

Муризіна О.Ю.<sup>1</sup>, Устіянович О.С.<sup>2</sup><sup>1</sup>Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна<sup>2</sup>Медичний центр «Хірургічна клініка Гарвіс», м. Дніпро, Україна

## Визначення ризику ускладненого перебігу гострого панкреатиту за результатами клінічної відповіді пацієнта на стартову інфузію

**Резюме. Актуальність.** Стратегія рідинної ресусцитації при гострому панкреатиті (ГП) базується на своєчасному оцінюванні вихідного волемічного статусу пацієнта й обґрунтованій корекції рідинних порушень, що забезпечує ефективну системну й органну циркуляцію і тканинну перфузію, усуваючи ішемію підшлункової залози, запобігаючи поліорганній недостатності — виникненню і маніфестації синдрому системної запальної відповіді (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS). **Мета:** визначити ризики подальшого ускладненого перебігу ГП за результатами клінічної відповіді пацієнтів на стартову рідинну ресусцитацію. **Матеріали та методи.** Подано результати когортного проспективного спостереження, проведеного у 2015–2018 рр. Проаналізовано клінічні дані 61 пацієнта з ГП віком  $47,1 \pm 6,4$  року; з них 25 (41 %) жінок і 36 (59 %) чоловіків; середня маса тіла —  $79,4 \pm 5,1$  кг. Вихідна  $\alpha$ -амілаза —  $213 \pm 34$  Од/л, діастаза сечі —  $1019 \pm 65$  Од/л. Вибірка стратифікована методом випадкового відбору: 1-ша група — аліментарний ГП — 53 пацієнти (76,8 %) із різною тяжкістю перебігу, 2-га група — біліарний ГП — 14 пацієнтів (20,3 %). Перебіг ГП визначений за класифікацією Atlanta-2012. Не включено пацієнтів у критичному декомпенсованому стані. **Результати.** При надходженні до відділення інтенсивної терапії у пацієнтів домінувала гіповолемія через втрату плазми на фоні гострої хірургічної дегідратації II–III ступеня. У подальшому визначено перебіг ГП усіх ступенів тяжкості у I-й групі: I —  $n = 12/23$  %, II —  $n = 26/49$  %, III —  $n = 15/28$  %. При неускладненому перебігу ГП (підгрупа I) одразу визначено нормотонічний тип дегідратації, при тяжкому перебігу панкреонекрозу (підгрупа III) — гіпертонічний. Клінічна відповідь на проведену стартову інфузію асоціювалася з тяжкістю подальшого перебігу з вірогідним і клінічно значущим ( $16 \pm 2$  %;  $p < 0,01$ ) зменшенням ЧСС і Нt проти вихідного рівня, водночас перевищуючи верхню межу референтного діапазону. При неускладненому перебігу ГП (I підгрупа) органна недостатність не формувалася, наприкінці другої доби відновлювалися спонтанний діурез (до  $0,8$ – $1,0$  мл/кг/год) і кишкова перистальтика на фоні ентерального харчування і зменшення об'єму інфузії. При середньому ступені перебігу ГП (II підгрупа) домінували прояви транзиторної гепатоспланхнічної недостатності з посиленням SIRS, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II — 5 [5, 6] балів, Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) — 1 [1; 2], гранично зменшився рівень загального білка. Ремобілізація депонованої рідини відбувалася із затримкою. При тяжкому перебігу ГП (III підгрупа) після стартової ресусцитації ЧСС і Нt були більшими (до 20 %;  $p < 0,001$ ), ніж у I і II підгрупах; посилювалася органна недостатність: APACHE II — 8 [7; 10], MODS — 3 [2; 4], прогресував SIRS, своєчасно не відновлювалася перистальтика, спостерігалася затримка спонтанного відновлення діурезу до 24–32 год, збільшувалася гіпопротеїнемія —  $59,7 \pm 2,3$  г/л, сироватковий креатинін —  $149 \pm 14$  мкмоль/л, сечовина —  $9,8$  ммоль/л. Підвищеною виявлялася глюкоза крові ( $9,1$  ммоль/л) за відсутності цукрового діабету. Тривала персистуюча, переважно гепатоспланхнічна, недостатність, формувались секвестровані рідинні вогнища, не відбувалася ремобілізація депонованої рідини, зумовлюючи вторинну гіповолемію, гіпергідратацію інтерстиційного простору

*і певну рефрактерність до консервативного лікування. При біліарному ГП домінували вісцеральні порушення із запаленням жовчних шляхів і проявами біліарної гіпертензії та холестазу, зумовлених переважно холедохолітазом. **Висновки.** Після стартової інфузії у ранню фазу ускладнений і тяжкий перебіг ГП клінічно прогнозується за триваючими системними вторинними рідинними порушеннями на фоні транзиторної або персистоючої, переважно гепатоспланхнічної, органної недостатності різного ступеня тяжкості на тлі SIRS, підсилюється формуванням секвестрованих утворень, що унеможливує належну ремобілізацію секвестрованої і депонованої рідини.*

**Ключові слова:** гострий панкреатит; гостра дегідратація; стратифікація ризику; панкреоне-кроз; біліарний панкреатит; рідинна ресусцитація

