

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ"

На правах рукопису

МЕСОЄДОВА Віта Андріївна

УДК 616-071+616-08+616.37-002

**ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО БІЛІАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

14.01.03 - хірургія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник
доктор медичних наук, професор
Ткачук Олег Любомирович

Івано-Франківськ – 2011

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИЧНОЇ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ НА ЖОВЧЕКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ УСКЛАДНЕНУ ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	12
1.1. Роль холецистокініну у патогенезі гострого міліарного панкреатиту.....	12
1.2. Особливості вуглеводного обміну та порушення балансу глюкози при гострому інтерстиціальному біліарному панкреатиті.....	16
1.3. Вибір хірургічної тактики у хворих на гострий біліарний панкреатит при відсутності блоку жовчевідтоку.....	21
1.4. Застосування блокаторів холецистокініну у лікуванні гострого панкреатиту.....	25
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ.....	32
2.1. Структура дослідження та клінічна характеристика хворих.....	32
2.2. Визначення концентрації холецистокініну сироватки крові.....	44
2.3. Функціональні тести печінки.....	45
2.4. Внутрішньовенний тест толерантності до глюкози.....	46
2.5. Визначення концентрації інсуліну сироватки крові.....	48
2.6. Методи статистичного аналізу результатів дослідження.....	48
РОЗДІЛ 3. ВАРІАНТИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ УСКЛАДНЕНОГО БІЛІАРНИМ ПАНКРЕАТИТОМ ...	50
3.1. Варіанти хірургічної тактики та результати хірургічного лікування хворих дослідних груп.....	50
3.2. Рівень холецистокініну сироватки крові у процесі лікування та його кореляція з іншими лабораторними параметрами.....	56

3.3. Діагностична цінність визначення концентрації холецистокініну для діагностики гострого біліарного панкреатиту.....	62
РОЗДІЛ 4. ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ГЛЮКОЗИ ТА ІНШІ ПОКАЗНИКИ БАЛАНСУ ГЛЮКОЗИ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ УСКЛАДНЕНУ БІЛІАРНИМ ПАНКРЕАТИТОМ.....	71
4.1. Порівняльна характеристика толерантності до глюкози у хворих досліджуваних груп	71
4.2. Динаміка толерантності до глюкози під впливом хірургічного лікування.....	76
4.3. Діагностична цінність визначення показників толерантності до глюкози у хворих на гострий біліарний панкреатит	78
РОЗДІЛ 5. ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ ХОЛЕЦИСТОКІНІНУ У КОМПЛЕКСНОМУ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ УСКЛАДНЕНУ БІЛІАРНИМ ПАНКРЕАТИТОМ.....	86
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	93
ВИСНОВКИ.....	108
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	110
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	111
ДОДАТКИ.....	143

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	аланінамінотрансфераза
АсАТ	аспартатамінотрансфераза
АМФ	аденозинмонофосфат
ГБП	гострий біліарний панкреатит
ГП	гострий панкреатит
ДПК	дванадцятипала кишка
ЖКХ	жовчекам'яна хвороба
ЗІВ	затримка інсулінової відповіді
ІГІ	інсуліно-глюкозний індекс
ЕРПХГ	ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія
КТ	комп'ютерна томографія
ЛХЕ	лапароскопічна холецистектомія
НПГ	негативний прогностичний показник
ПЗ	підшлункова залоза
ППП	позитивний прогностичний показник
ПТГ	порушення толерантності до глюкози
УЗД	ультразвукове дослідження
ХЦК	холецистокінін
ROC-аналіз	Receiver Operating Characteristic analysis
γ-ГТТ	гамма-глутамілтранспептидаза

ВСТУП

Актуальність теми. Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) привертає увагу науковців не одне десятиліття. Це одне з найпоширеніших захворювань органів шлунково-кишкового тракту, яке займає в їх структурі до 40% [5, 21, 23, 38, 44, 166, 168, 200]. В Європі за останні роки ЖКХ уражає за різними оцінками від 10 до 40% населення, за даними ВООЗ нею хворіють 10-15% працездатного населення [30, 76]. Відмічено, що кількість хворих за кожні 10 років збільшується вдвічі, причому, в останні роки відмічається збільшення випадків ЖКХ як серед пацієнтів похилого віку, так і серед дітей та підлітків [160]. В Україні захворюваність на калькульозний холецистит також зростає, складаючи від 10 до 12 випадків на 1000 населення. У 35-62% хворих ЖКХ ускладнюється захворюваннями суміжних органів, зокрема, гострим панкреатитом (ГП) [3, 4, 37, 39, 40, 41, 160, 174, 243].

Вперше причинний зв'язок між ЖКХ і панкреатитом встановив в 1870 році Klebs et al. Оріє у 1905 році пояснив патогенез ЖКХ і панкреатиту наявністю "спільного каналу" між жовчевивідною системою та панкреатичною протокою. Захворювання жовчевивідних шляхів, зокрема, ЖКХ є причиною виникнення гострого панкреатиту у 20-70,7% пацієнтів, у яких виявляють запалення підшлункової залози (ПЗ) [4, 22, 37, 57, 164, 230, 232, 241, 276, 279]. М.П. Павловський та співавтори [152] вважають, що у міру збільшення кількості пацієнтів з ЖКХ і гострим холециститом зростає частота ускладнених форм, яка становить майже 50%. Найтяжчим з них є гострий біліарний панкреатит (ГБП), який виявляють у 3,5-8,0% пацієнтів з ЖКХ. Ситуація значно ускладнюється при поєднанні ГБП і гострого холециститу. П.Г. Кондратенко і співавтори [136] вважають, що гострий панкреатит, який виникає на фоні захворювань жовчевивідних шляхів,

характеризується тяжким перебігом, нерідко рецидивує, оскільки у більшості випадків не усувається причина захворювання [267, 273, 283]. О.П. Кондратюк і співавтори [84] у своїх дослідженнях відмічають, що у 60% жінок гострий панкреатит був пов'язаний з ЖКХ.

Більшість сучасних класифікацій гострого панкреатиту замість категорії “холецистопанкреатит” містять поняття “біліарний панкреатит”. Багато іноземних та вітчизняних авторів розуміють під цим терміном панкреатит, який супроводжується блоком жовчевідтоку внаслідок холедохолітіазу [2, 103, 114, 118, 159, 238]. Такий підхід пояснюється пануючою теорією патогенезу біліарного панкреатиту, яка носить назву теорії “спільного каналу”. Частота виявлення холедохолітіазу при біліарному панкреатиті складає від 40 до 80% [20, 73, 74, 238, 278], у решти хворих холедохолітіаз не виявляють. Виникає протиріччя, адже значна частина хворих на біліарний панкреатит (від 20 до 60%) не підпадає під теорію “спільного каналу”. Окремі дослідники пояснюють такі спостереження мікролітіазом [65, 136, 208, 219, 225, 226], який не має сонографічної та холангіографічної візуалізації і тому є лише гіпотетичним.

Зв'язок між біліарною та панкреатичною системами не обмежується лише спільним впаданням проток у дванадцятипалу кишку [117, 140, 224, 227, 239]. Очевидно, велику роль відіграє спільна фізіологічна регуляція панкреатичної секреції та жовчевиділення, яка забезпечується гуморальним чинником – холецистокініном (ХЦК). Дослідження останніх років виявили суттєву роль гіперпродукції ХЦК у патогенезі гострого панкреатиту [1, 6, 27, 33, 70, 143, 146, 205, 215, 220, 236, 237, 245, 295]. Обтураційний холецистит через порушення зворотньої регуляції інкреції ХЦК є причиною його додаткового викиду у регіональний і системний кровотік. Це приводить до перестимуляції ацинарної тканини підшлункової залози. Таким чином, у частини хворих панкреатит виникає без порушення пасажу жовчі по холедоху.

