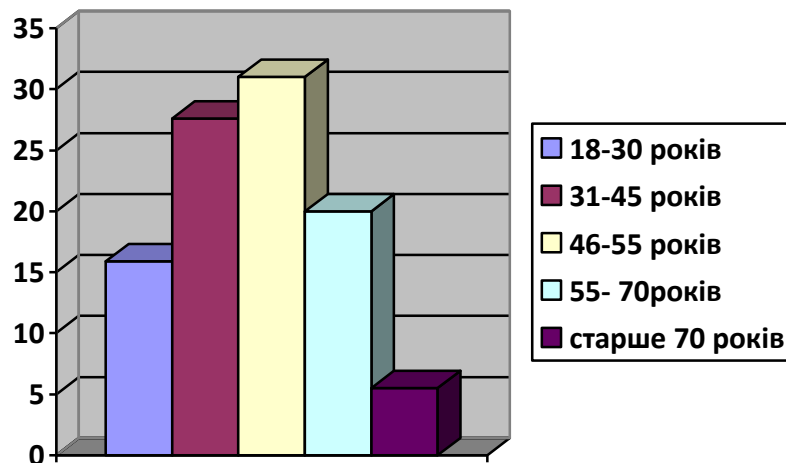


Рисунок 3.2 – Структура досліджуваних хворих за віком

Щодо етіологічних чинників ГП, то їх особливості відповідно до років обстеження представлені у табл.3.1. Можна помітити, що певна закономірність спостерігалася з року у рік. Так, близько 60 % усіх звернень з приводу ГП припадає на аліментарний фактор захворювання. Приблизно кожен п'ятий хворий мав панкреатит внаслідок біліарного чинника. На алкогольній та ідіопатичний(невстановлений) фактор ГП припадало приблизно по 10 % від усіх випадків.

Скарги і клінічні симптоми при поступленні представлені у табл. 3.2. Як бачимо, найбільшу кількість скарг у відсотковому співвідношенні

становили біль в животі та блювання, що спостерігались майже у всіх хворих. Приблизно половина пацієнтів відмічала вздуття живота і метеоризм. Серед симптомів ГП, то найчастішим був симптом Мейо-Робсона, він спостерігався у 41,43 % хворих.

Таблиця 3.1. – Розподіл хворих за етіологією ГП по роках

Етіологія ГП	2015- 2016 рр.	2016- 2017 рр.	2017- 2018 рр.	2018- 2019 рр.	Загалом
Аліментарний	43 (69,35 %)	39 (60,93 %)	35 (55,55 %)	34 (54,83 %)	151 (60,15 %)
Біліарний	9 (14,51 %)	11 (17,18 %)	13 (20,63 %)	14 (22,58 %)	47 (18,72 %)
Алкогольний	4 (6,45 %)	6 (9,37 %)	7 (11,11 %)	5 (8,06 %)	22 (8,76 %)
Ідіопатичний	6 (9,67 %)	8 (12,5 %)	8 (12,69 %)	9 (14,51 %)	31 (12,35 %)
Загальна кількість	62 (24,7 %)	64 (25,5 %)	63 (25,09 %)	62 (24,7 %)	251

Таблиця 3.2 – Кількісна характеристика основних скарг і клінічних симптомів хворих при поступленні

Ознаки захворювання	Кількість хворих	
	Абсолютна кількість (n=251)	Відносна кількість (%)
1	2	3
Біль в животі	242	96,41
Блювання	210	83,66
Вздуття живота	165	65,73
Метеоризм	114	45,41



Продовження таблиці 3.2

1	2	3
Симтом Мейо-Робсона	104	41,43
Симптом Воскресенського	87	34,66
Симптом Керте	58	23,10
Задишка (ЧДР> 20/хв.)	47	18,72
Тахікардія (ЧСС>90/хв.)	76	30,27
Гіпертермія	129	51,39

### 3.2 Формування клінічних груп і їх характеристика

На всіх етапах дослідження хворих поділяли на дві досліджувані групи відповідно до ступеня тяжкості ГП. Поділ відбувався відповідно до детермінантно-основаної класифікації тяжкості гострого панкреатиту, прийнятої на Міжнародному мультидисциплінарному консилиумі (2012 р.), опублікованої наприкінці 2012 року у виданні «Annals of Surgery» (Vol. 256. P. 875-880), що є доповненням Атланти (1992 р.), та з поправками прийнятими Світовою спільнотою невідкладної хірургії (WSES) у 2019 році. Пацієнти з легким ГП (відсутність (пери)панкреатичного некрозу і органної недостатності) і ГП середньої тяжкості (наявність стерильного перипанкреатичного некрозу та / або тимчасова недостатність органу) склали першу групу дослідження (n=183), до другої групи (n=68) ввійшли пацієнти з тяжким ГП (присутність інфікованого панкреатичного некрозу або стійка органна недостатність) і критичний ГП (наявність інфікованого (пери)панкреатичного некрозу та стійкої органної недостатності). Мається на увазі, що ступінь тяжкості визначали на підставі наявності місцевих детермінант, до яких належить панкреатичний некроз та/або некрози перипанкреатичних тканин, що представлено терміном "(пери)панкреатичний некроз", а також системної детермінанти – наявність органної

дисфункції, вона ж – органна недостатність, як наслідок ГП. При цьому органна недостатність визначається для трьох систем органів (серцево-судинної, дихальної та ниркової) на основі найгіршого показника протягом останніх 24 годин. Щодо пацієнтів, які не мали попередньо органної дисфункції, органна недостатність має встановлюватись як 2 пункти чи більше згідно шкали SOFA, чи тоді, коли перевищеним є наступний поріг:

- серцево-судинна система: потреба в ізотропній терапії;
- дихальна система:  $PaO_2/FiO_2 < 300$  мм рт.ст;
- ниркова система: креатинін  $> 171$  мкмоль/л

Органну недостатність можна вважати стійкою при присутності критеріїв органної недостатності в одній і тій же системі більше 48 год.

Отже, у відповідності до ступеню тяжкості хворі розподілились наступним чином до I групи (n=183 ) належали хворі з легким ГП і ГП середньої тяжкості, II групу (n=68 ) склали хворі із ГП тяжким і критичним.

При цьому легкий ГП діагностований у 88 (35,05 %) хворих, ГП середньої тяжкості – у 95 (37,84 %) пацієнтів, важкий ГП – у 49 (19,52 %) хворих та критичний ГП у 19 (7,56 %) пацієнтів – ці хворі сформували підгрупи в межах основних груп.

До групи контролю увійшли 20 практично здорових людей, співставимих за віком і статтю.

Виділивши групи обстеження і класифікувавши хворих відповідно до ступеня тяжкості, було проаналізовано частоту окремих клінічних симптомів при різних варіантах перебігу ГП, представлену у табл. 3.3. Можна помітити, що при всіх ступенях тяжкості домінуючими симптомами були біль в животі, блювання та метеоризм, при цьому симптом болю явно переважав інші і спостерігався майже у всіх хворих. Характерний панкреатиту симптом Мейо-Робсона найчастіше зустрічався при ГП легкому та середньої тяжкості, а симптом Воскресенського – при ГП важкому і критичному.

Лейкоцитоз та гіпертермія найчастіше супроводжувала ГП середньої тяжкості. Органна дисфункція і ускладнення зустрічалася у пацієнтів із

важким і критичним ГП. Щодо АКС, то він мав місце при всіх варіантах перебігу, крім легкого, а найчастіше спостерігався при важкому і критичному ступенях тяжкості.

Таблиця 3.3 – Частота окремих клінічних симптомів при різному клінічному перебігу ГП

Симптоми	Легкий ГП	ГП середньої тяжкості	Важкий ГП	Критичний ГП	Загалом
Больовий	85 (96,59 %)	94 (98,94 %)	45 (91,83 %)	18 (94,73 %)	242
Блювання	70 (79,54 %)	81 (85,26 %)	40 (81,63 %)	19 (100 %)	210
Вздуття живота	48 (54,54 %)	54 (56,84 %)	45 (91,83 %)	18 (94,73 %)	165
Метеоризм	57 (64,77 %)	34 (35,78 %)	21 (42,85 %)	2 (10,52 %)	114
С-м Мейо-Робсона	58 (65,9 %)	34 (35,78 %)	8 (16,32 %)	4 (21,05)	104
Симптом Воскресенського	10 (11,3 %)	28 (29,47 %)	35 (71,42 %)	14 (73,68 %)	87
Симптом Керте	9 (10,22 %)	21 (22,1 %)	17 (34,69 %)	11 (57,89 %)	58
Серцево-судинна дисфункція	0	8 (8,42 %)	49 (100 %)	19 (100 %)	76
Дихальна дисфункція	0	0	29 (59,18 %)	18 (94,73 %)	47
Ускладнення панкреатиту	0	6 (6,31 %)	41 (83,67 %)	19 (100 %)	66
Гіпертермія	4 (4,54 %)	74 (77,89 %)	33 (67,34 %)	18 (94,73 %)	129
Лейкоцитоз >12x10.9	2 (2,27 %)	62 (65,26 %)	30 (61,22 %)	17 (89,47 %)	111
Абдомінальний компартмент с-м	0	51 (53,68 %)	40 (81,63 %)	18 (94,73 %)	109

Серед лабораторних методів обстеження у хворих обох груп визначали близько 30 параметрів у загальному та біохімічному аналізах крові, а також проводили спеціальні дослідження на визначення СРБ та РСТ імуноферментним методом.

Роблячи статистичний аналіз і порівнюючи із групою контролю ці показники, встановлено критерії їх достовірності з використанням критерію Стьюдента, проведено оцінку вірогідності відмінностей перерахованих параметрів у хворих обох груп і групи контролю. Із усіх проаналізованих лабораторних параметрів виділено 6, що мають вірогідну відмінність ( $p < 0,05$ ).

Середні значення деяких лабораторних показників на першу добу захворювання у хворих I і II груп, представлені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Вміст окремих досліджуваних показників у хворих із ГП( $M \pm m$ )

Показник	I група (n=183)	II група (n=68)	Група контролю n=20
Амілаза, Од/л	132,50 ± 23,48*	290,71 ± 46,67**	124 ± 12,6
Діастаза, Од/л	837,52 ± 185,82**	1680,47 ± 380,33	168 ± 15,2
Глюкоза, ммоль/л	7,52 ± 0,33*	7,25 ± 0,33	4,7 ± 0,4
Білірубін заг., ммоль/л	15,77 ± 1,10	21,55 ± 2,55	16,8 ± 2,4
АЛАТ, Од/л	32,36 ± 2,62*	78,60 ± 14,6	31 ± 6,1
АСАТ, Од/л	33,03 ± 2,16*	69,73 ± 12,9	35 ± 5,9
Лейкоцити, $10 \times 9$	7,46 ± 0,32	12,09 ± 0,70	6,3 ± 0,3
Гемоглобін, г/л	116,34 ± 2,33	114,4 ± 3,18	124 ± 13,7
Загальний білок, г/л	62,66 ± 0,92*	52,64 ± 1,35	68 ± 9,2
Примітка. * – $p < 0,05$ , ** – $p < 0,01$ .			

Визначення рівнів амілази крові з метою оцінки зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та ідентифікації різкого зростання ферменту в

крові, як наслідок ушкодження її протокової системи, проводилось усім хворим в обов'язковому порядку та в динаміці. Середні значення рівнів амілази крові в обох досліджуваних групах протягом перших днів захворювання представлені на рис. 3.3 Варто відзначити, що зростання рівнів даного показника спостерігалось у пацієнтів обох груп. При цьому у I групі дослідження показники були в середньому незначно підвищені і утримувались на одному рівні впродовж 4-5днів.

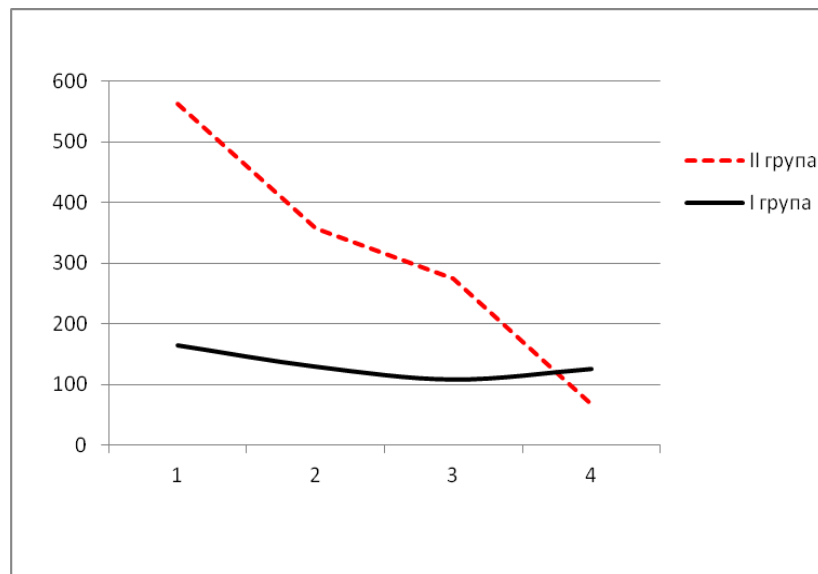


Рисунок 3.3 – Середні рівні амілази (U/L)в пацієнтів I, II групи на 1, 2, 3, 7-у добу

У пацієнтів II групи значення амілази у середньому були найвищими на першу добу спостереження. Відзначалася тенденція до різкого зниження рівнів показника на наступні доби, навіть нижче нормативних рівнів. Ймовірно дане явище можна пов'язати із тим, що у пацієнтів II групи з важким і критичним панкреатитом стрибок рівнів ферменту на 1-у добу, зумовлений вираженим деструктивним процесом у підшлунковій залозі та ферментною агресією. Щодо зниження рівнів амілази нижче норми, то можна підозрювати екзокринну недостатність органа, внаслідок деструктивно-запального процесу з ушкодженням паренхіми залози і втрату функціональної можливості до утворення ферментів. В багатьох випадках це

було підтверджено під час операції, про що буде згадано пізніше. Тобто недооцінювати динаміку даного показника не варто, а навпаки – акцентувати увагу і оцінювати в порівнянні з іншими показниками функціональної активності підшлункової залози, зокрема діастазою.

Як видно на рис. 3.4, у пацієнтів обох груп середні рівні діастази були суттєво підвищеними на 1-у добу спостереження.

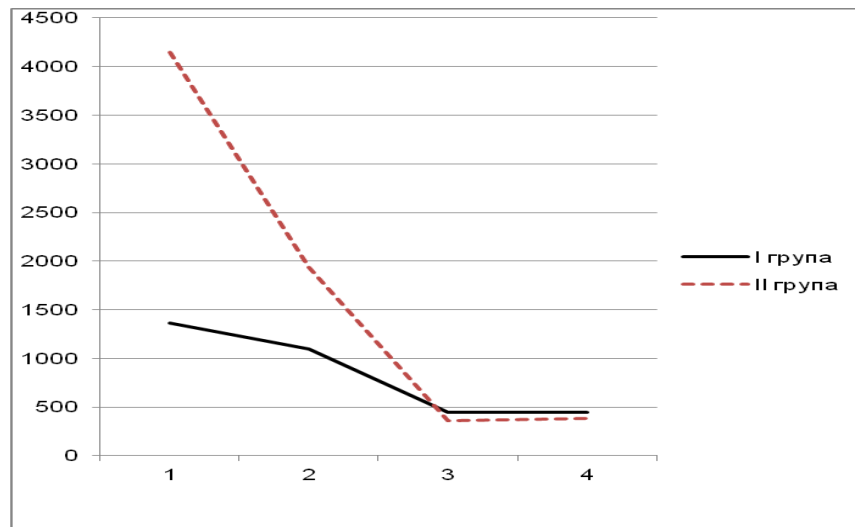


Рисунок 3.4 – Середні рівні діастази (U/L) в пацієнтів I,II груп на 1, 2, 3, 7-у добу

Зниження рівнів відбувалось поступово до 3-х днів, більш різко у II групі дослідження. Зважаючи на те, що у II групі були хворі з ГП тяжким і критичним, а наявність ППН зумовлювала досить серйозне ушкодження протокової системи підшлункової залози у цих хворих, то підвищення рівнів діастази сечі в десятки разів є достатньо логічним процесом. Але знов постає питання, чому динаміка зниження така швидка, і чому рівні показника падали інколи до нульових значень у II групі дослідження. Мабуть тому, як і у випадку з амілазою, коли явище некрозу паренхіми залози зумовлює зниження або відсутність функціональної активності органу, в даному випадку – зовнішньосекреторної. Та говорити впевнено про це можна лише переконавшись практично. І така можливість з частиною хворих була, коли

при операційних втручаннях можна було візуалізувати незворотність змін у паренхімі залози, коли було зрозуміло, що ні на зовнішньосекреторну, ні на внутрішньосекреторну функцію очікувати не варто в майбутньому. Та до цього ще повернемось згодом. А щодо згаданої внутрішньосекреторної функції підшлункової залози, то її оцінювати можна за різними критеріями. Мабуть одним із найдоступніших в клінічній практиці непрямих способів є оцінка рівня глікемії.

На рис. 3.5 зображено динаміку рівнів глюкози в обох досліджуваних групах.

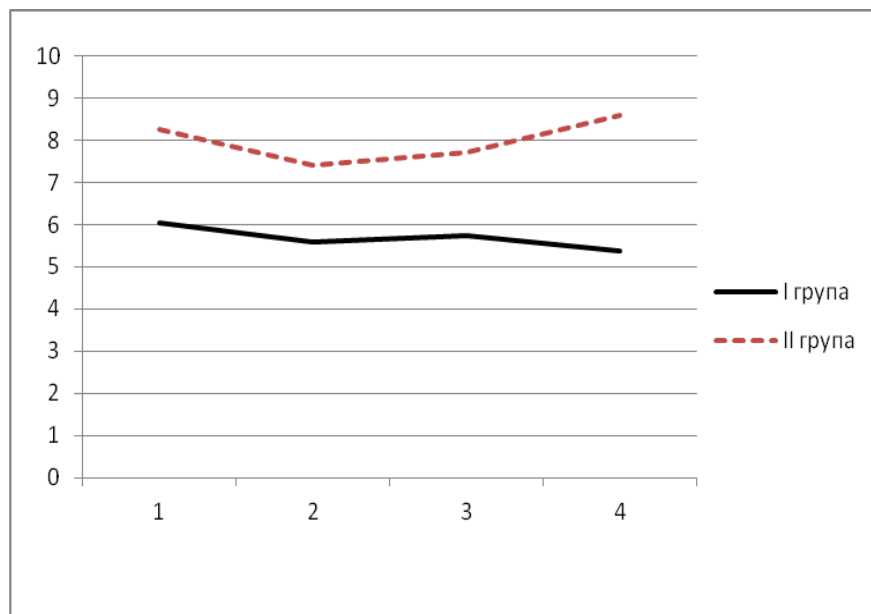


Рисунок 3.5 – Середні рівні глюкози крові(ммоль/л) у хворих I і II груп на 1,2,3,7-му доби

Варто додати, що це середні значення показника в межах кожної групи на певну добу спостереження. Тут не відображено динаміку глікемічних профілів у певної групи пацієнтів, які потребували такого обстеження і рівень глюкози у них визначався в динаміці багаторазово за добу. З даних таких профілів визначалось одне середнє значення і сумувалось із показниками інших хворих виводячи добовий середній показник у певної групи. Та все ж певну тенденцію прослідкувати можна і за даними

графіками. Суттєвого підвищення рівнів глюкози крові у більшості хворих I групи не було помічено, чого не можна сказати про II досліджувану групу. Та насторожує не сам факт підняття рівнів показника у даній групі, де переважали хворі з важким і критичним ГП і це очікувана група щодо погіршення показників, а явище утримання рівнів глікемії на високих значеннях досить тривалий час з подальшою тенденцією до зростання, навіть у частини хворих після 7-10 діб спостереження на фоні відповідного лікування. Це свідчить про те, що внутрішньосекреторна дисфункція мала стійкий характер до утримання. Прогресивне зменшення чи відсутність утворення інсуліну у хворих з некрозом паренхіми підшлункової залози зумовлювало високі рівні глікемії, яку можна вважати непрямую ознакою панкреатичного некрозу, про що часто згадується в літературі, і підтверджується в нашому дослідженні.

Враховуючи той факт, що від системної детермінанти, тобто органної недостатності, залежить ступінь тяжкості ГП, а як наслідок- і вибір лікувальної тактики, то оцінка синдрому цитолізу, як предиктора печінкової, серцево-судинної, ниркової дисфункції є важливим кроком в розумінні системної патології при ГП. Даний синдром був встановлений у більшості хворих II групи (рис. 3.6, 3.7).

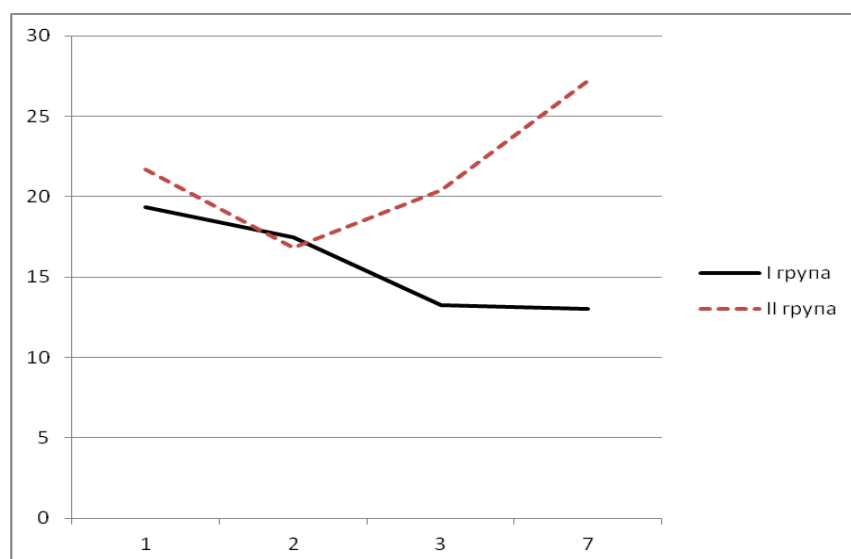


Рисунок 3.6 – Середні рівні АСТ(U/L) у пацієнтів I,II груп на 1, 2, 3, 7-у доби



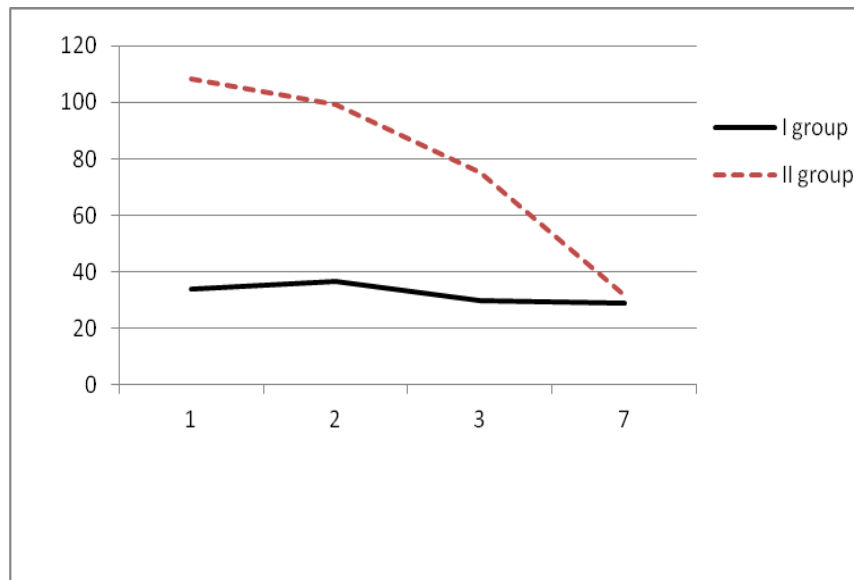


Рисунок 3.7 – Середні рівні АЛТ(U/L) у пацієнтів I,II груп на 1, 2, 3, 7-у доби

Так, більшою мірою рівні АлАТ були підвищеними протягом перших 3-ох діб у хворих із важким і критичним ГП і мали тенденцію до зниження до 7-ої доби.

У I групі дослідження не було значного підвищення цих ферментів протягом перших 7 діб. Ці дані можна трактувати з точки зору первинних проявів печінкової недостатності у хворих з важким і критичним ГП, яка розвивалась з перших днів ГП. Щодо нормалізації цих показників до 7-ї доби, то мабуть варто думати про коректно підібране лікування проявів системної дисфункції, як і основного захворювання в умовах стаціонару.

Щодо оцінки рівнів білірубінемії (рис. 3.8), то варто відзначити, що в обох групах дослідження середні рівні загального білірубіну були підвищені на 1-у добу. При цьому у I групі у 2 рази, а у II, де були хворі з більш тяжким перебігом ГП, показник зростав у 4 рази та більше. При цьому рівень загального білірубіну у I групі утримувався приблизно на одному рівні впродовж першого тижня спостереження. У II групі відмічали зростання рівнів показника на 2-у добу з досить повільним зниженням до кінця I тижня. Хоча у частини хворих тільки був біліарний генез ГП, але наявність підвищення білірубіну спостерігалось у значно більшій кількості хворих. На основі даного дослідження, це можна пояснити таким чином, що у частини

пацієнтів біліарний компонент приєднувався вторинно за рахунок механічної компресії загальної жовчної протоки панкреатичним інфільтратом. При цьому тривала жовтяниця більше 1 тижня була у хворих II групи і супроводжувала поступовий розвиток ПОН, у хворих був критичний ГП.

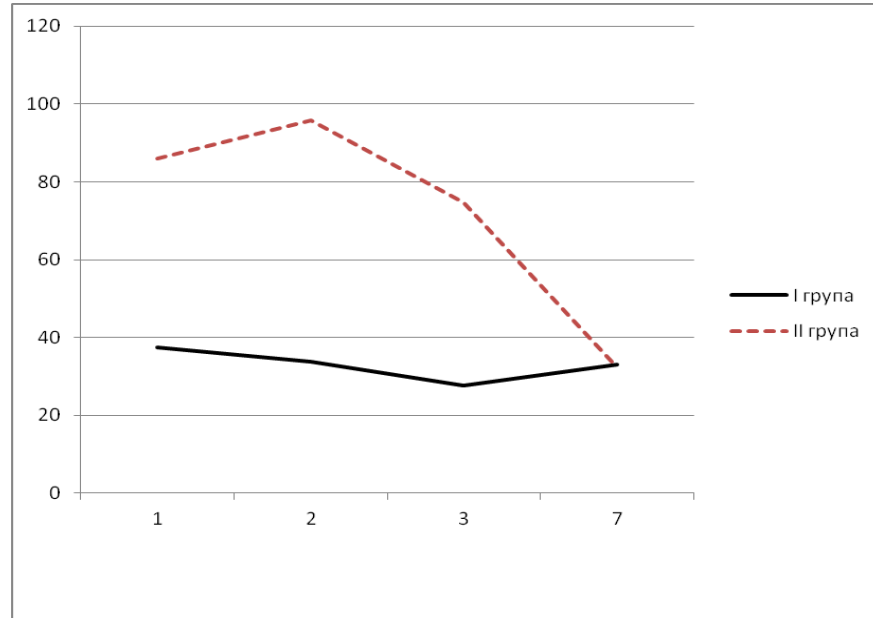


Рисунок 3.8 – Середні рівні загального білірубіну (ммоль/л) у пацієнтів I,II груп на 1, 2, 3, 7-у доби

Тобто, при високих показниках білірубіну без тривалої тенденції до зниження, можна очікувати проявів системної дисфункції. Так наявність білірубінемії стає додатковим фактором інтоксикації.

Оцінюючи запальні зміни крові при різних ступенях тяжкості ГП, враховували кількість лейкоцитів в периферичній крові, лейкоцитарну формулу, наявність токсичної зернистості нейтрофілів, ШОЕ. Зокрема, середні рівні лейкоцитів (рис. 3.9) були високими на 1-у добу захворювання у II групі.

Чіткої динаміки до зменшення запальних змін протягом перших 4-х днів не спостерігалось. Лейкоцитоз також супроводжувався часто зсувом лейкоцитарної формули вліво і збільшенням ШОЕ.

Щодо I групи пацієнтів, то спостерігались поодинокі випадки лейкоцитозу протягом перших днів захворювання.

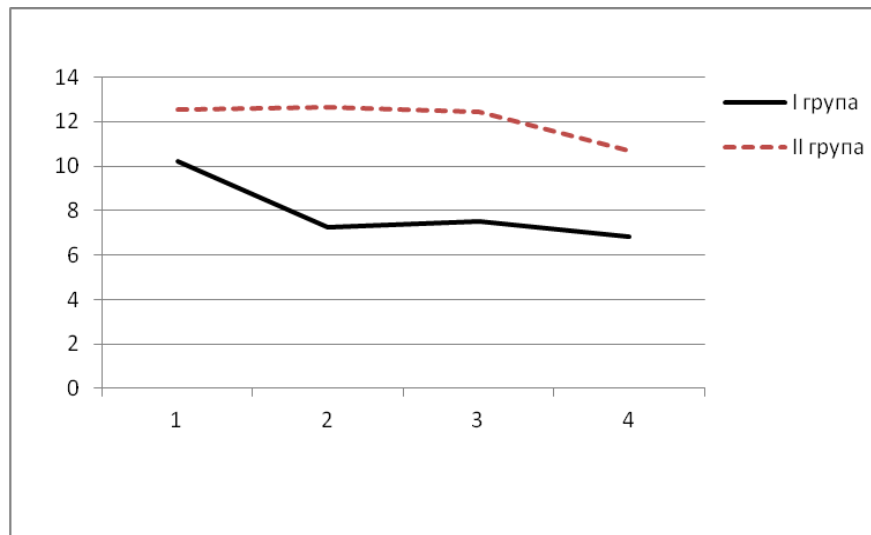


Рисунок 3.9 – Середні рівні лейкоцитів  $\times 10^9$  в I і II групах на 1, 2, 3, 7-у доби

Середні рівні гемоглобіну (рис. 3.10) у хворих I групи не зазнавали ніяких особливих змін протягом першого тижня захворювання. Цього не можна сказати про пацієнтів II групи, де зниження даного показника відбувалося з 3-ї доби. При цьому рівень еритроцитів теж суттєво знижувався. Говорити про гемодилуцію у цих хворих навряд чи коректно. Даних за кровотечу при поступленні у всіх хворих без виключень не було. Тому пацієнти мали анемію, яка виникала на фоні інтоксикації.

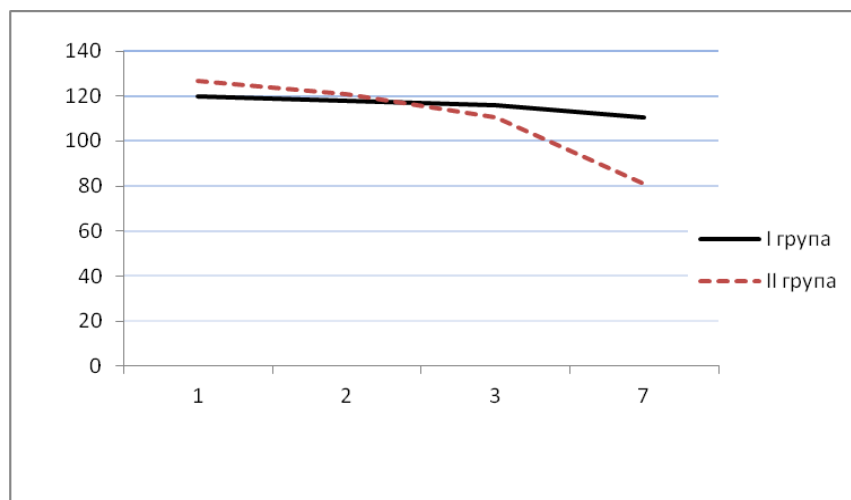


Рисунок 3.10 – Середні рівні гемоглобіну (г/л) у I і II групах на 1, 2, 3, 7-у доби

Щодо рівнів загального білка у обох групах дослідження (рис. 3.11), то варто відмітити, що хоч і відбувалось зменшення цього показника, але воно не було таким різким на першому тижні захворювання, як інших параметрів.

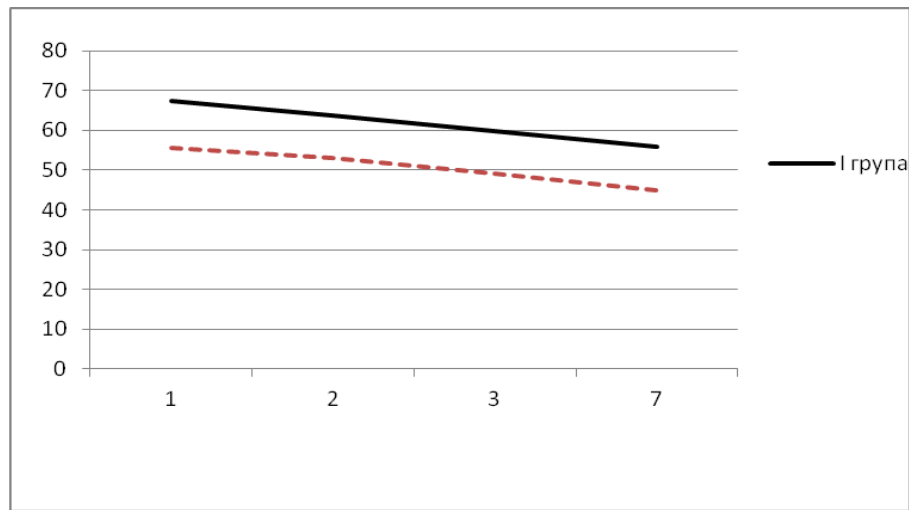


Рисунок 3.11 – Середні рівні загального білка(г/л) у хворих I і II груп на 1, 2, 3, 7-му доби

Цікавим є той факт, що середні первинні рівні загального білка у II групі дослідження були нижчими на 1-добу спостереження, ніж у I групі. Тобто білкові резерви у цих хворих первинно були низькі, можливо це і було одним із підґрунть ускладненого перебігу ГП у цих пацієнтів. Адже потрібно розуміти, що наявність рідинних скупчень в черевній порожнині і заочеревинному просторі запального і реактивного характеру при ГП супроводжується втратою білків плазми крові, а при подальшій евакуації при дронуваннях тим більше. А в умовах зниженої білковосинтезуючої функції печінки при ускладнених ГП, це погіршує прогноз перебігу захворювання і вимагає негайної корекції.

Додатково у 40 хворих, по 20 із кожної групи дослідження, визначали рівні РСТ імуноферментним методом з метою верифікації ІПН, та СРБ. Середні рівні РСТ у обох групах дослідження на різні доби представлені на рис. 3.12. Так, вищими рівні були у II групі, а максимальних значень сягали на 2-у добу. Із призначенням антибактеріальної терапії у частини хворих

рівні показника знижувались і були засобами контролю ефективності такої терапії.

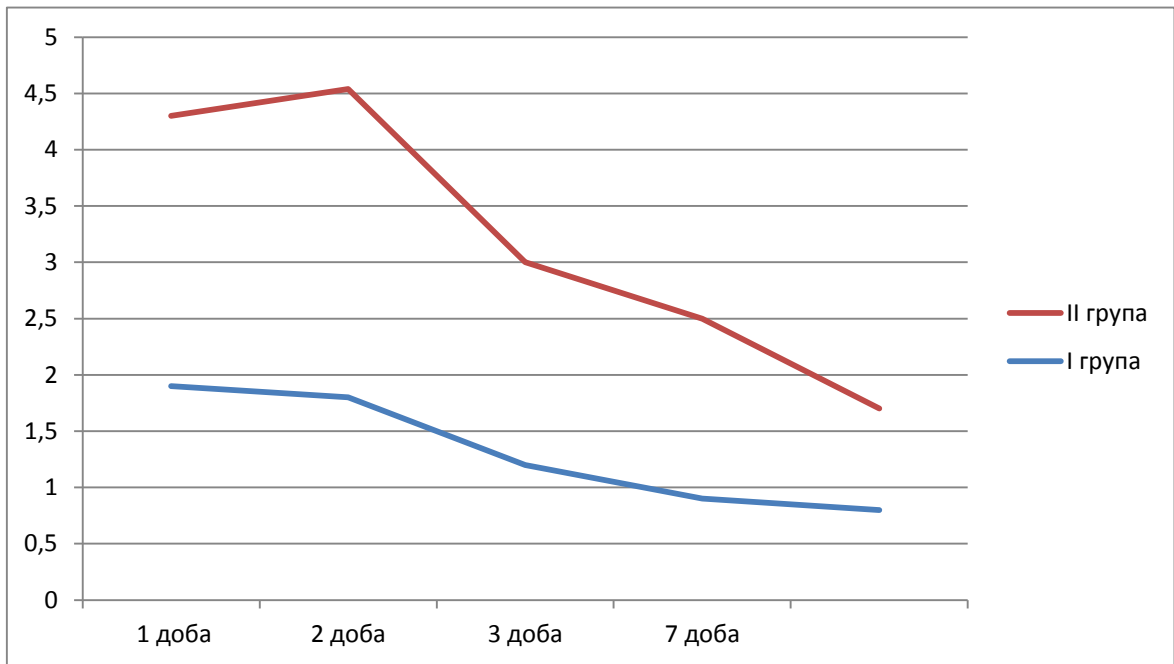


Рисунок 3.12 – Рівні PCT (нг/мл) на різні доби дослідження у обох групах

У таблиці 3.5 наведені середні значення PCT і СРБ на 1 добу захворювання в обох групах дослідження.