## Вступ

Гострий панкреатит (ГП) — одна з найпоширеніших нозологій у хірургічній практиці: від 4,5 до 73 осіб на 100 тис населення [1–3]; в Україні — до 67–70 осіб [4]. ГП є клінічною проблемою, тяжкість перебігу якого посилюється в усьому світі, незважаючи на удосконалення фундаментальних знань про складні патофізіологічні зміни, що відбуваються на різних етапах його перебігу [1–3, 5–7]. В основі патогенезу ГП, як біліарного, так і алкогольного походження, — протокова гіпертензія і токсичний ферментативний автоліз підшлункової залози (ПЗ) [2, 5, 6] з раннім формуванням «трансцелюлярного» абдомінального басейну [5, 6]. Розлади у рідинних компартментах організму пацієнта із ГП клінічно виявляються гострою хірургічною дегідратацією на фоні панкреатогенної токсемії [1, 2, 5, 8] із депонуванням або подальшою секвестрацією рідини [2, 4, 6]. Рання інфузійна терапія є основою первісного лікування і рекомендується повсюдно провідними міжнародними рекомендаціями [1, 2, 5, 8–10]. Стратегія рідинної ресусцитації базується на своєчасному оцінюванні вихідного волемічного статусу хворого й обґрунтованій корекції визначених рідинних порушень [1, 2, 9–11], що забезпечує ефективну системну, органну циркуляцію і тканинну перфузію [1, 8–11], усуваючи ішемію ПЗ, підтримуючи бар'єрну функцію кишечника, запобігаючи поліорганній недостатності, виникненню і маніфестації синдрому системної запальної відповіді (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS) [1, 2, 9, 12, 13].

Рідинна ресусцитація при ГП є складним процесом і має урахувати динаміку секвестрації рідини на різних стадіях захворювання [2, 4, 8, 11, 12]. Первинний болюс відновлює внутрішньосудинний компартмент, виснажений первинним патологічним перерозподілом і формуванням «третього простору» [2, 6, 8, 13, 14]. Прогнозування рівня секвестрації рідини у перші 48 год асоціюється з формуванням панкреонекрозу та ускладненим перебігом ГП [1, 2, 4, 10, 12, 13]. За сучасними поглядами, некротичне ушкодження ПЗ та у перипанкреатичних тканинах формується у перші три доби захворювання, і на час первинного звернення пацієнта та його надходження до лікарні некроз ПЗ вже необоротний, тому агресивна рідинна терапія призведе тільки до дихальної недостатності та підвищення внутріш-

ньочеревного тиску [11, 13, 16, 17]. Контрольована рідинна ресусцитація (до 3,0–4,0 л/добу) спрямована на підтримання ефективної системної й органної циркуляції з продукуванням сечі більше ніж 0,5–0,8 мл/кг • год і має відбуватися після болюсної інфузії [1, 2, 12–14]. Клінічна відповідь на проведену стартову інфузію у пацієнта з ГП асоціюється з тяжкістю подальшого перебігу захворювання і співвідноситься з ушкодженням ПЗ [4, 6, 11, 15, 16], при цьому вираженість морфологічних змін не залежить від тяжкості органної недостатності [6, 12, 15, 16].

До значущих факторів ризику розвитку ускладненого і тяжкого перебігу ГП у пацієнтів, які надійшли до відділень інтенсивної терапії (ВІТ), за даними останніх досліджень [12, 15–17] із проведеним багатофакторним аналізом логістичної регресії, належать: підвищений індекс маси тіла ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>), тяжкість за Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II ( $\geq 5$ ), рівень глюкози в крові при надходженні ( $> 11,1$  ммоль/л) [18–21], зростання гематокриту й азоту сечовини [19, 20, 22]. Доведено про менш тяжкий перебіг ГП, якщо пацієнти якомога раніше отримували лікування відповідно до протоколу рідинної реанімації, заснованого на показниках життєдіяльності та гематокриту [11, 18–21]. Водночас питання щодо досягнення терапевтичної мети, типу рідини, оптимальної швидкості введення вимагають уточнення [8, 11, 12, 14, 15, 18]. Протягом останнього десятиліття спостерігається зниження смертності, що, імовірно, пов'язано з профілактикою тяжкості некрозу ПЗ, включаючи підтримку мікроциркуляції рідинною ресусцитацією [3, 6, 8, 12, 13, 18]. Прогнозування тяжкості ускладнень ГП, адаптація індивідуальної стратегії лікування вимагають багатовимірної оцінки ризику і ретельного спостереження у ранній фазі розвитку ГП [13, 16, 17, 20, 22], що дозволить своєчасно вжити діагностичних і лікувальних заходів.

**Мета дослідження:** визначити ризики подальшого ускладненого перебігу ГП за результатами клінічної відповіді пацієнтів на стартову рідинну ресусцитацію.

## Матеріали та методи

В основі проспективного когортного спостереження, проведеного на клінічній базі кафедри у 2015–2018 рр. лежать клінічні дані 69 пацієнтів з ді-

агностованим ГП. Вік пацієнтів —  $47,1 \pm 6,4$  року, серед них 22 (31,9 %) жінки і 47 (68,1 %) чоловіків; середня маса тіла —  $79,4 \pm 5,1$  кг. Вихідна  $\alpha$ -амілаза підвищена до  $213 \pm 34$  Од/л, діастаза сечі — до  $1019 \pm 65$  Од/л. Діагностична і лікувальна стратегія ведення пацієнта здійснена згідно з чинними наказами МОЗ України і сучасними світовими настановами, усі лікарські засоби були призначені у рекомендованих дозах. Вибірка стратифікована методом випадкового відбору, що забезпечило її репрезентативність до сукупності пацієнтів, які ургентно надходили до хірургічного стаціонару і первісне лікування отримували у відділеннях інтенсивної терапії. Формування груп для аналізу проведено після регламентованої стартової інфузійної терапії збалансованими ізотонічними сольовими розчинами. Перебіг ГП (легкий, середній, тяжкий) було визначено після лікування, відповідно до третього перегляду класифікації Atlanta-2012 [10, 16].

