



**В. О. Сипливий,  
В. І. Робак, Д. В. Євтушенко,  
В. О. Курбатов,  
С. В. Грінченко, Л. О. Робак\***

*Харківський національний  
медичний університет*

*\*Комунальне некомерційне  
підприємство Харківської  
обласної ради «Обласна  
клінічна лікарня»*

© Колектив авторів

## **РАННІ КЛІНІЧНІ МАРКЕРИ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

**Резюме.** Гострий некротичний панкреатит (ГНП) і дотепер залишається складним захворюванням в плані діагностики та лікування. При деструктивних формах та ураженні заочеревинної клітковини летальність може сягати 70 %.

**Мета дослідження:** визначення ранніх клінічних маркерів тяжкості перебігу ГНП.

**Матеріали та методи дослідження.** Проаналізовано результати хірургічного лікування 120 хворих на ГНП. Субопераційно у 80 хворих діагностовано парапанкреатит (2 група). 40 хворих без ураження заочеревинної клітковини (1 група). У вказаних хворих в динаміці оцінено реакцію периферичної крові, основні біохімічні показники, електроліти крові, стан за інтегральними шкалами.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При госпіталізації рівні еритроцитів та гемоглобіну у хворих обох груп були в межах норми. У всіх хворих відмічено лейкоцитоз. Всі досліджувані мали підвищені показники ЛП. В динаміці лейкоцитоз суттєво знизився в другій групі. Зміни клінічного аналізу крові, аналізу сечі, АЛТ, АСТ, білірубіну, сечовини, креатиніну не були значущими.

**Висновки.** Післяопераційна летальність склала 27,2 %. У 67 % хворих був встановлений парапанкреатит. Достовірними ранніми клінічними маркерами, що відображають тяжкість перебігу ГНП є рівень лейкоцитів, лейкоцитарний індекс інтоксикації, індекс резистентності організму, реактивна відповідь нейтрофілів, С-реактивний білок та рівень кальцію. Шкали ASSES, SAPS II та Ranson об'єктивно відображають стан хворого в динаміці лікування.

**Ключові слова:** *гострий некротичний панкреатит, тяжкість стану, клінічні маркери.*

### **Вступ**

«Гострий панкреатит – найбільш жахливе з усіх гострих захворювань органів черевної порожнини. Раптовість початку, безпрецедентне за тяжкістю страждання, викликане цією хворобою, летальність, нею зумовлена, дозволяють назвати її найбільш загрозливою з усіх можливих катастроф».

Нажаль, ця фраза, сказана відомим британським хірургом сером Берклі Мойніханом майже сто років тому, і на теперішній час не до кінця втратила сенс.

Гострий некротичний панкреатит (ГНП) залишається одним із найскладніших захворювань як в діагностичній, так і в лікувальній тактиці. Протягом останніх років результати лікування ГНП дещо покращилися, але загальна летальність при його деструктивних формах та ураженні заочеревинної клітковини й на сьогодні складає від 30 до 70 % [1, 2, 3].

Згідно з сучасними уявленнями, перебіг та прогноз ГНП залежить як від ураження безпосередньо підшлункової залози, так і від екстра-

панкреатичних ускладнень – ураження заочеревинної клітковини (ЗК) та перитоніту. Заочеревинна клітковина, уражена ще в асептичній фазі, є джерелом ендогенної інтоксикації, субстратом для подальшого інфікування та вогнищем розвитку сепсису [4, 5].

Для попередження розвитку післяопераційних ускладнень та оптимізації лікувальної тактики у хворих на ГНП важливим і актуальним є виявлення параметрів, які дозволяють швидко і точно виділити хворих, що потребують більш інтенсивної лікувальної тактики [6, 7, 8].

### **Мета досліджень**

Визначити ранні клінічні маркери, що відображають тяжкість перебігу гострого некротичного панкреатиту.

### **Матеріали та методи досліджень**

Робота базується на аналізі результатів хірургічного лікування 120 хворих на ГНП, що перебували на лікуванні в хірургічному відділенні міської багатопрофільної лікарні №18 м. Хар-



кова (клінічній базі кафедри загальної хірургії №2) з 2010 по 2020 рр.

Критерієм включення до дослідження була наявність у хворого гострого некротичного панкреатиту з органною недостатністю та ускладненнями з боку черевної порожнини.