Таблиця 3.5 – Середні значення PCT і СРБ у дослідних групах на 1-у добу ( $M \pm m$ )

Показники	I група (n=20)	II група (n=20)	Група контролю (n=20)	Критерій достовірності
PCT, нг/мл	$1,7 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,7$	$0,3 \pm 0,05$	$p < 0,05$
СРБ, мг/мл	$0,4 \pm 0,05$	$0,9 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,05$	$p < 0,05$

Важливим клінічним критерієм, що визначався у більшості хворих, за винятком, тих, хто мав легкий ГП, був рівень ВЧТ. За його рівнем визначали наявність АКС. Як видно у таблиці 3.6, АКС був у 109 пацієнтів. При цьому він проявлявся майже у половини хворих із ГП середньої тяжкості і був на

рівнях, що відповідали АКС I-ІІст., за винятком 2 хворих(2,1 %). У 93,87 % пацієнтів із важким ГП був присутній АКС, а у більшій половині із них мав III-IVст.

Таблиця 3.6 – Ступінь АКС у хворих обох груп із різним ступенем тяжкості ГП на 1-у добу

Ступені тяжкості	I ступінь АКС (ВЧТ 10-15 мм вод.ст.)	II ступінь АКС (ВЧТ 16-25 мм вод.ст.)	III ступінь АКС (ВЧТ 26-35 мм вод.ст.)	IV ступінь АКС (ВЧТ >35 мм вод.ст.)	Загалом
ГП середньої тяжкості (n=95)	28 (29,47 %)	17 (17,89 %)	2 (2,1 %)	0	47 (49,47 %)
ГП важкий (n=49)	7 (14,28 %)	10 (20,4 %)	18 (36,73 %)	11 (22,44 %)	46 (93,87 %)
ГП критичний (n=19)	0	0	9 (47,36 %)	7 (36,84 %)	16 (84,21 %)
Загалом	35 (32,11 %)	27 (24,77 %)	29 (26,60 %)	18 (16,51 %)	109

Щодо критичного ГП, то у 84,21 % випадків був наявний АКС, при цьому у 47,36 % відповідав ІІст, а у 36,84 % -IVст, що у більшості випадків вимагало негайної корекції шляхом операційних втручань. Як відображено у табл. 3.7, у хворих II групи, у яких домінував АКС III-IV ст., відбувалося зниження АПТ у 1,39 раза ( $p<0,01$ ) протягом перших 3-х діб(72 год), а також зростання кількості балів за шкалою SOFA у 1,35 раза ( $p<0,01$ ). При цьому відмінності числових значень усіх показників не були достовірні на першу добу, проте з другої доби спостерігались достовірні значення відмінностей. У I групі органа недостатність спостерігалась лише при ГП середньої тяжкості і була тимчасовою (до 48 год), тому і з 3-ї доби кількість балів SOFA була менше 2-ох, отже, надалі не проводилось порівняння достовірність різниці числових значень між групами.

Таблиця 3.7 – Динаміка ВЧТ, АПТ, кількості балів за шкалою SOFA у хворих обох груп із на різні доби

Термін визначення	Внутрішньочеревний тиск			Абдомінальний перфузійний тиск			Бали за шкалою SOFA		
	I група	II група	pp	I група	II група	pp	I група	II група	pp
При госпіталізації	9,4 ± 0,6	18 ± 0,67	0,05	68,5 ± 12,5	59,3 ± 8,6	>0,05	2,1 ± 0,07	7,2 ± 0,5	>0,05
На 2-у добу	15,7 ± 0,6	25 ± 0,7	<0,05	62,2 ± 11,4	51,5 ± 9,5	<0,01	2,5 ± 0,05	8,6 ± 0,7	<0,01
На 3-у добу	21 ± 0,8	28 ± 0,6	<0,05	56,4 ± 8,5	42,66 ± 8,9	<0,01	1,8 ± 0,06	9,45 ± 1,1	<0,01
На 4-у добу	18 ± 0,6	31 ± 0,8	<0,05	59,7 ± 7,8	51 ± 6,7	<0,01	-	-	-
На 5-у добу	15 ± 0,5	27 ± 0,7	<0,05	63,1 ± 6,3	55 ± 7,6	<0,05	-	± -	-

У таблиці 3.8 відображено динаміку зростання рівня СРБ у 2,4 раза ( $p < 0,01$ ), РСТ у 1,7 раза ( $p < 0,01$ ) у хворих II групи дослідження. Визначення даних показників у хворих II групи проводилось із наявним АКС III-IV ст., тому можна стверджувати, що саме при цих ступенях АКС відбувається зростання даних лабораторних параметрів протягом перших 3-ох діб захворювання.

За наявності коморбідності перебіг ГП у хворих був важчим за ступенем тяжкості і кількістю ускладнень у порівнянні із її відсутністю. При супутньому цукровому діабеті та ожирінні III-IV ст. ускладнений перебіг ГП спостерігався у 23 (82,14 %) і 14 (32,55 %) пацієнтів відповідно, ці хворі мали важкий або критичний ГП. Як видно із таблиці 3.9, кількість безпосередньо ускладнень ГП, як місцевих, так і системних, при наявності цукрового діабету становила 17 випадків (35,41 %) від загальної кількості ускладнень, а

при супутньому ожирінні – 14 випадків (29,16 %) ( $p < 0,05$  для всіх показників).

Таблиця 3.8 – Динаміка РСТ і СРБ у хворих обох груп із наявним АКС на різні доби

Термін визначення	РСТ			СРБ		
	I група	II група	p	I група	II група	p
При госпіталізації	$1,7 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,7$	$<0,05$	$0,4 \pm 0,05$	$0,9 \pm 0,03$	$<0,05$
На 2-у добу	$1,3 \pm 0,07$	$4,4 \pm 0,4$	$<0,01$	$0,5 \pm 0,05$	$1,1 \pm 0,05$	$<0,05$
На 3-у добу	$0,8 \pm 0,02$	$7,14 \pm 0,05$	$<0,01$	$0,7 \pm 0,06$	$2,16 \pm 0,05$	$<0,01$
На 4-у добу	$0,4 \pm 0,05$	$1,8 \pm 0,07$	$<0,05$	$0,5 \pm 0,04$	$1,2 \pm 0,03$	$<0,01$
На 5-у добу	$0,4 \pm 0,05$	$1,3 \pm 0,04$	$<0,05$	$0,3 \pm 0,02$	$0,7 \pm 0,05$	$<0,01$

Таблиця 3.9 – Особливості перебігу ГП за умов коморбідності

Захворювання, кількість хворих, n	Ускладнений перебіг (важкий або критичний ГП), n (%)	Загальна кількість ускладнень ГП, n (%)	Потреба у повторних операційних втручаннях, %
Цукровий діабет (n=25)	23 (82,14 %)	17 (35,41 %)	32 %
Ожиріння III-IV ст. (n=43)	14 (32,55 %)	14 (29,16 %)	12 %
Серцево-судинні захворювання (n=98)	27 (27,5 %)	7 (14,5 %)	4,08 %

При супутньому цукровому діабеті потреба у повторних операційних втручаннях виникала у 32 % з цією патологією пацієнтів. Тобто приблизно у третини пацієнтів із супутнім ЦД перебіг ГП був ускладненим і потребував більше як одного хірургічного втручання. При ніякій іншій супутній патології



такого великого числа ускладнень, що могло вимагати повторних операційних втручань, не спостерігалось. Звичайно, однозначно говорити, що ЦД ускладнював перебіг ГП у всіх випадках не зовсім коректно, адже були і інші причини важкого перебігу, проте можна стверджувати, що наявність цієї супутньої патології є фактором високого ризику ускладненого перебігу ГП.

Наявність супутнього ожиріння асоціювалась із зростанням внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) протягом 72 год у I групі дослідження на 21 % ( $p < 0,05$ ) та на 43 % ( $p < 0,05$ ) у II групі дослідження. Абдомінальний компартмент синдром загалом спостерігався у 109 хворих, із них 32,11 % мали надмірну масу тіла.

Результати діагностичної чутливості та специфічності різних методів дослідження у верифікації діагнозу ГП представлено у таблиці 3.10. Так, при діагностиці ГП найвищу діагностичну чутливість спостерігали при використанні КТ, хоча специфічність методу була лише 66,6 %. Схожі результати були при використанні УЗД: 89,66 % – чутливість і 62,96 % – специфічність.

Таблиця 3.10 – Діагностична чутливість та специфічність різних методів дослідження у верифікації діагнозу ГП

Методи дослідження	Діагностична чутливість	Діагностична специфічність
Визначення амілази крові	54 %	72,3 %
Визначення діастази сечі	56,79 %	81,8 %
УЗД ОЧП і заочеревинного простору	89,65 %	62,96 %
КТ ОЧП і заочеревинного простору	92,3 %	66,66 %
РСТ крові	67,3 %	71,1 %
С-реактивний білок	69,4 %	75,8 %

Варто зазначити, що при досить високій специфічності таких методів, як визначення амілази і діастази, чутливими ці методи були лише у кожного другого хворого, що обумовлює їх оцінювання в комплексному порівнянні з іншими методами дослідження.

Зокрема, досить високі показники діагностичної чутливості і специфічності простежувались при визначенні РСТ крові і С-реактивного білка.

Для верифікації інфікованого панкреатичного некрозу (ІПН) ми переоцінювали чутливість і специфічність деяких показників, результати представлені у таблиці 3.11. Варто відмітити, що високу чутливість і специфічність (близько 90 %) спостерігали у інструментальних методів обстеження. Зокрема УЗД і КТ. Та все ж, найбільшу діагностичну чутливість у верифікації ІПН спостерігали при визначенні РСТ – 95,6 %, при специфічності – 87,5 %. Схожі результати були і при визначенні С-реактивного білка: 91,2 % – чутливість, 84,8 % – специфічність. А все це означає їхню високу діагностичну цінність у становленні діагнозу ІПН.

Таблиця 3.11 – Діагностична чутливість та специфічність різних методів дослідження у верифікації діагнозу ІПН

Методи дослідження	Діагностична чутливість	Діагностична специфічність
Визначення амілази крові	49 %	58,5 %
Визначення діастази сечі	46,5 %	69,1 %
УЗД ОЧП і заочеревинного простору	91,6 %	62,3 %
КТ ОЧП і заочеревинного простору	94,5 %	61,5 %
Прокальцитонін крові	95,6 %	87,5 %
С-реактивний білок	91,2 %	84,8 %
Лейкоцитоз крові із зсувом формули вліво	75,4 %	57,8 %

Після даного аналізу ми провели визначення діагностичної чутливості та специфічності різних методів дослідження у верифікації діагнозу ГП в залежності від первинного ступеня тяжкості захворювання (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Діагностична чутливість та специфічність різних методів дослідження у верифікації діагнозу ГП в залежності від первинного ступеня тяжкості захворювання.

Метод дослідження	Легкий ГП (n=88)		ГП середньої тяжкості (n=95)		ГП тяжкий (n=49)		ГП критичний (n=19)	
	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність
Визначення амілази крові	68,4 %	79,3 %	65,6 %	78,1 %	54,5 %	69,7 %	47,5 %	68,6 %
Визначення діастази сечі	69,2 %	81,4 %	63,5 %	77,7 %	59,9 %	63,8 %	49,7 %	62,6 %
УЗД	92,1 %	65,2 %	91,4 %	63,7 %	77,1 %	60,6 %	65,2 %	59,8 %
ОЧП, ЗП								
КТ ОЧП, ЗП	86,4 %	67,5 %	94,3 %	64,2 %	78,3 %	61,3 %	73,2 %	65,9 %
РСТ крові	61,4 %	62,5 %	68,3 %	61,5 %	93,3 %	76,4 %	96,5 %	82 %
СРБ	63,2 %	60,3 %	65,1 %	59,5 %	91,2 %	74,1 %	93,2 %	78,7 %
Лейкоцитоз крові, в	53,1 %	41,4 %	56,5 %	47,7 %	59,8 %	61,8 %	61,7 %	64,6 %

Цікавим є той факт, що діагностична чутливість і специфічність інструментальних методів обстеження зменшувалась в силу розвитку тяжкості ГП. При цьому найвищу діагностичну чутливість мала КТ – 94,3 %

при середньому ступені тяжкості ГП і УЗД ОЧП – 91,4 % при цьому ж ступені. Чутливість КТ при важкому і критичному була досить низькою. Ми вважаємо, що це обумовлено недостатнім лозріванням вогнищ деструкції при цих ступенях, коли на першому плані домінує ПОН.

Тому, згідно з даними нашого дослідження, проводити КТ при важкому і критичному КТ варто на 10-14добу, а до цього використовувати УЗД і такі маркери, як РСТ і С-реактивний білок. Діагностична чутливість РСТ і С-реактивного білка була вищою за 90 % при важкому і критичному ГП, що можна пояснити наявністю при цих ступенях ППН і ускладнених форм ГП.

Встановивши діагностичну чутливість і специфічність різних методів, ми провели кореляційний аналіз параметрів цих обстежень на першу добу госпіталізації хворих у двох групах. Це є обов'язковими етапами у подальшому кластерному, нейромережевому і прогнозувальному етапах дослідження.

Так, у таблицях 3.13 та 3.14 представлені кореляційні зв'язки між клінічними та лабораторними показниками у I групі дослідження. Найсильніша кореляція була між такими симптомами як біль і блювання:  $r=0,6$ . Щодо лабораторних показників, то найсильніші кореляційні зв'язки були між рівнями амілази та діастази:  $r=0,77$ , а також між АЛТ і амілазою:  $r=0,6$ .

Специфічність виникнення таких кореляційних зв'язків у I групі дослідження обумовлена тим, що у ній знаходились пацієнти із ГП легкої і середньої тяжкості. Найчастішим симптомом був біль, який спостерігався майже у всіх пацієнтів, а диспепсія часто проявлялась у вигляді нудоти і блювання. Щодо кореляційних зв'язків між лабораторними показниками, то одними із найбільш показових були рівні амілази крові і діастази сечі. Саме вони найшвидше підвищувались у перші дні захворювання, у порівнянні із іншими параметрами. Відповідно, за рахунок цього, можна пояснити виникнення сильних кореляційних зв'язків між даними показниками у I групі дослідження.

Таблиця 3.13 – Значення кореляційних зв'язків між клінічними показниками у I групі дослідження

I група	Біль	Блювання	Вздуття живота	С-м Мейо-Робсона	С-м Воскресен.	С-м Керте
Біль		0,6	0,45	-0,02	0,38	0,16
Блювання	0,6		-0,01	-0,18	0,18	0,37
Вздуття живота	0,45	0,01		0,46	0,02	0,49
С-м Мейо-Робсона	-0,02	-0,18	0,46		-0,05	0,09
С-м Воскресенського	0,38	0,018	0,02	-0,05		0,17
С-м Керте	0,16	0,37	0,49	0,09	0,17	

Таблиця 3.14 – Значення кореляційних зв'язків між лабораторними показниками у I групі дослідження

I група	Амілаза	Діастаза	Глюкоза	Білірубін	АЛТ	АСТ	Лейкоцити	Загальний білок
Амілаза		0,77	0,03	-0,15	0,72	-0,23	0,09	0,11
Діастаза	0,77		-0,09	-0,3	-0,3	-0,3	0,26	-0,26
Глюкоза	-0,03	-0,09		0,32	0,44	0,12	-0,5	0,12
Білірубін	-0,15	-0,3	0,32		0,36	0,37	-0,18	0,55
АЛТ	0,72	-0,03	0,4	0,36		0,87	-0,25	0,12
АСТ	-0,23	-0,3	0,1	0,37	0,87		-0,11	0,06

Щодо II групи дослідження, то з даних таблиці 3.15 видно, що найсильніший кореляційний зв'язок був між симптомом Воскресенського та здуттям живота ( $r=0,87$ ), блюванням і вздуттям живота ( $r=0,67$ ), між дихальною та серцево-судинною дисфункціями ( $r=0,6$ ), болем та симптомом Мейо-Робсона ( $r=0,6$ ).

Таблиця 3.15 – Значення кореляційних зв'язків між клінічними показниками у II групі дослідження

II група	Біль	Блювання	Вздуття живота	С-м Мейо-Робсона	С-м Воскресенського	С-м Керте	Серцево-судинна дисфункція	Дихальна дисфункція
Біль		0,51	0,58	0,6	0,51	-0,2	-0,07	-0,07
Блювання	0,51		0,67	0,57	0,6	0,09	0,09	0,32
Вздуття живота	0,58	0,67		0,32	0,87	0,33	-0,07	0,4
С-м. Мейо-Робсона	0,6	0,57	0,79		0,6	0,09	0,09	0,01
С-м Воскресенського	0,51	0,6	0,87	0,6		0,18	0,09	0,32
С-м Керте	-0,2	-0,09	0,03	-0,09	0,18		0,25	0,36
Серцево-судинна дисфункція	0,07	0,09	0,07	0,09	0,09	0,25		0,68
Дихальна дисфункція	-0,07	0,32	0,44	-0,14	0,32	0,36	0,68	

Щодо кореляційних залежностей між лабораторними показниками у II групі дослідження, то, як видно з таблиці 3.16, прослідковувались найсильніші зв'язки між рівнями амілази і діастази :  $r=0,74$ , АЛТ і амілазою: :  $r=0,67$ , а також між рівнями РСТ і лейкоцитозу:  $r=0,65$ .

Аналізуючи силу кореляції між клініко-лабораторними показниками, то найбільш показовими вони були у II групі дослідження.

Як видно у таблиці 3.17, найсильніший кореляційний зв'язок створювався між рівнями амілази крові і болем в животі  $r=0,71$ , рівнем РСТ і серцево – судинною дисфункцією:  $r=0,69$ , рівнями АЛТ і симптомом Керте  $r=0,65$ .

Таблиця 3.16 – Значення кореляційних зв'язків між лабораторними показниками у II групі дослідження

II група	Амілаза	Діастаза	Глюкоза	Білірубін	АЛТ	АСТ	Лейкоцити	Загальний білок	Прокальцитонін
Амілаза		0,74	0,2	0,4	0,67	0,59	0,21	0,19	-0,2
Діастаза	0,74		0,01	0,05	0,56	0,4	0,06	0,14	0,24
Глюкоза	0,2	-0,01		0,06	0,06	0,59	-0,01	0,18	-0,1
Білірубін	0,04	0,05	0,06		0,07	0,12	0,05	0,1	0,03
АЛТ	0,67	0,56	0,59	0,07		0,96	0,08	0,18	-0,16
АСТ	0,59	0,4	0,65	0,12	0,96		0,11	0,12	0,14
Лейкоцити	0,21	0,06	-0,01	0,05	0,08	0,11		0,15	0,65
Заг. Білок	0,12	0,14	0,18	0,1	0,18	0,12	0,15		0,05
Прокальцитонін	-0,2	-0,24	-0,01	-0,03	-0,16	-0,14	0,65	0,05	

Таблиця 3.17 – Значення кореляційних зв'язків між клініко-лабораторними показниками у II групі дослідження

II група	Амілаза	Діастаза	Глюкоза	Білірубін	АЛТ	АСТ	Лейкоцити	Загальний білок	Прокальцитонін
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Біль	0,71	0,17	-0,55	0,001	0,11	0,1	0,15	-0,001	-0,05
Блювання	0,03	0,25	0,24	0,03	0,19	0,19	0,19	0,17	0,05
Вздуття живота	0,15	0,25	-0,39	-0,08	0,15	0,15	0,37	0,22	0,03
С-м Мейо-Робсона	0,31	0,11	0,17	0,09	0,15	0,05	0,08	0,2	0,01
С-м Воскресенського	0,21	0,3	0,27	0,002	0,16	0,16	0,28	0,48	0,01

Продовження таблиці 3.17

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
С-м Керте	-0,21	-0,01	-0,35	0,02	0,65	-0,43	0,01	0,1	0,26
Серцево-судинна дисфункція	0,22	0,15	0,006	0,06	0,034	0,03	0,17	0,32	0,69
Дихальна дисфункція	-0,16	0,013	0,013	-0,03	0,09	0,09	0,13	-0,01	0,12

Підсумовуючи вище сказане, можна зробити висновок, що найсильніші кореляційні зв'язки були між рівнями амілази і діастази :  $r=0,77$  і  $r=0,74$  у I та II групах відповідно, амілазою і АЛТ:  $r=0,72$  у I групі і  $r=0,67$ - у II групі дослідження. Також важлива наявність у II групі середнього за силою зв'язку між рівнями РСТ і лейкоцитозом:  $r=0,65$ , та РСТ і серцево-судинною дисфункцією:  $r=0,69$ .

### 3.2 Морфофункціональні зміни підшлункової залози та внутрішніх органів при гострому панкреатиті за умов ускладненого перебігу

За результатами аналізу протоколів патологоанатомічних досліджень 12 померлих від ГП встановлено, що ускладнений панкреатит діагностовано у 11 осіб, що складає 91,6 %. У одного померлого з ГП не знайдено локальних ускладнень захворювання, хоча підшлункова залоза була дещо змінена по типу набрякового ГП, але смерть настала внаслідок декомпенсації супутнього захворювання. Серед інших померлих у 6 осіб (50 %) виявлено гнійно-некротичний панкреатит, у 3 осіб (25 %) діагностовано геморагічний панкреатит та у 2-х (16,7 %) – жировий панкреатит. У чоловіків дана патологія зустрічалася частіше – 7 (58,3 %) осіб. Померлих жінок було 4 (33,3 %).

При макроскопічному обстеженні органів черевної порожнини і заочеревинного простору у більшості випадків встановлено ряд незворотніх,



деструктивних процесів паренхіматозних органів, найбільш виражених в ділянці гепато-панкреато-дуоденального комплексу. Так, одним із найбільш візуально змінених органів була саме підшлункова залоза. Варіантами відхилень від нормального морфологічного стану були як часткові і тотальні фіброзно-дегенеративні зміни, так і явища деструкції у вигляді вогнищевих, субтотальних чи тотальних ділянок некрозу. При цьому зміни суміжних функціонально і анатомічно органів досить синхронно відображали ступінь патологічного процесу в ПЗ. Так при фіброзно-дегенеративному процесі органа спостерігались гіпотрофічні і дистрофічні зміни стінки шлунка, тонкого кишечника, порушувалась нормальна анатомія панкреатодуоденального комплексу. Через появу надмірних сполучнотканинних тяжів як парапанкреатично, так і в брижі дванадцятипалої кишки, задньої стінки шлунка, воротах селезінки. При вираженому запальному деструктивному процесі з явними макроскопічними вогнищами субтотального некрозу ПЗ (рис. 3.13) реактивні зміни суміжних органів також були суттєвими. Так некроз головки і тіла ПЗ супроводжувався деструктивними змінами дванадцятипалої кишки у вигляді імбібіції її стінки інфільтративним процесом, порушення

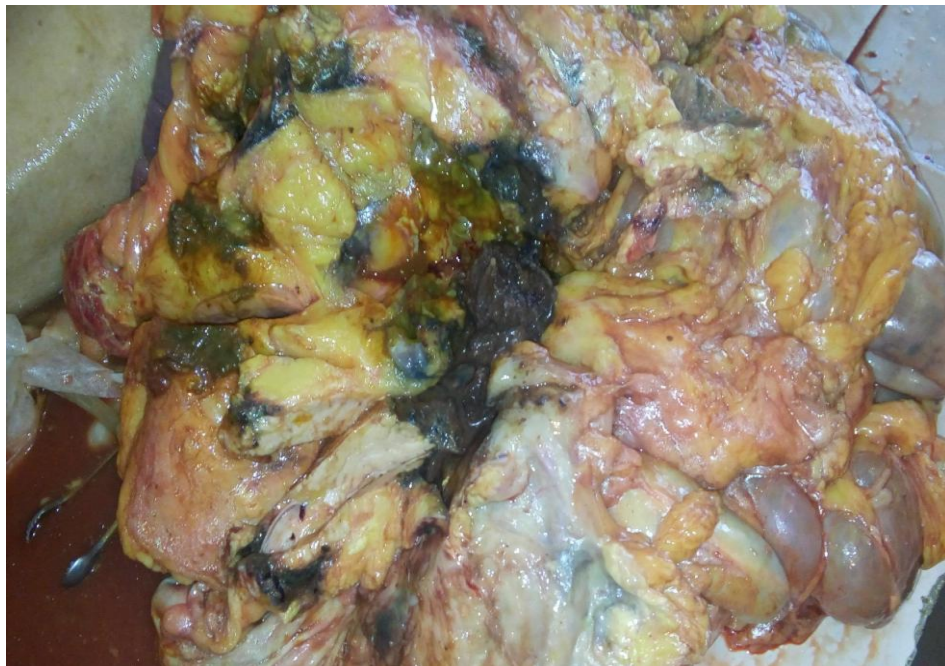


Рисунок 3.13 – Макроскопічна картина, історія хвороби № 02468

трофіки великого сальника, бриж тонкої і товстої кишок. Як видно на рис. 3.14, площа ураження ПЗ некротичним процесом займає більшу частину її тіла та головки, а візуальна констатація некробіотичного процесу, якому піддалися суміжні органи не становить труднощів. При цьому в черевній порожнині було до 2л випоту ексудативного характеру. Тобто макроскопічна картина ГНП у більшості випадків померших хворих була очевидною і підтверджувала ступінь тяжкості захворювання.



Рисунок 3.14 – Макроскопічна картина, історія хвороби № 02468

У деяких випадках типового деструктивного некробіотичного процесу макроскопічно не було, а були наявні ознаки геморагічного панкреонекрозу (рис. 3.15), що переважно стосувалось випадків із швидкопрогресуючим, блискавичним перебігом гострого панкреатиту.

Знахідками були різко виражені незворотні некробіотичні процеси внутрішніх органів, що пояснюють складність перебігу ГП і погану відповідь організму на інтенсивні лікувальні заходи, а також дають розуміння комплексності патологічного процесу.

Для більш детального вивчення ступеня патологічного процесу в ПЗ проведено гістологічне дослідження операційного та аутопсійного матеріалу.

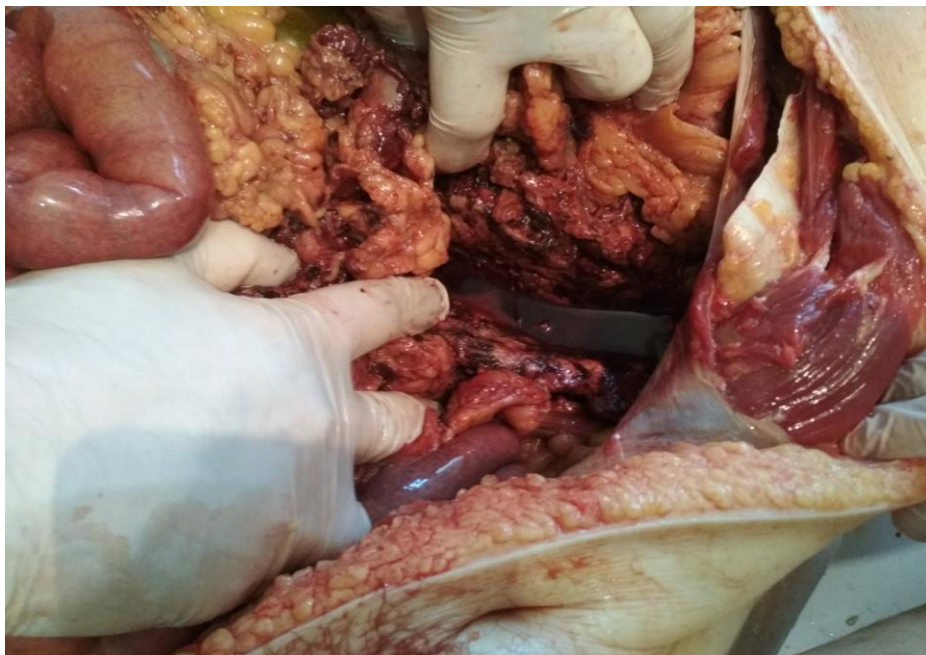


Рисунок 3.15 – Макроскопічна картина, історія хвороби № 03543

При гістологічному дослідженні підшлункової залози виявлено, капілярне та венозне повнокрів'я вогнищевого чи дифузного характеру, набряк стромы, як незначно виражений, так і суттєвий. У більшості випадків спостерігався виражений дифузний, перидуктальний склероз з вогнищевим продуктивним запаленням помірного характеру, середньовогнищевий ліпоматоз залози (рис. 3.16. ).

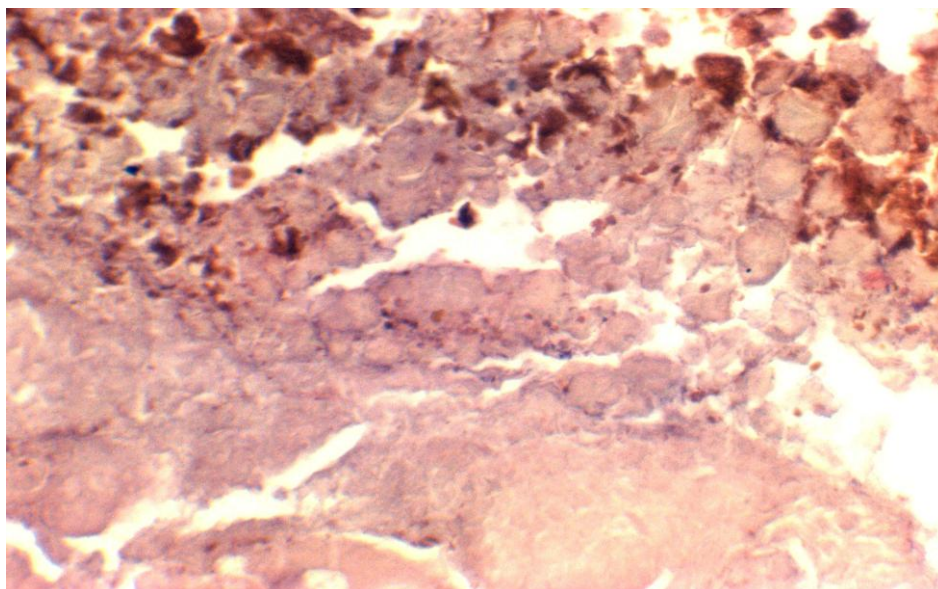


Рисунок 3.16 – Гістологічна структура панкреатичної тканини.Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×100

При цьому інсулярні острівці були атрофовані, а стан самої атрофії мав різні ступені вираженості. Та невелика кількість острівців Лангерганса, що були наявні в препаратах, мали різко збільшені розміри за рахунок гіперплазії (рис. 3.17).

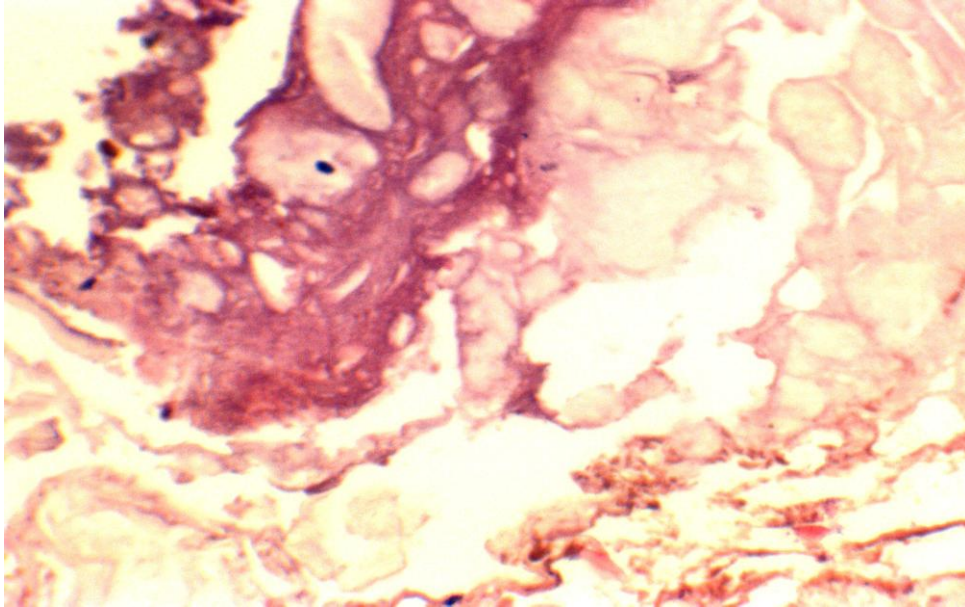


Рисунок 3.17 – Гістологічна структура паренхіми підшлункової залози.  
Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

Тобто компенсаторні механізми адаптації через втрату функціональних властивостей органа мали місце вже на тканинному рівні. Загалом при гістологічному дослідженні вдалось встановити поєднання ознак хронічного запального процесу із всіма ознаками давності ушкодження клітин і нових вогнищ деструкції із ділянками свіжих крововиливів і фокусів некрозу, що можна побачити на гістологічному препараті, зображеному на рис. 3.18.

На фоні картини хронічного склерозуючого панкреатиту в деяких полях зору розміщені різні за розмірами вогнища некрозу тканини залози з вираженою перифокальною лейкоцитарною інфільтрацією (рис. 3.19, 3.20).

При цьому говорити про якусь однорідність ушкодження чи закономірність не можна. В препаратах від одних і тих самих хворих були

інколи зовсім різні гістологічні дані, тобто характер ушкодження ПЗ був неоднорідний з переважанням вогнищевих фокусів ураження.

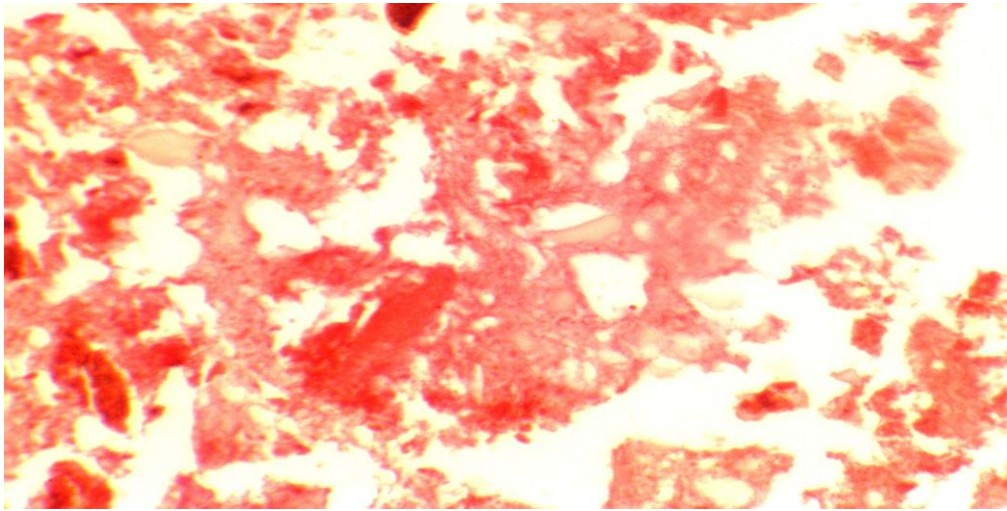


Рисунок 3.18 – Ділянки свіжих крововиливів на фоні склерозу панкреатичної тканини. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

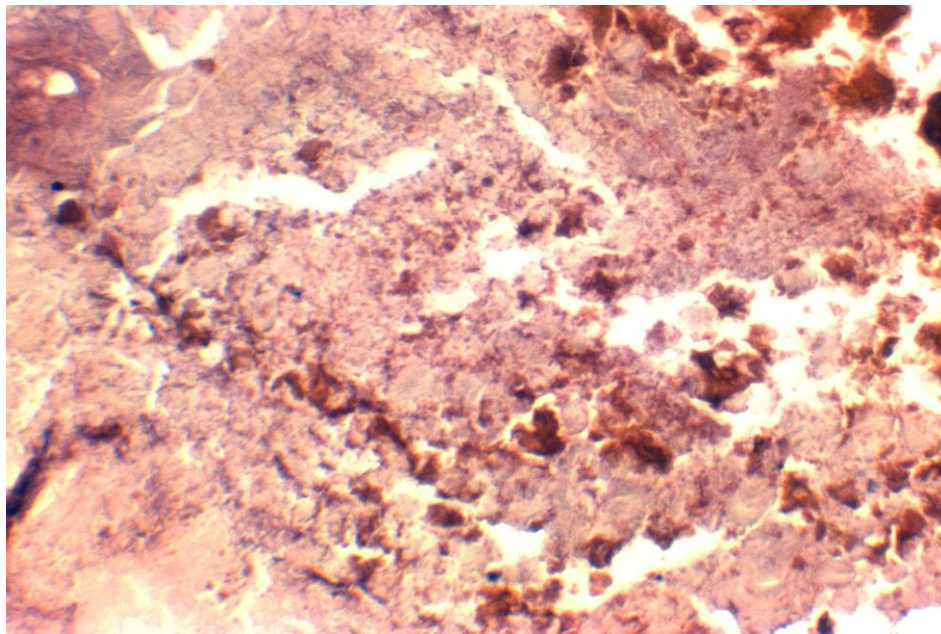


Рисунок 3.19. – Поєднання склерозу і некрозу панкреатичної тканини  
Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

Матеріал, який макроскопічно при автопсії сприймався як дифузно ушкоджений, гістологічно виглядав не настільки зміненим, а інколи навпаки.