Недостатнє обґрунтування варіантів патогенезу біліарного панкреатиту приводить до безпідставного розширення об'єму хірургічного втручання [104, 154, 162, 168, 202, 203, 228, 280, 281]. Оскільки причиною панкреатиту за теорією “спільного каналу” є холедохолітіаз, прийнято вважати, що гострий біліарний панкреатит є показанням до хірургічної ревізії та дренивання загальної жовчної протоки [29, 139, 231]. Однак, такий тактичний підхід раціональний лише щодо хворих з доказаним холедохолітіазом та біліарною гіпертензією. Очевидно, для хворих, у яких немає доказаного холедохолітіазу, не варто розширювати об'єм операції і достатньо обмежитися лише холецистектомією. Тобто, хірургічна тактика при гострому біліарному панкреатиті повинна бути диференційованою у залежності від наявності чи відсутності підтвердженого холедохолітіазу. Таким чином, наявна термінологічна та класифікаційна невизначеність щодо жовчекам'яної хвороби, ускладненої гострим панкреатитом, значно затруднює раціональний вибір хірургічної тактики.

Актуальним є відповідна модифікація існуючої хірургічної доктрини у лікуванні та профілактиці гострого біліарного панкреатиту. Холецистектомія у хворих з біліарним панкреатитом без холедохолітіазу має бути визнана патогенетично обґрунтованим втручанням і компонентом профілактики гострого панкреатиту.

Багатогранний вплив ХЦК на органи травлення, ендокринну та нервову системи вимагає всебічного аналізу його системних ефектів та кореляційних взаємозв'язків. Одним з актуальних напрямків наукового пошуку є вплив підвищеної концентрації сироваткового ХЦК та набряку підшлункової залози при гострому панкреатиті на інсулінопродукцію та вуглеводний обмін.

Гострий панкреатит лише у 2-8% хворих викликає цукровий діабет [31, 165, 212]. У значної частини хворих одним з характерних проявів гострого панкреатиту є порушення толерантності до глюкози [78, 155, 179,

180]. Дослідження у цьому напрямку є резервом покращення ефективності діагностики та лікування хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 2 та кафедри хірургії факультету післядипломної освіти ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" на тему "Корекція ендогенної інтоксикації та дисметаболических розладів при гострих хірургічних захворюваннях черевної порожнини та позаочеревинного простору" (№ держреєстрації 0109U003184). Здобувач є співвиконавцем зазначеної НДР. Дисертаційна робота затверджена Проблемною комісією "Хірургія" 15 травня 2007 року (протокол № 7).

Мета роботи: покращити результати лікування хворих на гострий біліарний панкреатит шляхом удосконалення методів діагностики та оптимізації хірургічної тактики з першочерговим виконанням лапароскопічної холецистектомії.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз захворюваності та частоти виникнення гострого біліарного панкреатиту у хворих на жовчнокам'яну хворобу.
2. Визначити кореляцію між рівнем холецистокініну сироватки крові та клініко-лабораторними ознаками гострого панкреатиту у хворих на жовчнокам'яну хворобу.
3. Дослідити діагностичну цінність і динаміку активності холецистокініну у хворих на гострий біліарний панкреатит до і після лапароскопічної холецистектомії.
4. Дослідити особливості толерантності до глюкози і субклінічні розлади вуглеводного обміну у хворих на гострий набряковий панкреатит біліарної етіології.
5. Розпрацювати алгоритм лікувальної тактики у хворих на гострий біліарний панкреатит без холедохолітазу.

Об'єкт дослідження: хворі на гострий біліарний панкреатит без холедохолітазу.

Предмет дослідження: діагностична та хірургічна тактика при гострому біліарному панкреатиті без холедохолітазу.

Методи дослідження: загальноклінічні (для уточнення діагнозу та моніторингу динаміки захворювання); біохімічні (визначення рівня холецистокініну, альфа-амілази та гамма-глутамілтранспептидази сироватки крові); внутрішньовенний тест на толерантність до глюкози; інструментальні (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія); статистичні методи обробки даних (для опрацювання отриманих результатів).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено кореляційний зв'язок між α -амілазою та холецистокініном сироватки крові як одного з патогенетичних чинників виникнення гострого біліарного панкреатиту. Досліджено діагностичну цінність визначення концентрації сироваткового холецистокініну при гострому біліарному панкреатиті. Вперше виявлено субклінічні розлади вуглеводного обміну у хворих на гострий інтерстиціальний панкреатит біліарної етіології. Розроблено і впроваджено власну методику внутрішньовенного тесту на толерантність до глюкози з визначенням показника затримки інсулінової відповіді, який відображає адекватність реакції інсулярного апарату на введення глюкози та показує розлади функції підшлункової залози до появи органічних змін.

Практичне значення отриманих результатів. Вперше розроблено та запропоновано диференційований підхід до лікування гострого панкреатиту біліарної етіології з виділенням групи хворих без порушення жовчевідтоку. Опрацьовано алгоритми діагностичної та хірургічної тактики для даної групи хворих. Обґрунтовано доцільність обмеження хірургічної інтервенції при біліарному панкреатиті без холедохолітазу лише лапароскопічною холецистектомією без ревізії та зовнішнього дренивання холедоха. Розроблено простий та інформативний спосіб діагностики гострого

інтерстиціального панкреатиту за показником затримки інсулінової відповіді (Патент на корисну модель № 37337). Запропоновано новий напрямок медикаментозного лікування гострого набрякового панкреатиту біліарної етіології, який полягає у застосуванні антагоністів кальцію як функціональних антагоністів холецистокініну.

Результати дослідження впроваджено в роботу хірургічних відділень Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, центральної міської клінічної лікарні та міської клінічної лікарні № 1 міста Івано-Франківська, використовуються в навчальному процесі на кафедрах хірургії № 1, хірургії № 2, хірургії факультету післядипломної освіти ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою роботою автора. Здобувачем самостійно проведено огляд сучасної вітчизняної та іноземної літератури щодо досліджуваної теми, поставлено мету і завдання дослідження, обрано методи обстеження. Ряд лабораторних досліджень проведені в лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, визначення рівня холецистокініну та інсуліну проведено в лабораторії “Діамеб” (м. Івано-Франківськ). Участь автора полягала у заборі матеріалу для досліджень, його первинній обробці та інтерпретації отриманих результатів. Особисто написано всі розділи дисертації, проведено статистичний аналіз, проаналізовано одержані результати. Спільно з науковим керівником сформульовано висновки.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертації оприлюднені на II Українській науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю утворення Донецької області “Актуальні питання діагностики та лікування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини” (Донецьк-Маріуполь, 2007), науково-практичній конференції “Актуальні проблеми сучасної хірургії” (Тернопіль, 2008), Всеукраїнській хірургічній науково-практичній та навчально-методичній конференції “Інноваційні технології в хірургії” (V Скліфосовські читання) (Полтава,

2009), науково-практичній конференції “Актуальні питання невідкладної хірургії” (Харків, 2009), III Українській науково-практичній конференції “Актуальні проблеми хірургії” (Святогірськ, 2009), другому Міжнародному науковому конгресі студентів медиків та молодих вчених (Харків, 2009), 79-ій міжвузівській науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю “Працюємо, творимо, презентуємо” (Івано-Франківськ, 2010), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Відеоендоскопічні методи при лікуванні хірургічної патології” (Тернопіль, 2010), науково-практичній конференції “Актуальні питання невідкладної хірургії” (Харків-Чернівці, 2010).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових робіт, з них 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 – у науковому журналі, 1 – у матеріалах конференції, 1 патент на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИЧНОЇ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ НА ЖОВЧЕКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ УСКЛАДНЕНУ ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ (огляд літератури)

1.1. Роль холецистокініну у патогенезі гострого біліарного панкреатиту

В 1928 році Ivy і Oldberg висунули гіпотезу, що скорочення жовчного міхура контролюється циркулюючим гормоном, названим холецистокініном. Пізніше Harper і Raper ввели термін панкреозимін при поясненні отриманих ними даних про те, що екстракти кишечника стимулюють секрецію панкреатичних ферментів (1953). Jorpes і Mutti в 1964 році доказали ідентичність обидвох гормонів, які стали називатися одним терміном – холецистокінін [33, 34, 261, 285].

