

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТУТКА МИХАЙЛО МИРОСЛАВОВИЧ

УДК: 616. 37: 617.54:617.58]-002-036.17-089

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ГОСТРОМУ
ПАНКРЕАТИТІ З ПОРУШЕННЯМИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших
авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Тутка М.М.

Науковий керівник:

Андрющенко Віктор Петрович,

доктор медичних наук, професор

Львів – 2024

АНОТАЦІЯ

Тутка М.М. Особливості хірургічної тактики при гострому панкреатиті з порушеннями вуглеводного обміну. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань – 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2024.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне та практичне розв'язання актуального завдання сучасної хірургічної панкреатології, а саме поліпшення результатів лікування хворих на гострий панкреатит з наявними глікемічними порушеннями на основі реалізації методології мультидисциплінарного підходу з вивченням патоморфологічних змін ендокринного апарату підшлункової залози, з'ясуванням чинників розвитку гіперглікемії, а також обґрунтуванням хірургічної тактики шляхом пріоритетного використання мінімально інвазивних операційних технологій.

Для досягнення мети були поставлені завдання вивчити особливості порушень вуглеводного обміну при гострому панкреатиті з визначенням різних чинників розвитку гіперглікемії, визначити рівень глюкози у пара панкреатичних рідинних збірниках як показника виникнення гіперглікемії; вивчити особливості патоморфологічних змін підшлункової залози, зокрема її екзокринного та ендокринного апарату у даних категорій пацієнтів; з'ясувати значення порушень вуглеводного обміну у вигляді гіперглікемії, як передумови виникнення панкреатогенного цукрового діабету; опрацювати тактику хірургічного лікування хворих з пріоритетним використанням мінімально інвазивних операційних технологій.

У відповідності до цільових настанов наукового дослідження комплексному обстеженню було піддано 96 хворих на гострий панкреатит, які з 2016 по 2022 рр. лікувалися в міському панкреатологічному центрі м. Львова, сьогодні «Лікарня Святого Пантелеймона», клінічна база кафедри загальної хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і у яких на

підставі клінічних, лабораторно-біохімічних, додаткових – променевих (рентгенологічних, ультрасоно-графічних, комп'ютерно-томографічних), інструментальних (відео-лапароскопічних езофагогастродуоденоскопічних), а також за даними спеціально виконаних досліджень (біохімічних, патоморфологічних) було констатовано наявність гострого запального ураження підшлункової залози – гострого панкреатиту.

Увесь контингент обстежених було розділено на дві групи. Перша група пацієнтів, яку визначено як порівняльну і по відношенню до якої застосовувались традиційні лікувально-тактичні підходи гострий панкреатит (WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis (2019); Working Group JAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013; Настанова 00208. Гострий панкреатит, 2017) та хронічний панкреатит (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18 серпня 2020 року № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 25 січня 2023 року № 145).

Друга група – основна, стосовно якої реалізовувалась лікувальна тактика з врахуванням наявних порушень вуглеводного обміну.

За результатами проведеного дослідження було констатовано, що у клінічному перебігу гострого панкреатиту виникають порушення вуглеводного обміну у вигляді гіперглікемії, яку згідно консенсусу «Атланта (2012)», слід розглядати як один із видів системних ускладнень захворювання.

Встановлено, що чинниками виникнення та розвитку гіперглікемії при гострому панкреатиті можуть слугувати – стрес-індукована реакція організму хворого на гострий запальний процес, тяжкий перебіг захворювання, а також маніфестація цукрового діабету, як супутньої соматичної патології. Прояви ендокринних порушень при помірно-тяжкому і особливо тяжкому гострому панкреатиті є передумовою / передвісником вірогідного виникнення панкреатогенного цукрового діабету у відтермінованому періоді.

Отримані дослідження дозволили констатувати, що опрацьований експрес-метод якісного визначення цукру у парапанкреатичних рідинних скупченнях сприяє ранньому виявленню гіперглікемії, ще до лабораторного визначення рівня

глюкози в крові. При гострому некротичному панкреатиті / панкреонекрозі відбуваються мікроструктурні порушення ацинарного сегменту підшлункової залози з виникненням різного ступеня поширеності та глибини зон некрозу як її паренхіми, так і перипанкреатичної жирової клітковини.

Важливим є заключення, що незалежно від поширеності некротичного ураження підшлункової залози та парапанкреатичних тканин, панкреатичні островці/клітини Лангерганса зберігають свою мікроструктуру незмінною. Тому, гіперглікемія безпосередньо не пов'язана з руйнуванням ендокринного апарата органа.

Опрацьований матеріал дослідження дозволив виокремити персоніфікований підхід до методів хірургічного лікування пацієнтів із гострим панкреатитом, а саме була проведена систематизація мінімально інвазивних операційних технологій на інтервенційну сонографію та відеолапароскопію, «остаточні», «етапні» і «стабілізуючі стан хворого» сприяє оптимізації хірургічної тактики з істотним збільшенням частоти малоінвазивних методик – від 19 % до 58 %; ($\chi^2 = 11,66$; $p=0,0006$).

Отримані у дисертаційній роботі дані поглиблюють та розширюють сучасні уявлення щодо ведення хворих на гострий панкреатит, а отже розпрацьований підхід до хірургічної тактики у даної категорії хворих з пріоритетним застосуванням малоінвазивних операційних втручань призвів до поліпшення результатів лікування, зокрема, зменшення частоти післяопераційних ускладнень з 13,1 % до 8,3 % та зниження показника післяопераційної летальності на 4,2 %.

Ключові слова: гострий панкреатит, цукровий діабет, порушення вуглеводного обміну, метаболічні порушення, островці Лангерганса.

ANNOTATION

Tutka M. M. Features of surgical tactics in acute pancreatitis with disorders of carbohydrate metabolism. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge – 22 Health Care, specialty 222 – Medicine. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2024.

The thesis presents a theoretical and practical solution to the urgent problem of modern surgical pancreatology, namely, improving the results of treatment of patients with acute pancreatitis with existing glycemic disorders based on the implementation of a multidisciplinary approach methodology with the study of pathomorphological changes in the endocrine apparatus of the pancreas, elucidation of the factors of hyperglycemia development, as well as justification of surgical tactics through the priority use of minimally invasive surgical technologies.

To achieve this goal, the following objectives were set: to study the peculiarities of carbohydrate metabolism disorders in acute pancreatitis with the identification of various factors of hyperglycemia; to determine the level of glucose in peripancreatic fluid collections as an indicator of hyperglycemia; to study the peculiarities of pathomorphological changes in the pancreas, in particular its exocrine and endocrine apparatus in these categories of patients; to find out the significance of carbohydrate metabolism disorders in the form of hyperglycemia as a prerequisite for the development of pancreatogenic diabetes; to develop the tactics of surgical treatment of patients with priority use of minimally invasive surgical technologies.

In accordance with the objectives of the scientific study, 96 patients with acute pancreatitis who were treated from 2016 to 2022 at the city pancreatology center of Lviv (Department of General Surgery on the basis of the Municipal Non-Profit Enterprise “Clinical Emergency Hospital” of Lviv, now the Department is located in “St. Panteleimon Hospital” of the Municipal Non-Profit Enterprise “Lviv Territorial Medical Association “Multidisciplinary Clinical Hospital of Intensive Care and Emergency Medical Care”). Acute inflammatory pancreatitis was diagnosed on the basis of clinical, laboratory-biochemical, additional – radiological (X-ray,

ultrasonographic, computed tomographic), instrumental (esophagogastroduodenoscopy, videolaparoscopic), as well as specially performed studies (biochemical, pathomorphological).

All patients were divided into two groups. The first group of patients was defined as a comparative one and was treated with traditional therapeutic and tactical approaches. The second group was the main group, in respect of which the treatment tactics were implemented taking into account the existing disorders of carbohydrate metabolism.

According to the results of the study, it was stated that in the clinical course of acute pancreatitis there are disorders of carbohydrate metabolism in the form of hyperglycemia, which, according to the Atlanta Consensus (2012), should be considered as one of the types of systemic complications of the disease.

It has been established that the stress-induced reaction of the patient's body to the acute inflammatory process, the severe course of the disease, and the manifestation of diabetes mellitus as a concomitant somatic pathology can serve as factors for the occurrence and development of hyperglycemia in acute pancreatitis. Manifestations of endocrine disorders in moderately severe and especially severe acute pancreatitis are a prerequisite/harbinger of the favourable occurrence of pancreatogenic diabetes in the delayed period.

The obtained results allowed us to state that the developed rapid method of qualitative determination of sugar in parapancreatic fluid collections contributes to the early detection of hyperglycemia, even before laboratory determination of blood glucose levels. In acute necrotizing pancreatitis/pancreatic necrosis, microstructural disorders of the acinar segment of the pancreas occur with varying degrees of prevalence and depth of necrosis zones of both its parenchyma and peripancreatic adipose tissue.

It is important to conclude that regardless of the prevalence of necrotic lesions of the pancreas and peripancreatic tissues, pancreatic islets/Langerhans cells retain their microstructure unchanged. Therefore, hyperglycemia is not directly related to the destruction of the endocrine apparatus of the organ.

The processed study material allowed us to identify a personalized approach to the stages of surgical treatment of patients with acute pancreatitis, namely, the systematization of minimally invasive surgical technologies into interventional sonography and video laparoscopy, “final”, “stage” and “stabilizing” procedures helps to optimize surgical tactics with a significant increase in the frequency of minimally invasive techniques – from 19% to 58%; ($\chi^2 = 11.66$; $p = 0.0006$).

The data obtained in the dissertation deepen and expand the current understanding of the management of patients with acute pancreatitis, and therefore the developed approach to surgical tactics in this category of patients with the priority use of minimally invasive surgical interventions has led to improved treatment outcomes, in particular, a decrease in the incidence of postoperative complications from 13.1% to 8.3% and a decrease in postoperative mortality by 4.2%.

Key words: acute pancreatitis, diabetes mellitus, carbohydrate metabolism disorders, metabolic disorders, islets of Langerhans.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Adrian D. Kvit, Mykhaylo M. Tutka, Volodymyr V Kunovskiy. Acute complicated pancreatitis and diabetes mellitus: the role and significance of the biochemical indicators of carbohydrate and lipid metabolism as a prognostic criterion for the severity of the disease clinical course. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV (1): 22-7. *(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічні та лабораторні обстеження, аналіз та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку. Усі співавтори надавали консультативну допомогу та редакційні правки).*

DOI: 10.36740/WLek202101104

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202101104.pdf>

2. Adrian D Kvit, Mykhaylo M Tutka, Oksana V Laba, Volodymyr V Kunovskiy. Application of the *saccharomyces boulardii* probiotic complex in the correction of intrainestinal homeostasis in patients with dysbiotic disorders due to antibiotic therapy. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV(7): 1655-60. *(Здобувачем проведено відбір*

хворих, клінічні та лабораторні обстеження, аналіз та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку. Усі співавтори надавали консультативну допомогу та редакційні правки).

DOI: 10.36740/WLek202107118

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202107118.pdf>

3. Андрющенко ВП, Тутка ММ, Куновський ВВ. Глікемічні порушення при гострому панкреатиті: значення мікроструктурних змін паренхіми підшлункової залози. The Ukrainian Journal of Clinical Surgery. 2023 January/February; 90(1):7-12. *(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічні та лабораторні обстеження, аналіз та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку. Усі співавтори надавали консультативну допомогу та редакційні правки).*

DOI: <https://doi.org/10.26779/2786-832X.2023.1.07>

<https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/1070/1049>

4. Андрющенко ВП, Тутка ММ. Особливості порушень вуглеводного обміну у пацієнтів на гострий панкреатит як передумови розвитку в них цукрового діабету. Art of Medicine. 2023;3 (27):7-13. *(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічні та лабораторні обстеження, аналіз та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку. Співавтор надавав консультативну допомогу та редакційні правки).*

DOI: 10.21802/artm.2023.3.27.7

<https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/issue/view/27/38>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Тутка ММ, Куновський ВВ. Особливості клінічного перебігу та патогенетичні аспекти цукрового діабету у хворих на хронічний панкреатит: механізми та передумови розвитку. Матеріали II міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині, сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»; 28-29 березня 2018 р.; м. Харків. Харків тези доповідей; 2018. с. 225-31.

6. Андрющенко ВП, Куновський ВВ, Тутка ММ. Показник рівня цукру сироватки крові як предиктор оцінки тяжкості гострого панкреатиту. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань»; 31 травня-2 червня 2018 р.; м. Львів. с. 11-3.

7. Куновский ВВ, Лаба ОВ, Куновская ЛМ, Тутка ММ. L карнітин в комплексі медикаментозної терапії. Патогенетичні аспекти метаболічної терапії. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції; Том 1. 12-13 березня 2020 р.; м. Харків. Харків тези доповідей; 2020. с. 269-75.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Патент на корисну модель № 145882 Україна. Патент на корисну модель № 145882 Україна. Спосіб корекції метаболічних порушень в хірургічному лікуванні пацієнтів з гострими ураженнями органів панкреато-біліарної зони / В.П. Андрющенко, М.М. Тутка, В.В. Куновський № u 2020 04891; Заявка від 30.07.2020.; Опубл. 06.01.2021, Бюл. № 1

<https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=273599>

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць і термінів.....	12
ВСТУП.....	14
РОЗДІЛ 1 ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ ЯК АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА НЕВІДКЛАДНОЇ АБДОМІНАЛЬНОЇХІРУРГІЇ.....	21
1.1. Стан та тенденції хірургічного лікування гострого панкреатиту з використанням традиційних та сучасних мінімально інвазивних операційних технологій	21
1.2. Розлади вуглеводного обміну та метаболічні порушення при хірургічних захворюваннях підшлункової залози.....	30
1.3. Патоморфологічні зміни підшлункової залози при гострому панкреатиті.....	33
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	38
2.1. Характеристика клінічного матеріалу.....	38
2.1.1 Загальна характеристика хворих порівняльної групи	40
2.1.2 Загальна характеристика хворих основної (проспективної) групи	46
2.2 Методики дослідження	52
2.2.1 Загальноклінічні методи обстеження	53
2.1.2 Загальні лабораторні та біохімічні методи дослідження	53
2.1.3 Радіологічні, ендоскопічні, відеолапароскопічні методи дослідження	54
2.2.4 Патоморфологічні методи дослідження	57
2.2.5 Спеціальні біохімічні методи дослідження	57
2.2.6. Методи статистичного опрацювання результатів дослідження	59
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	61
3.1 Рівні цукру та глікозильованого гемоглобіну у сироватці крові	61
3.2. Результати дослідження вмісту глюкози у парапанкреатичних рідинних	70

скупченнях.....	
3.3. Вміст кортизолу і С-пептиду у крові	74
3.4. Патоморфологічні зміни екзокринного та ендокринного апарату підшлункової залози	80
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ГП З ПОРУШЕННЯМИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ.....	90
4.1. Особливості хірургічної тактики при ГП з порушеннями вуглеводного обміну.....	90
4.2. Результати ізольованого і поєданого застосування сучасних малоінвазивних та традиційних хірургічних втручань.....	102
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	109
ВИСНОВКИ.....	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	124
ДОДАТКИ	165

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ

АЛТ	–	Аланінова амінотрансфераза
АТ	–	Артеріальний тиск
ВО	–	Вуглеводний обмін
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ГГ	–	Глікозильований гемоглобін
ГПП	–	Головна панкреатична протока
ГП	–	Гострий панкреатит
ГНП	–	Гострий некротичний панкреатит
ГУП	–	Гострий ускладнений панкреатит
ДПК	–	Дванадцятипала кишка
ЕГДС	–	Езофагогастродуоденоскопія
ЕПСТ	–	Ендоскопічна папілосфінктеротомія
ЕРПХГ	–	Ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія
ЖВШ	–	Жовчовивідні шляхи
ЖКХ	–	Жовчнокам'яна хвороба
КТ	–	Комп'ютерна томографія
ЛДГ	–	Лактатдегідрогеназа
МРТ	–	Магнітно-резонансна томографія
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
МІОТ	–	Мінімально інвазивні операційні технології
МКХ-10	–	Міжнародна класифікація хвороб
ОЦК	–	Об'єм циркулюючої крові
ПЗ	–	Підшлункова залоза
ПОН	–	Полігонная недостатність

ПДР	–	Панкреатодуоденальна резекція
ПСТ	–	Папілосфінктеротомія
ССЗР	–	Синдром системної запальної реакції
РАВ	–	Реанімаційне відділення
РС	–	Рідинні скупчення
ТЕЛА	–	Тромбоемболія легеневої артерії
ХП	–	Хронічний панкреатит
ЦД	–	Цукровий діабет
ЦД 2	–	Цукровий діабет 2 типу
ЦВТ	–	Центральний венозний тиск
ЧД	–	Частота дихання
ЧСС	–	Частота серцевих скорочень
ЧТА	–	Черезшкірна тонкогolkова аспірація
УЗД	–	Ультразвукове дослідження
ХП	–	Хронічний панкреатит
ШКТ	–	Шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	–	Швидкість осідання еритроцитів
APCWG	–	Acute Pancreatitis Classification Working Group
APCF	–	Acute peripancreatic fluid collection (гострі парапанкреатичні рідинні скупчення)
ANC	–	Acute necrotic collection (гострі некротичні рідинні скупчення)
HOMA-IR	–	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; (індекс інсулінорезистентності)
PNFC	–	Post-necrotic pancreatic / retropancreatic fluid collection (постнекротичні інфіковані панкреатичні /парапанкреатичні рідинні скупчення)
WON	–	Walled of necrosis
WSES	–	World Society of Emergency Surgery WSES

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гострий панкреатит (ГП) є одне з найбільш складних, прогностично малосприятливих та нерідко життєвонебезпечних гострих захворювань органів черевної порожнини. Показник захворюваності при гострому панкреатиті становить 12,4 на 10 000 населення, у структурі невідкладної абдомінальної патології ГП посідає друге місце, летальність при деструктивних формах сягає від 24 до 60 %, а післяопераційна наближається 70 % [36, 53, 201, 254, 328, 333, 348].

У матеріалах Американської і Всесвітньої асоціації панкреатологів (Маямі, США, 31 жовтня, 2013) констатується, що ГП є основним видом гастроентерологічної патології з інцидентністю 13-45 випадків на 10 000 населення, при цьому 270 000 пацієнтів потребують госпітальної допомоги, летальність при тяжкому клінічному перебігу захворювання становить 30 %, а матеріальні витрати на лікування обчислюються у 2,5 біліони доларів щорічно (Working Group JAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013) [406].

Проблема лікування хворих на ГП екстраполюється не тільки на суто медичні аспекти, а й на не менш важливий соціально-економічний контекст, у зв'язку з домінуванням серед пацієнтів осіб чоловічої статі працездатного віку, тривалим перебуванням хворих на лікарняному ліжку, значними витратами на медикаментозну терапію, а навіть при одужанні – втратою працездатності з нерідкою подальшою інвалідизацією [44, 81, 197, 441, 455].

Гострий панкреатит окрім цього є таким видом хірургічної патології, при якому поряд із запальним процесом безпосередньо в паренхімі підшлункової залози виникає широкий спектр місцевих (локальних) та системних ускладнень з боку основних життє забезпечуючих систем організму [12, 23, 36, 254, 272, 330, 332].

В оновленій класифікації Атланта (2012), а також у дослідженнях вітчизняних хірургів-панкреатологів особливу увагу приділяється кваліфікації

місцевих ускладнень захворювання із запровадженням їх термінологічних визначень як одного з пріоритетних чинників оцінки тяжкості клінічного перебігу ГП та вибору диференційованих підходів до хірургічного лікування [36, 88, 109, 155, 330].

На п'ятому конгресі Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES), який відбувся у 2018 році (Бертіноро, Італія) було погоджено Детерміновану класифікацію захворювання, згідно якої для оцінювання тяжкості патологічного процесу попри «тяжкий» запропоновано дефініцію - «критичний» ГП, також з наявністю системних ускладнень[9]. При цьому акцентується увага переважно на менінгеальних, серцево-судинних розладах і дисфункції дихальної та сечовидільної систем. Проте про можливі ендокринні порушення у вигляді змін вуглеводного обміну з проявами гіперглікемії, практично не згадується. Хоча зазначені зміни нерідко виникають у пацієнтів із помірно-тяжким і особливо з тяжким ГП, що погіршує перебіг захворювання, ускладнює лікувальну тактику, сприяє швидкому приєднанню бактерійного чинника та трансформації первинно асептичного запалення підшлункової залози у гнійно-некротичний панкреатит (парапанкреатит з прогресуючою інтоксикацією, а також вірогідністю розвитку абдомінального сепсису) [76, 79, 154]. З'ясування реальних причин порушення вуглеводного обміну, а саме виникнення гіперглікемії при ГНП складає актуальне завдання сучасної панкреатології і, зокрема, її хірургічної складової. Оскільки перебіг такого небезпечного захворювання як ГП, ускладнений виникненням гіперглікемії, передбачає необхідність доєднання додаткових лікувальних компонентів та загалом істотно погіршує прогноз щодо одужання пацієнта [64,146, 369, 402].

Залишаються також остаточно невирішеними і питання достовірного прогнозування клінічного перебігу ГП [12, 33, 56, 311, 417]. Запропоновані прогностичні інтегральні шкали Ranson's, APACHE-II, SAPS є достатньо громіздкими і не зовсім придатними для використання в реаліях вітчизняної охорони здоров'я [239, 253, 290, 292, 394]. У зв'язку з цим, в останній період часу прослідковується тенденція до визначення окремих об'єктивних критеріїв –

предикторів оцінки тяжкості ГП, серед яких далеко не другорядне місце повинні займати і показники глікемічних порушень [53,158,159, 233, 235].

Не зважаючи на впровадження новітніх схем консервативної медикаментозної терапії, вдосконалення традиційних та застосування сучасних високотехнологічних мінімально інвазійних операційних методик, питання вибору адекватної лікувальної тактики продовжують залишатися предметом дискусій [24, 81, 254, 439].

І це стосуються, перш за все, однозначної й остаточної невирішеності принципу хірургічного лікування ГП з визначенням межі можливостей та місця малоінвазійних інтервенційних технологій і доцільності використання їх як в ізольованому вигляді, так і у поєднанні з відкритими класичними операціями [81, 93, 126, 145, 272, 376, 439]. Особливої уваги заслуговує питання застосування зазначених втручань при наявних системних ускладненнях захворювання і, в тому числі, при порушеннях вуглеводного обміну.

У сучасних умовах у різних галузях наукового пошуку набуває особливого значення методологія мультидисциплінарного підходу, яка дозволяє виходити на більш високий і продуктивний рівень науково-дослідницького пізнання, долаючи бар'єри окремих спеціальностей [111, 138, 194, 407, 431]. При цьому зазначений принцип віддзеркалює загальну тенденцію сучасної медицини щодо інтеграції різних фахових напрямків при вивченні складних біологічних об'єктів [113, 171, 210, 220, 342, 408].

Мультидисциплінарний підхід створює об'єктивні передумови для повноцінного і всебічного науково-теоретичного вивчення проблеми гострого панкреатиту з врахуванням відомих і вперше виявлених чинників, що є предметом дослідження різних спеціальностей – топографічної та патологічної анатомії, цитоморфології, мікробіології, фізичної хімії, патофізіології, радіології, ендоскопії, інтенсивної терапії, анестезіології та хірургії з екстраполяцією отриманих даних на теоретичні та практично-прикладні аспекти діагностичної і сучасної лікувальної тактики. Власне, подібний підхід сприяє отриманню,

накопиченню та співставленню даних різних дисциплін, аналізу їх взаємозв'язку і взаємодії в рамках об'єкту дослідження–ГП.

У даному контексті, з'ясування широкого кола питань ендокринологічних порушень і, зокрема, вуглеводного обміну, який виникає у клінічному перебігу захворювання, а також визначення мікроструктурних змін паренхіми підшлункової залози, що складають предмет вивчення спеціальності «ендокринологія» та «патологічна анатомія» і які будуть реалізовані у науковому дослідженні, сприятимуть поліпшенню лікування даної надзвичайно складної категорії пацієнтів.

Усе вищезгадане і визначає актуальність обраної теми даного наукового дослідження та доцільність її науково-теоретичного та практичного опрацювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом наукової теми кафедри загальної хірургії «Обґрунтувати тактику хірургічного лікування запальних і незапальних захворювань підшлункової залози, тулуба та нижніх кінцівок при їх ускладненому клінічному перебігу» (№ державної реєстрації № 0120U002132, терміни виконання 2020-2024 р.р.). Автор є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт, присвячених гострому панкреатиту.

Мета дослідження. Покращення результатів лікування хворих на гострий панкреатит з порушеннями вуглеводного обміну на підставі з'ясування чинників розвитку гіперглікемії, характеру патоморфологічних змін підшлункової залози та оптимізації лікувальної тактики з пріоритетним використанням сучасних мінімально інвазивних операційних технологій.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання дослідження**: Вивчити особливості порушень вуглеводного обміну при ГП з визначенням різних чинників розвитку гіперглікемії.

2) Визначити рівень глюкози у парапанкреатичних рідинних скупченнях, як показника виникнення гіперглікемії.

3) Вивчити особливості патоморфологічних змін підшлункової залози, зокрема її екзокринного та ендокринного апарату у даних категорій пацієнтів.

4) З'ясувати значення порушень вуглеводного обміну у вигляді гіперглікемії, як передумови виникнення панкреатогенного цукрового діабету.

5) Опрацювати тактику хірургічного лікування хворих з пріоритетним використанням мінімально інвазійних операційних технологій.

Об'єкт дослідження: гострий панкреатит з порушеннями вуглеводного обміну.

Предмет дослідження: чинники розвитку гіперглікемії, патоморфологічні зміни паренхіми підшлункової залози, особливості хірургічної тактики з пріоритетним використанням мінімально інвазивних операційних втручань.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, біохімічні, патоморфологічні, радіологічні (рентгенологічні, ультрасонографічні, комп'ютерно-томографічні), інтралюмінарні (ендоскопічні), інструментальні (відеолапароскопічні), математично-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертаційна робота містить оригінальний підхід до вирішення актуальної наукової задачі хірургії на основі реалізації мультидисциплінарного принципу дослідження, у результаті проведення якого отримані нові наукові дані.

Науково обґрунтовано доцільність виокремлення вуглеводних порушень при ГП у вигляді гіперглікемії, як одного з вірогідних ускладнень захворювання.

Уперше здійснений систематизований аналіз чинників гіперглікемії в клінічному перебігу патологічного процесу та виявлено зростання рівня цукру у парапанкреатичних рідинних скупченнях.

Уточнено наукові дані стосовно патоморфологічних змін паренхіми підшлункової залози, зокрема її екзокринного та ендокринного апарату при наявних змінах вуглеводного обміну.

Науково обґрунтовано тактику хірургічного лікування даних категорій пацієнтів з пріоритетним застосуванням мінімально інвазивних операційних технологій.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті наукових досліджень опрацьовано та запроваджено у діяльність лікувальних установ практичної охорони здоров'я:

Спосіб корекції метаболічних порушень у хірургічному лікуванні пацієнтів з гострими ураженнями органів панкреато-біліарної зони (Патент на корисну модель № 145882 Україна. № и 2020 04891; Заявка від 30.07.2020.; Опубл. 06.01.2021, Бюл. № 1).

Експрес-спосіб виявлення гіперглікемії шляхом якісної оцінки рівня цукру у парапанкреатичних рідинних скупченнях.

Доведено доцільність застосування малоінвазивних операційних втручань в якості пріоритетних у хірургічному лікуванні ГП з порушеннями вуглеводного обміну.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням. Автор самостійно проаналізував сучасну літературу з проблеми, здійснив інформаційний та патентний пошуки. Дисертант особисто зібрав та проаналізував клінічний матеріал – 96 пацієнтів з ГП з наявними порушеннями вуглеводного обміну, здійснив спеціальні дослідження з участю фахівців відповідних дисциплін, брав безпосередню участь у лікуванні пацієнтів та клінічній апробації запропонованих методів операційного лікування. Автором самостійно опрацьовано отримані результати, здійснено їх статистичне обчислення. За участі наукового керівника сформульовано висновки і практичні рекомендації. У наукових статтях, опублікованих дисертантом, йому належить фактичний матеріал та визначальна участь у написанні наукових робіт і підготовки до опублікування. Здобувачем самостійно написані всі розділи дисертаційної роботи та оформлено супровідну документацію.

Впровадження результатів дослідження. Результати роботи впроваджено в навчальний процес кафедр загальної хірургії Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького (затв. 12.03.2024), а також у практичну діяльність лікувальних установ Львівської та Івано-Франківської областей, про що засвідчують відповідні акти впровадження.

Апробація та результатів дисертації.

Основні положення дисертації були представлені та обговорені на науково-практичній конференції «ІІ Буковинський хірургічний форум» (Чернівці, 2019); науково-практичній конференції «Інновації в медицині та фармації» (Івано-Франківськ, 2024); науково-практичній конференції «Актуальні питання морфології» (Львів, 2024); розширеному міжкафедральному фаховому семінарі кафедри загальної хірургії Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького (Львів, травень 2024).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць: 4 статті (із них 2 у фахових наукових виданнях України, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, 2 у наукометричних базах Scopus), у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій - 3, 1 патент України на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках друкованого тексту (108 - основного тексту), складається зі вступу, чотирьох розділів, узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 14 таблицями та 32 малюнками. Список використаних джерел літератури містить 434 бібліографічних описів, з яких 272 кирилицею та 162 латиною.

РОЗДІЛ 1

ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ ЯК АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА НЕВІДКЛАДНОЇ АБДОМІНАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ

Питання адекватної хірургічної тактики при ГП продовжують залишатися предметом численних дискусій. І це стосуються, перш за все, контраверсійності поглядів стосовно межі можливостей, місця та доцільності використання малоінвазійних інтервенційних технологій. Поряд із аргументами на користь використання традиційних операцій з огляду на їх ефективність, не менш переконливими є і обґрунтування необхідності більш широкого застосування. В цілому мінімально інвазійні операційні технології є ефективними в 60-84 % випадків при морбідності до 90 % і летальності до 24 % [303, 326]. При використанні малоінвазійних інтервенційних технологій при ГП, констатовано зменшення числа ускладнень до 5 %, кількості відкритих операційних втручань до 3 %, а рівня летальності до 20 % [16].

1.1 Стан та тенденції хірургічного лікування ГП з використанням традиційних та сучасних міні інвазійних операційних технологій

Повноцінна характеристика сучасного стану проблеми гострого панкреатиту та тенденцій його хірургічного лікування не може бути вичерпно представлена без оцінки в історичному зрізі основних етапів розвитку хірургічної панкреатології від перших її кроків, що були закладені хірургом Масачусетського шпиталю R. Fitz (1889) стосовно розуміння змісту захворювання [384] до даних науково-теоретичного і практично-прикладного опрацювання цього актуального розділу невідкладної абдомінальної хірургії іноземними та вітчизняними дослідниками теперішнього часу.

Початок першого етапу розвитку хірургії ГП екстраполюється на вісімдесяти роки XIX століття. У той історичний період часу стрімкий розвиток методів хірургічного лікування захворювань органів черевної порожнини

характеризувався домінуванням лапаротомії при наявності «абдомінальної катастрофи». Не дивно, що в подібних ситуаціях втручання обмежувалося лише пробною лапаротомією, яка в 70-80 % закінчувалося швидким летальним вислідом внаслідок неліквідованого шоку (Fitz, Rollenston, Keyser, Tilton, Neuman, Brodreibl, Lund, Camalt, Bryant) [270, 379, 384, 398, 415].

Другий етап характеризувався появою уявлення про фазний перебіг захворювання, що дозволило з'ясувати клінічну та патоморфологічну трансформацію розвитку ГП з інтерстиціально-набрякової в некротичну форми і далі в гнійно-некротичний панкреатит або постнекротичну кісту (ПЗ). Тобто, було встановлено фундаментальну закономірність фазності в розвитку захворювання і виникнення його різних форм. Стало зрозумілим, що основним методом хірургічного лікування при гнійно-некротичних ураженнях тканин залози має бути некр-секвестректомія, в тому числі і етапна, яка сприяла істотному зменшенню частоти тяжких ускладнень і сепсису [303, 326]. У наукових роботах того часового періоду вказувалося, що реалізація методу некр-секвестректомії дозволяла знизити показники летальності до 30-50 % [379, 415], 39 % [364] і навіть до 20-33 % [270, 384, 398]. Причому, стала очевидною неможливість одномоментного видалення всіх некротизованих тканин у зв'язку з відсутністю чітких зон демаркації [270, 384].

У 70-80-х роках ХХ століття розпочався перехід до наступного третього етапу розвитку невідкладної панкреатології, основний зміст якого полягав у стримано-поміркованому ставленні до методів раннього операційного лікування з опрацюванням принципу поєднаної консервативної і хірургічної тактики. Згідно даної концепції виконання оперативного втручання в ранні терміни було припустимим лише при наявності гострого біліарного панкреатиту, а при ГП іншої етіології – операції виконувалися лише при неефективності консервативної терапії, а також виникненні гнійних форм захворювання [94, 240, 270, 275, 398].

Новітній період розвитку хірургічної панкреатології, зокрема, хірургічного лікування гострого панкреатиту, який розвинувся на межі ХХ-ХХІ століть, приніс цілу низку нових напрямків і підходів до класифікаційних дефініцій, принципів

діагностики, тактики виявлення складних механізмів патогенезу захворювання, запровадження комплексних програм консервативного лікування з використанням нових медикаментозних препаратів, а також сучасної операційно-хірургічної тактики на основі широкого застосування мінімально інвазійних інтервенційних технологій [113,201].

Одне із центральних місць у проблемі хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит займає питання оптимальної класифікації захворювання та його ускладнень. У 1992 році в Атланті (США) на міжнародному симпозиумі провідних панкреатологів світу було прийнято класифікацію гострого панкреатиту, так звану класифікацію «Атланта, 1992», яка безсумнівно мала епохальне значення в подальшому розвитку хірургічної панкреатології [350,449].

Було визначене, зокрема однозначне трактування термінів «гострий панкреатит», «легкий гострий панкреатит», «тяжкий гострий панкреатит», «гостре перипанкреатичне скупчення рідини», «псевдокіста підшлункової залози», «панкреатичний некроз». У класифікації також виділено дві форми інфекційних ускладнень ГП, а саме – інфікований некроз (infectednecrosis) і панкреатичний абсцес (pancreaticabscess).

Класифікація «Атланта, 1992» набула достатньо швидкого розповсюдження як в країнах західного світу, так і на пострадянському геополітичному просторі. Однак, вже через деякий період часу було констатовано, що майже в половині наукових публікацій міжнародного рівня проявляється суперечливість та неоднозначність стосовно трактування та клінічного застосування положень класифікації «Атланта,1992».

У зв'язку з вищенаведеним у 2007 році класифікацію «Атланта, 1992» було модифіковано і доповнено групою міжнародних експертів-панкреатологів і вона отримала назву – «класифікація Атланта, 2007». У даній оновленій класифікації зроблений крок вперед стосовно більш прецизійного визначення змісту показників, що характеризують тяжкість захворювання з виокремленням трьох ступенів важкості клінічного перебігу ГП та чітко окреслено характеристики місцевих та системних ускладнень [313, 449, 454].

У 2012 році міжнародною групою (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в режимі інтернет-конференції проведений третій перегляд і доповнення класифікації «Атланта, 1992». Класифікація «Атланта третього перегляду, 2012» передбачає виокремлення двох форм гострого панкреатиту на основі етіологічного чинника, зокрема, біліарного і небіліарного походження. Виділення даних форм за етіологічною ознакою має перш за все практичне значення, оскільки визначає особливу і достатньо відмінну діагностично-лікувальну тактику при гострому біліарному панкреатиті. Робочою групою з перегляду класифікації запропоновано виділяти дві фази клінічного перебігу захворювання – ранню (впродовж 1-2 тижнів) та пізню (понад 2 тижні) [330, 449].

Одне з найбільш суттєвих досягнень класифікації «Атланта, 2012» полягає у визначенні переліку та в окресленні особливостей місцевих (локальних) ускладнень ГП. Дана позиція класифікації має як безсумнівне науково-теоретичне значення, оскільки розширює уявлення про вірогідні патологічні процеси – ураження, які розцінюються в якості локальних ускладнень захворювання, так і незаперечне практичне значення, тому що концентрує увагу на необхідності їх хірургічної або медикаментозної корекції. Так, в якості локальних ускладнень ГП виокремлено виділення (fluor) підшлункової залози, псевдокісту залози (pancreatic pseudocyst), панкреатичний і парапанкреатичний некроз (асептичний, інфікований), відмежоване вогнище некрозу (Walled of necrosis – WON).

Виділення підшлункової залози і парапанкреатичних тканин в свою чергу розмежовано на такі, що складаються лише з рідини, а також ті, що виникають внаслідок некрозу та містять в своєму складі тканинні компоненти, а також різну кількість рідини. Вони визначаються наступним чином.

1. Гострі парапанкреатичні рідинні скупчення (Acute peripancreatic fluid collection - APCF), які пов'язані, переважно, з набряком, інтерстицію підшлункової залози без ознак некрозу парапанкреатичної клітковини.

2. Гострі некротичні РС (Acute necrotic collection - ANC), що являють собою сукупність різної кількості твердих некротичних тканин і рідини та виникають

внаслідок панкреонекрозу – некрозу паренхіми підшлункової залози і (або) парапанкреатичних тканин.

3. Постнекротичні інфіковані панкреатичні і (або) парапанкреатичні рідинні скупчення (Post-necrotic pancreatic / retropancreatic fluid collection – PNFC), які містять як рідинний компонент у вигляді гною, так і некротизовані тканини (детрит) і є переважно інфікованими.

Упродовж усього тривалого періоду еволюції поглядів на лікування гострого панкреатиту хірургічний метод беззаперечно займав і займає одну з провідних позицій, зміст якої полягає в безальтернативності операційного епізоду у даних категорій пацієнтів. І цей принцип завжди залишався незмінним [3, 9, 17, 23, 34, 54, 68, 120, 311, 318, 358].

Класичні відкриті методики операцій від моменту їх виникнення і до сьогодні в частині необхідності широкого доступу до залози й осередка гнійно-некротичного ураження шляхом лапаротомії та проведення максимально-оптимального видалення некротизованих тканин та гнійного вмісту з плином часу не піддалися принциповій ревізії [17, 20, 22, 24, 35, 58, 67, 94, 282, 331, 337, 360].

Однак питання забезпечення повноцінного дренивання після виконання основних етапів операції тривалий час складають предмет жвавої дискусії [71, 84, 311, 338].

На сьогодні запропоновані різні методи вирішення даного завдання, зокрема - «відкритий», «напіввідкритий», «закритий» способи дренивання [124, 239, 240, 432]. Відкритий метод передбачає тампонування сальникової сумки з підшиванням країв її до передньої черевної стінки [156, 157, 166, 296] та формуванням оментопанкреатобурсостоми або лапаро- чи люмбостоми.

При напіввідкритому методі застосовуються трубчасті дренажі у поєднанні з дренажами Пенроза і марлевими тампонами [226, 239, 240].

Дещо пізніше з'явилися повідомлення про закритий метод, при якому після некр-секвестректомії в осередку гнійного запалення розміщуються дренажні трубки для забезпечення лаважу з наступним зашиванням черевної порожнини [10, 136, 336]. Беззаперечний авторитет у галузі хірургічної панкреатології М.

Buchleretal (1987) при використанні даної методики зміг досягнути зниження післяопераційної летальності при ГП до 6 % [357].

Хоча в публікаціях інших авторів вказується, що використання об'ємного лаважу сальникової сумки при інфікованому панкреонекрозі супроводжується дещо вищими показниками летальності, які становлять від 21 % до 29 % і більше. Причому у 30 % хворих при використанні даної методики виникає необхідність у проведенні повторної ревізії гнійно-некротичного вогнища у зв'язку з виникненням септичного стану [414, 415].

Окремі дослідники акцентують увагу на тому, що неефективність закритого дронування і лаважу гнійно-секвестральних порожнин при інфікованому панкреонекрозі пов'язана з вірогідним виникненням повторного сепсису внаслідок триваючого некрозу заочеревинної клітковини, а також стінок протокової системи підшлункової залози [352]. Подібне ураження протоків з поступленням активованих ферментів та інших цитокіноподібних компонентів у заочеревинний простір і зумовлює недостатньо позитивний ефект закритого дронування [351, 355]. Альтернативним закритому дронуванню є достатньо ґрунтовно опрацьована методика хірургічного лікування панкреонекрозу та інфікованого парапанкреатиту (параколіту), яка полягає в тому, що після виконання некр-секвестрэктомії при поширених ураженнях залози і заочеревинних просторів забезпечується відкритий спосіб дронування осередка запалення шляхом формування контрольованої порожнини у вигляді лапаро- чи ретроперитонеостоми («opendrainage», «openpacking», «laparostomy») або створенням «відкритого живота» [3, 7, 14, 23, 24, 39, 122, 209, 239, 240, 313, 314, 336, 360].

Подібний спосіб забезпечує можливість реалізації етапних станцій, що з огляду на неодномоментність утворення демаркованих ділянок некротизованих тканин і секвестрів сприяє їх повноцінному видаленню.

Впровадження «відкритої» хірургічної технології за даними провідних хірургічних установ світу призводить до покращення результатів операційних втручань. Так, у клініках Мейо кількість післяопераційних смертельних вислідів

скоротилася з 70 % до 18 % [311], а в медичному центрі Нью-Йоркського університету – до 15 % при інфікованому панкреонекрозі [347].

Слід зазначити, що в останній період часу достатньо аргументованою, ефективною і виправданою вважається тактика етапного хірургічного лікування панкреонекрозу (парапанкреонекрозу) з врахуванням фазності перебігу патологічного процесу яку тканинах самої залози, так і заочеревинного простору [5, 10, 23, 24, 28, 29, 35, 68, 74, 75, 120].

У зв'язку з недостатньою ефективністю наведених вище методик традиційних відкритих операційних втручань, які далеко не завжди призводять до істотного покращення результатів хірургічного лікування хворих на ГП і, перш за все - до суттєвого зменшення показників післяопераційної летальності, в останні десятиріччя бурхливого розвитку набувають мінімально інвазійні інтервенційні технології [4, 8, 19, 28, 37, 42, 198, 200, 201, 333, 377, 382, 389].

З'являється значна кількість публікацій як вітчизняних, так і іноземних дослідників, в яких стверджується, що використання даних операційних технологій у зв'язку з їх значно меншою травматичністю сприяє покращенню результатів та зменшенню показників летальності при некротичному панкреатиті (панкреонекрозі) [10, 137, 147, 148, 258, 328, 332, 442].

У зазначеному контексті безсумнівний інтерес стосовно оцінки можливостей цих методик представляють результати рандомізованих досліджень і дані іноземних авторів за останні роки.

Так, Р.К.Gardetal (2010) вказує, що інтервенційна ультрасонографія в поєднанні з антибіотиками (цефалоспорини III покоління або карбапенеми) при інфікованому панкреонекрозі призводить до кращих результатів лікування в порівнянні з традиційними хірургічними втручаннями [441].

G.Trikudanathanetal (2013) систематизує сучасні мінімально-інвазійні технології за наступними ознаками: методом візуалізації – відкриті, радіологічні, ендоскопічні, змішані, шляхом операційного втручання – черезшкірно-трансперитонеальні, черезшкірно-ретроперитонеальні та черезшкірно-трансмуральні [403].

У проспективному мультицентричному дослідженні The Dutch Pancreatitis Group (2011), яке охоплювало 130 пацієнтів з інфікованим панкреонекрозом, показано, що підшкірне дренивання у 35 % хворих виявилось остаточним методом лікування, а із 384 осіб із стерильним і нестерильним некрозом після черезшкірного дренивання у 56 % спостережень не було необхідності у традиційних операційних втручаннях [376].