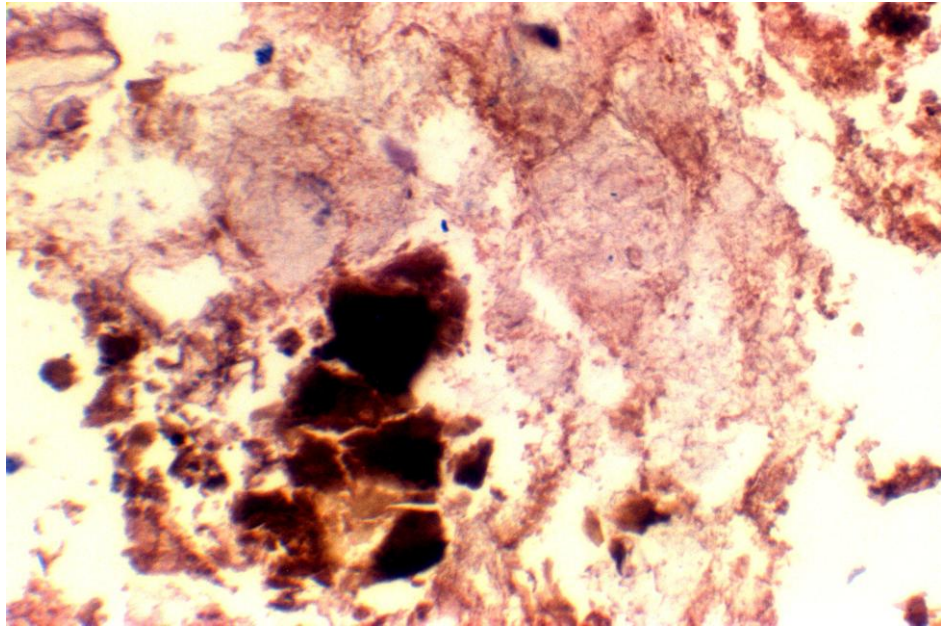


Рисунок 3.20 – Гістологічна структура панкреатичної тканини: склероз і некроз. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

Щодо особливостей деструктивного процесу, то найчастіше виявлялися поширені крововиливи деструктивного характеру в тканину залози на фоні вираженого набряку строми органа. При цьому крововиливи були темно-вишневого кольору, з частковим і нерівномірним гемолізом еритроцитів, лейкоцитозом вогнищевого характеру і включеннями фібрину, по ходу волокон якого розміщувалися лейкоцити.

Проте, було і багато гістологічних препаратів тканини підшлункової залози, взятої інтра операційно, яка являла на мікроскопічному рівні суцільні вогнища некрозу із відсутністю нормальної структури і диференціації клітин ПЗ (рис. 3.21, 3.22, 3.23). Інколи ці препарати візуально мали ділянки живої паренхіми органа, проте дані мікроскопії говорили про некробіоз і незворотність змін тканини ПЗ.

При мікроскопічному дослідженні внутрішніх органів встановлено переважання розладів кровообігу. Зокрема у міокарді найпомітнішим було дифузне венозне і капілярне повнокрів'я з наявністю стазу еритроцитів і сладж-феноменом. У перивазальній стромі була помітна розрихленість структури, набряк.

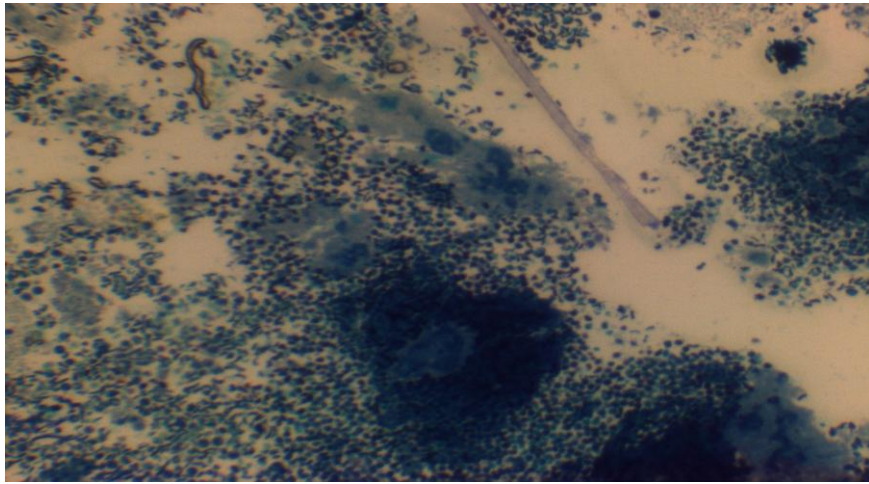


Рисунок 3.21 – Тотальний некроз панкреатичної тканини. Зabarвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

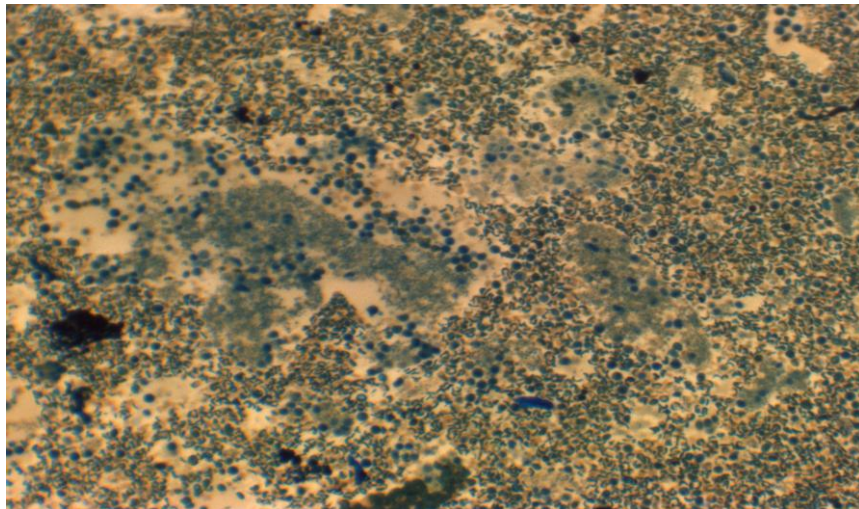


Рисунок 3.22 – Відсутність гістологічної структури тканини, тотальний некроз. Зabarвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

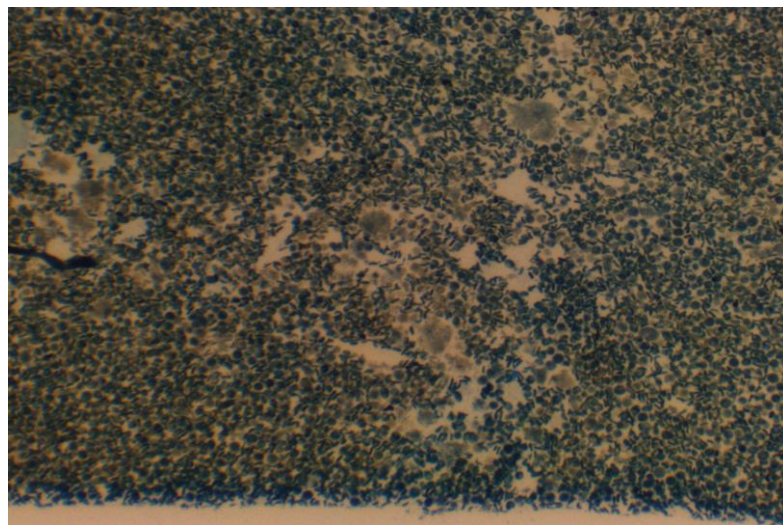


Рисунок 3.23 – Домінування тотального некрозу панкреатичної тканини. Зabarвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

Також міжклітинна інтерстиціальна тканина відзначалась розрихленістю за рахунок набряку. Ті коронарні артерії, що знаходились в зрізах не мали особливих порушень судинної стінки, а лише початкові ознаки периваскулярного склерозу.

Забарвлення кардіоміоцитів було нерівномірне, без візуалізації поперечної посмугованості. Було присутнім поєднання у зрізах груп кардіоміоцитів із незначною і помірною гіпертрофією, а частини волокон з ознаками атрофії, незначно вираженого периваскулярного ліпоматозу вогнищевого характеру, малих ділянок круглоклітинної інфільтрації стромы, суттєвого розвитку жирової тканини субепікардіально (рис. 3.24).

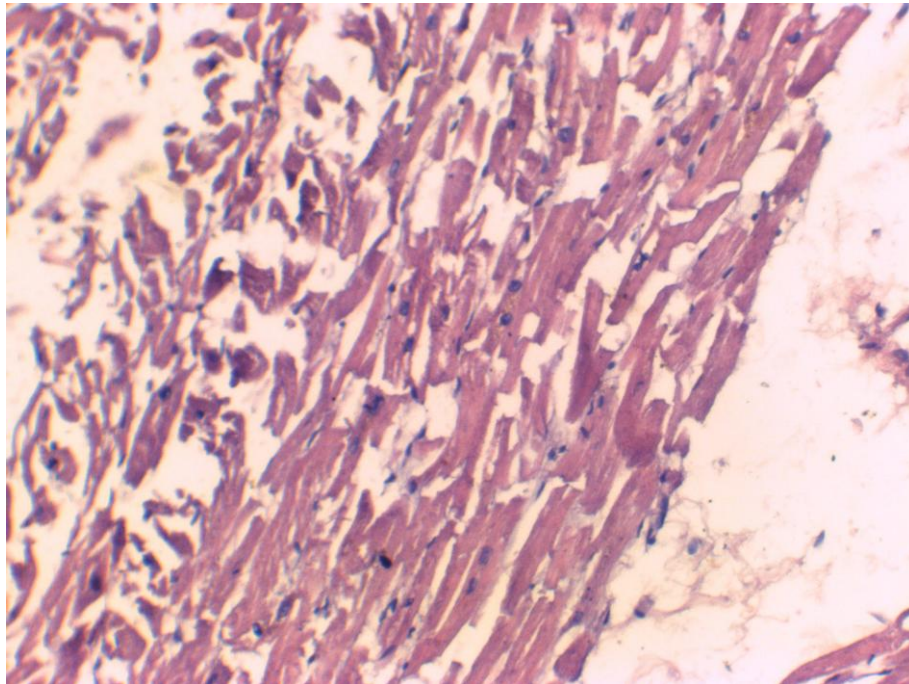


Рисунок 3.24 – Міокард. Набряк стромы і фрагментація кардіоміоцитів.  
Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 100$

Щодо нирок, то розлади кровообігу виявлялися як нерівномірне кровонаповнення її шарів та домінуюче повнокрів'я пірамід (рис. 3.25). У кірковому шарі було вогнищеве венозне повнокрів'я стромального компоненту. Периваскулярні ділянки спостерігалися розширеними та рихлими.



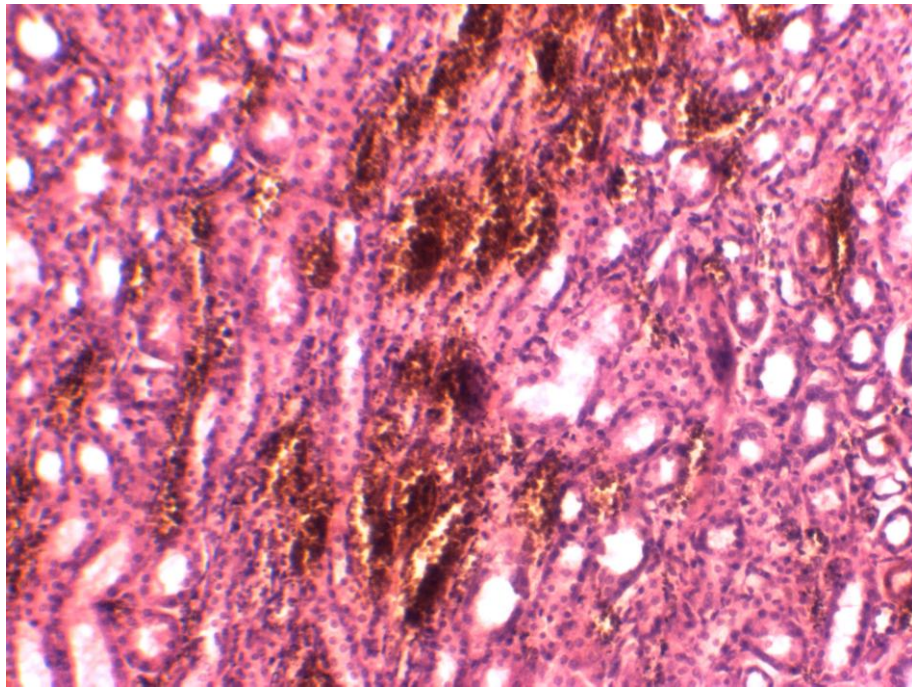


Рисунок 3.25 – Кровонаповнення пірамід кіркового шару нирки.  
Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$

Периваскулярно спостерігалась деяка кількість сполучної тканини волокнистої структури. Клубочки були в основному за розмірами нормальні із зниженим кровонаповненням, або без його ознак. Капсули Шумлянського – Боумена були без особливостей.

У частині випадків у кірковому шарі спостерігався нерівномірний інтерстиціальний набряк. Епітелій дистальних та проксимальних відділів каналців був переважно без особливостей. Таку картину можна пояснити тим, що при блискавичних формах панкреонекрозу у перші дні захворювання морфологічні зміни в нирках не встигали розвинути, як при пізніх гнійно-септичних формах, хоча ниркова дисфункція була наявна і відбувалась затримка рідини, та домінуючою у ПОН була серцево-судинна дисфункція.

У меншій частині випадків були виражені дистрофічні зміни нефроцитів з апікальною чи повною десквамацією, наявністю осередкових тубулoneкрозів (рис. 3.26). При цьому просвіти частини каналців були різко звужені або повністю закриті.

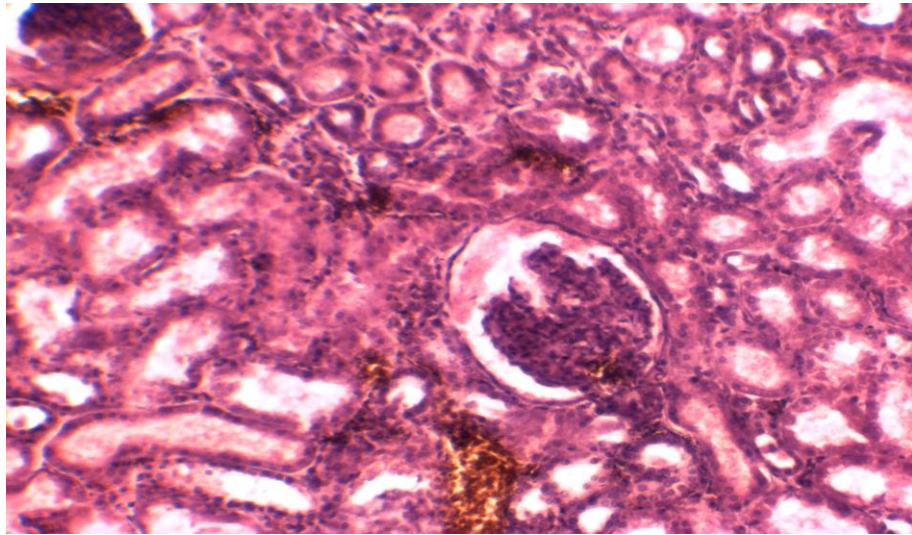


Рисунок 3.26 – Нирка. Дистрофічні зміни епітелію каналців. Слабо виражене кровонаповнення судин. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

×200

Мікроскопія структур печінки виявила венозне і капілярне повнокрів'я судинного русла з агрегацією еритроцитів на судинній стінці. Значна частина ділянок печінки у більшості випадків не мали характерної радіальної структури, а самі гепатоцити мали відносно бідний клітинний склад з центрально розміщеним ядром. На фоні вираженого капілярно-венозного повнокрів'я з еритростазами виникало розширення і набряк перисинусоїдальних просторів Діссе (рис. 3.27).

Щодо легень, в плані розладів кровообігу, то вони не були виключенням. Переважно спостерігалися дилатації судин і їх повнокрів'я (рис. 3.28).

При цьому мікроциркуляторне русло було основним місцем концентрації крові, а в розширених венозних судинах дрібного калібру виявлявся складж еритроцитів. Альвеоли були різні за розмірами з неоднорідністю просвітів, періодичною наявністю ателектазів на дрібних ділянках. При цьому розміщені поряд альвеоли були розширені по типу емфіземи. Ознаки інтерстиціального набряку теж прослідковувались у

частині випадків, як і рідина серозного характеру із десвамованими альвеолоцитами у деяких групах альвеол (рис. 3.28).

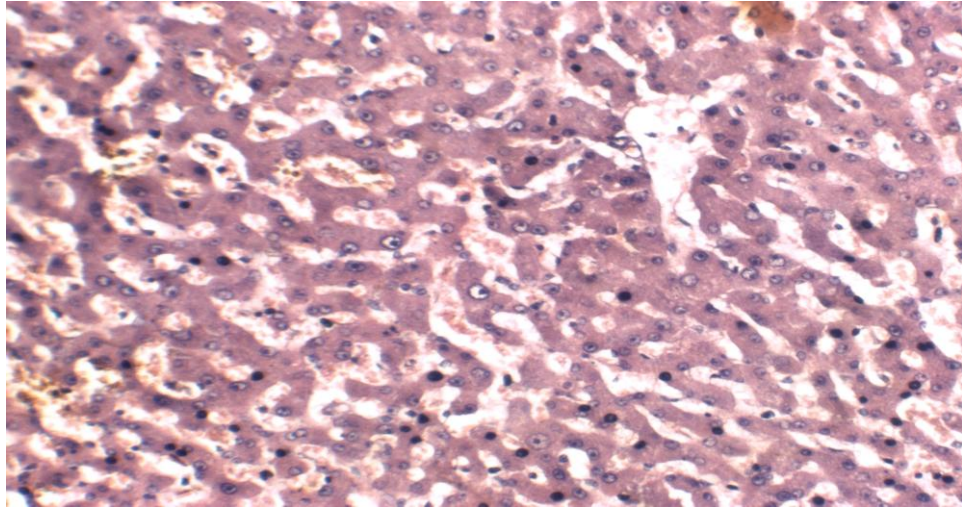


Рисунок 3.27 – набряк перисинусоїдних просторів печінки. Дистрофічні зміни гепатоцитів. Зabarвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

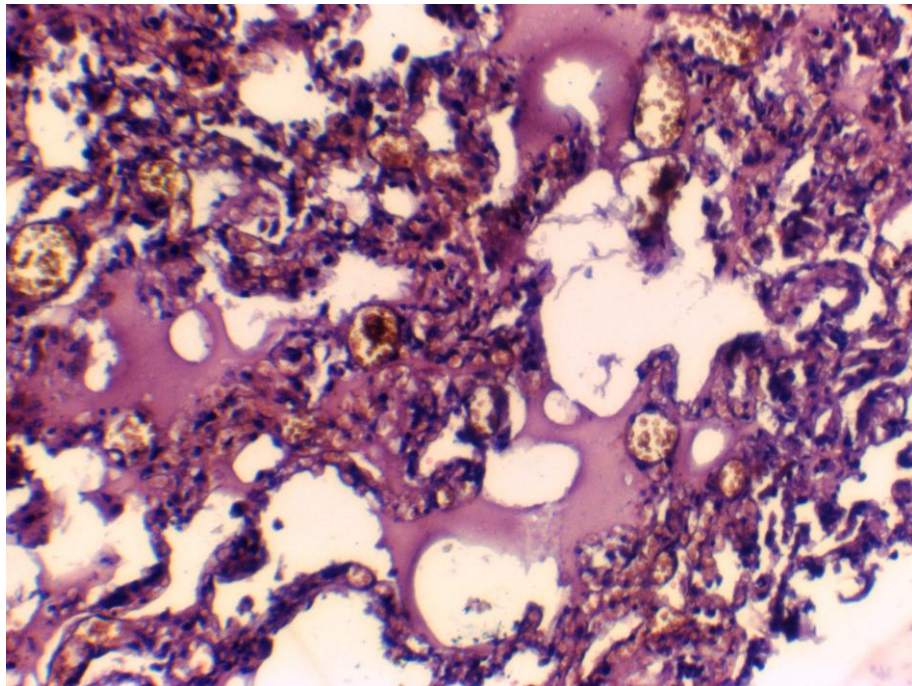


Рисунок 3.28 – Гістологічна структура легені. Повнокрів'я мікроциркуляторного руслу, сладж-феномен. Дистелектаз альвеол та альвеолярний набряк. Зabarвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 160$

Таким чином, можна сказати, що ГП переважно виникає на тлі уже існуючого хронічного запального процесу в ПЗ. Коли у ПЗ виникає гострий запальний процес і на його фоні виникає деструкція, некроз, то у внутрішніх органах синхронно розвиваються типові морфологічні зміни реактивного характеру, які характеризуються вираженими розладами кровобігу, набряком, дистрофічними та некробіотичними змінами, що можна розцінювати як морфологічні еквіваленти ПОН. Тобто це є свідченням прогресування системної недостатності органів, і є поясненням, чому виникає стійка детермінанта, інколи незворотня системна недостатність.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [7, 13, 16, 22, 152].

## РОЗДІЛ 4

### ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

#### 4.1 Метод кластеризації клініко-лабораторних даних хворих на гострий панкреатит

Розробка моделей прогнозування є комплексним і складним завданням. Вона вимагає поглибленого статистичного аналізу і спеціальної програмної обробки даних. Коли мова йде про медико-біологічні дані, то враховуючи їхню специфіку, мають обиратись специфічні системи збору інформації, обробки і представлені результатів. Графічне зображення результатів медико-біологічних досліджень є важливою проблемою, що базується на системному аналізі і потребує прийняття рішень. Також, це вимагає нових нестандартних інструментів для побудови, що мають певну гнучкість. Досягнути такої гнучкості для побудови графіків можна завдяки спеціально розробленим мовам програмування. Сам процес оволодіння мовами програмування, як правило, пов'язаний з деякими труднощами, адже потребує використання технічної програмної складової. В даній роботі представлено і реалізовано програмний пакет `ggplot2`, який дозволяє аналізувати дані і має гнучкі механізми побудови графіків.

Оскільки для проведення прогнозування потрібно підібрати дані правильно і попередньо статистично їх обробити, то варто вдаватись до різних методів виконання цього завдання. В основі даного дослідження лежить кластерний аналіз у програмі «NeuroXL Classifier» з метою систематизації даних і підготовки до наступних етапів аналізу, а саме програмної обробки даних в пакеті «`ggplot2`» і побудови нейромережевого аналізу.

Кластерний аналіз (англ. *Data clustering*) – це завдання розбиття заданої сукупності об'єктів на підмножини, що називаються кластерами, таким чином, щоб кожен кластер був побудований зі схожих об'єктів, а у різних

кластерах об'єкти суттєво відрізнялися. Кластеризація відноситься до статистичної обробки.

Кластерний аналіз – це не якийсь один алгоритм, а загальна задача, для розв'язання якої використовуються різні підходи. Зокрема, алгоритми побудови кластерів можуть суттєво відрізнятися у розумінні того, що відносити в один кластер і як їх ефективно шукати. Кластеризація може по іншому називатися задачею багатокритерійної оптимізації. Певний алгоритм кластеризації та вибору параметрів (із такими параметрами, як функція відстані або кількість очікуваних кластерів) залежать від конкретного набору параметрів і завдання використання результатів (<https://uk.wikipedia.org/wiki/>).

З метою встановлення особливостей поєднання різних клініко-лабораторних даних у пацієнтів, значення зміни певних параметрів організму і для прогнозування перебігу захворювання, у даному дослідженні проведений кластерний нейромережевий аналіз у програмі «NeuroXL Classifier»

Для алгоритму нейромережевої кластеризації було задання параметрів запропонованих програмою та вибрано кластери в кількості три. Внесення даних мало свої особливості. Була створена база даних, де у вигляді програмної таблиці усі 251 хворий були розписані у порядку, що кожен рядок по горизонталі відповідав конкретному хворому, а вертикальними рядками були різні клініко-лабораторні показники. При цьому лабораторні показники записувались в базу даних в числовій формі, в абсолютних числах, а клінічні симптоми і певні об'єктивні стани хворих у вигляді позначень наявності їх чи відсутності («1»-відсутність, «2» – наявність).

На основі проведеного попередньо кореляційного аналізу сформовано основні порівнювані групи показників, які групувались таким чином: етіологічні чинники панкреатиту – клінічні симптоми; група клінічних симптомів – лабораторні показники; рівні ВЧТ при різних ступенях тяжкості ГП – наявність післяопераційних ускладнень; супутня патологія при різних ступенях тяжкості – післяопераційні ускладнення; лабораторні показники-ВЧТ; лабораторні показники – ступені тяжкості ГП.

Говорячи про діагностику ГП доцільно пам'ятати про класичні симптоми захворювання, але враховуючи їхню велику кількість, постає питання, на які із них акцентувати увагу. Тому доречно проаналізувати при якій етіології ГП будуть домінувати ті, чи інші симптоми, або ж, такої залежності немає.

Аналіз залежності етіології ГП від прояву конкретних клінічних симптомів проведено у кластерному аналізі, представленому на рисунках 4.1, 4.2. При цьому програма виділила 2 кластера, але явну кількісну перевагу мав кластер 1, до якого входило 69,32 % хворих. Переважаючими параметрами в його межах, що охоплювали всіх хворих були симптоми Мейо-Робсона, Образцова, Воскресенського, абдомінальний біль, здуття живота і парез кишечника. Серед етіологічних чинників ГП у цих пацієнтів простежувалось домінування аліментарного фактора. Тобто можна припустити, що сукупність цих симптомів мають клінічне значення при ГП аліментарного генезу, що у нашому дослідженні підтверджено у 69 % випадків.

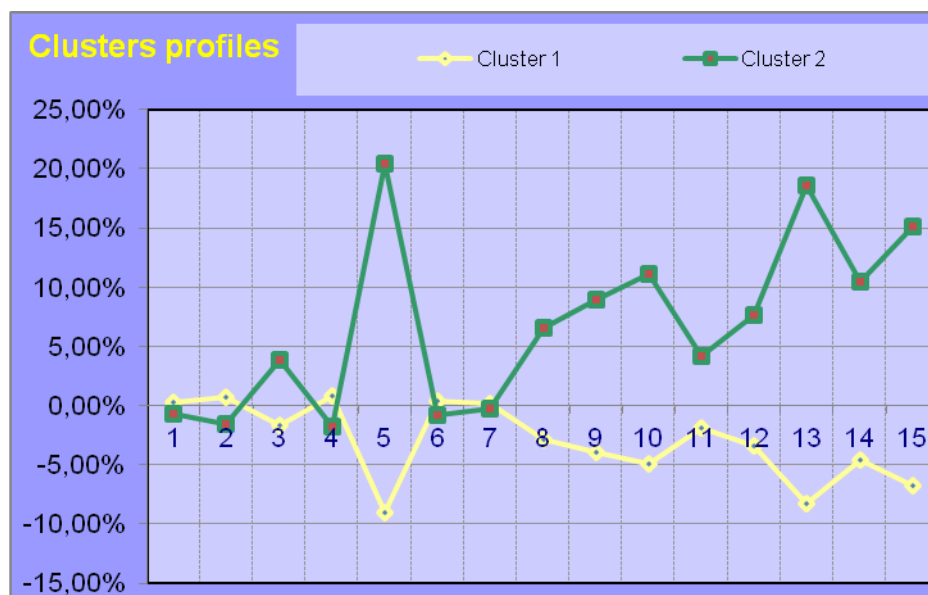


Рисунок 4.1 – Кластерні профілі хворих із різною сукупністю клінічних симптомів і різними причинами ГП

На рисунку 4.3 показане виконання кластерного аналізу для групи даних «клінічні симптоми – лабораторні показники». Складений кластерний портрет показує, що найбільша частка хворих на ГП, клінічні і лабораторні

показники яких значущими для прогнозу захворювання, знаходиться у кластері № 1.

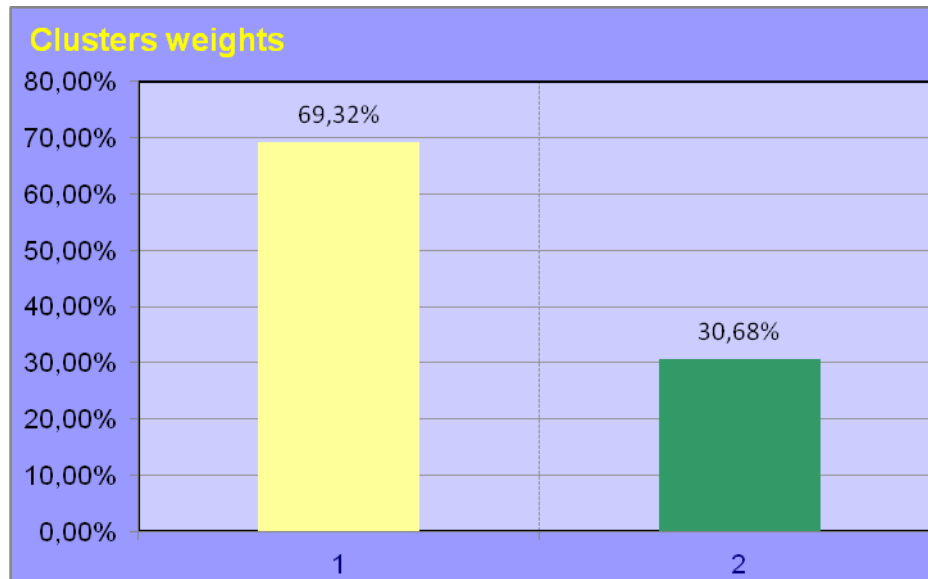


Рисунок 4.2 – Кластерні групи хворих із різною сукупністю клінічних симптомів і різними причинами ГП

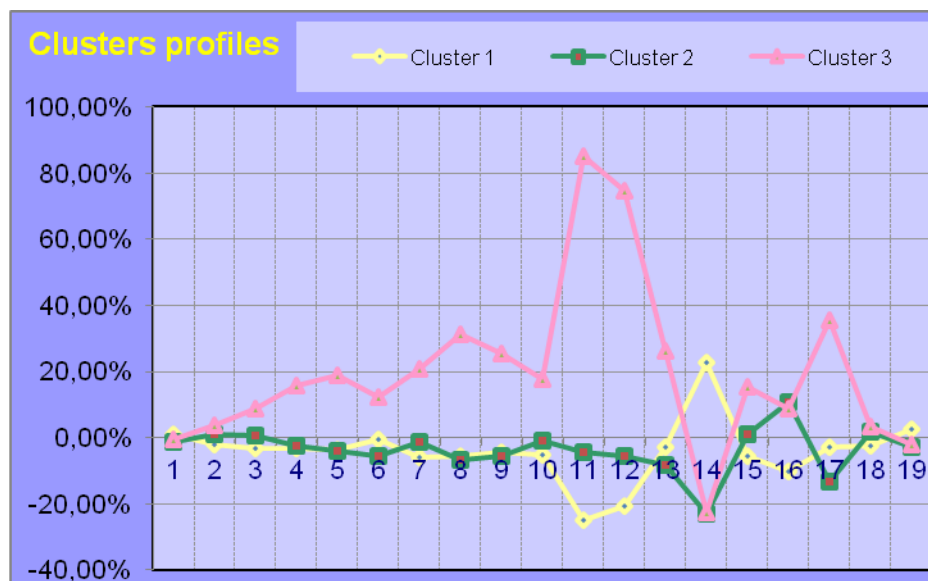


Рисунок 4.3 – Результати кластеризації для пацієнтів з ГП: кластерний портрет (середні значення клінічних і лабораторних параметрів у межах розподілених кластерів)

На рисунку 4.4 зображені частки кластерів – відсоток пацієнтів, які потрапили у кожний кластер. У даному кластері найбільш значущими були такі показники: амілаза, діастаза, АлАТ, глюкоза, респіраторна дисфункція.



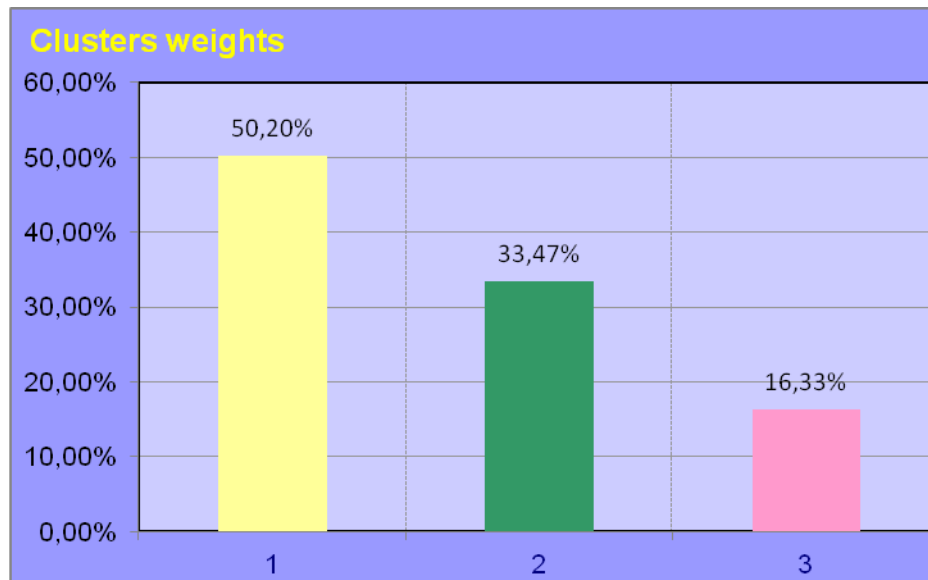


Рисунок 4.4 – Результати кластеризації для пацієнтів з ГП: частки кластерів – відсотки пацієнтів, які потрапили у певний кластер

Рівні ВЧТ при різних ступенях тяжкості ГП і післяопераційні ускладнення – наступні показники порівняння, які зображені на рисунках 4.5, 4.6.