Цей гормон існує мінімум в 4 молекулярних формах – ХЦК-39, ХЦК-33, ХЦК-8, ХЦК-4 і належить до сімейства пептидів з подвійною локалізацією: в кишечнику і в мозку [34, 262].

Холецистокініну приписують найрізноманітніші ефекти, включаючи трофічний вплив на підшлункову залозу і регуляцію апетиту, але найбільш точно встановлена його функція - стимуляція секреції панкреатичних ферментів [27, 34]. З харчових стимуляторів тільки внутрішньодуоденальне введення амінокислоти (для людини фенілаланін, валін і метіонін) стимулюють секрецію панкреатичних ферментів, кількісно порівняно з секрецією у відповідь на введення екзогенного ХЦК [27, 34, 242, 285].

Згідно з сучасними дослідженнями, після прийому їжі суттєво підвищується рівень ХЦК в плазмі крові. Проведено дослідження екзокринної реакції підшлункової залози людини на введення ХЦК-8, ХЦК-33 з одночасним виміром їх рівня в плазмі крові. В еквімолярній

концентрації ХЦК-8 виявився приблизно в 3 рази більш активним, ніж ХЦК-33 у відношенні стимуляції, продукції панкреатичних ферментів. Концентрації в плазмі обох пептидів, які потрібні для стимуляції напівмаксимальної секреції, були в межах 5-10 пмоль/л, що еквівалентно підвищенню рівня ХЦК-8 після прийому їжі.

Холецистокінін – пептид, який первинно був виділений з верхніх відділів тонкої кишки, має 33 амінокислотних залишків.

Особливість, яка притаманна ХЦК і характерна для всіх пептидів, які посилюють секрецію ферментів підшлункової залози, полягає в тому, що їх С-кінцевий амінокислотний залишок імідований. Відомі два інших пептиди, які структурно відмінні від холецистокиніну і здатні посилювати секрецію ферментів підшлункової залози шляхом викиду клітинного кальцію: гастрин і церулеїн. Існує декілька природних хімічних форм гастрину, які характеризуються загальною з ХЦК послідовністю С-кінцевих пентапептидамінів [27, 33, 34].

Залежність впливу ХЦК на секрецію амілази крові від дози має вигляд широкої двохфазної кривої, але діапазон концентрацій, при яких ХЦК зв'язується з своїми рецепторами і викликає зміни в секреції амілази однаковий. В міру зв'язування ХЦК з рецепторами (до 40% всіх рецепторів) секреція амілази поступово стимулюється, а зв'язування з іншими 60% рецепторів веде до поступового зниження стимулюючої дії на секрецію амілази крові. При зв'язуванні октапептида ХЦК з рецепторами (75% всіх рецепторів) поступово збільшується викид кальцію, а зв'язування інших 25% рецепторів не призводить до подальших змін викиду кальцію. Таким чином, в ацинарних клітинах підшлункової залози максимальний викид кальцію не вичерпує властивості ХЦК зв'язуватися з рецепторами (запасні рецептори), тоді як максимальна секреція амілази спостерігається при зв'язуванні всіх рецепторів [34].

Дослідження вчених виявили закономірне посилення холецистокиніном інкреції інсуліну у хворих хронічним панкреатитом.

Стимулювання функціональної активності β -клітин острівців Лангерганса – фізіологічний ефект ХЦК. Разом з тим, ХЦК знижував у хворих хронічним панкреатитом інтрадуоденальний тиск, а також позитивно впливав на кровообіг та функціональний стан печінки. Цей вплив доповнює коло відомостей про ефекти ХЦК, коли йде мова про проблему застосування його в лікувальній тактиці [34].

Всі вище вказані дослідження стосуються панкреозимінового компонента дії єдиного гормону холецистокініну-панкреозиміну. Можливість лікувального застосування холецистокінінового ефекту ХЦК може бути проаналізована безпосередньо за клінічними спостереженнями впливу реалізаторів ендогенного ХЦК, тобто речовин, які сприяють посиленню вивільнення ендогенного гормону з кишкової (переважно-дуоденальної у людини) слизової оболонки. У лікувальній практиці добре відоме застосування дуодентального зондування з певними медикаментами з метою холекінетичного лікувального ефекту.

Недостатньо досліджено взаємозв'язок ХЦК з ЖКХ та холециститом. Відомо, що регуляція виділення ХЦК здійснюється за принципом від'ємного зворотного зв'язку, тобто, викид жовчі у дванадцятипалу кишку припиняє подальшу інкрецію ХЦК. Експериментальні дослідження свідчать, що при відсутності пасажу жовчі, внаслідок обтурації міхурової протоки, інкреція ХЦК продовжується чи навіть наростає. Закономірно, це призводить до надмірної стимуляції панкреатичної ферментопродукції, що якраз і пояснює експериментальні дані про гіперхолецистокінінемію при гострому панкреатиті [236, 247, 275, 295].

Літературних даних про концентрацію сироваткового ХЦК при гострому біліарному панкреатиті небагато. Нещодавні дослідження Wisner та інші показали, що холецистокінін бере участь в індукції та розвитку гострого біліарного панкреатиту у експериментальних тварин. Виявлено, що концентрація холецистокініну у сироватці крові при панкреатиті біліарної етіології була значно вища ($6,78 \pm 1,02$ пмоль/л), ніж при панкреатитах

іншого походження та в порівнянні з контрольною групою ($1,55 \pm 0,11$ пмоль/л). Висновки вчених свідчать про те, що біліарний панкреатит є наслідком патології жовчевивідних шляхів та супроводжується збільшенням концентрації ХЦК в сироватці крові [298].

J. Yamamoto et al. у своєму дослідженні показали, що ХЦК може викликати гострий панкреатит у тварин. Встановлено, що концентрація ХЦК при загостренні з вираженою симптоматикою була високою та достовірно знижувалася в період стабілізації стану експериментальних тварин [296]. Роль ХЦК в індукції гострого панкреатиту у людей залишається нев'ясною.

Дослідження С. Nordback та ін. були спрямовані на створення моделі гострого панкреатиту у собак. Це досягалося за допомогою інфузії церулеїну, створенням часткової обструкції протоки підшлункової залози, вливанням олеїнової кислоти та створенням двохгодинної ішемії. Ознаками панкреатиту був набряк та збільшення рівня амілази в сироватці крові. У висновку вчені стверджують, що холецистокінін є безпосереднім пусковим механізмом у виникненні гострого панкреатиту у досліджуваних собак [297].