H.C. van Santvoortetal. (2011), K. Horvathetal. (2010) акцентують увагу на тому, що використання підшкірного дренивання при гострому некротичному панкреатиті як не дуже складної радіологічної процедури має остаточний позитивний лікувальний ефект у 33 % і 35 % пацієнтів [376, 400]. В інших дослідженнях підкреслюється, що запорукою успіху при використанні черезшкірно-дренувальних методик є активна робота з дренажами та відповідний догляд за ними [10, 42, 392131].

До сучасних мінімально інвазійних операційних втручань при ГП належать також і відеолапароскопічні технології. Піонером використання лапароскопічної методики при гострому некротичному панкреатиті слід визнати D.Gagner (1996), який застосував її у 8 пацієнтів [415].

P. Bucheretal (2008) при виконанні відеолапароскопії з використанням одного порта у хворих з інфікованим панкреонекрозом дійшов до висновку про можливість санації вогнища і видалення секвестрів, причому тільки один пацієнт потребував повторної лапароскопічної санації [359]. Однак стосовно доцільності використання мало інвазійної відеолапароскопічної технології у хірургії ГП існують суперечливі погляди. Так, протилежна думка полягає в тому, що відеолапароскопічна методика, хоча і є теоретично привабливою особливо у категорії тяжких хворих з інфікованим панкреонекрозом, однак істотно підвищує вірогідність інфікування черевної порожнини і заочеревинного простору [37,198].

У країнах Західної Європи достатньої популярності набула хірургічна тактика при ГП – так званий «покроковий підхід» (Step-up Approach). The Dutch Pancreatitis Study Group (2011) представила результати національного дослідження, яке полягало у вивченні покрокових малоінвазійних втручань з

традиційними відкритими некректоміями. «ПАНТЕР»-дослідження включало 7 університетів, 12 клінічних медичних закладів по всій країні. Хворі (88 осіб) з інфікованим некрозом були поділені на дві групи з відкритою некректомією (45 хворих) та покроковим підходом (43 пацієнти), який передбачав первинний черезшкірний дренаж. Показники летальності (40 % проти 69 %) та ускладнень у вигляді ПОН (12 % проти 40 %) виявилися достовірно нижчими при використанні покрокового підходу [407].

На перевагу принципу покрокового підходу в хірургічному лікуванні ГП вказується і в інших дослідженнях іноземних авторів [51, 322, 383] у «TENSION» - консенсусі (2012) наголошується, що немає єдиного універсального методу хірургічного лікування для всіх пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом, оскільки захворювання у кожного хворого розвивається за окремим індивідуальним сценарієм. Підкреслюється також, що комбінація різних методик призводить до кращих результатів, ніж використання лише одного методу. У консенсусному рішенні сформульоване особливе положення стосовно того, що реалізація малоінвазійних технологій має здійснюватися командою з різних спеціалістів – хірурга, інтервенційного радіолога, лікаря-інтенсивіста, а також, за необхідністю, і фахівця суміжної дисципліни, зокрема ендокринолога [370, 403].

Таким чином, наведені дані літератури стосовно місця та ефективності традиційних відкритих та мінімально інвазійних інтервенційних технологій у хірургічному лікуванні гострого панкреатиту є достатньо суперечливими. Поряд з аргументами на користь доцільності використання традиційних операційних втручань з огляду на їх ефективність, не менш переконливими є і обґрунтування необхідності більш широкого застосування мінімально інвазійних операційних технологій.

Отже, представлені матеріали літературного огляду і склали мотиваційну основу для проведення власного дослідження стосовно визначення на основі об'єктивних підходів до використання традиційних відкритих та мінімально інвазійних операційних технологій як в самотійному виді, так і у їх поєднанні в лікуванні хворих на ГП з порушеннями вуглеводного обміну.

1.2 Розлади вуглеводного обміну та метаболічні порушення при хірургічних захворюваннях підшлункової залози

Механізми порушення вуглеводного обміну при гострому та хронічному панкреатиті постійно привертають увагу дослідників. Доведено, що метаболізм глюкози на пряму залежить від гормонів, що виділяються острівцями Лангерганса, і особливо від інсуліну. Крім того, ендокринна та екзокринна підшлункова залози мають складну анатомічну та функціональну взаємодію. Екзокринна частина підшлункової залози перебуває під впливом острівцевих гормонів головним чином через острівцево-ацинарну порталну систему, наприклад, пернінсулярніацинарні клітини більші та містять більше зимогену та амілази. Інсуло-ацинарна вісь також вказується морфологічними ознаками. Гіпоінсулінемія викликає атрофію підшлункової залози із заміщенням жиру в екзокринній підшлунковій залозі у різних видів. Ці результати побічно показують значну роль інсуліну на екзокринну функцію підшлункової залози [265, 267, 269].

Однак є також прямі докази, які підкреслюють ключову роль інсуліну. Як ендогенний, так і екзогенний інсулін викликає збільшення синтезу та зростання панкреатичних ферментів. Інсулін відіграє важливу роль не тільки у фізіологічних умовах, але і бере участь у регенеративних процесах при панкреатиті. Так, при гострому перебігу захворювання прояви гіперглікемії спостерігаються приблизно у 5 – 10%, а при хронічному – у 10 – 35% пацієнтів. Причому, виникнення порушень вуглеводного обміну може бути як наслідком абсолютного дефіциту інсуліну, так і периферійної інсулінорезистентності. [15, 53, 239, 245]

Окремі автори оцінювали типи порушень вуглеводного обміну у хворих на гострий та хронічний панкреатит з пошуком причин ендокринних розладів, зокрема рівня інсуліну та інсулінорезистентності. У ході дослідження здійснений аналіз рівнів глюкози та інсуліну під час перорального глюкозотолерантного тесту в трьох груп пацієнтів: 27 хворих на хронічний панкреатит, 18 пацієнтів на рак підшлункової залози та у 13 осіб (контрольна група). Чутливість до інсуліну

оцінювали за допомогою методу НОМА (оцінка гомеостатичної моделі) з вимірюванням індексу маси тіла. У результаті діагноз цукрового діабету встановлено у 12 хворих на хронічний та у 5 осіб на гострий панкреатит. У інших обстежених трьох виявлено порушення толерантності до глюкози без клінічних проявів ендокринних розладів. Середні значення глюкози становили відповідно $165,8 \pm 43,7$ мг/дл та $165,7 \pm 42,9$ мг/дл і були значно вищими ніж у контрольній групі [409].

У деяких дослідженнях вивчалися кореляційні зв'язки між частотою порушення вуглеводного обміну при хронічному панкреатиті та тривалістю захворювання. Було піддано аналізу стан 59 пацієнтів (чоловіків – 32 (54,2 %), жінок - 27 (45,8 %)). Усіх хворих поділено на 3 групи в залежності від термінів перебігу захворювання. До першої групи увійшли 19 осіб з перебігом панкреатиту до трьох років, до другої група - 26 хворих з тривалістю захворювання від 3 до 5 років і до третьої - 14 пацієнтів з плином хвороби - 5 років і більше. За результатами дослідження були зроблені наступні висновки. Патологія біліарної системи (45,7%) та зловживання алкоголем (35,6%) є основними факторами ризику розвитку панкреатиту. При тривалості захворювання понад 5 років індекс НОМА-IR виявився вищим, а індекс НОМА-FB нижчим, ніж у хворих без порушення вуглеводного обміну. У той час, як при тривалості панкреатита до трьох років спостерігалися переважно порушення глікемії, від трьох до п'яти років - зміни толерантності до глюкози, а при тривалості перебігу ХП ≥ 5 років - панкреатогенний цукровий діабет [15, 53, 193].

При вивченні зв'язку між ендокринною та екзокринною дисфункцією підшлункової залози при хронічному панкреатиті розглядалися порушення метаболізму вуглеводів у зв'язку зі ступенем зовнішньосекреторної недостатності, а також проводилось порівняння перорального тесту на толерантність до глюкози з рівнем її в крові, а також досліджувался рівень екзокринної та ендокринної дисфункції відповідно до тривалості цукрового діабету. Стверджено, що з загалу пацієнтів (73 осіб) 8 хворих мали аномальний метаболізм глюкози, у 50 обстежених із помірною зовнішньосекреторною

недостатністю спостерігалось аномальне виділення жиру з калом, у 54% - проявлялась ендокринна дисфункція і у 40% - цукровий діабет. Усі пацієнти з вираженою дисфункцією екзокринної підшлункової залози були діабетиками. На підставі отриманих даних зроблено висновок, що при хронічному панкреатиті спостерігається частка пацієнтів зі значною дисфункцією метаболізму глюкози, навіть при нормальному її рівні глюкози в крові. [15, 193]

У деяких публікаціях стверджується, що у віддаленому періоді ендокринна дисфункція з порушенням вуглеводного обміну у вигляді коригованої або некоригованої гіперглікемії, призводить до розвитку цукрового діабету. Так, за результатами досліджень [7, 8, 9] було доведено, що розлади екзокринного апарату підшлункової залози спричиняють або передують виникненню цукрового діабету при ГП, який визначають як панкреатогенний діабет або діабет типу 3с (T3cDM Type 3c diabetes mellitus). Панкреатогенний ЦД належить до вторинного стану або захворювання екзокринної системи підшлункової залози, має ймовірність розвитку приблизно у 15% осіб та виникає через рік із зростанням частки ЦД ще через п'ять років. Констатовано також, що у деяких пацієнтів проявляється транзиторна гіперглікемія після епізоду ГП на противагу тим хворим, у яких проявляється стійке порушення метаболізму глюкози. Однак терміни, вікові групи та кореляційні зв'язки стійкої гіперглікемії при цьому остаточно не визначені [7, 8, 9].

Необхідно зазначити, що у пацієнтів зі змінами вуглеводного обміну нерідко виникають і порушення метаболізму. Так, метаболізм глюкози у хворих на ГП, пов'язаний як зі зростанням енергетичних потреб, так і з ураженням клітин острівців Лангерганса. Унаслідок складної метаболічної реакції на запальний процес в підшлунковій залозі та навколишніх тканинах підвищується ендогенний гліконеогенез [1]. При цьому, екзогенна глюкоза є важливим джерелом енергії, але вона може тільки частково протидіяти збільшенню гліконеогенезу та руйнуванню білків у відповідь на запалення.

Окрім того, ймовірно виникнення гіперглікемії поглиблює метаболічні розлади та є обтяжуючим фактором ризику появи інфекційних ускладнень [2, 3].

При розвитку синдрому гіперметаболізму у хворих на ГП витрати енергії можуть підвищуватись на 77–158% [4]. У пацієнтів з ГП та фоновими метаболічними порушення відзначаються певні зміни у паренхімі підшлункової залози. Так при неалкогольній жировій хворобі підшлункової залози спостерігається накопичення жиру в ПЗ (панкреатичний стеатоз), аж до локального запалення (неалкогольний стеатопанкреатит) і можливого фіброзу тканини ПЗ [245, 269].

Деякі дослідники приходять до висновку, що у 14,2% випадків хворих з метаболічними порушеннями спостерігається стеатоз ПЗ, а ЦД 2 типу і тяжкий генералізований атеросклероз зустрічаються значно частіше в пацієнтів, ПЗ яких містить понад 25% жиру. Поєднання стеатозу ПЗ та печінки зустрічається у 25-50% випадків ЦД, в основному в разі ЦД 2 типу з відносною інсуліновою недостатністю, при цьому в 5-10% пацієнтів має місце ЦД 1 типу, зумовлений аутоімунною деструкцією β -клітин із розвитком абсолютно інсулінової недостатності. Втрата β -клітин унаслідок апоптозу призводить до зменшення маси β -клітин. Хоча острівці Лангерганса становлять лише 1% об'єму ПЗ, однак проведені дослідження продемонстрували зменшення розмірів ПЗ при ЦД 1, 2 та 3 типу [11]. При ЦД 1 та 2 типу зменшення розмірів ПЗ може бути також пов'язане з екзокринною панкреатопатією. Ожиріння ПЗ значною мірою асоціюється з тривалим зниженням здатності до секреції ендогенного інсуліну у хворих на ЦД 2 типу [11, 12].

1.3 Патоморфологічні зміни підшлункової залози при ГП

З'ясування реальних причин порушення вуглеводного обміну, а саме виникнення гіперглікемії при ГНП, складає актуальне завдання сучасної панкреатології і, зокрема, її хірургічної складової. Оскільки перебіг такого небезпечного захворювання як ГП, ускладнений виникненням гіперглікемії, передбачає необхідність доєднання додаткових лікувальних компонентів та загалом істотно погіршує прогноз щодо одужання пацієнта. Якщо звернутись до досліджень вітчизняних авторів, то доречно навести патоморфологічні дані,

отримані при експериментальному ГП на тваринах і згідно яких при повторних епізодах набрякової форми захворювання, є також при некротичному панкреонекрозі констатовано руйнування ацинарного апарату залози з розвитком сполучної тканини. Однак про стан острівців органу в цих публікаціях не згадується [10, 11, 14]. В інших працях, присвячених патоморфології підшлункової залози, основна увага акцентується на ролі вільнорадикального окислення білків та ліпідів у виникненні та прогресуванні гострого панкреатиту [12]. У публікації китайських авторів [13, 372, 373, 378, 414] на експериментальній моделі гострого некротичного панкреатиту (ГНП) у щурів було вивчено патоморфологічні зміни підшлункової залози на мікроскоповому та субмікроскоповому рівнях і оцінено її ендокринну функцію шляхом визначення рівня глюкози в плазмі крові, а також вмісту інсуліну в β -клітинах методами імунофлюоресценції та імуноцитохімії. Патологічні зміни у вигляді набряку, крововиливів, жирового некрозу, ацинарної деструкції і лейкоцитарної інфільтрації виявлялись тільки в екзокринних сегментах підшлункової залози. У той час, як ендокринні острівці-панкреоцити виглядали нормальними, а β -клітини містили мічений інсулін. Окремі автори також вказують на малоімовірний зв'язок між рівнем глюкози в крові пацієнтів та наявністю панкреонекрозу [14].

Однак, в цілому, виникнення гіперглікемії при ГП і, зокрема панкреонекрозі, асоціюється дослідниками з різними чинниками: наявністю переддіабету, відповіддю на гостру стресову ситуацію, порушенням здатності вивільнення інсуліну, а також впливом медіаторів запалення на панкреатичні острівці, що спотворює функцію β -клітин. Окрім того, це може бути результатом ендотоксемії, порушення мікроциркуляції зі зниженням інтенсивності місцевого кровообігу, а також пригнічення зовнішньо-сереторної активності підшлункової залози [15, 16, 17].

Отже, правдоподібно, що незалежно від етіологічних чинників розвитку ГНП перша подія – виникнення запалення та морфологічні зміни завжди відбуваються у ацинарному апараті екзокринної тканини підшлункової залози. Оскільки ж екзокринна та ендокринна частини органу пов'язані анатомічно і

функціонально, то і порушення вуглеводного обміну у виді гіперглікемії можуть виникати при ще незмінній мікроструктурі острівців Лангерганса.

Доведено, що в процесі онтогенеза підшлункової залози беруть участь два зачатки: голівка органа формується з вентрального, а тіло та хвіст — з дорсального. Дослідники мають різні думки щодо основної локалізації інсулінопродукуючих клітин острівців Лангерганса: деякі вказують на рівномірний розподіл їх по всій залозі [13], інші – про переважання цих клітин у хвості, дещо менше – у тілі та повній відсутності в голівці [15].

Окремі дослідники зазначають, що при гострому та хронічному панкреатиті макроскопічно залоза частіше збільшена в розмірах; фіброзна капсула склерозована, місцями під капсулою можна бачити старі фокуси некрозів. На розрізі паренхіма з рясними розростаннями фіброзної тканини світло-сірого кольору, підкресленим комірчатим рисунком. При розкритті головної панкреатичної протоки, а також проток першого порядку звертають на себе увагу нерівномірне звуження і розширення їх просвітів в зоні основного патологічного процесу [6, 29].

При патогістологічному дослідженні підшлункової залози при панкреатиті виявляється, що екзокринна складова паренхіма представлена часточками неоднакової величини, є багато сформованих помилкових часточок за рахунок дифузного розростання сполучної тканини. Просвіти деяких ацинусів і дрібних протоків містять клітинний детрит, подекуди з домішками сегментоядерних лейкоцитів. Строма залози представлена розростаннями широких пластів сполучної тканини різного ступеня зрілості, місцями набряклою, розташованою в зонах некрозу паренхіми, місцями інфільтрованою лімфоцитами, гістіоцитами, плазмоцитами та сегментоядерними лейкоцитами [6, 7, 29].

Якщо на початку захворювання відзначається новоутворення острівців, як з проліферуючих дрібних прострумів, так і шляхом ацинарно-острівцевих трансформацій, то з часом їхня кількість у більшості випадків зменшується, що проявляється клінікою ендокринної недостатності, але розміри клітин, що

збереглися (паренхіматозних) острівців і їх ядер при цьому збільшуються, що слід розцінювати як прояв компенсаторної гіпертрофії [36, 80, 104].

Деструкція і атрофія інсулярного апарату при хронічному панкреатиті призводить не тільки до дефіциту інсуліну, але і до зниження секреції глюкагона. У зв'язку з цією особливістю діабету при хронічному панкреатиті його характерними рисами є відносно частий розвиток гіпоглікемічних станів, менша потреба в інсуліні, в більшості випадків відсутність судинних уражень, зокрема мікроангіопатій [25, 62, 140]. Регенераторні і гіперпластичні можливості в цьому органі слід розглядати диференційовано стосовно до кожного з двох видів її паренхіми - ендокринної та екзокринної. Клітини острівців Лангерганса мають високу здатність до проліферації і значно меншу — до гіпертрофії. Нерідко гіперплазія інсулярного апарату буває настільки значною, що він займає майже всю частину органу. Ці дані підтверджуються результатами як експериментальних, так і клінічних досліджень [23]. Крім гіперплазії острівцевих клітин, можливе і їх утворення з протокового епітелію і ацинарних клітин шляхом своєрідної трансформації останніх (новостворений тип острівців). Зворотня трансформація, тобто перетворення острівцевих клітин в екзокринні, заперечується. Відновлення будови і функції острівців відбувається також на основі внутрішньоклітинних регенераторних процесів шляхом нормалізації числа і структур органел у дистрофічно змінених клітинах після усунення причини патологічного процесу [122, 173].

Цікаві дослідження були проведені Т. Miyahara et al. (1999) щодо зміни ендокринної та екзокринної частини підшлункової залози у собак з експериментально викликаним панкреатитом шляхом перев'язки головного панкреатичного протоку [104]. У різні строки від моменту початку експерименту досліджувалася залишкова інсулярна функція за допомогою проведення внутрішньовенного і орального глюкозотолерантного тесту. На різних етапах дослідження у тварин забирався також гістологічний матеріал з підшлункової залози. При цьому оцінювалося співвідношення морфологічних змін в острівцях Лангерганса та їх функціональні можливості. На початкових етапах розвитку

панкреатиту автори відзначали зміни в підшлунковій залозі, характерні для гострого панкреатиту. У клітинах острівців Лангерганса спостерігалось зменшення числа зимогенних гранул. При цьому зміна вуглеводного обміну характеризувалась збільшенням толерантності до глюкози. Через 6 тижнів після початку експерименту було відмічено утворення нових острівців, у той час як острівці, що залишились, вміщували гранули з інсуліном. Через 4 місяці у паренхімі підшлункової залози відзначалася втрата більшої частини ацинарної тканини з вираженим розвитком колагену і фіброзу, з збереженими і новоутвореними острівцями міжфіброзною тканиною. При цьому інсулярна відповідь на навантаження глюкозою залишалася зниженою. Автори припускають наявність невідповідності морфологічних і функціональних змін у підшлунковій залозі при панкреатиті, що може бути пов'язано, на їх думку, з додатковими факторами регуляції інсулярної відповіді.

Таким чином, наведені дані літератури достатньо переконливо доводять, що у питаннях хірургічного лікування даних категорій пацієнтів, зокрема в сегменті малоінвазивних операційних втручань, характері та особливостях вуглеводних порушень, а також у вирогідності розвитку гіпеглікемії внаслідок мікроструктурних змін паренхіми підшлункової залози при ГП існують достатньо вагомі розбіжності, що і зумовлює доцільність їх подальшого вивчення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика клінічного матеріалу

У відповідності до цільових настанов наукового дослідження комплексному обстеженню було охоплено 96 хворих на ГП які з 2016 по 2022 рр. лікувалися в міському панкреатологічному центрі м. Львова сьогодні «Лікарні Святого Пантелеймона», клінічна база кафедри загальної хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Згідно розробленого дизайну дослідження для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у декілька етапів (рис. 2.1).

Перший етап дослідження передбачав проведення ретроспективного аналізу медичної документації 60 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у зв'язку з гострим панкреатитом у період 2016-2022 рр.

На **другому етапі** проводилось проспективне дослідження із залученням (на основі інформованої згоди) 36 пацієнтів з верифікованим ГП, які отримували стаціонарне лікування в міському панкреатологічному центрі м. Львова. Формування основної досліджуваної когорти хворих здійснювались впродовж 2019-2022 рр.

До дослідження (на основі інформованої згоди) доєднували пацієнтів у яких на підставі клінічних, лабораторно-біохімічних, додаткових – променевих (рентгенологічних, ультрасонографічних, комп'ютерно-томографічних), інструментальних (езофагогастроуденоскопічних, відеолапароскопічних), а також за даними спеціально виконаних досліджень (біохімічних, патоморфологічних) було констатовано наявність гострого запального ураження підшлункової залози – гострого панкреатиту.

Весь контингент обстежених було розділено на дві групи. Перша група пацієнтів, яку визначено як порівняльну і по відношенню до якої застосовувались традиційні лікувально-тактичні підходи. Друга група – основна, стосовно якої реалізовувалась лікувальна тактика з врахуванням наявних порушень вуглеводного обміну.

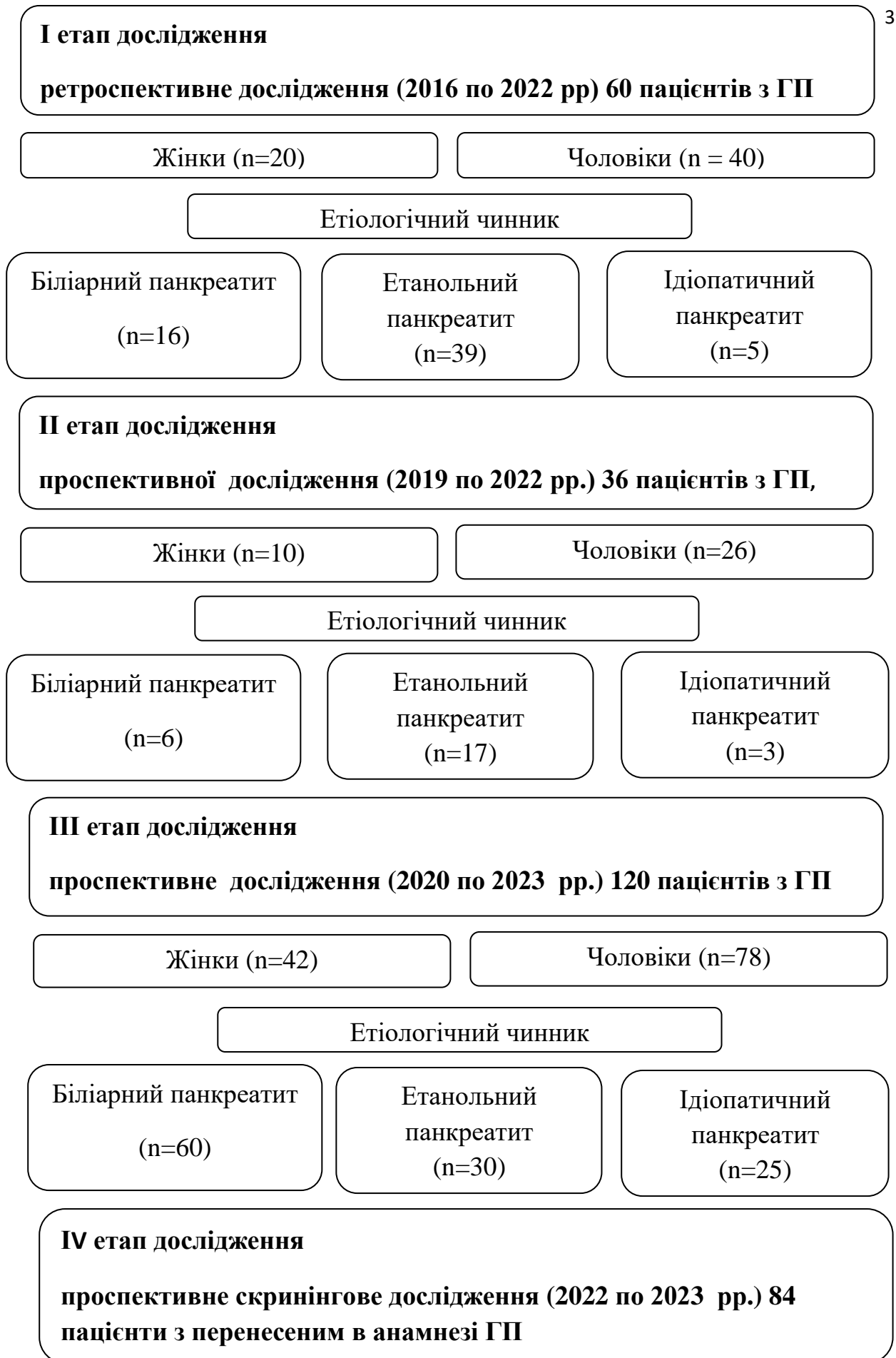


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

На **третьому етапі** проводилось проспективне дослідження із залученням (опрацювання 120 карт стаціонарних хворих на ГП), яким було проведено стаціонарне лікування в умовах «Лікарні Святого Пантелеймона», клінічна база кафедри загальної хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Даний етап мав завдання встановлення провести оцінку формування кореляційних зв'язків порушення вуглеводного обміну (гіперглікемії) з маніфестацією змін показників запалення (лейкоцитоз) на 8-12 добу лікування.

На **четвертому етапі** проведено скринінгове (через 12-16 місяців після виписки із стаціонара) проспективне дослідження з визначення ймовірності розвитку вторинного панкреатогенного цукрового діабету. До опитування були залучені 84 пацієнта яким проводилось стаціонарне лікування в умовах Лікарні Святого Пантелеймона (декретована група 120 хворих, залучених на третьому етапі).

2.1.1 Загальна характеристика хворих порівняльної групи

Ретроспективну групу дослідження сформували 60 пацієнтів з ГП, які лікувалися в міському панкреатологічному центрі м. Львова з 2016 по 2019 рр. Залучення хворих у ретроспективну групу відбувалося за наступними принципами: із загалу пролікованих пацієнтів виокремлено померлих і серед решти осіб, методом «сліпого конверта» обрано 60 історій хвороб. Такий спосіб вибірки застосовано з метою максимальної об'єктивізації та оцінки глікемічних та метаболічних порушень, наявності цукрового діабету або епізодів гіперглікемії.

Жінок було 20 (33,3 %), чоловіків – 40 (66,7 %) особи. Середній показник віку для групи склав $45,15 \pm 15,32$ року (мінімум – 18 р.; медіана – 43 р.; максимум – 82 р.). Для жінок середній показник віку становив $50,35 \pm 17,93$ року (мінімум – 23 р.; медіана – 51,5 р.; максимум – 79 р.); для чоловіків – $42,55 \pm 13,69$ року (мінімум – 18 р.; медіана – 40,5 р.; максимум – 82 р.).

У таблиці 2.1.1 наведено результати аналізу віково-гендерних паралелей в межах ретроспективної групи.

Таблиця 2.1.1

Віково-гендерні паралелі хворих порівняльної групи

Градація віку (роки)	Чоловіки		Жінки		Загальна кількість		Співвід- ношення чол. / жін.
	n	%	n	%	n	%	
Молодий (18 – 34)	12	20,0	5	8,3	17	28,3	2,4 : 1
Зрілий (35 – 44)	13	21,7	3	5,0	16	26,7	4,3 : 1
Середній (45 – 59)	9	15,0	6	10,0	15	25,0	1,5 : 1
Похилий (60 – 74)	5	8,3	3	5,0	8	13,3	1,7 : 1
Старечий (75 – 89)	1	1,7	3	5,0	4	6,7	1 : 3
Загалом	40	66,7	20	33,3	60	100	2 : 1

Примітка: градація віку проведена за класифікацією ВООЗ, [Здоров'я довгожителів: доповідь комітету експертів ВООЗ.–Женева: ВООЗ,1992;7–16 с.].

Вікові характеристики пацієнтів ретроспективної групи склали діапазон 18 – 82 рр., тобто розподілялися між п'ятьма градаціями віку за класифікацією ВООЗ за винятком групи «довгожителів» (особи віком понад 90 років). Серед загалу хворих домінували особи молодого, середнього та зрілого (80,0 %) віку, пацієнти похилого і старечого віку склали невелику частку аналізованих клінічних випадків.

Загальногрупові тенденції підтвердилися у підгрупі чоловіків – домінували особи молодого (20,0 %) і зрілого (21,7 %) віку; водночас віковий розподіл у підгрупі жінок був приблизно однаковий у кожній з вікових груп (від 5,0 % до 10,0 %).

Водночас, при аналізі віково-гендерних паралелей було стверджено, що в межах ретроспективної групи загальне співвідношення чоловіки - жінки становило 2 : 1. У діапазоні вікових градацій цей параметр практично не змінювався – у всіх вікових групах переважали чоловіки, лише у групі старечого віку домінували жінки (співвідношення 1 : 3).

Ретроспективний аналіз даних анамнезу життя та захворювання дав підстави визначити етіологічний чинник захворювання (табл. 2.1.2). При цьому констатовано, що зловживання алкоголем і, особливо, його сурогатними видами, було домінуючим фактором виникнення та розвитку захворювання.

Таблиця 2.1.2

Етіологічні чинники розвитку ГП у хворих ретроспективної групи

Етіологічний чинник	Чоловіки		Жінки		Загалом	
	n	%	n	%	n	%
Біліарний	5	8,4	11	18,3	16	26,7
Етанольний	32	53,3	7	11,7	39	65,0
Ідіопатичний	3	5,0	2	3,3	5	8,3
Загалом	40	66,7	20	33,3	60	100

Так, співвідношення частоти ГП етанольного генезу до біліарного складало 2,4 до 1 випадків, відповідно етанольного генезу до ідіопатичного (без чіткого причинного зв'язку) – 7,8 : 1 загалом у ретроспективній групі. Однак стверджено гендерні відмінності щодо етіології захворювання: етанольний генез ГП домінував у чоловіків (співвідношення 4,6 : 1), біліарна етіологія переважала у жінок (співвідношення чоловіки/жінки 1 : 2,2); ГП без чітко визначеної етіології виникав у чоловіків і жінок з однаковою частотою.

Оцінка тяжкості ГП здійснювалася відповідно до Класифікація ГП Атланта, перегляду 2012 року. Згідно неї виокремлювалися три ступені тяжкості клінічного

перебігу ГП, зокрема, легкий, помірно тяжкий (середньої тяжкості) і тяжкий (табл. 2.1.3).

При першому виді були відсутні органна недостатність, локальні та системні ускладнення.

Другий характеризувався наявністю транзиторної органної недостатності (до 48 годин), а також місцевими (локальними і/або системними ускладненнями).

При тяжкому ГП проявлялась тривала органна недостатність (більше 48 годин), яка формувалася у ранній фазі захворювання поряд з наявними місцевими ускладненнями захворювання.

Таблиця 2.1.3

Оцінка ступеню тяжкості ГП у хворих порівняльної групи

Ступінь тяжкості	Чоловіки		Жінки		Загалом	
	n	%	n	%	n	%
Легкий	14	23,3	5	8,3	19	31,7
Середньої тяжкості	15	25,0	7	11,6	22	36,6
Тяжкий	11	18,4	8	13,3	19	31,7
Загалом	40	66,7	20	33,3	60	100

Тривалість захворювання від початку клінічних проявів до моменту госпіталізації коливалась у широких часових рамках (табл. 2.1.3). Отже, лише у четвертій частині пацієнтів лікування проводилось впродовж першої доби від моменту захворювання. Слід відзначити, що більшість хворих (54; 90,0 %) були госпіталізовані з діагнозом ГП і лише 6 осіб (10,0 %) з іншою гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини – діагноз ГП було стверджено під час дообстеження.

Таблиця 2.1.4

Терміни госпіталізацій хворих порівняльної групи

Терміни госпіталізацій	Кількість хворих	
	абс. к-сть (n)	%
До 12 год.	5	8,3
12 – 24 год.	10	16,7
24 – 48 год.	12	20,0
48 – 72 год.	20	33,3
Понад 3 доби	13	21,7
Загалом	60	100

Первинний епізод ГП стверджено у 52 хворих (86,7 %), у 8 (13,3 %) осіб у минулому мали місце попередні епізоди захворювання.

У 25 пацієнтів (41,7 %) порівняльної групи стверджено наявність супутніх патологій, які погіршували прогноз і ускладнювали перебіг ГП. Структура супутньої патології, систематизованої на підставі міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10), наведена в таблиці 2.1.5. У середньому на кожного госпіталізовано припадало 2,4 випадків супровідної патології. Слід зауважити, що кількість і важкість інтеркурентних захворювань пропорційно зростала відповідно до віку і була найвищою в старших вікових категоріях пацієнтів.

У структурі супутньої патології домінували хвороби системи кровообігу (клас IX – 42 нозологічні форми) та хвороби органів травлення (клас XI – 32 нозологічні форми).

Діагностична програма та лікувальна тактика у хворих з ГП ґрунтувалася на загально визначених підходах і відповідала галузевим стандартам (WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis (2019); Working Group JAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013; Настанова 00208. Гострий панкреатит, 2017).

Таблиця 2.1.5

Структура супутньої патології у хворих порівняльної групи

Клас хвороб	Ускладнення	Кількість (n)	%
Клас IV. Ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин	Цукровий діабет	2	3,3
	Ожиріння	3	5,0
Клас IX. Хвороби системи кровообігу	Гіпертонічна хвороба	18	30,0
	Атеросклеротичний/ післяінфарктний кардіосклероз	2	3,3
	Ішемічна хвороба серця	12	20,0
	Хронічна серцева недостатність	10	16,7
Клас X. Хвороби органів дихання	ХОЗЛ	4	6,7
Клас XI. Хвороби органів травлення	Хронічний гастрит	6	10,0
	Хронічний гепатит	8	13,3
	ЖКХ	16	26,7
	Цироз печінки	2	3,3
Клас XIV. Хвороби сечостатевої системи	Хронічний пієлонефрит	2	3,3
Інші класи хвороб	Інші хвороби	6	10,0

Так, більшість пацієнтів (40; 66,7 %) отримали консервативне лікування і не були піддані хірургічним втручанням. Закономірно у цю частину досліджуваних потрапили хворі з легким ГП та деякі з ГП помірного ступеню тяжкості. Третя частина порівняльної групи (20; 33,3 %) була оперована традиційними відкритими методами або піддана мініінвазійним втручанням. Загалом виконано 32 діагностично-лікувальні пункції, 3 діагностичні відеолапароскопії, 4 лапароцентези. Відповідно до розпрацьованої у клініці тактики пункційні втручання були одномоментними або етапними. У 8 випадках клінічна ситуація вимагала відкритого операційного втручання – лапаротомії, некрсеквестрэктомії та дренуванням осередків гнійно-некротичного запалення. Повторні відкриті втручання програмовані (релапаротомії) виконано у 4 хворих з метою забезпечення етапних санацій. Середній ліжко-день склав $27,8 \pm 14,3$ дня (мінімум – 3 дні; максимум – 138 днів; медіана – 58,5 дня).

2.1.2 Загальна характеристика хворих основної (проспективної) групи

До проспективної групи дослідження було залучено 36 пацієнтів з ГП, які лікувалися з 2019 по 2022 рр. Враховуючи результати ретроспективного аналізу порушень метаболізму, наявності цукрового діабету (як супровідної патології) й епізодів гіперглікемії у хворих з ГП і відповідно до основних завдань дисертаційного дослідження, у проспективне вивчення (за попередньою згодою на участь у дослідженні) включено пацієнтів з помірно важкою та важкою формою ГП.

Жінок було 10 (27,8 %), чоловіків – 26 (72,2 %) особи. Середній показник віку для групи склав $46,31 \pm 14,63$ року (мінімум – 28 р.; медіана – 42,5 р.; максимум – 77 р.). Для жінок середній показник віку становив $53,71 \pm 19,03$ року (мінімум – 28 р.; медіана – 52 р.; максимум – 77 р.); для чоловіків – $44,24 \pm 12,86$ року (мінімум – 28 р.; медіана – 41 р.; максимум – 76 р.).

У таблиці 2.1.6 наведено результати аналізу віково-гендерних паралелей у межах проспективної групи.

Таблиця 2.1.6

Віково-гендерні паралелі хворих проспективної групи

Градація віку (роки)	Чоловіки		Жінки		Загальна кількість		Співвід- ношення чол. / жін.
	n	%	n	%	n	%	
Молодий (18 – 34)	6	16,7	1	2,8	7	19,5	6 : 1
Зрілий (35 – 44)	10	27,7	3	8,3	13	36,0	3,3 : 1
Середній (45 – 59)	6	16,7	2	5,6	8	22,3	3 : 1
Похилий (60 – 74)	3	8,3	3	8,3	6	16,6	1 : 1
Старечий (75 – 89)	1	2,8	1	2,8	2	5,6	1 : 1
Загалом	26	72,2	10	27,8	36	100	2,6 : 1

Примітка: градація віку проведена за класифікацією ВООЗ, [Здоров'я довгожителів: доповідь комітету експертів ВООЗ.–Женева: ВООЗ,1992;7–16 с.].

Вікові характеристики пацієнтів коливалися у діапазоні від 28 до 77 рр., тобто розподілялися між п'ятьма градаціями віку за класифікацією ВООЗ за винятком групи «довгожителів» (особи віком понад 90 років). Серед загалу хворих домінували особи молодого, середнього та зрілого (86,7 %) віку, пацієнти похилого і старечого віку склали невелику частку аналізованих клінічних випадків.

Загальногрупові тенденції підтвердилися у підгрупі чоловіків, там домінували особи зрілого (27,7 %) віку. З однаковим відсотком розподілилися пацієнти молодого і середнього віку (по 16,7 %); розподіл у підгрупі жінок був приблизно однаковий у кожній з вікових груп (від 2,8 % до 8,3 %).

Водночас, при аналізі віково-гендерних паралелей було стверджено, що в межах проспективної групи загальне співвідношення чоловіки/жінки становило 2,6 : 1. У діапазоні вікових градацій цей параметр практично не змінювався – у всіх вікових групах переважали чоловіки.

Слід відмітити, що при порівнянні віково-гендерних паралелей в основній та порівняльних групах не виявлено суттєвих відмінностей. Тобто, за наведеними параметрами групи були практично тотожні ($\chi^2=0,8266$; $p>0,05$). Переважання пацієнтів чоловічої статі у проспективній групі можна пояснити тим, що помірно тяжка і тяжка форми ГП частіше виявляється у чоловіків, оскільки у них розвивається первино патологічний процес етанольного генезу.

За даними анамнезу життя та захворювання з'ясовано, що домінуючим етіологічним предиктором захворювання був етанольний чинник (табл. 2.1.7).

Таблиця 2.1.7

Етіологічні чинники розвитку ГП у хворих проспективної групи

Етіологічний чинник	Чоловіки		Жінки		Загалом	
	n	%	n	%	n	%
Біліарний	6	16,7	6	16,7	12	33,4
Етанольний	17	47,2	3	8,3	20	55,5
Ідіопатичний	3	8,3	1	2,8	4	11,1
Загалом	26	72,2	10	27,8	36	100

Так, співвідношення частоти ГП етанольного генезу до біліарного складало 1,7 до 1 випадків, відповідно етанольного генезу до ідіопатичного (без чіткого причинного зв'язку) – 5 : 1 загалом у проспективній групі. Щодо гендерних особливостей, то чоловіки домінували і в групі, де причиною ГП було зловживання алкоголем (5,7 : 1), у той час як в групі біліарного панкреатиту розподіл був однаковим (1 : 1).

Враховуючи важкість стану пацієнтів проспективної групи, за термінами госпіталізації вони відрізнялися від ретроспективної групи (табл. 2.1.8). Більшість хворих були госпіталізовані у терміни до 48 год. від початку захворювання (31; 86,1 %). Тоді як у ретроспективній групі до 48 год. було госпіталізовано лише половину пацієнтів ($\chi^2=8,465$; $p=0,0036$).

Таблиця 2.1.8

Терміни госпіталізації хворих проспективної групи

Терміни госпіталізацій	Кількість хворих	
	абс. к-сть (n)	%
До 12 год.	4	11,1
12 – 24 год.	12	33,3
24 – 48 год.	15	41,7
48 – 72 год.	3	8,3
Понад 3 доби	2	5,6
Загалом	36	100

Слід відзначити, що більшість хворих (29; 80,6 %) були госпіталізовані з діагнозом ГП і лише 7 чоловік (19,4 %) з іншими діагнозами (гостра кишкова непрохідність, гіпотонія, перитоніт, тощо) – у процесі до обстеження у них було підтверджено ГП. За цим параметром проспективна і ретроспективна групи не відрізнялися ($\chi^2=0,7429$; $p>0,05$).

Первинний приступ ГП стверджено у 31 хворого (86,1 %), у п'яти осіб (13,9 %) констатовано рецидив захворювання. За цими даними обидві досліджувані групи також суттєво не відрізнялися ($\chi^2=0,09$; $p>0,05$).

Серед загалу пацієнтів основної групи згідно класифікації «Атланта (2012)» випадків помірно важкого панкреатиту було 19 (52,8 %), а важких форм захворювання – 17 (47,2 %). В обох підгрупах (помірно важкий ГП і важкий ГП)

домінували чоловіки – 16 і 11 відповідно; серед жінок помірно важка форма замірювання була у 3, важка – у 6 осіб.

При обстеженні хворих проспективної групи у 23 з них (63,9 %) виявлено супутню патологію, яка погіршувала прогноз і ускладнювало перебіг основного захворювання. Структура супутньої патології, систематизованої на підставі міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10), наведена в таблиці 2.1.9.

У середньому на кожного хворого припадало 2,03 випадків супутніх захворювань. За цими параметрами проспективна і ретроспективна групи не відрізнялися ($\chi^2=1,245$; $p>0,05$). У структурі супровідної патології домінували хвороби системи кровообігу (клас IX – 27 нозологічних форм) та хвороби органів травлення (клас XI – 21 нозологічна форма).

Таблиця 2.1.9

Структура супутньої патології у хворих проспективної групи

Клас хвороб	Ускладнення	Кількість (n)	%
Клас IV. Ендокринні хвороби, розлади харчування та порушення обміну речовин	Цукровий діабет	8	22,2
	Ожиріння	3	9,4
Клас IX. Хвороби системи кровообігу	Гіпертонічна хвороба	11	34,4
	Атеросклеротичний / післяінфарктний кардіосклероз	5	15,6
	Ішемічна хвороба серця	6	18,8
	Хронічна серцева недостатність	5	15,6

Продовження таблиці 2.1.9

1	2	3	4
Клас X. Хвороби органів дихання	ХОЗЛ	2	6,3
Клас XI. Хвороби органів травлення	Хронічний гастрит	6	18,8
	Хронічний гепатит	7	21,9
	ЖКХ	6	18,8
Клас XIV. Хвороби сечостатевої системи	Цироз печінки	2	6,3
	Хронічний пієлонефрит	1	3,1
Інші класи хвороб	Інші хвороби	3	9,4

У пацієнтів проспективної групи застосовано діагностичну програму для хворих з ГП, розпрацьовану в клініці, яка відповідає стандартам для цієї категорії хворих. Однак з урахуванням мети і завдань дисертаційного дослідження обстеження пацієнтів передбачало також моніторинг рівня глюкози крові, оцінку рівня глікозильованого гемоглобіну, визначення показників кількості лактату, концентрацій кортизолу та С-пептиду сироватки крові, що буде наведено у відповідному розділі.