Представлені групи були розподілені за етіологією ГП: 1-ша група — гострий аліментарний панкреатит — 53 пацієнти (76,8 %) із різною тяжкістю перебігу (помірного — I підгрупа, середнього — II, тяжкого ступеня — III), 2-га група — гострий біліарний панкреатит — 14 пацієнтів (20,3 %) із провідними ушкоджуючими факторами: біліарна гіпертензія, зумовлена холедохолітазом, холестаза, запалення у жовчних шляхах. Травматичний панкреатит спричинений закритою механічною травмою (контузія) у 2 пацієнтів з тяжким перебігом панкреонекрозу. Інші причини: пенетруюча виразка, пухлини гепато-панкреатодуоденальної ділянки не включені до поданого аналізу. Первинний ГП діагностовано у 37 (53,6 %) пацієнтів.

Критерії включення клінічного спостереження до аналізу: пацієнти дорослого віку, які після своєчасного (до 12 годин) звернення за медичною допомогою надходили до ВІТ з верифікованим діагнозом ГП і наявністю лабораторних ознак підвищення рівня панкреатичної  $\alpha$ -амілази у більше ніж три рази від верхньої межі норми ( $128 + 64$  Од/л). Критерії невключення: декомпенсований критичний стан пацієнта або який розвинувся одразу на першу добу надходження до ВІТ, онкологічні захворювання, запізніле звернення за медичною допомогою. Усі пацієнти мали однаковий доступ до лікування. Застосовано загальноприйняті методи клінічного, лабораторного й інструментального обстеження. Оцінку волемічного статусу пацієнтів проводили на підставі лабораторних та клінічних показників, величини яких наведені медіаною (Me), стандартним відхиленням, міжквартильним інтервалом. Ступінь дисфункції у системах організму визначений за Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) модифікованою (Marshall J. et al., 2012): обраховуються порушення інтегральних показників респіраторної, ниркової, серцево-судинної систем [6, 10]. Ступінь гострих порушень

параметрів гомеостазу оцінювали за APACHE II (APS; Knaus W.A. et al., 1985). Обробку результатів проведено у середовищі аналізу даних Statistica (StatSoft, 6.1). Кінцевими точками для оцінки клінічної ефективності проведеного стартового лікування були виникнення органної дисфункції або недостатності. У досліджуваних групах летальних випадків не сталося, що є закономірним щодо прогнозованої летальності і пояснювалося означеними критеріями включення, ретроспективним формуванням представленої когорти пацієнтів із ГП. Пацієнтів, штучно виключених з аналізу, не було. Не представлені пацієнти з набряковим ГП, які одразу проходили лікування у відділенні хірургії, минаючи ВІТ. Дослідження відповідає принципам Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації лікарів, етичним та морально-правовим вимогам згідно з наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

## Результати та обговорення

Аналіз вибірки, сформованої ретроспективно за вищенаведеними критеріями, визначив гетерогенну структуру досліджуваної когорти пацієнтів із ГП (табл. 1), яка була подібною до даних, що наведені вітчизняними та іноземними дослідниками [3, 12, 15, 20].

Аналіз досліджуваної когорти виявив, що при надходженні пацієнтів до ВІТ у клінічній картині переважали прояви гострої хірургічної дегідратації в основному II ступеня, при якому надалі визначився перебіг ГП усіх ступенів тяжкості, та III ступеня — при подальшому тяжкому перебігу панкреонекрозу (табл. 1). Рівень гематокриту (Ht) перевищував значення референтного діапазону і визначався вірогідно меншим при біліарному ГП (перевищення межі до 22,5 %;  $p > 0,01$ ) і більшим до 47 % — за тяжкого панкреонекрозу ( $p > 0,01$ ). У пацієнтів спостерігали спрагу, слабкість, сонливість, втрату апетиту за відсутності спонтанного блювання з часу лікування у ВІТ, однак при довільному прийомі рідини блювання відбувалося. Результати пухирцевої проби McClure-Aldrich, яку проводили у модифікації за П.І. Шелестюком (1978), визначили зниження її значень за межу референтного діапазону: від помірного — у два рази, проте клінічно значущого для проведення рідинної ресусцитації, зменшення при набряковому (I і II підгрупи) і біліарному ГП, до майже трикратного її зменшення у III підгрупі при формуванні тяжкого панкреонекрозу. Клінічні прояви, зміни Ht та пухирцевої проби відображали клінічно значуще первісне виснаження плазматичного об'єму, що поєднувалось із підвищенням ( $14,5 \pm 3,0$  %;  $p < 0,01$ ) рівня  $\text{Na}^+$ , найбільше у III підгрупі ( $p < 0,01$ ), відображуючи особливості рідинних розладів, зумовлених внутрішнім патологічним перерозподілом. Отримані первісні «збережені» значення сироваткового  $\text{Na}^+$  пояснюються наявністю олігурії. При неускладненому перебігу ГП (підгрупа I) визначився нормото-