Дослідження S. Kimura et al. виявили достовірне зростання активності гормону у експериментальних тварин (щурів) після перев'язки панкреатичної протоки з метою моделювання гострого панкреатиту. Результати роботи свідчать про те, що холецистокінін відіграє важливу роль у прогресуванні гострого панкреатиту [292].

S.A. Peter et al. розглядали роль ХЦК як одного з факторів розвитку та прогресування гострого панкреатиту як в експерименті на тваринах, так і в людини. Результати їхніх досліджень підтримали гіпотезу про вагомий вплив ХЦК в розвитку гострого панкреатиту [282].

У дослідженні С. Tang. та I. Viemond встановлено, що холецистокінін є одним з основних гормонів шлунково-кишкового тракту, який відіграє важливу роль в стимуляції секреції підшлункової залози та сприяє

скороченню жовчного міхура у людей. Доказано, що при гострому біліарному панкреатиті рівень холецистокініну у сироватці крові високий, що пояснюється тимчасовим порушенням відтоку жовчі в дванадцятипалу кишку через наявність конкремента [295].

Роль холецистокініну в формуванні функціональної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті вивчали Л.В. Вінокурова, Є.Р. Валітова та І.Є. Трубіцина. Дослідження проводилось з групами хворих хронічним панкреатитом алкогольного та біліарного походження. Встановлено, що в залежності від тяжкості деструктивних процесів в підшлунковій залозі у хворих алкогольним та біліарним панкреатитом виявлено різний ступінь зміни концентрації в крові холецистокініну, а відповідно, і екзокринної панкреатичної секреції [117].

У ряді досліджень у експерименті виявлено лікувальний ефект блокаторів рецепторів ХЦК на перебіг гострого біліарного панкреатиту [206, 223, 247, 257].

Нами не виявлено досліджень про вплив хронічного та гострого холецистити, а також виконання холецистектомії на сироваткову концентрацію ХЦК.

1.2. Особливості вуглеводного обміну та порушення балансу глюкози при гострому біліарному панкреатиті

Підшлункова залоза – непарний орган альвеолярної будови, який виконує зовнішньосекреторну та внутрішньосекреторну функції. Ендокринну функцію виконують панкреатичні островці, описані в 1869 році Паулем Лангергансом (острівці Лангерганса). Островці дифузно розміщені в паренхімі екзокринної частини залози, складаючи 1-2 % її маси; найбільша їх кількість в хвості залози. Нараховують від 240 тисяч до 2 мільйонів островців. Кожний острівець містить до 1000 ендокринних клітин

(ендокриноцитів), а також 3-10 осідлих макрофагів. Зазвичай, виділяють такі типи ендокриноцитів: А (α), В (β), D (δ), PP (F), E, G [11, 52, 58, 66, 67].

Функція β - клітин полягає в підтриманні енергетичного гомеостазу в організмі. Енергетичні рецептори цих клітин чутливі до мінімальних відхилень в складі крові каригенних молекул, до яких відноситься глюкоза, амінокислоти, кетонів тіла і жирні кислоти. Фізіологічна концентрація d-глюкози, L-амінокислот, кетонів тіл і жирних кислот стимулюють секрецію інсуліну [66].

Синтез інсуліну відбувається в β -клітинах. Синтез препроінсуліну відбувається на рибосомах шорсткуватого ендоплазматичного ретикулума. Після синтезу препроінсулін попадає у внутрішній простір ендоплазматичного ретикулума і розщеплюється протеазами до проінсуліну, в якому ланцюги А і Б з'єднані між собою С- пептидом. Утворення проінсуліну стимулюється глюкозою і гальмується неетерифікованими (вільними) жирними кислотами [43, 66, 67].

Проінсулін імунологічно однаковий з інсуліном, його біологічна активність складає близько 5 % від активності інсуліну. У секреторних гранулах комплексу Гольджі під впливом ендопептидаз відбувається перетворення проінсуліну в інсулін і С- пептид. При потребі в інсуліні синтез його наростає, а руйнування гальмується. У нормі в дорослої людини підшлункова залоза виділяє 40-50 ОД інсуліну в добу. Секреція інсуліну з β -клітин здійснюється шляхом піноцитозу [11, 66, 67].

Основним стимулятором виділення інсуліну є глюкоза. Вона зв'язується з глюкозним рецептором β -клітин, активує його, в клітині утворюється циклічний аденозинмонофосфат, який стимулює секрецію і біосинтез інсуліну. Глюкоза стимулює секрецію інсуліну і внутрішньоклітинно. Секреція інсуліну відбувається в дві фази. Перша фаза – швидка. Вона триває 3-5 хвилин після глюкозної стимуляції і здійснюється інсуліном, який накопичений в секреторних гранулах. Друга фаза – повільна. Вона починається через 5-10 хвилин після першої і продовжується

до однієї години. В ній бере участь новосинтезований інсулін [11, 51, 66, 67].

Секрецію інсуліну посилюють також амінокислоти: аргінін, лізин, лейцин; гормони: глюкагон, вазоінтестинальний поліпептид, холецистокінін; парасимпатична нервова система [11, 66, 67].

Пригнічує секрецію інсуліну адреналін, норадреналін, соматостатин, симпатична нервова система, високий вміст жирів в раціоні, тривале голодування [67].

Інсулін взаємодіє з клітинами інсулінозалежних тканин (печінка, м'язи, жирова тканина) через інсуліновий рецептор. Рецептор – це тетрамерний білок, який складається з двох альфа- і двох бетта-субодиниць. Інсулін зв'язується з рецептором, активує його і разом з ним занурюється в середину клітини. Внутрішньоклітинні протеази звільнюють інсулін, він залишається в клітині, а рецептор знову вертається на клітинну мембрану. [11, 51, 66].

Основна біологічна дія інсуліну – посилення проникнення глюкози всередину м'язових та жирових клітин і тим самим зниження вмісту глюкози в крові (гіпоглікемічний ефект). Це досягається за допомогою транспорту глюкози як за градієнтом концентрації, так і активно разом з іонами натрію проти градієнта концентрації глюкози. Інсулін посилює анаболічні процеси в печінці, м'язах і жировій тканині, підвищує швидкість синтезу глікогену, жирних кислот, білків, а також подавляє глюконеогенез в печінці і стимулює гліколіз [66, 67].

Таким чином, рівень глюкози в крові підтримується секрецією інсуліну і глюкагону. У проміжках між прийомами їжі постійність глікемії підтримується за рахунок глікогенолізу у печінці. При пероральному глюкозо-толерантному тесті у здорової людини відбувається синхронне зростання екзогенної глікемії та зниження ендогенної продукції глюкози печінкою внаслідок блокування інсуліном печінкового глікогенолізу. При внутрішньовенному введенні глюкози наростання глікемії відбувається як

наслідок сумування екзогенного поступлення глюкози, глікогенолізу та утилізації глюкози тканинами. Виділення інсуліну наростає двохфазно з затримкою на кілька хвилин після глікемії. Пероральний та внутрішньовенний тести на толерантність до глюкози використовуються для діагностики абсолютної та відносної недостатності інсуліну – порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Лише нечисленні дослідження присвячені використанню ПТГ як інструмента для вивчення якісних характеристик динаміки інсулінопродукції. Так, на думку А.В.Древаль (2006), існує 7 типів порушення балансу глюкози, серед яких лише 4 належать до цукрового діабету чи предіабету. Часто кількісні параметри інсулінопродукції та рівень глікемії не виходять за межі норми, однак, динаміка інсулінопродукції та форма глікемічної кривої при тесті толерантності до глюкози дозволяє виявити порушення, які характерні для гострого чи хронічного панкреатиту [61, 62, 63].