Лікування хворих проспективної групи ґрунтувалося на прийнятих у клініці підходах і включало консервативну терапію та хірургічні втручання (мініінвазійні та відкриті).

Так, як у проспективну групу дослідження було включено пацієнтів з помірно важкою та важкою формою ГП, то і частка хворих, які лікувалися консервативно була суттєво меншою, ніж у ретроспективній групі – 11 пацієнтів

(30,6 %). У порівнянні з ретроспективною групою – 40 хворих (66,7 %): $\chi^2 = 7,55$; $p = 0,006$.

Практично більшість пацієнтів 25 осіб (69,4 %) проспективної групи були піддані операційним втручанням: Мініінвазійні втручання – пункції рідинних скупчень, сальникової сумки, черевної порожнини – з діагностичною та лікувальною метою проведено у 19 чоловік (76,0 % оперованих). У трьох з них у подальшому було проведено відкриті санаційні втручання – лапаротомії (15,7 %). Повторні пункційні процедури виконано у 7 пацієнтів (36,8 %). У 3 хворих (12,0 %) застосовано діагностичну відеолапароскопію, яка мала також і лікувальну мету. Первинні відкриті операційні втручання проведено у 3 хворих (12,0 %), з них у двох (8,0 %) були програмовані релапаротомії.

Загальна летальність у основній (проспективній) групі склала 33,3 % – померло 12 пацієнтів; померло 8 оперованих хворих – післяопераційна летальність 32,0 %. Середній лішко-день склав $21,9 \pm 8,1$ дня (мінімум – 10 днів; максимум – 45 днів; медіана – 21 день). За цим параметром проспективна і ретроспективна групи не відрізнялися ($p > 0,05$).

2.2 МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно локальних клінічних протоколів для первинного обстеження хворих застосовано загальноприйняті методи обстеження – вимірювання частоти дихання, артерійного тиску, температури тіла; візуальна, аускультативна та пальпаторна оцінка змін черевної порожнини та грудної клітки; ступінь порушення притомності та функцій інших систем і органів. Клінічні протоколи огляду хворих із ГП орієнтовані на виявлення потенційно небезпечних синдромів та проводились відповідно до стандартів лікування пацієнтів з гострою патологією підшлункової залози (WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis (2019); Working Group JAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013; Настанова 00208. Гострий панкреатит, 2017).

2.2.1 Загальноклінічні методики обстеження

Лабораторні дослідження проводилися у підрозділі лабораторної діагностики діагностично-лабораторного відділення ВП «Лікарня Св. Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова», клінічних базах кафедри загальної хірургії та лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Сегмент морфологічних досліджень (морфометричне дослідження біологічного матеріалу) проводився у сертифікованій Лабораторія електронної мікроскопії кафедри гістології, цитології та ембріології та кафедри нормальної анатомії.

2.2.2 Загальні лабораторні та біохімічні методики дослідження

Хворі на ГП госпіталізовані для проведення стаціонарного лікування і які склали декретовану групу пацієнтів включених у дослідження (проспективна, основна) підлягала загальноприйнятим методам обстеження згідно існуючих клінічних протоколів (аналіз скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивного стану). Проводилась клінічна оцінка об'єктивного стану хворого, динамічний моніторинг показників лабораторних аналізів, результати інструментальних методів обстеження (ЕКГ, УСГ органів черевної порожнини, комп'ютерна томографія), а також фіксували висновки консультацій суміжних спеціалістів та консилиумів.

Всім пацієнтам були проведені стандартні лабораторні обстеження загальний і біохімічний аналізи крові (показники загального білірубину, його прямої і непрямой фракцій, активність лужної фосфатази, АСТ, АЛТ, сечовина, креатинін, показники білка і глюкози крові), визначення рівнів глікованого гемоглобіну (Hb_{1c}). Також здійснювали загальний аналіз сечі, визначали склад зсідальної системи крові, показники D-димерів та відповідних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, TNF), аналіз ліпідного спектру крові,

Забір крові у пацієнтів проводився з ліктьової вени обсягом 10 мл натще після 12-годинного голодування з наступним центрифугуванням крові протягом 10 хвилин при 2000 об./хвилину. Сироватку відбирали в епандорфи і за потреби зберігали при -20 С до проведення аналізів.

Гемоглобін крові. При фотометруванні визначення гемоглобіну проводили в діапазоні хвиль 500 – 560 нм (зелений світлофільтр). Еталонний розчин гемоглобіну готували так само, як й пробу цільної крові. Розрахунок вмісту гемоглобіну (У) у г/л проводили за формулою: $У = (D_{\text{досл.}} \times 120) / D_{\text{ет.}}$, де $D_{\text{досл.}}$ – оптична щільність дослідної проби; $D_{\text{ет.}}$ – оптична щільність еталонної проби; 120 – вміст гемоглобіну в еталонному розчині (г/л).

Важливим діагностичним критерієм є визначення *кольорового показника (КП)*, який характеризує відносний вміст гемоглобіну в одному еритроциті. Кольоровий показник вираховували за формулою:

$$\text{КП} = (\text{Hb } \mu\% \times 3) / \text{RBC (перші 2 цифри в 1 мкл крові)}. \quad (2.1)$$

КП клінічно аналогічний МСН.

Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (МСНС): показник насичення їх гемоглобіном: $\text{МСНС} = \text{Hb (г/дл)} \times 100 / \text{Ht (\%)}$

2.2.3 Радіологічні, ендоскопічні, відеолапароскопічні методики дослідження

Серед неінвазивних способів найчастіше використовували рентгенологічні методи (рентгенографія і рентгеноскопія органів грудної клітки та черевної порожнини), УСГ органів черевної і плевральної порожнини.

Радіологічні методи дослідження відповідно до локальних протоколів з обстеження хворих з діагнозом «гострий живіт» включали оглядову рентгеноскопію органів грудної клітки та черевної порожнини, рентгенконтрасне дослідження шлунково-кишкового тракту, ультрасонографію. Враховуючи, що до дослідження залучали пацієнтів з важкою формою ГП – для уточнення ступеня

ураження паренхіми підшлункової залози, клітковини заочеревинних просторів та характеру ускладнень практично усім проводили комп'ютерну томографію.

Рентгенобстеження проводили на апаратах «EDR-75OB» (Угорщина) на кафедрі променевої діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та в рентгенологічному відділенні Лікарні Св. Пантелеймона.

При оглядовій рентгеноскопії черевної порожнини звертали увагу на виявлення перистальтичних порушень з боку тонкої і товстої кишки внаслідок гострого запального процесу у підшлунковій залозі (поодинокі дилатовані петлі тонкої кишки, інколи з горизонтальним рівнем рідини (симптом «першої» петлі), парез ободової кишки (симптом «сторожової петлі»), наявності рідинного скупчення в сальниковій сумці (вдавнення великої кривини шлунку, його зміщення вперед і вгору із збільшенням ретрогастрального простору). В окремих дослідженнях було рекомендовано акцентувати увагу на наявності / відсутності дрібних округлої форми утворень газової щільності (симптом «газових кульок»), що можна було б розцінювати як ознака наявного гнійно-некротичного процесу в заочеревинному просторі із газоутворенням.

У випадку виявлення стійкого парезу як елемент діагностичної програми пацієнтам рекомендовано проведення рентгеноконтрастного обстеження, яке дозволяє оцінити розміри, форму та положення шлунку, характер евакуації контрастної суміші із подальшим контролем за її проходженням по дигестивному тракту. Стверджена верифікація симптому «розгорнутої» петлі дванадцятипалої кишки (внаслідок збільшення ретрогастрального простору та дискінезії кишки) розцінювали як опосередковані прояви гострого панкреатиту.

Ультразвукове обстеження було основним методом діагностики і виконувалось у всіх хворих в динаміці. Обстеження проводилось на ультразвукових апаратах «Siemens Acuson Cypress» (Німеччина) з високочастотними лінійними та конвекційними трансдюсерами частотою 5-10 МГц. У випадку проведення пункційно-дренувальної сонографії в умовах діагностично-лабораторного відділення Лікарні Св. Пантелеймона КНП «1

територіальне медичне об'єднання м. Львова», використовувалась Ультразвукова система ACUSON S3000 серії HELX Evolution.

При ультрасонографії виявлялися рідинні скупчення в черевній порожнині й просвіті сальника та визначалася динаміка їх зменшення/збільшення внаслідок лікування, оцінювалися розміри підшлункової залози (верхньо-нижній, передньо-задній), величини головки тіла і хвоста, контури і структура органа, наявність гіпо- та гіперехогенних ділянок. Зверталася увага також на стан тканин заочеревинного простору (парапанкреатичного, параколярного, паранефрального зліва і справа), кореня брижі тонкої та товстої кишок.

Комп'ютерна томографія виконувалася після проведення УЗД (багаторазового) як правило на 5-7 добу лікування у хворих з тяжким клінічним перебігом захворювання і, особливо, при проявах негативної динаміки перебігу захворювання. Дослідження здійснювалося на апараті фірми «Siemens» у відділенні комп'ютерної томографії лікарні. Метод дозволяв виявляти прямі ознаки ГП та його місцевих ускладнень. У переважній більшості обстежень контрастне підсилення проводилося шляхом внутрішньовенного введення контрастного препарату. При оцінці результатів КТ керувалися рекомендаціями Морозова С.В. і співав. [187] та Balthazar E.I. et al. [325, 326].

Інтралюмінальне обстеження полягало у проведенні езофаго-гастродуоденоскопії (ЕГДС), яка надавала можливість виявляти опосередковані ендоскопічні ознаки ГП. Окрім цього, ЕГДС застосовувалася у складних діагностичних ситуаціях, а саме з метою диференційної діагностики гострого панкреатиту з проривною виразкою шлунка. Дослідження виконувалося апаратами фірми «Olimpus» (Японія) у відділенні ендоскопії лікувального закладу. Методика обстеження, оцінка та інтерпретація виявлених змін проводилася у відповідності із загальноновизнаними критеріями.

Відеолапароскопія (ВЛСК) являла собою важливий діагностичний та лікувальний метод. Для її проведення використовувався комплект обладнання для ендоскопічних операційних втручань виробництва «Wisap» (Німеччина). Діагностичний компонент обстеження був загальноприйнятим і полягав у

послідовній візуальній ревізії органів черевної порожнини з виявленням ознак, притаманних ГП – характерний ексудат, гіперемія очеревини з ін'єкованими судинами, парез поперекової кишки, набряк сальника, поодинокі і множинні, в тому числі зливні, стеатонекрози, специфічна інфільтрація кореня брижі кишки.

2.2.4 Патоморфологічні методики дослідження

Оснoву для патоморфологічного дослідження склали біоптати підшлункової залози, отримані при проведенні патанатомічного розтину (автопсії) хворих.

Дослідження проводилось з використанням методики світлової мікроскопії. Фрагменти підшлункової залози, забрані для гістологічного дослідження підчас автопсії, фіксували у 10 % розчині формаліну. Шматочки тканин зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації, ортоксилолі, заливали у парафін і виготовляли гістологічні зрізи за загальноприйнятою методикою. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Фото зроблені на мікроскопі Nikon E200 з фотокамерою NikonD5000 зі збільшеннями (x 40, x100 та x400).

Загальна кількість отриманих препаратів - 48 біоптатів (патогістологічні дослідження виконано на аутопсійному матеріалі, забраному у 11 померлих з гнійно-некротичним середньо-вогнищевим та велико-вогнищевим панкреонекрозом) у яких була проведена якісна оцінка стану тканин підшлункової залози з кількісною характеристикою мікроструктурних змін підшлункової залози (морфометричне дослідження). Дослідження передбачало також оцінку анатомічної структури екзокриної частини підшлункової залози, а саме морфологічної одиниці – панкреатичного ацинуса, з метою оцінки ступеня ураження інсулярного апарату підшлункової залози при гострому ураженні органа.

2.2.5 Спеціальні біохімічні методики дослідження

Відповідно до цільових настанов роботи з'ясувати характер порушень вуглеводного обміну було залучено загальноприйняті методики дослідження. Усі дослідження проведено в лабораторії промислової токсикології Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького.

Методика визначення глікозильованого гемоглобіну шляхом використання мічених антитіл і антигенів ґрунтується на конкурентному зв'язуванні загального гемоглобіну і HbA1C зі специфічними латексними частинками пропорційно їх концентрації, що забезпечує пряму оцінку процентного вмісту HbA1C в цільній крові – застосовували набори реагентів ТОВ «СпайнЛаб» (Харків). Початково гемоглобін, відокремлений з крові, піддається процесу очищення та концентрування, відтак використовуються мічені флуоресцентними, радіоактивними або іншими позначками антитіла, що специфічно реагують з глікозильованим гемоглобіном; шляхом хроматографії або електрофорезу розділяють імунокомплекси від інших компонентів проби; відповідно за мірою сигналу, який можна виміряти, визначають кількість гліколізованого гемоглобіну в пробі. Кількісне визначення HbA1C відбувається за кореляцією вимірюваних сигналів з концентрацією гліколізованого гемоглобіну і виражається у відсотках.

У спірних випадках, або при невідповідності клінічних даних та отриманих лабораторних показників проводились контрольні визначення рівнів глікованого гемоглобіну (HbA1c) у цільній крові методом йонообмінної вискоєфективної рідинної хроматографії (high performance liquid chromatography, HPLC), що вважається основним референтним методом згідно стандартів Diabetes Control and Complications Trial [DCCT] американської National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). Згідно з рекомендаціями ESC з менеджменту діабету, предіабету та ССЗ (2019), за нормальне значення брали рівень HbA1c < 6,5 %, що свідчило про оптимальну метаболічну компенсацію.

Показники концентрації кортизолу та С-пептиду у сироватці венозної крові визначали шляхом конкурентного твердофазного хемілюмінесцентного

імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі GBGSTATFAX 303 Plus.

Після виготовлення антитіл, які специфічно реагують з кортизолом, і їх фіксації на твердому матеріалі (мікротитрова пластина) та створення маркера, який видає світіння при взаємодії з антитілами, до відповідних ямок та мікротитровій пластині додають сироватку та хемілюмінесцентний маркер. Після інкубації, коли зразок і маркер взаємодіють з антитілами, вимірюють інтенсивність світіння фотодетектором або іншим вимірювальним пристроєм. Результат отримуємо шляхом використання стандартних кривих залежності для перетворення інтенсивності світіння в концентрацію кортизолу в зразку.

Твердофазний хемілюмінесцентний імуноферментний метод визначення С-пептиду базується на взаємодії антитіл проти С-пептиду з самим пептидом у зразку крові. Зразок крові додається до спеціальної чашки або мікропластинки, де відбувається взаємодія антитіл із С-пептидом. Після цього вимірюють оптичну щільність для кількісної оцінки кількості С-пептиду.

Показники концентрації лактату в сироватці венозної крові визначали колориметричним методом на фотоелектроколориметрі КФК-3.

Реагенти для визначення лактату включають лактатдегідрогеназу (LDH), гліцин та **нікотинамідденіндинуклеотид (NAD)**. LDH взаємодіє з лактатом, перетворюючи його на піруват та NADH (нікотинамідденіндинуклеотид водню). Зміни в концентрації NADH використовуються для колориметричного визначення лактату. Зразок крові змішується з реагентами у тестовій трубці або спеціальному кюветі, відтак відбувається реакція, в результаті якої утворюється NADH. Зміни в концентрації NADH можуть бути виміряні колориметрично за допомогою спектрофотометра. NADH має характерний поглиблений пік при деякій довжині хвилі, і його концентрацію можна визначити шляхом вимірювання поглиблення світла після взаємодії з реакційним сумішшю. Для точного визначення концентрації лактату необхідно провести калібрування приладу за допомогою стандартних розчинів лактату з відомою концентрацією.

2.2.6 Методики статистичного опрацювання результатів дослідження

Статистичне опрацювання результатів досліджень проводилося за допомогою програмних пакетів Statistica v. 7.0 і 12.6 (StatSoft, Inc., USA), SPSS v. 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp., USA), MedCalc v. 17.9.7 (MedCalc Software bba, Belgium), Minitab v. 17 (Minitab, Inc., USA), MedStat v. 1.0 та використанням програм Microsoft Excel 5.0 .

Отримані варіаційні ряди перевірено за допомогою критерію Шапіро-Франсія, який засвідчив нормальний (гаусівський) характер розподілу даних. При виконанні статистичної обробки результатів було застосовано наступні методи:

- розрахунок середнього арифметичного та його середньої похибки ($M \pm m$),
- обчислення відносних величин (інтенсивних та екстенсивних),
- встановлення чутливості, специфічності та діагностичної ефективності кожного окремого показника,
- проведення оцінки вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах за допомогою критерію Стьюдента та χ^2 . Різницю між величинами вважали достовірною при похибці $p < 0,05$,
- виявлення взаємозв'язків між досліджуваними ознаками здійснювалося також перевіркою значущості коефіцієнтів лінійної кореляції за Пірсоном.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У пацієнтів з гострим панкреатитом більшості клінічних випадків (80%) проявляється легкий перебіг захворювання, однак при помірно-тяжкому та тяжкому ГП спостерігаються наслідки з боку різних органів та систем у віддаленому післягоспітальному періоді. Серед ймовірних ускладнень, які виявляються при скринінгу у віддаленому періоді може виникнути ендокринна дисфункція з порушенням вуглеводного обміну у вигляді коригованої або некоригованої гіперглікемії, навіть до розвитку цукрового діабету.

3.1 Рівні цукру та глікозильованого гемоглобіну у сироватці крові

У даному підрозділі представлено результати проведених досліджень із поглибленим аналізом характеру та ступеня вираженості порушень вуглеводного обміну при ГП, а також з'ясуванням значення цих змін в якості передумови виникнення і розвитку вторинного панкреатогенного цукрового діабету у даних категорій пацієнтів. Ендокринологічні розлади у виді гіперглікемії оцінювались на підставі показників рівня глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну та індекса НОМА.

Отже, вивчення рівня глікемії показало, що у 28 пацієнтів основної групи (78.8%) на момент госпіталізації виявлялись підвищені показники рівнів цукру крові, які корелювали зі зростанням у сироватці крові вмісту стресового гормону – кортизолу. Тяжкість клінічного перебігу захворювання оцінювалась у них як середньо-тяжкий (15; 42,7%) та тяжкий (13; 36,1%) ГП. У 8 пацієнтів (22,2%) також встановлені підвищені показники глікемії на момент госпіталізації, що пояснювалось наявністю у них цукрового діабету як супутньої соматичної патології.

Так, показники рівня цукру крові та глікозильованого гемоглобіну на першу добу поступлення в клініку представлено на рисунку 3.1.1. Як видно, результати

концентрації цукру в цілому по групі становили – $6,92 \pm 2,11$ ммоль/л; при цьому при цукровому діабеті – $10,11 \pm 2,18$ ммоль/л; при помірно-тяжкому ГП – $5,16 \pm 0,72$ ммоль/л і при тяжкому ГП - $8,42 \pm 1,22$ ммоль/л.

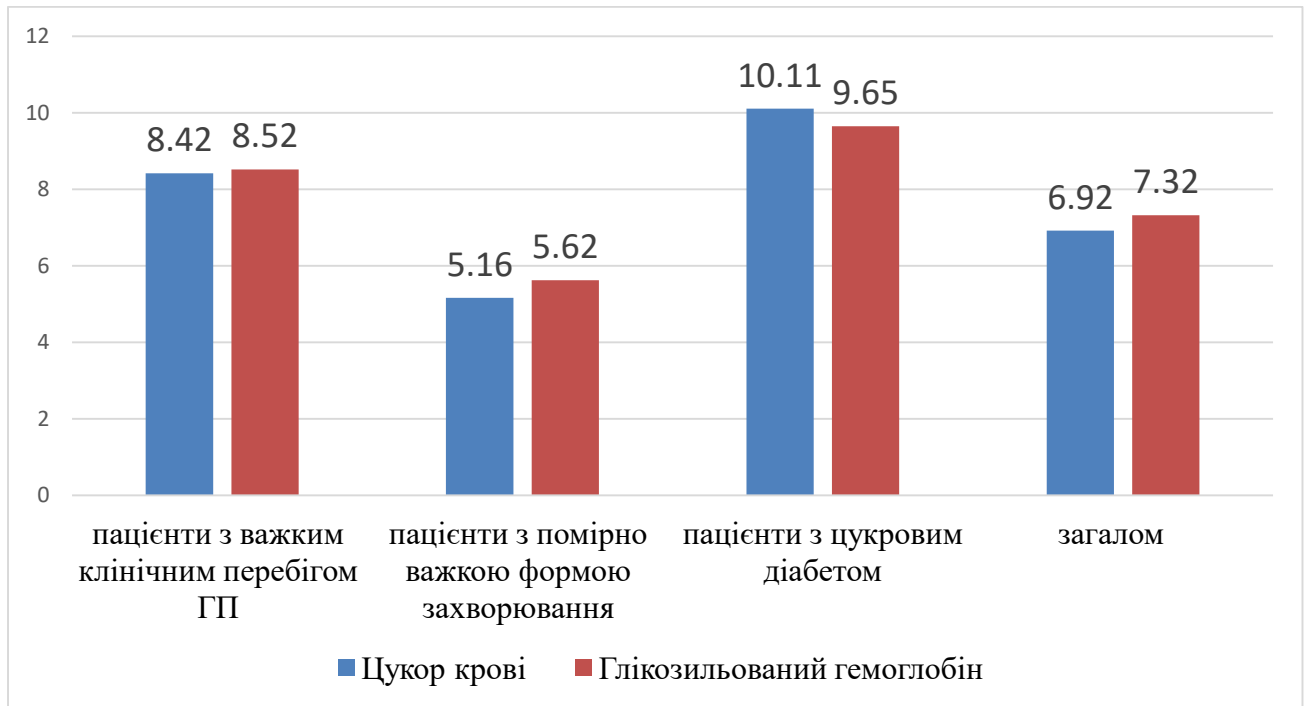


Рис. 3.1.1 Показники рівнів глюкози та глікозильованого гемоглобіну крові у хворих основної групи на момент госпіталізації (ммоль/л)

Аналіз отриманих даних надає підстави констатувати, що показники цукру крові у хворих з супутнім цукровим діабетом та тяжким ГП були підвищеними, але між собою достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$). При помірно-тяжкому ГП рівень цукру був істотно меншим, ніж у хворих з тяжким ГП ($p < 0,05$).

Показники глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів основної групи були наступними ($M \pm m$): загалом по групі – $7,32 \pm 3,54$ ммоль/л; при наявності цукрового діабету – $9,65 \pm 1,3894$ ммоль/л; при помірно-тяжкому перебігу – $5,62 \pm 0,94$ ммоль/л та при тяжкому перебігу ГП - $8,52 \pm 2,84$ ммоль/л.

Слід зазначити, що в процесі лікування у пацієнтів з цукровим діабетом спостерігались підвищені рівні глюкози крові. Так, при помірно-тяжкому та тяжкому ГП на 2-5 добу проявлялась тенденція до її нормалізації з наступним

істотним зростання даного показника на 10-й день при тяжкому клінічному перебігу захворювання ($p < 0,03$).

Підданий аналізу також індекс НОМА (рисунок 3.1.2), який відображає початкові порушення вуглеводного обміну у вигляді предіабету, попри те, що рівень глюкози ще не відповідає критеріям цукрового діабету.

Так, показники індекса НОМА склали: у хворих з наявним цукровим діабетом – $5,1 \pm 0,32$ ОД; у всіх інших пацієнтів групи – $2,7 \pm 0,12$ ОД. Тобто, проявлявся певний зв'язком між показниками рівня глюкози у крові за даними глікозильованого гемоглобіну та індексом НОМА.

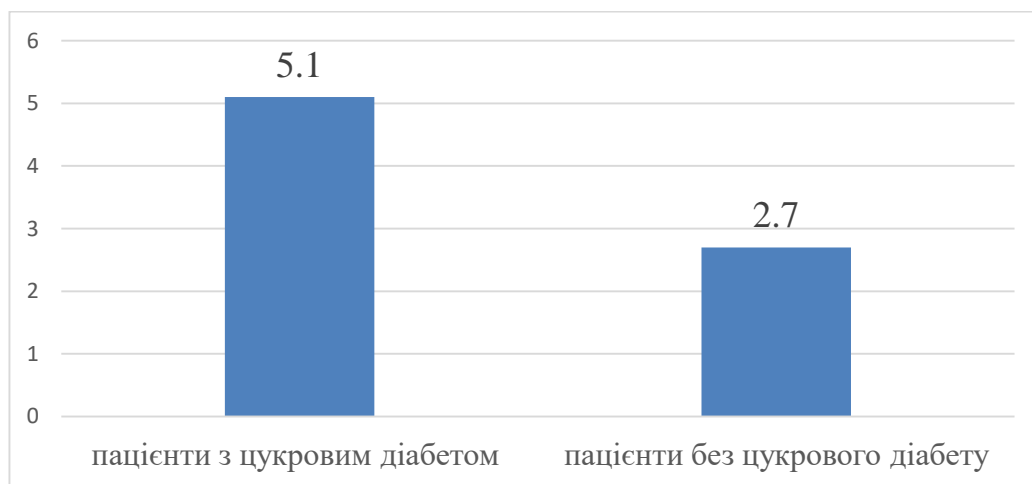


Рис. 3.1.2 Показники індекса НОМА (референтні значення $\leq 2,5$ ОД)

Реалізуючи одне із завдань дисертаційної роботи, проведений аналіз особливостей вуглеводного обміну з розвитком гіперглікемії у хворих з ГП у контексті значення її як передумови розвитку у даних категорій пацієнтів панкреатогенного цукрового діабету.

Для цього опрацьовано 120 карт стаціонарних хворих на ГП, які лікувалися в клініці у період 2020-2023 рр. Середній вік пацієнтів склав $59,17 \pm 13,08$ рр. У чоловіків цей показник становив $60,83 \pm 13,92$ рр., у жінок – $57,50 \pm 13,26$ рр. За етіологічним чинником біліарний панкреатит встановлений у 60 (50 %), етанольний у 30 (25 %) і ідіопатичний у 30 (25 %) спостереженнях. За ступенем тяжкості (згідно критеріїв «Атланта, 2012») тяжкий перебіг захворювання

стверджено у 56 пацієнтів, помірно-тяжкий – у 64 осіб. Госпіталізовані з супутнім цукровим діабетом виключались з дослідження.

З метою вивчення порушень вуглеводного обміну хворим в динаміці визначався рівень глюкози у сироватці крові та показники глікозильованого гемоглобіну і індексу НОМА. Аналогічні біохімічні критерії стану глікемії піддавались оцінюванню через 12-16 місяців після одужання пацієнтів.

При виконанні даного сегменту наукового дослідження приймалися до уваги рекомендації Wynne K, Devereaux B, Dornhorst A. [13] стосовно доцільності врахування ознак, які є характерними для ТЗсДМ – панкреатогенного цукрового діабету, а саме, порушення функції бета-клітин, наявність вираженої стійкої або транзиторної гіперглікемії, відсутність резистентності до інсуліну, дефіцит жиророзчинних вітамінів А, D, Е і К, а також недостатність вивільнення глюкагоноподібного пептиду-1 і поліпептиду підшлункової залози. За можливістю, намагались враховувалися також запропоновані Ewald N, Bretzel RG [14] наступні діагностичні критерії:

- лабораторно підтверджений епізод тривалої гіперглікемії;
- докази зовнішньо-секреторної недостатності підшлункової залози (фекальна еластаза 1 [FE1] < 200 мкг/г або аномальне пряме тестування функції);
- спотворена візуалізація підшлункової залози (за даними ультрасонографії, магнітно-резонансної томографії та комп'ютерної томографії);
- відсутність асоційованих з ЦД аутоімунних маркерів (антитіл проти декарбоксилази глютамінової кислоти, антигену острівцевих клітин або інсуліну) [11, 14, 15].

Отримані результати дослідження показали, що у більшості обстежених наведені показники були у межах норми і тільки у 30 пацієнтів старших вікових груп (25 %) вони знаходились на верхній межі норми. При цьому, середній показник глікозильованого гемоглобіну (референтні значення HbA1c до 6,0% (42 ммоль/моль) склав $5,36 \pm 0,63\%$ (мінімум 4,1%; медіана 5,3%; максимум 6,2%). Рівнів глікемічних показників ($M \pm m$) в процесі лікування представлено у таблиці (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

Показники рівнів глюкози (ммоль/л) крові в динаміці (M±m)

Доба обстеження	Глюкоза ммоль/л	min	median	max
1	7,77±2,69	3,40	8,25	12,30
2	6,64±2,75	3,60	5,80	12,80
3	5,37±1,29	3,20	5,40	8,10
4	5,98±2,38	4,20	5,15	12,6
5	6,71±2,94	3,20	5,45	12,5
6	6,50±2,08	3,80	6,00	10,30
7	10,17±5,20	5,00	7,35	17,00
8	9,55±3,58	5,30	9,40	15,20
9	12,53±2,93	5,30	12,25	15,90
10	12,97±4,18	4,80	13,50	21,60
11	11,06±3,46	4,80	10,80	16,20
12	11,92±4,03	5,60	12,00	19,00
13	11,20±3,94	5,30	12,50	17,30
14	11,34±4,43	5,60	11,30	17,80
15	11,96±2,95	8,00	10,70	17,50

Як видно, спостерігалась тенденція до зростання рівня глікемічних показників майже у половини обстежених пацієнтів, що для наочності показано на рисунку 3.1.3.

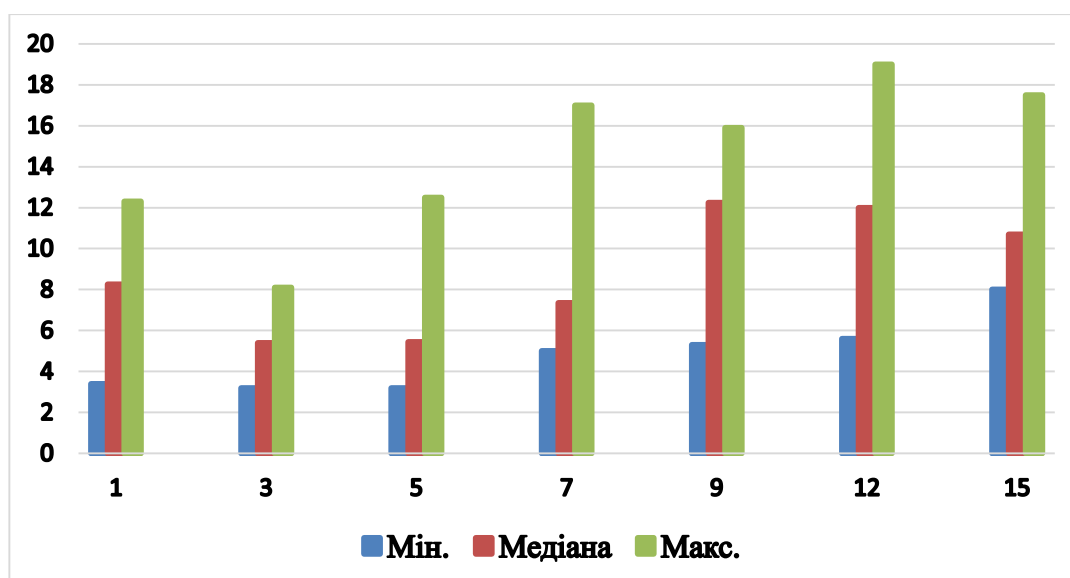


Рис. 3.1.3 Динаміка рівнів глюкози (ммоль/л) крові (min-median-max) у хворих на ГП у процесі лікування (доба / $M \pm m$).

Проведений аналіз динаміки показників рівнів лейкоцитарної реакції крові у тіж самі терміни лікування (таблиця 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Показники рівнів лейкоцитозу в динаміці ($M \pm m$)

Доба обстеження	Лейкоцитоз	min	median	max
1	9,80±2,06	5,10	10,05	12,50
2	9,53±2,39	5,40	10,20	12,40
3	9,63±2,99	5,80	9,35	15,60
4	8,83±1,89	5,90	8,85	12,90
5	8,53±1,63	6,20	8,10	11,30
6	8,70±2,23	6,10	8,30	13,80
7	10,00±3,16	6,70	8,85	16,80
8	11,80±3,56	7,20	10,65	16,80
9	13,30±2,80	8,30	13,35	17,20

Продовження таблиці 3.1.2

1	2	3	4	5
10	12,93±3,56	4,80	13,75	18,50
11	14,38±3,56	5,60	15,80	18,20
12	15,10±2,68	10,80	14,90	19,20
13	13,79±2,63	10,00	13,85	17,90
14	13,60±3,51	7,20	10,90	17,80
15	13,74±2,90	8,20	13,80	17,30

Сукупну оцінку показників лейкоцитозу в процесі лікування для наочності наведено у вигляді діаграми (рис. 3.1.4).

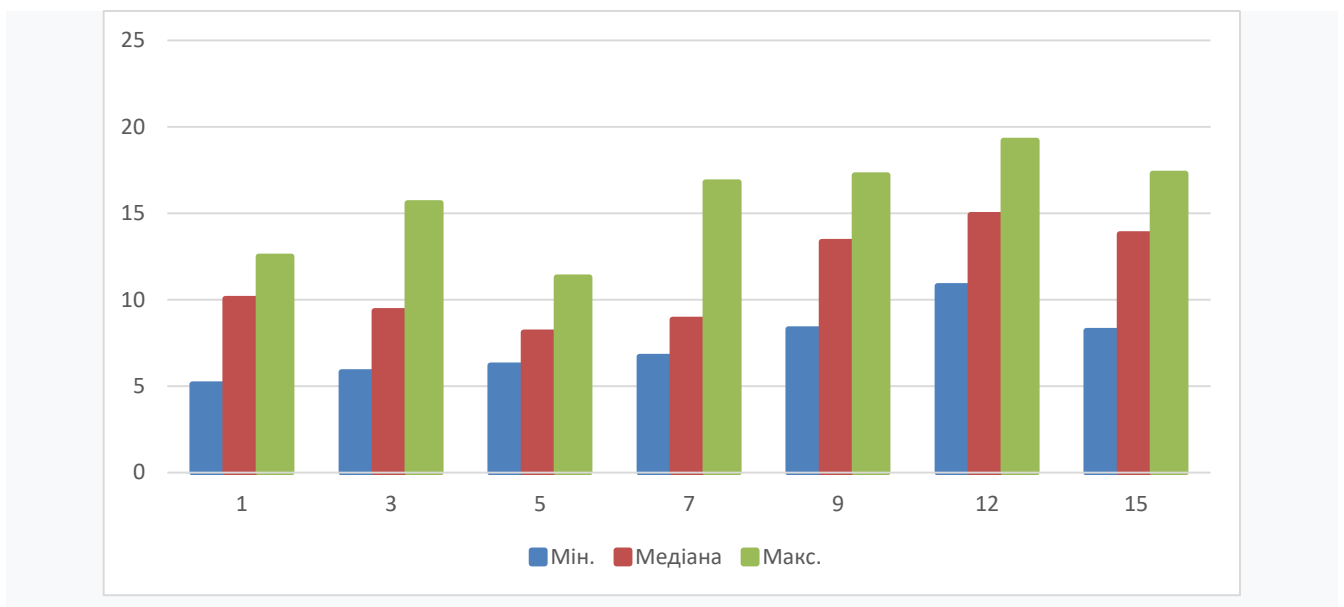


Рис. 3.1.4 Динаміка рівнів лейкоцитозу (min-median-max) у процесі лікування (доба / $M \pm m$)

Узагальнений аналіз отриманих даних дозволив констатувати наявність взаємозв'язку між величинами рівнів цукру та лейкоцитозу крові (рис.3.1.5), а саме, відсутність взаємозалежності між рівнями глюкози крові та лейкоцитозу впродовж першого тижня та на 13-й, 14-й і 15-й дні (в межах від - 0,47 до 0,53; $p > 0,05$), а також наявність взаємозалежності даних параметрів у всіх пацієнтів в

період з 8-ї по 12-ї доби, що співпадало з погіршенням клінічного стану обстежених та наростанням проявів поліорганної недостатності.

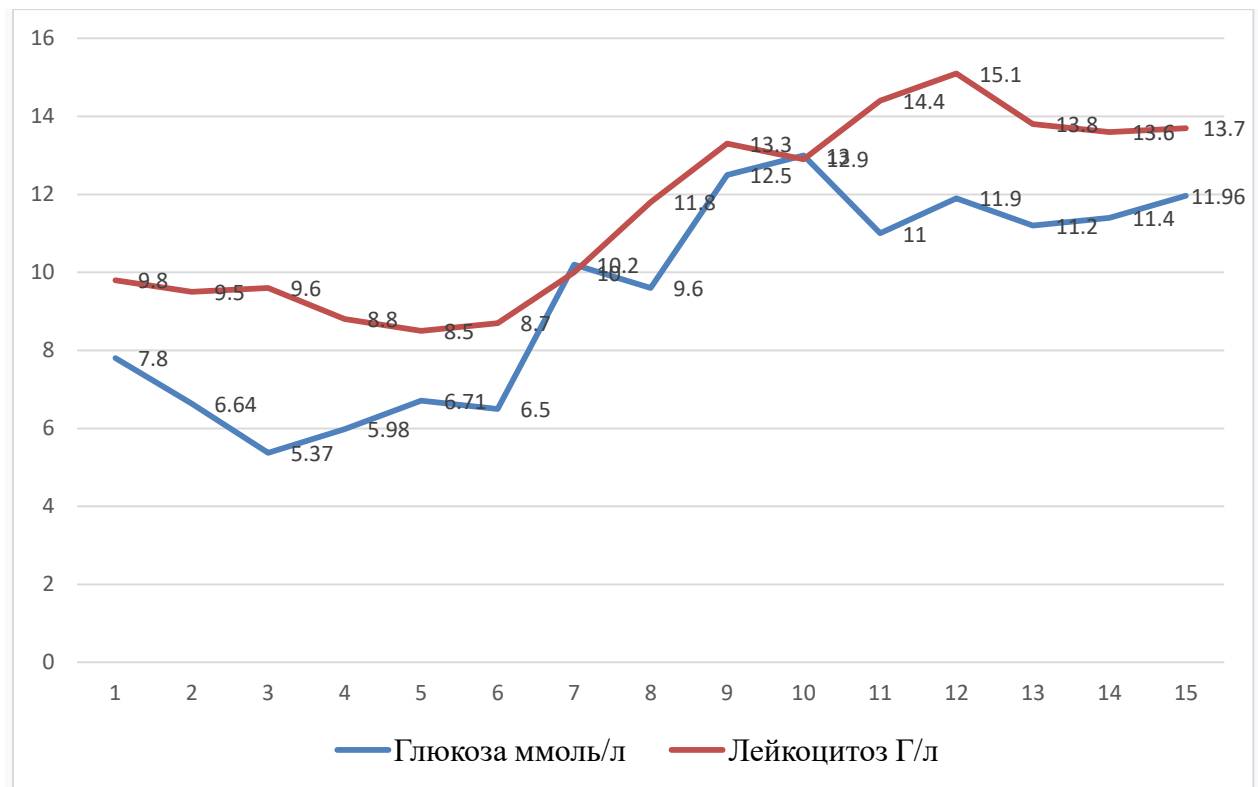


Рис. 3.1.5 Динаміка рівнів глюкози крові (ммоль/л) та лейкоцитозу Г/л у процесі лікування (доба / $M \pm m$)

Повторні УЗД- дослідження також виявили певну закономірність. Так, у пацієнтів з наростанням тяжкості перебігу захворювання з ультрасонографічними ознаками субтотального панкреонекрозу та парапанкреатиту / параколіту рівень гіперглікемії був значно вищим, ніж у хворих з середнім ступенем тяжкості ураження підшлункової залози. Отже, у пацієнтів із значним / субтотальним некротичним ураженням паренхіми підшлункової ступінь вираженості змін вуглеводного обміну був вищим в порівнянні з середньо-вогнещевим панкреонекрозом.

З метою визначення вірогідності виникнення ЦД після проведеного стаціонарного лікування гострої фази захворювання (опрацьовані 120 карт стаціонарних хворих на ГП, які лікувалися в клініці у період 2020-2023 рр) шляхом опитування було проведено скринінгове дослідження з визначення

ймовірності розвитку вторинного панкреатогенного цукрового діабету. З декретованої групи (120 хворих на ГП) нам вдалось через 12-16 місяців після виписки із стаціонара сконтактуватись з 84 пацієнтами (70 %). За ступенем важкості у 39 випадках було констатовано тяжким перебіг ГП і у 45 випадках середньої тяжкості. Було з'ясовано, що після ГП з середньо-вогнищевим панкреонекрозом стійка гіперглікемія виникла у 27 хворих (69%), у хворих після перенесеного легкого перебігу ГП у 11 випадках (24%).

Отримані дані обґрунтовують доцільність проведення скринінг-дослідження рівнів глікемії у усіх хворих на ГП у відтермінованому періоді після стаціонарного лікування. Стосовно кратності скринінгу, то моніторинг рівня глікемії (показники глікозильованого гемоглобіну, індексу НОМА) доцільно проводити через 6 місяців впродовж першого року після виписки з лікувальної установи з наступним щорічним його повторенням.

Проведені дослідження дозволяють зробити заключення стосовно ризиків розвитку панкреатогенного цукрового діабету у пацієнтів з гострим панкреатитом, особливо з важким та помірно-важким його перебігом, які ми згрупували у три кластери, що подані нижче, а саме:

1. У клінічному перебігу ГП, зокрема у гострій фазі захворювання виникають порушення вуглеводного обміну у вигляді гіперглікемії з маніфестацією даних змін на 8-12 доби лікування.

2. При масивному ураженні паренхіми підшлункової залози/ субтотальному панкреонекрозу проявляється більш виражена гіперглікемія, ніж при легкому клінічному перебігу ГП.

3. Показники максимального підвищення рівня цукру в плазмі крові в процесі лікування у пацієнтів ГП корелюють з найвищими значеннями лейкоцитозу.

4. Виявлені порушення вуглеводного обміну на ранній стадії розвитку ГП підвищують ризик виникнення панкреатогенного ЦД у відтермінованому періоді.

3.2 Результати дослідження вмісту глюкози у парапанкреатичних рідинних скупченнях

Як було представлено у розділі 1, в оновленій класифікації ГП «Атланта (2012)» в якості місцевих ускладнень захворювання виокремлено парапанкреатичні рідинні скупчення (РС). Зокрема, гострі парапанкреатичні РС (Acute peripancreatic fluid collection - APCF), які зумовлені, переважно, асептичним запаленням, набряком інтерстицію підшлункової залози з утворенням ексудату, а також гострі некротичні РС (Acute necrotic collection -ANC), що являють собою сукупність різної кількості рідини і твердих некротичних тканин та виникають внаслідок панкреонекрозу – некрозу паренхіми підшлункової залози і/або парапанкреатичних тканин з частковою розгерметизацією протокової системи органу. Оскільки дані рідинні утворення безпосередньо пов'язані з підшлунковою залозою / патоморфологічним субстратом захворювання, то в них перш за все мають проявлятися біохімічні порушення, в тому числі і зміни рівня глюкози, які пізніше відбуваються і у сироватці крові. На цьому положенні і ґрунтувалась ідея визначення концентрації глюкози у РС за допомогою набору лакмусових папірців, ще до проведення відповідних біохімічних досліджень сироватки крові.

Після отримання вмісту РС при виконанні інтервенційної ультрасонографії або відеолапароскопії біля 10-15 мл рідини збиралось в стерильну пробірку з наступним зануренням в її просвіт лакмусового папірця з індикатором (експозиція до 30 секунд). Поява зеленого кольору папірця розцінювалась як позитивна реакція, тобто збільшення рівня глюкози.

Зміни забарвлення індикаторного папірця від зеленого до коричневого кольору згідно інструкції відповідало діапазону концентрації глюкози від 5,5 ммоль/л до ≥ 110 ммоль/л.

До набору індикаторного папірця додається стандартизована референтна шкала (рисунок 3.2.1), по якій зміна інтенсивності кольору забарвлення від світло-зеленого до інтенсивно-коричневого.