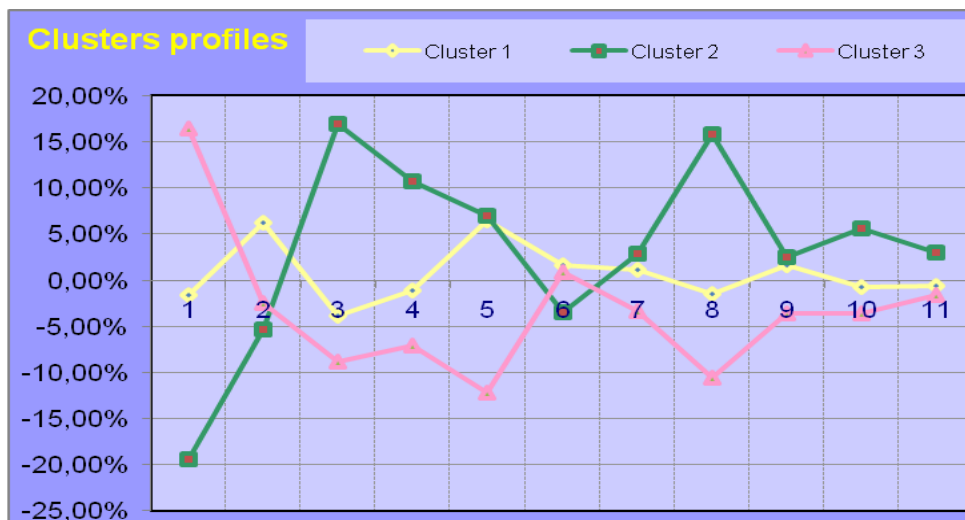


Рисунок 4.5 – Кластерний портрет: середні значення ВЧТ і наявність післяопераційних ускладнень у хворих

При даній кластеризації пацієнти погруппувались таким чином, що їх частка у кожному кластері не дуже кількісно відрізняється від інших. Проте коректно оцінювати найбільший кластер – № 1, який становить 37,45 % усіх пацієнтів. У ньому найбільше значущих поєднань було пов'язано із ВЧТ 3

ступеня, важким і критичним ГП, наявністю післяопераційних ускладнень. Звідси можемо сказати, що даний рівень абдомінальної гіпертензії- може бути предиктором післяопераційних ускладнень у хворих з важким і критичним ГП і сягати *37,45 % випадків*.

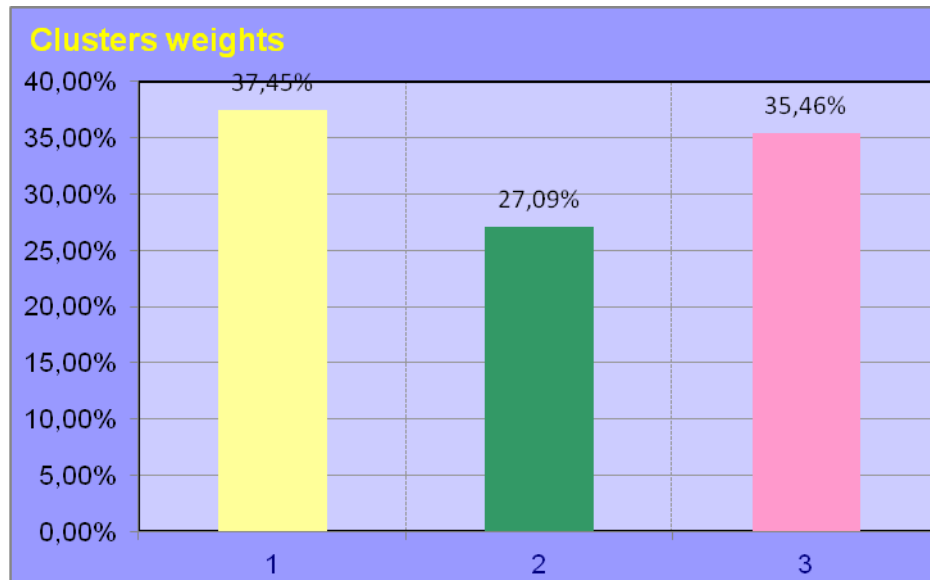


Рисунок 4.6 – Частки кластерів для пацієнтів з різним ступенем ВЧТ і післяопераційними ускладненнями

У наступній частині кластерного аналізу проведено порівняння поєднуваності супутньої патології, ступенів тяжкості ГП і наявності післяопераційних ускладнень (рис. 4.7, 4.8). Варто відмітити, що два кластера були майже рівні у відсотковому співвідношенні: 36,65 % і 37,05 %. Тому оцінювати потрібно їх обидва. У кластері 1 були хворі із важким ГП, наявністю супутнього цукрового діабету і післяопераційних ускладнень. Кластер 2 згрупував пацієнтів із ожирінням, ГП критичним і післяопераційними ускладненнями.

Зважаючи на такі дані кластерного аналізу, і враховуючи додатково дані кореляційного аналізу, можна стверджувати, що при наявності супутнього цукрового діабету та важкого ГП можна очікувати післяопераційних ускладнень. Аналогічним чином ожиріння і критичний ГП може теж призвести до ускладненого післяопераційного періоду.

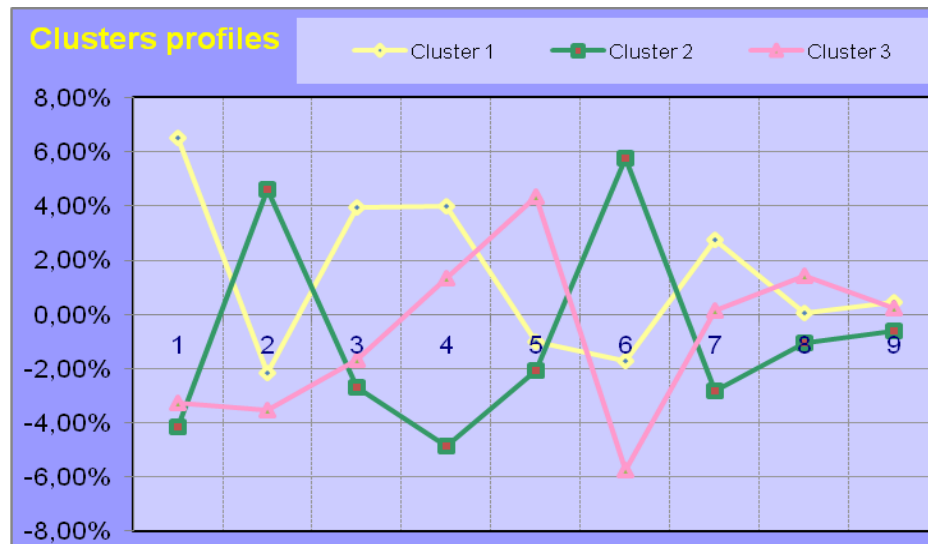


Рисунок 4.7 – Кластерні профілі супутньої патології, ступенів тяжкості ГП і наявності післяопераційних ускладнень

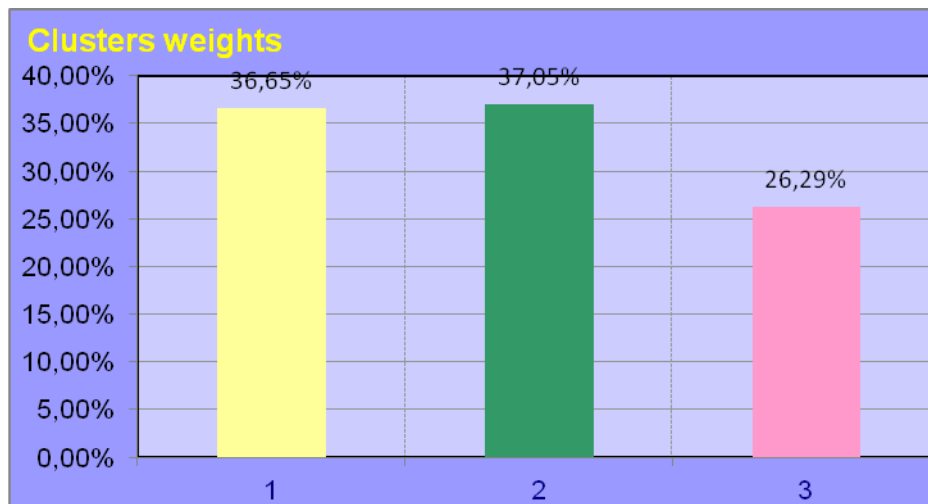


Рисунок 4.8 – Кластерні групи пацієнтів із супутньою патологією, ступенями тяжкості ГП і наявністю післяопераційних ускладнень

При проведенні кластерного аналізу для взаємозалежності лабораторних показників і рівня ВЧТ (рис. 4.9, 4.10) виділено 2 кластерних групи хворих, причому до першої увійшли 72,11 % пацієнтів. Саме про значення її параметрів говорити найбільш статистично правильно. У межах цієї групи пацієнтів найбільш значущими і поєднуваними показниками були рівні діастази, амілази, АлАт і рівні ВЧТ еквівалентні 3 ступеню абдомінального компартмент синдрому. Тракувати ці результати ізольовано було би неправильно. А опираючись на дані кореляційного аналізу, де, як уже згадувалось

сильні кореляційні зв'язки були між рівнями діастази і ВЧТ 3 ступеня, АлАт і діастази, можна будувати певний прогноз перебігу захворювання. Поєднуваність і взаємозалежність цих показників у хворих, що підтверджена кількома методами статистичного аналізу свідчить про їх значущість і ймовірність виникнення кожного із них при появі іншого. Так відповідні рівні діастази і АлАт можуть сигналізувати про появу абдомінального компартмент синдрому рівному ВЧТ 3 ступеня із усіма можливими при цьому наслідками.

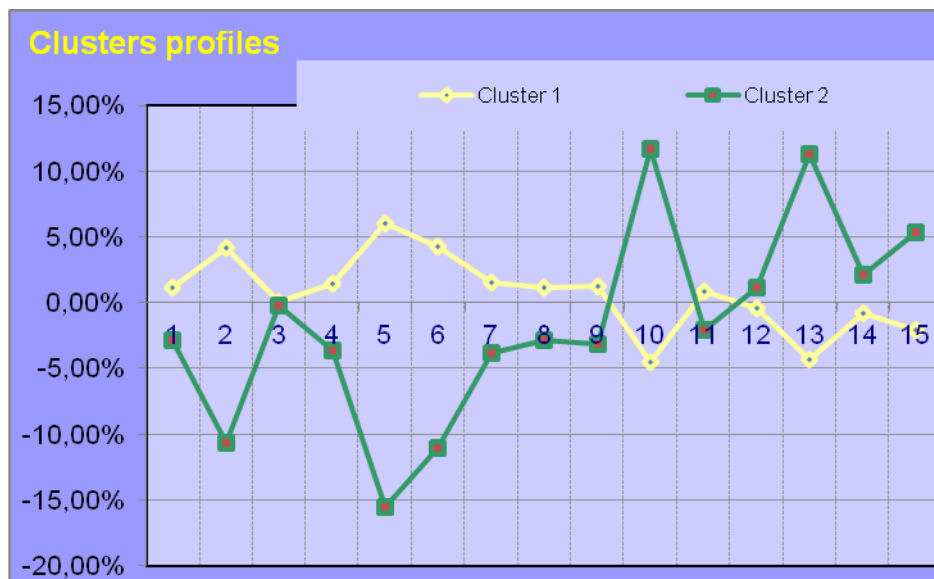


Рисунок 4.9 – Кластерні профілі: середні значення ВЧТ і лабораторних показників у хворих

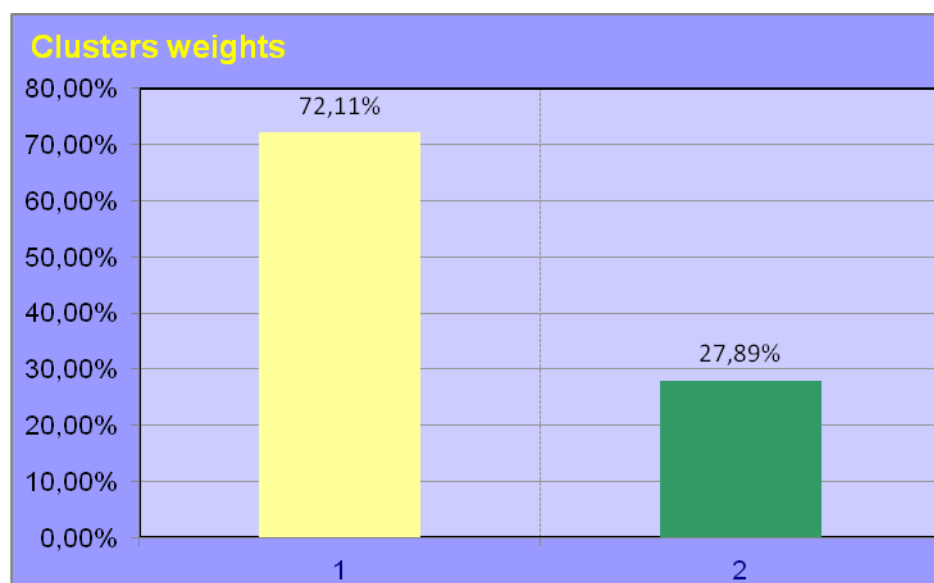


Рисунок 4.10 – Кластерні групи хворих із середніми значеннями ВЧТ і лабораторних показників

Також у нашому дослідженні було проаналізовано залежність лабораторних показників від ступенів тяжкості ГП і потреби в операційних втручаннях (рис. 4.11, 4.12). При цьому програма створила 3 кластери. Найбільше хворих опинилось у кластері 2 – 37,45 %, дещо менше у кластері 1 – 34,26 %.

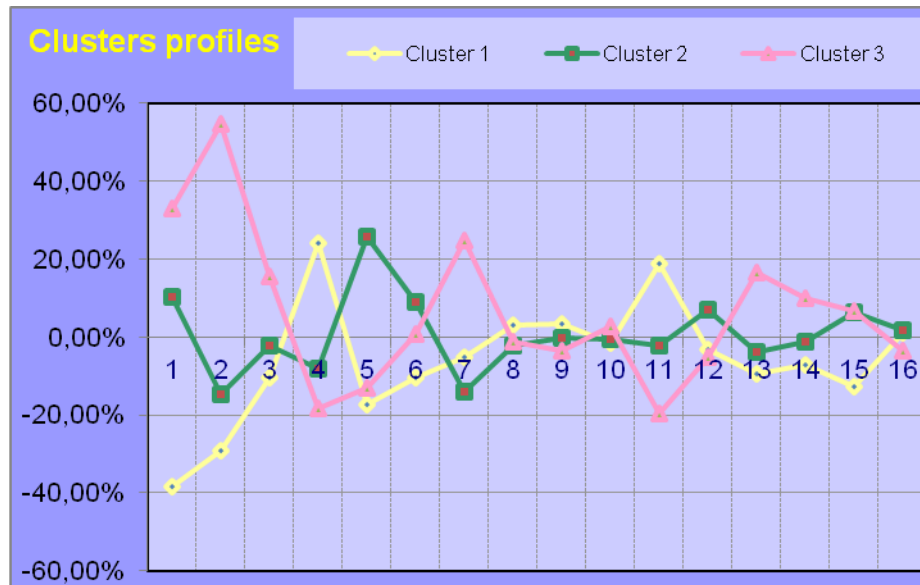


Рисунок 4.11 – Кластерні профілі пацієнтів із різними середніми значеннями лабораторних показників при різних ступенях тяжкості ГП і різній потребі в операції

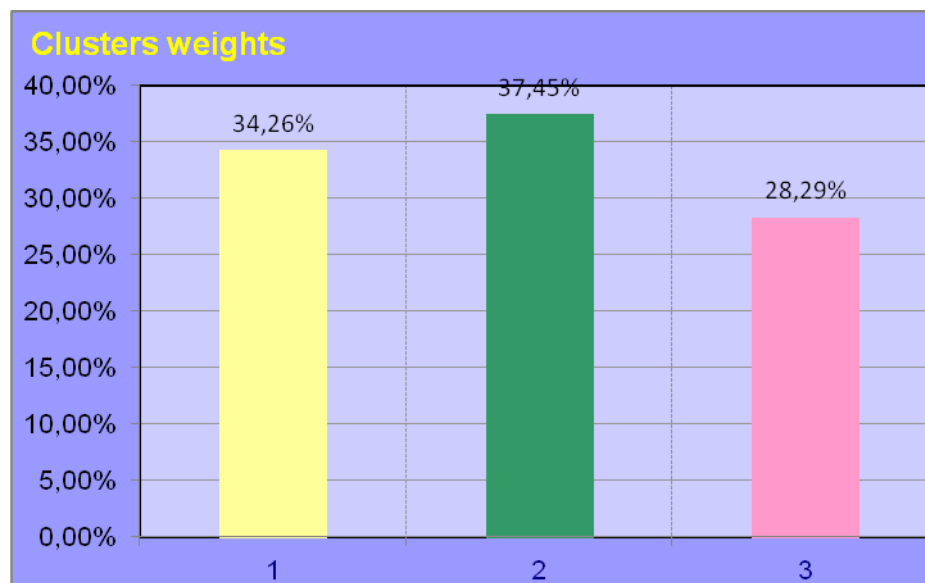


Рисунок 4.12 – Кластерні групи пацієнтів із різними середніми значеннями лабораторних показників при різних ступенях тяжкості ГП і різній потребі в операції

Перевірити адекватність рішення, не вдаючись до допомоги інших видів аналізу, досить складно. Принаймні, в теоретичному плані ця проблема не вирішена. Деякі додаткові методи перевірки стійкості відкидаються з певних причин:

#### 4.2 Графічна візуалізація статистичних зв'язків основних лабораторних параметрів як складова успішного прогнозування перебігу захворювання

Як уже згадувалось, сильні кореляційні зв'язки простежувались між рівнями амілази і діастази, які корелювали між собою як у перший день захворювання, так і у наступні дні. Кластерний аналіз підтвердив значущість та поєднуваність цих показників у пацієнтів при різних ситуативних параметрах. Для кращої графічної візуалізації цих взаємозв'язків і побудови прогнозу перебігу захворювання, у дослідженні застосовано програмний пакет `gplot2`.

Так за допомогою цієї програми побудований графік, представлений на рис. 4.13. Він відображає за допомогою точок інформацію про залежність логарифмічних значень амілази і діастази для пацієнтів з ГП.

На перший погляд може здатися, що презентація даної залежності у такій формі не несе інформаційної цінності, проте це не так. Оцінювати залежність між показниками згідно даного алгоритму потрібно поетапно. На даному графіку ми бачимо сукупність точок, що відповідають логарифму двох заданих параметрів у двох групах дослідження, а близькість їх розташування на графіку відповідає силі їхнього взаємозв'язку.

Для верифікації груп і відповідно оцінки заданих показників відносно груп, використовуємо графік, що на рисунку 4.14. На ньому сконструйовано відображення для атрибутів: колір (`color`) і форма (`shape`), які відповідають певній групі хворих. Так, у цьому прикладі, визначаючи відображення, ми встановлюємо, щоб форми точок відповідали групам пацієнтів. Оцінюючи ці дані, можна говорити про певну закономірність в розподілі цих точок на графіку, а відповідно і логарифмічні значення амілази і діастази в обох групах.

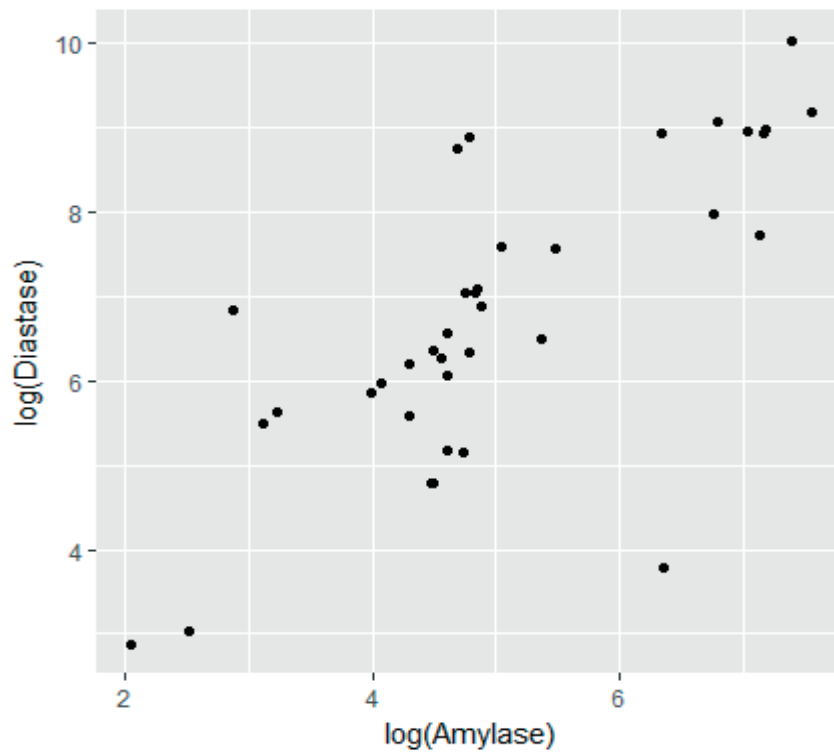


Рисунок 4.13 – Графічне відображення логарифмічної залежності значень амілази і діастази у хворих з ГП

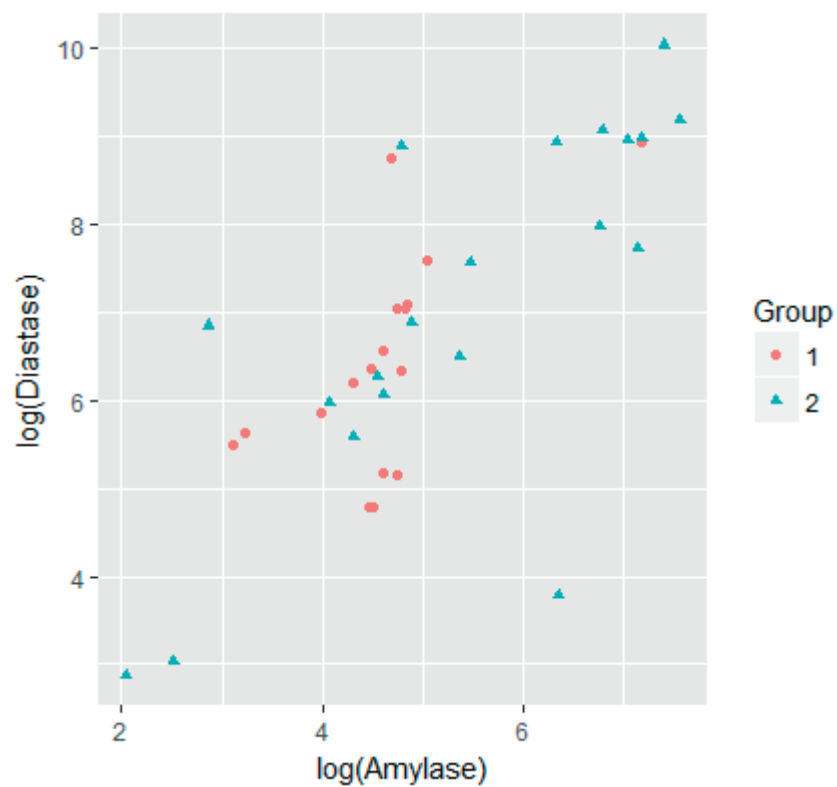


Рисунок 4.14 – Атрибути color і shape для відображення логарифмів у межах груп дослідження

Близьке розташування згаданих логарифмів, як тих що відносяться до першої, так і тих, що входять до другої групи дослідження у певних ділянках графіка, свідчить про однорідність, поєднуваність і взаємозв'язок даних параметрів.

Серед інших показників, які мали статистичну значущість згідно даних кореляційного і кластерного аналізу була глюкоза крові.

На попередньому графіку представлені групи пацієнтів за допомогою кольорів. Кольори підбиралися таким чином, щоб можна було легше розрізнити окремі групи. На наступному прикладі ми відобразили колір на кількісну змінну – глюкозу (рис. 4.15).

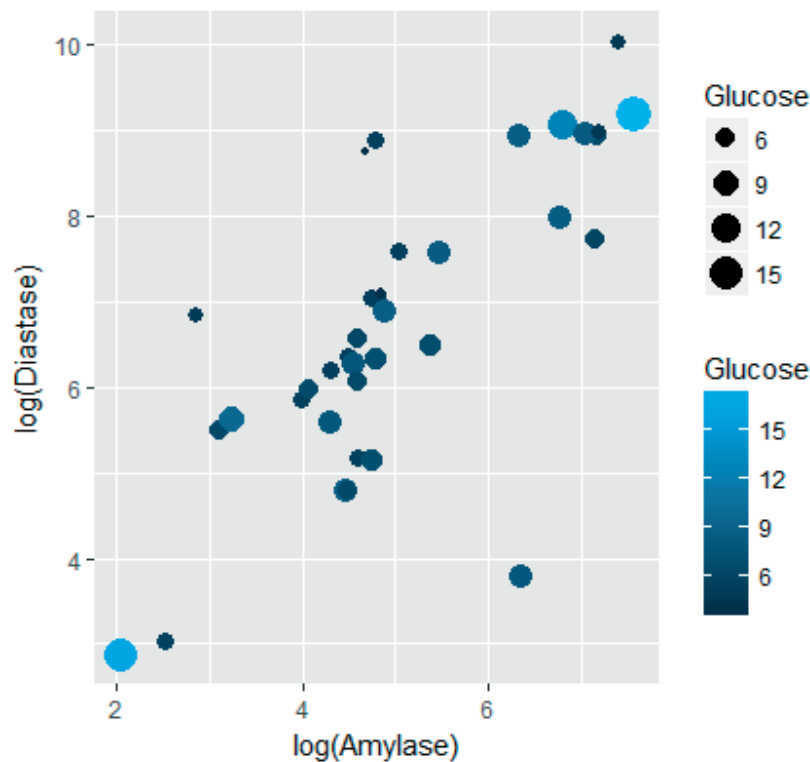


Рисунок 4.15 – Використання додаткової кількісної змінної (глюкози) для наявних логарифмічних параметрів амілази і діастази

Тут вже існує певна впорядкованість значень, і вона відображається за допомогою шкали кольорів – від блакитного до темно-синього у II групі дослідження і чорним, але різними розмірами точок – у I групі дослідження. При даному поєднанні показників на графіку можна додатково судити про залежність рівнів глюкози від вищезгаданих параметрів амілази і діастази.



Інтенсивність забарвлення точок згідно представленої на рисунку шкали відповідає середнім рівням глюкози в тій чи іншій групі відповідно до кольору чи розміру точок групи. Це дає змогу нам краще розуміти ті особливості взаємозв'язків амілази, діастази глюкози, які виникали в межах кожної групи і водночас порівняти їх візуально побачивши на представленому графіку. Помітно, що у II групі дослідження показники глюкози були значно вищі, порівняно з I групою, а їхній зв'язок з діастазою і амілазою був тіснішим. Це є важливим прогностичним фактором, адже оцінюючи дану сукупність хворих ми можемо передбачати схожі ситуації.

У нашому випадку ймовірною несприятливою ситуацією є умовне потрапляння хворого до II групи в майбутньому, тобто групи із важким і критичним ГП.

Отже, при відповідних(високих) рівнях амілази, діастази і глюкози є ризик важкого або критичного перебігу ГП. Говорити, які саме рівні показників повинні бути в конкретних числових одиницях згідно даної програмної обробки досить рано. Хоча згідно з графіками, що на рисунках 4.16 і 4.17, можна побачити щільність розподілу домінуючих рівнів амілази в дослідних групах і приблизно оцінювати величину даних рівнів. Як бачимо, у I групі високих значень даного показника не так багато, це видно по висоті графіків і їх щільності, чого не скажеш про II групу

Для кращої візуалізації рівнів показника можна застосувати статистику рівнів значень кількісної змінної (амілази), представлену на рисунку 4.18.

Вищенаведені програмні рисунки підтверджують той факт, що високі значення згаданих показників можуть зумовлювати складніший перебіг захворювання. Наступним завданням має бути встановлення критичних допустимих меж даних параметрів. Але до цього повернемося дещо пізніше.

Серед інших параметрів, що мали статистичне значення при використанні кореляційного і кластерного аналізів був рівень АЛТ. В програмі ggplot2 можна проаналізувати взаємозв'язки даного параметра у дослідних групах шляхом створення багатосарових графіків.

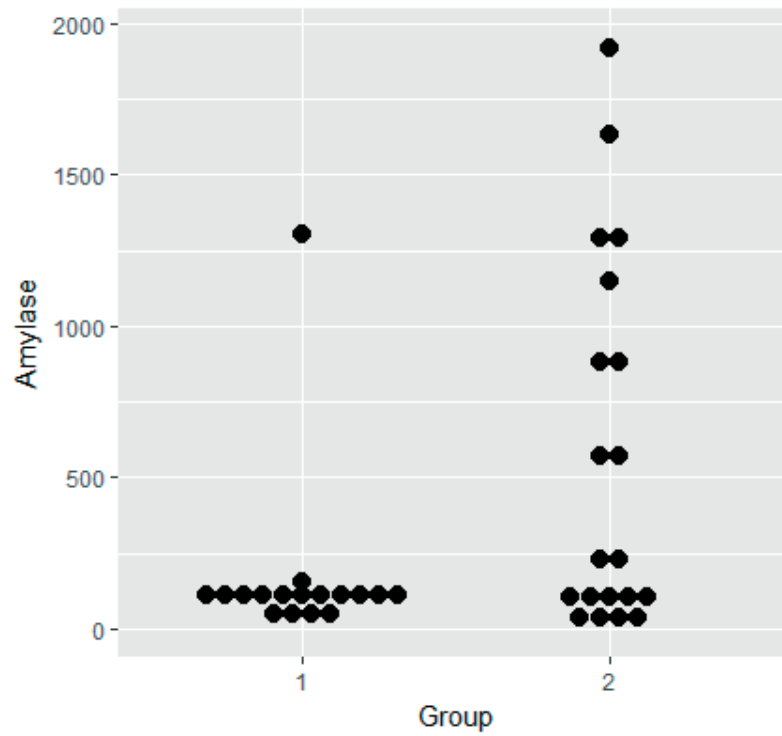


Рисунок 4.16. – Геометрична візуалізація розподілу домінуючих рівнів амілази в дослідних групах

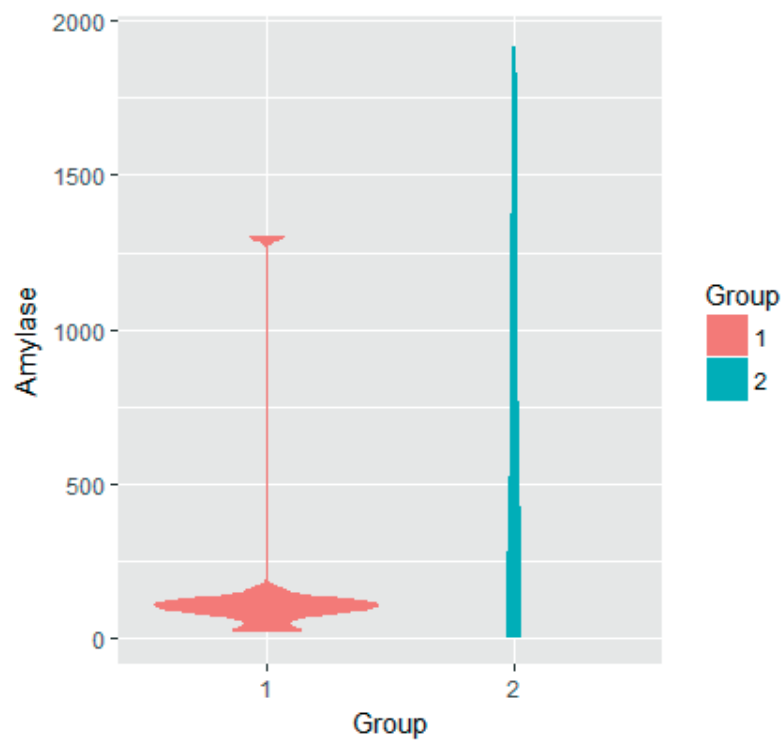


Рисунок 4.17. – Геометрія «скрипки» – щільність розподілу рівнів амілази в дослідних групах

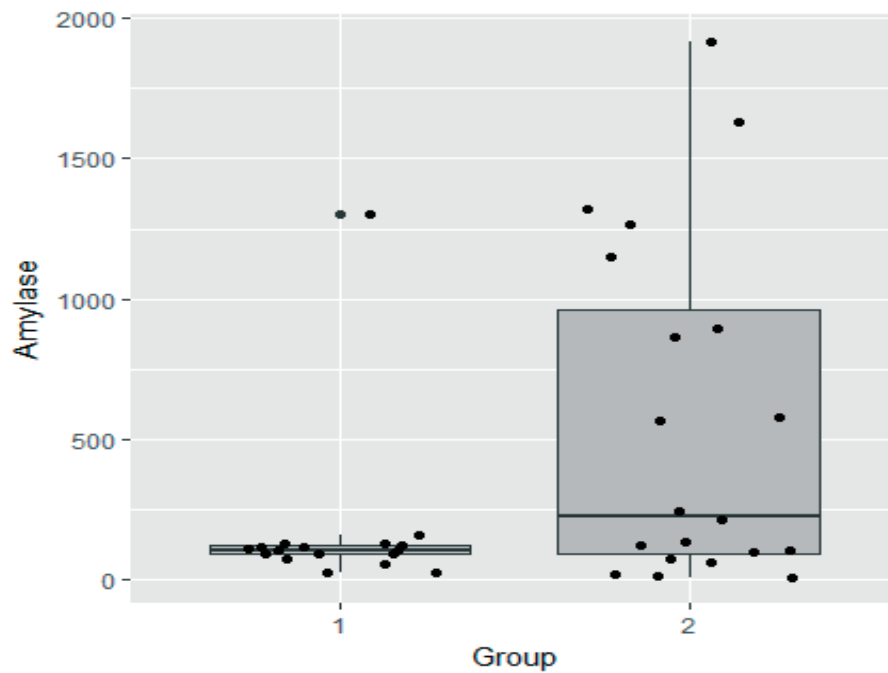


Рисунок 4.18 – Статистика рівнів значень кількісної змінної (амілази)

Нижче наведено приклад графіка з трьома шарами (рис. 4.19). Це у свою чергу, шар точок, шар кривої тренду і шар зі значеннями АЛТ для деяких пацієнтів. Шари можуть доповнюватися. На передньому плані знаходиться лінія з трендом, точки грають другорядну роль на другому плані. Написами відзначені значення АЛТ для найбільш крайніх точок. Як бачимо, ці значення знаходяться фактично на лінії тренду, що свідчить про їхній зв'язок із основними параметрами системи – амілазою і діастазою.

Повертаючись до результатів кореляційного і кластерного аналізів, можна пригадати, що середні рівні АЛТ мали статистичні зв'язки і були поєднані із середніми рівнями і амілази у пацієнтів обох груп дослідження. Тобто дана програмна обробка підтверджує результати попередніх статистичних досліджень, як і даних параметрів, так і попередніх, і є етапом розробки прогнозування перебігу захворювання. Важливі результати даної програмної обробки також представлені на рисунках 4.20 і 4.21, зокрема статистика щільності ядра розподілу та створення прогностичних панелей.