Існує постійний діапазон рівня глюкози між тим, що розглядається як норма (5,6 ммоль/л), після навантаження (7,8 ммоль/л), і тим, який розглядається як діагностичний для цукрового діабету (≥ 7 ммоль/л) після навантаження ($\geq 11,1$ ммоль/л). ПТГ слід розглядати як більш важливий показник для оцінки ризику, ніж порушення глікемії натщесерце [43, 110, 221, 240].

На даний час недостатньо вивчені зміни внутрішньосекреторної функції підшлункової залози при панкреатиті на етапах перебігу захворювання, що значно утруднює діагностику та, відповідно, принципи лікування даної патології [64, 165, 172, 173, 286]. Частота інсулінової недостатності, враховуючи випадки без симптомів діабету, але з порушеною толерантністю до глюкози, у хворих на гострий панкреатит досягає 50% [60, 186, 216].

Основою виникнення порушення толерантності до глюкози у хворих панкреатитом є зниження абсолютного рівня ендогенного інсуліну, що

зумовлено зменшенням кількості β -клітин та атрофією панкреатичних острівців [126, 180, 181, 194, 212, 258].

У літературних джерелах описані зміни ендокринного апарату підшлункової залози як при гострому, так і хронічному панкреатитах. Так, О.І. Яхонтова (1991) вважає, що порушення вуглеводного обміну у хворих хронічним панкреатитом зустрічається доволі часто як в період загострення, так і в стадії ремісії, і проявляється гіперглікемією, рідше гіпоглікемією [217]. Л.І Геллер та співав. (1991) вважають, що зниження толерантності до глюкози, а при значному вираженні патологічного процесу – гіперглікемія натщесерце, пов'язані у хворих з панкреатитами з розповсюдженістю набрякового і проліферативного процесів не тільки на екзокринну, але і на інкреторну панкреатичну тканину. За їхніми даними гіперглікемія в базальних умовах (без навантаження) відмічається у 287 із 1150 обстежених ними хворих гострим панкреатитом [32].

Д.Ю. Рязанов при вивченні змін внутрішньосекреторної функції підшлункової залози використовував методи кількісного визначення рівня інсуліну і С-пептиду в сироватці крові та дійшов висновку, що після одноразового приступу гострого панкреатиту порушення інкреторної функції підшлункової залози виникає тільки у 4,8% хворих з 49 обстежених [165].

А.А. Шалімов та співавт. в монографії, присвяченій гострому панкреатиту, відмітили, що порушення вуглеводного обміну у хворих гострим панкреатитом відмічалось нерідко. Гіперглікемія зустрічалась частіше, ніж глюкозурія. Несприятливою по відношенню до прогнозу вважалась гіперглікемія вище 12 ммоль/л [209].

В.І. Філін, А.Л. Костюченко описують показники несприятливого прогнозу за дев'ятьма широкодоступними лабораторними критеріями, які найбільш інформативні в перші дні гострого панкреатиту та як самостійного захворювання у хворих старше 55 років (перший критерій). Рівень глікемії, за їхніми даними, більше 11 ммоль/л у пацієнтів без ознак цукрового діабету

має навести на думку щодо виникнення ПТГ та змін в ендокринній функції підшлункової залози [199].

Для оцінювання тяжкості панкреатиту також використовують визначення концентрації глюкагону в крові. У початковій стадії хронічного панкреатиту внаслідок значного підвищення співвідношення α/β -клітин панкреатичних островців спостерігається гіперглюкагонемія. По мірі прогресування процесу і атрофії тканини підшлункової залози розвивається гіпоглюкагонемія [55, 56, 255, 256].

Для оцінки ендокринної функції підшлункової залози застосовують статичні тести (рівень глюкози, інсуліну, С-пептиду, панкреатичного поліпептиду, глюкагону в крові) та динамічні тести (визначення в крові глюкози і гормонів підшлункової залози до навантаження і в динаміці після нього (глюкозою, аргініном, секретином і ін.)). Найбільш специфічним для панкреатиту є аргініновий тест – визначення рівня глюкагону в крові після інфузії аргініну – порушення тільки при панкреатогенному, але не при первинному цукровому діабеті [49, 119, 191, 252, 259].

1.3. Вибір хірургічної тактики у хворих на гострий біліарний панкреатит при відсутності блоку жовчевідтоку

Проблема лікування хворих з гострим біліарним панкреатитом є на сьогодні однією з найбільш актуальних в абдомінальній хірургії. Підходи до стратегії і тактики лікування таких хворих суперечливі. Це стосується, насамперед, встановлення показань до виконання оперативного втручання та вибору методу операції залежно від стану пацієнта, морфологічної форми панкреатиту, наявності ускладнень і супутніх захворювань [3, 4, 7, 10, 12, 18, 24, 28, 29, 69, 77, 93, 105, 115, 144, 145, 195, 197, 294].

Основне питання, яке необхідно вирішувати у хворих з гострим біліарним панкреатитом, – це питання часу проведення оперативного втручання [233, 264]. Одні хірурги підтримують активне хірургічне

лікування при різних формах панкреатиту і наполягають на широкому застосуванні “ранніх” радикальних операцій; інші – рекомендують активну консервативну тактику з використанням багатокомпонентної консервативної терапії і ендоскопічних маніпуляцій [25, 36, 46, 47, 124, 128, 131, 137, 168, 169, 211, 213, 229, 234, 271].

Багато дослідників при визначенні термінів хірургічного втручання у хворих з гострим біліарним панкреатитом виходять, в основному, з форми ураження жовчного міхура. Вони вважають, що деструктивний холецистит є показом до екстреного втручання. Підґрунтя цієї операції є видалення з черевної порожнини джерела активного запалення [5, 13, 19, 35, 92, 151, 214, 265, 266]. Згідно інших тверджень, навіть гострий набряк підшлункової залози у хворих з жовчнокам'яною хворобою є показанням до операції, якщо в запальний процес втягнутий жовчний міхур [35, 47, 54, 210, 253]. Коли в запальний процес задіяні жовчний міхур, загальна жовчна протока і підшлункова залоза, тактика вичікування неоправдана, оскільки після затухання гострого приступу хвороба переходить в хронічну стадію і сприяє розвитку тяжких ускладнень [74].

Більшість хірургів рекомендують невідкладне оперативне втручання лише при явищах гострого живота, коли немає впевненості в діагнозі біліарного панкреатиту, діагноз не викликає сумніву, але наростають явища панкреонекрозу і перитоніту, а консервативна терапія при цьому неефективна і в клінічній картині гострого біліарного панкреатиту переважають симптоми деструктивного холецистити з наростаючими ознаками розлитого перитоніту та інтоксикації [79, 80, 81].

Об'єм і характер оперативного втручання в кожному випадку має бути чітко обґрунтованим. Лікування гострого біліарного панкреатиту буде успішне тільки за умови видалення патологічного джерела (жовчний міхур, конкременти) і створення вільного відтоку жовчі.