Рис. 3.2.1 Стандартизована референтна шкала (індикаторні папірці)

Визначення концентрації глюкози у парапанкреатичних РС з допомогою індикаторного папірця (рисунок 3.2.2) здійснено у 17 пацієнтів у ранньому періоді госпіталізації при заборі його шляхом пункції під ультрасонографічним наведенням (14;82%) або при виконанні відеолапароскопії (3;18%).

У всіх клінічних випадках проба на рівень глюкози у РС виявилася позитивною. Так, у 2 обстежених (12%) констатована легка, у 11 осіб (64%) – помірна та у 4 пацієнтів (24%) – виражена гіперглікемія.

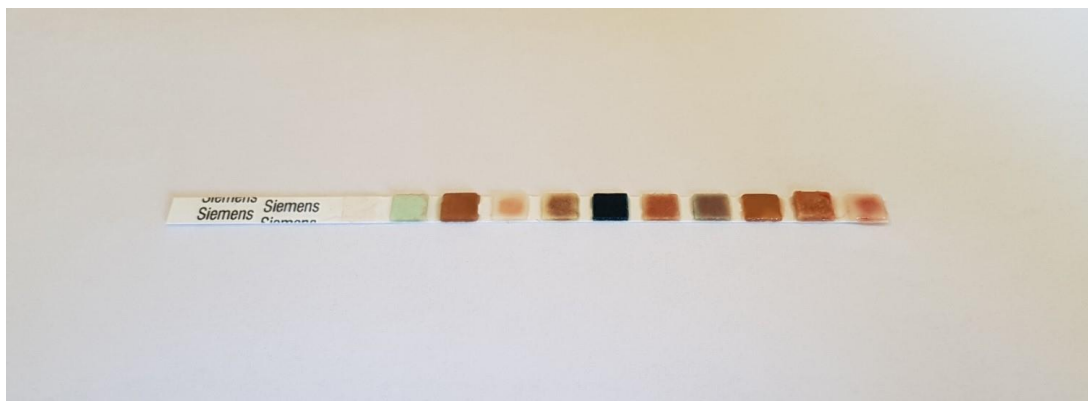


Рис. 3.2.2 Стандартизована референтна шкала (індикаторний папірець)

Вигляд індикаторного папірця на стрічці до та після використання представлено на рисунку 3.2.3.

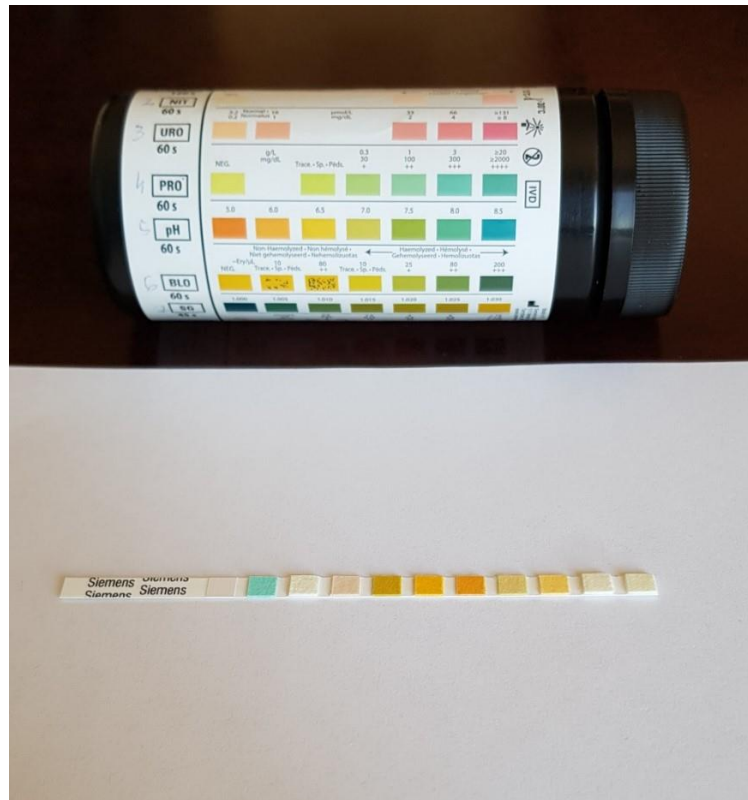


Рис. 3.2.3 Індикаторний папірець на стрічці до та після використання

Наступні біохімічні дослідження сироватки крові на вміст глюкози підтвердили наявність і ступінь вираженості гіперглікемії. Так, зокрема, у перших випадках (пацієнти з ствердженим ЦД) показник складав від $7,84 \pm 2,16$ ммоль/л до $10,47 \pm 4,80$ ммоль/л, у других (пацієнти з середньоважким клінічним перебігом ЦД «стресовий цукор») від $6,85 \pm 2,75$ ммоль до $9,83 \pm 3,41$ і в третіх (хворі з важким перебігом ГП) – від $7,77 \pm 3,62$ до $11,14 \pm 3,32$ ммоль/л.

У залежності від рівня глюкози в сироватці крові Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier VM (2004), розрізняють наступні ступені гіперглікемії (референтні значення):

- легка гіперглікемія - 6,7 - 8,2 ммоль/л;
- середньої тяжкості - 8,3 - 11,0 ммоль/л;
- тяжка - вище 11,1 ммоль/л;
- вище 15,5 ммоль/л –розвивається прекоматозний стан;
- вище 33,3 - гіперглікемічна кома.

У 4 пацієнтів з прогресуючим клінічним перебігом захворювання, розвитком некротичного панкреатиту з трансформацією його від асептичного до інфікованого панкреонекрозу, що зумовлювало необхідність виконання повторних пункційно-дренувальних лікувальних заходів, здійснено повторне визначення рівня глюкози у парапанкреатичних РС описаним вище методом.

Оцінка одержаних результатів показала, що у всіх спостереженнях (пігрупа з верифікованим цукровим діабетом та пацієнти з важким клінічним перебігом ГП) відбувалась зміна забарвлення індикаторних папірців папірців (у порівнянні з попереднім дослідженням) в напрямку більш насиченого коричневого кольору, що віддзеркалювало зростання концентрації глюкози у РС (рис. 3.1.3).

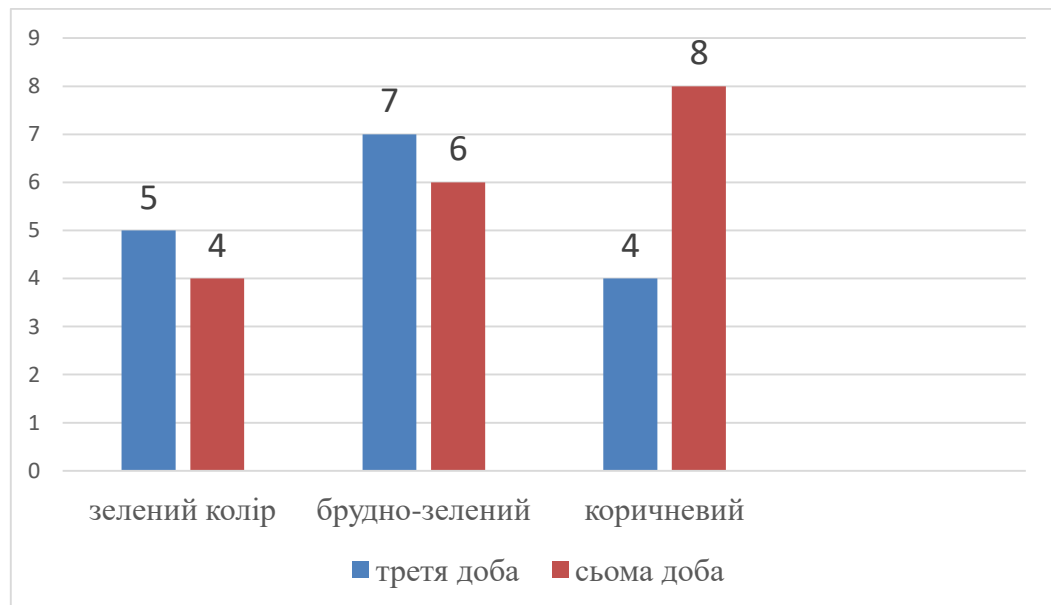


Рис. 3.2.4 Динаміка змін рівнів глюкози (ммоль/л) в процесі лікування (пунктат з рідинних скупчень)

Проведені визначення показників цукру у сироватці крові в тих же самих пацієнтів (важкий клінічний перебіг ГП) засвідчили аналогічні зростання рівня гіперглікемії.

Таким чином, проведений фрагмент дослідження надав можливість прийти до заключення, що у пацієнтів з ГП при наявних порушеннях вуглеводного

обміну відбувається зростання рівня глюкози у вмісті парапанкреатичних рідинних скупчень у відповідності до ступеню гіперглікемії.

Метод якісної оцінки збільшення концентрації глюкози в РС (при заборі матеріалу пункційно-ультрасонографічно / відеолапароскопчно) за допомогою індикаторних папірців є об'єктивним, швидким та загальнодоступним і може розглядатися в якості експрес-метода виявлення гіперглікемії у даних категорій хворих, ще до визначення результату біохімічного аналізу крові.

3.3 Вміст кортизолу та лактату у сироватці крові

З метою визначення основних чинників виникнення та розвитку ендокринних порушень у вигляді гіперглікемії у клінічному перебігу ГП було проведено дослідження рівнів глюкокортикоїдного гормону передньої долі гіпофізу - кортизолу та лактату в сироватці крові у процесі перебування пацієнтів на лікуванні. Вибір даних біохімічних критеріїв зумовлений тим, що кортизол є загальновизнаним гормоном стресу і рівень його об'єктивізує інтенсивність та характер стресової реакції в організмі хворого. Лактат сироватки крові (маркер анаеробного метаболізму та ознакою гіпоперфузії) є сучасним маркером тяжкості перебігу патологічного процесу, зокрема ГП, а також (згідно концепції «Сепсис – 3»). Разом із підвищеним рівнем прокальцитоніну оцінюється як біохімічний критерій розвитку септичного стану. Дані дослідження проведено у сертифікованій лабораторії промислової токсикології Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького.

Обстеження пацієнтів основної групи проводились у динаміці: перший день госпіталізації, 5-6-й дні перебування в стаціонарі та на 9-10-й день відповідно. Результати оцінювались з врахуванням наступних клінічних критеріїв - тяжкий (13 осіб; 36,1 %), помірно тяжкий ГП (15; 41,7 %) та наявність у хворих на ГП цукрового діабету як супутньої соматичної патології (8; 22,2 %).

Показники кортизолу в сироватці крові наведено у таблиці 3.3.1 (референтні норми вмісту вільного кортизолу у крові зранку 140-690 нмоль/л).

Таблиця 3.3.1

Рівень кортизолу сироватки крові (нмоль/л)

Групи хворих	Дні обстеження		
	1 (доба)	5-6 (доба)	9-10 (доба)
Тяжкий ГП	739,58±298,59	468,46±249,69	1142,69±240,44
Помірно тяжкий ГП	723,33±128,32	492,33±145,24	517,67±141,10
ГП + цукровий діабет	707,50±95,43	554,13±200,87	658,75±298,16

Як видно, на момент госпіталізації показники рівня кортизолу крові були підвищеними у всіх пацієнтів у порівнянні з референтними значеннями – і вони не відрізнялися між собою в окремих групах обстежених ($p > 0,05$). Причому, серед пацієнтів з тяжким ГП підвищення концентрації гормону спостерігалось у 7 осіб (53,8 %), з помірно тяжким перебігом захворювання – у 6 (40,0 %) і на фоні цукрового діабету – в 4 (50,0 %) хворих. Отже, відсоток випадків підвищення рівня кортизолу у всіх трьох групах істотно не відрізнявся ($\chi^2 = 0,029$; $p > 0,05$).

На 5-6-й день захворювання констатовано нормалізацію показників вмісту кортизолу, що віддзеркалювало, ймовірно, процес стабілізації стану пацієнтів. Так, підвищення рівня кортизолу встановлено у 2 хворих (15,4 %) з тяжкою формою ГП, в одного (6,7 %) з помірно тяжким ГП і у 2 пацієнтів (25,0%) з ГП на фоні цукрового діабету. Достовірних відмінностей між ними не виявлено ($\chi^2 = 0,296$; $p > 0,05$).

На 9-10-й день захворювання встановлено істотні розбіжності в показниках кортизолу у кожній з груп пацієнтів. Так, рівень кортизолу вірогідно підвищувався при тяжкому ГП, в обох інших групах цей показник мав тенденцію до нормалізації. Зокрема, зростання концентрації кортизолу констатовано в 11 пацієнтів (84,6 %) при тяжкому, лише у двох (13,3 %) при помірно тяжкому перебігу захворювання, та у двох (25,0 %) хворих з ГП в поєднанні з цукровим діабетом. Отже, показник рівня кортизолу при тяжкому ГП мав більш високі

значення, ніж при ГП середньої тяжкості ($\chi^2=11,506$; $p=0,0007$), а також ніж ГП на фоні цукрового діабету ($\chi^2=5,15002$). У той час, як останні дві групи не відрізнялися між собою за даними показниками ($\chi^2=0,0157$; $p>0,05$).

Аналіз динаміки рівнів гормону кортизолу у кожній групі показав наступні тенденції (рис. 3.3.1). У хворих з тяжкою формою ГП відбувалось зростання показників на 9-10-й день госпіталізації в порівнянні з першим ($p=0,0028$) та 5-6-м днями ($p<0,0001$) лікування. Серед пацієнтів з помірно тяжким ГП не стверджено вірогідних відмінностей у динаміці концентрації гормону ($p>0,05$). Аналогічною виявилася динаміка при ГП з супутнім цукровим діабетом ($p>0,05$).

Звертає на увагу, однак, що на 9-10-й день перебування у стаціонарі показник рівня кортизолу пацієнтів з тяжким ГП був достовірно вищий, ніж у осіб при помірно тяжкому ГП панкреатиті ($p<0,0001$) та ГП у поєднанні з цукровим діабетом ($p=0,0003$).

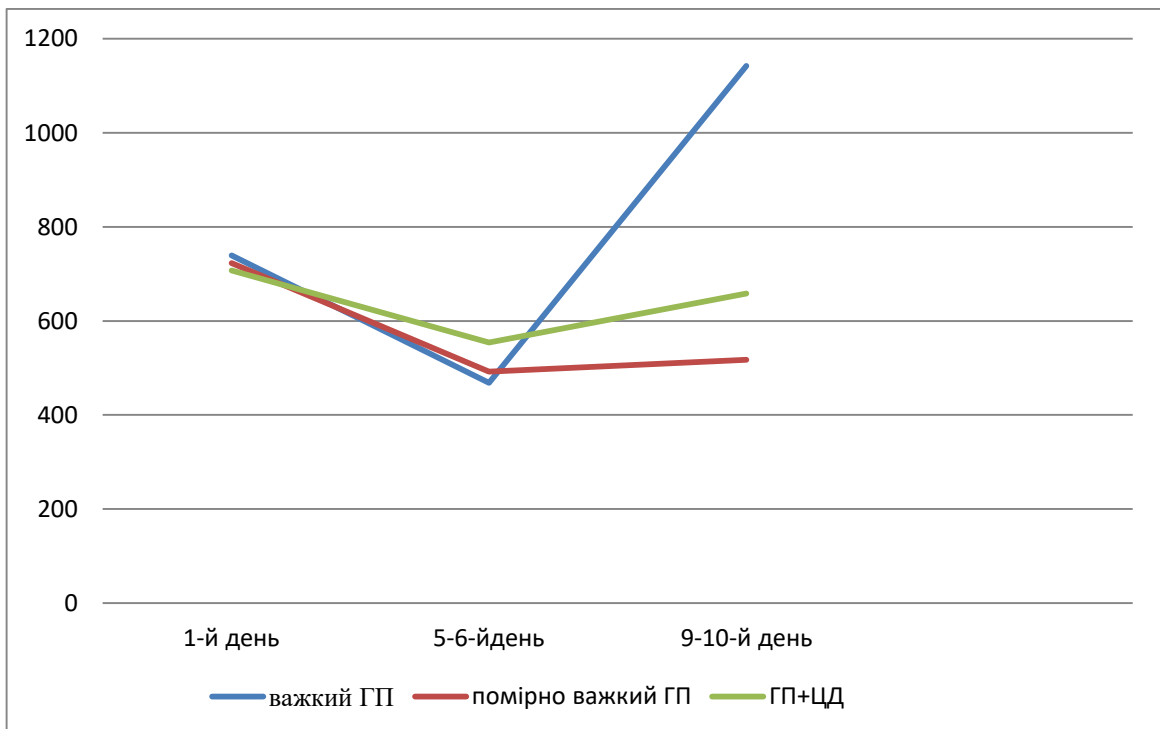


Рис. 3.3.1. Динаміка рівня кортизолу.

Рівень лактату у сироватці крові пацієнтів основної групи визначався, так само у динаміці в перший день госпіталізації, на 5-6-й дні перебування в

стаціонарі та на 9-10-й день відповідно. При цьому з тяжким ГП було 13 осіб (36,1 %), з помірно тяжким – 15 хворих (41,7 %) і з ГП на фоні цукрового діабету – 8 обстежених (22,2 %). Отримані показники лактату наведено у таблиці 3.3.2 (референтні значення 0,5-2,2 ммоль/л).

Таблиця 3.3.2

Рівень лактату у сироватці крові (ммоль/л)

Групи хворих	Дні обстеження		
	5-6 (доба)	5-6 (доба)	5-6 (доба)
Тяжкий ГП	3,07±1,14	2,25±0,39	4,56±1,18
Помірно тяжкий ГП	2,73±0,91	1,69±0,62	1,29±0,62
ГП + цукровий діабет	2,90±0,60	2,10±0,83	2,68±0,99

Як видно, у ранній період госпіталізації показники вмісту лактату крові були незначно підвищеними. При цьому рівень його не відрізнявся в окремих групах обстежених ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що у пацієнтів з тяжким клінічним перебігом ГП зростання вмісту лактату констатовано в 10 спостереженнях (76,9 %), з помірно – в 11 (73,3%) і на фоні цукрового діабету – в 7 (87,5 %) випадках. Отже, частка випадків підвищення лактату у всіх трьох групах не відрізнялася між собою ($\chi^2 = 0,9783$; $p > 0,05$).

На 5-6-й день захворювання стверджено тенденцію до нормалізації концентрації лактату, що, ймовірно, пов'язано зі стабілізацією стану пацієнтів. Так, констатовано статистично значуще зменшення рівня лактату у всіх трьох групах пацієнтів, а саме при помірно тяжкому ГП ($p = 0,0012$), тяжкому ($p = 0,02$) і ГП на фоні цукрового діабету ($p = 0,04$). Разом із тим, показники лактату при тяжкому клінічному перебігу захворювання залишались вищими, ніж при помірно тяжкому ГП ($p = 0,01$).

Зокрема, зростання вмісту лактату виявлено у 4 хворих (30,1 %) з тяжким ГП, в двох (13,3 %) з помірно тяжким і у 4 пацієнтів (50,0 %) з ГП на фоні цукрового діабету. Достовірних відмінностей між групами не виявлялось ($\chi^2=0,5096$; $p>0,05$).

На 9-10-й день захворювання встановлено суттєві відмінності в показниках лактату в кожній з груп пацієнтів. Так, середні показники лактату виявилися вірогідно вищими у хворих з тяжким перебігом захворювання та незначно підвищеними у пацієнтів на фоні цукрового діабету. У той час, як при середньо-тяжкому ГП рівень лактату залишався у межах норми. Усі наведені показники достовірно відрізнялися між собою, зокрема, пацієнти з важким панкреатитом у порівнянні з помірно важкою формою захворювання ($p<0,0001$) і з ГП на фоні цукрового діабету ($p=0,0013$). Також не мали різниці показники при ГП на фоні цукрового діабету і при помірно тяжкому ГП ($p=0,0005$).

Підвищення вмісту лактату констатовано в 12 пацієнтів (92,3 %) з тяжким, лише у двох (13,3 %) з помірно тяжким перебігом захворювання та у 6 (75,0 %) з наявним цукровим діабетом.

Співставлення кількісних показників рівнів гормону кортизолу та лактату показало наступне. Спостерігалось достовірно зростання рівня лактату при тяжкому ГП у порівнянні з середньо-тяжким ГП, яке однак відрізнялося від кількості випадків підвищення кортизолу у тих самих категорій обстежених ($\chi^2=14,359$; $p=0,0002$); відтак не мали різниці від такої ж кількості випадків на фоні цукрового діабету ($\chi^2=0,2103$; $p>0,05$). Останні дві групи відрізнялися між собою за кількістю спостережень з підвищеним рівнем лактату, зокрема їх було істотно більше при наявному цукровому діабеті ($\chi^2=6,239$; $p=0,01$).

Таким чином, сукупний аналіз динаміки показників кортизолу та лактату дозволив зробити заключення, що у хворих з тяжким ГП відбувалося зростання вмісту гормону кортизол на 9-10-й день госпіталізації в порівнянні з першим ($p=0,0028$) та 5-6-м днями ($p<0,0001$) відповідно. При середньо-тяжкому перебігу захворювання, не дивлячись на початково підвищений рівень кортизолу, не стверджено вірогідних відмінностей у динаміці ($p>0,05$). Аналогічна картина змін

гормону виявлялась і при ГП з супутнім цукровим діабетом ($p > 0,05$). Разом із тим, показник рівня кортизолу на 9-10-й день у пацієнтів з тяжкою формою захворювання був достовірно вищим, ніж при ГП середньої тяжкості ($p < 0,0001$), а також у осіб з цукровим діабетом ($p = 0,0003$). Особливості динаміки вмісту лактату (рис. 3.3.2) полягали у тому, що у пацієнтів з помірно тяжким захворюванням початково підвищений рівень лактату достовірно знижувався вже з 5-6-го дня ($p = 0,0012$) і істотно відрізнявся від значень 9-10-ої доби ($p < 0,0001$).

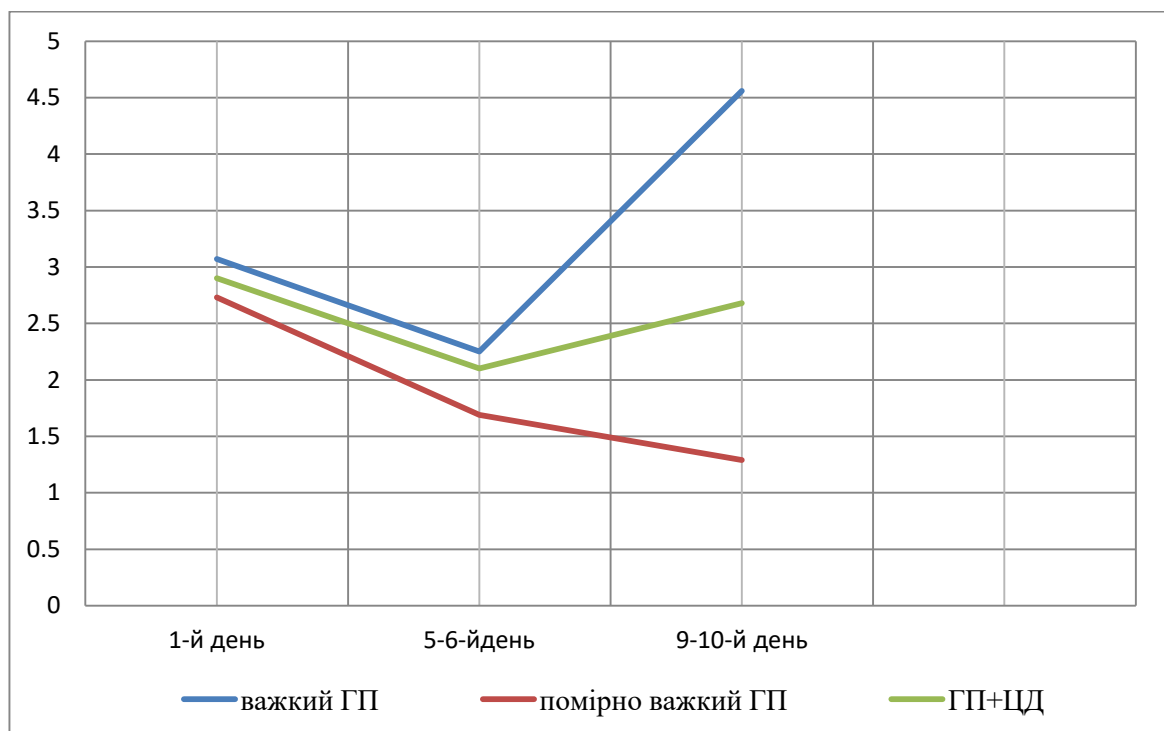


Рис. 3.3.2 Динаміка лактату у хворих з ГП.

При цьому, показники 5-6 -го і 9-10-го днів між собою не відрізнялися ($p > 0,05$). Помірне підвищення рівня лактату при ГП на фоні цукрового діабету було сталим і в динаміці не змінювалося ($p > 0,05$). При тяжкому ГП визначались найбільш значимі відмінності показників лактату, а саме, 1-й день у порівнянні з 5-6-м – $p = 0,02$; відповідно 1-й день з 10-м днем – $p = 0,0031$; 5-6-й день з 10-м днем – $p < 0,0001$.

Таким чином, оцінка отриманих результатів спеціально проведених досліджень з визначення рівня лабораторних маркерів, що характеризують

стресову реакцію організму хворого - гормону кортизолу, а також ступінь бактерійної інтоксикації і пов'язаного з ним ацидозу та тяжкості патологічного процесу – лактату, надає підставу вважати, що чинниками виникнення та розвитку ендокринологічних / глікемічних порушень при ГП можуть слугувати стрес-індукована гіперглікемія, яка на початок розвитку захворювання виникає у всіх категорій хворих і частково нівелюється при середньо-тяжкому клінічному перебігу захворювання, гіперглікемія внаслідок тяжкого ГП з триваючою інтоксикацією, а також гіперглікемія при маніфестації цукрового діабету як супутньої соматичної патології.

3.4 Патоморфологічні зміни екзокринного та ендокринного апарату підшлункової залози

В оновленій класифікації захворювання, прийнятою консенсусом «Атланта (2012)», виокремлюються три ступеня тяжкості патологічного процесу, зокрема легкий, помірно-тяжкий та тяжкий ГП, при цьому при помірно-тяжкому перебігу захворювання, поряд із місцевими, проявляються і системні транзиторні (впродовж 24-48 годин) ускладнення, а тяжкий ГП – характеризується сталими / тривалими розладами з боку основних систем організму пацієнта [8].

На п'ятому конгресі Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES), який відбувся у 2018 році (Бертіноро, Італія) було погоджено Детерміновану класифікацію захворювання, згідно якої для оцінювання тяжкості патологічного процесу з наявністю системних ускладнень [9]. При цьому, акцентується увага переважно на менінгеальних, серцево-судинних розладах і дисфункції дихальної та сечо-видільної систем. Проте, про можливі ендокринні порушення у вигляді змін вуглеводного обміну з проявами гіперглікемії, практично не згадується. Хоча за значені зміни нерідко виникають у пацієнтів і зпомірно-тяжким і, особливо з тяжким ГП, що погіршує перебіг захворювання, ускладнює лікувальну тактику, сприяє швидкому приєднанню бактерійного чинника та трансформації первинно асептичного запалення підшлункової залози у гнійно-некротичний панкреатит /

парапанкреатит з прогресуючою інтоксикацією, а також вірогідністю розвитку абдомінального сепсису. З'ясування реальних причин порушення вуглеводного обміну, а саме виникнення гіперглікемії при ГНП складає актуальне завдання сучасної панкреатології і, зокрема, її хірургічної складової. Оскільки перебіг такого небезпечного захворювання як ГП, ускладнений виникненням гіперглікемії, передбачає необхідність доєднання додаткових лікувальних компонентів та в цілому істотно погіршує прогноз щодо одужання пацієнта.

Достатньо логічним виглядає припущення про те, що, оскільки при гострому некротичному панкреатиті (ГНП) – панкреонекрозі відбувається деструкція і втрата життєздатності клітин паренхіми залози, зокрема панкреатоцитів, то, вірогідно, руйнується і її ендокринний апарат – острівці / клітини Лангерганса з порушенням синтезу інсуліну, внаслідок чого і виникає гіперглікемія.

Тому у данному сегменті наукового дослідження було поставлено завдання вивчити характер та особливості патогістологічних змін тканин підшлункової залози і, зокрема, її ендокринного апарату при ГНП із з'ясуванням зв'язку між становленими змінами і виникненням гіперглікемії.

Необхідно зазначити, що наукові публікації стосовно патоморфології підшлункової залози при ГП, у переважній більшості містять результати досліджень, виконаних на тваринах з експериментально створеною моделлю захворювання, оскільки забір субоперейного матеріалу, пов'язаний не тільки з необхідністю збереження етичних норм, а із небезпекою виникнення неконтрольованої кровотечі. Тому патогістологічні дослідження виконано на аутопсійному матеріалі, забраному у 11 померлих з гнійно-некротичним середньо-вогнищевим та велико-вогнищевим панкреонекрозом - відповідно у 4 (36%) та 7 спостереженнях (64%) з розвитком гнійно-некротичного парапанкреатиту / параколіту у 8 випадках (72%). На момент госпіталізації у 4 осіб (36%) констатовано наявність гіперглікемії в межах від 6,9 ммоль/л до 11,2 ммоль/л і у 7 госпіталізованих (64%) від 7,1 ммоль/л до 19,6 ммоль/л.

Глікозильований гемоглобін (гемоглобін A1c, HbA1c) коливався у межах $4,68 \pm 0,16\%$ і до $9,72 \pm 1,18\%$, що вимагало корекції введення інсуліну.

У 2 пацієнтів (18%) спостерігався фульмінатний розвиток захворювання з блискавичним прогресуванням поєднаної панкреатогенної та етанольної інтоксикації, без позитивного ефекту від анестезіологічно-реанімаційної інфузійної терапії, що і привело до летального висліді впродовж 48 годин. У 5 госпіталізованих (45%), поряд із інтенсивною медикаментозною терапією в якості етапного втручання застосовано малоінвазивну технологію у вигляді інтервенційної ультрасонографії з встановленням дренажних систем для проточно-промивної санації осередків гнійно-некротичного запалення. У 2 випадках (18%) дана методика сприяла обмеженню та демаркації ділянок деструкції залози та парапанкреатичної клітковини з наступною спробою санації з малих доступів. У 3 клінічних спостереженнях (27%) подібна методика розцінювалась як стабілізуюча стан пацієнта, що у поєднанні з інтенсивною інфузійною терапією дозволило мінімально-оптимально стабілізувати хворих і виконати традиційне відкрите втручання у значно кращих умовах. У 4 осіб (36%) з підтвердженим (за даними КТ) інфікованим панкреонекрозом і поширенням гнійно-некротичного процесу у заочеревинному просторі виконане відкрите операційне втручання з некр-секвестректомією, дренажуванням осередків запалення та повторними етапно-санаційними релапаротоміями. Усі прооперовані проходили післяопераційне лікування в умовах реанімаційного відділення (РАВ), однак внаслідок прогресування поліорганної недостатності (7), ТЕЛА (1), та серцево-судинної слабкості (1) було констатовано exitus letalis.

При макроскопічному огляді аутопсійного матеріалу констатовано, щопідшлункова залоза була збільшеною в розмірах, набряклою або ущільненою. У ній та у парапанкреатичній жировій клітковині виявлялись різні за формою і величиною темно-червоні, сіро-коричневі, а інколи і чорні ділянки некрозу тканин. Спостерігалась також різного ступеня вираженості запальна інфільтрація як паренхіми, так і капсули органа з вогнищевими та зливними крововиливами, а також вираженою ін'єктованістю судинами. При масивних зонах панкреонекрозу

виявлялись ділянки часткового «розплавлення» органу з втратою звичайної консистенції у вигляді «тістуватості». Окремі ділянки підшлункової залози за межами некротичного ураження зберігали звичайнубудову.

У випадках гострого запального процесу на фоні хронічного панкреатиту (після перенесених раніше гострих епізодів захворювання) макроскопово спостерігались ділянки сполучної тканини «білосоватого» кольору та щільної консистенції з вогнищевими крововиливами поряд із некротичнозміненими зонами. В окремих випадках темно-червоного, сіро-жовтого та чорного кольору вогнища та ділянки знаходились також у прилеглий до залози заочеревинній жировій клітковині. За межами патологічнозмінених, інші тканини були звичайної будови.

При проведенні патогістологічних досліджень встановлено, що у всіх випадках спостерігались мікроструктурні зміни паренхіми підшлункової залози, які є характерними для різного ступеня глибини та поширеності панкреонекрозу. Так, виявлялись широкі зони некрозу ацинарних ділянок з крововиливами та помірно вираженою інфільтрацією нейтрофільними лейкоцитами (рис.3.4.1 – рис. 3.4.5).

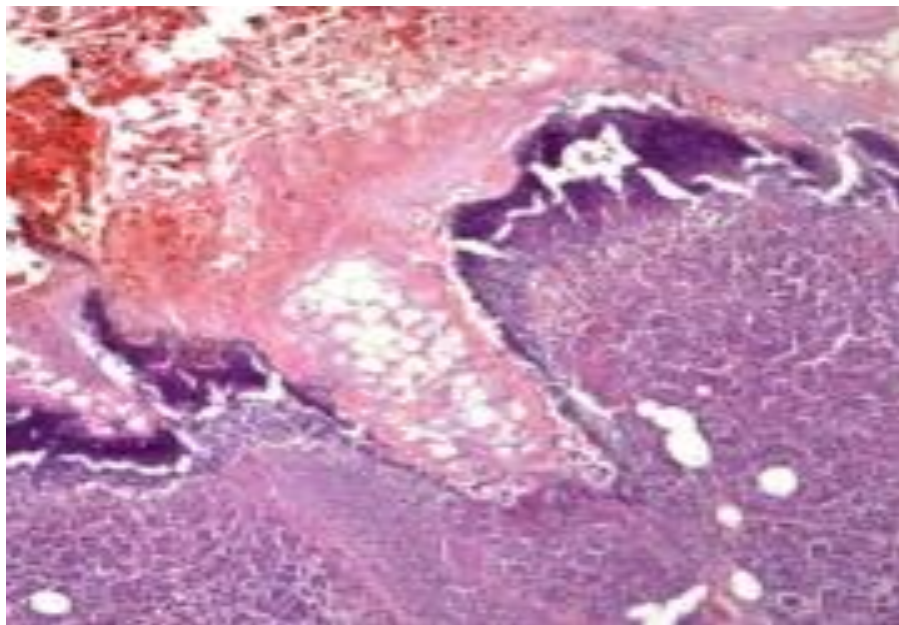


Рис. 3.4.1 Мікрофото. ГП: у підшлунковій залозі широкі ділянки некрозу і крововиливи, помірно виражена дифузна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 40.

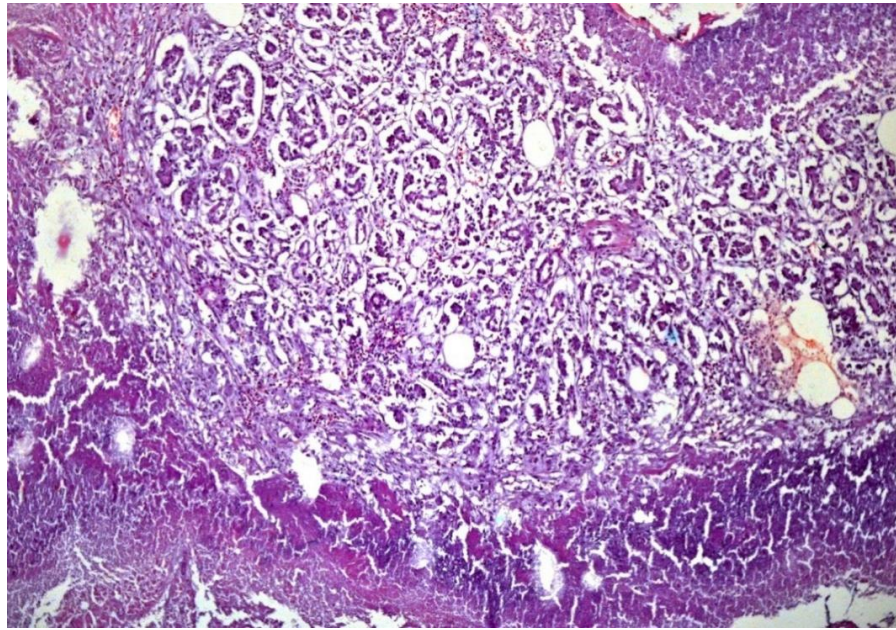


Рис. 3.4.2 Мікрофото. ГП: у підшлунковій залозі значні ділянки некрозу, навкруги яких помірно виражена дифузна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 100.

При ураженні паренхіми залози та парапанкреатичної клітковини визначались ділянки некрозу / стеатонекрозу у заочеревинній жировій клітковині навколо органу (рис. 3.4.2).

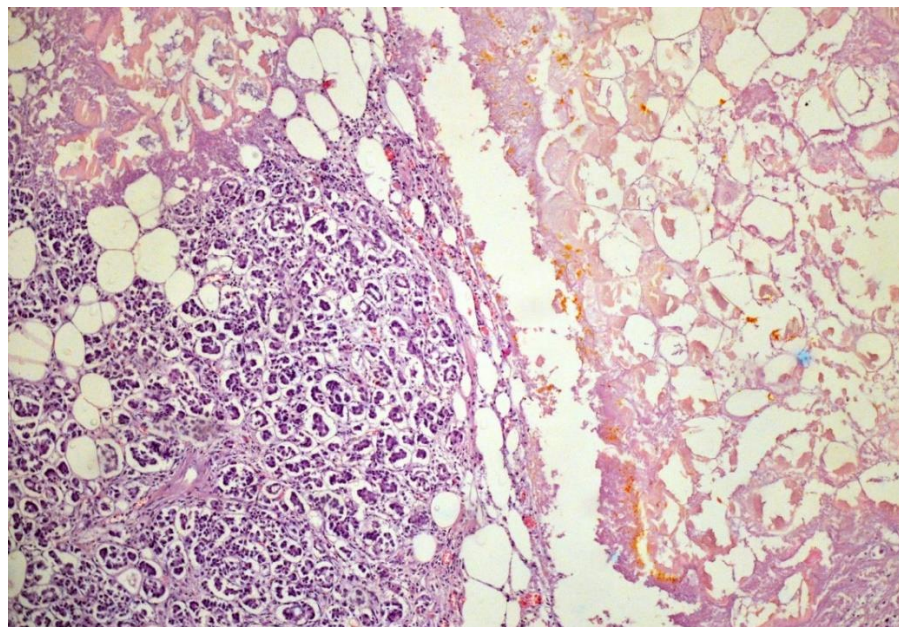


Рис. 3.4.3 Мікрофото. ГП: вогнища некрозу в паренхімі підшлункової залози та широкий некроз у парапанкреатичній жировій тканині (стеатонекроз). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 100.

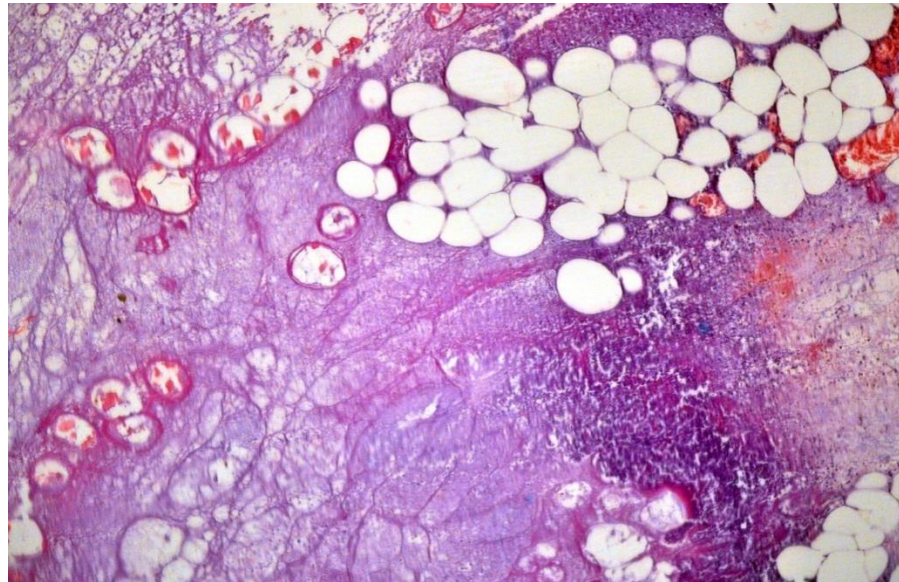


Рис. 3.4.4 Мікрофото. ГП: ділянки некрозу в пара панкреатичній заочеревинній жировій тканині (стеатонекроз). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 100.

У тих спостереженнях, коли ГП виникав після перенесеного в анамнезі епізоду гострого запалення підшлункової залози, патогістологічні дослідження, поряд зі змінами, характерними для панкреонекрозу, виявляли ознаки хронізації процесу з появою елементів сполучної тканини та початковим етапом формування псевдокісти підшлункової залози (рис. 3.4. 6).

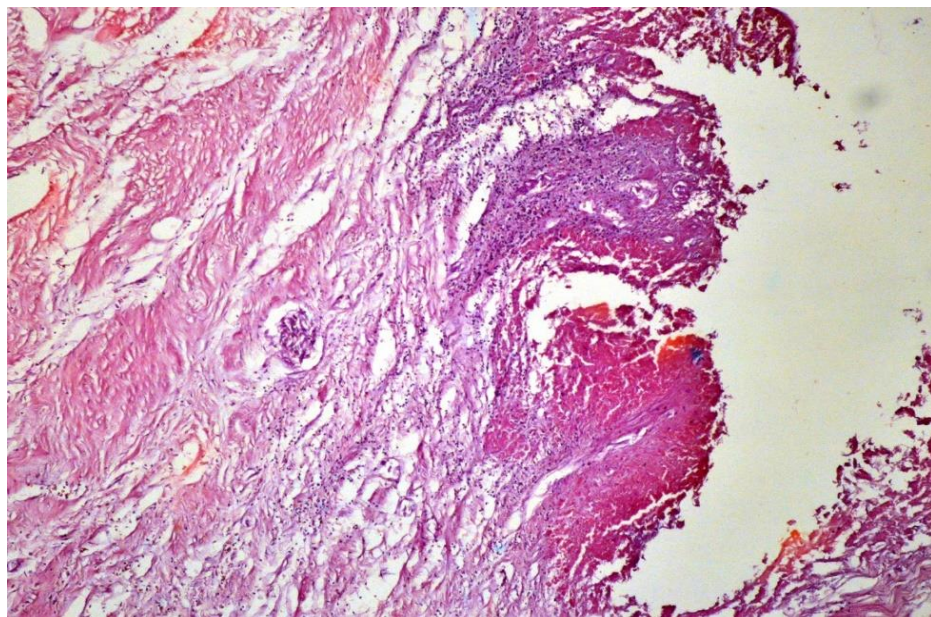


Рис. 3.4.5 Мікрофото. ГП: у підшлунковій залозі ділянка некрозу, є широкі зони сполучної тканини (склерозу) з формуванням несправжньої кісти. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 100

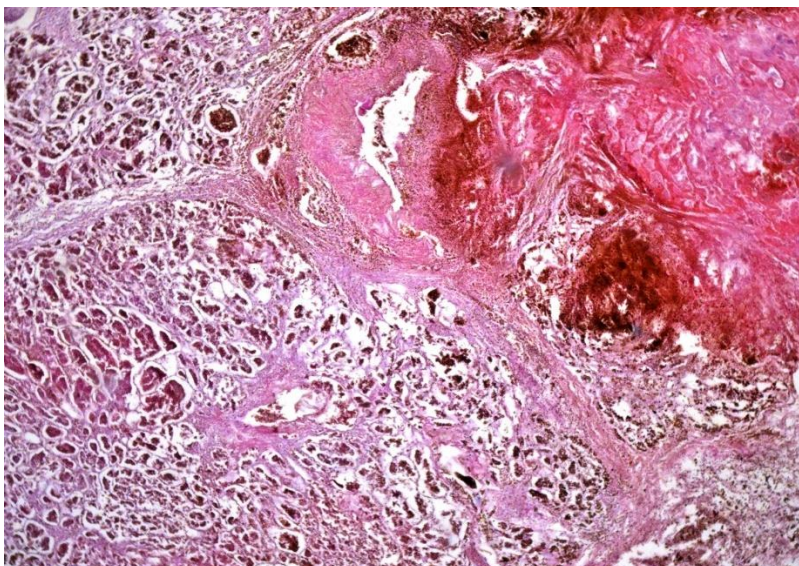


Рис. 3.4.6 Мікрофото. ГП: у підшлунковій залозі вогнища некрозу, помірно виражений дифузний склероз із початковою стадією формування несправжньої кісти. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 100

Відповідно до сформульованої мети дослідження особлива увага зверталась на стан острівців органа, як структури з ендокринною функцією, яка регулює рівень глікемії. При цьому отримані наступні дані. Так, при ГП з морфологічними ознаками панкреонекрозу, в оточенні запальнозмінених тканин, острівці (клітини Лангерганса) зберігали свою мікроструктуру (рис. 3.4.7, та рис. 3.4.8.).