Діагноз гострого панкреатиту встановлювався на підставі скарг хворого, даних об'єктивного обстеження, клініко-лабораторних та біохімічних досліджень, даних УЗД та, за потребою, КТ.

Чоловіків було 80 (67 %), жінок – 40 (33 %). Середній вік складав  $(54,13 \pm 2,63)$  років.

Показаннями до операції були: ускладнення панкреатиту – парапанкреатит та перитоніт – у 112 (93,6 %) хворих; арозивна кровотеча з судин у ділянці некрозів та секвестрів – у 4 (3,2 %) хворих; наростання жовтяниці – у 4 (3,2 %) хворих.

Під час операції у 80 (67,0 %) хворих діагностовано наявність парапанкреатиту.

У післяопераційний період померло 34 (27,2 %) хворих. Причиною смерті 26 (76,5 %) хворих була поліорганна недостатність, 8 (23,5 %) хворих – серцева недостатність. У 26 (76,5 %) померлих на тлі некрозу підшлункової залози виявлено ураження заочеревинної клітковини.

Для досягнення мети дослідження хворих було розподілено на 2 групи. Першу групу складо 40 (33 %) хворих без ураження заочеревинної клітковини, другу – 80 (67 %) хворих з парапанкреатитом.

В виокремлених групах при надходженні до стаціонару (0 доба) та на 1, 3 та 5 доби лікування оцінено наступні клініко-лабораторні показники: реакція периферичної крові, основні біохімічні показники, електроліти крові, загальний стан за інтегральними шкалами.

Реакцію периферичної крові як показник неспецифічної імунної відповіді оцінено за допомогою наступних гематологічних індексів інтоксикації: індекс резистентності організму (ІРО), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), показник інтоксикації (ПІ), реактивна відповідь нейтрофілів (РВН) як найбільш інформативних в діагностиці ендогенної інтоксикації при гострому панкреатиті [2].

Серед біохімічних показників проаналізовано рівні загального білірубину, сечовини, креатиніну, глюкози, амілази, С-реактивного білка.

Оцінено концентрацію натрію, калію, хлору та кальцію сироватки крові.

Стан хворих оцінено за шкалами SAPS II, Ranson та за шкалою гострого сепсису (ASSES). Ефективність застосування даних шкал доведено нами у попередніх дослідженнях [2].

Усі лабораторні дослідження проведені за стандартними методиками, що детально описані в Наказі МОЗ України від 31.03.2008 № 166

«Про затвердження концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2010 року».

Статистичне опрацювання даних полягало в обчисленні середнього арифметичного значення ( $M$ ) та його похибки ( $m$ ). Параметричні та непараметричні дані подавали як  $M \pm m$ . Оцінювання статистичної значущості показників здійснювали при рівні  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

При надходженні до стаціонару показники еритроцитів та гемоглобіну у хворих обох груп були в межах норми: кількість еритроцитів була в середньому  $(3,93 \pm 0,08) \times 10^{12}/л$ , рівень гемоглобіну –  $(130,84 \pm 2,50)$  г/л, середній показник гематокриту складав  $(41,50 \pm 2,64)$  % ( $p > 0,05$ ).

Для хворих усіх груп був характерний лейкоцитоз як універсальна реакція на запальний процес. Рівень лейкоцитів в обох групах досягав  $(12,68 \pm 0,68) \times 10^9/л$  ( $p > 0,05$ ) між групами). Також не спостерігалися статистично значущі відмінності кількості субпопуляцій лейкоцитів ( $p > 0,05$ ).

Виявлено, що в усіх групах хворих були вищі за норму показники ЛПІ ( $4,62 \pm 0,71$  у першій групі та  $4,81 \pm 0,37$  у другій, RR 0,3-1,5), ПІ ( $1,42 \pm 0,38$  у першій групі та  $1,40 \pm 0,34$  у другій, RR до 0,1), РВН ( $25,99 \pm 2,55$  у першій групі,  $26,01 \pm 3,01$  у другій групі, RR 10-11) та нижчі значення ІРО ( $47,12 \pm 7,84$  у першій групі,  $46,95 \pm 7,91$  у другій групі, RR 50-100). Дані індекси відображають системну відповідь організму на запалення [2].