Холецистектомія розглядається як патогенетичний метод хірургічного лікування гострого біліарного панкреатиту [79, 102, 176, 198, 201, 265, 270,

284, 287]. Водночас, М.І. Іващенко та співавт. (2005) застерігають, що видалення функціонуючого жовчного міхура веде до відхилення в гідродинаміці жовчних шляхів, гіпертензії та загострення патологічного процесу. При гострому біліарному панкреатиті значення цього фактора значно підвищується, оскільки в більшості спостережень жовчна гіпертензія є важливою складовою частиною патогенезу гострого біліарного панкреатиту. Тому, на думку вказаних авторів, обов'язковим компонентом хірургічного втручання гострого біліарного панкреатиту є декомпресійне дренування жовчевивідних шляхів [98, 99, 251].

Широке впровадження мініінвазивних і відеолапароскопічних втручань внесло суттєві корективи в хірургічну тактику при гострому біліарному панкреатиті [101, 104, 106, 134, 274, 277].

Багатьма дослідниками в тактиці ведення хворих з гострим біліарним панкреатитом рекомендується обов'язкове проведення лапароскопії. Її діагностична і лікувальна цінність визначається можливістю верифікації форми панкреатиту, визначення шляхів поширення випоту, проведення дренування черевної порожнини, проведенню катетеризації круглої зв'язки печінки з метою знеболювання і введення медикаментів заочеревинно [104, 116, 123, 125].

Деякі хірурги підтримують двохетапне лікування: виконання ендоскопічної папілосфінктеротомії на першому етапі і лапароскопічної холецистектомії – на другому етапі лікування. Рекомендують таку схему лікування: встановлення діагнозу, прогнозування тяжкості перебігу захворювання, проведення ургентної (24 години) або ранньої (72 години) ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії, а при наявності холедохолітіазу – проведення ендоскопічної папілосфінктеротомії з екстракцією конкрементів [122, 129, 136, 138, 161, 235, 246, 248, 249, 254, 272, 293]. Після затихання нападу гострого біліарного панкреатиту, доцільно виконати лапароскопічну холецистектомію з метою запобігання рецидиву захворювання [79].

Інші хірурги на першому етапі виконували лапароскопічну холецистектомію і після зменшення гострого запального процесу і встановлення холедохолітіазу чи папілостенозу проводили в наступному ендоскопічну папілосфінктеротомію [17, 74, 75, 94, 139, 170, 244].

Проведення ендоскопічної папілосфінктеротомії при гострому панкреатиті – дискусійне питання. На думку деяких дослідників, не слід проводити дане втручання, оскільки можливе загострення процесу в підшлунковій залозі [74, 75, 147, 148]. Інші, навпаки, доводять високу ефективність ранньої ендоскопічної папілосфінктеротомії у хворих з гострим панкреатитом біліарної етіології [85, 150, 153].

Згідно з сучасною концепцією, показаннями до ранніх лапаротомних оперативних втручань на підшлунковій залозі є такі: фульмінантне прогресування деструктивних змін у залозі на тлі тяжкої загальної інтоксикації з швидким розвитком поліорганної недостатності, поширений перитоніт. У віддалені терміни операції виконуються у випадках гнійно-септичних ускладнень: інфікуванні некрозів з формуванням секвестрів, абсцесів підшлункової залози та виникненні флегмони позаочеревинної клітковини [167, 171].

Більшість авторів відмічають значні переваги ендовідеохірургії перед традиційною лапаротомією завдяки малій інвазивності і достатньо широкого спектру оперативного бачення [14, 59, 82, 87, 95, 100, 120, 130, 132, 133, 142, 178, 196, 197]. Однак, лапароскопічна ревізія загальної жовчної протоки залишається втручанням, яке недоступне для більшості клінік, тому є актуальним питання диференціації показань до ревізії та дренивання холедоха. На думку ряду дослідників у значній частині клінічних спостережень біліарний панкреатит не супроводжується холедохолітіазом, а має виключно холецистогенне походження [29, 186, 204]. Тому необхідна поглиблена діагностика з метою диференціації хірургічної тактики і уточнення об'єму хірургічної інтервенції для таких

хворих. Обмеження хірургічної корекції лише холецистектомією при гострому біліарному панкреатиті залишається контрверсійним.

1.4. Застосування блокаторів холецистокініну у лікуванні гострого панкреатиту

Секреція панкреатичного соку знаходиться під подвійним контролем вегетативної нервової системи і гормонів шлунково-кишкового тракту. Вплив цих факторів змінюється в залежності від часу після прийому їжі і місця знаходження хімусу в шлунково-кишкового тракті [88].

Поступлення білків, ліпідів або продуктів їх розчеплення в дванадцятипалу кишку активує викид білкового гормону холецистокініну. Продукти гідролізу білків (визначені амінокислоти і дипептиди) і ліпіди (жирні кислоти з довжиною вуглеводного ланцюга більше 8 атомів) стимулюють викид ХЦК, який через кров поступає в підшлункову залозу, зв'язується з ХЦК-А-рецепторами ацинарних клітин, центроацинарних і протокових клітин і стимулює кальційзалежну ферментопродуцію. Основною функцією ХЦК є стимуляція секреції панкреатичних ферментів [89, 90].

Існують дані, що секреторна відповідь підшлункової залози значно збільшується при одночасній дії декількох стимулюючих факторів. Особливо важливе фізіологічне значення такий синергізм дії має для секреції підшлункової залози бікарбонату, який стимулюється секретином при підвищенні кислотності в дванадцятипалій кишці [88, 91]. Відомо, що у людини після прийому їжі кислотність в дванадцятипалій кишці тільки на короткий час перевищує пороговий рівень, який необхідний для викиду секретину (рН рівне приблизно 4,5), в результаті чого виділяється тільки необхідна кількість гормону. Тому дуже важливо, щоб центроацинарні і протокові клітини були високочутливі до дії секретину, а це досягається

стимулюючою дією на ці клітини ацетилхоліну і ХЦК. Якщо дію одної з цих двох речовин заблокувати (наприклад, атропіном або антагоністами ХЦК-А-рецепторів), то секреторна реакція на прийом їжі значно зменшується. Можливо, що секретин і ацетилхолін також підвищують чутливість клітин до ХЦК. Молекулярною основою такої потенціюючої взаємодії є те, що різні стимулятори (секретин і ХЦК) впливають на клітини через різні внутрішньоклітинні медіатори, фосфорилуючи білки, які необхідні для оптимальної секреторної відповіді [33, 34].

Виділення і секреція бікарбонату панкреатичних ферментів подавляє подальшу секрецію цих речовин, так як протеолітичні і ліполітичні ферменти і бікарбонати руйнують речовини, які стимулюють викид ХЦК (амінокислоти, білки, жирні кислоти) або секретину (підвищена кислотність в дванадцятипалій кишці). Крім того, панкреатичний фермент трипсин є могутнім інгібітором виділення ХЦК; механізм його дії, можливо, заключається в розчепленні в порожнині шлунково-кишкового тракту GRP-подібного білка – паракринного (вогнищевого) стимулятора секреції ХЦК [90, 91].

Починаючи з 70-х років минулого століття, проведено декілька експериментальних досліджень, які передбачали, що внутрішньопросвітна дія панкреатичних протеаз відіграє важливу роль в регулюванні панкреатичної секреції. При цьому доведено, що евакуація панкреатичного секрету з дванадцятипалої кишки стимулює експресію холецистокініну і секрецію панкреатичних ферментів [34]. Пізніше було доказано, що збільшення рівня в плазмі крові ХЦК і посилення панкреатичної секреції після видалення панкреатичного соку з дванадцятипалої кишки зумовлені трипсинчутливим субстратом, який секретується проксимальними відділами кишечника і називається в подальшому ХЦК-релізинг-фактор [33, 34].