нічний тип дегідратації при патологічному депонуванні до 4–5 % загальної рідини організму (2,4–4 л). При тяжкому перебігу панкреонекрозу (підгрупа III) одразу формувались волемічні розлади за типом гіпертонічної дегідратації, яка є внутрішньоклітинною, при зменшенні внутрішньосудинного об'єму з одночасним виснаженням, клітинного й інтерстиційного позаклітинного простору через патологічну рідинну «абдомінальну» секвестрацію в басейні спланхнічного кровообігу. Прогнозований внутрішній перерозподіл рідини становив до 6 % [6, 8] від маси тіла (6–10 л). Середній за тяжкістю перебіг ГП (підгрупа II) відбувався у пацієнтів з діагностованими гострими перипанкреатичними накопиченнями рідини при ускладненому перебігу інтерстиційного набрякового панкреатиту та при невеликих стерильних вогнищах панкреатичного і перипанкреатичного некрозу: вихідна дегідратація клінічно оцінювалася одразу як II–III ступеня з граничними порушеннями у рідинних компартментах. Значення загального білка сироватки первісно визначились у межах референтного діапазону, що відображало збереження онкотичного тиску, проте визначилась неоднорідність ( $p < 0,05$ ) когорти — більших значень при аліментарному ГП і менших при біліарному.

Прояви гострого порушення гомеостазу (за APACHE II) і формування первинної органної дисфункції (за MODS) визначились меншими ( $p < 0,01$ ) в групах біліарного і неускладненого набрякового (I) ГП і одразу більшими при подальшому ускладненому перебігу ГП (II і III підгрупи).

Об'єм внутрішньовенної ресусцитації при неускладненому перебігу ГП (I підгрупа) протягом першої доби лікування становив  $2591 \pm 961$  мл ( $33,1$ – $36,2$  мл/кг), на другу добу зменшувався до  $1958 \pm 490$  мл ( $25,5$ – $27,8$  мл/кг). За перші 12 годин лікування у ВІТ діурез був зниженим до 500 мл і доволно збільшувався до  $0,8$ – $1,0$  мл/кг/год, тільки наприкінці другої доби на фоні продовжуваної внутрішньовенної ресусцитації. При формуванні тяжкого некротичного ГП (набрякова стадія поєданого некрозу ПЗ і клітковини заочеревинного простору — III підгрупа) об'єм комплексної внутрішньовенної ресусцитації дорівнював  $3304 \pm 310$  мл протягом першої доби лікування ( $42,6$ – $45,7$  мл/кг), на другу добу зменшувався до  $2384 \pm 309$  мл ( $24,3$ – $28,7$  мл/кг) і не зменшувався на третю добу лікування. Вираженість початкової олігурії була більшою — за перші 12 годин лікування діурез знижений до 250 мл; відновлення спостерігали через 24–32 год після внутрішньовенного уведення 4–6 л

Таблиця 1. Клінічні показники тяжкості перебігу ГП при надходженні пацієнтів до ВІТ

Показники	Референтний інтервал	Аліментарний (включно і алкогольний), n = 53/79 %			Біліарний ГП n = 14/21 %	Kruskal-Wallis test <sup>1</sup>
		I n = 15/28 %	II n = 26/49 %	III n = 12/23 %		
Проба на гідрофільн., хв	45 ÷ 60	25 ± 5	25 ± 5	16 ± 3	30 ± 5	H = 11,7 p < 0,01
ЧСС за 1 хв	60–80	109 ± 15	112 ± 9	114 ± 11	103 ± 5	H = 9,8 p < 0,02
АТсист., мм рт.ст.	110 ÷ 139	119 ± 14	121 ± 16	117 ± 14	125 ± 13	H = 9,3 p = 0,03
Hb, г/л	120 ÷ 140	158 ± 5	158 ± 5	161 ± 6	135 ± 8	H = 10,5 p < 0,02
Ht, %, л/л	36 ÷ 42/ж 40 ÷ 44/ч	54 ± 2	56 ± 3	62 ± 3	48 ± 2	H = 14,7 p = 0,001
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	136 ÷ 145	137,0 ± 2,2	149 ± 2	159,0 ± 3,1	148 ± 4	H = 12,2 p < 0,01
Лейкоцити, х 10 <sup>9</sup> /л	4,2 ÷ 6,9	11,9 ± 1,9	14,3 ± 2,1	21,1 ± 2,7	15,9 ± 1,5	H = 13,2 p < 0,01
Нейтрофіли паличкояд., %	0 ÷ 6	12,7 ± 2,6	12,9 ± 2,7	13,8 ± 3,5	15 ± 3	H = 4,9 p = 0,07
Креатинін сироватки, мкмоль/л	44 ÷ 80/ж 74 ÷ 106/ч	111 ± 17	126 ± 13	134 ± 12	105 ± 11	H = 7,9 p < 0,05
Заг. білок, г/л, сироватка	63 ÷ 82	77,9 ± 3,1	76,4 ± 3,2	73,9 ± 3,4	67,7 ± 4,3	H = 6,8 p < 0,05
MODS модифікована	–	1 [0; 2]	1 [1; 2]	2 [2; 4]	1 [0; 2]	H = 11,5 p = 0,01
APACHE II/APS, бали	–	4 [3; 4]	4 [4; 6]	5 [5; 7]	3 [3; 4]	H = 9,5 p = 0,02

Примітка: тут і в табл. 2: <sup>1</sup> — множинне порівняння груп.

кристалоїдів, що дорівнювало розрахованому секвестрованому об'єму.