Концентрація сечовини відповідала нормі ( $2,76 - 8,07$  ммоль/л) у хворих обох груп з відсутністю статистично значущих відмінностей, однак концентрація креатиніну була незначно підвищеною ( $115,88 \pm 18,92$  мкмоль/л у першій групі,  $116,93 \pm 20,07$  мкмоль/л у другій групі, RR 44 – 110 мкмоль/л).

Концентрація глюкози у хворих перевищувала нормальні межі, знаходячись на рівні  $(6,66 \pm 0,68)$  ммоль/л у першій групі,  $(6,14 \pm 0,59)$  ммоль/л у другій, (RR 3,3 – 5,5 ммоль/л).

Концентрація амілази була значно вищою за норму:  $(53,95 \pm 16,76)$  мг/(ч×мл) у першій групі,  $(54,21 \pm 15,86)$  мг/(ч×мл) у другій, (при нормі 12–32 мг/(ч×мл)).

Відмічалось підвищення рівню С-реактивного білка в обох групах хворих:  $(91,8 \pm 8,11)$  мг/л у першій групі,  $(94,1 \pm 4,68)$  мг/л у другій, (RR до 20 мг/л).

Аналіз електролітного складу крові у хворих на важкі форми гострого панкреатиту виявив, що у хворих всіх груп була дещо знижена концентрація калію ( $(3,71 \pm 0,51)$  ммоль/л у першій групі;  $(3,9 \pm 0,45)$  ммоль/л у другій групі, RR 3,8-6,2 ммоль/л), що може бути пов'язано



з вираженою гіповолемією та метаболічним алкалозом. Патологічних відхилень у концентраціях натрію, кальцію та хлору не виявлено.

Тяжкість стану хворих за шкалою SAPS II складала (18,87±1,08) у першій групі та (18,38±1,07) балів у другій. За шкалою Ranson – (3,15 ±0,65) у першій групі та (3,19±0,54) балів у другій. За шкалою гострого сепсису – (9,87±1,4) балів у першій групі та (10,78±0,94) балів у другій.

В динаміці лікування при аналізі лейкограми відмічено, що лейкоцитоз знизився з (12,68±0,54)×10<sup>9</sup>/л до (10,23±0,37)×10<sup>9</sup>/л в другій групі, з (12,68±0,54)×10<sup>9</sup>/л до (8,88±0,54)×10<sup>9</sup>/л в першій (p<0,05).

Таблиця 1

Динаміка лабораторних показників в групах хворих

Показник	Доба лікування	Друга група	Перша група
Лейкоцити, x10 <sup>9</sup> /л	При надходженні	12,68±0,54	12,68±0,54
	1	11,94±1,77	11,02±0,61
	3	11,88±1,11	10,11±0,60*
	5	10,72±1,01	8,88±0,54 *
ЛП	При надходженні	5,450±0,66	5,41±0,38
	1	4,70±0,49	4,59±0,71
	3	3,94±0,65	3,52±0,38
	5	2,77±0,39	2,13±0,43*
ПІ	При надходженні	1,75±0,28	1,71±0,33
	1	1,45±0,30	1,4±0,38
	3	1,31±0,31	1,19±0,21*
	5	0,99±0,26	0,81±0,22*
ІРО	При надходженні	43,12±9,03	43,07±9,11
	1	48,08±9,02	48,28±7,75
	3	55,25±10,51	70,02±9,76*
	5	85,36±17,69	88,78±18,34*
РВН	При надходженні	31,27±9,87	31,34±9,04
	1	25,24±8,40	25,38±7,31
	3	16,86±5,93	14,33±5,76*
	5	10,95±4,96	8,87±5,35*
С-реактивний білок, мг/л	При надходженні	96,3±5,97	96,2±7,14
	1	93,6±5,88	91,2±7,68
	3	64,8±8,12	50,5±7,44 *
	5	20,7±7,61	18,1±6,19
Кальцій, ммоль/л	При надходженні	2,24±0,17	2,24±0,18
	1	2,12±0,11	2,29±0,14
	3	2,05±0,35	2,35±0,22*
	5	2,31±0,14	2,35±0,16
Креатинін, мкмоль/л	При надходженні	115,72±10,89	117,4±8,37
	1	114,28±11,27	112,23±11,11
	3	98,55±10,55	91,45±9,51
	5	88,86±5,80	83,96±4,23

Примітки.\* відмінності достовірні на рівні p<0,05 при порівнянні динаміки значень в групах

Також відмічено достовірне зниження значень ЛП, ПІ та РВН та підвищення значень ІРО в обох групах хворих, однак темп зниження був більш виражений у хворих першої групи. Темп нормалізації рівню С-реактивного білку також був більш виражений у першій групі. Динаміка змін біохімічних маркерів функціонування нирок суттєво не вирізнялась у групах. В другій

групі на третю добу лікування відмічено зниження рівню кальцію до (2,05±0,35) ммоль/л з подальшою стабілізацією його рівня на п'яту добу. У першій групі рівень кальцію залишався незмінним (табл. 1).