Аналогічний механізм зворотнього зв'язку у людини був вперше описаний в 1977 р.

Н.Б. Губергріц (2007) описує механізм дії холецистокінін-релізинг-пептиду, який взаємодіє з ферментами, які поступають в просвіт дванадцятипалої кишки (ДПК). Даний пептид продукується слизовою ДПК; чим менше ферментів підшлункової залози в просвіті ДПК, тим більша кількість релізинг-пептиду продукується. Цей пептид є частиною механізму зворотного зв'язку: при достатньому рівні панкреатичних ферментів та жовчі у ДПК релізинг-пептид інактивується ними, в результаті синтезується менше холецистокініну і синтез ферментів не стимулюється. Якщо ферментів підшлункової залози і жовчі в просвіті ДПК недостатньо, то холецистокінін-релізинг-пептид не інактивується, підвищується продукція холецистокініну, він поступає в кров та стимулює зовнішню секрецію підшлункової залози. У результаті при збігу кількох несприятливих факторів виникає аутоліз, підвищується внутрішньопотоковий тиск, збільшується об'єм та концентрація панкреатичного секрету [48].

У ті ж роки було визначено, що резерпін зменшує секреторну відповідь панкреатитів на холецистокінін і виступає ініціатором зворотнього зв'язку між накопиченням білка в гранулах і синтезом його в мембранах гранулярного ендоплазматичного ретикулула. В результаті чого зменшується вивільнення гранул з секрету, що веде до зниження синтезу секреторних білків в гранулярній ендоплазматичній сітці [56].

Дослідження Ю.П. Шевердіна (1992) дозволили виявити гальмівний вплив блокаторів кальцієвих каналів на панкреатичну секрецію. Антагоністи кальцію (ніфедіпін, верапаміл) сповільнюють активацію ацинарних клітин підшлункової залози під впливом природних стимуляторів – ХЦК та ацетилхоліну, і, таким чином, є їхніми функціональними антагоністами [212]. Аналогічним впливом на секреторну активність володіють препарати, які сповільнюють роботу калій-натрієвого насоса клітинних мембран, зокрема, лідокаїн [9].

Функціональний антагонізм до дії ХЦК має місце і у механізмі гормонального регулятора соматостатину та його синтетичного аналога –

сандостатину [15, 42, 45, 68, 83, 127, 141]. Більшість авторів, які вивчали даний гормон, вважають, що його дія опосередкована впливом на спланхнічне кровопостачання [64, 149]. Подібним впливом на підшлункову залозу володіє також синтетичний опіодний пептид – даларгін, який успішно застосовується у лікуванні хворих на гострий панкреатит [156, 157, 158, 175].

Сучасні дослідження спрямовані на зменшення болю під час приступу гострого панкреатиту. Вважають, якщо додатково ввести ферменти в ДПК, то зовнішня секреція за механізмом зворотного зв'язку буде гальмуватися і відповідно зменшиться біль. Важливо, що головну роль в інактивації холецистокінін-релізінг-пептиду відіграють протеази, особливо трипсин. Тому, для купірування болю необхідно вибирати препарати з високим вмістом протеаз [50, 107, 108].

А.Е. Гріднев (2007) вважає, що функціональний спокій підшлункової залози досягається за допомогою застосування препаратів класу кислоригнічуючих агентів (H₂-блокаторів і інгібіторів протонної помпи). За рахунок пригнічення активної кислотопродукції H₂-блокаторами відбувається пригнічення продукції холецистокініну і секретину, в результаті інгібується панкреатична секреція.

Протягом останніх років розроблений новий напрямок в лікуванні больового абдомінального синдрому у хворих панкреатитом – застосування селективних блокаторів рецепторів ХЦК до ацинарних клітин підшлункової залози. Дані препарати за рахунок блокади рецепторів ХЦК на ацинарних клітинах підшлункової залози різко знижують секрецію панкреатитів, а відповідно і внутрішньопанкреатичний тиск, що веде до купірування болю [48, 50, 247]. До цієї групи входять такі препарати: локсіглумід, декслоксіглумід, лорглумід, девазепід, проглумід, асперліцин (ASP) та інші.

Найбільш поширеним являється локсіглумід (loxizin, xylamide, xilamide, milid), в складі якого є лізофосфатидинова кислота, молекулярна вага 461,379 г/моль, хімічна формула C₂₁ H₃₀ Cl₂ N₂ O₅.

На міжнародному симпозіумі, який відбувся в Токіо (Японія), була представлена доповідь про терапевтичне застосування антагоністів ХЦК при гострому панкреатиті. Дослідження мало експериментальний характер та проводилось на щурах. Висновки вчених були спрямовані на те, що локсиглумід, як антагоніст ХЦК-рецепторів, безпосередньо впливає на перебіг гострого панкреатиту в експерименті та може бути застосований як профілактично, так і лікувально [247].

Вченими цієї країни були проведені також численні експериментальні дослідження про вивчення впливу локсиглуміду як антагоніста ХЦК-рецепторів на екзокринну функцію підшлункової залози у здорових щурів. Методика включала забір секрету підшлункової залози протягом однієї години після введення локсиглуміду в дозі 10 мг/кг через стегнову вену. За результатами, даний антагоніст пригнічує рівень білка та амілази, проте не змінює основний об'єм соку підшлункової залози. Отримані дані свідчать про те, що локсиглумід інгібує екзокринну функцію підшлункової залози в здорових щурів та може бути використаним в якості медикаментозного лікування гострого панкреатиту [260].

Вивченням впливу антагоністів ХЦК-рецепторів на стан підшлункової залози у собак, в яких попередньо стимулювали екзокринну функцію залози, займався С.Д. Johnson. За його результатами антагоністи холецистокінінових рецепторів мають безпосередню дію на пригнічення секреції ацинарних клітин підшлункової залози, що істотно впливає на зменшення прогресування гострого набрякового панкреатиту [263].

Німецькими вченими С.Н. Lin, S.T. Fan, А.М. Linhtner, K.S. Kirkwood вивчалася дія локсиглуміду на екзокринну функцію підшлункової залози у щурів. Проведено два експерименти. У першому випадку локсиглумід підшкірно вводили 3 рази на день в дозі 50 мг/кг (названо низькою дозою) протягом 6 днів. Низька доза локсиглуміду зменшила вміст білка, трипсину, та ліпази, тоді як не мала суттєвого впливу на рівень амілази. У другому експерименті три рази вищі дози (150 мг/кг), які вводились два рази на день

протягом 6 днів. Високі дози значно знижували вміст білка, однак значно збільшили рівень амілази та трипсину. Результати досліджень свідчать, що локсиглумід, в залежності від дози, має різні наслідки на зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози у щурів [268, 269].

Вчені N.J. Soper, L.M. Brunt, M.P. Callery та ін. проводили клінічну оцінку та безпеку прийняття локсиглуміду у хворих на рак підшлункової залози. За результатами їхнього дослідження, терапевтична дія даного препарату не мала впливу на виживання хворих операбельним чи неоперабельним раком. Проте, в даній роботі сформульовані рекомендації щодо вивчення дії локсиглуміду для профілактики післяопераційних ускладнень [288].