Через 48 годин інфузійної терапії (визначено за Atlanta-2012) змінювалася клінічна тяжкість пацієнтів (табл. 2).

При неускладненому перебігу ГП (I підгрупа) клінічно значуще ( $16 \pm 2$  %) зменшувались ( $t = 3,0$ ;  $p < 0,001$ ) ЧСС і Ht, водночас перевищуючи верхню межу референтного діапазону і відображаючи триваючу тахікардію і гіпоплазмію. Органна недостатність не формувалася, відновлювався спонтанний діурез ( $> 1$  мл/кг/год), адекватна кишкова перистальтика на фоні відповідного ентерального харчування і значного зменшення об'єму інфузії, підсиленої ремобілізацією депонованої рідини.

При середньому ступені перебігу ГП (II підгрупа) домінували прояви транзиторної гепатоспланхнічної недостатності у поєднанні з посиленням SIRS (лейкоцитоз із паличкоядерним зсувом, субфебрильна температура, тахікардія), зберігались порушеними показники гомеостазу APACHE II, гранично зменшився рівень загального білка. Ремобілізація депонованої рідини і частково секвестрованих патологічних утворень відбувалася із затримкою порівняно з пацієнтами із легким перебігом ГП.

При тяжкому перебігу ГП (III підгрупа), незважаючи на клінічно значуще зменшення ( $Z = 3,6$ ;  $p < 0,001$ ) ЧСС і Ht, ці показники були більшими (до 20 %;  $p < 0,01$ ), ніж у I і II підгрупах; зберігались порушеними параметри гомеостазу, посилювалася органна недостатність, прогресував SIRS (у всіх пацієнтів субфебрильна температура, не змінювався або збільшувався ( $t = 2,8$ ;  $p < 0,01$ ) лейкоцитоз і паличкоядерні нейтрофіли, але без лімфопенії), своєчасно не відновлювалася перистальтика. Збільшувалася гіпопротеїнемія —  $59,7 \pm 2,4$  г/л, що відображало «споживання» білка секвестрованими утвореннями і розгортання flow-фази метаболічної відповіді. Підвищеною виявлялася глюкоза крові (9,1 ммоль/л) за відсутності у хворого цукрового діабету. Сечовина сироватки — 9,8 ммоль/л. Проведений аналіз за ранговою кореляцією Спірмена визначив зв'язок значущого ступеня між тяжкістю подальшого тяжкого перебігу ГП і більшими значеннями: гематокриту ( $r_s = 0,58$ ;  $p = 0,0001$ ), сироваткового креатиніну ( $r_s = 0,54$ ;  $p = 0,0001$ ), сечовини ( $r_s = 0,63$ ;  $p = 0,0001$ ) і об'ємом інфузії ( $r_s = 0,61$ ;  $p < 0,0001$ ) на третю добу лікування, що довели вірогідну клінічну прогностичну значущість у визначенні подальшого ускладненого і тяжкого перебігу захворювання. Тривала персистуюча, переважно гепатоспланхнічна, органна недостатність різного ступеня тяжкості,

Таблиця 2. Клінічні показники тяжкості перебігу ГП після стартової інфузійної терапії у ВІТ

Показники	Референтний інтервал	Аліментарний (включно і алкогольний), n = 53/79 %			Біліарний ГП n = 14/21 %	Kruskal-Wallis test <sup>1</sup>
		I	II	III		
		n = 15/28 %	n = 26/49 %	n = 12/23 %		
ЧСС за 1 хв	60–80	96 ± 10	111 ± 9	125 ± 11	102 ± 5	H = 12,3 p < 0,01
АТсист., мм рт.ст.	110 ÷ 139	116 ± 14	119 ± 16	117 ± 14	125 ± 12	H = 4,4 p = 0,22
Hb, г/л	120 ÷ 140	133 ± 5	150 ± 5	158 ± 7	131 ± 8	H = 4,9 p = 0,07
Ht, %	36 ÷ 44	42 [40, 44]	44 [41, 46]	50 [48, 54]	42 [40,45]	H = 12,6 p = 0,01
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	4,2 ÷ 6,9	11,9 ± 1,9	13,9 ± 2,1	18,8 ± 7,5	15,9 ± 1,5	H = 15,8 p = 0,001
Нейтрофіли паличкояд., %	0 ÷ 6	12,7 ± 1,6	17,3 ± 2,7	21,1 ± 2,7	15,9 ± 3	H = 4,4 p = 0,08
Креатинін сироватки, мкмоль/л	44 ÷ 106	99 ± 11	113 ± 13	149 ± 14	106 ± 11	H = 14,3 p < 0,001
Заг. білок, г/л, сироватка	63 ÷ 82	64,2 ± 3,1	63,8 ± 3,2	59,7 ± 2,4	66,8 ± 4,3	H = 10,1 p = 0,02
MODS, бали	–	0 [0; 1]	1 [1; 2]	3 [2; 4]	0 [0; 1]	H = 13,1 p < 0,01
APACHE II, бали	–	2 [1; 2]	5 [5; 6]	8 [7; 9]	2 [2; 5]	H = 17,2 p = 0,001
Білірубін заг., мкмоль/л	6,8 ÷ 18,8	24,2 ± 4,1	36,1 ± 2,8	38,4 ± 3,4	59,3 ± 3,1	H <sub>1,2,3</sub> = 2,6 p = 0,45
АлАТ, мкат/л	< 0,55	0,7 ± 0,3	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2	2,3 ± 0,30	H <sub>(1,2,3)B</sub> = 13 p < 0,01

формувався секвестрований рідинний вогнища, не відбувалась належна ремобілізація первинно депонуваної рідини, зумовлюючи подальший перебіг системних рідинних порушень — вторинну гіповолемію, гіпергідратацію інтерстиційного простору, визначаючи певну рефрактерність до консервативного лікування.