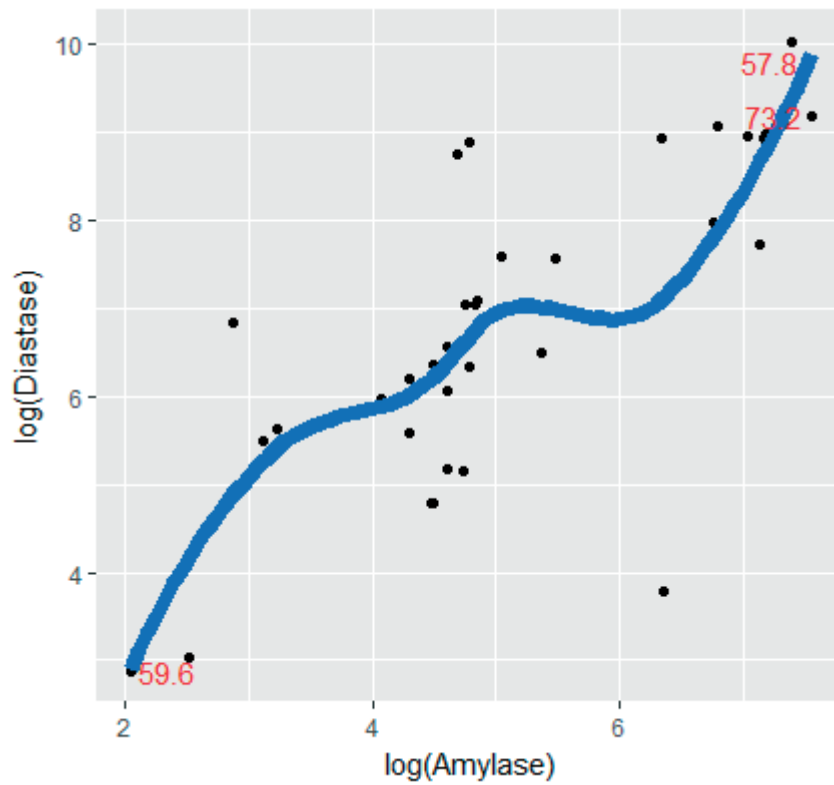


Рисунок 4.19 – Багатошаровий графік рівнів амілази, діастази і АЛТ

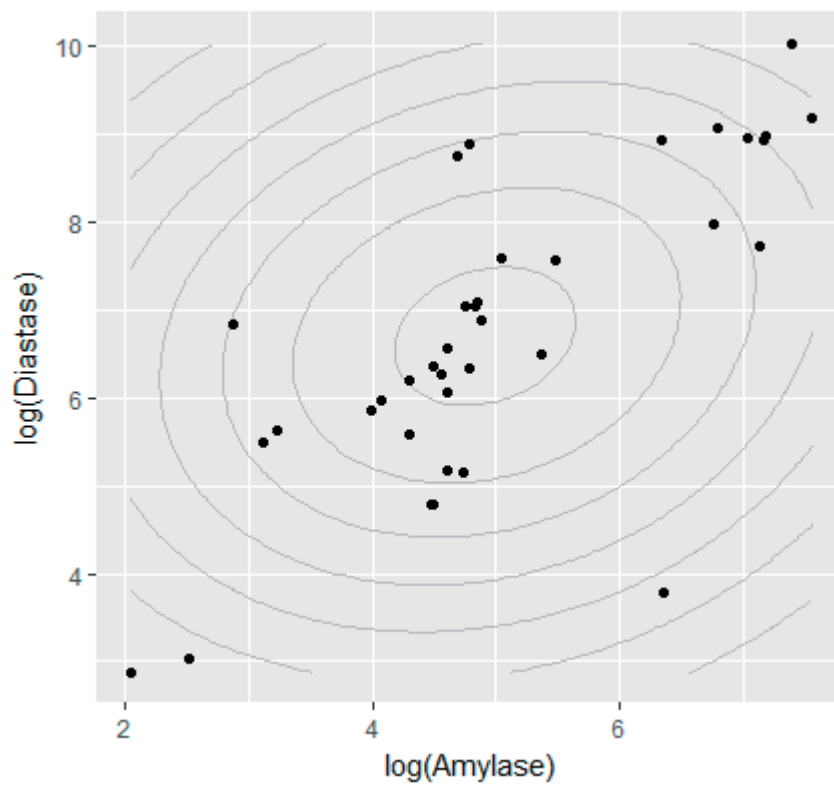


Рисунок 4.20 – Статистика щільності ядра розподілу

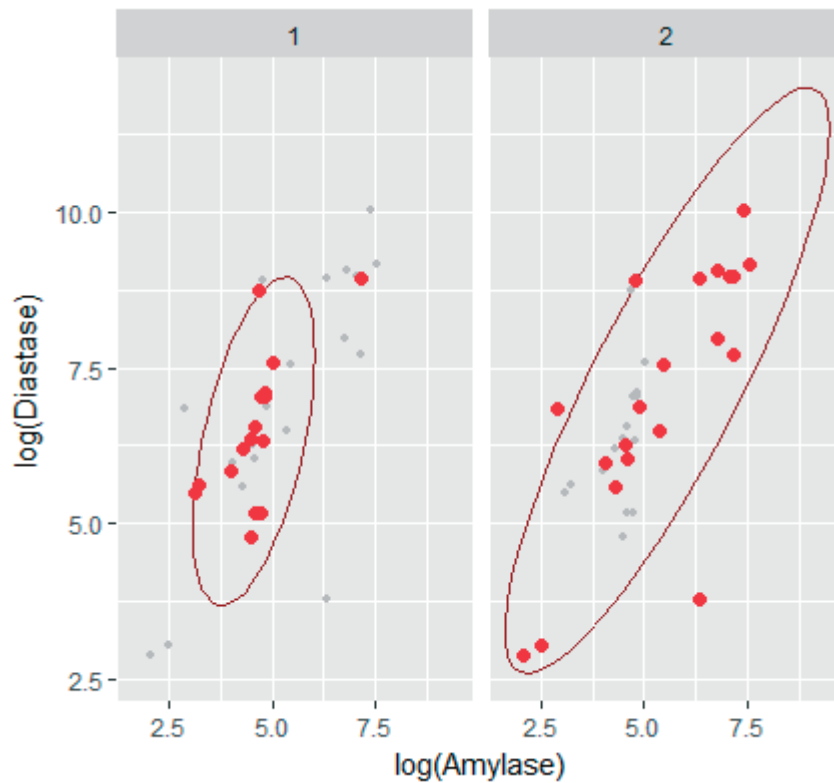


Рисунок 4.21 – Створення прогностичних панелей для обох груп пацієнтів

4.3 Побудова нейромережі і вихідного «дерева рішень» на основі проаналізованих клініко-лабораторних параметрах

З метою подальшої обробки інформації, отриманої у вищезгаданих програмних статистичних дослідженнях, було розширено перелік відомих даних про основні параметри у електронній програмній базі даних пацієнтів. На основі усіх цих даних за допомогою програмного забезпечення створено початкову нейромережу на базі програми «Statistica Neural Networks», «R – studio», за допомогою нейромережевого кластерного і кореляційного аналізу. В основі даного статистичного дослідження лежить побудова мережі даних по типу нейронної сітки, коли за сукупністю усіх даних система робить висновки про певні закономірності і виводить певне рішення, як результат. Відповідно, чим більша кількість даних, тим точніші обрахунки і менша похибка. При правильній побудові системи вона може самонавчатися при появі нових даних.

У даному дослідженні нейромережа побудована на основі клініко-лабораторних і інструментальних даних 251 хворого з ГП. При додаванні нових хворих вона може перераховувати і уточняти результат, що є дуже важливим і навіть стратегічним значенням у контексті прогнозування перебігу ГП у майбутньому. Фрагмент нейронної мережі на основі кореляційних залежностей між показниками і кластерного групування даних, представлений на рисунку 4.20

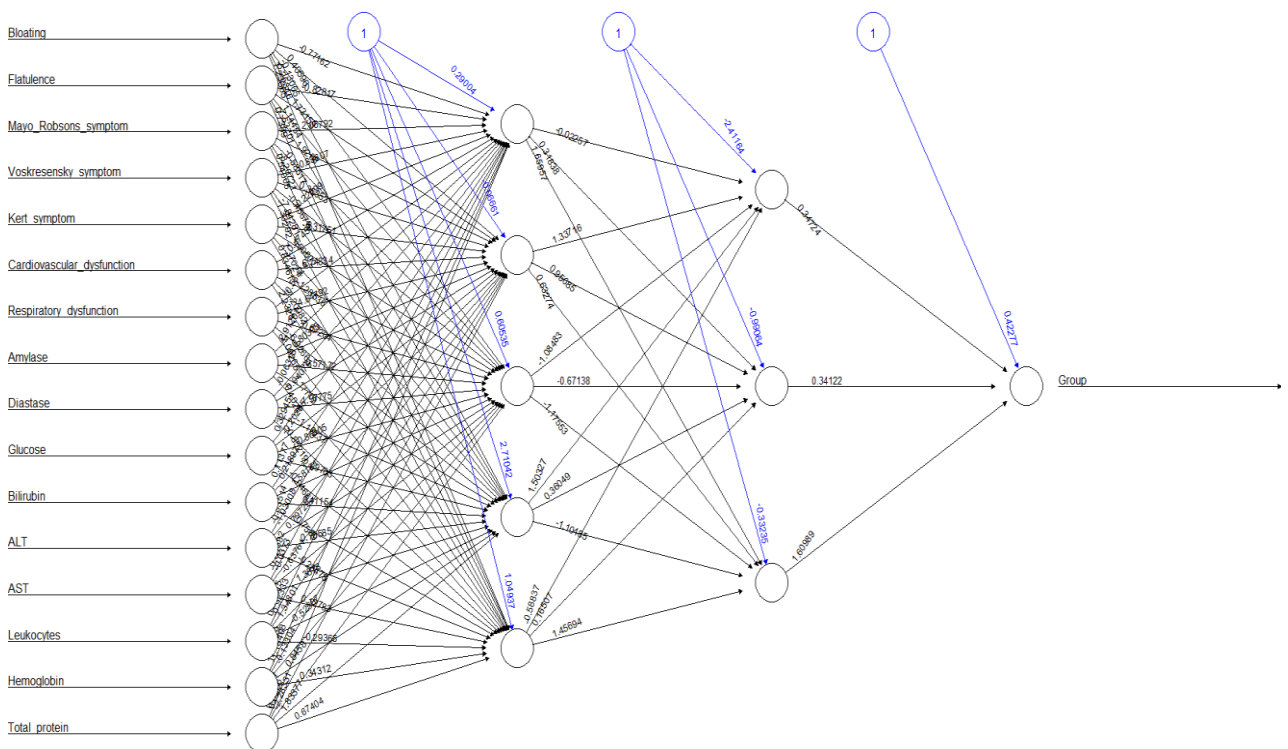


Рисунок 4.20 – Фрагмент структури нейромережі на основі кореляційних залежностей між досліджуваними показниками

Уся нейромережева матриця насправді дуже велика і багатокomпонентна. У даному дослідженні стояло завдання розробити прогностичні критерії перебігу ГП. Певні висновки можна зробити на основі кореляційного, кластерного аналізів та обробки даних в ggplot2. Та важливим питанням є не лише наявність конкретних параметрів, у нашому випадку – це клініко-лабораторних даних, але і знання їх конкретних гранично

допустимих меж. Як і при виконанні любого дослідження, у даному випадку виникали побоювання у зв'язку із тим, що отримані дані не матимуть суттєвого клінічного значення. А враховуючи той факт, що це програмна обробка даних, то спрогнозувати будь-яким чином результат неможливо. З огляду на те, що неймережевий аналіз планувався, як остаточний, кінцевий результат статистичної програмної обробки даних, то ризик незрозумілого і клінічно незначущого результату був дуже небажаний.

Та все ж, результат неймережевого аналізу підтвердив деякі очікувані, відповідно до результатів попередніх статистичних обрахунків, результати.

Для візуалізації цих даних було побудовано «дерево рішень», представлене на рисунку 4.21. За його результатами розраховано ймовірність потрапляння пацієнта до групи II, де знаходились хворі з важким і критичним ГП, тобто вірогідність прогнозу важчого перебігу захворювання при сукупності певних параметрів.

### Classification Tree for Pancreatitis

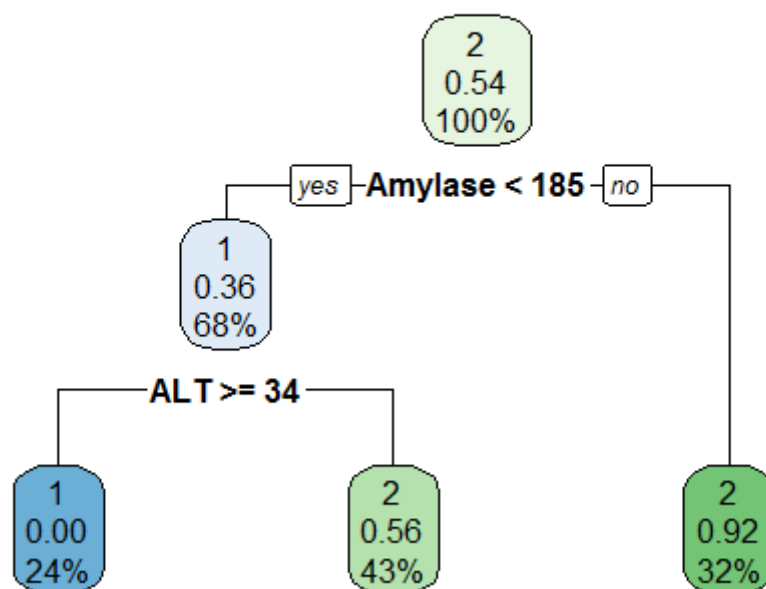


Рисунок 4.21 – Неймережеве «дерево рішень» для хворих на ГП

Інтерпретувати ці дані потрібно таким чином, що найбільш прогностично значущими параметрами щодо перебігу ГП є амілаза та АЛТ. При цьому рівень амілази < 185 ОД/л є сприятливим прогнозом потрапляння хворих до I групи, де наявні хворі із легким ГП і середньої тяжкості. А рівень АЛТ, при умові не більше 34 ОД/л, також є сприятливим фактором. При цьому, діагностична цінність цих двох показників при їх поєднанні є більшою 54 %, що для розробки прогнозів в сфері погано прогнозованих медико-біологічних даних, є досить непоганим результатом, а головне статистично достовірним для даної групи хворих у кількості 251. В поєднанні із даними кореляційного і кластерного аналізу цінність цих значень підвищується і може застосовуватись у клінічній практиці.

Матеріали, що викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [12, 15, 18, 34, 35, 36, 37, 127].



## РОЗДІЛ 5

### ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ВИБІР МЕТОДІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

#### 5.1 Вибір хірургічної тактики у пацієнтів з гострим панкреатитом

Питання вибору тактики лікування ГП залишається провідним завданням в хірургічній панкреатології. Складність ситуації часто зумовлює важкопрогнозований несприятливий перебіг захворювання з розвитком ускладнень. Тому часу на прийняття рішення не завжди достатньо, а не цілком зважені лікувальні рішення можуть спричинити до непрогнозованих наслідків, навіть до спровокованих ускладнень

Розробка алгоритму диференційованого вибору лікувальної тактики з визначенням груп хворих з високим ризиком несприятливого перебігу захворювання та розвитку його ускладнень стає першочерговим завданням. Згідно даних літератури, основі питання лежать в площині терміновості хірургічних втручань, їх об'єму та кількості. Враховуючи той факт, що хворі поступають на різну добу від початку захворювання, встановити яку не завжди вдається коректно, то об'єм лікувальної допомоги відповідно патологічному процесу має обиратись диференційовано.

У даному дослідженні на ретроспективному етапі детально проаналізовано види хірургічних втручань при різних ступенях тяжкості ГП, оцінено їх ефективність, наявність післяопераційних ускладнень. Враховано діагностичні та лікувальні помилки і на проспективному етапі впроваджено в практику модифіковані алгоритми лікувальної тактики.

Аналізуючи зібрані дані, при виборі хірургічної тактики лікування на проспективному етапі дослідження, опирались на дані клініко-лабораторної та інструментальної верифікації клінічного діагнозу та наявної ступені тяжкості при поступленні. Відповідно до цього проводився поділ пацієнтів відповідно до груп дослідження. Ми враховували рекомендації Всесвітньої

асоціації невідкладної хірургії 2019 року (WSES) щодо особливостей обстеження та лікування хворих на ГП, і рекомендовані 3 ступені тяжкості ГП (легка, середня і важка) доповнили 4-ою відповідно до детермінантно-основаної класифікації тяжкості гострого панкреатиту, прийнятої на Міжнародному мультидисциплінарному консилиумі (2012р), опублікованого наприкінці 2012 року у виданні «Annals of Surgery» (Vol.256.-P.875-880), що є доповненням Атланти (1992р.). Оскільки у рекомендаціях WSES (2019) згадується дана класифікація і не заперечується можливість її альтернативного використання з врахуванням рекомендацій із доказовості (важкий і критичний ГП оцінено одним рівнем доказовості), то ми прийняли рішення дотримуватись цієї класифікації. Окрім цього однією із причин її використання був набір хворих на проспективному етапі дослідження ще у 2016 році, задовго до рекомендацій 2019, а враховуючи, що проводилась розробка прогностичної моделі ГП, змінювати дизайн дослідження було би не зовсім коректно. Окрім цього детермінована класифікація ГП враховує більшою мірою ступінь органної дисфункції у поєднанні із наявністю ІПН, визначення критеріїв якого було одним із завдань даного дослідження.

Таким чином при обстеженні хворих встановлювали ступінь тяжкості, а значить і приналежність до групи дослідження: легкий і середньої тяжкості ГП – I група, важкий і критичний ГП – II група. Тобто формували чітку базу хворих, яких лікували згідно рекомендацій, враховуючи результати ретроспективного аналізу, а також нейромережевого прогнозування, яке із кожним новим хворим ставало все достовірніше, покращило результати лікування хворих порівнянно із ретроспективними даними, кінцеві результати яких буде продемонстровано пізніше, а головне дало змогу сформулювати диференційований лікувальний алгоритм.

Найбільш важливими специфічними лабораторними параметрами для встановлення діагнозу ГП з практичної точки зору і за даними проведених статистичних досліджень були рівні амілази крові, діастази сечі, глюкози крові, рівні прокальцитоніну. При цьому підвищення рівнів глюкози крові

оцінювалось виключно на фоні підвищення амілази сироватки крові та діастази сечі, за умови відсутності встановленого діагнозу цукрового діабету. У частини хворих високі рівні прокальцитоніну у поєднанні з вищезгаданими показниками були предикторами ІПН. При поступленні усім хворим виконували УЗД органів черевної порожнини у приймальному відділенні і оглядову рентгенографію ОЧП, а ЕГДС, при підозрі на гостру гастродуоденальну патологію і сумнівах діагнозу ГП, у 27 пацієнтів (10,75 %).

У 76 % пацієнтів І групи дослідження під час УЗД було діагностовано специфічні для панкреатиту зміни ПЗ. У 43 % випадків у ІІ групі цього до стеження було недостатньо для верифікації ГП і була потреба у КТ.

Перший етап лікування передбачав проведення усіх лікувально-діагностичних заходів протягом перших 24 год з часу поступлення пацієнта до стаціонару. У хворих обох груп лікування розпочиналося із консервативної терапії, націленої на зниження ферментної агресії, зменшення запальних змін ПЗ, попередження виникнення ІПН. При виникненні панкреатогенного шоку проводилася інтенсивна патогенетична та дезінтоксикаційна терапія. Різницею у проведенні консервативної терапії у групах дослідження було те, що у ІІ групі у частини хворих протягом першої доби вона була одночасно передопераційною підготовкою, коли у І групі для більшості хворих залишалась єдиною обґрунтованою тактикою лікування.

Покази до лапаротомії були у 41 (60,29 %) пацієнтів ІІ групи дослідження. Критеріями були наявність гострих рідинних скупчень з розвитком абдомінального компартмент синдрому і наростаючими проявами ПОН у поєднанні із високими рівнями РСТ, як індикатора ІПН.

Перевагу мініінвазивним втручанням надавали при наявності відповідних показів і умов їх виконання. У таблиці 5.1 зображено характеристику усіх операційних втручань, а у таблиці 5.2 – інтраопераційні ознаки ГП.

На деяких клінічних випадках у цьому дослідженні варто зупинитись детальніше, адже вони були далеко не поодинокими і зразковими у розумінні визначення хірургічної тактики. Зокрема, на рисунку 5.1 представлено УЗД

зображення гігантської псевдокісти, що займала більшу частину верхнього поверху черевної порожнини.

Таблиця 5.1 – Характеристика операційних втручань у хворих на ГП у різних дослідних групах

Вид операційного втручання	I група	II група	Загалом
Діагностична лапароскопія і ДЧП	0	10	10
Лапароцентез і ДЧП	2	6	8
Лапаротомія і ДЧП	0	12	12
Лапаротомія з некрсеквестректомією і ДЧП	0	14	14
Люмботомія	0	1	1
Пункційні дренажування	3	4	7

Таблиця 5.2 – Інтраопераційні ознаки ГП у пацієнтів

Ознака	Кількість	Відсоток
Серозний випіт в черевній порожнині	7	13,46 %
Геморагічний ексудат в черевній порожнині	34	26,92 %
Фібринозний ексудат в черевній порожнині	6	11,53 %
Інфільтративні зміни ПЗ	29	55,76 %
Бляшки стеатонекрозу	13	25 %
Деструктивні зміни ЖМ	11	21,15 %

З анамнезу було встановлено, що хворий лікувався стаціонарно з приводу деструктивного панкреатиту ще півроку тому відносно до даного звернення. Йому була проведена лапаротомія, некрсеквестректомія, дренажування черевної порожнини, післяопераційний період перебігав без ускладнень(згідно наявної виписки). Протягом останніх 3-4 місяців відмічав відмічав розпирання в животі, утруднене дихання, живіт візуально збільшувався у розмірах. У зв'язку із погіршення стану звернувся за медичною допомогою. При об'єктивному обстеженні було встановлено

загострення панкреатиту, наявність псевдокісти черевної порожнини гігантських розмірів: 20x15 см. При цьому, як видно із рисунків 5.2, 5.3, при доплерографії псевдокіста охоплювала селезінку, ймовірно чиняючи компресію.

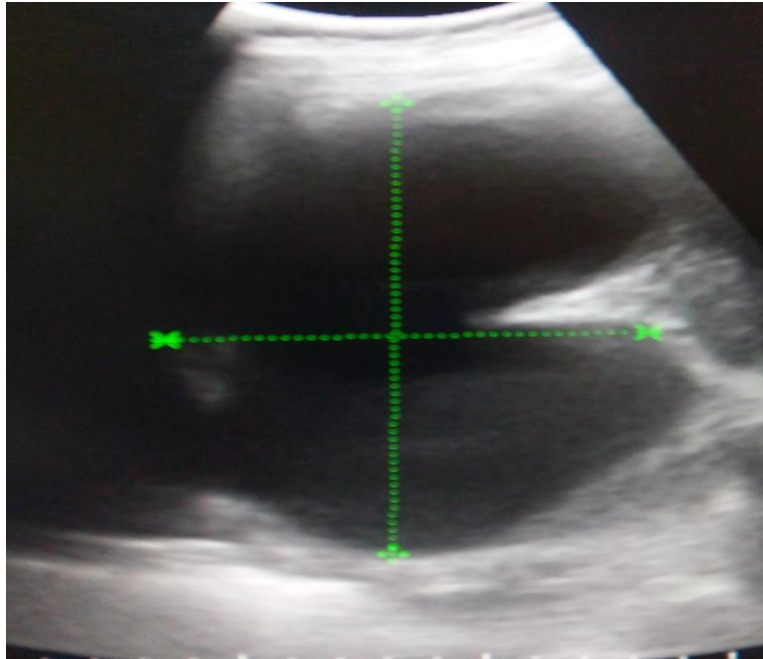


Рисунок 5.1 – Гігантська псевдокіста історія хвороби № 3567

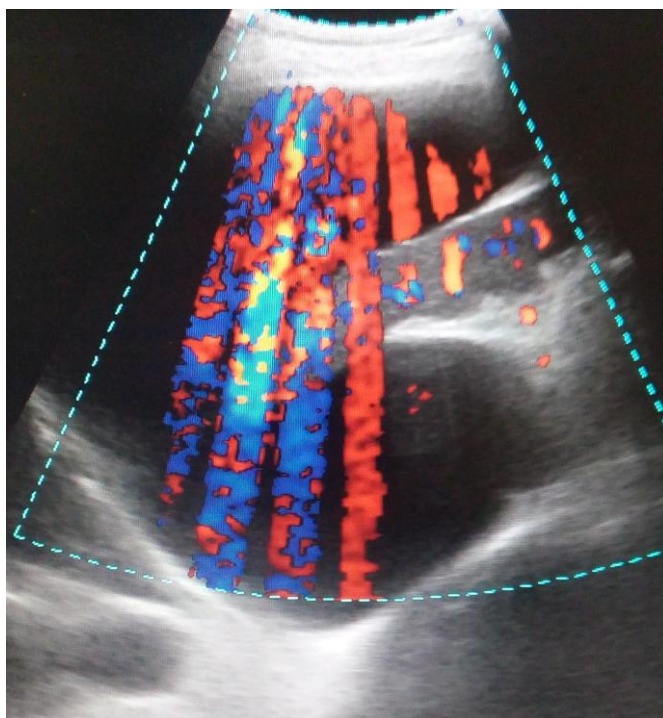


Рисунок 5.2 – Доплер-сканування гігантської псевдокісти

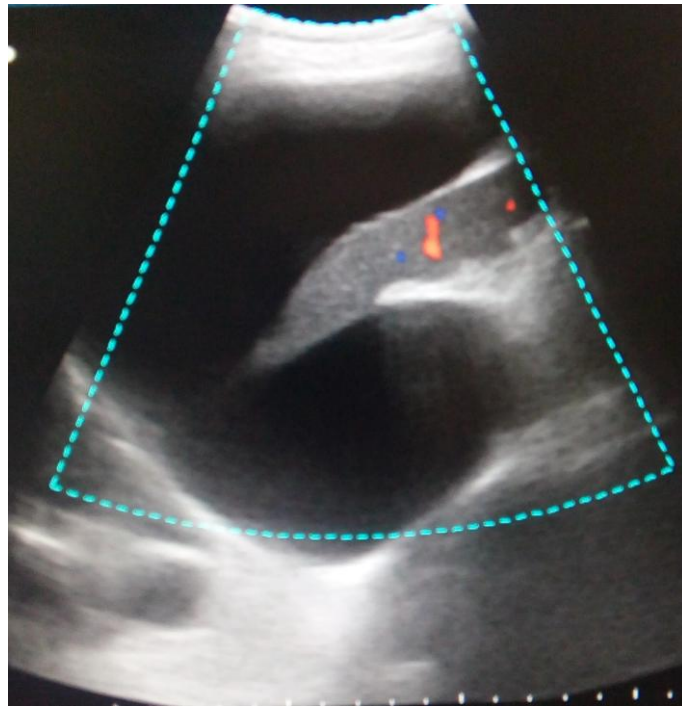


Рисунок 5.3 – Доплер-картина судин селезінки «всередині» псевдокісти

Хворий отримав весь комплекс консервативної терапії відповідно до діючих протоколів ГП. На УЗД моніторингу через тиждень ніякого регресу рідинного утвору не відбулось. Після компенсації загального стану хворому проведено комп'ютерну томографію з контрастування з метою встановлення зв'язку псевдокісти з протоковою системою ПЗ, оскільки даних УЗД для цього було недостатньо.

Сумнівним до обстеження був факт, що зв'язку немає, проте, на КТ зв'язку не було знайдено. Було вирішено провести черезшкірне мініінвазивне пункційне дренивання під контролем УЗД. Через знайдене «ехо-вікно» на передній черевній стінці проведено пункцію утвору із заведенням тимчасового дренажу по типу «pig-tail».

При проведенні пункції одночасно забрано близько 1200 мл вмісту, а впродовж тижня ще до 1 л по дренажу. Після проведеного втручання протягом тижня визначався дебет діастази у виділеному вмісті псевдокісти, який був у районі 50-100Од/л, що заперечувало функціональний зв'язок з протоковою системою ПЗ. Через 1 місяць на фоні відсутності виділень, дренаж забрано.

На рисунку 5.3 представлено КТ-картину неоднорідних панкреатогенних рідинних скупчень у хворого на фоні високих рівнів РСТ.



Рисунок 5.3 КТ-картина ППН з наявністю панкреатогенного абсцесу сальникової сумки, міжпетлевих абсцесів, історія хвороби №02468

Дана картина розвинулась на 20 добу захворювання, після проведення консервативної терапії ГП у іншому лікувальному закладі. При поступленні була обрана тактика активного хірургічного лікування і проведена лапаротомія, під час якої виявлено абсцес сальникової сумки, міжпетлеві абсцеси, вогнища стеатонекрозів великого сальника. Головка і тіло ПЗ з явними деструктивними змінами, фокусами некрозів і парапанкреатичної інфільтрації. Проведено некрсеквестректомію, лаваж і дренивання черевної порожнини.

Післяопераційний період перебігав з ускладненнями: лімфорезою, вторинним загоєнням лапаротомної рани, наявністю двобічного плеврального випоту, який вимагав частих пункцій. На нашу думку, це зумовлено пізньою верифікацією деструктивних змін ПЗ, відсутності активної хірургічної тактики на попередньому етапі лікування і встановлення

ІН, а також недооцінка ймовірності розвитку абдомінального компартмент синдрому. При поступленні у наш лікувальний заклад рівень ВЧТ відповідав ІV ступеню абдомінальної гіпертензії.

Складності диференційованого підходу у виборі лікувальної тактики щодо ГП часто зумовлені відсутністю альтернативи у використанні того чи іншого операційного втручання, зважаючи на пізню діагностику патологічного процесу чи його блискавичний перебіг, а також недооцінці ступеню ураження ПЗ при виборі малоінвазивних нерадикальних методів операційного втручання

На рисунку 5.4 представлений клінічний випадок великої флегмони заочеревинного простору після перенесеного некротичного панкреатиту, з повноцінними ознаками абсцесу – наявністю сформованої стінки і рівнів рідини. Даний хворий потрапив у клініку через 1 місяць після проведеного лапароскопічного дренивання черевної порожнини з приводу ГП у одному із закладів міста Тернополя. Додому був виписаний із незначним покращенням, але гіпертермія утримувалась на протязі 1 місяця. У зв'язку із погіршенням загального стану в ургентному порядку потрапив у чергову лікарню – КНП «ТКМЛ №2».



Рисунок 5.4 – Флегмона заочеревинного простору у пацієнта з ІНП, історія хвороби №09551



Хворому проведений увесь спектр клініко-лабораторних обстежень, як і іншим хворим у даному дослідженні, а також додатково визначено рівні РСТ і в динаміці до призначення антибактеріальної терапії і під час її проведення, рівні СРБ Оцінено загальний стан хворого відносно основних життєво важливих функцій, як тяжкий за шкалою SOFA, а згідно даних консенсусу 2011 року ступінь тяжкості оцінений, як критичний – наявність місцевої детермінанти (ІПН) та ситемної(наявність системної органної дисфункції більше 24 год). Враховуючи важкий стан хворого та потребу в хірургічному лікуванні, зважаючи на загрозливість патологічного процесу у заочеревинному просторі, прийнято консилярне рішення не вдаватись до лапаротомного втручання, а обмежитись двобічною люмботомією з відповідним дренажуванням. Після даного операційного втручання стан хворого покращився, розміри заочеревинної рідинної колекції також. При цьому повноцінно проводилася антисекреторна, антиферментна, дезінтоксикаційна, антибактеріальна терапія. Стан пацієнта суттєво покращився. Але через 2 тижні у хворого раптово виникла внутрішня кровотеча, діагностована візуально при рясних виділеннях свіжої алої крові через люмботомічні дренажі. Хворий був миттєво доставлений в операційну і під час вимушеної лапаротомії діагностовано аррозивну кровотечу із некротизованої паренхіми ПЗ (рис. 5.5).

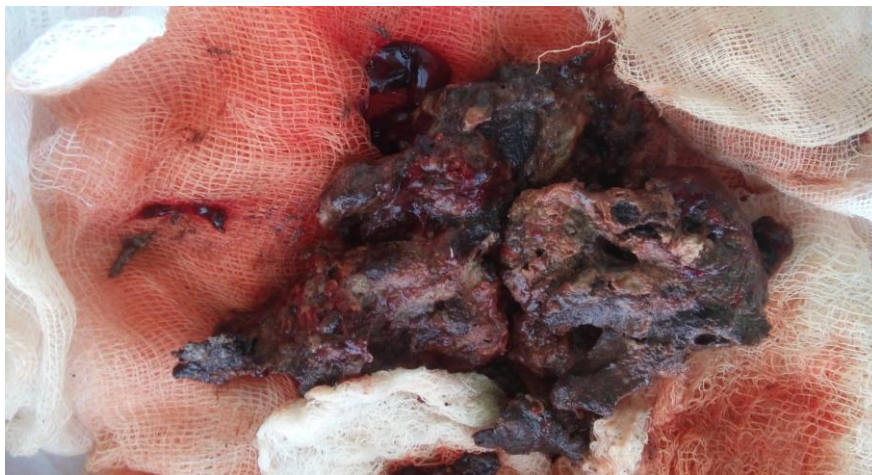


Рис 5.5 Некротизовані ділянки ПЗ після некрсеквестрєктомії на фоні аррозивної кровотечі з паренхіми ПЗ (інтраопераційний матеріал).

Варто додати, що життя пацієнту найперше врятувала наявність підключичино-венозного доступу, яка ще на етапі транспортування в операційну дала змогу розпочати компенсацію крововтрати препаратами крові, при вираженій гіпотонії та відсутності периферичного венозного доступу. Тому, ми вважаємо, що наявність центрального венозного доступу у хворих з важким і критичним ГП має надзвичайно важливе практичне значення.

Щодо причин аррозивної кровотечі у цій ситуації, то очевидно, що вона виникла у зв'язку із неліквідованим вогнищем деструкції і некрозу ПЗ, яке не могло бути візуалізоване ні при лапароскопії, ні при люмботомічних доступах, а як наслідок, воно втягнуло у процес судини, тим самим зруйнувавши їх стінку і зумовивши профузну кровотечу. Це трапилось із тієї причини, що на етапі поступлення пацієнта у періоді пізніх гнійно-септичних ускладнень, із наростаючими проявами ПОН, провести диференційований вибір лікувальної тактики із визначенням можливих об'ємів хірургічного втручання вже немає можливості, оскільки ці втручання зводяться до виконання за життєвими показами і обмежені у виборі.

## 5.2 Алгоритм диференційованого вибору лікувальної тактики

На основі результатів проведених досліджень клінічних, лабораторно-інструментальних особливостей перебігу ГП, враховуючи ступені ВЧГ і її тривалості, поширеність патологічного процесу в підшлунковій залозі, клінічну форму захворювання, зважаючи на наявність поліорганної дисфункції і її ступінь, ми розробили алгоритм диференційованого вибору лікувальної тактики у хворих на ГП. А зважаючи на той факт, що і результати операційних втручань не завжди є такими, якими хотіли б хірурги, а часто виникає потреба у повторних операціях при виникненні нових ускладнень, то виникає істинна потреба у алгоритмі диференційованого вибору лікувальної тактики і прогнозування перебігу ГП

з перших днів захворювання. Можливість побудови такого алгоритму оснований на наявності бази клініко-лабораторних даних значної кількості хворих на ГП, що увійшли у дане дослідження, і на основі чого був проведений ретельний статистичний, кореляційний, кластерний і нейромережевий аналіз із наступною розробкою моделей прогнозування перебігу захворювання. Тобто побудова тактичного алгоритму базувалася на основі попереднього клінічного досвіду лікування усіх хворих з ГП, дані яких були проаналізовані і встановлені зв'язки. Головним в цій системі нейромережевий аналіз. Важливим фактором в даному підході є можливість системи до самонавчання, коли зі збільшенням клінічних даних нових хворих модель може змінюватись, таким чином стаючи достовірнішою. Таким чином, ми ставили собі за мету розробити алгоритм на основі клінічного досвіду, який може мати практичне значення вже зараз і перспективу на подальше удосконалення. Але основним завданням було створити його модель, яка би могла працювати практично у ниявних реаліях вже тепер у хірургічній клініці.

На рисунку 5.6 зображено алгоритм, який розроблений у процесі даного дослідження і апробований клінічно.

Так, визначальним завданням у побудові даного алгоритму був скринінг усіх пацієнтів із болями у верхній половині живота. Для цього проводилось об'єктивне обстеження хірургом пацієнтів ще у приймальному відділенні із діагностичним пошуком типових симптомів захворювання ПЗ. При цьому в обов'язковому порядку виключались інші гострі захворювання органів черевної порожнини. Для цього частині хворих, у яких не було знайдено симптомів характерних ГП, при наявності сумнівів щодо процесів у черевній порожнині, рекомендувалося проходження таких методів обстеження, як ЕГДС і оглядова рентгенографія органів черевної порожнини. Варто додати, що і при наявності патогномонічних симптомів ГП, деколи була потреба у проведенні вищезгаданих обстежень, з метою виключення іншої гострої хірургічної патології.