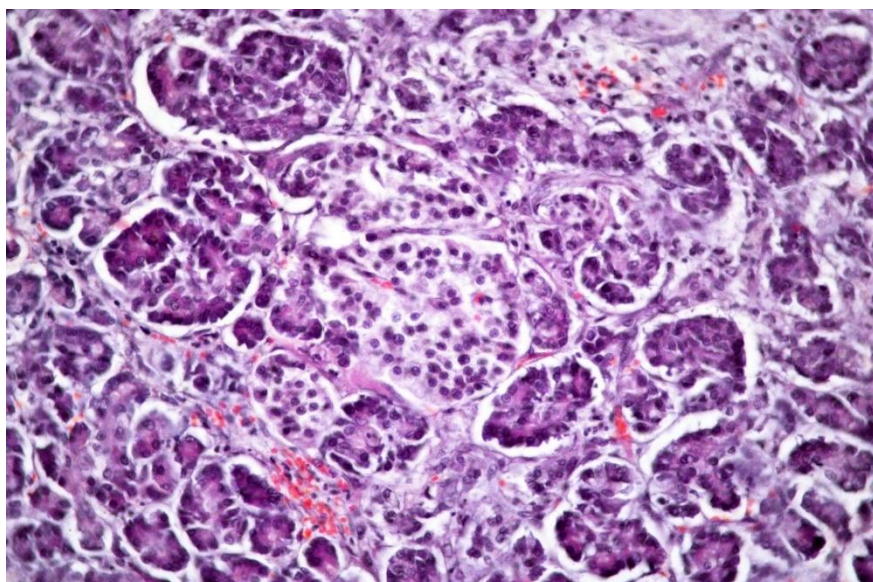


Рис. 3.4.7 Мікрофото. ГП: поряд із ділянками пошкодженої тканини підшлункової залози панкреатичні острівці різної величини незміненої структури. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400.

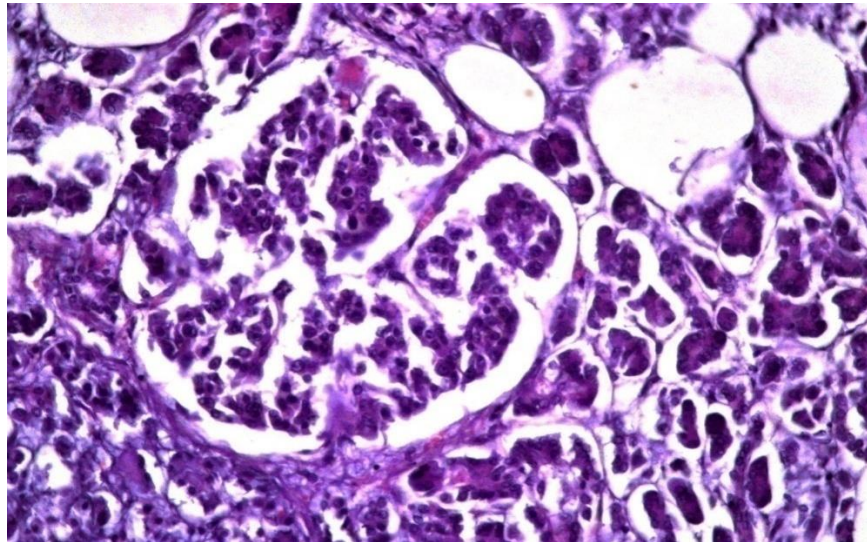


Рис. 3.4.8 Мікрофото. ГП: панкреатичний острівець звичайної будови в межах зони ураження тканини підшлункової залози. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400.

Навіть у тих померлих, які перенесли в минулому приступ ГП, що підтверджувалось патогістологічними ознаками хронізації процесу з наявністю помірно дифузного або локального формування сполучної тканини - склерозування, порушень морфологічної цілісності панкреатичних острівців не визначалось. Спостерігалась лише гіпертрофія їх в окремих випадках (рис. 3.4.9 – рис. 3.4.11).

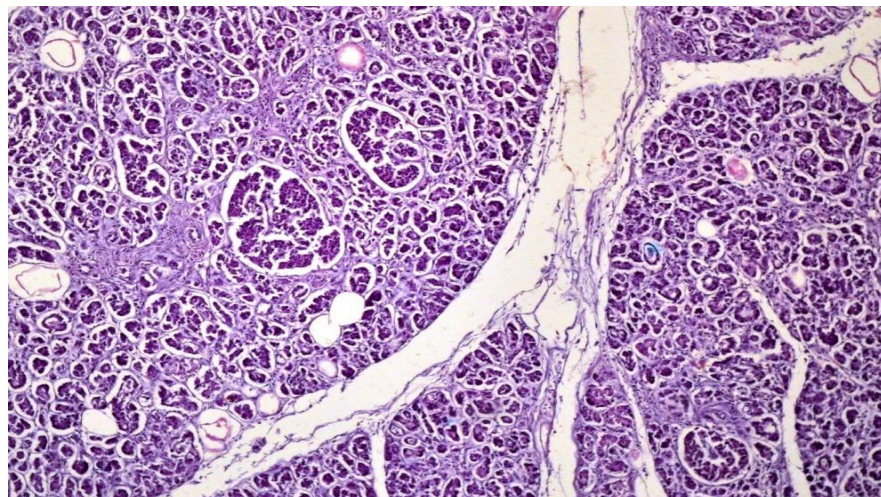


Рис. 3.4.9 Мікрофото. ГП: у препараті є кілька панкреатичних острівців, один з яких збільшений у розмірах (гіпертрофований), помірно виражений дифузний склероз. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 100

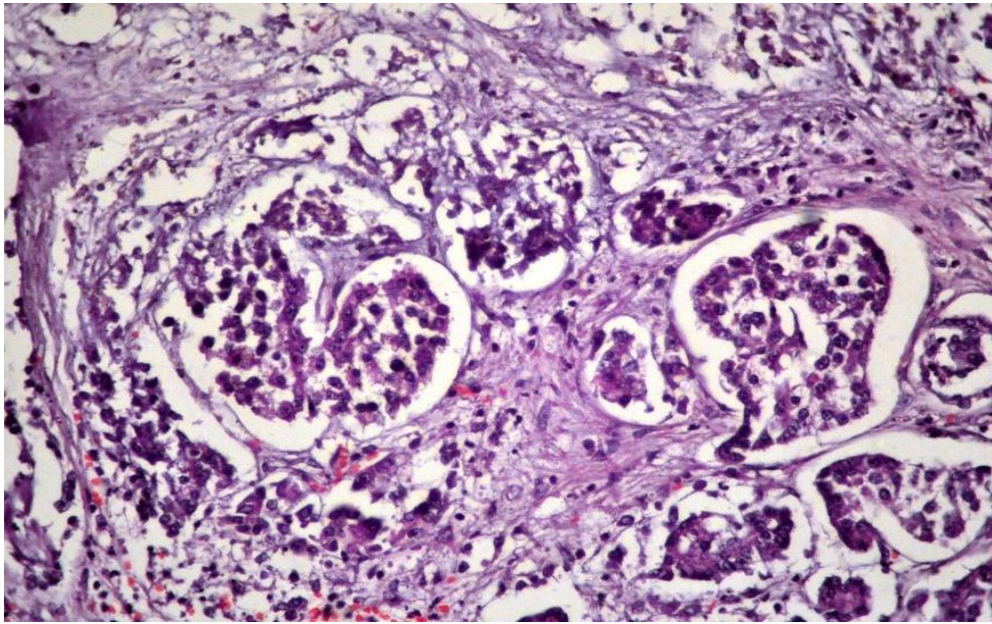


Рис. 3.4.10 Мікрофото. ГП: декілька панкреатичних острівців різної величини зі збереженою структурою розташовані один біля одного; у тканині підшлункової залози інфільтрація лімфоцитами і нейтрофільними лейкоцитами, помірно виражений дифузний склероз. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400.

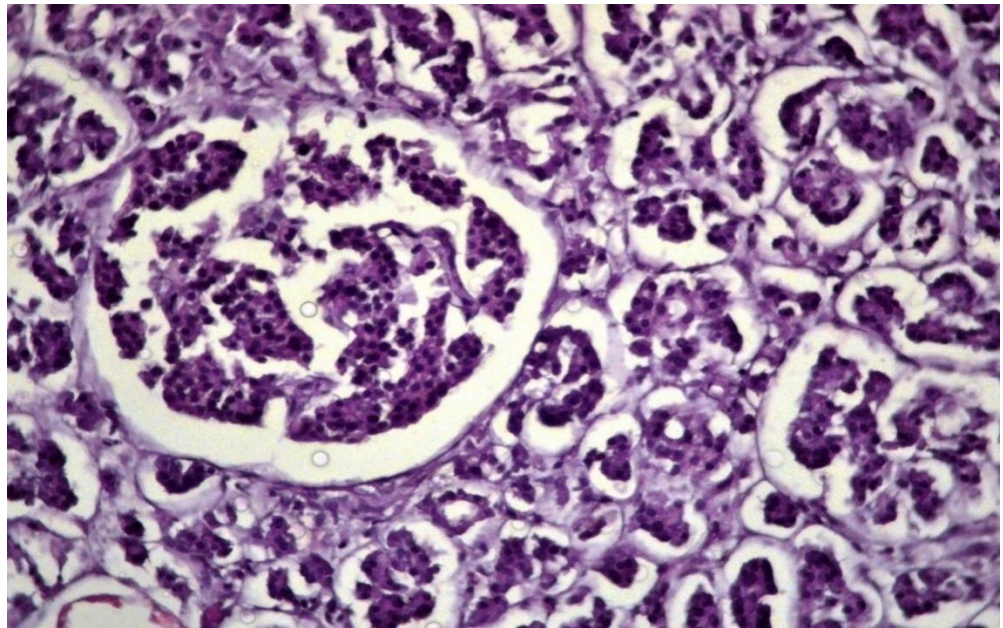


Рис. 3.4.11 Мікрофото. ГП: у підшлунковій залозі незначно виражений дифузний склероз, є два панкреатичні острівці, один з яких збільшений у розмірах (гіпертрофований). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400.

Таким чином, результати проведених досліджень надали підстави констатувати, що в клінічному перебігу помірно-тяжкого та тяжкого ГП з розвитком панкреонекрозу та некротичного парапанкреатиту значна частка

ендокринного апарату підшлункової залози - острівці Лангерганса зберігали свою морфологічну структуру і, правдоподібно, не були основним чинником порушень вуглеводного обміну у даної категорії пацієнтів.

У данному контексті слід зазначити, що, в цілому, виникнення гіперглікемії при ГП і, зокрема панкреонекрози, асоціюється дослідниками з різними чинниками: наявністю переддіабету, відповіддю на гостру стресову ситуацію, порушенням здатності вивільнення інсуліну, а також впливом медіаторів запалення на панкреатичні острівці, що спотворює функцію β -клітин. Окрім того, це може бути результатом ендотоксемії, порушення мікроциркуляції зі зниженням інтенсивності місцевого кровообігу, а також пригнічення зовнішньосекреторної активності підшлункової залози.

Висновки: правдоподібно, що незалежно від етіологічних чинників розвитку ГП перша подія – виникнення запалення та морфологічні зміни завжди відбуваються у ацинарному апараті екзокринної тканини підшлункової залози. Оскільки ж екзокринна та ендокринна частини органа пов'язані анатомічно і функціонально, то і порушення вуглеводного обміну у виді гіперглікемії можуть виникати при ще незмінній мікроструктурі острівців Лангерганса.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [3, 4, 5] та апробовані на наукових форумах [233].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ГП З РОЗЛАДАМИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Результати представлених власних досліджень (розділ 3) переконливо продемонстрували, що характер і ступінь вираженості глікемічних розладів при ГП - транзиторних та сталих, у тому числі і як предвісників розвитку у подальшому незворотніх ендокринних/вуглеводних та метаболічних змін з виникненням панкреатогенного цукрового діабету, зумовлені в гострій фазі захворювання різними чинниками і, зокрема, стресовою ситуацією внаслідок клінічної маніфестації ГП з вираженим інтоксикаційним та больовим синдромами. Виконання в даних клінічних ситуаціях традиційних, достатньо травматичних відкритих оперативних втручань, що само по собі являє додатковий стрес для пацієнта, призводить до підсилення стресової реакції у пацієнтів в цілому з прогресуванням важко-корегуємою гіперглікемією. Тому, в основу тактики хірургічного лікування даних категорій хворих було закладено принцип пріоритетного використання малотравматичних, мініінвазивних операційних технологій, що і буде представлено у даному розділі.

4.1 Методики інтервенційної ультрасонографії та відеолапароскопії в операційному лікуванні хворих на ГП

До мінімально інвазивних технологій, які використовувалися в операційному лікуванні хворих на ГП з розладами вуглеводного обміну, було віднесено інтервенційну ультрасонографію у вигляді одно- або декількаразових пункцій під ультрасонографічним наведенням, а також пункційно-дренувальних способів і відеолапароскопію. У поодиноких клінічних спостереженнях при вкрай важкому стані пацієнтів використовувалася троакарна пункція живота або лапароцентез.

Одна із важливих складових ефективного використання даних методик, зокрема, інтервенційної сонографії та відеолапароскопії, для досягнення як оптимальної діагностичної, так і ефективної лікувальної мети, полягала у досконалому методичному й організаційному забезпеченні проведення зазначених втручань.

Так, інтервенційна ультрасонографія надавала можливість здійснювати пункцію гострих перипанкреатичних рідинних скупчень з локалізацією їх в сальниковій сумці, парапанкреатичних і параколярних заочеревинних просторах, а також у вільній черевній порожнині. При необхідності пункція РС під ультрасонографічним наведенням доповнювалася пункційно-дренувальною методикою.

Виконання даної технології здійснювалося переважно зранку, натще, однак при необхідності, за умов виникнення невідкладних показів і в будь-який час доби. Маніпуляції проводилися у спеціальному приміщенні зі збереженням всіх принципів асептики та антисептики. Діагностична пункційна та пункційно-дренувальна ультрасонографія здійснювалась лікарем-інтервенційним радіологом з досвідом проведення подібних втручань.

Дослідження розпочиналося з проведення стандартної ультрасонографії органів черевної порожнини з прицизійним акцентом на печінку, жовчний міхур і жовчовивідні протоки, підшлункову залозу, сальникову сумку, парапанкреатичну та ретроколярну жирову клітковину. При виявленні обмежених РС проводилась оцінка їх розмірів, форми, топографо-анатомічної локалізації, об'єму, наявного рідинного або рідинно-тканинного вмісту, кількісних характеристик, синтопії по відношенню до оточуючих органів і тканин. При виконанні діагностичного етапу визначалися покази та доцільність лікувальної маніпуляції та можливості її технічного здійснення.

Інтервенційна ультрасонографія виконувалася за допомогою голки типу Chiba калібру від 15 до 25 g. При проведенні пункційно-дренувальної методики застосовувалися одноступеневі фракційні системи «Balton» для трансдермального дронування розмірами 9 та 12 F за шкалою Шар'єра (3,06-3,08 мм) як прямі

(«Straight») так і типу «Pigtail». При необхідності використання дренажів більшого діаметру реалізовувався метод троакарного дренивання поліхлорвініловими одно- чи двохпросвітними трубками діаметром 5 мм. Операційна маніпуляція здійснювалася під місцевою анестезією з ультразвукографічним наведенням за допомогою апарату PİE MEDICAL SCANNER 15 OS' з електронними лінійними та конвексними датчиками частотою 3,5 та 5 МГц. Застосовувався фіксатор-скеровувач голки, що створювало більш зручні умови для пункції.

При невеликих розмірах РС або вірогідності проходження голки через порожнистий орган – шлунок використовувалася голка «Chiba» меншого діаметру – калібру 18 g., при значному об'ємі РС застосовувалася голка діаметром 15 g з додатковим боковим отвором, що сприяло більш ефективному видаленню вмісту.

Після оцінювання ультразвукографічних ознак РС обиралась оптимальна проекція для виконання пункції по уявній прямій лінії від точки проекції датчика на шкірі до об'єкта втручання через «вільне акустичне вікно», намагаючись запобігти проходженню голки або катетера через порожнисті та паренхіматозні органи, а також судини, уникаючи їх ятрогенного пошкодження.

Після визначення оптимальної точки для пункції та попередньої обробки шкіри розчином антисептика, проводилась місцева інфільтраційна анестезія м'яких тканин 2 % розчином лідокаїну (15-25 мл). Встановлювався лінійний УЗ-датчик із голкою, закріпленою у фіксаторі. При повороті датчика голка переводилася у необхідну проекцію і під постійним сонографічним контролем одномоментно виконувалася пункція РС.

Одноступеневі катетери вводилися через просвіт троакару, що входив в набір для ехоконтрольованої пункції обертовими та поступальними ступінчастими рухами з різною інтенсивністю тиску на стилет-катетер. Адекватність проведеної маніпуляції, а саме розташування голки або катетера у порожнині гіпоехогенної зони контролювалася ультразвукографічно (рис. 4.1.1).

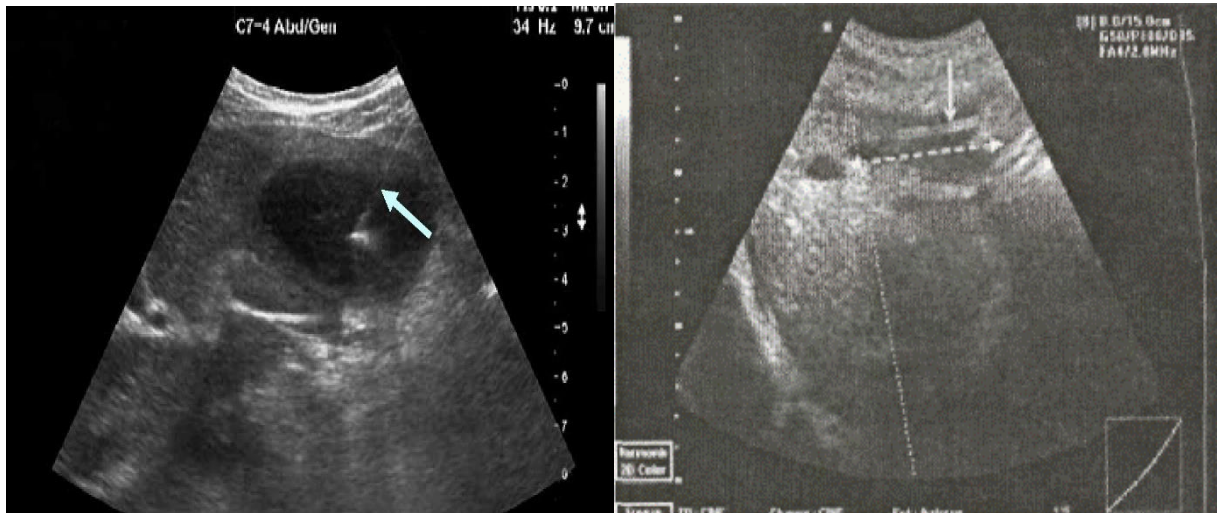


Рис.4.1.1 А. Інтервенційна сонографія Б.Пункційно-дренувальна сонографія

Критерієм правильності стояння катетера слугувало також витікання патологічного вмісту, іноді під тиском. Після видалення стилету катетери типу «Pigtail» набували характерної форми із закрученими кінцями, що забезпечувало фіксацію в порожнині РС. Окрім цього, катетер одним швом фіксувався до шкіри та підв'язувався до поліхлорвінілової трубки від одноразової системи для довенних інфузій, через яку вміст пасивно витікав у ємність для забору рідини (рис. 4.1.2, рис. 4.1.3, рис. 4.1.4)

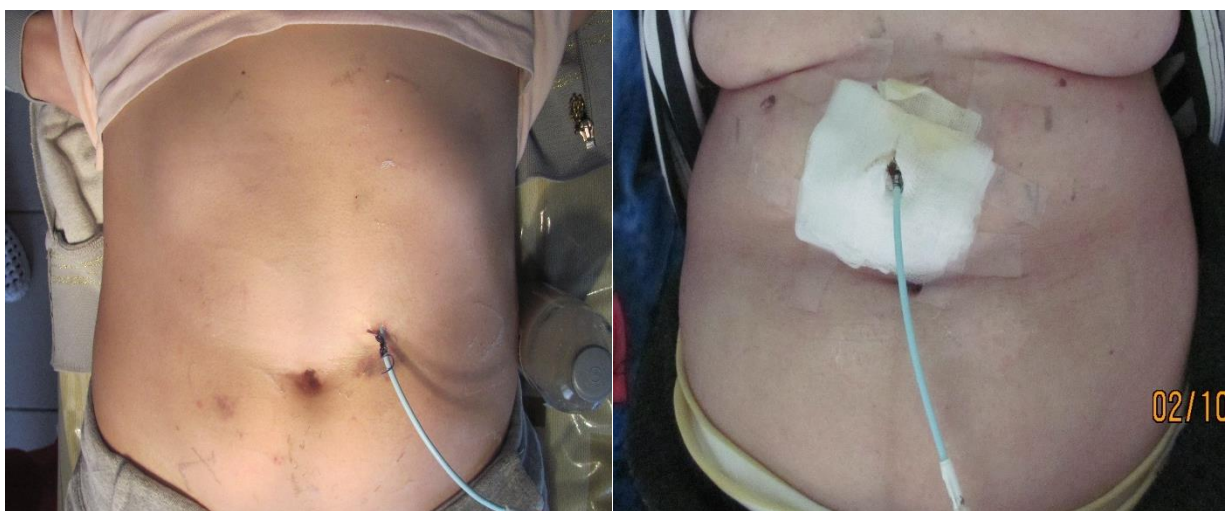


Рис. 4.1.2 Пункційно-дренувальна методика «з однієї точки» (сальникова сумка)



Рис. 4.1.3 - Пункційно-дренувальна методика «з двох точок» (сальникова сумка, заочеревинний простір, вільна черевна порожнина)



Рис. 4.1.4 - Пункційно-дренувальна методика «з трьох-чотирьох точок» (сальникова сумка, заочеревинний простір, праворуч-ліворуч, вільна черевна порожнина)

При збільшенні об'єму РС, що виявлялося при ультрасонографічному моніторингу, виникала необхідність у виконанні повторних, інколи декількаразових пункцій. У разі застосування пункційно-дренувальної методики проводилось перманентне (інколи декількаразове на добу) активне черездренажне промивання осередка запалення антисептиком, зокрема 0,02 % розчином декасану.

Відеолапароскопічна методика застосовувалася при виявленні необмежених РС у вільній черевній порожнині у вигляді ферментативного перитоніту / панкреатогенного асцити з локалізацією рідини як в межах двох, так і декількох топографо-анатомічних ділянок живота. Виконання даної мінімально інвазивної технології дозволяло верифікувати гострий запальний процес з боку підшлункової залози в складних діагностичних клінічних ситуаціях, а також на підставі прямих і опосередкованих ознак здійснювати оцінку ступеня ураження залози і за очеревинних парапанкреатичних просторів.

При проведенні цього втручання послідовно оглядалася очеревина, серозні оболонки шлунка, великий сальник, корінь товстої кишки, печінка, жовчний міхур. Особлива увага зверталася на характер і кількість ексудату. Шляхом інструментальної пальпації визначалася консистенція кишки, тонус жовчного міхура, ступінь інфільтрації сальника. В якості прямих ознак ГП оцінювались бляшки стеатонекрозу, їх кількість та поширеність, наявність серозно-геморагічного або бурого випоту, «склоподібний» набряк або геморагічне просякання малого сальника, шлунково-ободової зв'язки, ділянок брижі тонкої та товстої кишок, випинання позаочеревинної клітковини за ходом латеральних каналів при заочеревинному скупченні ексудату. Опосередкованими ознаками ГП визначалися гіперемія очеревини з ін'єкцією судин, застійний напружений жовчний міхур без ознак запалення, парез тонкої та товстої кишки, помірне здуття шлунка, набряк круглої зв'язки печінки.

Відеолапароскопія проводилася під інгаляційним інтубаційним наркозом, в тому числі у поєднанні з перидуральною анестезією на лапароскопічній стійці фірми «Wisap» (Німеччина) з використанням лапароскопу з прямою (0°) і скошеною (на 30°) оптикою. Втручання здійснювалося у спеціально облаштованій лапароскопічній операційній. Доступ у черевну порожнину проводився через проколи передньої черевної стінки у класичних точках з використанням стандартних портів діаметром 5 мм та 10 мм. Зображення операційного поля транслювалося на монітор за допомогою одночіпової відеокамери «Wisap Eco-cam 1 CCD». Використовувався діатермокоагулятор «Verchold Electrotom 621» з моно-

та біполярної коагуляцією та можливістю роботи у режимі розсічення тканин з потужністю до 300 Вт. У комплектацію лапароскопічної стійки входили також освітлювач «Wisap Endo Illumination», інсуфлятор «Wisap Therme-pneu» та аспіратор-іригатор «Wisap Aqua-purator».

При проведенні відеолапароскопічних втручань використовувався стандартний набір лапароскопічних інструментів, а для дренування - поліхлорвінілові дренажні трубки діаметром 3,5 мм, які встановлювалися по латеральних каналах черевної порожнини у надпечінковий, піддіафрагмальний простори, а також порожнину малого таза. Адекватне функціонування дренажів засвідчувалося витіканням по ним рідини при проведенні лаважу черевної порожнини розчином антисептика. Дренажні трубки залишалися у черевній порожнині впродовж 3-6 днів, або ж до припинення виділення по них ексудату. Це запобігало вірогідності вторинного інфікування черевної порожнини (рис. 4.1.5).

В окремих клінічних випадках при вкрай важкому стані хворих з нестабільними показниками гемодинаміки, проявами поліорганної недостатності та вагомими застереженнями стосовно проведення загального знеболення/інгаляційного наркозу в умовах РАВ проводився лапароцентез з встановленням дренажної трубки у черевну порожнину або троакарна пункція живота. Причому, оскільки маніпуляція виконувалася на фоні вираженого парезу, що створювало вірогідність ушкодження стінки тонкої кишки, застосовувався лапароскопічний троакар (5 мм) із захистом. Це надавало можливість безпечно вводити його у черевну порожнину і через просвіт просувати трубку в необхідному напрямку.

Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) у цільній крові визначали методом йонообмінної високоефективної рідинної хроматографії (high performance liquid chromatography, HPLC), що вважається основним референтним методом згідно стандартів Diabetes Control and Complications Trial [DCCT] американської National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). Згідно з рекомендаціями ESC з

менеджменту діабету, предіабету та ССЗ (2019), за нормальне значення брали рівень HbA1c < 6,5 %, що свідчило про оптимальну метаболічну компенсацію.

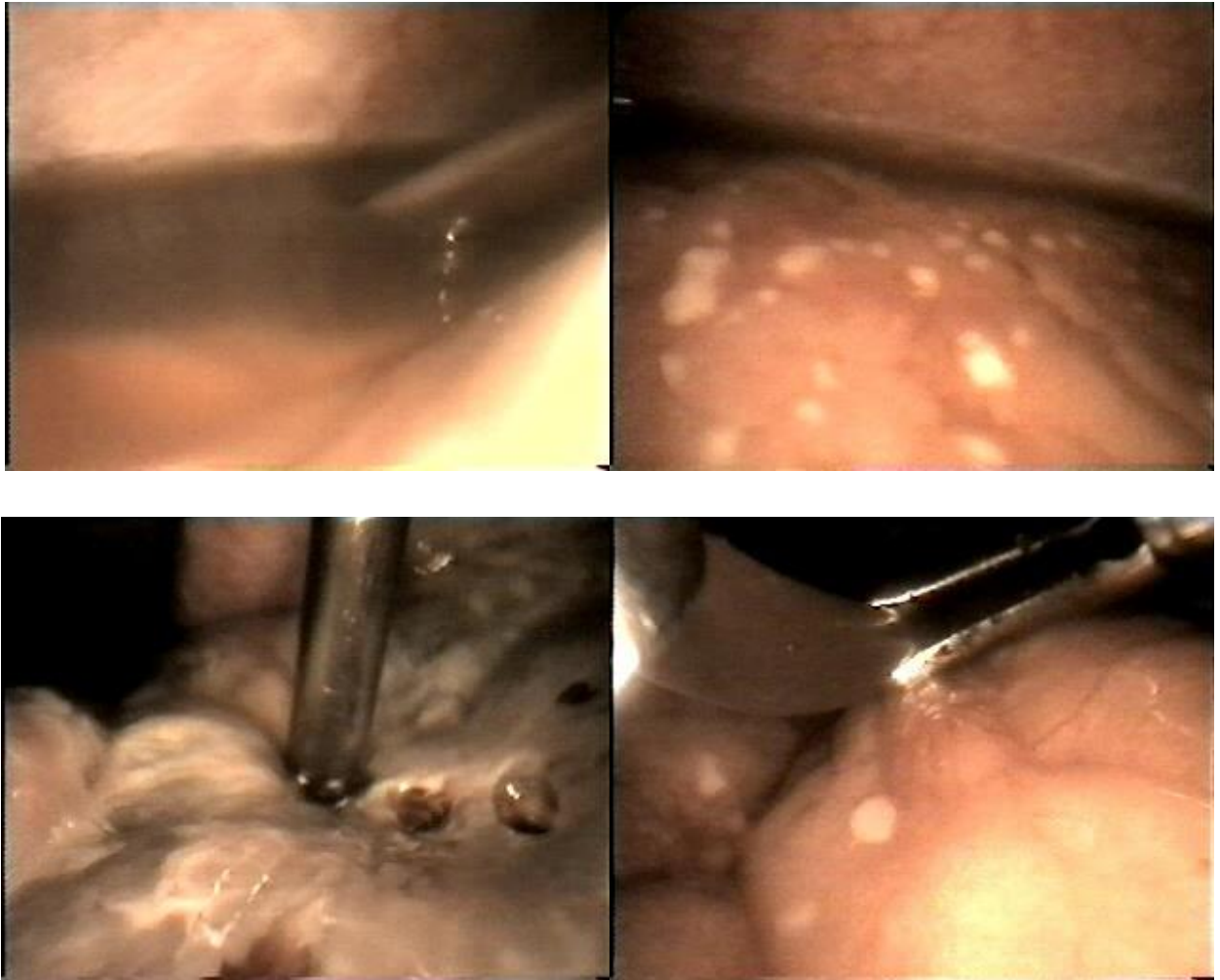


Рис. 4.1.5 Етапи діагностично-лікувальної відеолапароскопії

Оскільки кожна інтервенційна технологія передбачала чітке усвідомлення мети, з якою вона проводилася, одне із завдань мінімально інвазійних методик як радіологічних (інтервенційно-ультрасонографічних), так і відеолапароскопічних, полягало у вирішенні діагностичних питань, зокрема, остаточної та достеменної верифікації діагнозу захворювання і диференціації його з іншими вірогідними видами невідкладної абдомінальної патології, виявленні та оцінці особливостей, топографо-анатомічної локалізації, а також поширеності місцевих ускладнень ГП, асептичності або інфікованості запального процесу.

Так, діагностичний зміст інтервенційної сонографії проявлявся у можливості візуалізації вмісту перипанкреатичних РС з оцінкою їх якісних ознак

(прозорий, серозний, мутний, з наявними фрагментами девіталізованих тканин, гнійний), а також кількісною характеристикою, у тому числі в динаміці у процесі лікування.

Діагностична складова даної методики проявлялася також в тому, що отриманий рідинний або тканинно-рідинний матеріал міг піддаватися бактеріологічному дослідженню та визначенню вмісту глюкози, що розглядалися в якості показників асептичності/інфікованості панкреонекрозу, а також наявності глікемічних розладів.

Діагностичне значення відеолапароскопії полягало у достеменній диференційній діагностиці ГП з іншими гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини і, перш за все, гострим холециститом і перфоративною виразкою шлунка. Але більш важливого значення при використанні даної технології надавалося можливостям візуалізації й оцінки характеру та ступеня ураження підшлункової залози внаслідок констатації обмеженого або поширеного серозного чи геморагічного ексудату, поодиноких або множинних і зливних стеатонекрозів на вісцеральній та парієтальній очеревині, специфічного набряку сальника, інфільтрації кореня брижі попереково-ободової кишки та заочеревинних просторів. Важливого діагностичного значення набували також показники рівня α -амілази та глюкози у рідинному вмісті черевної порожнини.

Значення лікувальної інтервенційної ультрасонографії полягало у евакуації рідинного та рідинно-тканинного вмісту перипанкреатичних РС з локалізацією їх в сальниковій сумці, парапанкреатичних і/або параколярних заочеревинних просторах, що забезпечувалося одно або декількаразовими повторними пункціями. При значному об'ємі РС та відновленні його після проведеної пункційної евакуації вмісту, застосовувалась пункційно-дренувальна методика за допомогою катетера «Pigtail» з фракційними черездренажним промиванням порожнини антисептиками, що створювало умови для пролонгованого дронування і санації осередку запалення (рис. 4.1.6).



Рис. 4.1.6 - Пункційно-дренувальна методика з активним відмиванням рідинно-тканинного вмісту

Лікувальна складова відеолапароскопічної мінімально інвазійної методики передбачала повноцінну евакуацію (під візуальними контролем) панкреатогенного рідинного вмісту зі всіх ділянок черевної порожнини, санацію її розчинами антисептиків та встановлення поліхлорвінілових трубок для адекватного дронування. В окремих клінічних спостереженнях виконувався «вхід» у заочеревинний простір за ходом латерального каналу черевної порожнини з евакуацією серозно-геморагічного ексудату і дронуванням параколярного простору.

Згідно опрацьованих в клініці підходів мінімально інвазійні операційні технології за критерієм «мета застосування» розрізнялись на «діагностичні» та «лікувальні», а також такі, які поєднували у собі діагностичну та лікувальну складові, тобто «діагностично-лікувальні».

За критерієм «технологія проведення»- мінімально інвазійні втручання виокремлювались на: а) інтервенційні радіологічні, а саме, пункційні та пункційно-дренувальні під ультразвуковою локацією; б) відеолапароскопічні; в) традиційні у вигляді «сліпої» троакарної пункції або лапароцентезу.

Інтервенційна ультразвукографія являла собою найбільш оптимальну й ефективну діагностичну і лікувальну методику при локалізації місцевих

ускладнень у вигляді рідинних або рідинно-тканинних скупчень у сальниковій сумці та при лівобічному розташуванні їх у заочеревинному просторі (в ділянці хвоста залози, параколярно, паранефрально). Правобічна локалізація подібних місцевих ускладнень ГП з огляду на топографо-анатомічні особливості (дорзально від головки залози, позаду підкови дванадцятипалої кишки, у напрямку кореня брижі попереково-ободової кишки) створювала певні технічні складнощі як для доступу до рідинного / рідинно-тканинного осередка, так і для повноцінної евакуації та дронування його. Отже, інтервенційна ультрасонографія було найбільш ефективною при заочеревинному розташуванні РС, а також при локалізації у сальниковій сумці.

Діагностичні та лікувальні можливості відеолапароскопії найбільш оптимально проявлялися при наявності інтраабдомінальних місцевих ускладнень захворювання у вигляді обмежених та поширених (панкреатичний асцит, ферментативний перитоніт) рідинних скупчень. Методика дозволяла здійснювати візуальну оцінку стану очеревини, внутрішніх органів, заочеревинного простору, характеру ексудату з констатацією прямих або опосередкованих ознак гострого панкреатиту та поширеності процесу на корінь брижі товстої кишки і параколярні ретроперитонеальні простори та забезпечувати евакуацію, лаваж і дронування черевної порожнини. В окремих спостереженнях, зокрема у трьох пацієнтів, проводилося розкриття заочеревинного простору з евакуацією ретроколярного серозно-геморагічного ексудату з встановленням дренажних трубок.

Отже, за критерієм технології реалізації мінімально інвазивні операційні втручання розрізнялись на інтервенційно-ультрасонографічні, відеолапароскопічні і традиційні. Подібне виокремлення мало не стільки академічне значення, скільки акцентувало увагу на пріоритетність їх використання при інтраабдомінальному або заочеревинному розташуванні місцевих ускладнень ГП.

Перелічені операційні технології оцінювались також «за кінцевим результатом лікування». За даним критерієм вони розрізнялись наступним чином.

«Остаточні» – це такі втручання, що забезпечували остаточний лікувальний ефект і після яких не виникало необхідності у проведенні лапаротомних традиційних втручань, оскільки відбувалося повне одужання хворих.

«Етапні» – це мінімально інвазійні операції, які сприяли обмеженню, локалізації та демаркації осередку гнійно-некротичного ураження як самої підшлункової залози, так і парапанкреатичної / параколярної заочеревинної клітковини, що надавало можливість санувати його наступним традиційним хірургічним етапом з малих прецизійних люмботомічних доступів. А в разі виконання традиційного лапаротомного втручання виявляти заочеревинні ураження із зоною демаркації девіталізованих тканин, що призводило до істотно меншої травматичності операції.

«Стабілізуючі стан хворого» – мінімально інвазійні втручання, які виконувалися у пацієнтів з вкрай тяжким клінічним перебігом ГУП при наявності гнійно-некротичних ускладнень у вигляді інфікованих РС, панкреонекрозу та поширеного гнійно-некротичного парапанкреатиту / параколіту на фоні нестабільної гемодинаміки і маніфестативних проявів поліорганної недостатності. У подібних клінічних ситуаціях інтервенційна ультрасонографія (пункційна або пункційно-дренувальна) поряд із інтенсивною інфузійно-медикаментозною терапією в умовах РАВ дозволяла досягати відносної стабілізації стану хворого, нівелювати прояви поліорганної недостатності впродовж 48-72 годин і виконувати традиційну відкриту операцію в кращих умовах.

Таким чином, опрацьована в клініці та застосована у нашому дослідженні оригінальна систематизація мінімально інвазійних операційних втручань, які використовувались у хірургічному лікуванні хворих на ГП з порушеннями вуглеводного обміну, надала можливість для реалізації даних інтервенційних технологій з чітким окресленням мети, способу реалізації та кінцевого лікувального результату. Усе це сприяло досягненню максимального ефекту позитивного клінічного перебігу у даного контингенту пацієнтів при використанні їх як в ізольованому вигляді, так й у поєднанні з традиційними операціями.

4.2 Результати ізольованого і поєднаного застосування сучасних малоінвазивних та традиційних відкритих хірургічних втручань

У даному підрозділі представлені у порівняльному зрізі характеристики виконаних операційних втручань у пацієнтів порівняльної та основної груп. Види мінімально інвазивних та відкритих втручань наведено у таблиці 4.2.1.

Таблиця 4.2.1

Мінімально інвазійні і відкриті хірургічні операції

Група хворих	Вид операційних втручань			
	традиційні n (%)	мінімально інвазійні n (%)	поєднані n (%)	всього n (%)
основна	6 (17 %)	21 (58 %)	9 (25 %)	36 (100 %)
порівняльна	29 (63 %)	8 (19 %)	6 (13 %)	43 (100 %)

Із представлених даних видно, що частка мінімально інвазивних втручань в основній групі при співставленні з групою порівняння була істотно більшою 58 % vs 19 % ($\chi^2=11,66$; $p=0,0006$). Кількість поєднаних операційних технологій у основній групі не відрізнялася від такої ж в групі порівняння – відповідно у 25 % і 13 % спостережень ($\chi^2=0,919$; $p>0,05$). У той час, як в групі порівняння домінували традиційні хірургічні втручання – відповідно у 63 % і 17 % випадків ($\chi^2=18,47$; $p<0,0001$).

Слід зазначити, що у структурі мінімально інвазійних операційних технологій домінувала інтервенційна ультрасонографія, співвідношення якої до відеолапароскопічної методики становило 4,5 до 1. Дана закономірність пояснювалась тим, що, як було зазначено, пункційна і пункційно-дренувальна

технології під ультрасонографічним наведенням мали пріоритетне значення при локалізації РС у сальниковій сумці та за очеревинних парапанкреатичних та параколярних просторах, що спостерігалось частіше, ніж інтраочеревинні ускладнення захворювання.

Піддано аналізу ефективність використання мінімально інвазійних операційних втручань при наявності перипанкреатичних асептичних рідинних скупчень (APCF, Атланта, 2012) з локалізацією їх у сальниковій сумці, заочеревинному просторі та у вільній черевній порожнині, гострих некротичних РС, пов'язаних з некротичним панкреатитом і/або парапанкреатитом / параколітом (ANC, «Атланта, 2012») та постнекротичних рідинно-тканинних РС (PNFC, «Атланта, 2012»), які містять некротизовані тканини / детрит та рідинний компонент у вигляді гною.

Так, у 9 хворих (26%) із загального контингенту прооперованих з наявністю асептичних парапанкреатичних обмежених серозних РС (APCF) об'ємом від 50 мл і більше за даними ультрасонографії або КТ було виконано пункцію й евакуацію вмісту під ультрасонографічним наведенням. Причому в 4 спостереженнях, у зв'язку з відновленням РС або збільшенням його об'єму застосовано повторну пункцію з остаточним лікувальним ефектом.

У 6 пацієнтів (15%) з наявними необмеженими РС у вигляді ферментативного перитоніту/панкреатогенного асциту виконано діагностично-лікувальну відеолапароскопію з евакуацією вмісту, санацією і дренажуванням черевної порожнини у 5 випадках і у одному спостереженні – традиційну троакарну пункцію живота, що мало кінцевий позитивний вислід лікування.

У 7 клінічних випадках (16%) при гострих некротичних РС (ANC), що містили рідинний і тканинний компоненти з локалізацією в сальниковій сумці, парапанкреатично і / або параколярно, здійснювалась евакуація вмісту РС шляхом повторних пункцій під ультразвуковою локацією у двох осіб або переважно з використанням пункційно-дренувального способу за допомогою катетера Pigtail (Balton) – у 5 хворих. Дана методика передбачала проведення фракційного активного черездренажного промивання осередка запалення розчинами

антисептиків впродовж усього періоду функціонування дренажа і призводила до остаточного позитивного результату.

Важливий компонент даних методик полягав у можливості виконання бактеріологічних досліджень рідинних скупчень з метою встановлення асептичності / інфікованості процесу при гострих парапанкреатичних і постнекротичних РС з реалізацією, за необхідності, антибіотикотерапії з врахуванням чутливості виявленої мікрофлори, а також виявлення глюкози вмісту РС.

Таким чином, у 21 хворого (58%) використання пункційної та пункційно-дренувальної ультрасонографічної технології та відеолапароскопії, поряд з комплексною медикаментозною терапією, призвело до позитивного клінічного перебігу захворювання без необхідності виконання відкритого операційного втручання.

Отже, зазначені технології у вигляді інтервенційної сонографії та відеолапароскопії сприяли досягненню кінцевого позитивного вислідку з одужанням пацієнтів, у зв'язку з чим вони склали групу остаточних втручань.