При гострому біліарному панкреатиті після проведення регламентованої стартової інфузії на фоні розладів у рідинних компартментах домінували вісцеральні порушення із запаленням жовчних шляхів і проявами біліарної гіпертензії та холестазу, зумовленими переважно холедохолітазом.

За клінічними результатами стартової рідинної ресусцитації як складової інтенсивного лікування пацієнтів із ГП, протягом 48 годин (визначено за Atlanta-2012) окреслено групу ризику ускладненого і тяжкого перебігу, що збігається з даними сучасних досліджень [3, 8, 12, 15, 17, 19, 20, 22].

## Висновки

Після стартової інфузії у ранню фазу ускладнений і тяжкий перебіг ГП клінічно прогнозується за триваючими системними рідинними порушеннями на фоні транзиторної або персистоючої, переважно гепатоспланхнічної, органної недостатності різного ступеня тяжкості і відбувається на тлі SIRS, підсилюється формуванням секвестрованих рідинних утворень, що унеможливує належну ремобілізацію секвестрованої рідини і підтримує вторинні розлади у рідинних компартментах.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективою подальшого дослідження є вивчення особливостей комплексної регідратації при ускладненому перебігу ГП у ранню фазу захворювання.

**Подяки.** Висловлюємо щиру подяку усьому персоналу ВАІТ «Шоста міська лікарня» за проведену роботу, яку ми узагальнили у цій статті.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Aggarwal A., Manrai M., Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 48. P. 18092-18103. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18092.
2. Phillip V., Steiner J.M., Algül H. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World J. Gastrointest Pathophysiol.* 2014. Vol. 5, № 3. P. 158-168. doi: <https://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.158>.
3. Krishna S.G., Kamboj A.K., Hart P.A. et al. The changing epidemiology of acute pancreatitis hospitalizations: a decade of trends and the impact of chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2017. Vol. 46, № 4. P. 482-488. doi: 10.1097/MPA.0000000000000783.

4. Муризіна О.Ю., Устіянович О.С. Рідинні і волемічні порушення у пацієнтів із різними формами гострого панкреатиту після проведення стартової інфузійної терапії. *Медицина неотложных состояний.* 2018. № 5(92). С. 156-161. doi: 10.22141/2224-0586.5.92.2018.143252.

5. Garber A., Frakes C., Arora Z., Chahal P. Mechanisms and management of acute pancreatitis. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2018. 6218798. doi: 10.1155/2018/6218798.

6. Lankisch P.G., Apte M., Banks P.A. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2015. Vol. 386(9988). P. 85-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8.

7. Koutroumpakis E., Slivka A., Furlan A. et al. Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: a US tertiary-center experience. *Pancreatol.* 2017. Vol. 17. P. 32-40.

8. Hamada Sh., Masamune A., Shimosegawa T. Transition of early-phase treatment for acute pancreatitis: An analysis of nationwide epidemiological survey. *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23, № 16. P. 2826-2831. doi: 10.3748/wjg.v23.i16.2826.

9. Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B., Falck-Ytter Y., Barkun A.N. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018. Vol 154, № 4. P. 1096-1101. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.032

10. Pintado M.C., Trascasa M., Arenillas C., de Zárate Y.O., Pardo A., Blandino O.A., de Pablo R. New Atlanta Classification of acute pancreatitis in intensive care unit: Complications and prognosis. *Eur. J. Intern. Med.* 2016. Vol. 30. P. 82-87. doi: 10.1016/j.ejim.2016.01.007.

11. Zhao G., Zhang J.G., Wu H.S. et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, № 13. P. 2044-2052. doi: 10.3748/wjg.v19.i13.2044.

12. Van Dijk S.M., Hallensleben N.D.L., van Santvoort H.C. et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut.* 2017. Vol. 66, № 11. P. 2024-2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595.

13. De-Madaria E., Soler-Sala G., Sanchez-Paya J. et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106, № 10. P. 1843-1850. doi: 10.1038/ajg.2011.236.

14. Lipinski M., Rydzewska-Rosolowska A., Rydzewski A., Rydzewska G. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: Normal saline or lactated Ringer's solution? *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, № 31. P. 9367-9372. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9367.

15. Kiat T.T.J., Gunasekaran S.K., Junnarkar S.P., Low J.K., Woon W., Shelat V.G. Are traditional scoring systems for severity stratification of acute pancreatitis sufficient? *Ann. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2018. Vol. 22, № 2. P. 105-115. doi: 10.14701/ahbps.2018.22.2.105.

16. Lee K.J., Kim H.M., Choi J.S., Kim Y.J., Kim Y.S., Cho J.H. Comparison of Predictive Systems in Severe Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification. *Pancreas.* 2016. Vol. 45, № 1. P. 46-50. doi: 10.1097/MPA.0000000000000433.

17. Yang C.J., Chen J., Phillips A.R., Windsor J.A., Petrov M.S. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Dig. Liver Dis.* 2014. Vol. 46, № 5. P. 446-451. doi: 10.1016/j.dld.2014.01.158.