Зміни всіх інших досліджуваних лабораторних показників (показників клінічного аналізу крові, аналізу сечі, АЛТ, АСТ, білірубін) не були значущими та не відрізнялися у групах хворих протягом усього періоду спостережень.

Тяжкість стану хворих першої групи за шкалою SAPS II знизилась до (15,34±0,41) балів, за шкалою Ranson – до 1,8±0,9 балів, за шкалою гострого сепсису – до (6,11±0,37) балів.

В динаміці лікування тяжкість стану хворих другої групи за шкалою SAPS II знизилась до (15,46±0,84) балів, за шкалою Ranson – до 2,2±0,6 балів, за шкалою гострого сепсису – до (7,64±0,92) балів (табл. 2).

Таблиця 2

Динамічна оцінка важкості хворих за інтегральними шкалами

Шкала	Доба лікування	Друга група	Перша група
ASSES	При надходженні	10,78±0,94	9,87±1,40
	3	9,56±0,74	8,02±0,61
	5	7,64±0,92	6,11±0,37*
SAPS II	При надходженні	18,38±1,07	18,87±1,08
	3	17,65±0,67	16,22±0,56
	5	15,46±0,84	15,34±0,41
Ranson	При надходженні	3,19±0,5	3,15 ±0,6
	3	2,8±0,4	2,2±0,9*
	5	2,2±0,6	1,8±0,9*

Примітка.\* відмінності достовірні на рівні p<0,05 при порівнянні динаміки значень в групах

Таким чином, інтегральна динамічна оцінка тяжкості хворих за шкалами виявила достовірне зниження балів у групі хворих без ураження заочеревинної клітковини.

### Висновки

1. Післяопераційна летальність від ускладнень гострого некротичного панкреатиту складає 27,2 %. При цьому у 67 % хворих на гострий некротичний панкреатит розвивається парапанкреатит.

2. Достовірними ранніми клінічними маркерами, що відображають тяжкість перебігу гострого некротичного панкреатиту є рівень лейкоцитів, лейкоцитарний індекс інтоксикації, показник інтоксикації, індекс резистентності організму, реактивна відповідь нейтрофілів, С-реактивний білок та рівень кальцію.

3. Інтегральна динамічна оцінка тяжкості хворих за шкалами ASSES, SAPS II та Ranson об'єктивно віддзеркалює стан хворого в динаміці лікування.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Pandol S.J., Saluja A.K., Imrie C.W., Banks P.A. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology*. 2007;133:1056.e1–1056.e25.
2. Сипливий В.О., Петюнін О.Г., Робак В.І., Євтушенко Д.В., Драна Л.О. Хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту // Науково-практичний журнал «Art of Medicine», м. Івано-Франківськ, 2018; 155-157
3. Samuel I. Bile and pancreatic juice exclusion activates acinar stress kinases and exacerbates gallstone pancreatitis. *Surgery*. 2008;143:434–440.
4. Samuel I., Tephly L., Williard D.E., Carter A.B. Enteral exclusion increases MAP kinase activation and cytokine production in a model of gallstone pancreatitis. *Pancreatology*. 2008;8:6–14.
5. Сипливий В.О., Робак В.І., Євтушенко Д.В., Гузь А.Г., Петюнін О.Г. Досвід застосування улінастатину в лікуванні пацієнтів із тяжким гострим панкреатитом. *Український медичний часопис* 6 (122) – XI/XII 2017
6. Сипливый В.А., Конь Е.В., Робак В.И., Евтушенко Д.В. Использование шкалы ASSES для оценки тяжести состояния больных и прогнозирования исхода острого панкреатита. *Клінічна хірургія* 2011; 32-35
7. Гострий панкреатит (Адапована клінічна настанова, заснована на доказах) // Українська гастроентерологічна асоціація, Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, 2016.
8. Le Campion E.R. Effects of intravenous administration of pentoxifylline in pancreatic ischaemia-reperfusion injury // *HPB (Oxford)*. 2013 Aug;15(8):588-94.
9. Vege S.S. Pentoxifylline Treatment in Severe Acute Pancreatitis: A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial // *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):318-20
10. Патент України на корисну модель «Спосіб діагностики наявності гострого запального процесу». № 43305. Сипливий Василь Олексійович; Конь Катерина Володимирівна ; Робак Всеволод Ігорович; Євтушенко Дмитро Васильович від 24.03.2009. – бюл. №15.

#### РАННИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

*В. А. Сипливый,  
В. І. Робак, Д. В. Евтушенко,  
В. А. Курбатов,  
С. В. Гринченко, Л. А. Робак*

**Резюме.** Острый некротический панкреатит (ОНП) и до сих пор остается сложным заболеванием в плане диагностики и лечения. При деструктивных формах и поражении забрюшинной клетчатки летальность может достигать 70 %.

*Цель исследования:* определение ранних клинических маркеров тяжести течения ОНП.

*Материалы и методы исследования.* Проанализированы результаты хирургического лечения 120 больных ОНП. Субоперационно у 80 больных диагностирован парапанкреатит (2 группа). 40 больных без поражения забрюшинной клетчатки (1 группа). У пациентов в динамике оценены реакция периферической крови, основные биохимические показатели, электролиты крови, состояние по интегральным шкалам.

*Результаты исследования и их обсуждение.* При госпитализации уровни эритроцитов и гемоглобина у больных обеих групп были в пределах нормы. У всех исследуемых отмечен лейкоцитоз. Все пациенты имели повышенные показатели ЛИИ. В динамике лейкоцитоз существенно снизился во второй группе. Изменения клинического анализа крови, анализа мочи, АЛТ, АСТ, билирубина, мочевины, креатинина не были значимыми.

*Выводы.* Послеоперационная летальность составила 27,2 %. У 67 % больных был установлен парапанкреатит. Достоверными ранними клиническими маркерами, отражающими тяжесть ОНП являются уровень лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс резистентности организма, реактивный ответ нейтрофилов, С-реактивный белок и уровень кальция. Шкалы ASSES, SAPS II и Ranson объективно отражают состояние больного в динамике лечения.

**Ключевые слова:** острый некротический панкреатит, тяжесть состояния, клинические маркеры.



EARLY CLINICAL  
MARKERS OF SEVERITY  
OF ACUTE NECROTIC  
PANCREATITIS

*V. A. Syplivy, V. I. Robak,  
D. V. Ievtushenko,  
V. O. Kurbatov,  
S. V. Grinchenko,  
L. O. Robak*

**Summary.** Acute necrotic pancreatitis carries enough difficulty in diagnosis and treatment. Destructive forms with retroperitoneal tissue damage cause lethality up to 70 %.

*The aim* was to establish early clinical markers of disease severity.

*Material and methods.* The results of surgical treatment of 120 patients with acute pancreatitis were analyzed. Patients were divided into groups: first group – 40 patients without parapancreatitis; second group – 80 patients with parapancreatitis. Peripheral blood reaction, main biochemical indicators, blood electrolytes, general condition by integral scales were evaluated in this groups.

*Results and discussion.* On the admission day, the levels of erythrocytes and hemoglobin in patients in both groups were within normal limits. All patients had leukocytosis. All subjects had high LII rates. In the dynamics of treatment leukocytosis significantly decreased in the second group. Changes in clinical blood tests, urinalysis, ALT, AST, bilirubin, urea, creatinine were not significant.

*Conclusions.* Postoperative mortality was 27.2 %. 67 % of patients had parapancreatitis. It was revealed, that reliable early markers of severity of acute necrotizing pancreatitis are: level of WBC, leucocyte intoxication index, intoxication indicator, organism's resistance index, reactive neutrophilic response, C-reactive protein and level of calcium. It was proved, that evaluation of patient's condition by scales ASSES, SAPS II and Ranson objectively reflects the patient's condition during the course of treatment.

**Key words:** *acute necrotic pancreatitis, clinical markers, severity, ASSES.*