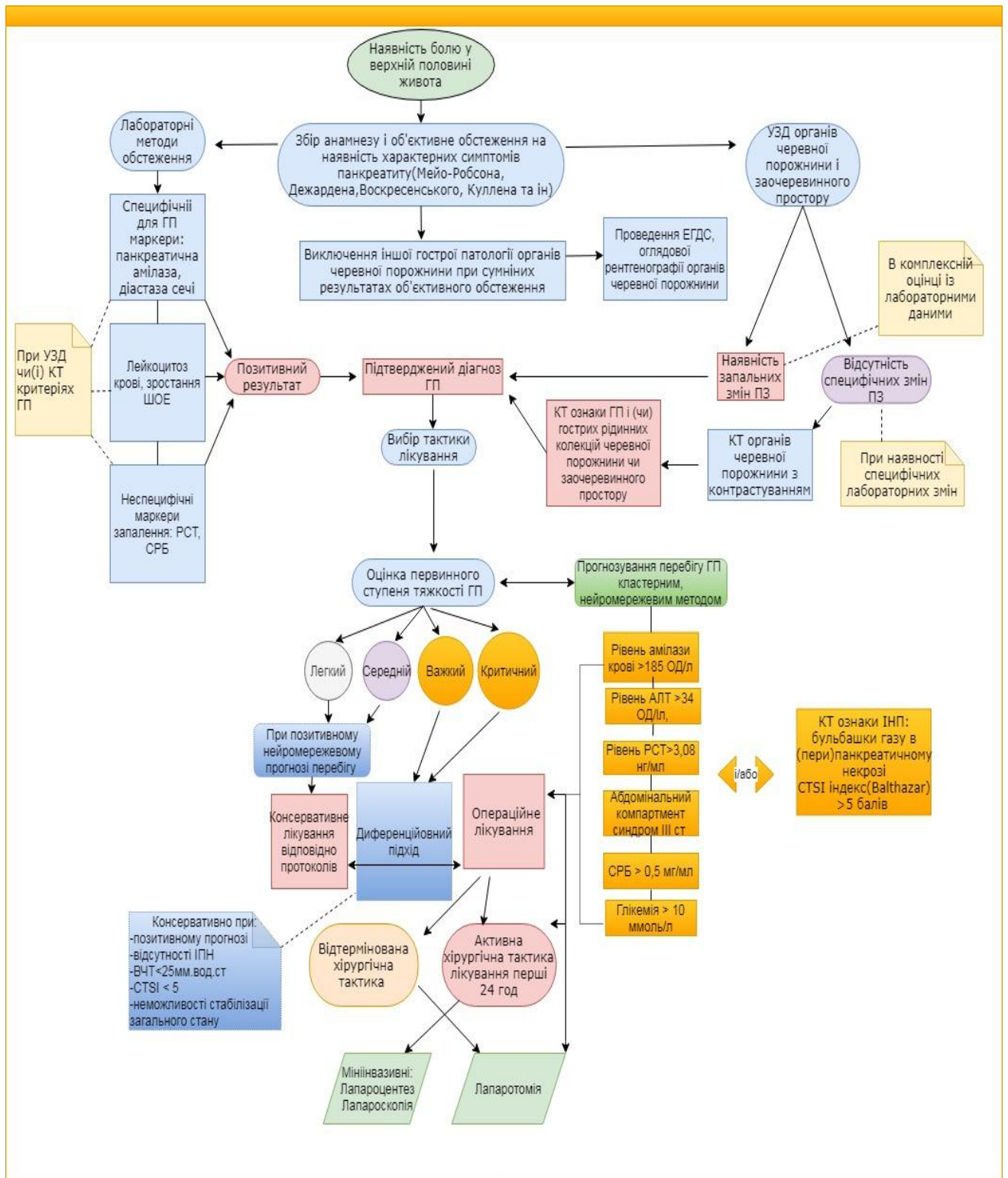


Рисунок 5.6 – Алгоритм диференційованого вибору лікувальної тактики у хворих на ГП

У випадку встановлення типових симптомів ГП і запідозрення цього захворювання при об'єктивному обстеженні, додатково хворі спрямовувалися на проведення лабораторних і інструментальних методів обстеження

для підтвердження очікуваного діагнозу. Так, ще у приймальному відділенні лікарні хворим проводилось УЗД органів черевної порожнини і заочеревинного простору. При цьому найперше звертали увагу на зміни ПЗ, парапанкреатичних тканин, наявність рідинних колекцій в черевній порожнині та заочеревинному просторі.

Також звертали увагу на стан жовчного міхура, загальної жовчної протоки у контексті ймовірного ГП біліарного генезу. Для оцінки ПЗ важливими були її контури, структура паренхіми, діаметр вірсунгової протоки. При наявності запальних змін органа, що проявлялось збільшенням її розмірів, розмітністю контурів, змінами протокової системи, неоднорідною ехоструктурою паренхіми, наявністю рідинного компонента, а також при наявності рідинних колекцій черевної порожнини чи заочеревинного простору, виставляли попередній діагноз ГП і очікували даних лабораторних методів обстеження. Визначали зміни загального аналізу крові, де важливими були запальні зміни у вигляду лейкоцитозу, зсуву лейкоформули вліво і зростання ШОЕ. При наявності цих змін у поєднанні із УЗД-картиною ГП сумнівів практично не залишалось у правильності діагнозу, незважаючи на очікування більш специфічних маркерів ГП. До них відносили підвищення панкреатичної амілази і діастази сечі, при наявності яких верифікація діагнозу була безсумнівна. Серед інших лабораторних показників, які визначали у хворих, то це були рівні РСТ та СРБ. Хоча це неспецифічні маркери запального процесу, але у сукупності із запальними змінами периферичної крові, а головне із УЗД-картиною запальних змін ПЗ, характерних ГП, вони теж мали діагностичне значення у встановленні клінічного діагнозу.

У випадках неінформативності УЗД обстеження при діагностиці ГП звертали увагу на лабораторні методи обстеження і об'єктивну клінічну картину захворювання. При лабораторних змінах, характерних ГП, а також типовій клінічній картині, піднімалось питання проведення КТ- обстеження пацієнтів. Потреба його зростала найбільше у випадках невідповідності тяжкості стану пацієнтів незначним змінами лабораторних показників. КТ

намагалися проводити з контрастуванням. Очікуваними результатами даного обстеження для ГП були зміни ПЗ у вигляді запалення органа, деструкції, наявності рідинних включень, а також важливим було знаходження рідинних колекцій парапанкреатично, у різних ділянках черевної порожнини та заочеревинного простору. При наявності деяких із цих показників на фоні клініко-лабораторної картини ГП, питання підтвердження діагнозу було цілком вирішеним.

Наступним питанням після встановлення клінічного діагнозу було обрання правильної тактики лікування. У даному дослідженні одним із визначальних критеріїв для розуміння перебігу ГП і правильного діагностично-лікувального підходу було встановлення ступенів тяжкості захворювання. Первинна оцінка ступенів тяжкості проводилась на визначенні локальних і системних детермінант ГП відповідно до міждисциплінарного консиліуму 2012 року. Під локальною детермінантою розуміли зміни ПЗ, під системною – ступінь органної дисфункції, яку визначали використовуючи шкалу SOFA. Так хворих із наявністю лише місцевих змін при ГП, і відсутністю ІПН та стійкої органної дисфункції класифікували, як хворих з легким та середньої тяжкості ГП. При чому відсутність (пери)панкреатичного некрозу і органної недостатності означали легкий ГП, стерильний панкреатичний некроз і (або) тимчасова органа дисфункція (до 24 год) – ГП середньої тяжкості. Тяжкому ГП мала відповідати або стійка органа недостатність, або ІПН, критичному – їх поєднання. Вибір лікувальної тактики на пряму залежав від первинного ступеня тяжкості захворювання, оскільки при ГП легкому чи середньої тяжкості, коли не було панкреатичного некрозу і стійкої органної недостатності, єдиним вірним рішенням було застосування повноцінної консервативної тактики лікування. Коли ж при важкому чи критичному ГП потрібно було диференційовано підходити до цього питання, оскільки при наявності ІПН вже виникала потреба в хірургічному втручанні. Проблематикою була його терміновість, зважаючи на наявність і ступінь ПОН у таких хворих.

У данному дослідженні проведено оцінку не лише первинного ступеня тяжкості ГП, а як видно на рис. 5.6, алгоритм передбачав також кластерний, нейромережевий аналіз даних. Тобто таким чином відбувалася перепроверка даних з метою встановлення прогнозу перебігу захворювання. Варто додати, що прийняття рішення нейромережею щодо граничних значень деяких показників постійно змінювалось і уточнювалось у міру набору нових даних і самонавчання. Так перші статистично значущі показники з'являлися вже після набору інформації по 30 хворих, але реально у дослідженні використовувалися дані після обробки параметрів першої сотні пацієнтів. Той варіант алгоритму, що зображений на рисунку 5.6, є результатом статистичного аналізу нейромережі по усіх 251 пацієнтах і є найбільш точним, порівняно із проміжними, ситуативними результатами, а також може вдосконалюватись у майбутньому.

Конкретними критеріями перепроверки були рівні амілази крові  $>185$  ОД/л, АЛТ  $>34$  ОД/л, РСТ  $>3,0$  нг/мл, СРБ  $>0,5$  мг/мл, глюкози  $>10$  ммоль/л, наявність абдомінального компартмент синдрому III ст. Значущість всіх цих показників була встановлена при кластерному, нейромережевому аналізі. Хоча гранична межа АЛТ не була високою, як межі інших показників, а фактично вкладалась в розуміння нормальних величин, проте була статистично достовірна і виведена на основі даних великої кількості хворих, мала сильні кореляційні взаємозв'язки з багатьма параметрами починаючи саме з даного рівня значень. Важливо, що при наявності хоча б 4-ох із цих 6 показників, у дослідженні переоцінювались ступені тяжкості з точки зору прогнозу перебігу захворювання. У випадку позитивних значень даних параметрів легкий і середньої тяжкості ГП вважалися такими лише умовно і тимчасово, а підхід до цих хворих здійснювався з точки зору ведення пацієнтів із важким і критичним ГП з акцентом на активну хірургічну тактику лікування.

Рівнозначними за переоцінкою даних первинного групування хворих були дані КТ із контрастуванням. Так при виявленні характерних некротичних

змін ПЗ і ознак ІПН, зокрема наявності бульбашок газу в (пери)панкреатичному некрозі, легкий і середньої тяжкості ГП переходив автоматично у більш складну форму у прогностичному плані. Окрім ІПН, важливим фактором, який враховувався на КТ, був індекс CTSI (computer tomography severity index). Даний індекс вираховувався відповідно до сумарної кількості балів за шкалою гострого запального процесу за Balthazar і балами оцінки панкреатичного некрозу. Встановленою у дослідженні кількістю балів, перевищення якої зумовлювало поганий прогноз перебігу захворювання, було  $> 5$ . Так у 38 % хворих зі значеннями даного індекса перебіг ГП був ускладненим.

Таким чином, враховуючи дані нейромережевого аналізу разом із даними КТ (зокрема CTSI індексом) в поєднанні чи при наявності характерних змін в одній із цих систем, у процесі дослідження проводили прогноз перебігу захворювання. Коли він був несприятливий згідно даних нейромережевого аналізу і КТ, навіть при відносно стабільній клініко-лабораторній картині, вдавались до активної хірургічної тактики лікування. У більшості випадків (88 %) при негативному прогнозі, серед критичних факторів був високий рівень РСТ, були відповідні лабораторні дані і КТ-картина, що свідчила про ІПН. Тому операцією вибору була лапаротомія адекватною ревізією органів черевної порожнини і заочеревинного простору, відповідним дренажуванням.

Навіть у тих ситуаціях, де ІПН не було верифіковано, проте були підвищені вищезгадані параметри згідно даних нейромережі і КТ, ми вдавались до лапаротомних операційних втручань. На основі даного досвіду, вважаємо, що у ситуаціях, де очевидний негативний прогноз перебігу захворювання, а загальний стан організму ще може витримати об'ємні операції, то це буде набагато меншою шкодою пацієнту, ніж недостатній об'єм втручання і, як наслідок непередбачені ускладнення, які не дають вже особливого вибору у лікувальній тактиці. Про що і згадувалось дещо раніше на прикладі клінічних випадків.



Щодо тактики лікування пацієнтів, у яких не було негативного прогнозу перебігу захворювання згідно даних нейромережі і КТ, то вона проводилась відповідно до ступеня тяжкості за даними об'єктивного стану хворих і наявної клініко-лабораторної картини. Так при наявності легкого ГП і середньої тяжкості, при стабільній клініко-лабораторній картині, проводили інтенсивну консервативну терапію. У 3 хворих (5,7 %) з ГП середньої тяжкості операційні втручання проводили у стадії повної клініко-лабораторної ремісії. Це були хворі з біліарним генезом захворювання, вони підлягали лапароскопічній холецистектомії після лікування проявів ГП, попереджуючи таким чином ускладнення в активній фазі ГП.

Хворі із важким і критичним ступенем тяжкості панкреатиту підлягали диференційованому вибору лікувальної тактики. Поставало питання терміновості хірургічного лікування, поєднання його із консервативним чи відмови у ньому. Визначальними факторами, які оцінювались у цих хворих (а це була II група дослідження), були рівні РСТ, ВЧТ, дані КТ. Зокрема, показники РСТ, що не свідчили про наявність ІПН ( $<2,0$  нг/мл), ВЧТ $<25$  мм вод.ст., тобо відсутність абдомінального компартмент синдрому III ступеня і CTSI індекс $< 5$  балів, були ознаками того, що хворі підлягали консервативній терапії. При даній оцінці рівні РСТ вищі за  $2,0$  нг/мл вважали факторами ІПН, коли при нейромережевому аналізі рівні вищі за  $3,0$  нг/мл вважали несприятливими для перебігу захворювання. Щодо хворих, які не підлягали нормам вищезгаданих критеріїв, але попередньо не мали негативного прогнозу згідно нейромережевого аналізу, то вибір хірургічної тактики зводився до мініінвазивних методів, зокрема лапароцентезу, лапароскопії з відповідними дренажуваннями та пункційних методів за допомогою УЗД.

Важливим був той факт, у хворих з важким і критичним ГП, які на першому етапі лікування отримували консервативне лікування, а у подальшому потребували хірургічних втручань, операцією вибору була лапаротомія. Пацієнти із даними ступнями тяжкості не підлягали операційним втручанням із наступних причин: у зв'язку із важкістю

загального стану, відсутністю суттєвих локальних детермінант ГП і вищезгаданих критеріїв.

Апробація ефективності застосування даного алгоритму відбувалась у реальних клінічних ситуаціях. На рисунках 5.7 і 5.8 зображена інтраопераційна картина у хворої з панкреатитом.

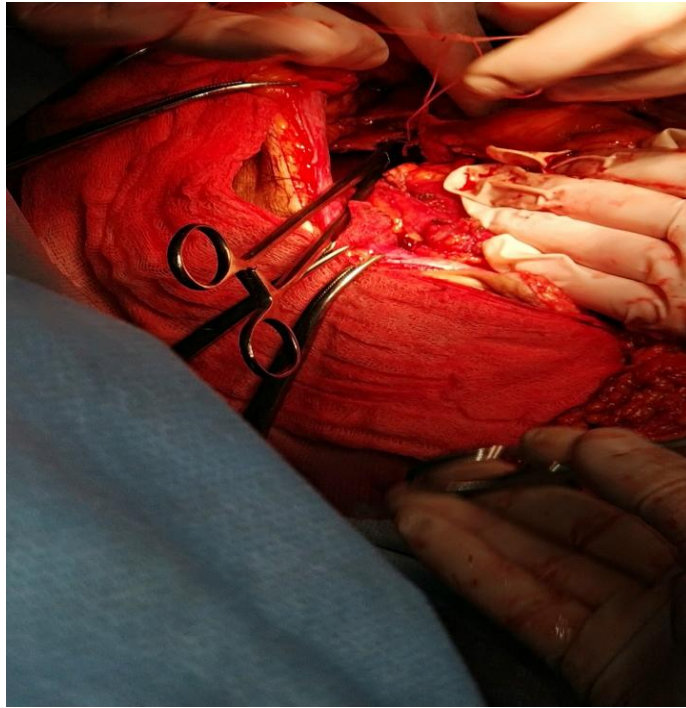


Рисунок 5.7 – Інтраопераційна картина ГНП, історія хвороби № 08666

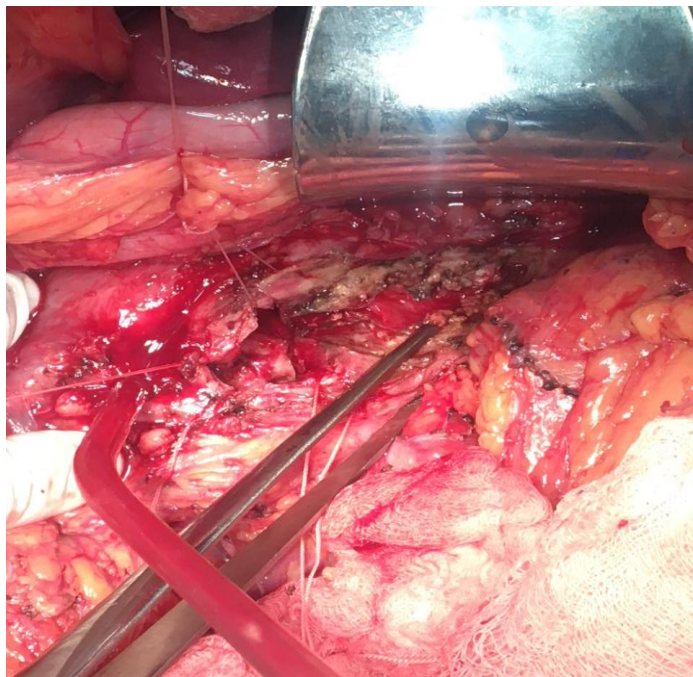


Рисунок 5.8 – Інтраопераційна картина ГНП, історія хвороби № 08666

У пацієнтки при звичайному об'єктивному і клініко-лабораторному обстеженні був діагностований ГП, що відповідав середньому ступеню тяжкості (наявна органна недостатність менше 48 год). Проте, при проведенні співставлення даних результатів із критеріями прогнозування при кластерному, нейромережевому аналізі, у хворої виявлено підвищення 4 параметрів із 6-ти: амілаза крові – 490 ОД/л, АЛТ-61 ОД/л, глюкоза крові- 10,7 ммоль/л, ВЧТ- 31 мм вод.ст. На перший погляд, незначно критичні значення, проте досить важливі.

Окрім нейромережевого аналізу, додатково у хворої було проведено КТ і встановлено CTSI індекс рівний 7 балам. Таким чином було прийнято рішення про проведення операційного втручання в об'ємі лапаротомії. Хвора попередньо протягом 24 год отримала передопераційну підготовку. Під час лапаротомії в черевній порожнині виявлено до 1 л фібринозного ексудату, доступ до ПЗ утруднений через виражений спайковий процес, набряк і неоднорідність I. Gastrocolica. При візуалізації ПЗ, виявлено неоднорідні парапанкреатичні рідинні скупчення, некроз тіла залози. Проведення некрсеквсетректомії супроводжували періодичні паренхіматозні кровотечі із ПЗ. Некротичні ділянки забрано, проведено гемостаз і дронування. Післяопераційний період перебігав без ускладнень, через 5 днів нормалізувалися лабораторні показники. На контрольному УЗД особливих змін не виявлено. Через 10 днів у задовільному стані виписана із відділу. Тобто, пацієнтка із ГП при первинній оцінці максимально – середньої важкості, при переоцінці згідно розробленого алгоритму – важкий ГП, вирішено провести операційне втручання, яке дуже ймовірно попередило багато ускладнень, яких, на жаль не вдалось уникнути у попередній згаданих хворих, ще до використання клінічно данного алгоритму.

Загалом застосування диференційованого алгоритму вибору лікувальної тактики у хворих на ГП на основі нейромережевого кластерного аналізу дало можливість зменшити кількість ускладнень ГП у хворих з

різним ступенем тяжкості ГП, порівняно з ретроспективними даними (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Відсоток ускладнень ГП на різних етапах дослідження

Вид дослідження	ГП легкий	ГП середньої тяжкості	ГП важкий	ГП критичний
Ретроспективний аналіз	26,03 %	28,48 %	37,51 %	45,8 %
Проспективний дослідження	5,74 %	12,33 %	23,12 %	34,04 %

Так, при ГП середньої тяжкості відсоток ускладнень знизився більше як удвічі: із 28,48 % до 12,33 %, при важкому ГП: із 37,51 % до 23,12 %, а при критичному із 45,80 % до 34,04 %.

Порівнюючи деякі показники на ретроспективному та проспективному етапах дослідження, як видно у таблиці 5.4, кількість післяопераційних ускладнень на основному етапі дослідження знизилась в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ), загальна летальність на 10,60 %, ( $p < 0,05$ ), а тривалість лікування хворого в стаціонарі у 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з ретроспективним етапом.

Таблиця 5.4 – Деякі статистичні показники на різних етапах дослідження

Етап дослідження, кількість хворих, n (з них оперованих)	Загальна кількість ускладнень, n (%)	Кількість післяопераційних ускладнень, n (%)	Середня тривалість лікування хворого в стаціонарі, днів, n	Загальна летальність, n (%)
Ретроспективний аналіз, 52 (39)	12 (23,07 %)	8 (20,51 %)	21,4	8 (15,38 %)
Проспективне дослідження, 251 (52)	48 (19,12 %)	7 (13,46 %)	14,3	12 (4,78 %)

Особливу увагу у дослідженні також привертати наявності підвищеного ВЧТ. При оцінці ступеня АКС застосовували класифікацію запропоновану на конференції WSACS(2004), Абдомінальний перфузійний тиск (АПТ) визначали як різницю між середнім артеріальним тиском (СрАТ) та ВЧТ (АПТ= СрАТ- ВЧТ). Наявні результати дослідження клінічних та інструментально- лабораторних параметрів свідчать про їх негативну динаміку при ГНП, а враховуючи негативний вплив дії підвищеного ВЧТ на перебіг захворювання, то слід до алгоритму хірургічної тактики додати і цей показник.

Відповідні патоморфологічні зміни внутрішніх органів свідчать про гіпоксію внаслідок порушень мікроциркуляції, що додатково прискорює виникнення ПОН.

Згідно проведеного дослідження очевидним стає той факт, що проведення декомпресії черевної порожнини при ГНП сприяє відновленню функціональної здатності таких органів, як печінка і нирки, свідченням чого є позитивна динаміка трансаміназ та креатиніну визначена протягом 24 год після втручання.

Тобто, здійснення декомпресії черевної порожнини попереджує розвиток печінкової і ниркової дисфункції, як важливих компонентів ПОН.

Як уже згадувалось, за результатами дослідження даних клініко-лабораторних параметрів ГП у залежності від ВЧТ, встановлено, що при АКС III-IV ст. у хворих відбувається зниження АПТ у 1,39 раза ( $p<0,01$ ), зростання рівня СРБ у 2,4 раза ( $p<0,01$ ), РСТ у 1,7 раза ( $p<0,01$ ), а кількість балів за шкалою SOFA у 1,35 раза ( $p<0,01$ ). Користуючись даним алгоритмом, нам вдалось досягти покращення деяких показників шляхом ранньої декомпресії черевної порожнини протягом 12 годин у пацієнтів з АКС III-IV ступеня і супутніми критеріями. Зокрема через 72 год відбувалось зниження рівнів РСТ у 1,6 рази ( $p<0,05$ ), а рівнів трансаміназ в 1,3 рази ( $p<0,05$ ).

У таблиці 5.5 представлено результати окремих показників після застосування вищезгаданого лікувального алгоритму через 72 год у групах хворих із ГП середньої тяжкості, важким і критичним, де були статистично достовірні різниці значень. При цьому у порівняння ввійшли усі хворі, до яких застосовувався алгоритм, не зважаючи, чи обиралась консервативна тактика лікування чи хірургічна. Так при важкому ГП суттєвими були зниження рівнів амілази крові у 5 разів ( $p < 0,01$ ), діастази сечі у 1,8 раза ( $p < 0,01$ ) креатиніну у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). При критичному ГП спостерігалось зниження рівнів трансаміназ у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), амілази крові і діастази сечі у 1,7 і 5 разів відповідно ( $p < 0,05$ ), креатиніну у 1,5 раза ( $p < 0,05$ )

Таблиця 5.5 – Динаміка лабораторних показників залежно від лікування

Лабораторні показники	Група порівняння					
	ГП середньої тяжкості (n =95)		ГП важкий (n =49)		ГП критичний група (n =19)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5	6	7
АЛТ, ммоль/л	0,32 ± 0,03	0,31 ± 0,01	0,35 ± 0,02	0,3 ± 0,01 **	0,56 ± 0,02	0,34 ± 0,02
АСТ, ммоль/л	0,38 ± 0,01	0,37 ± 0,01*	0,56 ± 0,02	0,38 ± 0,02 **	0,67 ± 0,01	0,47 ± 0,01 **
Амілаза крові, ОД/ л	30,24 ± 2,00	45,15 ± 0,60*	197,50 ± 1,42	37,43 ± 0,51 **	289,43 ± 1,42	167,15 ± 0,67 **
Діастаза сечі, ОД/л	144,6 ± 3,12	112,5 ± 4,30	245,17 ± 3,4	134,05 ± 2,2 **	789,7 ± 3,00	156,8 ± 2,06 ***
Білірубін загальний кмоль/л	15,07 ± 0,84	14,12 ± 0,51	26,06 ± 2,04	24,6 ± 1,47 **	67,45 ± 2,13	44,15 ± 4,22***

Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4	5	6	7
Креатинін, мкмоль/л	67 ± 2,7	64 ± 3,9*	131 ± 12,05	127 ± 6,86	168 ± 12,56	110 ± 14,47
Прокальци- тонін нг/мл	0,8 ± 0,02	0,8 ± 0,02	1,3 ± 0,1	0,9 ± 0,1	3,4 ± 0,05	3,21 ± 0,05
Примітка 1. * – достовірність різниць показників стосовно таких своєї групи хворих до лікування (p<0,05). Примітка 2. ** – достовірність різниць показників групи ГП тяжкий після лікування стосовно таких групи ГП середньої тяжкості (p<0,01). Примітка 3. *** – достовірність різниць показників групи ГП критичний після лікування стосовно таких групи <u>ГП тяжкий</u> (p<0,05).						

Отже, застосування диференційованого алгоритму вибору лікувальної тактики у хворих на ГП на основі нейромережевого кластерного аналізу прогнозування, дає можливість переоцінити первинні ступені тяжкості ГП і знизити кількість ускладнень захворювання при всіх ступенях тяжкості, але найбільшою мірою при малосимптомних, лабораторного і інструментально невизрілих формах легкого і середньої тяжкості ГП.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [8, 14, 17, 19, 20, 21].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гострий панкреатит – це поліетіологічне захворювання, гостре асептичне запалення ПЗ, основу якого становлять процеси автоферментативного некробіозу, некрозу та ендогенного інфікування із залученням у процес оточуючих її тканин заочеревинного простору, черевної порожнини та комплексу систем органів позаочеревинної локалізації.

Розвиток панкреатиту пов'язаний з ранньою активацією травних ферментів, які мають потрапляти у тонкий кишечник під час травного процесу, активізуючись у відповідний час для перетравлення їжі, а натомість, ці ферменти атакують тканину підшлункової залози, завдаючи їй шкоди, яка проявляється деструктивними некробіотичними процесами.

Аналізуючи літературні дані не важко помітити, що у структурі патології органів травлення частка захворювань підшлункової залози збільшується як в Україні, так і за кордоном. Щодо панкреатиту, як гострого запального захворювання підшлункової залози, яке характеризується руйнуванням ацинарних клітин, то варто сказати, що це діагноз номер один, що потребує стаціонарного лікування з поміж захворювань травної системи та займає високе місце в списку всіх діагнозів, які потребують госпіталізації.

Захворюваність на ГП за останні 20 років зросла удвічі і невпинно зростає у багатьох розвинених країнах, вражаючи різні верстви населення, знижуючи працездатність і інвалідизуючи людей працездатного віку- від 21 до 60 років. Сьогодні, як в Україні, так і за кордоном, ще не існує єдиного алгоритму консервативного та хірургічного лікування ГНП. Наявні в літературі повідомлення часто носять протиставний характер. Предметом для дискусій є питання прогнозування, вибір показань та термінів виконання операційних втручань, обсяг і технічні прийоми хірургічних втручань, а також особливості консервативного лікування.



Так одна частина хірургів вважає за доцільне активне хірургічне лікування із застосуванням відкритих лапаротомних операцій, коли інша вбачає вже наявність ускладнень гнійно-септичного характеру як показання до хірургічного втручання. В літературі наявні повідомлення як про недоцільність проведення невідкладної лапаротомії в перші дні захворювання та невикористання лапароскопії, так і дані про не виправдане і помилкове використання лапароскопії на ранніх етапах захворювання.

Всі вищенаведені питання мотивували на поглиблене вивчення питання ГП, прогнозування перебігу захворювання, розробку алгоритму лікувальної тактики. Тому проведення даного дослідження є обґрунтованим.

Мета дослідження – покращити результати лікування хворих на гострий панкреатит шляхом розпрацювання математичних кластерних систем прогнозування важкості клінічного перебігу та ускладнень, напрацювання алгоритму диференційованого вибору лікувальної тактики.

Завдання дослідження:

- 1) вивчити діагностичну цінність клінічних симптомів, лабораторно-інструментальних методів обстеження гострого панкреатиту з різними ступенями його тяжкості;
- 2) визначити кореляційну залежність між клініко-лабораторними показниками інфікованого і асептичного панкреатиту;
- 3) оцінити морфологічні зміни у підшлунковій залозі оперованих пацієнтів на різних стадіях захворювання та їх зв'язок з розвитком поліорганної недостатності;
- 4) визначити групи хворих з різними прогностичним ступенем тяжкості гострого панкреатиту та його ускладнень;
- 5) розпрацювання інформативних прогностичних критеріїв гострого панкреатиту для проведення кластерної математичної системи прогнозування;

б) застосувати алгоритм диференційованого вибору лікувальної тактики з визначенням груп хворих з високим ризиком несприятливого перебігу захворювання та розвитку його ускладнень;

7) провести порівняльну оцінку результатів лікування в контрольній і основній групі.

У дослідженні проведено обстеження і лікування 251 хворого на ГП, які знаходились на лікуванні у хірургічних відділеннях КЗ ТОР «ТУЛ» та КНП «ТКМЛ №2» м Тернополя

Серед досліджуваних хворих жінок було 139 (55,37 %), чоловіків – 112 (44,62 %). Вік хворих коливався від 18 до 85 років, середній вік становив ( $M=53,3 \pm 5,7$  року). Серед пацієнтів хворих на ГП в поєднанні переважали жінки. При аналізі розподілу за віком виявлено, що переважають пацієнти віком 46-55 років (39 %) років.

Щодо етіології ГП, то близько на 60 % усіх звернень з приводу ГП припадало на аліментарний фактор захворювання. Приблизно кожен п'ятий хворий мав панкреатит внаслідок біліарного чинника. На алкогольній та ідіопатичній(невстановлений) фактор ГП припадало приблизно по 10 % від усіх випадків.

Найбільшу кількість скарг у відсотковому співвідношенні становили біль в животі та блювання, що спостерігались майже у всіх хворих. Приблизно половина пацієнтів відмічала вздуття живота і метеоризм. Серед симптомів ГП, то найчастішим був симптом Мейо-Робсона, він спостерігався у 41,43 % хворих.

На всіх етапах дослідження хворих поділяли на дві досліджувані групи відповідно до ступеня тяжкості ГП. Поділ відбувався відповідно до детермінантно-основаної класифікації тяжкості гострого панкреатиту, прийнятої на Міжнародному мультидисциплінарному консилиумі (2012р), та з поправками прийнятими Світовою спільнотою невідкладної хірургії (WSES) у 2019 році. Пацієнти з легким ГП(відсутність (пери)панкреатичного некрозу і органної недостатності) і ГП середньої тяжкості(наявність

стерильного перипанкреатичного некрозу та / або тимчасова недостатність органу) склали першу групу дослідження (n=183), до другої групи (n=68) ввійшли пацієнти з тяжким ГП (присутність інфікованого панкреатичного некрозу або стійка органна недостатність) і критичний ГП (наявність інфікованого (пери)панкреатичного некрозу та стійкої органної недостатності). При цьому легкий ГП діагностований у 88 (35,05 %) хворих, ГП середньої тяжкості – у 95 (37,84 %) пацієнтів, важкий ГП – у 49 (19,52 %) хворих та критичний ГП у 19 (7,56 %) пацієнтів – ці хворі сформували підгрупи в межах основних груп.

Виділивши групи обстеження і класифікувавши хворих відповідно до ступеня тяжкості, було проаналізовано частоту окремих клінічних симптомів при різних варіантах перебігу ГП. Так при всіх ступенях тяжкості домінуючими симптомами були біль в животі, блювання та метеоризм. Характерні панкреатиту симптоми Мейо-Робсона, Воскресенського частіше зустрічалися при ГП легкому та середньої тяжкості. Лейкоцитоз та гіпертермія найчастіше супроводжувала ГП середньої тяжкості. Органна дисфункція і ускладнення зустрічалася у пацієнтів із важким і критичним ГП.

Щодо АКС, то він мав місце при всіх варіантах перебігу, крім легкого, а найчастіше спостерігався при важкому і критичному ступенях тяжкості. був у 109 пацієнтів. При цьому він проявлявся майже у половини хворих із ГП середньої тяжкості і був на рівнях, що відповідали АКС I-IIст., за винятком 2 хворих (2,1 %). У 93,87 % пацієнтів із важким ГП був присутній АКС, а у більшій половині із них мав III-IVст. Щодо критичного ГП, то у 84,21 % випадків був наявний АКС, при цьому у 47,36 % відповідав IIIст, а у 36,84 % -IVст, що у більшості випадків вимагало негайної корекції шляхом операційних втручань.

Із усіх проаналізованих лабораторних параметрів виділено 6, що мають вірогідну відмінність ( $P < 0,05$ ): амілазу, діастазу, глюкозу, АЛТ, АСТ, загальний білок. У пацієнтів II групи значення амілази у середньому були найвищими на першу добу спостереження. Відзначалася тенденція до різкого

зниження рівнів показника на наступні доби, навіть нижче нормативних рівнів. Ймовірно дане явище можна пов'язати із тим, що у пацієнтів II групи з важким і критичним панкреатитом стрибок рівнів ферменту на 1-у добу, зумовлений вираженим детруктивним процесом у підшлунковій залозі та ферментною агресією. У пацієнтів обох груп середні рівні діастази були суттєво підвищеними на 1-у добу спостереження. Зниження рівнів відбувалось поступово до 3-х днів, більш різко у II групі дослідження. Суттєвого підвищення рівнів глюкози крові у більшості хворих I групи не було помічено, чого не можна сказати про II досліджувану групу. Та насторожував не сам факт підняття рівнів показника у даній групі, де переважали хворі з важким і критичним ГП і це очікувана група щодо погіршення показників, а явище утримання рівнів глікемії на високих значеннях досить тривалий час з подальшою тенденцією до зростання, навіть у частини хворих після 7-10 діб спостереження.

Оцінка синдрому цитолізу, як предиктора печінкової, серцево-судинної, ниркової дисфункції є важливим кроком в розумінні системної патології при ГП. Даний синдром був встановлений у більшості хворих II групи. Так більшою мірою рівні АлАТ були підвищеними протягом перших 3-ох діб у хворих із важким і критичним ГП і мали тенденцію до зниження до 7-ої доби.

Додатково у 40 хворих, по 20 із кожної групи дослідження, визначали рівні РСТ імуноферментним методом з метою верифікації ІПН, та СРБ. Вищими середні рівні даних показників були у II групі, а максимальних значень сягали на 2-у добу. Із призначенням антибактеріальної терапії у частини хворих рівні показника знижувались і були засобами контролю ефективності такої терапії.

За результатами аналізу протоколів патологоанатомічних досліджень 12 померлих від ГП встановлено, що ускладнений панкреатит діагностовано у 11 осіб, що складає 91,6 %. У 6 осіб (50 %) виявлено гнійно-некротичний панкреатит, у 3 осіб (25 %) діагностовано геморагічний панкреатит та у 2-х

(16,7 %) – жировий панкреатит. У чоловіків дана патологія зустрічалася частіше – 7 (58,3 %) осіб. Померлих жінок було 4 (33,3 %).