18. Koutroumpakis E., Wu B.U., Bakker O.J. et al. Admission Hematocrit and Rise in Blood Urea Nitrogen at 24h Outperform other Laboratory Markers in Predicting Persistent Organ Failure and Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis: A Post Hoc Analysis of Three Large Prospective Databases. *Am. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 110, № 12. P. 1707–1716. doi: 10.1038/ajg.2015.370.

19. Qiu Q., Nian Y.J., Guo Y. et al. Development and validation of three machine-learning models for predicting multiple organ failure in moderately severe and severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2019. Vol. 19, № 1. P. 118. doi: 10.1186/s12876-019-1016-y.

20. Jin Z., Xu L., Wang X., Yang D. Risk Factors for Worsening of Acute Pancreatitis in Patients Admitted with Mild

Acute Pancreatitis. *Med. Sci. Monit.* 2017. Vol. 23. P. 1026–1032.

21. Gurusamy K.S., Debray T.P.A., Rompianesi G. Prognostic models for predicting the severity and mortality in people with acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Issue 5. Art. No.: CD013026. doi: 10.1002/14651858.CD013026.

22. Żorniak M., Beyer G., Mayerle J. Risk Stratification and Early Conservative Treatment of Acute Pancreatitis. *Visc. Med.* 2019. Vol. 35, № 2. P. 82–89. doi: 10.1159/000497290.

Отримано/Received 13.08.2019

Рецензовано/Revised 23.08.2019

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2019 ■

Мурызина О.Ю.<sup>1</sup>, Устиянович О.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

<sup>2</sup>Медицинский центр «Хирургическая клиника Гарвис», г. Днепр, Украина

### Определение риска осложненного течения острого панкреатита по результатам клинического ответа пациента на стартовую инфузию

**Резюме. Актуальность.** Стратегия жидкостной ресусцитации при остром панкреатите (ОП) базируется на своевременной оценке исходного волемического статуса пациента и обоснованной коррекции жидкостных нарушений, что обеспечивает эффективную системную и органную циркуляцию и тканевую перфузию, устраняя ишемию поджелудочной железы, предупреждая полиорганную недостаточность — возникновение и манифестацию синдрома системного воспалительного ответа (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS). **Цель:** определить риски дальнейшего осложненного течения ОП по результатам клинического ответа пациента на стартовую жидкостную ресусцитацию. **Материалы и методы.** Представлены результаты когортного проспективного наблюдения, проведенного в 2015–2018 гг. Проанализированы клинические данные 61 пациента с ОП, возраст —  $47,1 \pm 6,4$  года; из них 25 (41 %) женщин и 36 (59 %) мужчин; средняя масса тела —  $79,4 \pm 5,1$  кг. Исходная  $\alpha$ -амилаза —  $213 \pm 34$  Ед/л, диастаза мочи —  $1019 \pm 65$  Ед/л. Выборка стратифицирована методом случайного отбора: 1-я группа — алиментарный ОП — 53 пациента (76,8 %) с различной тяжестью течения, 2-я группа — билиарный ОП — 14 пациентов (20,3 %). Тяжесть ОП определена согласно классификации Atlanta-2012. Не включены пациенты в критическом декомпенсированном состоянии. **Результаты.** При поступлении в отделение интенсивной терапии (ОИТ) у пациентов доминировала гиповолемия из-за потери плазмы на фоне острой хирургической дегидратации II–III степени. В дальнейшем определено течение ОП всех степеней тяжести в 1-й группе: I —  $n = 12/23$  %, II —  $n = 26/49$  %, III —  $n = 15/28$  %. При неосложненном течении ОП (подгруппа I) изначально развивался нормотонический тип дегидратации, при тяжелом течении панкреонекроза (подгруппа III) — гипертонический. Клинический ответ на проводимую стартовую инфузию ассоциирован с тяжестью дальнейшего течения в соответствии с этиологическим фактором ОП и достоверным клинически значимым ( $16 \pm 2$  %;  $p < 0,01$ ) уменьшением ЧСС и Ht относительно исходных значений, в то же время оставаясь за верхней границей референтного диапазона. При неосложненном течении ОП (I подгруппа) органная недостаточность не формировалась, в конце вто-

рых суток восстанавливался спонтанный диурез (до  $0,8–1,0$  мл/кг • ч), кишечная перистальтика на фоне энтерального питания и уменьшения объема инфузии. При средней тяжести ОП (II подгруппа) доминировали проявления транзиторной гепатоспланхической недостаточности с усугублением SIRS, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II — до 5 [5; 6] баллов, Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) — 1 [1; 2], предельно уменьшался уровень общего белка. Ремобилизация депонированной жидкости проходила отсрочено. При тяжелом течении ОП (III подгруппа) после стартовой ресусцитации ЧСС и Ht превышали (до 20 %;  $p < 0,001$ ) значения в I и II подгруппе; усугублялась органная недостаточность: APACHE II — 8 [7; 10] баллов, MODS — 3 [2; 4], прогрессировал SIRS, своевременно не восстанавливалась перистальтика, спонтанный диурез — отсрочено до 24–32 ч, нарастала гипопроотеинемия —  $59,2 \pm 2,3$  г/л, креатинин сыворотки —  $147 \pm 14$  мкмоль/л, мочевины —  $9,8$  ммоль/л. Глюкоза крови повышена ( $9,1$  ммоль/л) при отсутствии сахарного диабета. Персистировала преимущественно гепатоспланхическая недостаточность, формировались очаги секвестрации, не происходила ремобилизация депонированной жидкости, обуславливая вторичную гиповолемию, гипергидратацию интерстициального пространства и рефрактерность к консервативному лечению. При остром билиарном панкреатите доминировали висцеральные нарушения с воспалением желчных путей, билиарной гипертензией и холестазом, обусловленных преимущественно холедохолитиазом. **Выводы.** После стартовой инфузии в раннюю фазу острого панкреатита осложненное и тяжелое течение клинически прогнозируется по вторичным системным нарушениям в жидкостных компартментах на фоне SIRS и транзиторной или персистирующей, преимущественно гепатоспланхической, органной недостаточности различной тяжести, что усугубляется формированием секвестрированных образований и препятствует надлежащей ремобилизации секвестрированной и депонированной жидкости.