У 2 спостереженнях (6%) при постнекротичних РС (PNFC), незважаючи на застосування інтервенційної сонографії і клінічне покращення стану хворих, ультрасонографічний моніторинг надавав підставу констатувати наявність обмеженого параколярного рідинного розрідження тканин у проекції низхідної частини товстої кишки (у зоні здухвинної ділянки) ліворуч (1) і праворуч – (1). Зазначені локалізовані осередки гнійно-некротичного параколярного ураження були сановані та дреновані з прецизійних малотравматичних люмботомічних розтинів з наступним одужанням хворих (рис. 4.2.1).



Рис. 4.2.1 Розкриття заочеревинної флегмони малим люмботомічним розтином

У 3 пацієнтів (9%) після застосування пункційно-дренувальної сонографічної технології, у зв'язку з її недостатньою клінічною ефективністю, при переважно центральній локалізації (парапанкреатично у проекції тіла залози й у напрямку кореня брижі кишки) гнійно-некротичного осередка виконане лапаротомне операційне втручання. Субопераційно верифіковано обмежений парапанкреатичний процес з чіткою зоною демаркації девіталізованих тканин і наявним секвестром. Це надало можливість виконати мало травматичну адекватну санацію і дронування без необхідності проведення у подальшому повторних етапних санацій шляхом програмованих РЛТ (рис.4.2.2)

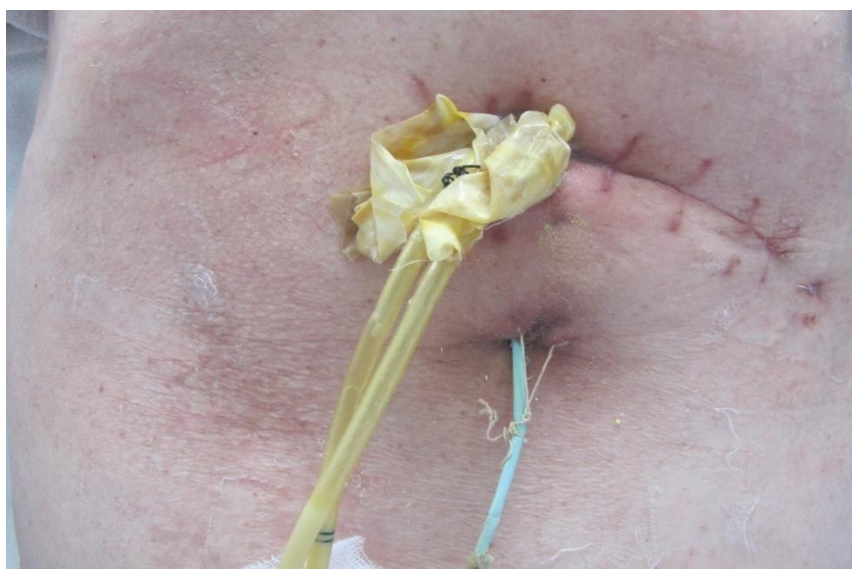


Рис. 4.2.2 Лапаротомія з малого доступу

Отже, у 5 хворих (15%) наведені види мінімально інвазійних операційних втручань, хоча самі по собі й не призводили до остаточного позитивного лікувального ефекту, однак внаслідок їх виконання відбувалося обмеження зон некротично-гнійного ураження клітковини парапанкреатичного і параколярногозаочеревинного просторів, що створювало умови для санації та дренивання їх наступним операційним етапом з використанням малотравматичних «малих» розтинів. А навіть при виконанні лапаротомії виявлялися ураження тканин з обмеженою зоною демаркації, що дозволяло здійснювати одномоментну санацію з меншою травматичністю без необхідності проведення програмованих релапаротомій.

Таким чином, подібні мінімально інвазійні втручання були визначені як «етапні операції» і вони зайняли свою нішу в опрацьованій систематизації мінімально інвазійних операційних технологій.

У 4 спостереженнях (10%) при тяжкому клінічному перебігу ГУП з наявними гнійно-некротичними ускладненнями у вигляді інфікованих РС, панкреонекрозу та поширеного гнійно-некротичного парапанкреатиту / параколіту на фоні нестабільної гемодинаміки і маніфестативних проявів поліорганної недостатності було виконано інтервенційну ультрасонографію з евакуацією вмісту постнекротичних інфікованих РС і дрениванням осередка запалення. Подібний мінімально інвазійний підхід являв собою важливий чинник детоксикації, який поряд з інтенсивною інфузійно-медикаментозною терапією в умовах РАВ впродовж двох-трьох діб дозволяв досягти мінімально-оптимальної стабілізації стану хворих, нівелювати клінічні та біохімічні прояви поліорганної недостатності і провести традиційну відкриту операцію.

Такі мінімально інвазійні втручання, що являли собою компонент детоксикаційного лікування і дозволяли стабілізувати стан пацієнта перед виконанням класичної відкритої операції, склали групу, яку в опрацьованій систематизації було визначено як «стабілізуючі стан хворого» інтервенційні технології.

Структуру відкритих, мінімально інвазійних і поєднаних операційних технологій, застосованих у хірургічному лікуванні ГУП для наочності наведено на діаграмі (рис. 4.2.3).

Як видно, із загальної кількості проведених хірургічних втручань у 58 % спостережень мінімально інвазійні технології являлися остаточними, після яких не виникало необхідності у проведенні традиційних відкритих операцій, оскільки вони призводили до повного одужання хворих. У 25 % клінічних випадків мінімально інвазійні інтервенційні технології поєднувалися з класичними операціями, причому у окремих пацієнтів вони являлися етапними, що дозволяло створювати умови для виконання наступних малотравматичних традиційних втручань. У 10 % хворих зазначені технології дозволяли стабілізувати стан хворих впродовж кількох діб і виконувати класичні операції в кращих для пацієнта і хірурга умовах.

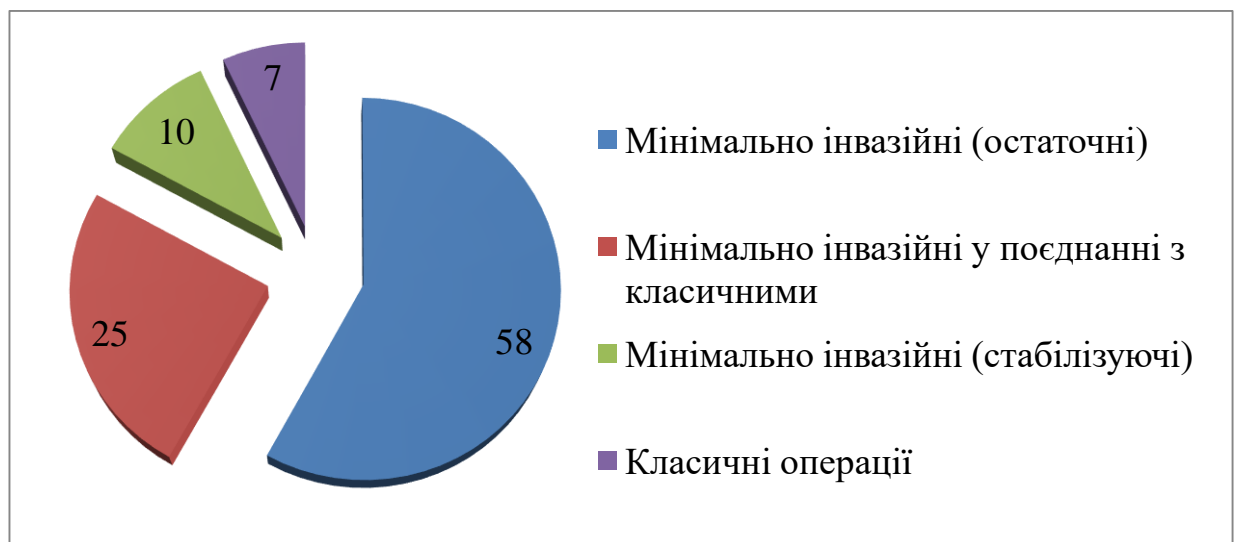


Рис. 4.2.3 Структура відкритих, мінімально інвазійних і поєднаних операційних технологій, застосованих у хірургічному лікуванні ГУП

Безсумнівно, окрім суто хірургічної складової у лікувальних програмах даних категорій пацієнтів передбачались заходи корекції вуглеводних розладів у вигляді гіперглікемії та нерідко пов'язаних з ними метаболічних порушень. Стосовно корекції гіперглікемії, то у відповідності до реалізованого у роботі

принципу мультидисциплінарного підходу, вона здійснювалась згідно призначень лікаря-ендокринолога (кратність, дозування) введенням цукрознижувальних лікарських засобів з пріоритетним до- та післяопераційним призначенням інсуліну. Щодо корекції метаболічних порушень було опрацьовано спосіб поетапного внутрішньовенного та орального застосування препарату, що має виражену метаболічно-корегуючу дію [Патент на корисну модель № 145882 Україна], який передбачав внутрішньовенне введення препарату препарат Картан (діюча речовина L-карнітин) у дозуванні 5 мл (1000 мг) на 200 мл 0,9 % розчину NaCl у поєднанні з внутрішньовенним введенням 5 % 25 глюкози у кількості 500 мл протягом семи діб - перша-третя доба тричі на добу, четверта-сьома доба двічі на добу з наступним (впродовж семи діб) застосуванням підтримуючої дози препарату у вигляді перорального розчину в дозуванні 10 мл (1000 мг) препарату ентерально за 30 хвилин до вживання їжі тричі на добу. Оскільки у пацієнтів з ГП надходження білкової їжі є обмеженим, а синтез L-карнітину в умовах гострого запалення є значно зниженим, його введення дозволяло забезпечити оптимальну корекцію метаболічних порушень вуглеводного та ліпідного обміну, сприяло зменшенню медикаментозного навантаження на гепатоцити та забезпечувало активацію механізмів енергоутворення на клітинному рівні. Використання даної методики сприяло нівелюванню лабораторних ознак метаболічного ацидозу що супроводжувалось клінічними проявами достовірного покращення у 86 % пацієнтів.

Висновки: співставлення основних клініко-статистичних критеріїв ефективності лікування в основній і порівняльній групах показало, що частота післяопераційних ускладнень у даних пацієнтів становила відповідно 8,3 % і 13,1%, а показник післяопераційної летальності при реалізації розпрацьованої хірургічної тактики у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну зменшився на 4,2%.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [3, 4, 5, 6] та апробовані на наукових форумах [233, 7, 137].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гострий панкреатит є одне з найбільш складних, прогностично малосприятливих та нерідко життєво небезпечних гострих захворювань органів черевної порожнини [1, 2, 3].

У матеріалах Американської і Всесвітньої асоціації панкреатологів (Маямі, США) констатується, що ГП є основним видом гастроентерологічної патології з інцидентністю 13-45 випадків на 10 000 населення, при цьому 270 000 пацієнтів потребують госпітальної допомоги з летальністю при тяжкому клінічному перебігу захворювання до 30 %. Матеріальні витрати на лікування даної категорії хворих обчислюються у 2,5 бiльйонів доларів щорічно (Working Group JAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013) [4].

Проблема ГП екстраполюється не тільки на суто медичні аспекти, а і на не менш важливий соціально-економічний контекст, у зв'язку з домінуванням серед пацієнтів осіб чоловічої статі працездатного віку, тривалим терміном лікування, значними витратами на медикаментозну терапію, а навіть при одужанні – втратою працездатності з нерідкою подальшою інвалідизацією [5, 6, 7].

Наявність виокремлення (Атланта, 2012) трьох ступеневої тяжкості патологічного процесу (легкий, помірно-тяжкий та тяжкий гострий панкреатит) не завжди дозволяє чітко описати клінічний перебіг захворювання, оскільки при помірно-тяжкому перебігу захворювання, поряд з місцевими, проявляються і системні транзиторні (впродовж 24-48 годин) ускладнення, а тяжкий ГП – характеризується сталими /тривалими розладами з боку основних систем організму пацієнта [8].

Відповідно до рекомендацій (WSESS, 2018) було погоджено оцінювати тяжкість патологічного процесу за наявністю системних ускладнень (менінгеальні, серцево-судинні розладах, дисфункції дихальної та сечовидільної систем).

У даних рекомендаціях практично не відзначено можливі ендокринні порушення (гіперглікемія). Хоча зазначені зміни нерідко виникають у пацієнтів із помірно-тяжким і, особливо з тяжким ГП, що погіршує перебіг захворювання, ускладнює лікувальну тактику, сприяє швидкому приєднанню бактерійного чинника та трансформації первинно асептичного запалення підшлункової залози у гнійно-некротичний панкреатит / парапанкреатит з прогресуючою інтоксикацією, а також вірогідністю розвитку абдомінального сепсису [9].

У зв'язку з вищезазначеним ідеологія нашої наукової роботи полягала у реалізації мультидисциплінарного підходу (з оцінкою отриманих даних динамічного моніторингу порушень вуглеводного обміну та результатів проведених патоморфологічних досліджень) для вирішення сформульованих завдань актуальної наукової проблеми і поліпшення результатів лікування хворих на ГП з наявними глікемічними порушеннями.

Для реалізації сформульованої мети і завдань наукового дослідження було піддано комплексному обстеженню 96 хворих на ГП, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у Львівському міському спеціалізованому панкреатологічному центрі на базі кафедри загальної хірургії Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького й у котрих на підставі клінічних, лабораторних, біохімічних, додаткових – радіологічних (рентгенологічних, ультрасонографічних, комп'ютерно-томографічних), (езофагогастродуоденоскопічних, інструментальних відеолапароскопічних), а також за даними спеціально виконаних досліджень (визначення рівнів кортизолу та лактату сироватки крові, патоморфологія паренхіми підшлункової залози) констатовано гостре запальне ураження підшлункової залози з наявними порушеннями вуглеводного обміну.

З метою оцінки, порівняння та визначення ефективності опрацьованої лікувально-хірургічної тактики весь контингент обстежених було розділено на дві групи. Перша група, в кількості 60 пацієнтів, яку визначено в якості порівняльної і по відношенню до якої застосовувались традиційні лікувально-тактичні підходи.

Друга група – основна, що налічувала 36 осіб і стосовно якої реалізовувалась лікувальна тактика з врахуванням наявних розладів вуглеводного обміну.

Групи пацієнтів були співставимими за віком, гендерним складом, характером супровідної соматичної патології, наявними місцевими ускладненнями захворювання та тяжкістю його клінічного перебігу (легкий, помірно тяжкий і тяжкий гострий панкреатит) відповідно до положень оновленої класифікації захворювання (Атланта, 2012).

При першому виді були відсутні локальні та системні ускладнення та органна недостатність. Другий характеризувався наявністю транзиторної (до 48 годин) органною недостатністю, а також місцевими і / або системними ускладненнями. При тяжкому гострому ГУП поряд з місцевими і системними ускладненнями проявлялася тривала органна недостатність, яка виникала вже у ранній фазі захворювання.

У зв'язку з тим, що згідно цільових настанов наукової роботи в дослідження включалися лише пацієнти з гострим панкреатитом, в клінічному перебігу яких виникали ускладнення захворювання у вигляді різного ступеня вираженості гіперглікемії, весь контингент хворих відносився до категорії помірно тяжкого і тяжкого ГП.

Оскільки одне з основних завдань дисертаційного дослідження полягало у вивченні та поглибленому аналізі характеру та ступіню вираженості порушень вуглеводного обміну при ГП із з'ясуванням значення цих змін в якості передумови виникнення і розвитку вторинного панкреатогенного цукрового діабету, ендокринологічні розлади у виді гіперглікемії оцінювались на підставі визначення показників рівня глюкози і глікозильованого гемоглобіну у сироватці крові та індекса НОМА. З метою встановлення чинників розвитку глікемічних порушень виконувались також обстеження на кількісний вміст гормону кортизолу і лактату сироватки крові як біохімічних маркерів розвитку стресової реакції організму пацієнта, а також оцінки тяжкості клінічного перебігу захворювання та бактерійної інтоксикації. Біохімічні дослідження виконані у сертифікованій

лабораторії промислової гігієни та токсикології Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького.

Встановлено (підрозділ 3.1), що концентрація цукру в основній групі мала наступні значення – $6,92 \pm 2,11$ ммоль/л; при цьому при цукровому діабеті – $10,11 \pm 2,18$ ммоль/л; при помірно-тяжкому ГП – $5,16 \pm 0,72$ ммоль/л і при тяжкому ГП – $8,42 \pm 1,22$ ммоль/л. Вміст цукру крові у хворих з супутнім цукровим діабетом та тяжким ГП були підвищеними, але між собою достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$). При помірно-тяжкому ГП рівень цукру був істотно меншим, ніж у хворих з тяжким ГП ($p < 0,02$).

Показники глікозильованого гемоглобіну у пацієнтів основної групи були наступними – $7,32 \pm 3,54$ ммоль/л; при наявності цукрового діабету – $9,65 \pm 1,3894$ ммоль/л; при помірно-тяжкому перебігу – $5,62 \pm 0,94$ ммоль/л та при тяжкому перебігу ГП – $8,52 \pm 2,84$ ммоль/л. Величина індекса НОМА складала: у хворих з наявним цукровим діабетом – $5,1 \pm 0,32$ ОД; у всіх інших пацієнтів групи – $2,7 \pm 0,12$ ОД. Тобто, проявлявся певний зв'язок між рівнем глюкозурії за даними глікозильованого гемоглобіну та індексом НОМА.

Реалізуючі одне із завдань наукового дослідження, проведений аналіз особливостей вуглеводного обміну з розвитком гіперглікемії у хворих з ГП у контексті значення її як передумови розвитку у даних категорій пацієнтів панкреатогенного цукрового діабету. Для цього опрацьовано 120 карт стаціонарних хворих на ГП, які лікувалися в клініці у період 2020-2023 рр. Із метою вивчення порушень вуглеводного обміну даному контингенту хворих визначався рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну у сироватці крові і індексу НОМА. З метою визначення вірогідності виникнення ЦД після гострої фази захворювання було вивчено рівні глікемії у 84 осіб (70%) через 12-16 місяців після виписки із стаціонара, з них - з перенесеним тяжким (39) і - середньої тяжкості (45) ГП. Констатовано, що після ГП з середньо-вогнищевим панкреонекрозом гіперглікемія виникла у 27 хворих (69%), у той час як після перенесеного легкого перебігу захворювання – лише у 11 обстежених (24%), тобто проявлялась тенденція до розвитку панкреатогенного цукрового діабету.

Отримані дані обґрунтовують доцільність проведення скринінг- дослідження рівнів глікемії у усіх хворих на ГП у відтермінованому періоді після стаціонарного лікування.

В якості місцевих ускладнень захворювання виокремлено парапанкреатичні рідинні скупчення (РС). Зокрема, гострі парапанкреатичні РС, які зумовлені, переважно, асептичним запаленням, набряком інтерстицію підшлункової залози з утворенням ексудату, а також гострі некротичні РС, що являють собою сукупність різної кількості рідини і твердих некротичних тканин та виникають внаслідок панкреонекрозу – некрозу паренхіми підшлункової залози і/або парапанкреатичних тканин з частковою розгерметизацією протокової системи органу. Оскільки дані рідинні утворення безпосередньо пов'язані з підшлунковою залозою/патоморфологічним субстратом захворювання, то в них перш за все мають проявлятися біохімічні порушення, в тому числі і зміни рівня глюкози, які пізніше відбуваються і у сироватці крові. На цьому положенні і ґрунтувалась ідея визначення концентрації глюкози у РС за допомогою набору лакмусових папірців, ще до проведення відповідних біохімічних досліджень сироватки крові. Визначення концентрації глюкози у парапанкреатичних РС (підрозділ 3.2) здійснено у 17 пацієнтів у ранньому періоді госпіталізації при заборі його шляхом пункції під ультрасонографічним наведенням (14;82%) або при виконанні відеолапароскопії (3;18%). У всіх клінічних випадках проба на рівень глюкози у РС виявилася позитивною. Так, у 2 обстежених (12%) констатована легка, у 11 осіб (64%) – помірна та у 4 пацієнтів (24%) – виражена гіперглікемія. Наступні біохімічні дослідження сироватки крові на вміст глюкози підтвердили наявність і ступінь вираженості гіперглікемії. Так, зокрема, у пацієнтів з наявним ЦД як супутньою патологією показник складав від $7,84 \pm 2,16$ ммоль/л до $10,47 \pm 4,80$ ммоль/л, у осіб з середньо-важким клінічним перебігом ГП «стресовий цукор» від $6,85 \pm 2,75$ ммоль до $9,83 \pm 3,41$ і у хворих з тяжким перебігом ГП – від $7,77 \pm 3,62$ до $11,14 \pm 3,32$ ммоль/л.

Таким чином, проведений фрагмент дослідження надав можливість прийти до заключення, що у пацієнтів з ГП при наявних порушеннях вуглеводного

обміну відбувається зростання рівня глюкози у вмісті парапанкреатичних рідинних скупчень у відповідності до ступеню гіперглікемії. Тому метод якісної оцінки збільшення концентрації глюкози в РС за допомогою індикаторних папірців є об'єктивним, швидким та загальнодоступним і може розглядатися в якості експрес-способи виявлення гіперглікемії у даних категорій хворих, ще до визначення результату біохімічного аналізу крові.

Визначення рівнів кортизолу та лактату сироватки крові (підрозділ 3.3) проводились у динаміці: перший день госпіталізації, 5-6-й дні перебування в стаціонарі та на 9-10-й день відповідно. Результати оцінювались з врахуванням наступних клінічних критеріїв - тяжкий (13 осіб; 36,1 %), помірно тяжкий ГП (15; 41,7 %) та наявність у хворих на ГП цукрового діабету як сукупної соматичної патології (8; 22,2 %). Встановлено, що на момент госпіталізації показники рівня кортизолу крові були підвищеними у всіх пацієнтів у порівнянні з референтними значеннями – і вони не відрізнялися між собою в окремих групах обстежених ($p > 0,05$). На 5-6-й день захворювання констатовано тенденцію до нормалізації вмісту кортизолу, що віддзеркалювало, ймовірно, процес стабілізації стану пацієнтів. Так, підвищення рівня кортизолу виявлено лише у 2 хворих (15,4 %) з тяжкою формою ГП, в одного (6,7 %) з помірно тяжким ГП і у 2 пацієнтів (25,0%) з ГП на фоні цукрового діабету. Достовірних відмінностей між ними не спостерігалось ($\chi^2 = 0,296$; $p > 0,05$). На 9-10-й день захворювання рівень кортизолу вірогідно підвищувався при тяжкому ГП, в обох інших групах цей показник мав тенденцію до нормалізації. Зокрема, зростання концентрації кортизолу констатовано в 11 пацієнтів (84,6 %) при тяжкому - лише у двох (13,3 %) при помірно тяжкому перебігу захворювання та у двох (25,0 %) хворих з ГП в поєднанні з цукровим діабетом. Отже, показник рівня кортизолу при тяжкому ГП мав більш високезначення, ніж при ГП середньої тяжкості ($\chi^2 = 11,506$; $p = 0,0007$), а також ніж ГП на фоні цукрового діабету ($\chi^2 = 5,15002$).

Показники вмісту лактату крові у ранній період госпіталізації виявилися підвищеними. Зокрема, у пацієнтів з тяжким клінічним перебігом ГП зростання рівня лактату констатовано в 10 спостереженнях (76,9 %), з помірно тяжким – в

11 (73,3 %) і на фоні цукрового діабету – в 7 (87,5 %) випадках. Отже, частка випадків підвищення лактату у всіх трьох групах не відрізнялася між собою ($\chi^2=0,9783$; $p>0,05$).

На 5-6-й день захворювання стверджено тенденцію до нормалізації концентрації, констатовано статистично значуще зменшення рівня лактату у всіх трьох групах пацієнтів, а саме при помірно тяжкому ГП ($p=0,0012$), тяжкому ($p=0,02$) і ГП на фоні цукрового діабету ($p=0,04$). Разом із тим, показники лактату при тяжкому клінічному перебігу захворювання залишались вищими, ніж при помірно тяжкому ГП ($p=0,01$).

На 9-10-й день захворювання спостерігались суттєві відмінності в показниках лактату в кожній групі пацієнтів. Так, середні рівні лактату виявилися вірогідно вищими у хворих з тяжким перебігом захворювання та незначно підвищеними у пацієнтів на фоні цукрового діабету. У той час, як при середньо-тяжкому ГП рівень лактату залишався у межах норми. Усі наведені показники достовірно відрізнялися між собою, зокрема, пацієнти з важким панкреатитом у порівнянні з помірно важкою формою захворювання ($p<0,0001$) і з ГП на фоні цукрового діабету ($p=0,0013$). Також не мали різниці показники при ГП на фоні цукрового діабету і при помірно тяжкому ГП ($p=0,0005$). Співставлення кількісних показників рівнів гормону кортизолу та лактату показало наступне. Спостерігалось достовірно зростання рівня лактату при тяжкому ГП у порівнянні з середньо-тяжким ГП, яке однак відрізнялося від кількості випадків підвищення кортизолу у тих самих категорій обстежених ($\chi^2=14,359$; $p=0,0002$); відтак не мали різниці від такої ж кількості випадків на фоні цукрового діабету ($\chi^2=0,2103$; $p>0,05$). Останні дві групи відрізнялися між собою за кількістю спостережень з підвищеним рівнем лактату, зокрема їх було істотно більше при наявному цукровому діабеті ($\chi^2=6,239$; $p=0,01$).

Отже, сукупний аналіз динаміки показників кортизолу та лактату дозволив зробити заключення, що у хворих з тяжким ГП відбувалося зростання вмісту гормону кортизол на 9-10-й день госпіталізації в порівнянні з першим ($p=0,0028$) та 5-6-м днями ($p<0,0001$) відповідно.

Таким чином, оцінка отриманих результатів спеціально проведених досліджень з визначення рівня лабораторних маркерів, що характеризують стресову реакцію організму хворого – гормон кортизол, а також ступінь бактерійної інтоксикації та тяжкості патологічного процесу – лактат, надає підставу вважати, що чинниками виникнення та розвитку ендокринологічних / глікемічних порушень при ГП можуть слугувати стрес-індукована гіперглікемія, яка на початок розвитку захворювання виникає у всіх категорій хворих і частково нівелюється при середньо-тяжкому клінічному перебігу захворювання, гіперглікемія внаслідок тяжкого ГП з триваючою інтоксикацією, яка зберігається впродовж періоду госпіталізації, а також гіперглікемія при маніфестації цукрового діабету як супутньої соматичної патології.

Одне із завдань дисертаційної роботи полягало у з'ясуванні мікроструктурних порушень підшлункової залози при ГП. Тому, у данному сегменті наукового дослідження (підрозділ 3.4) було вивчено характер та особливості патогістологічних змін тканин органа і, зокрема, її ендокринного апарату при гострому некротичному панкреатиті із з'ясуванням зв'язку між встановленими змінами і виникненням гіперглікемії. Патогістологічні дослідження виконано на аутопсійному матеріалі, забраному у 11 померлих з гнійно-некротичним середньо-вогнищевим та велико-вогнищевим панкреонекрозом - відповідно у 4 (36%) та 7 спостереженнях (64%) з розвитком гнійно-некротичного парапанкреатиту / параколіту у 8 випадках (72%). На момент госпіталізації у 4 осіб (36%) констатовано наявність гіперглікемії в межах від 6,9 ммоль/л до 11,2 ммоль/л і у 7 госпіталізованих (64%) від 7,1 ммоль/л до 19,6 ммоль/л. Глікозильований гемоглобін (гемоглобін A1c, HbA1c) коливався у межах $4,68 \pm 0,16\%$ і до $9,72 \pm 1,18\%$, що вимагало корекції введенням інсуліну.

При макроскопічному огляді аутопсійного матеріалу констатовано, що підшлункова залоза була збільшеною в розмірах, набряклою або ущільненою. У ній та у парапанкреатичній жировій клітковині виявлялись різні за формою і величиною темно-червоні, сіро-коричневі, а інколи і чорні ділянки некрозу тканин. Спостерігалась також різного ступеня вираженості запальна інфільтрація

як паренхіми, так і капсули органа з вогнищевими та зливними крововиливами, а також вираженою ін'єктованістю судинами. При масивних зонах панкреонекрозу виявлялись ділянки часткового «розплавлення» органу з втратою звичайної консистенції у вигляді «тістуватості». Окремі ділянки підшлункової залози за межами некротичного ураження зберігали звичайну будову. При проведенні патогістологічних досліджень встановлено, що у всіх випадках спостерігались мікроструктурні зміни паренхіми підшлункової залози, які є характерними для різного ступеня глибини та поширеності панкреонекрозу. При ураженні паренхіми залози та парапанкреатичної клітковини визначались ділянки некрозу / стеатонекрозу у заочеревинній жировій клітковині навколо органу. У тих спостереженнях, коли ГП виникав після перенесеного в анамнезі епізоду гострого запалення підшлункової залози, патогістологічні дослідження, поряд зі змінами, характерними для панкреонекрозу, виявляли ознаки хронізації процесу з появою елементів сполучної тканини та початковим етапом формування псевдокисти підшлункової залози.

Відповідно до сформульованої мети дослідження особлива увага зверталась на стан острівців органа, як структури з ендокринною функцією, що регулює рівень глікемії. При цьому отримані наступні дані. Так, при ГП з морфологічними ознаками панкреонекрозу, в оточенні запально змінених тканин, острівці (клітини Лангерганса) зберігали свою мікроструктуру (мал.7,8). Навіть у тих померлих, які перенесли в минулому приступ ГП, що підтверджувалось патогістологічними ознаками хронізації процесу з наявністю помірно дифузного або локального формування сполучної тканини - склерозування, порушень морфологічної цілісності панкреатичних острівців не визначалось. Спостерігалась лише гіпертрофія їх в окремих випадках.

Результати проведених патогістологічних досліджень надали підстави зробити заключення, що, правдоподібно, незалежно від етіологічних чинників розвитку ГП перша подія – виникнення запалення та морфологічні зміни завжди відбуваються у ацинарному апараті екзокринної тканини підшлункової залози. Оскільки ж екзокринна та ендокринна частини органа пов'язані анатомічно і

функціонально, то і порушення вуглеводного обміну у виді гіперглікемії можуть виникати при ще незмінній мікроструктурі острівців Лангерганса.

Одне із центральних місць у дисертаційному дослідженні займало опрацювання тактики хірургічного лікування хворих на ГП з наявними глікемічними порушеннями з використанням сучасних мінімально інвазивних, традиційних відкритих операційних технологій як в ізольованому виді, так і в їх поєднанні. Тому хірургічний контекст теоретично-практичного вирішення наукових завдань роботи набував найбільш вагомого значення.

На першому етапі виконання даного фрагменту дослідження було оптимізовано методики проведення мінімально інвазивних операційних технологій (МІОТ), зокрема пункційної та пункційно-дренувальної інтервенційної ультразвукової та відеолапароскопії з прецизійним аналізом і описом всіх технічних моментів їх виконання, а також характеристикою засобів забезпечення ефективного застосування.

Наступним етапом здійснено систематизацію сучасних МІОТ з метою визначення диференційованого підходу до їх використання в кожній клінічній ситуації з врахуванням особливостей та локалізації місцевих ускладнень ГП та тяжкість клінічного перебігу захворювання.

З огляду на вищезазначене, за запропонованими критеріями – «мета застосування», «технологія проведення», «кінцевий результат» здійснено виокремлення МІОТ наступним чином: «діагностичні» та «лікувальні», пункційно-дренувальні та відеолапароскопічні, «остаточні», «етапні» та «стабілізуючі стан хворого».

Опрацьована тактика хірургічного лікування даних категорій пацієнтів призвела до зростання числа мінімально інвазивних втручань в основній групі. Так, при співставленні з групою порівняння частка цих операцій була істотно більшою 58 % vs 19 % ($\chi^2=11,66$; $p=0,0006$). Кількість поєднаних операційних технологій у основній групі не відрізнялася від такої ж у групі порівняння – відповідно у 25 % і 13 % спостережень ($\chi^2=0,919$; $p>0,05$). У той час, як в групі порівняння домінували традиційні хірургічні втручання – відповідно у 63 % і 17%

випадків ($\chi^2=18,47$; $p<0,0001$). Широке застосування мінімально інвазивних втручань в основній групі сприяли благоприємному перебігу лікування у даного контингенту пацієнтів.

Піддано аналізу ефективність використання мінімально інвазивних операційних втручань при наявності перипанкреатичних асептичних рідинних скупчень (Acute peripancreatic fluid collection – APCF, «Атланта, 2012») з локалізацією їх у сальниковій сумці, заочеревинному просторі та у вільній черевній порожнині, гострих некротичних РС, пов'язаних з некротичним панкреатитом і/або парапанкреатитом / параколітом (Acute necrotic collection-ANC, «Атланта, 2012») та постнекротичних рідинно-тканинних РС (Postnecrotic pancreatic / retropancreatic fluid collection - PNFC, «Атланта, 2012»), які містять некротизовані тканини / детрит та рідинний компонент у вигляді гною.

Так, у 9 хворих (26%) із загального контингенту прооперованих з наявністю асептичних парапанкреатичних обмежених серозних РС (APCF) об'ємом від 50 мл і більше за даними ультрасонографії або КТ було виконано пункцію й евакуацію вмісту під ультрасонографічним наведенням. Причому в 4 спостереженнях, у зв'язку з відновленням РС або збільшенням його об'єму застосовано повторну пункцію з остаточним лікувальним ефектом.

У 6 пацієнтів (15%) з наявними необмеженими РС у вигляді ферментативного перитоніту/панкреатогенного асцити виконано діагностично-лікувальну відеолапароскопію з евакуацією вмісту, санацією і дренажуванням черевної порожнини у 5 випадках і у одному спостереженні – традиційну троакарну пункцію живота, що мало кінцевий позитивний вислід лікування.

У 7 клінічних випадках (16%) при гострих некротичних РС (ANC), що містили рідинний і тканинний компоненти з локалізацією в сальниковій сумці, парапанкреатично і/або параколярно, здійснювалась евакуація вмісту РС шляхом повторних пункцій під ультразвуковою локацією у двох осіб або переважно з використанням пункційно-дренувального способу за допомогою катетера Pigtail (Balton) – у 5 хворих. Дана методика передбачала проведення фракційного активного черездренажного промивання осередка запалення розчинами

антисептиків впродовж усього періоду функціонування дренажа і призводила до остаточного позитивного результату.

Таким чином, у 21 хворого (58%) використання пункційної та пункційно-дренувальної ультрасонографічної технології та відеолапароскопії, поряд з комплексною медикаментозною терапією, призвело до позитивного клінічного перебігу захворювання без необхідності виконання відкритого операційного втручання.

Окрім суто хірургічної складової у лікувальних програмах даних категорій пацієнтів передбачались заходи корекції вуглеводних розладів у вигляді гіперглікемії та нерідко пов'язаних з ними метаболічних порушень. Стосовно корекції гіперглікемії, то у відповідності до реалізованого у роботі принципу мультидисциплінарного підходу, вона здійснювалась згідно призначень лікаря-ендокринолога (кратність, дозування) введенням цукрознижувальних лікарських засобів з пріоритетним до- та післяопераційним призначенням інсуліну. Щодо корекції метаболічних порушень було опрацьовано спосіб поетапного внутрішньовенного та орального застосування препарату, що має виражену метаболічно-корегуючу дію [Патент на корисну модель № 145882 Україна], який передбачав внутрішньовенне введення препарату. Препарат Картан (діюча речовина L-карнітин) у дозуванні 5 мл (1000 мг) на 200 мл 0,9 % розчину NaCl у поєднанні з внутрішньовенним введенням 5 % 25 глюкози у кількості 500 мл протягом семи діб - перша-третя доба тричі на добу, четверта-сьома доба двічі на добу з наступним (упродовж семи діб) застосуванням підтримуючої дози препарату у вигляді перорального розчину в дозуванні 10 мл (1000 мг) препарату ентерально за 30 хвилин до вживання їжі тричі на добу. Оскільки у пацієнтів з ГП надходження білкової їжі є обмеженим, а синтез L-карнітину в умовах гострого запалення є значно зниженим, його введення дозволяло забезпечити оптимальну корекцію метаболічних порушень вуглеводного та ліпідного обміну, сприяло зменшенню медикаментозного навантаження на гепатоцити та забезпечувало активацію механізмів енергоутворення на клітинному рівні. Використання даної методики сприяло нівелюванню лабораторних ознак метаболічного ацидозу, що

супроводжувалось клінічними проявами достовірного покращення у 86 % пацієнтів.

Співставлення основних клініко-статистичних критеріїв ефективності лікування в основній (проспективна) група і порівняльній (ретроспективна) група показало, що широке застосування тактики хірургічного лікування шляхом мінімально інвазивних втручань є клінічно значущим та практично ефективним. У 21 хворого (58%) використання пункційної та пункційно-дренувальної ультразвукової технології та відеолапароскопі призвело до позитивного клінічного перебігу захворювання і знівелювало необхідності виконання відкритого операційного втручання.

Слід також відзначити, що кількість післяопераційних ускладнень у пацієнтів основної групи становила 8,3 %, у той час, як у хворих з групи порівняння - 13,1 %. Показник післяопераційної летальності при реалізації розпрацьованої хірургічної тактики та комплексного медикаментозного лікування (у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну) сприяв його зниженню на 4,2%.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне та практичне розв'язання актуального завдання сучасної хірургічної панкреатології, а саме поліпшення результатів лікування хворих на гострий панкреатит з наявними глікемічними порушеннями на основі реалізації отриманих клінічних даних з урахуванням патоморфологічних змін ендокринного апарату підшлункової залози, з'ясуванням чинників розвитку гіперглікемії, а також обґрунтуванням хірургічної тактики шляхом пріоритетного використання мінімально інвазивних операційних технологій.

1. У клінічному перебігу гострого панкреатиту виникають порушення вуглеводного обміну у вигляді стійкої гіперглікемії, яку згідно консенсусу «Атланта (2012)», можна розглядати як один із видів системних ускладнень захворювання.

2. Чинниками виникнення та розвитку гіперглікемії при гострому панкреатиті можуть слугувати – стрес-індукована реакція організму хворого на гострий запальний процес, тяжкий перебіг захворювання, а також маніфестація цукрового діабету, як супутньої соматичної патології. Серед пацієнтів з тяжким ГП підвищення концентрації гормону кортизолу спостерігалось у 53,8 %, з помірно тяжким перебігом захворювання – у 40,0 % і на фоні цукрового діабету – в 50,0 % хворих.

3. Прояви ендокринних порушень при помірно-тяжкому і особливо тяжкому гострому панкреатиті є передумовою / передвісником вирогідного виникнення панкреатогенного цукрового діабету у відтермінованому періоді.

4. Скринінг декретованої групи хворих на ГП, з епізодом тяжкого перебігу в анамнезі (через 12-16 місяців після стаціонарного лікування) дозволив констатувати наявність епізодів стійкої гіперглікемії у 69 % пацієнтів.

5. Опрацьований експрес-метод якісного визначення цукру у парапанкреатичних рідинних скупченнях сприяє ранньому виявленню гіперглікемії, ще до лабораторного визначення рівня глюкози в крові. У всіх

клінічних випадках проба (ступінь гіперглікемії) виявилася позитивною у 12% – легка (6,7 - 8,2 ммоль/л), у 64% – помірна (8,3 - 11,0 ммоль/л) та у 24% – виражена (> 11,1 ммоль/л).

6. При гострому некротичному панкреатиті / панкреонекрозі відбуваються мікроструктурні порушення ацинарного сегменту підшлункової залози з виникненням різного ступеня поширеності та глибини зон некрозу як її паренхіми, так і перипанкреатичної жирової клітковини.

7. Незалежно від поширеності некротичного ураження підшлункової залози та парапанкреатичних тканин, панкреатичні острівці/клітини Лангерганса зберігають свою мікроструктуру незмінною. Тому, гіперглікемія безпосередньо не пов'язана з руйнуванням ендокринного апарата органа.

8. Систематизація мінімально інвазійних операційних технологій на інтервенційну сонографію та відеолапароскопію, «остаточні», «етапні» і «стабілізуючі стан хворого» зумовлює оптимізацію хірургічної тактики з істотним збільшенням частоти малоінвазивних методик – від 19 % до 58 %; ($\chi^2 = 11,66$; $p=0,0006$).

9. Розпрацьований підхід до хірургічної тактики та багатофакторної медикаментозної терапії у даної категорії хворих з пріоритетним застосуванням малоінвазивних операційних втручань сприяє покращенню результатів лікування, зокрема зменшення частоти післяопераційних ускладнень з 13,1 % до 8,3 % та зниження показника післяопераційної летальності на 4,2 %.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аблаєв ЄЄ. Результати лікування хворих з приводу некротичного панкреатиту. Клінічна хірургія. 2013;12:18–21.
2. Авдосьєв ЮВ, Паньків КМ, Хіміч СД, Белозьоров ІВ, Кудревич ОМ, Хитрук СВ, та ін. Особливості перебігу гострого аліментарного панкреатиту та ризик розвитку ускладнень у пацієнтів за наявності поєднання мутації генів PRSS1 та SPINK11. Харківська хірургічна школа. 2020;2:58-63.
3. Adrian D. Kvit, Mykhaylo M. Tutka, Volodymyr V. Kunovskiy. Acute complicated pancreatitis and diabetes mellitus: the role and significance of the biochemical indicators of carbohydrate and lipid metabolism as a prognostic criterion for the severity of the disease clinical course. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;LXXIV(1):22-7 https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek_202101104.pdf
4. Adrian D Kvit, Mykhaylo M Tutka, Oksana V Laba, Volodymyr V Kunovskiy. Application of the *saccharomyces boulardii* probiotic complex in the correction of intrainestinal homeostasis in patients with dysbiotic disorders due to antibiotic therapy. *Wiadomości Lekarskie*. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV(7):1655-60. <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202107118.pdf>
5. Андрющенко ВП, Тутка ММ, Куновський ВВ. Глікемічні порушення при гострому панкреатиті: значення мікроструктурних змін паренхіми підшлункової залози. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2023 January/February; 90(1):7-12. DOI: <https://doi.org/10.26779/2786-832X.2023.1.07>
<https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/1070/1049>
6. Андрющенко ВП, Тутка ММ. Особливості порушень вуглеводного обміну у пацієнтів на гострий панкреатит як передумови розвитку в них цукрового діабету. *Art of Medicine*. 2023;3 (27):7-13. DOI: 10.21802/artm.2023.3.27.7 <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/issue/view/27/38>
7. Андрющенко ВП, Куновський ВВ, Тутка ММ. Показник рівня цукру сироватки крові як предиктор оцінки тяжкості гострого панкреатиту. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю.

«Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань»; 31 травня-2 червня 2018 р.; м. Львів. с. 11-3.

8. Андрющенко ВП, Андрющенко ДВ, Лисюк ЮС. Стандартні відкриті операційні втручання в хірургічному лікуванні хворих із гострим ускладненим панкреатитом. Клінічна хірургія. 2018;85(7):27-9.

9. Андрющенко ВП, Андрющенко ДВ, Когут ЛМ. Антисекреторна терапія в комплексному лікуванні гострого панкреатиту:доцільність та засоби реалізації. Медицина невідкладних станів. 2013;6:71-4.

10.Андрющенко ВП, Андрющенко ДВ, Куновський ВВ, Магльований ВА. Гострий панкреатит: неінтервенційні лікувальні компоненти корекції механізмів розвитку захворювання та його ускладнень. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2018;1:5-9.

11.Андрющенко ВП, Когут ЛН. Малоінвазивні інтервенційні технології в оцінці важкості клінічного протікання гострого некротичного панкреатиту. Український журнал хірургії. 2013;22(3):140–4.

12.Андрющенко ВП, Кушнірчук МІ. Спосіб профілактики післяопераційних ранових ускладнень алогерніопластики передньої черевної стінки. Хірургія України. 2012;2:51–5.

13. Антонюк О.С, Український ВВ, Ярошак СВ. Прогнозування розвитку поліорганної недостатності при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. 2013;4;5.