При макроскопічному обстеженні органів черевної порожнини і заочеревинного простору у більшості випадків встановлено ряд незворотніх, деструктивних процесів паренхіматозних органів, найбільш виражених в ділянці гепато-панкреато-дуоденального комплексу

При гістологічному дослідженні підшлункової залози виявлено, капілярне та венозне повнокрів'я вогнищевого чи дифузного характеру, набряк строми, як незначно виражений, так і суттєвий. У більшості випадків спостерігався виражений дифузний, перидуктальний склероз з вогнищевим продуктивним запаленням помірного характеру, середньовогнищевий ліпоматоз залози

При мікроскопічному дослідженні внутрішніх органів встановлено переважання розладів кровообігу. Зокрема у міокарді найпомітнішим було дифузне венозне і капілярне повнокрів'я з наявністю стазу еритроцитів і сладж-феноменом. У перивазальній стромі була помітна розрихленість структури, набряк. Щодо нирок то розлади кровообігу виявлялися як нерівномірне кровонаповнення її шарів та домінуюче повнокрів'я пірамід. Мікроскопія структур печінки виявила венозне і капілярне повнокрів'я судинного русла з агрегацією еритроцитів на судинній стінці

В основі програмної обробки даних у даному дослідженні лежить кластерний аналіз у програмі «NeuroXL Classifier» з метою систематизації даних і підготовки до наступних етапів аналізу, а саме програмної обробки даних в пакеті «ggplot2» і побудови нейромережевого аналізу. Для алгоритму нейромережевої кластеризації було задання параметрів запропонованих програмою та вибрано кластери в кількості три. Внесення даних мало свої особливості. Була створена база даних, де у вигляді програмної таблиці усі 251 хворий були розписані у порядку, що кожен рядок по горизонталі відповідав конкретному хворому, а вертикальними рядками були різні клініко-лабораторні показники. Кластерний аналіз підтвердив значущість та

поєднуваність цих показників у пацієнтів при різних ситуативних параметрах. Для кращої графічної візуалізації цих взаємозв'язків і побудови прогнозу перебігу захворювання, у дослідженні застосовано програмний пакет `gplot2` з метою подальшої обробки інформації, отриманої у вищезгаданих програмних статистичних дослідженнях, було розширено перелік відомих даних про основні параметри у електронній програмній базі даних пацієнтів. На основі усіх цих даних за допомогою програмного забезпечення створено початкову нейромережу на базі програми «Statistica Neural Networks»,

Згідно з кінцевим нейромережевим аналізом було побудовано «дерево рішень», згідно якого рівень амілази  $< 185$  ОД/л є сприятливим прогнозом потрапляння хворих до I групи, де наявні хворі із легким ГП і середньої тяжкості. А рівень АЛТ, при умові не більше 34 ОД/л, також є сприятливим фактором. При цьому, діагностична цінність цих двох показників при їх поєднанні є більшою 54 %, що для розробки прогнозів в сфері погано прогнозованих медико-біологічних даних, є досить непоганим результатом, а головне статистично достовірним для даної групи хворих у кількості 251. В поєднанні із даними кореляційного і кластерного аналізу цінність цих значень підвищується і може застосовуватись у клінічній практиці.

Складності диференційованого підходу у виборі лікувальної тактики щодо ГП часто зумовлені відсутністю альтернативи у використанні того чи іншого операційного втручання, зважаючи на пізню діагностику патологічного процесу чи його блискавичний перебіг, а також недооцінці ступеню ураження ПЗ при виборі малоінвазивних нерадикальних методів операційного втручання.

У процесі даного дослідження розроблений і апробований клінічно алгоритм диференційованого вибору лікувальної тактики у хворих на ГП на основі нейромережевого кластерного аналізу прогнозування, що дало можливість покращити клініко-лабораторні показники у групі дослідження після його застосування у лікувальній тактиці.

Користуючись даним алгоритмом, нам вдалось протягом 72 год досягти зниження рівнів РСТ у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), а рівнів трансаміназ в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) у групі хворих із з АКС III-IV ступеня і потребою у ранній декомпресії черевної порожнини, що була виконана протягом 12 годин. Застосування вищезгаданого лікувального алгоритму у загальній дослідній групі дало змогу знизити при важкому ГП рівні амілази крові у 5 разів ( $p < 0,01$ ), діастази сечі у 1,8 рази ( $p < 0,01$ ), креатиніну у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), а при критичному ГП рівні трансаміназ були знижені у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), амілази крові і діастази сечі у 1,7 і 5 разів відповідно ( $p < 0,05$ ), креатиніну у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ).

Також завдяки ефективності даного алгоритму вдалось зменшити кількість ускладнень ГП у хворих з різним ступенем тяжкості ГП, у порівнянні із ретроспективними даними. Так при ГП середньої тяжкості відсоток ускладнень знизився більше як удвічі: із 28,48 % до 12,33 %, при важкому ГП: із 37,51 % до 23,12 %, а при критичному із 45,80 % до 34,04 %. Загалом, застосування даного алгоритму при гострому некротичному панкреатиті, у порівнянні із ретроспективними даними, допомагає знизити кількість післяопераційних ускладнень в 1,5 рази ( $p < 0,01$ ), загальну летальність на 10,60 %, ( $p < 0,05$ ), тривалість лікування хворого в стаціонарі у 1,9 рази ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження доповняють та уточняють дані наукових джерел про особливості діагностики, лікування та прогнозування перебігу гострого панкреатиту. Отримані дані дадуть повну оцінку особливостям перебігу гострого панкреатиту залежно від ступеня тяжкості і визначать діагностичну цінність і кореляційну залежність між різними клінічними, лабораторними та інструментальними методами діагностики, створять наукову складову у диференційованому виборі лікувальної тактики.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі теоретично узагальнено і по-новому вирішено наукове завдання - покращити результати лікування хворих на гострий панкреатит шляхом застосування математичних кластерних систем та створення нейромережевої моделі прогнозування тяжкості клінічного перебігу та ускладнень, запровадження алгоритму диференційованого вибору лікувальної тактики.

1. Встановлені особливості діагностики гострого панкреатиту, а саме: ГП легкої та середньої тяжкості діагноз було підтверджено відповідно у 68(37,15%) і 54(31,14%) хворих на основі лише клініко-лабораторних даних; за результатами УЗД внутрішніх органів ще у 22( 12,02%) і 35(20,76%) пацієнтів відповідно. Натомість, у разі ГП важкого ступеня тяжкості і критичного діагностична цінність традиційних клініко-лабораторних обстежень низька (відповідно: у 12(17,64 %) і 14(20,58%) хворих). Виявлення підвищеного рівня прокальцитоніну (PCT) у крові 24(35,29 %) пацієнтів обґрунтувало тяжкість ГП, що співпало із даними під час операційних втручань ( $p < 0,05$  для всіх показників. Серед інструментальних досліджень найвищу діагностичну цінність мали КТ - 94,3% і УЗД ОЧП – 91,4% при середньому ступені тяжкості ГП; напротивагу - при важкому і критичному ГП інформативність КТ - була досить низькою.

2. Встановлена кореляційна залежність між рівнями амілази крові і діастази сечі у I ( $r=0,77$ ) та II ( $r=0,74$ ) групах, а також між значеннями амілази і АЛТ крові:  $r=0,72$  ( I група) і  $r=0,67$  (II групі);що слід враховувати при виборі діагностичної і лікувальної тактики в разі інфікованого і асептичного панкреатиту .

3. Оцінка морфологічної картини у підшлунковій залозі оперованих пацієнтів на різних стадіях захворювання та їх зв'язок з розвитком поліорганної недостатності, встановили, що панкреатит переважно виникає на тлі уже існуючих запальних змін в ПЗ.



У випадку розвитку гострого запального процесу в ПЗ з наступними деструкцією, некрозом, у внутрішніх органах водночас розвиваються типові морфологічні зміни реактивного характеру, які характеризуються вираженими розладами кровобігу, набряком, дистрофічними та некробіотичними змінами, що можна розцінювати як морфологічні маркери еквіваленти ПОН.

Вище наведені ознаки є свідченням прогресування системної недостатності органів, внаслідок чого виникає стійка детермінанта, інколи системна недостатність незворотного характеру. За результатами патологоанатомічних досліджень померлих з приводу гострого панкреатиту (n=12) встановлено, що ускладнений панкреатит діагностовано у 91,66% випадків, серед яких: у 50,00% виявлено гнійно-некротичний, у 25,00% - геморагічний та у 16,66% – жировий панкреатит.

4. В умовах коморбідності перебіг гострого панкреатиту у хворих був важчим за ступенем тяжкості і кількістю ускладнень. Так, при супутньому цукровому діабеті та ожирінні ускладнений перебіг гострого панкреатиту спостерігався у 23 (82,14 %) і 14 (32,5%) пацієнтів відповідно, ці хворі мали важкий або критичний ГП. Кількість ускладнень ГП за наявності цукрового діабету становила 35,41 % (n=17) від загальної кількості ускладнень, при супутньому ожирінні – 29,16 % (n=14) ( $p < 0,05$  для всіх показників). Наявність супутнього ожиріння асоціювалась із зростанням внутрішньочеревного тиску протягом 72 годин у групі хворих з легкою і середньою тяжкістю гострим панкреатитом на 21 % ( $p < 0,05$ ) та на 43 % ( $p < 0,05$ ) у групі із тяжким і критичним гострим панкреатитом. Абдомінальний компартмент синдром загалом спостерігався у 109 хворих, із них 32,11 % мали надмірну масу тіла. При абдомінальному компартмент синдромі III-IV ступеня у хворих відбувається зниження АПТ в 1,39 раза ( $p < 0,01$ ), зростання рівня С-реактивного білка у 2,4 раза ( $p < 0,01$ ), прокальцитоніну в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ), а кількість балів за шкалою SOFA у 1,35 раза ( $p < 0,01$ ).

При супутньому цукровому діабеті потреба у повторних операційних втручаннях виникала у 32 % пацієнтів.

5. Встановлені інформативні прогностичні критерії гострого панкреатиту для проведення кластерної математичної системи прогнозування за допомогою нейромережевого програмного аналізу та сформоване «дерево рішень», згідно з яким сприятливий прогноз перебігу гострого панкреатиту асоціювався з рівнем амілази крові  $< 185$  ОД/л і рівнем аланінамінотрансферази не більше 34 ОД/л і відповідав потраплянню хворих до I групи, де були пацієнти із легким і середньої тяжкості гострим панкреатитом.

6. За допомогою нейромережевого кластерного аналізу прогнозування визначені групи хворих з високим ризиком несприятливого перебігу захворювання та розвитком ускладнень, що дало змогу застосувати алгоритм диференційованого вибору лікувальної тактики. Завдяки чому протягом 72 годин досягнуто зниження рівнів прокальцитоніну в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), а рівнів трансаміназ в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) у групі хворих з абдомінальним компартмент синдромом III-IV ступеня і потребою у ранній декомпресії черевної порожнини, що була виконана протягом 12 годин. Застосування вище згаданого лікувального алгоритму дало змогу знизити при важкому гострому панкреатиті рівні амілази крові у 5 разів ( $p < 0,01$ ), діастази сечі у 1,8 раза ( $p < 0,01$ ), креатиніну в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а при критичному гострому панкреатиті рівні трансаміназ були знижені в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), амілази крові і діастази сечі в 1,7 і 5 разів відповідно ( $p < 0,05$ ), креатиніну в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ).

7. Застосування алгоритму диференційованого вибору лікувальної тактики забезпечило зменшення кількості ускладнень гострого панкреатиту у хворих з різним ступенем його тяжкості. Зокрема, при гострому панкреатиті середньої тяжкості відсоток ускладнень знизився більше, як удвічі – із 28,48 % до 12,33 %, при важкому гострому панкреатиті – із 37,51 % до 23,12 %, а при критичному – із 45,80% до 34,04 % випадків. Диференційована

лікувальна тактика при гострому некротичному панкреатиті забезпечила зниження кількості післяопераційних ускладнень в 1,5 рази ( $p < 0,01$ ), загальну летальність на 10,60 %, ( $p < 0,05$ ), тривалість перебування хворого в стаціонарі у 1,9 рази ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою прогнозування ускладнень гострого панкреатиту розроблено і рекомендовано до практичного використання клінічний моніторинг рівнів загальноклінічних методів обстеження та прокальцитоніну шляхом використання нейромережевого програмного аналізу

2. Для визначення ефективності антибактеріальної терапії розроблено і рекомендовано до практичного застосування клінічний моніторинг перебігу гострого панкреатиту, шляхом періодичного визначення рівнів прокальцитоніну.

3. За допомогою нейромережевого програмного аналізу розроблено критерії сприятливого прогнозу перебігу гострого панкреатиту, що асоціюється з рівнем амілази крові  $< 185$  ОД/л і рівнем аланінамінотрансферази не більше 34 ОД/л, а при їх перевищенні рекомендовано практично застосовувати розроблений диференційований алгоритм лікувальної тактики з метою попередження ускладнень гострого панкреатиту.

4. Результати дослідження доповнюють та уточнюють дані наукових джерел про особливості діагностики, лікування та прогнозування перебігу гострого панкреатиту. Отримані дані дають повну оцінку особливостям перебігу гострого панкреатиту залежно від ступеня тяжкості і визначають діагностичну цінність і кореляційну залежність між різними клінічними, лабораторними та інструментальними методами діагностики, створюють наукову складову у диференційованому виборі лікувальної тактики, що має практичне значення.

5. Отримані результати наукової роботи можуть впроваджуватись в навчальний та науковий процес на кафедрах хірургічного профілю вищих навчальних закладів і у системі післядипломної освіти фахівців. Результати дослідження можуть бути використані при виданні навчальних посібників з клінічної та оперативної хірургії, гастроентерології, панкреатології.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аблаев Є. Є. Результаты лечения больных по поводу некротического панкреатита. *Клінічна хірургія*. 2013. № 1. С. 18–21.
2. Андрющенко В. П., Андрющенко Д. В., Куновський В. В. Фармакотерапія больового синдрому у хворих на гострий панкреатит. *Медицина неотложных состояний*. 2014. № 3. С. 61–64.
3. Андрющенко В. П., Андрющенко Д. В. Принцип этапности в хирургическом лечении острого панкреатита с использованием миниинвазивных и традиционных операционных технологий. *Актуальные проблемы хирургической гепатологии* : материалы XX конгресса Ассоциации хирургов гепатологов стран СНГ ; отв. ред. В. А. Вишневыский. Донецк, 2013. 149 с.
4. Андрющенко Д. В., Когут Л. Н., Андрющенко В.П. Малоинвазивные интервенционные технологии в оценке тяжести клинического течения острого некротического панкреатита. *Український журнал хірургії*. 2013. № 3. С.140–144.
5. Андрющенко Д. В., Кушта Ю. Ф., Андрющенко В. П. Новий компонент медикаментозної терапії в 134 комплексному лікуванні гострого некротичного панкреатиту. *Хірургія України*. 2013. № 4 (48). С. 15–20.
6. Антибактеріальна профілактика в лікуванні гострого некротичного панкреатиту / Дронов О. І.та ін. *Медичні перспективи*. 2012. Т. 17, № 1. С. 112–114.
7. Банадига А. И. Клинические особенности течения различных форм панкреатита. *Актуальные проблемы медицины* : материалы XXI науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, 17–18 апреля 2014 г. Урганч, 2014. С. 92–93.
8. Банадига А. І. Диференційований вибір лікувальної тактики у хворих на гострий панкреатит. *Здобутки клінічної та експериментальної*

*медицини* : зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С.93–94.

9. Банадига А. І. Діагностична цінність окремих лабораторних методів в оцінці функціонального стану підшлункової залози. *Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених* : тези доп. 81-ї наук.-практ. конф.наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнародною участю, 29–30 березня 2012р. Івано-Франківськ, 2012. С. 100.

10. Банадига А. І. Значення імунологічних методів дослідження в діагностиці патології підшлункової залози. *Матеріали XV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 31 березня – 2 квітня 2011 р. Тернопіль, 2011. С. 108.

11. Банадига А. І. Клініко-лабораторні критерії ранньої діагностики гострого некротичного панкреатиту. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф., 14 червня 2017. Тернопіль, 2017. С. 136–137.

12. Банадига А. І. Клініко-лабораторні, прогностичні критерії моніторингу перебігу гострого панкреатиту. *Шпитальна хірургія*. 2018. № 1. С. 23–28.

13. Банадига А. І. Комплексний підхід до ведення хворих із гострим деструктивним панкреатитом на тлі морбідного ожиріння. *Коморбідні стани в практиці лікаря інтерніста* : матеріали наук.-практ. конф., 5 березня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 9–11.

14. Банадига А. І. Критерії прогнозування перебігу гострого панкреатиту. *Матеріали XXII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 23–25 квітня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 50.

15. Банадига А. І. Нейромережевий підхід до оцінки прогнозу перебігу гострого панкреатиту у хірургічній клініці. *Матеріали XVII конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств*, 20–23 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 179.

16. Банадига А. І. Особливості клінічної діагностики гострого некротичного панкреатиту. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини* : зб. тез доп. IV Міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 21–22 квітня 2016 р. Суми : СумДУ, 2016. Т. 2. С. 254–256.

17. Банадига А. І., Пижевський О. А. Аспекти діагностики і лікування гострого панкреатиту у хворих хірургічного стаціонару. *Матеріали XXI Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 24–26 квітня 2017 р. Тернопіль, 2017. С.67

18. Банадига А. І. Прогнозування ускладнень гострого панкреатиту і раціональний вибір лікувальної тактики. *Матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 15–17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 134.

19. Банадига А. І., Тиш Ю. М. Клінічний випадок лікування гострого деструктивного панкреатиту. *Матеріали XIX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, присвяченого пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Л. Я. Ковальчука, 27–29 квітня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 77.

20. Банадига А. І. Хірургічні аспекти лікування панкреатиту. *Матеріали XVIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 21 квітня 2014 р. Тернопіль, 2014. С. 50.

21. Банадига А. І., Ярославський Р. В., Балич Р. Рання діагностика і покращення ефективності хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту. *Матеріали XX Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 25–27 квітня 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 68.

22. Банадыга А. И. Влияние полиморбидности на течение острого панкреатита и хирургическую тактику ведения больного. *Вопросы современной медицинской науки* : материалы 69-й науч. конф. студентов медиков с международным участием, 3–4 апреля 2014 г. Самарканд, 2014. С. 14–15.

23. Банадыга А. И. Динамика лабораторних показателів у больних на фоні острого панкреатита різничної степєни тяжєсти. *Актуальнє проблемє свременной медицинської науки* : матеріали 70-ї науч. конф. студентів медиків с міжнародним участием, 27 мая 2016 г. Самарканд, 2016. С. 10.

24. Бідюк Д. М., Лисюк Ю. С., Андрющєнко В. П. Гострий панкреатит: сучасні аспекти хірургічної тактики. *Галицький лікарський вісник*. 2013. Т. 19. № 3. С. 9–10.

25. Возможности комплексного лечения острого панкреатита / Я. Г. Колкин и др. *Хірургія України*. 2013. № 4 (48). С. 321–324.

26. Вплив активності мононуклеарних фагоцитів периферичної крові на перебіг гострого некротичного панкреатиту / О. О. Дирда, Л. М. Сківка, О. Г. Федорчук., Я. М. Сусак. *Імунологія та алергологія*. 2014. Дод. № 1. С. 136.

27. Гафоров Д. А. Выбор компонентов инфузионной терапии на этапах лечения хирургических больных с деструктивным панкреатитом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20. Москва, 2011. 137 с.

28. Георгіянц М. А., Корсунов В. А. Нові можливості корекції легеневої гєпертензії та газообміну при септичних станах у дітей за допомогою інфузії 4,2 % розчину аргініну гідрохлориду. *Питання експериментальної та клінічної медицини*. 2010. Вип. 14, т. 2. С. 10–14.

29. Гострий біліарний панкреатит: обгрунтування диференційованих тактичних підходів / В. П. Андрющєнко та ін. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Медицина*. 2011. Вип. 2. С. 14–17.

30. Дацюк О. І. Клініко-морфологічні аспекти при експериментальному гострому панкреатиті в умовах внутрішньоартеріальної інфузійної терапії з використанням ГЕК 130/0,4. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2011. № 2. С. 49–51.

31. Дацюк О. І., Шапринський В. О, Шлапак І. П. Особливості інфузійної терапії у хворих за тяжкого гострого деструктивного панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2013. № 9. С. 22–25.



32. Детермінантно-основана класифікація тяжкості гострого панкреатиту: Міжнародний мультидисциплінарний консиліум (українська версія) / S. M. Chooklin et all. *Шпитальна хірургія*. 2015. № 1. С. 10–18

33. Дєєв В. А., Хом'як І. В., Прилуцький О. С. С-реактивний білок і прокальцитонін у хворих на гострий некротичний панкреатит. *Лабораторна діагностика*. 2007. № 3. С. 11–17.

34. Дзюбановський І. Я., Банадига А. І. Діагностична і прогностична цінність прокальцитоніну і окремих загальноклінічних обстежень у ранній діагностиці інфікованого гострого некротичного панкреатиту. *Шпитальна хірургія*. 2015. № 4. С. 51–56.

35. Дзюбановський І. Я., Банадига А. І. Клінічний моніторинг перебігу і попередження ускладнень гострого панкреатиту. *Шпитальна хірургія*. 2020. № 2. С. 15–20.

36. Дзюбановський І. Я., Банадига А. І. Прогнозування перебігу гострого панкреатиту і попередження ускладнень. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф., 13 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 44.

37. Дзюбановський І. Я., Банадига А. І. Ранні методи діагностики і прогнозування гострого панкреатиту. *Матеріали XXIV з'їзду хірургів України*, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова, 26–28 вересня 2018 року. Київ, 2018. С. 180–181.

38. Дронов, А. И., Лубенец, Т. В., Бурмич, К. С. Сравнение шкал BISAP, APACHE-II, RANSON'S в прогнозировании тяжести заболевания и летальности при остром панкреатите. *Український журнал хірургії*. 2011. № 5 (14). С. 39–41.

39. Дронов О. І., Ковальська І. О. Гострий панкреатит: визначення, принципи діагностики та лікування. *Здоров'я України*. 2010. Тематичний номер. С. 28–29.

40. Эндоскопическая папиллотомия при остром билиарном некротическом панкреатите / Г. В. Родоман и др. *Хирургия*. 2013. № 10. С. 12–17.

41. Этапное хирургическое лечение больных некротическим панкреатитом в фазе гнойных осложнений / В. В. Бойко та ін. *Український журнал хірургії*. 2011. № 2 (11). С. 98–102.

42. Изменение регионарной гемодинамики в процес консервативного лечения у больных острым панкреатитом по данным дуплексной сонографии / О. В. Молчанова и др. *Регионар. кровообращ. и микроциркуляция*. 2003. Т. 2, № 1. С. 63–67.

43. Интенсивная терапия тяжелого острого панкреатита в условиях Киевского городского центра заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы имени В. С. Земскова / А. И. Дронов и др. *Хирургия. Восточная Европа*. 2013. № 1 (05). С. 119–125.

44. Калиев А. А. Клинико-морфологические сопоставления изменений поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите. *Казанский медицинский журнал*. 2013. Вып. 4, т. 94. С. 464–467.

45. Капшитарь А. В. Лапароскопия в оптимизации хирургической тактики у больных панкреонекрозом. *Український журнал хірургії*. 2011. № 3 (12). С. 249–251.

46. Качество жизни больных после перенесенного острого панкреатита / М. С. Громов, Д. А. Александров, В. С. Тарасенко, В. В. Масляков. *Анналы хирургии*. 2010. № 2. С. 28–34.

47. Класифікація гострого панкреатиту: перегляд інтернаціональним консенсусом у 2012 р. класифікації прийнятої в Атланті / А. І. Криворучко та ін. *Клінічна хірургія*. 2014. № 9. С. 19–24.

48. Кобилецкий М. М. Мініінвазивні втручання в лікуванні деструктивного панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2011. № 5 (818). С. 23.

49. Козаченко А. В. Острый панкреатит. *Вестник клуба панкреатологов*. 2012. № 15. С. 11–15.

50. Кондратенко П. Г., Джансиз І. М. Причины розвитку гнійних ускладнень у хворих з гострим небіліарним асептичним панкреанекрозом. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія „Медицина”*. 2011. Вип. 2 (41). С. 105–109.

51. Кондратенко П. Г., Ширшов И. В. Комплексное лечение острого небилиарного инфицированного некротического панкреатита. *Сучасні медичні технології*. 2011. № 3–4. С. 165–169.

52. Копчак В. М. Сучасна тактика хірургічного лікування тяжких форм гострого панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2011. № 5 (818). С. 25–26.

53. Копчак В. М., Хомяк І. В. Диференційоване етапне хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту. *Вестник клуба панкреатологов*. 2011. № 3. С. 42–45.

54. Крилова О. О. Методи візуалізації підшлункової залозита стан панкреатобіліарних проток у хворих на хронічний панкреатит. *Сучасна гастроентерологія*. 2011. № 4. С. 45–53.

55. Лапароскопічна холедохолітотомія в лікуванні хворих на гострий панкреатит із жовчною гіпертензією / Я. М. Сусак та ін. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018. № 4. С. 101–106.

56. Лечение больных некротическим панкреатитом / В. В. Бойко и др. *Харківська хірургічна школа*. 2014. № 2 (65). С. 6–11.

57. Лечение деструктивного панкреатита с использованием малоинвазивных технологий / И. А. Криворучко и др. *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2013. Т. 13 (41). С. 112–114.

58. Литвин А. А., Реброва О. Ю. Системы поддержки принятия решений на основе искусственных нейронных сетей в диагностике и лечении острого панкреатита: обзор литературы. *Вестн. клуба панкреатологов*. 2015. № 1 (26). С. 4–8.

59. Литвин А. А. Хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза. *Новости хирургии*. 2011. Т. 9, № 6. С. 36–44.

60. Литвиненко О. М., Гомоляко І. В., Калюжка А. С. Альтернативний метод прогнозування гострого панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2013. № 4. С. 28–31.

61. Лобанова О. М. Ультразвукова некректомія в хірургічному лікуванні хворих на інфікований некротичний панкреатит : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.03. Київ, 2010. 18 с.

62. Марценюк В. П., Банадига А. І. Граматика мови графічної візуалізації медичних даних в пакеті GGPLOT2. *Медична інформатика та інженерія*. 2017. № 2. С. 9–19.

63. Макарчук В. А., Ушакова Г. О, Крилова О. О. Системи глутатіону крові щурів та морфологічні зміни підшлункової залози в умовах експериментального гострого та хронічного панкреатиту. *Укр. біохім. журн.* 2013. Т. 85, № 1. С. 71–78

64. Максим'юк В.В. Сучасні підходи до діагностики, прогнозування перебігу та лікування гострого некротичного панкреатиту. *Медицина неотложных состояний*. 2014. № 7 (62). С. 84–87.

65. Малоінвазивна хірургія асептичного та інфікованого гострого некротичного панкреатиту / О. Є. Каніковський та ін. *Науковий вісник ужгородського університету, серія «Медицина»*. 2011. № 2 (41). С. 85–88.

66. Мальцева Л. О., Кутовий О. Б., Кобеляцький Ю. Ю. Острые панкреатиты. Дніпропетровськ : Лізунов Прес, 2014. 192 с.

67. Медведев О. И. Оценка факторов риска, тяжести и прогноза персистентной органной дисфункции у больных острым деструктивным панкреатитом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20. Красноярск, 2012. 108 с.

68. Межирова Н. М., Данилова В. В., Овчаренко С. С. Патологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа. *Медицина невідкладних станів*. 2011. № 1–2. С. 34–40.

69. Методы профилактики полиорганной недостаточности при проведении интенсивной терапии у пациентов с острым пан-креатитом / А. Н. Панин и др. *Хирургия Восточная Европа*. 2014. № 1 (9). С. 94–106.

70. Миронов П. И., Лутфарахманов И. И. Искусственные нейронные сети – новый подход в оценке тяжести и прогноза острого деструктивного панкреатита. *Вестник интенсивной терапии*. 2009. № 1. С. 11–17.

71. Мішалов В. Г., Маркулан Л. Ю., Матвеев Р. М. Результати лікування пацієнтів з гострим панкреатитом. *Хірургія України*. 2015. № 1. С. 84–89.

72. Назыров Ф. Г. Острый панкреатит *Вестник экстренной медицины*. 2010. № 4. С. 8–14.

73. Наказ МОЗ України від 02.04.2010 № 297. Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності Хірургія (2010). URL: <http://www.moz.gov.ua>.

74. Нові біомаркери тяжкого сепсису та септичного шоку (аналітичний огляд) / Л. О. Мальцева та ін. *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. 2014. № 1. С. 84–90.

75. Новости Европейской панкреатологии (по материалам 50-й встрече Европейского Клуба Панкреатологов) / Н. Б. Губергриц и др. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 4 (41). С. 4–15.

76. Оптимизация лечения пациентов с острым панкреатитом в условиях многопрофильного хирургического стационара / Я. С. Березницкий та ін. *Медичні перспективи*. 2012. Т. 17, № 1. С. 58–60.

77. Осадец, В. С. Изменение показателей клеточного иммунитета у больных острым билиарным панкреатитом / *Украинский журнал хирургии*. 2013. № 1 (20). С. 98–100.

78. Особенности патогенетического подхода к лечению острого некротического панкреатита / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, В. Ю. Уваров, А. И. Горлач. *Український журнал хірургії*. 2013. № 3. С. 145–149.

79. Особливості проведення нутритивної підтримки у пацієнтів із тяжким гострим некротичним панкреатитом / О. І. Дронов, І. А. Кучинська, Д. Б. Арешніков, К. О. Задорожна. *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 1 (64). С. 121–126.

80. Островский В. К., Родионов П. Н., Макаров С. В. Оценка тяжести течения и определение прогноза у больных острым панкреатитом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011. № 8. С. 58–60.

81. Переяслов А. А., Чуклін С. М. Дисбаланс цитокінів як причина розвитку і прогресування гострого панкреатиту. *Вісник морської медицини*. 2011. № 21 (2). С. 262–264.

82. Підгірний Я. М., Підгірний Б.Я. Пріоритетні напрямки лікування хворих на гострий панкреатит. *Медицина неотложных состояний*. 2018. № 3 (90). С. 44–49.

83. Підгірний Я. М., Підгірний Б. Я Стратегія інтенсивної терапії інтраабдомінальної інфекції. *Шпитальна хірургія*. 2013. № 2. С. 60–62.

84. .Применение регионарной аналгезии в лечении острого панкреатита у больных пожилого и старческого возраста / В. И. Мидленко и др. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2012. № 1 (21). С. 61–68.

85. Причини післяопераційної летальності при гострому некротичному 143 панкреатиті / В. О. Сипливий та ін. *Харківська хірургічна школа*. 2014. № 2 (65). С. 12–15.

86. Прогнозування етапних хірургічних втручань при інфекційно-септичних ускладненнях деструктивного панкреатиту/ О. Ю. Черкун та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017. Т. 17, вип. 3. С. 315–318.

87. Профілактика гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту у хворих похилого та старечого віку / І. М. Шевчук та ін. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2011. № 2 (41). С. 294–298.

88. Русин В. І., Болдіжар О. О., Мартяшов А. В. Малоінвазивні лапароскопічні та ультрасонографічні способи лікування ускладнень гострого деструктивного панкреатиту. *Науковий вісник Ужгородського університету. Ссерія «Медицина»*. 2010. № 39. С. 144–149

89. Русин В. І., Філіп С. С., Чобей С. М. Вибір методів лікування гострого панкреатиту. *Медичні перспективи*. 2012. Т. 17, № 1. С. 49–52.
90. Русин В. І., Філіп С. С., Чобей С. М. Можливості міні-інвазивних технологій при лікуванні гострого панкреатиту. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 3. С. 9–11.
91. Русин В. І., Філіп С. С., Чобей С. М. Сучасні принципи лікування легкого гострого панкреатиту. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2012. Вип. 1. С. 201–205.
92. Сафонов Н. Н., Руднов В. А., Прудков М. И. Сравнительный анализ эффективности комплексного лечения панкреонекроза в зависимости от характера интенсивной терапии и хирургической тактики. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 1. С. 165.
93. Семенюк Ю. С., Потійко О. В. Мініінвазивні втручання в лікуванні обмежених рідинно-гнійних ускладнень гострого панкреатиту. *Науковий вісник Ужгородського університету, Серія «Медицина»*. 2011. Вип. 2 (41). С. 221–228.
94. Современные возможности прогнозирования и диагностики некротической формы острого панкреатита (Обзор) / В. В. Ганжий, И. П. Колесник, Н. А. Ярешко, И. С. Матюшкина. *Український журнал хірургії*. 2011. № 5 (14). С. 220–227.
95. Современные принципы лечения острого панкреатита / В. В. Хацко и др. *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2013. Т. 13, вип. 1 (41). С. 180–182.
96. Стандарти діагностики і лікування гострого панкреатиту : метод. рекомендації / ред. Є. П. Коновалова. [3-є вид.]. К., 2005. 27 с.
97. Стандарти та клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим із невідкладними хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини. [Чинний від 2010-04-02]. К. : МОЗ України, 2010. 523 с.

98. Степанов Ю. М. Хвороби органів травлення та гастроентерологічна допомога населенню України: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення. *Здоров'я України*. 2014. № 3. С. 10–11.

99. Тычко П. Е. Современные подходы к оперативному лечению острого панкреатита. *Хирургия*. 2011. Т. 4. № 1. С. 13–18.

100. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту (методичні рекомендації) / під ред. П. Д. Фоміна. Київ, 2012. 80 с.

101. Хирургическая анатомия поджелудочной железы : [монография] / В. М. Копчак и др. Киев : Аскания, 2011. 139 с.

102. Хирургическая тактика при остром некротическом панкреатите / П. Г. Кондратенко и др. *Український Журнал Хірургії*. 2013. № 3 (22). С. 150–155.

103. Хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту: критерії, що визначають результати лікування / В. О. Сипливий та ін. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2014. Т. 18, № 1. С. 136–139.

104. Хірургічне лікування хворих на важкі форми гострого панкреатиту: аналіз результатів та фактори прогнозу / В.О. Сипливий та ін. *Український журнал хірургії*. 2011. № 2 (11). С. 89–93.

105. Хірургічна тактика при гострому панкреатиті, що ускладнений асцит перитонітом / В. В. Кас'ян , О. Ю. Черкун, Д. А. Ситнік , В. Д. Шейко. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 4 (115). С. 522–527.

106. Чуклін С. М., Бігальський І. Ю, Гранат О. Б. Комплексна антиоксидативна терапія у лікуванні хворих на гострий панкреатит. *Шпитальна хірургія*. 2011. № 4. С. 9–14.

107. Чуклін С. М., Бігальський І. Ю, Гранат О. Б. Пролонгована внутрішньоартеріальна терапія у лікуванні хворих на гострий некротичний панкреатит. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 4. С. 23–28



108. Шейко В. Д., Оганезян А. Г. Оптимізація хірургічної тактики при обмежених скупченнях рідини у хворих за тяжкого гострого панкреатиту. *Клін хірургія*. 2013. № 12. С. 22–24.
109. Шидловский В. А., Черномицз А. В. Клинико-патогенетическое обоснование применения водорастворимых форм кверцетина в комплексном лечении больных отечной формой острого панкреатита. *Инновации в науке*. 2012. № 14–2. С. 157–167.
110. Abdominal compartment syndrome is an early, lethal complication of acute pancreatitis / B. Boone et al. *Am. Surg.* 2013. Vol. 79, № 6. P. 601–607.
111. Abdominal CT predictors of fibrosis in patients with chronic pancreatitis undergoing surgery / A. Sinha et al. *Eur. Radiol.* 2015. Vol. 25, № 5. P. 1339–1346.
112. 112. Acharya C., Navina S., Singh V. P. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14, № 5. P. 403–408.
113. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity of acute pancreatitis / T. L. Bollen et al. *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. P. 612–619.
114. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome / H. C. van Santvoort et al. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141, № 4. P. 1254–1263.
115. Activation of nuclear factor- $\kappa$ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice / H. Huang et al. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144, № 1. P. 202–210.
116. Acute lung injury in patients with severe acute pancreatitis / H. Lei et al. *J Gastroenterol.* 2013. Vol. 24, № 6. P. 502–507.
117. Acute pancreatitis – costs for healthcare and loss of production / B. Andersson et al. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 48. № 12. P. 1459–1465.
118. Acute Pancreatitis: What's the Score? / D.C. Kuo et al. *J. Emerg Med.* 2015. Vol. 48, № 6. P. 762–770.