**Ключевые слова:** острый панкреатит; острая дегидратация; стратификация риска; панкреонекроз; билиарный панкреатит; жидкостная ресусцитация

O.Yu. Muryzina<sup>1</sup>, O.S. Ustianovych<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Medical Center "Surgical Clinic Garvis", Dnipro, Ukraine

### Determining the risk of acute pancreatitis complications based on the patient's clinical response to the initial infusion

**Abstract. Background.** The strategy of fluid resuscitation in acute pancreatitis (AP) is based on a timely assessment of the patient's initial volemic status and justified correction of fluid abnormalities that provides for effective systemic and organ circulation and tissue perfusion, thus eliminating pancreatic ischemia and preventing total organ failure, namely development and manifestation of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). The goal of this study is to evaluate the risks of a further complicated development of AP based on the results of the clinical response to initial fluid resuscitation. **Materials and methods.** The results of a cohort prospective observation conducted in 2015–2018 are presented. The clinical data of 61 patients with AP were analyzed, 25 (41 %) women and 36 (59 %) men with average age of  $47.1 \pm 6.4$  years, and average weight of  $79.4 \pm 5.1$  kg. The baseline  $\alpha$ -amylase level is  $213 \pm 34$  U/L, urine diastase —  $1019 \pm 65$  U/L. The sample was stratified by the method of random selection: group 1 (alimentary AP) consisted of 53 patients (76.8 %) with varying severity, group 2 (biliary AP) included 14 patients (20.3 %). The severity of AP was determined according to Atlanta-2012 classification. Critically decompensated patients were excluded. **Results.** Upon admission to the intensive care unit, patients suffered from dominating hypovolemia caused by loss of plasma resulting from acute surgical dehydration degree 2 and 3. Subsequently, the development of AP was assessed for all degrees of severity in group 1, namely subgroup I/nonsevere AP:  $n = 12/23$  %, subgroup II/mild AP:  $n = 26/49$  %, subgroup III/severe AP:  $n = 15/28$  %. For noncomplicated course of AP (subgroup I), the normotonic type of dehydration initially developed, whereas in case of severe pancreatic necrosis (subgroup III), the hypertonic type was observed. The clinical response to the initial infusion is associated with the severity of the further course in accordance with the etiological factor of AP and clinically significant ( $16 \pm 2$  %,  $p < 0.01$ ) decrease in heart rate and hematocrit compared to the baseline, but still remaining beyond the upper boundary of the reference range. In the uncomplicated course of AP (subgroup

I), organ failure did not develop; moreover, by the end of day 2, both spontaneous diuresis (up to 0.8–1.0 ml/kg/h), and intestinal peristalsis on the background of enteral nutrition and infusion volume decrease were restored. With moderate severity of AP (subgroup II), manifestations of transient hepatosplanchnic insufficiency dominated with aggravation of SIRS, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II to 5 points [5; 6], and Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) to 1 point [1; 2], combined with critical reduction of the total protein. Remobilization of the deposited fluid was delayed. In severe AP (subgroup III) after starting resuscitation, heart rate and hematocrit exceeded (up to 20 %,  $p < 0.001$ ) the corresponding values for subgroups I and II; organ failure was aggravated: APACHE II — up to 8 [7; 10] points, MODS — up to 3 points [2; 4] and progressing SIRS; peristalsis was not restored in a timely manner, there was a delay in the spontaneous recovery of diuresis up to 24–32 hours, hypoproteinemia increased to  $59.2 \pm 2.3$  g/l, serum creatinine — to  $149 \pm 14$   $\mu$ mol/l, serum urea — to 9.8 mmol/l. Blood glucose was also elevated to 9.1 mmol/l, even in the absence of diabetes. Mostly hepatosplanchnic insufficiency persisted, foci of sequestration formed, remobilization of the deposited fluid did not occur, causing secondary hypovolemia, hyperhydration of the interstitial space and resistance to conservative treatment. In case of acute biliary pancreatitis, visceral disorders dominated, with inflammation of the biliary tract, biliary hypertension and cholestasis, mainly due to choledocholithiasis. **Conclusions.** After the initial infusion in the early stage of acute pancreatitis, the complicated and severe course is clinically predicted by secondary systemic abnormalities in the fluid compartments combined with SIRS and transient or persistent, mainly hepatosplanchnic, organ failure of varying severity, which is further aggravated by the formation of sequestered formations preventing proper remobilization of sequestered and deposited fluid.

**Keywords:** acute pancreatitis; acute dehydration; risk stratification; pancreatic necrosis; biliary pancreatitis; fluid resuscitation