14.Арсенюк ВВ, Гайсенюк ЛВ, Петрук ДВ, Бартош АМ, Дідич ТВ, Войтенко П, та ін. Епідуральна анестезія як ефективний компонент мультимодальної аналгезії при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. 2016;6:20-3.

15. Андрющенко ВП, Тутка ММ, Куновський ВВ. Глікемічні порушення при гострому панкреатиті: значення мікроструктурних змін паренхіми підшлункової залози. Український журнал клінічної хірургії. 2023;90(1):7–12.

16. Бабінець ЛС, Сасик ГМ. Аналіз функціональної спроможності підшлункової залози при коморбідності хронічного панкреатиту з цукровим діабетом 2-го типу. Сімейна медицина. 2020;5-6: 47-50.

17. Банадига АІ. Клініко-лабораторні, прогностичні критерії моніторингу перебігу гострого панкреатиту. Шпитальна хірургія. 2018;1:23-8.
18. Безродний БГ, Короткий ВМ, Колосова ІВ. Хірургічне лікування захворювання підшлункової залози. К., 2011. 252 с.
19. Банадига АІ. Клініко-лабораторні, прогностичні критерії моніторингу перебігу гострого панкреатиту. Шпитальна хірургія. 2018;1:23-8.
19. Брюханова ТО, Галузінська ЛВ. Біохімічна роль панкреатичних NMDA-рецепторів у патогенезі порушень вуглеводного обміну. Український біофармацевтичний журнал. 2020;3: 4-10.
20. Береговенко ІМ, Зіненко ДЮ, Твердохліб ІВ. Мікроциркуляторні й патоморфологічні зміни підшлункової залози у розвитку експериментального гострого панкреатиту у щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2: 331-5.
21. Білик ІС, Іващук СІ. Структурні зміни підшлункової залози у хворих на гострий панкреатит з урахуванням ліпідного профілю. Буковинський медичний вісник. 2016;20(1):3-7.
22. Бойко ВВ, Криворучка ІА, Шевченко РС. Гострий панкреатит: патофізіологія і лікування. Х., Торнадо. 2002;288 с.
23. Бойко ВВ, Лихман ВМ, Ткач СВ, Шевченко ОМ, Меркулов АО, Османов РР, та ін. Оптимізація діагностики та лікування деструктивних форм гострого панкреатиту. Харківська хірургічна школа. 2020;1:98-103.
24. Бондаренко ОМ, Бондаренко МД. Малоінвазивні технології у лікуванні пацієнтів із гострим панкреатитом. Український медичний часопис. 2017;4:118-9.
25. Бобров ОЕ. Міфи та реальності панкреатології: чи доцільне використання антибіотиків в лікуванні хворих на гострий панкреатит? Хірургія України. 2008;4:5-8.
26. Бондаренко ММ, Бараник СІ, Родинська ГО. Діагностична цінність маркерів гострофазного запалення для прогнозування перебігу гострого панкреатиту. Харківська хірургічна школа. 2009;3:23-5.

- 27.Боднар ЯЯ, Дзюбановський ІЯ, Головата ТК, Боднар ПЯ, Сулова НО, Боднар ЛП. Характеристика структурних змін внутрішніх органів при гострому панкреатиті за умови поліморбідності. Шпитальна хірургія. 2018;1:5-9.
- 28.Бондаренко ОМ, Бондаренко МД. Малоінвазивні технології у лікуванні пацієнтів із гострим панкреатитом. Український медичний часопис. 2017;4:118-9.
- 29.Бідюк ДМ, Фуртак АІ, Микуш АМ. Рідкісні поєднання пізніх ускладнень гострого панкреатиту з іншими захворюваннями. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):8-10.
- 30.Бідюк Д, Фуртак А,Мотриниць Н. Лікування гострого панкреатиту: від терапії нозологічної форми до терапії ускладнень. Праці наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2017;49: 58-63.
- 31.Біленький ГЗ, Макаренко ОВ. Клінічна ефективність та переносимість гіпохлориту натрію сумісно з таурином на фоні базисної терапії в пацієнтів з гострим панкреатитом. Медичні перспективи. 2018;23(3):53-8.
- 32.Бондаренко ОМ. Обґрунтування диференційованого підходу до мініінвазивних і відкритих хірургічних втручань з приводу ускладнень гострого панкреатиту. Клінічна хірургія. 2017;5:13-6.
33. Велигоцький НН, Арутюнов СС, Козаченко АВ. Диференційований підхід до вибору оперативних втручань при важких формах гострого панкреатиту. Харківська хірургічна школа. 2013;2:56–8.
34. Вєрвега БМ, Скалецька НМ, Ільчишин ОС, Дац ІВ. Особливості клінічного перебігу гострого біліарного панкреатиту. Буковинський медичний вісник. 2018;22(3): 3-7.
35. Велигоцький ММ, Велигоцький ОМ. Питання класифікації і лікувально-діагностичної тактики при гострому панкреатиті. Практична медицина. 2014;XVI(4):17–21.
- 36.Величко ВІ, Саїд ОВ, Аствацатрян ГР, Карпинська ТЛ. Ефективна методика скринінгу порушень вуглеводного обміну. Лікарська справа. 2015;1-2:169-70.
- 37.Войцеховський ВГ, Поточилова ВВ. Ефективність комплексного лікування гострого некротичного панкреатиту з використанням антибактеріальних

препаратів та полівалентного піобактеріофагу. ScienceRise. Biological science. 2018;6: 34-8.

38. Вереговенко ІМ, Зіненко ДЮ, Твердохліб ІВ. Мікроциркуляторні й патоморфологічні зміни підшлункової залози у розвитку експериментального гострого панкреатиту у щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2016. Вип. 2; 1(128):331-335

39. Влахов АК, Старосек ВН. Ехонавігаційна інтервенція в хірургічному лікуванні ускладнених форм некротичного панкреатиту. Український журнал хірургії. 2011;2:224–7.

40. Величко ВІ, Саїд ОВ, Аствацатрян ГР, Карпинська ТЛ. Ефективна методика скринінгу порушень вуглеводного обміну. Лікарська справа. 2015;1-2:169-70.

41. Воронов НВ, Кисляков ВВ, Древетняк АА. Оцінка якості життя пацієнтів після оперативного лікування інфікованого панкреонекрозу. Клінічна хірургія. 2013;12:15–7.

42. Воронов АН, Стаценко НІ. Досвід лікування ускладнених форм панкреонекрозу. Український журнал хірургії. 2009;2:35–7.

43. Воронов АН. Діагностика і лікування інфікованого панкреонекрозу. Український журнал хірургії. 2011;3:219–24.

44. Газдюк ПВ. Діагностика гнійно-некротичних ускладнень псевдокіст підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2009;9:18–20.

45. Ганжий ВВ, Колесник ІП. Сучасні методи оцінки важкості гострого панкреатиту. Клінічна хірургія. 2008;8:47–51.

46. Ганжий ВВ, Колесник ІП. Стандарти лікувально-діагностичного алгоритму на етапах розвитку гострого панкреатиту. Медичні перспективи. 2008;8:47–51.

47. Ганжий ВВ, Колесник ІП, Матюшкін ІС. Діагностика некротичної форми гострого панкреатиту в перші три доби після госпіталізації пацієнтів. Клінічна хірургія. 2012;10:19–22.

48. Ганжий ВВ, Колесник ІП, Ярешко НЯ. Сучасні можливості прогнозування і діагностики некротичної форми панкреатиту. Український журнал хірургії. 2001;5:220–7.

49. Гниденко ЮП, Циганенко ОС. Роль артефактів в ультразвуковій діагностиці гострого панкреатиту. Харківська хірургічна школа. 2015;6:159-62.
50. Гниденко ЮП, Циганенко ОС. Роль артефактів в ультразвуковій діагностиці гострого панкреатиту. Харківська хірургічна школа. 2015;6:159-62.
51. Годлевський АІ, Саволюк СІ, Томашевський ЯВ. Оптимізація лікувально-діагностичних та тактичних принципів курації гострого панкреатиту біліарної етіології у хворих з цукровим діабетом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2014;18(2):210-4.
52. Гончаренко ОВ. Профілактика та лікування гострого післяопераційного панкреатиту. Biomedical and biosocial anthropology. 2015;25: 105-10.
53. Гончаров МП, Шведа ЮІ. Аналітична оцінка хірургічного лікування гострого панкреатиту. Галицький лікарський вісник. 2016;23(1): 108-12.
54. Годлевський АІ, Саволюк СІ, Томашевський ЯВ. Оптимізація лікувально-діагностичних та тактичних принципів курації гострого панкреатиту біліарної етіології у хворих з цукровим діабетом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2014;18(1): 210-4.
55. Гринцов АГ, Христуленко АА, Гульмамедов ПФ. Нові технології внутрішньоартеріальної хірургії. Клінічна хірургія. 2013;4:15.
56. Гринчук ФВ. Лікувальна тактика у хворих на поєднану патологію в невідкладній абдомінальній хірургії. Галицький лікарський вісник. – 2012; 19(3):31–3.
57. Гринь ВК, Миминошвили ОІ, Ярошак СВ. Методи діагностики і прогнозування внутрішньоутробних ускладнень. Клінічна хірургія. 2013;4:16.
58. Гриньків НІ. Екстракорпоральна детоксикація в лікуванні хворих на гострий панкреатит. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;1:25-7.
59. Гулько ОМ, Загрійчук МС, Гоман АВ. Енцефаломієлопатія у хворих на гострий деструктивний панкреатит. Клінічна хірургія. 2013;7:72–3.
60. Губергріц НБ, Можина ТЛ, Беляєва НВ. Медичний детектив: пошук причини гострого рецидивуючого панкреатиту. Вісник Клубу панкреатологів. 2022;4: 78-89.

61. Давыдовский ИВ. Загальна патологія людини. М: Медицина, 1969;232 с.
62. Дацюк ОІ, Шапринський ВО, Шлапак ІП. Особливості інфузійної терапії у хворих з тяжким гострим панкреатитом. Клінічна хірургія. 2013;9:22–5.
63. Дацюк ОІ, Титаренко НВ. Систематичний огляд досліджень режимів інфузійної терапії в комплексі лікування гострого панкреатиту. Медицина невідкладних станів. 2015;7:31-4.
64. Дацюк ОІ. Оптимізація інфузійної терапії в передопераційному періоді у хворих на гострий панкреатит. Клінічна хірургія. 2016;7:8-10.
65. Десятерик ВІ, Котов ОВ. Мініінвазивні втручання під контролем ультразвуку на етапах розвитку ускладнень панкреатиту. 2009;3:50–2.
66. Десятерик ВІ, Крикун МС, Францев ВП. Можливості комп'ютерної томографії для діагностики місцевих ускладнень некротичного панкреатиту згідно з переглянutoю класифікацією (Атланта, 2012). Клінічна хірургія. 2018;85(2):9-1.
67. Десятерик ВІ, Крикун МС. Діагностика та прогнозування місцевих ускладнень гострого панкреатиту. Харківська хірургічна школа. 2018;1:83-6.
68. Десятерик ВІ, Мальцев ДВ, Крикун МС. Імунологічні можливості діагностики та прогнозування розвитку асептичних та інфікованих місцевих ускладнень гострого панкреатиту. Запорізький медичний журнал. 2019;21(6):739-43.
69. Должковий СВ. Прогностична значимість реактивного плевриту у хворих з тяжкою формою гострого панкреатиту. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2013;13(2): 93-5.
70. Дроздова АГ. Оптимізація хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит із використанням мініінвазивних методик. Харківська хірургічна школа. 2019;5-6:63-5.
71. Дронов ОІ, Арешніков ДБ, Дичаківський ЄВ. Випадок успішного лікування хворого з важким деструктивним панкреатитом, що ускладнився сепсисом. Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. 2007;1:45–54.
72. Дронов ОІ, Ковальська ОІ. Тактика лікування хворих з гострим некротичним панкреатитом. Хірургія України. 2008; 4(1):89–90.

73. Дронов ОІ, Ковальська ОІ. Гострий панкреатит: визначення, принципи діагностики та лікування. *Здоров'я України*. 2010;10:28–30.
74. Десятерик ВІ, Шаповалюк ВВ. Використання раннього ентерального харчування у хворих на абдомінальний сепсис. *Шпитальна хірургія*. 2013;2:63–4.
75. Дронов АІ, Ковальська ІА, Уваров ВЮ. Особливості патогенетичного підходу до лікування гострого некротичного панкреатиту. *Український журнал хірургії*. 2013;22(3):145–9.
76. Дронов ОІ, Ковальська ІА, Уваров ВЮ. Діагностика гнійно-септичних ускладнень панкреатичного некрозу. *Шпитальна хірургія*. 2013;3:109–10.
77. Дронов ОІ, Ковальська ІО, Горлач АІ, Задорожня КО. Ключові аспекти сучасних хірургічних підходів у лікуванні гострого некротичного панкреатиту. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина*. 2018;1:54-7.
78. Дронов ОІ, Ковальська ІО, Горлач АІ, Бакунець ЮП, Щигель ІА. Ліпемія як детермінанта розвитку гострого панкреатиту: дослідження "випадок-контроль". *Клінічна хірургія*. 2020;87(3-4):10-3.
79. Дюжева ТГ, Шефе АВ. Внутрішньоочеревинна гіпертензія у хворих важким гострим панкреатитом. *Хірургія. Журнал ім. Н.І. Пирогова*. 2014;1:21–9.
80. Загоренко ЮА. Терапія панкреатиту: нові відповіді на старі запитання. *Ліки України*. 2010;9:30–2.
81. Запорожченко БС, Шилов ВІ, Бородаєв ІЄ. Діагностика и лечение осложненных форм острого деструктивного панкреатита. *Клінічна хірургія*. 2007;2–3:92–3.
82. Захарова ІН, Коровина НА, Малова НЕ. Екзокринна недостатність підшлункової залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2009;22(4):57–60.
83. Зубрицкий ВФ, Левчук АЛ, Покровський КА. Діагностика деструктивного панкреатиту. М: Миклош, 2010; 144 с.
84. Запорожченко БС, Коритна ГЮ, Муравйов ПТ. Вплив мембранного плазмаферезу на перебіг ендотоксикозу при гострому деструктивному панкреатиті. *Клінічна хірургія*. 2013;9:26–8.

85. Запорожченко БС, Зубков ОБ, Муравйов ПТ. Аспекти комплексної терапії гострого деструктивного панкреатиту. Харківська хірургічна школа. 2011;3:63–4.
86. Запорожченко БС, Коритна ГЮ, Зубков ОБ. Комплексна терапія септичних ускладнень гострого деструктивного панкреатиту. Шпитальна хірургія. 2013;3:63–4.
87. Запорожченко БС, Ничитайло МЮ, Горбунов АА, Муравйов ПТ, Бондарець ДА. Хірургічна тактика лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту з огляду на функціональний стан хворих. *Klinichna khirurgiia*. 2018; 85(1):17-19
88. Зіненко ДЮ, Твердохліб ІВ. Ультраструктурні зміни гемомікроциркуляції та паренхіми підшлункової залози при розвитку експериментального гострого панкреатиту у щурів. *Світ медицини та біології*. 2017;3:114-9.
89. Іваненко ТВ, Винокурова АВ. Ключові молекулярно-генетичні регулятори диференціювання ендокриноцитів підшлункової залози. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2021;20(4): 116-21.
90. Іващук СІ. Імунологічна реактивність організму хворих на гострий панкреатит залежно від генезу. *Буковинський медичний вісник*. 2014;18(4):38-42.
91. Іващук СІ. Клітинна реактивність і рівень адаптаційного напруження організму хворих на гострий панкреатит залежно від статі. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014; 3 (49):, 79-83
92. Іщейкін КЄ, Петрушенко ВВ, Гребенюк ДІ, Зацерковна ОМ, Малик ЛМ, Ляховченко НА. Динаміка змін показників імунної системи та антиоксидантного захисту при лікуванні гострого панкреатиту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019;23(1): 110-3.
93. Іфтодій АГ, Гребенюк ВІ, Польовий ВП. Хірургічні захворювання підшлункової залози. Чернівці: БДМУ, 2007;60 с.
94. Кас'ян ВВ. Особливості перебігу гострого тяжкого панкреатиту, ускладненого асцит-перитонітом. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2019;19(2): 23-5.
95. Каніковський ОЄ, Павлик ІВ, Хусейн Фатімі Саїд. Аналіз результатів лікування кист підшлункової залози. *Шпитальна хірургія*. 2013;3:78–80.

- 96.Каніковський ОЄ. Малоінвазивні методи корекції панкреатичної гіпертензії. Клінічна хірургія. 2013;4:25.
- 97.Каніковський ОЄ, Мосьондз ВВ. Вибір методу дренування при гострому інфікованому некротичному панкреатиті. Клінічна хірургія. 2008;11:44–5.
- 98.Касимов РР, Мухін АС, Єфімов ДА. Лікувально-діагностичний алгоритм при гострому апендициті військовослужбовців. Новини хірургії. 2014;1:89–95.
- 99.Кебкало А.Б. Ретроспективний аналіз захворюваності, ускладнень, лікування хворих на некротичний панкреатит. Харківська хірургічна школа. 2013;58(1):139–43.
100. Кербаж Н, Панасенко С. Порівняльна характеристика сучасних систем оцінки тяжкості та прогнозування перебігу гострого панкреатиту. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;21(4): 48-53.
101. Кирик ТП, Кордоба БМ, Ващук ВВ. Ентеральна недостатність при гострому панкреатиті: окреслення питання діагностики. Медицина транспорту України. 2008;2:57–9.
102. Кобиляцкий ЮЮ. Пролонгований контролок в хірургічній практиці – оптимальний баланс анальгетичної ефективності. Здоров'я України.2016;1:1–3.
103. Ковчун ВЮ, Сікора ВЗ, Линдін МС, Сікора ВВ. Гістоморфометрична оцінка змін паренхіми підшлункової залози за умов впливу гіперосмолярної дегідратації. Буковинський медичний вісник. 2020;24(2):52-6.
104. Коваленко ЗА. Концепція ранньої реабілітації («Fast-track») в абдомінальній хірургії. Питання курортології, фізіотерапії і лікувальної фізкультури. 2013;4:53–6.
105. Колосович ІВ, Ганоль ІВ, Лебедева КО. *Helicobacter pylori* як етіологічний чинник гострого панкреатиту та маркер розвитку його гнійно-септичних ускладнень. Клінічна хірургія. 2020;87(7-8):15-9.
106. Колосович ІВ, Ганоль ІВ. Метаболічні порушення, спричинені гострим панкреатитом, та їх корекція за допомогою ентерального харчування пацієнтів. Фізіологічний журнал. 2023;69(4):92-102.

107. Колосович ІВ, Безродний БГ, Ганоль ІВ, Черепенко ІВ. Етапний підхід у хірургічному лікуванні гострого панкреатиту. Медичні перспективи. 2020;25(2):124-9.
108. Кондратенко ПГ, Джансиз ІН, Кондратенко АП. Тактика лікування хворих з гострим небіліарним асептичним некротичним панкреатитом в залежності від тривалості захворювання. Український журнал хірургії. 2014;2:36–41.
109. Кондратенко ПГ. Вибір способу та об'єму хірургічного втручання при гострому небіліарному панкреатиті. Шпитальна хірургія. 2008;4:9–12.
110. Кондратенко ПГ, Васильєв АА. Лікувальна тактика у хворих на гострий панкреатит. Львівський медичний часопис. 2006;2:41–4.
111. Конькова МВ, Смирнов МЛ, Юдін ОО, Кондратенко АП, Бистрова ОД. УЗД у діагностиці та лікуванні гострого панкреатиту. Український журнал хірургії. 2014;2: 49-52.
112. Кондратенко ПГ, Джансиз ІМ. Причини розвитку гнійних ускладнень у хворих з гострим небіліарним асептичним панкреонекрозом. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». 2006;2:105–9.
113. Кондратенко ПГ, Конькова МВ, Кондратенко АП. Фактори ризику розвитку ускладнень та летального випадку у хворих із гострим небіліарним некротичним панкреатитом. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2018;1:70-4.
114. Кондратенко ПГ, Васильєв АА, Конькова МВ. Октрестатин в комплексному лікуванні хворих гострим панкреатитом. Український журнал хірургії. 2008;10:105–8.
115. Кондратенко ПГ, Ширшов ІВ. Вибір способу і об'єму оперативної допомоги в залежності від розповсюдження гострого небіліарного інфікованого некротичного панкреатиту. Український журнал хірургії. 2013;22 (3):84–90.
116. Кондратенко ПГ, Конькова МВ, Васильєв АА. Хірургічна тактика при гострому некротичному панкреатиті. Український журнал хірургії. 2013;22(3):150–5.

117. Кондратюк ОП, Мошковський ГЮ, Хімко ЮЮ. Ехоконтрольовані та лапароскопічні втручання в лікування гострого панкреатиту та його ускладнень. XXIII з'їзд хірургів України: зб. наук. робіт. К., 2015. 673–4 с.
118. Конькова МВ, Смирнов НЛ, Юзин АА. Ультразвукова діагностика гострого панкреатиту. Новини медицини і фармації. 2013;3:17–9.
119. Колосович ІВ, Безродний БГ, Ганоль ІВ, Черепенко ІВ. Етапний підхід у хірургічному лікуванні гострого панкреатиту. Медичні перспективи. 2020;25(2):124-9.
120. Конькова МВ, Смирнов НЛ, Юзин АА.. Пункционно-дренирующие операции при осложненных формах панкреонекроза. Харківська хірургічна школа. 2007;3:121–4.
121. Козаченко АВ. Гострий панкреатит. Медицина невідкладних станів. 2011;5:149–55.
122. Копчак ВМ. Сучасна тактика хірургічного лікування тяжких форм гострого панкреатиту. Клінічна хірургія. 2011;5:7–19.
123. Копчак ВМ, Хомяк ІВ, Копчак КВ. Гострий некротичний панкреатит: сучасні підходи до хірургічного лікування. Харківська хірургічна школа. 2008;2:109–11.
124. Копчак ВМ, Хомяк ІВ, Шевченко ВМ, Кіт ОВ, Хомяк АІ. Алгоритм хірургічного лікування гострого панкреатиту. Клінічна хірургія. 2014;9:21-4.
125. Коробко ЛР, Бенедикт ВВ, Ткач ВО. Компаратмент-синдром як предиктор тяжкості перебігу гострого панкреатиту. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;1: 71-5.
126. Королев БА, Пиковский ДА. Ускладнений холецистит. М: Медицина. 1971;238 с.
127. Криворучко ІА, Бойко БВ, Андреещев СА. Строки виконання хірургічного втручання у хворих на гострий некротичний панкреатит, ускладнений вторинною панкреатичною інфекцією. Клінічна хірургія. 2011;7:33–41.
128. Криворучко ІА, Сивожелезов АВ, Тесленко СН. Чи дозволяє перегляд класифікації Атланти (1992) змінити рішення у відношенні діагностичної і

лікувальної тактики при гострому панкреатиті? Український журнал хірургії. 2001;11(2):25–31.

129. Криворучко ІА, Тесленко СН. Порівняльні аспекти хірургічного лікування хворих гострим панкреатитом, ускладненим вторинною панкреатичною інфекцією. Харківська хірургічна школа. 2009;2.1:127–9.

130. Криворучко ІА, Усенко ОЮ, Андреєщев СА. Хірургічне лікування хворих з приводу абдомінального сепсису. Клінічна хірургія. 2014;8:34–8.

131. Криворучко ІА. Диференційований підхід до вибору місця лікування псевдокист підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2013;7:16–9.

132. Криворучко ІА, Балака СН, Повеличенко МС. Використання черезшкірних пункційно-дренуючих втручань при лікуванні післяопераційних ускладнень в невідкладній абдомінальній хірургії. Клінічна хірургія. 2013;4:32–3.

133. Костирной ОВ, Косенко АВ, Імад МА. Зміни лікувальної програми при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. 2015;11:34-6.

134. Криворучко ІА, Копчак ВМ, Усенко ОЮ, Гончарова НМ, Балака СМ, Тесленко СМ, та ін. Класифікація гострого панкреатиту: перегляд інтернаціональним консенсусом у 2012 р. класифікації, прийнятої в Атланті . Клінічна хірургія. 2014;9: 19–24.

135. Криштафор ДА, ІА Йовенко, Криштафор АА. Антибіотикотерапія при вогнепальній бойовій травмі: ретроспективне обсерваційне дослідження. Гострі і невідкладні стани в практиці лікаря. 2015;2:47–50.

136. Крикун МС. Оптимізація хірургічної тактики при лікуванні гострого панкреатиту у світлі класифікації Атланта 2012. Хірургія України. 2017;4:37-40.

137. Куновский ВВ, Лаба ОВ, Куновская ЛМ, Тутка ММ. L карнитин в комплексе медикаментозной терапии. Патогенетические аспекты метаболической терапии. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції; Том 1. 12-13 березня 2020 р.; м. Харків. Харків тези доповідей; 2020. с. 269-75.

138. Кузенко РТ. Особливості консервативного лікування гострого панкреатиту у хворих старшої вікової групи. Галицький лікарський вісник. 2016;23(2):23-5.

139. Купко Н. Гострий панкреатит: діагностика та лікування. Рекомендації Американської колегії гастроентерологів (липень 2013). Гастроентерологія. – 2015;6:24–7.
140. Лисюк ЮС, Андрющенко ВП, Шкірко СМ. Комп'ютерно-томографічні індекси оцінювання тяжкості гострого панкреатиту. Клінічна хірургія. 2020;87(11-12):84-7.
141. Литвиненко ОМ, Гомоляко ІВ, Калюжка АС. Альтернативний метод прогнозування гострого панкреатиту. Клінічна хірургія. 2013;4:28-31.
142. Лихман ВМ, Меркулов АО, Шевченко ОМ, Ткач СВ, Мирошніченко ДО, Білодід ЄО, та ін. Діагностичні критерії гострого деструктивного панкреатиту . Шпитальна хірургія. 2021;3:23-9.
143. Логаніхіна КЮ, Гордієнко КП, Козаренко ТМ. Роль мультидетекторної комп'ютерної томографії у діагностиці гострого панкреатиту. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014;3: 65-7.
144. Леонов ВВ, Маюра НА, Чумаков ВМ. Можливості прогнозування перебігу гострого панкреатиту за динамікою неспецифічних маркерів запалення та змін макроелементного складу сироватки крові. Харківська хірургічна школа. 2014;3: 42-5.
145. Лонський ЛЙ. Морфологічні зміни в підшлунковій залозі при набряклій і деструктивній формах гострого панкреатиту. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015;19(1): 248-52.
146. Лупальцов ВІ. Лікувальна тактика при гострому післяопераційному панкреатиті. Клінічна хірургія. 2013;4:37.
147. Лупальцов ВІ. Гострий панкреатит: проблеми і перспективи. Клінічна хірургія. 2006;9:56–8.
148. Лифшиц ЮФ, Валецький ВЛ, Зайченко ПА. Лапаростома, вакуум-терапія, інтраопераційний пульсуючий лаваж у лікуванні генералізованого перитоніту. Клінічна хірургія. 2013;4:36.

149. Максим'юк ВВ, Гринчук ФВ, Тарабанчук ВВ. Аналіз динаміки змін показників цитокінового статусу при гострому некротичному панкреатиті. *Art of Medicine*. 2017;2:20-6.
150. Максим'юк ВВ. Гострий панкреатит: механізми розвитку та нові підходи до діагностики, прогнозування перебігу і лікування. *Буковинський медичний вісник*. 2016;20(2):81-4.
151. Максим'юк ВВ, Полянський ІО. Класифікація гострого панкреатиту та його ускладнень. *Галицький лікарський вісник*. 2012;19(3(2)):82–3.
152. Максим'юк ВВ. Сучасні принципи ведення хворих на гострий панкреатит. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2019;18(3):85-8.
153. Маркулін Г-Ю, Юркін Д, Щигель І, Левченко Л, Горлач А. Таксономічна структура збудників панкреатичної інфекції у пацієнтів на гострий некротичний панкреатит. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2019;3:29-39.
154. Матвеев РМ. Ефективність та вплив на рівень загального білку плазми крові різних методик плазмаферезу у комплексному лікуванні гострого небіліарного панкреатиту середньої тяжкості у ранній фазі захворювання. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2015;4:56-62.
155. Марусій АІ. Аналіз етіології та антибіотикорезистентності основних збудників інфікованих форм некротичного панкреатиту в хірургічному стаціонарі. *Харківська хірургічна школа*. 2019;2:83-7.
156. Матвійчук БО, Кушнірук ОІ, Бубняк МР. Мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування псевдикісти підшлункової залози, ускладненої кровотечею. *Шпитальна хірургія*. 2013;3:141–4.
157. Матвеев РМ. Ефективність та вплив на рівень загального білку плазми крові різних методик плазмаферезу у комплексному лікуванні гострого небіліарного панкреатиту середньої тяжкості у ранній фазі захворювання. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2015;4:56-62.
158. Миллер СВ, Винник ЮС, Теплякова ОВ. Лікування хворих гострим деструктивним панкреатитом. *Хірургія. Журнал ім. Н.І. Пирогова*. 2012; 5:24–30.

159. Миллер СВ. Динамика етіологічної структури антибіотикочутливості мікрофлори інфекційного панкреонекрозу. *Анали хірургії*. 2010;5:54–61.
160. Мілерян ВС. Методичні основи підготовки та проведення навчальних занять в медичних вузах. К: Хрещатик. 2004;80 с.
161. Мішалов ВГ, Матвєєв РМ. Аналіз результатів лікування пацієнтів з гострим панкреатитом. *XX з'їзд хірургів України: зб. наук. робіт*. К. 2015;689–70 с.
162. Мішалов ВГ, Маркулан ЛЮ, Матвєєв РМ. Результати лікування гострого некротичного панкреатиту в ранній фазі із застосуванням стандартної методики апаратного мембранного плазмаферезу. *Хірургія України*. 2015;4:33–7.
163. Мішалов ВГ, Маркулан ЛЮ, Матвєєв РМ. Ефективність та безпечність конвенційної методики плазмаферезу у комплексі лікування небіліарного гострого панкреатиту у ранній фазі захворювання. *Клінічна хірургія*. 2016;2:31-33.
164. Міщенко ВВ, Грубник ВВ, Пустовойт ПІ, Горячий ВВ, Величко ВВ, Вододюк РЮ. Діагностика та лікування деструктивних форм гострого панкреатиту. *Сучасні медичні технології*. 2019;2:65-70.
165. Мішук ВВ, Іваночко НЯ. Діагностична та прогностична значущість активності фосфоліпази А2, амілази, рівнів гістаміну та ендотеліально-моноцитарного активуючого пептиду ІІ в сироватці крові при різних формах гострого панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2018;85(10): 29-32.
166. Моргун АС, Суходоля АІ, Лобода ІВ. Вплив відкритого і лапароскопічного дренивання черевної порожнини на рівень внутрішньочеревного тиску за умови гострого панкреатиту. *Вісник морфології*. 2017;23(2): 278-82.
167. Муризіна ОЮ, Устіянович ОС. Визначення ризику ускладненого перебігу гострого панкреатиту за результатами клінічної відповіді пацієнта на стартову інфузію. *Медицина невідкладних станів*. 2019;7:33-40.
168. Мошковський ГЮ, Кости́лев МВ, Терезова ТБ. Черезшкірні втручання під контролем ультразвуку в лікуванні гострих несправжніх кист як ускладнень гострого некротичного панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2013;4:41–2.
169. Мошковський ГЮ, Кости́лев МВ, Камінін ІВ. Порівняльна характеристика результатів лікування позаорганних обмежених рідинних скупчень шляхом

застосування через-шкірних ехоконтрольованих та традиційних оперативних втручань. Клінічна хірургія. 2013;4:41.

170. Мужичук АВ, Афанасьєв НІ. Лікувально-діагностичний алгоритм при вогнищевих тиреопатіях. Міжнародний медичний журнал. 2008;14(3):76–8.

171. Мунтян СО, Кришень ВП, Лященко ПВ. Сорбційна терапія в комплексному лікуванні абдомінального сепсису. Клінічна хірургія. 2013;1:74–5.

172. Насташенко ІЛ. Транспапілярні втручання з приводу гострого панкреатиту. Клінічна хірургія. 2015;8: 32–4.

173. Несен А.О. Проведення рутинної оцінки кардіоваскулярного ризику та розрахунку індексу Clarson при цукровому діабеті і коморбідності. Буковинський медичний вісник. 2013;17(3):169–72.

174. Ничитайло МЮ, Влахов АК. Клинические и экономические аспекты консервативной терапии больных деструктивным панкреатитом. Український хіміотерапевтичний журнал. 2012;3:175–6.

175. Ничитайло МЮ, Кондратюк ОП, Снопко ЮВ. Панкреонекроз. Профілактика та лікування інфекційних ускладнень. Український журнал хірургії. 2009;4:104–8.

176. Ничитайло МЮ, Кравченко ДА, Шпонька ІС. Інгібування панкреатичних зірчастих клітин в профілактиці прогресування хронічного панкреатиту. Клінічна хірургія. 2013;4:43–4.

177. Ничитайло МЮ, Андрющенко ДВ, Магльований ВА, Андрющенко ВП. Клінічна оцінка характеристик сучасної панкреатичної інфекції в обґрунтуванні лікувальної тактики при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. 2018;5:21-4.

178. Ничитайло МЮ, Огородник ПВ, Кондратюк ОП. Сучасні підходи до ендоскопічного дренування псевдо- кіст підшлункової залози. Клінічна хірургія. 2013;7:13–5.

179. Нові підходи до оптимізації діагностики гострого панкреатиту / В.В. Максимяк, І. Ю. Полянський, Ф.Р. Гринчук [та ін.] // Український журнал хірургії. 2011; 3: 225–227.

180. Полянський Ю, Максимюк ВВ, Харабара ОГ. Нові підходи до лікування гострого деструктивного панкреатиту. Буковинський медичний вісник. 2007; 11(1):70–2.
181. Осадець ВС. Зміни показників клітинного імунітету організму у хворих на гострий біліарний панкреатит. Український журнал хірургії. 2013;1:98-100.
182. Осадчук ДВ, Черноmidз АВ. Досвід лікування гострого деструктивного панкреатиту. Буковинський медичний вісник. 2016;20(2): 235-40.
183. Оганезян АГ. Ефективність мініінвазивних втручань під ультразвуковим контролем при обмежених рідинних скупченнях у хворих на тяжкий гострий панкреатит. Український журнал хірургії. 2011;2:254–6.
184. Оптимізація лікування пацієнтів з гострим панкреатитом в умовах багатoproфільного хірургічного стаціонару. Березницький ЯС, Дука РВ, Верхолаз ІЛ. Медичні перспективи. 2012; XXII(1):58–60.
185. Осадчук ДВ, Черноmidз АВ. Досвід лікування гострого деструктивного панкреатиту. Буковинський медичний вісник. 2016;20(2): 235-40.
186. Павловський МП, Коломійцев МП, Шаваров ЮІ. Гострий панкреатит вагітних та породіль. Український журнал хірургії. 2011;5:9–17.
187. Паньків ВІ. Порушення вуглеводного обміну в клінічній практиці. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(1): 39-44.
188. Петрушенко ВВ, Столярчук ОВ, Паньків КМ, Білик ОМ. Можливості антиоксидантної терапії щодо обмеження органних порушень у ранній фазі гострого некротичного панкреатиту. Клінічна хірургія. 2017;10:14-6.
189. Петрушенко ВВ, Столярчук ОВ. Оксидативний стрес у хворих на гострий панкреатит : асоціації із синдромом системної запальної відповіді та органною дисфункцією . Медицина невідкладних станів. 2016;5:105-9.
190. Петрушенко ВВ, Гребенюк ДІ, Дорожинський ЮА, Ляховченко НА, Паньків КМ, Кедик ОО, Левадний ОВ. Особливості та тактика хірургічного лікування гострого панкреатиту біліарного генезу. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2018;2:41-5.

191. Пиптюк ОВ, Телемуха СБ, Павляк АЯ, Рабій СА, Соколовський ІМ. Комп'ютерно-томографічна перфузія підшлункової залози в диференціальній діагностиці та комплексному лікуванні гострого набрякового та некротичного панкреатиту. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016;20(2):206-8.
192. Підгірний БЯ. Антикоагулянтно-протизапальна терапія у хворих на гострий панкреатит. Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. 2017;2:48-56.
193. Підгірний БЯ. Гемостазіологічні порушення та протизапальна терапія у хворих на гострий панкреатит. Медицина невідкладних станів. 2017;2:51-7.
194. Поточилова ВВ. Мікробний пейзаж післяопераційної рани та раціональна антибіотикопрофілактика. Гострі і невідкладні стани в практиці лікаря. 2015;1:55–8.
195. Рабій СА, Соколовський ІМ, Рижик ВМ, Дудій ПФ. МДКТ-перфузія підшлункової залози у диференціальній діагностиці гострого набрякового та некротичного панкреатиту. Радіологічний вісник. 2016;1-2: 96-7.
196. Рейті АО, Головін ОВ, Яцик ІМ. Лапароскопічна холецистектомія у лікуванні хворих із легким перебігом гострого біліарного панкреатиту. Львівський клінічний вісник. 2016; 2-3: 51-4.
197. Ремень ІІ, Поліщук ЛМ, Кривопишин ВМ. Роль застосування гравітаційного плазмаферезу в комплексній інтенсивній терапії хворих на набрякову форму гострого панкреатиту. Медицина невідкладних станів. 2019;2: 237-238.
198. Робак ВІ, Євтушенко ДВ, Петюнін ОГ, Драна ЛЮ. Оптимізація лікувальної тактики при гострому панкреатиті. Хірургія України. 2019;2:20-5.
199. Ротар ОВ, Хомяк ІВ, Петрюк БВ, Хомяк АІ, Райляну СІ, Барбу С. Клінічна оцінка ефективності прокальцитоніну в діагностиці гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. Вісник Клубу панкреатологів. 2023;1: 57-60.
200. Ротар ОВ, Хомяк ІВ, Ротар ВІ, Акентьев СО, Білик ІІ. Патогенетичні механізми розвитку кишкової дисфункції при гострому некротичному панкреатиті. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(2):28-31.

201. Ротар ОВ, Хомяк ІВ, Ротар ВІ, Хомяк АІ, Райляну СІ. С-реактивний протеїн і прокальцитонін - лабораторні маркери ступеня тяжкості та ускладнень гострого некротичного панкреатиту. Клінічна хірургія. 2020;87(3-4):14-7.
202. Ротар ОВ. Діагностичне та прогностичне значення ентеральної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит. Клінічна хірургія. 2017; 2: 75-76
203. Ротар ДВ, Ротар ОВ, Ротар ВІ. Лімфогенна транслокація мікрофлори кишечника при експериментальному гострому деструктивному панкреатиті. Український журнал хірургії. 2015;1–2:35–8.
204. Русин ВІ, Філіп СС, Чобей СМ. Можливості міні-інвазивних технологій при лікуванні гострого панкреатиту. Шпитальна хірургія. 2012;3:9-11.
205. Русин ВІ, Філіп СС, Румянцев КЄ, Русин АВ. Малоінвазивні технології при лікуванні хворих з ускладненнями гострого панкреатиту. Харківська хірургічна школа. 2018;1:67-71.
206. Русин ВІ, Філіп СС, Болдижар ПА. Панкреатогенний випіт в черевній порожнині як індикатор важкості гострого панкреатиту. Український журнал хірургії. 2013;22(3):136–9.
207. Русин ВІ, Філіп СС, Чобей СМ. Оцінка важкості гострого панкреатиту. Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. “Медицина”. 2012; 1:118–21.
208. Русин ВІ, Філіп СС. Гідроторакс – предиктор важкості протікання гострого панкреатиту. Український журнал хірургії. 2012;3:5–8.
209. Рязанов ДЮ. Застосування октрестатину в лікуванні хворих на гострий панкреатит. Клінічна хірургія. 2005;9:15–7.
210. Саволюк СІ, Томашевський ЯВ. Особливості лікувальної тактики та періопераційного супроводу при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих на цукровий діабет. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(2): 158-66.
211. Салманов АГ, Марневський ВФ. Антибіотикорезистентність нозокомінальних штамів *Staphylococcus aureus* в Україні: результати багатоцентрового дослідження. Новини хірургії. 2013;21(4):78–83.

212. Саєнко ВФ, Десятерик ВІ, Перцева ТА. Сепсис і поліорганна недостатність. Кривой Ріг: Мінерал. 2005;466 с.
213. Сипливий ВО, Робак ВІ, Євтушенко ДВ, Грінченко СВ. Діагностика гострого некротичного панкреатиту. Клінічна хірургія. 2014;9: 33-5.
214. Сипливий ВО, Робак ВІ, Євтушенко ДВ, Бизов ДВ, Грінченко СВ. Хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту: критерії, що визначають результат лікування. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2014;18(1): 136-9.
215. Сипливий ВО, Робак ВІ, Петюнін ОГ, Євтушенко ДВ, Драна ЛО. Хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту. Art of Medicine. 2018;4:155-7.
216. Сірчак ЄС, Барані ВС, Коваль ВЮ, Фабрі ЗЙ. Клінічні особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Медицина. 2019;2: 63-7.
217. Смачило П, Беденюк АД, Смачило П, Доброродній ВБ, Футуйма ЮМ. Дренування рідинних скупчень заочеревинного простору при лікуванні гострого некротичного панкреатиту. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2019;4: 126-8.
218. Сорокіна ОЮ, Бєлих ЛС. Динаміка показників гомеостазу хворих з гострим панкреатитом в залежності від використання методу парентерального харчування. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2019;4:67-74.
219. Сорокіна ОЮ, Бєлих ЛС. Шляхи підвищення ефективності інфузійної терапії у хворих із гострим панкреатитом . Медицина невідкладних станів. 2020;16(3):25-31.
220. Степанов ЮМ, Мосійчук ЛМ, Шевцова ОМ, Кленіна ІА, Карачинова ВА, Татарчук ОМ, та ін. Взаємовплив маси тіла і розвитку порушень ліпідного та вуглеводного обміну в пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями. Гастроентерологія. 2023;57(1): 11-6.
221. Столярчук ОВ, Сергійчук ОВ, Титаренко НВ, Сергійчук ОЛ. Діагностичні маркери як предиктори необхідності виконання оперативних втручань у хворих

- для корекції оксидантного стресу при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. 2016;12:23-5.
222. Стражеско МД. Дослідження підшлункової залози. Вісник Клубу панкреатологів. 2023;2: 49-52.
223. Сусак ЯМ, Ткаченко ОА, Сківка ЛМ, Хоменко ПІ, Дирда ОО, Пахолюк С І. Лікування хворих на гострий некротичний панкреатит/парапанкреатит . Хірургія України. 2015;2:42-6.
224. Сусак ЯМ, Зуб ОІ, Лобанова ОМ, Сенчило НВ, Федорчук ОГ, Сківка ЛМ. Вплив улінастатину на метаболізм циркулюючих лейкоцитів та сироватковий рівень негістонових білків 1 високомобільної групи у хворих з гострим панкреатитом. Клінічна хірургія. 2018;10:21-5.
225. Сусак ЯМ, Цимбалюк РС, Максименко МВ, Тюлюкін І, Ходзинський О. Лапароскопічна холедохолітотомія в лікуванні хворих на гострий панкреатит із жовчною гіпертензією. Шпитальна хірургія. 2018;4:101-6.
226. Суходоля АІ, Моргун АС. Застосування консервативних методів корекції внутрішньочеревної гіпертензії при гострому панкреатиті. Харківська хірургічна школа. 2019;2:65-7.
227. Суходоля АІ, Моргун АС, Суходоля СА, Лобода ІВ, Моргун ЮВ. Вплив корекції внутрішньочеревної гіпертензії на показання до оперативного втручання при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. 2017;10:20-2.
228. Тарабанчук ВВ. Нові підходи до діагностики гострого панкреатиту. Буковинський медичний вісник. 2013;17(2):206-8.
229. Тамм ТІ, Даценко БМ, Непомнящий ВВ. Морфологічне обґрунтування лікування постнекротичних кист підшлункової залози. Український журнал хірургії. 2013;22(3):156–9.
230. Тарабанчук ВВ. Нові підходи до діагностики гострого панкреатиту. Буковинський медичний вісник. 2013;17(2):206-8.
231. Телемуха СБ. Сучасний підхід до інфузійної антибіотикотерапії у лікуванні хворих з панкреонекрозом та перитонітом. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2014;13(1):56–7.