119. Aggarwal A., Manrai M., Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 48. P. 18092–18103.
120. Akinosoglou K., Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: a glimpse into the future. *Thromb Res.* 2014. Vol. 133, № 2. P. 131–138.
121. Akinosoglou K., Gogos C. Immune-modulating therapy in acute pancreatitis: Fact or fiction. *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 41. P. 15200–15215.
122. Al-Mufti R. A., Williamson R. C. Experimental models of pancreatitis. *Ann Acad Med Singapore.* 1999. Vol. 28, № 1. P. 133–140.
123. Amano H., Takada T., Isaji S. Therapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis. *J. Hepatobi. liary Pancreat. Sci.* 2010. Vol. 17, № 1. P. 53–59.
124. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt, S. S. Vege. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108, № 9. P. 1400–1416.
125. Anand N., Park J.H., Wu B.U. Modern management of acute pancreatitis *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2012. Vol. 41, № 1. P. 1–8.
126. Baddeley R. N. B., Skipworth J. R. A, Pereira S. P. Acute pancreatitis. *Medicine.* 2011. Vol. 39, № 2. P. 108–115.
127. Banadyga A. I., Banadyha N. V., Banadyga S.V. Early diagnosis and prevention of complications of acute pancreatitis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020. Vol. 10, № 2. P. 74–78.
128. Banadyga A. I. Paraclinical markers of acute pancreatitis for early diagnosis and effective treatment. *ICMS 2017 : Collection of scientific works of XVI International Students Medical Congress, 11–14 May, 2017. Sofia, 2017.* P. 231.
129. Besselink M. G. The step-up approach to infected necrotizing pancreatitis: delay, drain, debride. *Dig. Liver Dis.* 2011. Vol. 43, № 6. P. 421–422.
130. Burden of gastrointestinal diseases in the United States: 2012 Update / A. E. Peery et al. *Gastroenterology.* 2012. Vol. 143, № 5. P. 1179–1187.

131. Calcium and reactive oxygen species in acute pancreatitis: friend or foe? / D. M. Booth, R. Mukherjee, R. Sutton, D. N. Criddle. *Antioxid Redox Signal*. 2011. Vol. 15, № 10. P. 2683–2698.

132. Changes in adaptive and innate immunity in patients with acute pancreatitis and systemic inflammatory response syndrome / V. Mylona et al. *Pancreatology*. 2011. Vol. 11, № 5. P. 475–481.

133. Circulating cytokine levels in acute pancreatitis-model of SIRS/CARS can help in the clinical assessment of disease severity / I. Gunjaca, J. Zunic, M. Gunjaca, Z. Kovac. *Inflammation*. 2012. Vol. 35, № 2. P. 758–763.

134. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks et al. *Gut*. 2013. Vol. 62, № 1. P. 102–111.

135. Classification of acute pancreatitis / T. De Campos et al. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2013. Vol. 40, № 2. P. 164–168.

136. Clinical significance of presence and extent of extrapancreatic necrosis in acute pancreatitis / S. S. Rana et al. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2015. Vol. 30, № 4. P. 794–798.

137. Clinico-radiological comparison and short-term prognosis of single acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis including pancreatic volumetry / M. Avanesov et al. *PLoS One*. 2018. Vol. 13, № 10. P. e0206062.

138. Combination of hemofiltration and peritoneal dialysis in the treatment of severe acute pancreatitis / C. Yang et al. *Pancreas*. 2010. Vol. 39, № 1. P. 16–19.

139. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis / G. I. Papachristou et al. *Am. J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 105, № 2. P. 435–441.

140. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis / R. Mounzer et al. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142, № 7. P. 1476–1482.

141. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis / A. K. Khanna et al. *HPB Surg.* 2013. Vol. 2013. Article ID 367581. 10 p.

142. Compatibility of carbapenem antibiotics with nafamostat mesilate in arterial infusion therapy for severe acute pancreatitis : stabilities of carbapenem antibiotics / Y. Hamada et al. *Jpn. J. Antibiot.* 2012. Vol. 65, № 4. P. 235–249.

143. Continuous regional arterial infusion effective for children with acute necrotizing pancreatitis even under neutropenia / H. Fukushima et al. *Pediatr. Int.* 2013. Vol. 55, № 2. P. 11–13.

144. Continuous regional arterial infusion for acute pancreatitis: a propensity score analysis using a nationwide administrative database / T. Hamada et al. *Crit Care.* 2013. Vol. 17, № 5. P. 214.

145. Continuous regional arterial infusion with fluorouracil and octreotide attenuates severe acute pancreatitis in a canine model / M. T. Zhou et al. *PLoS One.* 2012. Vol. 7, № 5. P. 373–347.

146. Cruz-Santamaria D.M., Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2012. Vol. 3, № 3. P. 60–70.

147. De-Madaria E., Garg P. K. Fluid therapy in acute pancreatitis – Aggressive or adequate? Time for reappraisal. *Pancreatology.* 2014. Vol. 14, № 6. P. 433–435.

148. De-Madaria E., J. Martínez, M. Pérez-Mateo. The dynamic nature of fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 10, № 1. P. 95–96.

149. De Waele J. Acute pancreatitis. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2014. Vol. 20, № 2. P. 189–195.

150. Dynamic nature of organ failure in severe acute pancreatitis: the impact of persistent and deteriorating organ failure / R. B. Thandassery et al. *HPB (Oxford).* 2013. Vol. 15, № 7. P. 523–528.

151. Dzyubanovsky I. Ya., Banadyga A. I, Banadyha N. V. Diagnostic value of paraclinical markers in the early diagnosis of various forms of acute pancreatitis. *Journal of Public Health and Sports*. 2016. Vol. 4. P. 63–70.

152. Early diagnosis of infected acute necrotising pancreatitis / A. I. Banadyga et al. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018. № 4. С. 36–40.

153. Endoscopic treatment to infected necrosis / A. Hollemans et al *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. URL: <https://www.pancreapedia.org/reviews/endoscopic-treatment-of-infected-necrosis> (Last accessed: 12.11.2017).

154. Ferrada P. A., Anand R. J. Step-up Approach for Pancreatic Necrosis: A Case Report and Review of the Technique and Literature. *Panamerican Journal of Trauma, Critical Care & Emergency Surgery*. 2012. Vol. 1, № 3. P. 206–209.

155. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: japanese guidelines 2015 / M. Yokoe et al. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2015. Vol. 22, № 6. P. 405–432.

156. Gupta B. M and K. K., Mueen Ahmed. Pancreatitis Research in India: A Scientometric Assessment of Publications during 2007-16. *EC Gastroenterology and Digestive System*. 2018. Vol. 5, № 2. P. 37–47.

157. Hammer H. F. An update on pancreatic pathophysiology (do we have to rewrite pancreatic pathophysiology?). *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2014. Vol. 164, № 3–4. P. 57–62.

158. Harshit Kumar A., Singh Griwan, M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterol. Rep. (Oxf)*. 2018. Vol. 6, № 2. P. 127–131.

159. Imaging lexicon for acute pancreatitis: 2012 Atlanta Classification revisited / B. Sureka, K. Bansal, Y. Patidar, A. Arora. *Gastroenterol. Report*. 2016. Vol. 4, № 1. P. 16–23.

160. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 2: Complications of acute pancreatitis / A. Türkvatan et al. *Diagn. Interv. Imaging*. 2015. Vol. 96, № 2. P. 161–169.

161. Interventions for necrotizing pancreatitis summary of a multidisciplinary consensus conference and an international multidisciplinary panel of speakers and moderators / M. L. Freeman et al. *Pancreas*. 2012. Vol. 41, № 8. P. 1176–1194.

162. Intraabdominal pressure reduction after percutaneous catheter drainage is a protective factor for severe pancreatitis / T. Wang et al. *Pancreas*. 2016. Vol. 45, № 1. P. 127–133.

163. Kokosis G., Perez A., Pappas T. N. Surgical management of necrotizing pancreatitis: An overview. *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, № 43. P. 16106–16112.

164. Kozarek R. Endotherapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013. Vol. 9. P. 98–127.

165. Kumar N., Conwell D. L., Thompson C. C. Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis: comparison of clinical outcome and health care utilization. *Pancreas*. 2014. Vol. 43, № 8. P. 1334–1339.

166. Kylanpaa L., Rakonczay Jr. Z., O'Reilly D. A The Clinical Course of Acute Pancreatitis and the Inflammatory Mediators That Drive It. *International Journal of Inflammation*. 2012. Vol. 2012. Article ID 360685.

167. Leal C., Almeida N. Predicting Severity in Acute Pancreatitis: A Never-Ending Quest... *GE Port J. Gastroenterol*. 2019. Vol. 26, № 4. P. 232–234.

168. Lowe M. E., Sevilla W. A. Nutritional advice for prevention of acute pancreatitis: review of current opinion. *Nutrition and Dietary Supplements*. 2012. Vol. 2012, № 4. P. 71–81.

169. Management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a review / L. Hunt et al. *Journal of Trauma Management & Outcomes*. 2014. Vol. 8. P. 2.

170. Mechanisms and management of acute pancreatitis / A. Garber, C. Frakes, Z. Arora, P. Chahal. *Gastroenterology research and practice*. 2018. Vol. 2018. Article ID 6218798. 8 p.

171. Mentula P., Leppniemi A. Position paper: timely interventions in severe acute pancreatitis are crucial for survival. *World Journal of Emergency Surgery*. 2014. Vol. 9. P. 15–19.

172. Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Pancreatitis: A Systematic Review / S. M. Ahmed et al. 2018. Vol. 2018. Article ID 3250864. 14 p.

173. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis / F. Yi et al. *Intern. Med.* 2012. Vol. 51, № 6. P. 523–530.

174. Minimally invasive necrosectomy versus conventional surgery in the treatment of infected pancreatic necrosis: a systematic review and a meta-analysis of comparative studies / R. Cirocchi et al. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2013. Vol. 23, № 1. P. 8–20.

175. Modified Da-Cheng-Qi Decoction reduces intraabdominal hypertension in severe acute pancreatitis: a pilot study / Wan Mei-Hua et al. *Chinese Medical Journal*. 2012. Vol. 125, № 11. P. 1941–1943.

176. Morphological features of fluid collections on endoscopic ultrasound in acute necrotizing pancreatitis: do they change over time / S. S. Rana et al. *Ann. Gastroenterol.* 2014. Vol. 27, № 3. P. 258–61.

177. Mouli V. P., Sreenivas V, Garg P. K. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144, № 2. P. 333–340

178. Pancreatic pain / H. Nechutova et al. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2014. Vol. 164, № 3–4. P. 63–72.

179. Patterns of Pathomorphological Changes in Acute Necrotizing Pancreatitis / I. Kovalska et al. *International Journal of Inflammation*. 2012. Vol. 2012. Article ID 508915. 4 p.

180. Peritoneal lavage for severe acute pancreatitis : a meta-analysis and systematic review / Z. Li et al. *Pancreas*. 2016. Vol. 45, № 6. P. 806–813.
181. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review / C. J. Yang et al. *Dig. Liver Dis*. 2014. Vol. 46, № 5. P. 446–451.
182. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in critically ill patients / A. Hohn et al. *Langenbecks Arch Surg*. 2017. Vol. 402, № 1. P. 1–13.
183. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients / N. Layios et al. *Crit. Care Med*. 2012. Vol. 40, № 8. P. 2304–2309.
184. Risk factors for mortality in emphysematous pancreatitis / C. Y Chou et al. *J. Drug Assess*. 2019. Vol. 9, № 1. P. 1–7.
185. Risk factors predisposing alcoholism to pancreatitis and chronic liver disease / V. Arul Selvan et al. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 34, № 1. P. 82–83.
186. Sager R., Kutz A., Mueller B., Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med*. 2017. Vol. 15, № 1. P. 15.
187. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis / Rompianesi G. et al. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017. Vol. 2017, № 4. CD012010.
188. Serum C-reactive Protein, Procalcitonin, and Lactate Dehydrogenase for the Diagnosis of Pancreatic Necrosis / O. Komolafe, S. P. Pereira, B. R. Davidson, K. S. Gurusamy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017. Vol. 2017, № 4. CD012645.
189. Sharma V., Rana S. S., Bhasin D. K. Extra-pancreatic necrosis alone: Contours of an emerging entity. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2016. Vol. 31, № 8. P. 1414–1421.
190. Smith M., Kocher H. M., Hunt B. J. Aprotinin in severe acute pancreatitis. *Int. J. Clin. Pract*. 2010. Vol. 64, № 1. P. 84–92.



191. Surgical management of pancreatic necrosis: towards lesser and later  
M. T. Cheung et al. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2010. Vol. 17, № 3. P. 338–344.
192. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes et al. *Intensive Care. Med.* 2017. Vol. 43, № 3. P. 304.
193. The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review / T. Khoury et al. *Digestive Diseases and Sciences.* 2017. Vol. 62, № 10. P. 2658–2667.
194. Trang T., Chan J., Graham D. Y. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century. *World Journal of Gastroenterology.* 2014. Vol. 20, № 33. P. 11467–11485.
195. Transabdominal ultrasound examination, contrast-enhanced ultrasound examination and endoscopic ultrasound scanning in the determination of the etiology and the degree of severity in acute pancreatitis / A. Moller et al. *Ugeskr. Laeger.* 2013. Vol. 175, № 21. P. 1482–1484.
196. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial / S. Van Brunschot et al. *BMC Gastroenterology.* 2013. Vol. 13. P. 161.
197. Turner R. Acute Pancreatitis is a Chronic Disease. *Pancreatic Disorder and Therapy.* 2013. Vol. 3, № 2. URL: <https://www.longdom.org/open-access/acute-pancreatitis-is-a-chronic-disease-2165-7092.1000118.pdf>. (Last accessed: 01.12.2017).
198. Van Brunschot S., Bakker O. J., Besselink M. G. Treatment of necrotizing pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012. Vol. 10, № 11. P. 1190–1201.
199. Walled-off pancreatic necrosis / J.M. Ramia et al. *Neth J Med.* 2012. Vol. 70, № 4. P. 168–171.

200. Wang C. Y. History and present status of treatment of acute necrotizing pancreatitis: a breakthrough in the past two decades. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2020. Vol. 58, № 1. P. 9–12.

201. Wong L. L., Tsai H. H. Prevention of post-ERCP pancreatitis. *World Journal Gastrointestinal Pathophysiology*. 2014. Vol. 5, № 1. P. 1–10

202. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis / Ari Leppäniemi et al. *World Journal of Emergency Surgery*. 2019. Vol. 14, № 1. P. 14–27.

203. Wu B. U., Banks, P. A. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144, № 6. P. 1272–1281.

## ДОДАТОК А

## Список публікацій здобувача

1. Дзюбановський І. Я., Банадига А. І. Діагностична і прогностична цінність прокальцитоніну і окремих загальноклінічних обстежень у ранній діагностиці інфікованого гострого некротичного панкреатиту. *Шпитальна хірургія*. 2015. № 4. С. 51–56.
2. Dzyubanovsky I. Ya., Banadyga A. I., Banadyha N. V. Diagnostic value of paraclinical markers in the early diagnosis of various forms of acute pancreatitis. *Journal of Public Health and Sports*. 2016. № 4. P. 63–70.
3. Марценюк В. П., Банадига А. І. Граматика мови графічної візуалізації медичних даних в пакеті GGPLOT2. *Медична інформатика та інженерія*. 2017. № 2. С. 9–19.
4. Банадига А. І. Клініко-лабораторні, прогностичні критерії моніторингу перебігу гострого панкреатиту. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018. № 1. С. 23–28.
5. Early pancreatitis diagnosis of infected acute necrotising / A. I. Banadyga, I. Ya. Dzyubanovsky, O. I. Dzyubanovsky, O. Paslay, G. Lambert. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018. № 4. С. 36–40.
6. Дзюбановський І. Я., Банадига А. І. Клінічний моніторинг перебігу і попередження ускладнень гострого панкреатиту. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2020. № 2. С. 15–20.
7. Banadyga A. I., Banadyha N. V., Banadyga S. V. Early diagnosis and prevention of complications of acute pancreatitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10 (2). P. 74–78.
8. Банадига А. І. Значення імунологічних методів дослідження в діагностиці патології підшлункової залози. *Матеріали XV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 31 березня – 2 квітня 2011 р. Тернопіль, 2011. С. 108.

9. Банадига А. І. Діагностична цінність окремих лабораторних методів в оцінці функціонального стану підшлункової залози. *Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених* : тези доп. 81-ї наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених з міжнародною участю, 29–30 березня 2012 р. Івано-Франківськ, 2012. С.100.

10. Банадига А. І. Хірургічні аспекти лікування панкреатиту. *Матеріали XVIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 21 квітня 2014 р. Тернопіль, 2014. С. 50.

11. Банадига А. И. Клинические особенности течения различных форм панкреатита. *Актуальные проблемы медицины* : материалы XXI науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, 17–18 апреля 2014 г. Урганч, 2014. С. 92–93.

12. Банадыга А. И. Влияние полиморбидности на течение острого панкреатита и хирургическую тактику ведения больного. *Вопросы современной медицинской науки* : материалы 69-й науч. конф. студентов медиков с международным участием, 3–4 апреля 2014 г. Самарканд, 2014. С. 14–15.

13. Банадига А. І. Комплексний підхід до ведення хворих із гострим деструктивним панкреатитом на тлі морбідного ожиріння. *Коморбідні стани в практиці лікаря інтерніста* : матеріали наук.-практ. конф., 5 березня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 9–11.

14. Банадига А. І, Тиш Ю. М. Клінічний випадок лікування гострого деструктивного панкреатиту. *Матеріали XIX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, присвяченого пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Л. Я. Ковальчука, 27–29 квітня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 77.

15. Банадига А. І. Особливості клінічної діагностики гострого некротичного панкреатиту. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини* : зб. тез доп. IV Міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 21–22 квітня 2016 р. Суми : СумДУ, 2016. Т. 2. С. 254–256.

16. Банадыга А. И. Динамика лабораторних показателів у больних на фоні острого панкреатита різничної степєни тяжєсти. *Актуальніє проблемє свременної медицинської науки* : матеріали 70-ї науч. конф. студентів медиків с міжнародним учасієм, 27 мая 2016 г. Самарканд, 2016. С.10.

17. Банадыга А. І., Ярославіцький Р. В., Балич Р. Рання діагностика і покращєння ефектivenessі хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту. *Матеріали ХХ Міжнародного конгрєсу студентів та молодих вчених*, 25-27 квітня 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 68.

18. Банадыга А. І. Клініко-лабораторні критерії ранньої діагностики гострого некротичного панкреатиту. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф., 14 червня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 136–137.

19. Banadyga A. I. Paraclinical markers of acute pancreatitis for early diagnosis and effective treatment. *ICMS 2017* : collection of scientific works of XVI International Students Medical Congress, 11–14 May, 2017. Sofia, 2017. P. 231.

20. Банадыга А. І. Диференційований вибір лікувальної тактики у хворих на гострий панкреатит. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 93–94.

21. Банадыга А. І. Критерії прогнозування перебігу гострого панкреатиту. *Матеріали ХХІІ Міжнародного конгрєсу студентів та молодих вчених*, 23–25 квітня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 50.

22. Банадыга А. І. Нейромережевий підхід до оцінки прогнозу перебігу гострого панкреатиту у хірургічній клініці. *Матеріали ХVІІ конгрєсу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств*, 20–23 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 179.

23. Дзюбановський І. Я, Банадыга А. І. Ранні методи діагностики і прогнозування гострого панкреатиту. *Матеріали ХХІV з'їзду хірургів України*,

присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова, 26–28 вересня 2018 року. Київ, 2018. С. 180–181.

24. Банадига А. І. Прогнозування ускладнень гострого панкреатиту і раціональний вибір лікувальної тактики. *Матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 134.

25. Дзюбановський І. Я, Банадига А. І. Прогнозування перебігу гострого панкреатиту і попередження ускладнень. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф., 13 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 44.

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації:

- науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 21 травня 2015 р.) (*публікація*);
- науково-практична конференція «Коморбідні стани в практиці лікаря-інтерніста» (м. Тернопіль, 5 березня 2015 р.) (*публікація*);
- науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 21 травня 2015 р.) (*публікація і стендова доповідь*);
- наукова конференція студентів-медиків з міжнародною участю «Вопросы современной медицинской науки» (м. Самарканд, 3–4 квітня 2015 р.) (*публікація*);
- XIX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 27–29 квітня 2015 р.) (*публікація*);
- IV Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 21-22 квітня 2016 р.) (*публікація*);
- 70-та наукова конференція студентів медиків із міжнародною участю: «Актуальные проблемы современной медицинской науки» (м. Самарканд, 27 травня 2016 р.) (*публікація*);
- XX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2016 р.) (*публікація і доповідь*);
- XXI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 14-17 квітня 2017 р.) (*публікація*);
- міжнародний конгрес студентів і молодих вчених «ICMS 2017» (м. Софія, 11–14 травня 2017 р.) (*публікація*);
- науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 10 червня 2017 р.) (*публікація*);

- XXII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 21-23 квітня 2018 р.) *(публікація)*;
- науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 17 червня 2018 р.) *(стендова доповідь, публікація)*;
- XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.) *(публікація)*;
- підсумкова LXII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.) *(стендова доповідь, публікація)*;
- Перший Галицький хірургічний форум «Інноваційні технології в хірургії» з нагоди 100-річчя з дня народження Ю.Т. Коморовського (м. Тернопіль, 24 січня 2020 р.) *(стендова доповідь, публікація)*.



## ДОДАТОК В.1

підприємство, організація  
Ідентифікаційний  
код ДРЗОУ

Типова  
форма № Р-1  
Мінстату України  
від 24.03.95 №79  
по УКУД



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор комунального  
некомерційного підприємства  
«Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги»  
Я.Ф. Чайківський  
21.01.2020

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Клінічний моніторинг рівнів загальнокрінічних методів обстеження та прокальцитоніну (РСТ) шляхом використання нейромережевого програмного аналізу з метою прогнозування ускладнень гострого панкреатиту.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** «Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46000.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Банадига Андрій Ігорович
- 4. Джерело інформації:** стаття «Клініко-лабораторні, прогностичні критерії моніторингу перебігу гострого панкреатиту /Банадига А.І./ Шпитальна хірургія.-2018.-№1.-С.23-28.»
- 5. Назва лікувального закладу:** КНП ТМКЛШД, м. Тернопіль, вул. Шпитальна, 2.
- 6. Термін впровадження:** 01.2018-12.2019.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 27.

## 8. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впроваджує
Зменшення числа ускладнень панкреатиту	у 3,5 рази	у 3,5 рази
Зменшення тривалості лікування хворих в стаціонарі	у 2 рази	у 2 рази

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендувати до загальноприйнятого алгоритму обстеження хірургічних хворих із підозрою на гострий панкреатит наступним чином: при початкових рівнях АЛТ > 34 ОД/л, амілази > 185 ОД/л на фоні високих рівнів РСТ (> 2,0 нг/мл) і III-IV ступенем абдомінального компартмент синдрому відносити хворих до групи з тяжким панкреатитом, переоцінювати повторно ці дані шляхом нейромережевого програмного аналізу і при його позитивному результаті на користь прогнозу тяжкого панкреатиту розглядати питання активної хірургічної тактики лікування.

## 10. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

Заст. директора КНП «ТМКЛШД»

21 січня 2020р.



Вус С.І.

## ДОДАТОК В.2

підприємство, організація  
Ідентифікаційний  
код ДРЗОУ

Типова  
форма № Р-1  
Мінстату України  
від 24.03.95 №79  
по УКУД

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор комунального підприємства  
«Тернопільська університетська лікарня»  
Тернопільської обласної ради  
В.Є. Бліхар  
23.01.2020

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Клінічний моніторинг перебігу гострого панкреатиту, прогнозування ускладнень і визначення ефективності антибактеріальної терапії шляхом періодичного визначення рівнів прокальцитоніну (PCT).

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** «Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46000.

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Дзюбановський Ігор Якович, Банадига Андрій Ігорович.

**4. Джерело інформації:** стаття «Діагностична і прогностична цінність прокальцитоніну і окремих загальноклінічних обстежень у ранній діагностиці інфікованого гострого некротичного панкреатиту /Дзюбановський І.Я., Банадига А.І. // Шпитальна хірургія.-2015.- №4.-С.51-56.

**5. Назва лікувального закладу:** КНП «ТУЛ» ТОВ, м. Тернопіль, вул. Клінічна,1.

**6. Термін впровадження:** 11.2016-12.2019.

**7. Загальна кількість спостережень:** 64.

**8. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впроваджує
Зменшення числа ускладнень панкреатиту	у 3,5 рази	у 3,5 рази
Зростання ефективності антибактеріальної терапії	у 2 рази	у 2 рази

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендувати до загальноприйнятого алгоритму обстеження хірургічних хворих із підозрою на гострий панкреатит наступним чином: при поступленні і до початку антибактеріальної терапії визначати вихідний рівень PCT з метою верифікації інфікованого панкреатичного некрозу(рівень PCT> 2.0 нг/мл), в динаміці повторювати на 3-у і 7-у добу з метою оцінки ефективності антибактеріальної терапії і при потребі на період 14-21 доби при відповідній клінічній ситуації.

**10. Відповідальний за впровадження:**

Члени комісії

Заст. директора КНП «ТУЛ»



Герасимець І.М.

23 січня 2020р.

## ДОДАТОК В.3

підприємство, організація  
Ідентифікаційний  
код ДРЗОУ

Типова  
форма № Р-1  
Мінстату України  
від 24.03.95 №79  
по УКУД

ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор комунального  
некомерційного підприємства  
«Тернопільська комунальна міська лікарня №2»  
Р.Д. Левчук  
24.01.2020

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Клінічний моніторинг перебігу гострого панкреатиту, прогнозування ускладнень і визначення ефективності антибактеріальної терапії шляхом періодичного визначення рівнів прокальцитоніну (PCT).

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** «Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46000.

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Дзюбановський Ігор Якович, Банадига Андрій Ігорович

**4. Джерело інформації:** стаття «Діагностична і прогностична цінність прокальцитоніну і окремих загальноклінічних обстежень у ранній діагностиці інфікованого гострого некротичного панкреатиту /Дзюбановський І.Я., Банадига А.І. // Шпитальна хірургія.-2015.- №4.-С.51-56.

**5. Назва лікувального закладу:** КНП ТКМЛ №2, м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.

**6. Термін впровадження:** 11.2016-12.2019.

**7. Загальна кількість спостережень:** 87.

## 8. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впроваджує
Зменшення числа ускладнень панкреатиту	у 3,5 рази	у 3,5 рази
Зростання ефективності антибактеріальної терапії	у 2,5 рази	у 2,5 рази


**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендувати до загальноприйнятого алгоритму обстеження хірургічних хворих із підозрою на гострий панкреатит наступним чином: при поступленні і до початку антибактеріальної терапії визначати вихідний рівень PCT з метою верифікації інфікованого панкреатичного некрозу (рівень PCT > 2,0 нг/мл), в динаміці повторювати на 3-у і 7-у добу з метою оцінки ефективності антибактеріальної терапії і при потребі на період 14-21 доби при відповідній клінічній ситуації.

## 10. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

Зав. хірургічним відділенням КНП ТКМЛ №2

24 січня 2020р.

 В.С. Задорожний

## ДОДАТОК В.4

підприємство, організація  
Ідентифікаційний  
код ДРЗОУ

Типова  
форма № Р-1  
Мінстату України  
від 24.03.95 №79  
по УКУД

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор комунального  
некомерційного підприємства  
«Тернопільська комунальна міська лікарня №2»  
Р.Д. Левчук  
27.01.2020



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Клінічний моніторинг рівнів загальноклінічних методів обстеження та прокальцитоніну (РСТ) шляхом використання нейромережевого програмного аналізу з метою прогнозування ускладнень гострого панкреатиту.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** «Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46000.

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Банадига Андрій Ігорович

**4. Джерело інформації:** стаття « Клініко-лабораторні , прогностичні критерії моніторингу перебігу гострого панкреатиту /Банадига А.І./ Шпитальна хірургія.-2018.-№1.-С.23-28.»

**5. Назва лікувального закладу:** КНП ТКМЛ №2, м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.

**6. Термін впровадження:** 01.2018-12.2019.

**7. Загальна кількість спостережень:** 45.

**8. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впроваджує
<u>Зменшення числа ускладнень панкреатиту</u>	<u>у 3,5 рази</u>	<u>у 3,5 рази</u>
<u>Зменшення тривалості лікування хворих у стаціонарі</u>	<u>у 2 рази</u>	<u>у 2 рази</u>

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендувати до загальноприйнятого алгоритму обстеження хірургічних хворих із підозрою на гострий панкреатит наступним чином: при початкових рівнях АЛТ>34 ОД/л, амілази> 185 ОД/л на фоні високих рівнів РСТ відносити хворих до групи з тяжким панкреатитом, переоцінювати повторно ці дані шляхом нейромережевого програмного аналізу і при його позитивному результаті на користь прогнозу тяжкого панкреатиту розглядати питання активної хірургічної тактики лікування.

**10. Відповідальний за впровадження:**

Члени комісії

Зав. хірургічним відділенням КНП ТКМЛ №2

В.С. Задорожний

27 січня 2020р.

## ДОДАТОК В.5

підприємство, організація  
Ідентифікаційний  
код ДРЗОУ

Типова  
форма № Р-1  
Мінстату України  
від 24.03.95 №79  
по УКУД



ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор комунального  
лікомерівніого підприємства  
«Дубенська міська лікарня»  
Дубенської міської ради  
В.В. Крохмаль  
18.02.2020

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Клінічний моніторинг рівнів загальноклінічних методів обстеження та прокальцитоніну (РСТ) шляхом використання нейромережевого програмного аналізу з метою прогнозування ускладнень гострого панкреатиту.
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** «Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майлан Волі, 1, 46000.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Банадига Андрій Ігорович
- 4. Джерело інформації:** стаття «Клініко-лабораторні, прогностичні критерії моніторингу перебігу гострого панкреатиту /Банадига А.І./ Шпитальна хірургія.-2018.-№1.-С.23-28.»
- 5. Назва лікувального закладу:** КНП «Дубенська міська лікарня» Дубенської міської ради, м. Дубно, вул. Львівська, 73.
- 6. Термін впровадження:** 02.2018-12.2019.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 31.

**8. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впроваджує
<u>Зменшення числа ускладнень панкреатиту</u>	у 3,5 рази	у 3,5 рази
<u>Зменшення тривалості лікування хворих у стаціонарі</u>	у 2 рази	у 2 рази

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендувати до загальноприйнятого алгоритму обстеження хірургічних хворих із підозрою на гострий панкреатит наступним чином: при початкових рівнях АЛТ > 34 ОД/л, амілази > 185 ОД/л на фоні високих рівнів РСТ (> 2,0 нг/мл) і при III – IV ст. абдомінального компартмент синдрому відносити хворих до групи з тяжким панкреатитом, переоцінювати повторно ці дані шляхом нейромережевого програмного аналізу і при його позитивному результаті на користь прогнозу тяжкого панкреатиту розглядати питання активної хірургічної тактики лікування.

**10. Відповідальний за впровадження:**

Члени комісії

Заступник директора з медичної частини  
КНП «Дубенська міська лікарня»  
Дубенської міської ради

Табачук В.П.

18 лютого 2020р.

## ДОДАТОК В.6

підприємство, організація  
Ідентифікаційний

код ДРЗОУ комерційне підприємство  
"Обласна клінічна лікарня  
ім. О.Ф. Гербачевського"  
Житомирської обласної ради  
10002, м. Житомир,  
вул. Червоного Хреста, 3

Типова  
форма № Р-1  
Мінстату України  
від 24.03.95 №79  
по УКУД

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Генеральний Директор комунального  
некомерційного підприємства  
«Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського»  
Житомирської обласної ради  
Б.Б. Леськів  
04.03.2020

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Клінічний моніторинг перебігу гострого панкреатиту і прогнозування ускладнень шляхом раннього визначення прокальцитоніну (PCT) для верифікації інфікованого гострого некротичного панкреатиту та деяких клініко-лабораторних параметрів, їх прогностична оцінка в програмному нейромережевому аналізі.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Воли, 1, 46000».

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Дзюбановський Ігор Якович, Банадыга Андрій Ігорович, Банадыга Наталія Василівна.

**4. Джерело інформації:** статті: «Клінічний моніторинг перебігу і попередження ускладнень гострого панкреатиту/ Дзюбановський І.Я., Банадыга А.І. // Шпитальна хірургія.-2020.-№2.-С.15-20.» ; «Early diagnosis and prevention of complications of acute pancreatitis./ Banadyga A.I., Banadyha N.V., Banadyga S.V. //Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(2):74-78. eISSN2391-8306/DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.010>»

**5. Назва лікувального закладу:** КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради, м. Житомир вул. Червоного Хреста 3 10002

**6. Термін впровадження:** 01.2020-03.2020.

**7. Загальна кількість спостережень:** 21.

**8. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впроваджує
Зменшення числа ускладнень панкреатиту	у 2,5 рази	у 2,5 рази
Зменшення тривалості лікування хворих у стаціонарі	у 2 рази	у 2 рази

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендувати до загальноприйнятого алгоритму обстеження хірургічних хворих із підозрою на гострий панкреатит наступним чином: при поступленні і до початку антибактеріальної терапії визначати вихідний рівень PCT з метою верифікації інфікованого панкреатичного некрозу (рівень PCT > 2,0 нг/мл), в динаміці повторювати на 3-у і 7-у добу для оцінки ефективності антибактеріальної терапії і при потребі на 14-21 доби при відповідній клінічній ситуації. Проводити моніторинг внутрішньочеревного тиску і лабораторних показників, зокрема амілази крові, діастази сечі, АЛТ, АСТ та оцінювати прогноз перебігу панкреатиту за сукупністю цих показників у нейромережевому аналізі з метою вибору тактики лікування.

**10. Відповідальний за впровадження:**

Члени комісії

Медичний директор  
З лікувальної роботи  
КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського»  
Житомирської обласної ради

04.03.2020р.

  
Н.І. Герасимчук

## ДОДАТОК В.7

підприємство, організація  
Ідентифікаційний  
код ДРЗОУ

Типова  
форма № Р-1  
Мінстату України  
від 24.03.95 №79  
по УКУД

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор комунального  
некомерційного підприємства  
«Чортківська центральна комунальна районна лікарня»  
Чортківської районної ради  
Р.В. Чортківський  
05.03.2020

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Клінічний моніторинг перебігу гострого панкреатиту і прогнозування ускладнень шляхом раннього визначення прокальцитоніну (PCT) для верифікації інфікованого гострого некротичного панкреатиту та деяких клініко-лабораторних параметрів, їх прогностична оцінка в програмному нейромережевому аналізі.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** «Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Воли, 1, 46000.

**3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Дзюбановський Ігор Якович, Банадыга Андрій Ігорович.

**4. Джерело інформації:** статті: «Клінічний моніторинг перебігу і попередження ускладнень гострого панкреатиту/ Дзюбановський І.Я., Банадыга А.І. // Шпитальна хірургія.-2020.-№2.-С.15-20.» ; «Early diagnosis and prevention of complications of acute pancreatitis./ Banadyga A.I., Banadyha N.V., Banadyga S.V. //Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(2):74-78. eISSN2391-8306/DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.010>»

**5. Назва лікувального закладу:** КНП «Чортківська центральна комунальна районна лікарня» ЧРР, м. Чортків, вул. Дмитра Пінюта, 31 Б.

**6. Термін впровадження:** 01.2020-03.2020.

**7. Загальна кількість спостережень:** 27.

**8. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Авторів	Організації, що впроваджує
Зменшення числа ускладнень панкреатиту	у 3 рази	у 3 рази
Зменшення тривалості лікування хворих у стаціонарі	у 2 рази	у 2 рази

**9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендувати до загальноприйнятого алгоритму обстеження хірургічних хворих із підозрою на гострий панкреатит наступним чином: при поступленні і до початку антибактеріальної терапії визначати вихідний рівень PCT з метою верифікації інфікованого панкреатичного некрозу (рівень PCT > 2,0 нг/мл), в динаміці повторювати на 3-у і 7-у добу для оцінки ефективності антибактеріальної терапії і при потребі на 14-21 доби при відповідній клінічній ситуації. Проводити моніторинг внутрішньочеревного тиску і лабораторних показників, зокрема амілази крові, діастази сечі, АЛТ, АСТ та оцінювати прогноз перебігу панкреатиту за сукупністю цих показників у нейромережевому аналізі з метою вибору тактики лікування.

**10. Відповідальний за впровадження:**

Члени комісії

Заст. директора КНП «ЧЦКРЛ»/ЧРР

05.03. 2020р.