232. Ткачук ОВ, Кебало АБ. Особливості ранньої ресусцитації та впливу улінастатину на важкий перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням . Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020;24(3): 449-54.
233. Трофимов ПС, Шестопапов ДВ, Каракурсаков НЕ. Релапаротомія й програмована санація черевної порожнини в лікуванні ранніх післяопераційних ускладнень. Клінічна хірургія. 2014;8:18–20.
234. Троицкая НІ. Зміни мікроциркуляції при різних формах гострого панкреатиту. Лікар-аспірант. 20135:83–7.
235. Тутка ММ, Куновський ВВ. Особливості клінічного перебігу та патогенетичні аспекти цукрового діабету у хворих на хронічний панкреатит: механізми та передумови розвитку. Матеріали ІІ міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині, сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»; 28-29 березня 2018 р.; м. Харків. Харків тези доповідей; 2018. с. 225-31.
236. Томашевський ЯВ. Профілактика ускладненого перебігу гострого панкреатиту біліарної етіології у хворих на цукровий діабет. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015;19(1): 130-4.
237. Уваров ВЮ. Профілактика та лікування ускладненого панкреатиту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец.14.01.03 «Хірургія». К, 2015. 21 с.
238. Федорова ЕВ, Лавренчук ГЙ, Мірошников ЯО, Довгалоук АІ, Кліщ ІМ. Регенеративна модуляція вуглеводного обміну та інкреторної активності β -клітин підшлункової залози. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020;2:65-68.
239. Фелештинський ЯП, Бондаренко ОМ. Ефективність використання малоінвазивних методів лікування парапанкретичних ускладнень при гострому панкреатиті .Хірургія України. 2016;1:69-73.
240. Ферфецька КВ, Федів ОІ. Показники вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням. Український журнал медицини, біології та спорту. 2016;2: 211-4.

241. Філіп СС, Шітев АІ, Куртинець ВЮ. Поширеність та прогноз абдомінального компартмент-синдрому у хворих із гострим панкреатитом. *Art of Medicine*. 2021;1:75-9.
242. Фомін ПД, Березницький ЯС, Андрющенко ВП. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту: методичні рекомендації. Київ, 2012. 80 с.
243. Фомін ПД. Анаэробная хирургическая инфекция. Український хіміотерапевтичний журнал. 2012;3:1–8.
244. Фомін ПД, Матвійчук ОБ. Релапаротомія при перитоніті. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2014;13(1):50–2.
245. Хворостов ЄД, Захарченко ЮБ, Цівенко ОІ, Бичков СО, Гриньов РМ. Оптимізація використання ендохірургічних методів в лікуванні гострого біліарного панкреатиту. Харківська хірургічна школа. 2019;2: 76-8.
246. Хворостов ЄД, Захарченко ЮБ, Цівенко ОІ, Бичков СО, Гриньов РМ. Оптимізація використання ендохірургічних методів в лікуванні гострого біліарного панкреатиту. Харківська хірургічна школа. 2019;2:76-8.
247. Чорномидз АВ. Значення ендотеліну-1 у діагностиці та прогнозуванні перебігу гострого панкреатиту. Медичні перспективи. 2018;23(2): 129-30.
248. Чуклін СМ, Біляк АР, Шершень ГВ, Попик ПМ, Чуклін СС. Особливості харчової підтримки у хворих на легкий гострий панкреатит . Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2018;2:85-9.
249. Чуклін СМ, Чуклін СС, Попик ПМ, Шершень ГВ. Діагностика й лікування гострого панкреатиту : огляд сучасних. Ч.2. Медицина невідкладних станів. 2020;16(4):133-40.
250. Чуклін СМ, Чуклін СС, Попик ПМ, Шершень ГВ. Діагностика й лікування гострого панкреатиту:огляд сучасних рекомендацій. Ч2. Медицина невідкладних станів. 2020;5:129-39.
251. Шевченко РС, Шевченко СІ, Селезньов МА, Циганенко ОС, Гніденко ЮП. Прогностична цінність оцінки стану метаболічних процесів та перекисного

окислення ліпідів в організмі хворих на гострий панкреатит. Харківська хірургічна школа. 2012;2:29-34.

252. Шейко ВД, Кизименко ОО, Кравченко СП. Оцінка ефективності загальноклінічних обстежень у ранній діагностиці гострого панкреатиту. Український журнал хірургії. 2013;2:106-10.

253. Шлапак ІП, Міщенко ДЛ, Дадюк АІ. Гострий панкреатит: ключові моменти діагностики і лікування. Здоров'я України. 2011;3:17–9.

254. Шапринський ВО, Комаровський МС. Етапний підхід до вибору антибактеріальної терапії в лікуванні перитоніту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2014;13(1):68–70.

255. Шапринський ВО, Петрусенко ВВ. Ефективність антибіотиків в лікуванні панкреонекрозу. Шпитальна хірургія. 2009;1:14–6.

256. Шевчук ІМ, Кузенко РТ. Особливості лікування гострого панкреатиту у осіб похилого та старечого віку. Клінічна хірургія. 2013;11:27–30.

257. Шейко ВД, Оганезян АГ. Прогнозування інфікування обмежених скупчень рідини за тяжкого гострого панкреатиту. Клінічна хірургія. 2015;7: 30–1.

258. Шейко ВД, Кизименко ОО, Кравченко СП. Оцінка ефективності загальноклінічних обстежень у ранній діагностиці гострого панкреатиту. Український журнал хірургії. 2013;21(2):106–11.

259. Шейко ВД, Оганезян АВ. Оптимізація хірургічної тактики при обмежених скупченнях рідини за тяжкого гострого панкреатиту. Клінічна хірургія. 2013;12:22–4.

260. Шейко ВД, Оганезян АВ, Шкурупій ОА. Прогнозування ефективності пункційно-дренувальних санаційних втручань під контролем ультразвукового дослідження з приводу тяжкого гострого панкреатиту. Клінічна хірургія. 2013;11:24–6.

261. Шідловський ВО, Чономидз АВ, Буката ВВ. Рання діагностика тяжкості клінічного перебігу гострого панкреатиту. Шпитальна хірургія. 2014;65(1):95–7.

262. Даниленко ІА, Кононенко МТ, Леонов ВВ. Шляхи корекції ентеральної недостатності у пацієнтів із гострим порушенням мезентеріального кровообігу. Одеський медичний журнал. 2012;2:33–5.
263. Шейко ВД. Вплив факторів вродженого імунітету на виникнення інфікованих обмежених рідинних скупчень при тяжкому гострому панкреатиті. Харківська хірургічна школа. 2013;6:45-7.
264. Шідловський ВО, Черноמידз АВ. Тонус судин мікроциркуляторного русла у хворих на гострий панкреатит. Клінічна та експериментальна патологія. 2012;11(4):147-50.
265. Шуляренко ВА, Фелештинський ЯП, Бондаренко МД. Проблема ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень гострого панкреатиту. Клінічна хірургія. 2013;4:65.
266. Сипливый ВА, Гринченко СВ, Робак ВІ. Ентеральна недостатність і її оцінка у хворих з гострим некротичним панкреатитом. Харківська хірургічна школа. 2015;2:40–1.
267. Бойко ВВ, Тищенко АМ, Іванова ЮВ. Етапне хірургічне лікування хворих некротичним панкреатитом у фазі гнійних ускладнень. Український журнал хірургії. 2011;2:98–102.
268. Бондарев ВІ, Пипенин АВ, Бондарев РВ. Ефективність мініінвазивних втручань в лікуванні інфікованого панкреатиту. Клінічна хірургія. 2008;4–5:42.
269. Ярешко ВГ, Міхєєв ЮА. Резекційні і дренуючі операції в лікуванні хронічного панкреатиту і його ускладнень. Український журнал хірургії. 2013;22(3):160–5.
270. Ярешко ВГ, Марусій АІ. Хірургічна тактика при лікуванні некротичного панкреатиту. Клінічна хірургія. 2017;10:17-9.
271. Ярешко ВГ, Рязанов ДЮ, Живица СГ. Лікування панкреатичної флегмони. Клінічна хірургія. 2005;4–5:621.
272. Ярешко ВГ, Рязанов ДЮ, Антоневич ВА. Безпосередні результати лікування панкреонекрозу. Медичні перспективи. 2012;XXII(1):94–7.

273. Acute pancreatitis: Diagnosis, Prognosis, and treatment. K Jennifer, B Herrick, T Gipson. *Am. Family Physic.* 2007;75(10):34–9.
274. Abdulreda MH, Rodriguez-Diaz R, Cabrera O, Caicedo A, Berggren PO. The Different Faces of the Pancreatic Islet. *Adv Exp Med Biol.* 2016;938:11-24.
275. Acharya R, Dahal P, Parajuli S. Harmless Acute Pancreatitis Negative among Cases of Acute Pancreatitis in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59(244):1297-301.
276. Adams MT, Blum B. Determinants and dynamics of pancreatic islet architecture. *Islets.* 2022;14(1):82-100.
277. Ahsan MS, Datta IK, Bhuiyan TM, Azam MG, Karim MR, Ahamed F, et al. Role of Serum Triglyceride to Detect Severity and Outcome in Acute Pancreatitis. *Mymensingh Med J.* 2023;32(4):983-91.
278. Algül H, Schmid RM. Acute pancreatitis: etiology, diagnosis and therapy. *Med Monatsschr Pharm.* 2009;32(7):242-7.
279. Alexander JH, Guerriery M. Role of total pancreatectomy in the treatment of necrotizing pancreatitis. *World J. Surg.* 1981;1 (3):369–77.
280. Amano H, Takada T, Isaji S, Takeyama Y, Hirata K, Yoshida M, et al. Therapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(1):53-9.
281. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):58.
282. Anderson KL, Shah I, Tintara S, Ahmed A, Freedman SD, Kothari DJ, et al. Evaluating the Clinical Characteristics and Outcomes of Idiopathic Acute Pancreatitis: Comparison With Nonidiopathic Acute Pancreatitis Over a 10-Year Period. *Pancreas.* 2022;51(9):1167-70.
283. Andrianello S, Bannone E, Marchegiani G, Malleo G, Paiella S, Esposito A, et al. Characterization of postoperative acute pancreatitis (POAP) after distal pancreatectomy. *Surgery.* 2021;169(4):724-31.
284. Avanesov M, Löser A, Smagarynska A, Keller S, Guerreiro H, Tahir E, et al. Clinico-radiological comparison and short-term prognosis of single acute pancreatitis

and recurrent acute pancreatitis including pancreatic volumetry. *PLoS One*. 2018;13(10):0206062.

285. Bannone E, Marchegiani G, Zamboni GA, Maris BM, Costa L, Procida G, et al. Acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy: A prospective study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging, serum biomarkers, and clinical features. *Surgery*. 2023;173(6):1428-37.

286. Bálint ER, Fűr G, Kiss L, Németh DI, Soós A, Hegyi P, et al. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):17936.

287. Balthazar E.I Complication of acute pancreatitis clinical and CT evaluation. *Radiol. Clin. North Am*. 2002;40:1211–27.

288. Barreto SG, Habtezion A, Gukovskaya A, Lugea A, Jeon C, Yadav D, et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut*. 2021;70(1):194–203.

289. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):67-75.e1.

290. Bakouri AE, Yamine OE, Bouali M, Bensardi FZ, Hattabi KE, Fadil A. Ansa pancreatica: a rare cause of acute recurrent pancreatitis. *Pan Afr Med J*. 2020;37:202.

291. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C. Classification of acute pancreatitis. Acute pancreatitis classification Working Group *Gut*. 2013;62(1):102–11.

292. Baena EL, Olalla Muñoz JR, Parlorio de Andrés E, López Corbalán JA. Radiology of acute pancreatitis today: the Atlanta classification and the current role of imaging in its diagnosis and treatment. *Radiologia (Engl Ed)*. 2019;61(6):453-66.

293. Baeza-Zapata AA, García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO. Acute pancreatitis in elderly patients. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1736–40.

294. Bannone E, Marchegiani G, Zamboni GA, Maris BM, Costa L, Procida G, et al. Acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy: A prospective study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging, serum biomarkers, and clinical features. *Surgery*. 2023;173(6):1428-37.

295. Badat N, Millet I, Corno L, Khaled W, Boulay-Coletta I, Zins M. Revised Atlanta classification for CT pancreatic and peripancreatic collections in the first month of acute pancreatitis: interobserver agreement. *Eur Radiol.* 2019;29(5):2302-10.
296. Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, Sutton B, Hasan MK, Navaneethan U, et al. An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019;156(4):1027-40.e3.
297. Beger H.G. Severe acute pancreatitis. Clinical course and management. *World J. Gastroenterology.* 2007;13(38):5043–51.
298. Beger HG, Rau BM. New advances in pancreatic surgery and continuous closed postoperative lavage of the lesser sac. *Curr. Opr. Gastroeterol.* 2007;23:522–34.
299. Beger HG. Operative management of necrotizing pancreatitis and continuous closed postoperative lavage of the lesser sac *Gastroeterology.* 1991;38(2):129–33.
300. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA.* 2016;316(12):1298–309.
301. Besselink MG, van HC Santvoort, Boermeester MA. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2009;96:267–73.
302. Besson JM. Mecanismes possibles d'action du nefopam. Table sonde, Actualites de nefopam : 44 - t Congress national de star. – Paris, 2002;153–54.
303. Berrelar P. Multidisciplinary Interdisciplinary-Concepts and Indicators / Peter van der Berrelaar, Gaston Heimeriks. Pater for the 8-th conference on Scientometrics and Infometries. – Sydney, 2001;1–9.
304. Biczko G, Vegh ET, Shalbueva N, Mareninova OA, Elperin J, Lotshaw E, et al. Mitochondrial dysfunction, through impaired autophagy, leads to endoplasmic reticulum stress, deregulated lipid metabolism, and pancreatitis in animal models. *Gastroenterology.* 2018;154(3):689–703.
305. Blamey SL. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut.* 1984;25(4):321–23.
306. Bober J. Changes in the Manegenent of Treatment in Acute Pancreatitis Patient. J Bober, J Kat'uchov, J Radonak. 2012.

307. Bockus HL, Kaiser M, Roth J. Clinical feature of acute inflammation of the pancreas. *Arc. Int. Med.* 1955;96:308–21.
308. Bollen TL, Singh VK, Mauer R. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Gastroenterol.* 2012;107(4):612–19.
309. Bollen TL. Imaging of acute pancreatitis update of the revised Atlanta classification. *Radiol. Clin. North Am.* 2012;50:429–45.
310. Bollen TL. Acute pancreatitis: international classification and nomenclature. *Clin Radiol.* 2016;71(2):121–33.
311. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11–13, 1992. *Arch. Surg.* 1993;128:586–90.
312. Bradley EL. A fifteen year experience with drainage for infected pancreatic necrosis. *Surg. Gynec. Obst.* 1993;177(3):215–22.
313. Bradley EL, Glazer G, Ranson HC. Later complication of acute pancreatitis. *Acute pancreatitis.* – London: Bailliere Tindal. 1988;390–402.
314. Braha J, Tenner S. Fluid Collections and Pseudocysts as a Complication of Acute Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018;28(2):123–30.
315. Bruce JIE, Sánchez-Alvarez R, Sans MD, Sugden SA, Qi N, James AD, et al. Insulin protects acinar cells during pancreatitis by preserving glycolytic ATP supply to calcium pumps. *Nat Commun.* 2021;12(1):4386.
316. Bradley EL. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of acute pancreatitis. *Am. J. Surg.* 1991;161(1):19–24.
317. Brun A, Agarwal N, Pitchumoni CS. Fluid collection in and around pancreas in acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2001;45:614–25.
318. Buchler M, Hauke A, Malfertheiner P. Necrotizing pancreatitis: peritoneal lavage or local lavage of the lesser sac? *Acute Pancreatitis.* Berlin :Springer, 1987;367–74.
319. Buchler M, Uhl W, Beger HG. Acute Pancreatitis: when and how to operate. *Digestive Diseases.* 1992;10(6):354–62.

320. Burrowes DP, Choi HH, Rodgers SK, Fetzer DT, Kamaya A. Utility of ultrasound in acute pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(5):1253-64.
321. Bugiantella W, Rondelli F, Boni M, Stella P, Polistena A, Sanguinetti A, et al. Necrotizing pancreatitis: A review of the interventions. *Int J Surg*. 2016;28(1):163-71.
322. Case BM, Jensen KK, Bakis G, Enestvedt BK, Shaaban AM, Foster BR. Endoscopic Interventions in Acute Pancreatitis: What the Advanced Endoscopist Wants to Know. *Radiographics*. 2018;38(7):2002-18.
323. Casu A, Grippo PJ, Wasserfall C, Sun Z, Linsley PS, Hamerman JA, et al. Evaluating the Immunopathogenesis of Diabetes After Acute Pancreatitis in the Diabetes Related to Acute Pancreatitis and Its Mechanisms Study: From the Type 1 Diabetes in Acute Pancreatitis Consortium. *Pancreas*. 2022;51(6):580-5.
324. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a more virulent etiology? *Pancreatology*. 2016;16(4):469-76.
325. Chang YC, HM Toai, XZ Lin. No debriment is necessary for symptomatic of infected acute necrotizing pancreatitis delayed mini-retroperitoneal drainage for acute necritizing pancreatitis withuot debridement and irrigation. *Dig. Dis Sci*. 2006;5(8):1388-95.
326. Charley E, Dinner B, Pham K, Vyas N. Diabetes as a consequence of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2023;29(31):4736-43.
327. Chauhan R, Saxena N, Kapur N, Kardam D. Comparison of modified Glasgow-Imrie, Ranson, and Apache II scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *Pol Przegl Chir*. 2022;95(1):6-12.
328. Chen EX, Tu Ya SQ, She ZF, Deng X, Yang PF, Wang YH, et al. The clinical characteristic of alcohol-hyperlipidemia etiologically complex type of acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(19):7212-8.
329. Chen H, Wang W, Ying X, Deng X, Peng C, Cheng D, et al. Predictive factors for postoperative pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: A single-center retrospective analysis of 1465 patients. *Pancreatology*. 2020;20(2):211-6.

330. Chen X, Ning J, Li Q, Kuang W, Jiang H, Qin S. Prediction of acute pancreatitis complications using routine blood parameters during early admission. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10(12):747.
331. Dutch Pancreatitis Study Group Treatment of necrotizing pancreatitis. Svan Brunshot, OJ Bakker, MG Besselink. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2012;10(11):1190–201.
332. Du W, Liu G, Shi N, Tang D, Ferdek PE, Jakubowska MA, et al. A microRNA checkpoint for Ca(2+) signaling and overload in acute pancreatitis. *Mol Ther.* 2022;30(4):1754–74.
333. Das R, Yadav D, Papachristou GI. Endoscopic Treatment of Recurrent Acute Pancreatitis and Smoldering Acute Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015;25(4):737-48.
334. Dzobo K, Adotey S, Thomford NE, Dzobo W. Integrating artificial and human intelligence: a partnership for responsible innovation in biomedical engineering and medicine. *OMICS.* 2020;24(5):247–63.
335. de Oliveira C, Khatua B, Noel P, Kostenko S, Bag A, Balakrishnan B, et al. Pancreatic triglyceride lipase mediates lipotoxic systemic inflammation. *J Clin Investig.* 2020;130(4):1931–47.
336. Das SL, Kennedy JI, Murphy R, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Relationship between the exocrine and endocrine pancreas after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):17196-205.
337. Dutch Pancreatitis Study Group A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. HC van Santvoort, OJ Bakker, TL Bollen. *Gastroenterol.* 2011;141(4):1254–63.
338. Dohos D, Farkas N, Váradi A, Eróss B, Párniczky A, Szentesi A, et al. Inflammatory bowel disease does not alter the clinical features and the management of acute pancreatitis: A prospective, multicentre, exact-matched cohort analysis. Hungarian Pancreatic Study Group. *Pancreatology.* 2022;22(8):1071-8.
339. Ellis MP, French J, Charnley RM. Acute Pancreatitis and the influence of socioeconomic deprivation. *Br. J Surg.* 2009;96(1):74-80.

340. Edelman B. La traitement des pancreatitis aigues necrotisantes par l'ablation chirurgicale precises des portion necroses. *Chirurgiee*. 1974;100:155-9.
341. Evans EL, Cuthbertson K, Endesh N, Rode B, Blythe NM, Hyman AJ, et al. Yoda1 analogue (Dooku1) which antagonizes Yoda1-evoked activation of Piezo1 and aortic relaxation. *Br J Pharmacol*. 2018;175(10):1744–59.
342. FanczalJ, PallagiP, GörögM, DiszháziG, AlmássyJ, MadácsyT, etal. TRPM2-mediated extracellular Ca(2+) entry promotes acinar cell necrosis in biliary acute pancreatitis. *J Physiol*. 2020;598(6):1253–70.
343. Feasibility of minimally in vasive approaches in patient wich infected necrotizing pancreatitis. MG Besselinc, YC Van Santvoort, AF Schaapherpeder. *Br. J. Surg*. 2007;94:604–8.
344. Feng YC, Wang M, Zhu F, Qin RY. Study on acute recent stage pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16138-45.
345. Fitz R. Acute pancreatitis. *Boston Med. And Surg. J*. 1889;120:181–7.
346. Faghih M, Noë M, Mannan R, Kamel IR, Zaheer A, Kalyani RR, et al. Pancreatic volume does not correlate with histologic fibrosis in adult patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020;20(6):1078-84.
347. Freeman ML, J Werner, HC van Santvoort HC. Iternational Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Intervention for necrotizing pancreatitis summury multidisciplinary consensus conference. *Pancreas*. 2012;41(8):1176–94.
348. Fitts E, Lee PDK, Yates SG. Efficacy of therapeutic plasma exchange in reducing the incidence of recurrent pancreatitis related to familial chylomicronemia. *Transfusion*. 2019;59(11):3324–8.
349. Fonseca Sepúlveda EV, Guerrero-Lozano R. Acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis: an exploration of clinical and etiologic factors and outcomes. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(6):713-9.
350. Fung C, Svystun O, Fouladi DF, Kawamoto S. CT imaging, classification, and complications of acute pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(5):1243-50.

351. Grassia R, Mazza S, Drago A, Verga MC, Soro S, Elvo B, et al. A pancreatic stent to prevent post-ERCP acute pancreatitis: Is it always "true" prophylaxis? *Gastrointest Endosc.* 2022;95(6):1271-2.
352. Gardner TB. Acute Pancreatitis. *Ann Intern Med.* 2021;174(2):17-32.
353. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019;156(7):2008-23.
354. Hammami MB, Aboushaar R, Musmar A. Epstein-Barr virus-associated acute pancreatitis. *BMJ Case Rep.* 2019;12(11):231744.
355. Hammami MB, Aboushaar R, Musmar A. Epstein-Barr virus-associated acute pancreatitis. *BMJ Case Rep.* 2019;12(11):231744.
356. Hani H, Nazariah Allaudin Z, Mohd-Lila MA, Sarsaifi K, Tengku-Ibrahim TA, Mazni Othman A. Evaluation of isolated caprine pancreatic islets cytoarchitecture by laser scanning confocal microscopy and flow cellmetry. *Xenotransplantation.* 2016;23(2):128-36.
357. Hart PA, Bradley D, Conwell DL, Dungan K, Krishna SG, Wyne K, et al. Diabetes following acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(8):668–75.
358. Hong W, Pan J, Goyal H, Zippi M. Acute pancreatitis infection: Epidemiology, prevention, clinical characteristics, treatment, and prediction. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1175195.
359. Hollender L. Introduction. *Controversies in Acute Pancreatitis.* Berlin; New York: Springer; Verlage, 1982;4-6.
360. Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bruno MJ, et al. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology.* 2019;156(4):1016–26.
361. Hoverth K, P Freemy, J Escallon. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections a multicenter single-arm phase 2 study. 2010;145(9):817–25.
362. Hong W, Pan J, Goyal H, Zippi M. Acute pancreatitis infection: Epidemiology, prevention, clinical characteristics, treatment, and prediction. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1175195.

363. Huang Y, Badurdeen DS. Acute Pancreatitis Review. *Turk J Gastroenterol.* 2023;34(8):795-801.
364. Intervention for Necrotizing Pancreatitis. G. Trikudanathan, M. Asain, R. Attom. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;17(5):463–75.
365. Iqbal U, Anwar H, Scribani M. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2018;19(6):335–41.
366. Ito T, Nakamura T, Fujimori N, Niina Y, Igarashi H, Oono T, et al. Characteristics of pancreatic diabetes in patients with autoimmune pancreatitis. *J Dig Dis.* 2011;12(3):210-6.
367. Jabaudon M, Belhadj-Tahar N, Rimmelé T, Joannes-Boyau O, Bulyez S, Lefrant JY, et al. Thoracic epidural analgesia and mortality in acute pancreatitis: a multicenter propensity analysis. *Crit Care Med.* 2018;46(3):e198–205.
368. Jantoch E, Windsor J. Infected pancreatic necrosis chain first, but do it better. *HPB (Oxford).* 2011;13(6):367–8.
369. Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(37):13412-23.
370. Kikuta K, Masamune A, Shimosegawa T. Impaired glucose tolerance in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(24):7367-74.
371. Kim D, Jun HS. In Vivo Imaging of Transplanted Pancreatic Islets. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;8:382.
372. Kim YS, Chang JH, Kim TH, Kim CW, Kim JK, Han SW. Prolonged hyperamylasemia in patients with acute pancreatitis is associated with recurrence of acute pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(3):18861.
373. Ko J, Skudder-Hill L, Cho J, Bharmal SH, Petrov MS. Pancreatic enzymes and abdominal adipose tissue distribution in new-onset prediabetes/diabetes after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(23):3357-71.
374. Kuan LL, Dennison AR, Garcea G. Association of visceral adipose tissue on the incidence and severity of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology.* 2020;20(6):1056-60.

375. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386(9988):85-9.
376. Gagner D, Keek T, Hort U. Laparoscopic treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Semin. Laparosc. Surg.* 1996;3(1):21-8.
377. Lee DW, Kim HG, Cho CM, Jung MK, Heo J, Cho KB, et al. Natural Course of Early Detected Acute Peripancreatic Fluid Collection in Moderately Severe or Severe Acute Pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(8):1131.
378. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):479-96.
379. Li Q, Liu C, Ling L, Huang X, Chen S, Zhou J. Association between coagulation function and prognosis in patients with acute pancreatitis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2022;42(7):1006-12.
380. Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(18):2187-93.
381. Macedo Silva V, Freitas M, Sousa Magalhães R, Cúrdia Gonçalves T, Boal Carvalho P, Rosa B, et al. Prognostic scores in post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography acute pancreatitis: should we use all, some, or none? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(9):905-11.
382. Maggino L, Marchegiani G, Zyromski NJ, Vollmer CM. SSAT GI Surgery Debate: Hepatobiliary and Pancreas: Is Post-Pancreatectomy Acute Pancreatitis a Relevant Clinical Entity? *J Gastrointest Surg*. 2022;26(1):60-3.
383. Majidi S, Golembioski A, Wilson SL, Thompson EC. Acute Pancreatitis: Etiology, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *South Med J*. 2017;110(11):727-32.
384. Mandalia A, Wamsteker EJ, DiMagno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Res*. 2018;7:959.
385. Mathuram Thiyagarajan U, Ponnuswamy A, Chung A. An enigmatic triad of acute pancreatitis, diabetic ketoacidosis and hypertriglyceridaemia: who is the culprit? *BMJ Case Rep*. 2019;12(7):217-22.
386. McDougal JC, Dharmadhikari ND, Shaikh SD. Disorders of the Pancreas. *Prim Care*. 2023;50(3):391-409.

387. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2021;325(4):382-90.
388. Messallam AA, Body CB, Berger S, Sakaria SS, Chawla S Impact of early aggressive fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2021;21(1):69-73.
389. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guidelines. Pancreatitis. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2020; 2020.
390. Nielsen JK, Olafsson S, Bergmann OM, Runarsdottir V, Hansdottir I, Sigurdardottir R, et al. Lifetime drinking history in patients with alcoholic liver disease and patients with alcohol use disorder without liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(6-7):762-7.
391. Njei B, McCarty TR, Muniraj T, Sharma P, Jamidar PA, Aslanian HR, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic and endoscopic interventions for prevention of post-ERCP pancreatitis: a network meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2020;8(1):E29-e40.
392. Nikkola J, Laukkarinen J, Lahtela J, Seppänen H, Järvinen S, Nordback I, et al. The Long-term Prospective Follow-up of Pancreatic Function After the First Episode of Acute Alcoholic Pancreatitis: Recurrence Predisposes One to Pancreatic Dysfunction and Pancreatogenic Diabetes. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(2):183-90.
393. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72(Suppl 1):ii1-90.
394. Oppenlander KE, Chadwick C, Carman K. Acute Pancreatitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2022;106(1):44-50.
395. Ortiz Morales CM, Girela Baena EL, Olalla Muñoz JR, Parlorio de Andrés E, López Corbalán JA. *Radiologia (Engl Ed)*. 2019;61(6):453-66.
396. Patel ML, Shyam R, Atam V, Bharti H, Sachan R, Parihar A. Clinical profile, etiology, and outcome of acute pancreatitis: Experience at a tertiary care center. *Ann Afr Med*. 2022;21(2):118-23.
397. Paul J. Recent Advances in Diagnosis and Severity Assessment of Acute Pancreatitis. *Prague Med Rep*. 2020;121(2):65-86.

398. Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16(2):155-9.
399. Purschke B, Bolm L, Meyer MN, Sato H. Interventional strategies in infected necrotizing pancreatitis: Indications, timing, and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2022;28(27):3383-3397.
400. Rana SS. Endoscopic treatment of pancreatic alcoholosis: Still searching for perfection! *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;38(8):1252-8.
401. Richardson A, Park WG. Korean Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. *J Intern Med.* 2021;36(1):15-24.
402. Gard PK, Sharma M, Medan K. Primary conservative treatment results in mortality comparable to surgery in patient with infected pancreatic necrosis. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2010;8(12):1089-94.
403. Rifu K, Watanabe J, Sasanuma H, Taniguchi N. Evaluation of the Elasticity of the Pancreas Using Acoustic ultraation Force Impulse Elastography in Patients with Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultrasound Med Biol.* 2022;48(3):406-13.
404. Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono PG, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. Italian Association for the Study of the Pancreas. *AISP. Dig Liver Dis.* 2015;47(7):532-43.
405. Saeed SA. Acute pancreatitis in children: Updates in epidemiology, diagnosis and management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2020;50(8):100839.
406. Saini J, Marino D, Badalov N, Vugelman M. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Classification (Revised). *Clin Transl Gastroenterol.* 2023;14(8):621.
407. Sbeit W, Abu Elheja F, Msheil B, Shahin A, Khoury S, Sbeit M, et al. Fatty pancreas was associated with a higher acute pancreatitis Systemic Inflammatory Response Syndrome score at hospital admission. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2023;35(9):980-84.
408. Seppänen H, Puolakkainen P. Classification, Severity Assessment, and Prevention of Recurrences in Acute Pancreatitis. *Scand J Surg.* 2020;109(1):53-5.

409. Siebert M, Le Foulher A, Sitbon N, Cohen J, Abba J, Poupardin E. Management of abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis. *J Visc Surg.* 2021;158(5):411-9.
410. Sheu Y, Furlan A, Almusa O. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis a CT imaging for radiologist. *Emer. Radiol.* 2012;19:37–43.
411. Simons-Linares CR, Imam Z, Chahal P. Viral-Attributed Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2021;66(7):2162-72.
412. Song LJ, Xiao B. Medical imaging for pancreatic diseases: Prediction of severe acute pancreatitis complicated with acute respiratory distress syndrome. *World J Gastroenterol.* 2022;28(44):6206-12.
413. Sorribas M, Carnaval T, Peláez N, Secanella L, Salord S, Sarret S, et al. Home monitoring vs hospitalization for mild acute pancreatitis. A pilot randomized controlled clinical trials. RHINO Study Group. *Medicine(Baltimore).* 2023;102(20):33853.
414. Tan R, Ng ZQ, Misur P, Wijesuriya R. Relationship of computed tomography quantified visceral adiposity with the severity and complications of acute pancreatitis: a systematic review. *Jpn J Radiol.* 2023;41(10):1104-16.
415. BollenTZ, von HC Santwoozt, BesselinkMG. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br. J. Surh.*2008;95(1):6-21.
416. Thiruvengadam NR, Forde KA, Miranda J, Kim C, Behr S, Masharani U, et al. Disconnected Pancreatic Duct Syndrome: Pancreatitis of the Disconnected Pancreas and Its Role in the Development of Diabetes Mellitus. *Clin Transl Gastroenterol.* 2022;13(2):457.
417. Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(1):53-64.
418. Truong E, Pandol S, Jeon C.Uniting epidemiology and experimental models: pancreatic steatosis and pancreatic cancer. *EBioMedicine.*2022; 79:103996.
419. Vannier E, Dupont-Lucas C, Lagarde B, Menahem B, Chaigneau T, Piquet MA,et al. Development of a Score for Predicting Severe Acute Pancreatitis at Admission. *Pancreas.* 2022;51(2):128-34.

420. Van Baal MC, MC van der Baal, HC Santvoort, OJ Bakker. Dutch Pancreatitis Study Group Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br. J.Surg.* 2011;98(1):18–27.
421. Vishnupriya K, Chanmugam A. Acute Pancreatitis: The Increasing Role of Medical Management of a Traditionally Surgically Managed Disease. *Am J Med.* 2022;135(2):167-72.
422. Waller A, Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians. *J Emerg Med.*2018;55(6):769-79.
423. WangG, Gao C, WeiD.Acute pancreatitis:Etiology and common pathogenesis.*World J Gastroeterol.* 2009;15 (12):1427–30.
424. Wee D, Izard S, Raphael K, Yang J, Hussein K, Wu G, Trindade AJ. Auditing Management of Acute Pancreatitis Using Comprehensive Quality Indicators. *Pancreas.* 2022;51(2):164-70.
425. Wei L. Isolation and Purification of Human Pancreatic Islets. *Methods Mol Biol.* 2023;2592:219-32.
426. Watanabe T, Tsuji Y, Takahashi N, Yoshida T, Tamaoki M, Kikuchi O, et al. Relationship between pancreatic perfusion parameters and clinical complications of severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2013;42(1):180-2.
427. Wu D, Tang M, Zhao Y, Zhou S, Xu X, Wang F, et al. Impact of seasons and festivals on the onset of acute pancreatitis in Shanghai, China. *Pancreas.* 2017;46(4):496–503.
428. Yang AL, McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *J.Pancreatology.* 2020;20(5):795-800.
429. Zerem E, Kurtcehajic A, Kunosić S, Zerem MD, Zerem O. Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *World J Gastroenterol.* 2023;29(18):2747-63.
430. Zerem E.Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13879-92.

431. Zhang J, Jiang MX, Zheng Y, Shu M, Sun SB. Comparison of laparoscopy and open surgery in treating severe acute pancreatitis and its relative aftercare. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(1):189-95.
432. Zhao W. Immune-Related Genes can Serve as Potential Biomarkers for Predicting Severe Acute Pancreatitis. *Horm Metab Res*. 2023;55(10):711-21.
433. Zheng X, Li L, Zhu Y, Huang X, Zhang Y, Yu B, et al. Superoxide Dismutase Predicts Persistent Cirulation Failure and Mortality in the Early Stage of Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(12):3551-7.
434. Zhifeng Z, Rongli X, Li L, Jun Z, Dongjie S, Zhiwei X, et al. Risk Factors for Reoperation After Debridement of Acute Pancreatitis. *J Surg Res*. 2020;251:63-70.

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Adrian D. Kvit, Mykhaylo M. Tutka, Volodymyr V Kunovskiy. Acute complicated pancreatitis and diabetes mellitus: the role and significance of the biochemical indicators of carbohydrate and lipid metabolism as a prognostic criterion for the severity of the disease clinical course. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV (1): 22-7.

DOI: 10.36740/WLek202101104

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202101104.pdf>

2. Adrian D Kvit, Mykhaylo M Tutka, Oksana V Laba, Volodymyr V Kunovskiy. Application of the *saccharomyces boulardii* probiotic complex in the correction of intrainestinal homeostasis in patients with dysbiotic disorders due to antibiotic therapy. *Wiadomości Lekarskie*. 2021; LXXIV(7): 1655-60.

DOI: 10.36740/WLek202107118

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202107118.pdf>

3. Андрющенко ВП, Тутка ММ, Куновський ВВ. Глікемічні порушення при гострому панкреатиті: значення мікроструктурних змін паренхіми підшлункової залози. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2023 January/February; 90(1):7-12.

DOI: <https://doi.org/10.26779/2786-832X.2023.1.07>

<https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/1070/1049>

4. Андрющенко ВП, Тутка ММ. Особливості порушень вуглеводного обміну у пацієнтів на гострий панкреатит як передумови розвитку в них цукрового діабету. *Art of Medicine*. 2023;3 (27):7-13.

DOI: 10.21802/artm.2023.3.27.7

<https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/issue/view/27/38>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Тутка ММ, Куновський ВВ. Особливості клінічного перебігу та патогенетичні аспекти цукрового діабету у хворих на хронічний панкреатит: механізми та передумови розвитку. Матеріали II міжнародної науково-практичної

конференції «Ліки – людині, сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»; 28-29 березня 2018 р.; м. Харків. Харків тези доповідей; 2018. с. 225-31.

6. Андрущенко ВП, Куновський ВВ, Тутка ММ. Показник рівня цукру сироватки крові як предиктор оцінки тяжкості гострого панкреатиту. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань»; 31 травня-2 червня 2018 р.; м. Львів. с. 11-3.

7. Куновский ВВ, Лаба ОВ, Куновская ЛМ, Тутка ММ. L карнітин в комплексі медикаментозної терапії. Патогенетичні аспекти метаболічної терапії. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції; Том 1. 12-13 березня 2020 р.; м. Харків. Харків тези доповідей; 2020. с. 269-75.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Патент на корисну модель № 145882 Україна. Патент на корисну модель № 145882 Україна. Спосіб корекції метаболічних порушень в хірургічному лікуванні пацієнтів з гострими ураженнями органів панкреато-біліарної зони / В.П. Андрущенко, М.М. Тутка, В.В. Куновський № u 2020 04891; Заявка від 30.07.2020.; Опубл. 06.01.2021, Бюл. № 1

<https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=273599>

Додаток А1

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи представлені на:

- науково-практична конференція з міжнародною участю «II Буковинський хірургічний форум» присвячена 75-річчю ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 3-4 жовтня 2019.; форма участі – усна доповідь);
- науково-практична конференції «Актуальні питання морфології» присвяченій 100-річчю від дня народження професора Лева Михайловича Личковського (Львів, 17 травня 2024; форма участі – усна доповідь);
- науково-практичну конференцію студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації у медицині та фармації». Івано-Франківськ, 28-30 березня 2024; форма участі – усна доповідь);
- розширеному міжкафедральному фаховому семінарі кафедри загальної хірургії Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького (Львів, травень 2024; форма участі – усна доповідь).

-

Додаток Б 1

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Медичний директор ВП
 ГМО №1 Лікарня Святого Луки
 м. Львова
 Віталій Колодій
 _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб корекції метаболічних порушень в хірургічному лікуванні пацієнтів з гострими ураженнями органів панкреато-біліарної зони.
2. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра загальної хірургії, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69: Андрющенко В.П., Тутка М.М., Куновський В.В. —
3. Джерело інформації: Андрющенко В.П., Тутка М.М., Куновський В.В. Спосіб корекції метаболічних порушень в хірургічному лікуванні пацієнтів з гострими ураженнями органів панкреато-біліарної зони. Патент на корисну модель № 145882 Україна. № u 2020 04891; Заявка від 30.07.2020.; Опубл. 06.01.2021, Бюл.№ 1 Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 1. – 2021.
4. Впроваджено в роботу відділення хірургії відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Луки» комунального некомерційного підприємства «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» м. Львова
5. Термін впровадження з січень 2024 по березень 2024 рік
6. Загальна кількість спостережень 24
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	розроблювачів	організації, що впровадила
Покращення клінічних ознак лікування	на 92,3% від вихідного рівня	на 81,6%
Корекція метаболічних порушень вуглеводного та ліпідного обміну	91,3 %	78,9 %
Зменшення тривалості лікування	6,4 %	6,1 %

8. Зауваження, пропозиції : немає, доцільно впроваджувати в клінічну практику

"4" березня 2024 р.



Завідувач відділення хірургії
 Кузьмак Р.М.

Додаток Б 2

"ПРИТВЕРДЖУЮ"
 Генеральний директор
 КНП «Галицька лікарня» Галицької міської ради
 Крупа В.М.
 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб корекції метаболічних порушень в хірургічному лікуванні пацієнтів з гострими ураженнями органів панкреато-біліарної зони.
2. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра загальної хірургії, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69; Андрющенко В.П., Тутка М.М., Куновський В.В.
3. Джерело інформації: Андрющенко В.П., Тутка М.М., Куновський В.В. Спосіб корекції метаболічних порушень в хірургічному лікуванні пацієнтів з гострими ураженнями органів панкреато-біліарної зони. // Патент на корисну модель № 145882 Україна. № u 2020 04891; Заявка від 30.07.2020.; Опубл. 06.01.2021, Бюл.№ 1 Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 1. – 2021.
4. Впроваджено в роботу хірургічного відділення КНП «Галицька лікарня» Галицької міської ради.
5. Термін впровадження з січень 2024 по березень 2024
6. Загальна кількість спостережень 37
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	розроблювачів	організації, що впровадила
Покращення клінічних ознак лікування	на 92,3% від вихідного рівня	на 89,2%
Корекція метаболічних порушень вуглеводного та ліпідного обмінів	91,3 %	84,7 %
Зменшення тривалості лікування	6,4 %	5,9%

8. Зауваження, пропозиції : немає, доцільно впроваджувати в клінічну практику.

"13" березня 2024 р.



Завідувач відділення хірургії
 Кулинич С.В.

Додаток Б 3

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Завідувач кафедри загальної хірургії
Львівського національного медичного університету
Імені Данила Галицького
"12" березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

11. Спосіб корекції метаболічних порушень в хірургічному лікуванні пацієнтів з гострими ураженнями органів панкреато-біліарної зони.
12. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра загальної хірургії, 79010, Львів, вул. Пекарська, 69: Андрющенко В.П., Тутка М.М., Куновський В.В.
13. Джерело інформації: Андрющенко В.П., Тутка М.М., Куновський В.В. Спосіб корекції метаболічних порушень в хірургічному лікуванні пацієнтів з гострими ураженнями органів панкреато-біліарної зони. Патент на корисну модель № 145882 Україна. № u 2020 04891; Заявка від 30.07.2020.; Опубл. 06.01.2021, Бюл.№ 1 Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Випуск 1. – 2021.
14. Впроваджено в викладання тематичних занять з загальної хірургії для студентів 3-го курсу медичного факультету за темою «Сепсис»
Термін впровадження з січень 20245 по березень 2024 рік
6. Загальна кількість спостережень 24
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	розроблювачів	організації, що впровадила
Покращення клінічних ознак лікування	на 92,3% від вихідного рівня	на 81,6%
Корекція метаболічних порушень вуглеводного та ліпідного обмінів	91,3 %	78,9 %
Зменшення тривалості лікування	6,4 %	6,1%
Оптимізація інтенсивної терапії у хворих з порушеннями вуглеводного обміну	69,4%	70%

8. Зауваження, пропозиції : доцільно використовувати для студентів 3-го курсу медично факультету при висвітленні теми «Сепсис» при опрацюванні методів інтенсивної терапії

Завідувач кафедри загальної хірургії
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
д. мед. н., професор

"12" березня 2024 р

В.П. Андрющенко.