В зарубіжній літературі останніх років з'явилися численні публікації про вплив локсиглуміду на перебіг гострого панкреатиту та загострення хронічного панкреатиту. Дані попередніх досліджень свідчать, що антагоністи ХЦК-рецепторів помітно знижують частоту панкреатиту і збільшують виживання тварин в експериментальних його моделях. Метою цих досліджень було обґрунтувати новий підхід до лікування гострого панкреатиту з використанням найпоширенішого антагоніста ХЦК-рецепторів локсиглуміду. Дослідження мало рандомізований характер і проводилось в 110 лікувальних установах на 2107 пацієнтах, які приймали локсиглумід в дозах 300, 600, 1200 мг/кг на добу та плацебо протягом 4 тижнів. Групи хворих були поділені за віком, статтю, причиною виникнення захворювання, ускладненнями та попередньо проведеним лікуванням. Ефективність лікування оцінювали на підставі клінічних симптомів, рівня підшлункових ферментів в сироватці крові. Зменшення болю в черевній порожнині та її іррадіації в спину спостерігалось у 46% хворих, які приймали локсиглумід в дозі 300 мг/кг; у 59% хворих з дозою 600 мг/кг та у 52% хворих з дозою 1200 мг/кг. В групі хворих, які приймали плацебо, біль зменшилась у 36% хворих. За лабораторними показниками, значне зменшення рівня амілази та трипсину спостерігалось в групі, яка приймала

дозу локсиглуміду 600 мг/кг. Отже, за результатами дослідження, локсиглумід відіграє важливу роль у лікуванні хворих з гострим панкреатитом та загостренням хронічного панкреатиту. Рекомендовано використовувати терапевтичну дозу 600 мг/кг [247].

Аналогічні результати одержали R.L. Riepl, P. Lehnert при клінічному вивченні впливу локсиглуміду на перебіг гострого панкреатиту в людей. Після постановки діагнозу локсиглумід вводили внутрішньовенно в дозах 100, 300 та 500 мг/кг два рази на добу протягом 14 днів. Ефективність лікування оцінювали за клінічними ознаками, біохімічними дослідженнями крові. У дослідження включено 181 пацієнт. Відмічено, що в перший день застосування даного препарату у 20% хворих зникла така клінічна ознака, як біль. Сироватковий рівень амілази нормалізувався протягом трьох днів. Рівень ліпази теж значно знизився, проте тільки у групі хворих, які приймали високі дози (500 мг/кг) локсиглуміду [290].

Таким чином, дослідження останніх років підтверджують патогенетичну роль гіперпродукції ХЦК у виникненні гострого біліарного панкреатиту. Надлишковий викид гормону у системний кровотік обумовлений порушенням регуляції травлення внаслідок блокування пасажу жовчі як на рівні загальної жовчної протоки, так і на рівні міхурової протоки. Отже, згідно з сучасними науковими публікаціями, немає достатніх підстав вважати гострий біліарний панкреатит лише наслідком механічного закидання жовчі у панкреатичну протокову систему. Тому сумнівним є обов'язковість дренивання холедоха без доказів його обтурації. Натомість доцільно опрацювати диференційований підхід до лікування гострого біліарного панкреатиту. У ряді випадків, певно, достатнім об'ємом хірургічного втручання з патогенетичної точки зору є лапароскопічна холецистектомія. Крім того, у комплексному лікуванні гострого біліарного панкреатиту доцільно застосовувати препарати – антагоністи ХЦК та його блокатори. Серед дозволених до застосування препаратів подібний ефект мають антагоністи кальцію [9, 109].

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

2.1. Структура дослідження та клінічна характеристика хворих

Робота виконана на клінічній базі кафедри хірургії факультету післядипломної освіти ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет” Міністерства охорони здоров’я України. Дослідження складалося з ретроспективного етапу, під час якого проведено аналіз результатів лікування хворих на жовчнокам’яну хворобу, ускладнену різними формами біліарного панкреатиту та проспективного етапу, який полягав у моніторингу результатів клінічного спостереження, лабораторно-інструментальних і спеціальних досліджень дослідних та контрольних груп з патологією, яка є предметом даного вивчення.

Відбір карт проводився за комп’ютеризованою системою обліку хворих Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Для вивчення поширеності жовчнокам’яної хвороби, особливостей клінічної картини, алгоритмів загальноприйнятої діагностичної та лікувальної тактики створено базу даних, до якої увійшли матеріали тематичних карт відповідних хворих. З цією метою використовували програму Microsoft Excel XP 2007.

Відповідно до статистичних інструментів програми Microsoft Excel XP за методикою С.Н.Лапач і співавт., (2000), була створена електронна таблиця, кожний запис якої відображав інформацію про кожного хворого, а поля були сформовані відповідно до аналізованих текстових, параметричних та непараметричних даних [96]. Таким чином, один рядок створеної таблиці

містить усю необхідну інформацію, отриману з одної карти тематичного хворого, а один стовпчик – розподіл варіантів кожного з показників як паспортних, так і клінічних даних. Створена реляційна база даних дозволяє розраховувати середні величини, проводити основні методи статистичного аналізу, сортувати внесені дані за будь-яким з необхідних критеріїв. Для первинної статистичної обробки в останньому рядку бази даних внесли формули для автоматичного обчислення середнього арифметичного кожного кількісного показника та його стандартного відхилення. Шляхом фільтрування контингентів хворих за діагнозом, віком, видом операції та іншими груповими ознаками формували вторинні електронні таблиці для кожної групи. Ці таблиці також містили підсумкові формули для обчислення середніх величин. Для обліку та архівування інформації на паперових носіях була створена програма-макрос, яка автоматично роздруковувала облікові картки на кожного досліджуваного хворого. Для проміжного та кінцевого аналізу даних створювали інтерактивні зведені таблиці та діаграми.

Під час ретроспективного етапу дослідження вивчено матеріали обстежень послідовних 3202 хворих на ЖКХ, які лікувалися у хірургічних відділеннях Івано-Франківської ОКЛ з 2005 по 2008 рік.

Проспективний етап включав аналіз результатів безпосередніх обстежень та клінічного моніторингу 120 хворих, які були розподілені на 4 групи (табл. 2.1).

Для контролю використовували результати обстежень 30 добровольців, у яких відсутня патологія жовчних шляхів та підшлункової залози.

Вік хворих коливався від 20 до 80 років. У середньому для хворих з жовчнокам'яною хворобою, ускладненою гострим панкреатитом, склав 49,6 років. Серед них переважали особи жіночої статі 94 (78,3%). Найбільша кількість хворих відносилась до вікових груп 40-49 та 50-59 років (20,8% та

18,3 % відповідно). Чоловіків було 26 (21,7%), найбільше 8 у віковій групі 50-59 років, що становить 6,7% (табл. 2.2).

Таблиця 2.1

Нозологічний розподіл обстежених хворих

№ групи	Клінічний діагноз	Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)
1	Хронічний калькульозний холецистит	30	25
2	Гострий калькульозний холецистит	30	25
3	Хронічний калькульозний холецистит, ускладнений гострим біліарним панкреатитом	30	25
4	Гострий калькульозний холецистит, ускладнений гострим біліарним панкреатитом	30	25
Всього		120	100

Таблиця 2.2

Гендерно-віковий розподіл хворих на ЖКХ ускладнену гострим інтестиціальним біліарним панкреатитом

Вік хворих (років)	Кількість хворих			
	Жінки		Чоловіки	
	Абс. число	(%)	Абс. число	(%)
20-29	11	9,2	0	0
30-39	12	10	3	2,5
40-49	25	20,8	5	4,2
50-59	22	18,3	8	6,7
60-69	17	14,2	6	5
70-79	7	5,8	4	3,3

Всього	94	78,3	26	21,7
	120			

Одержані дані свідчать про ураження даною патологією осіб переважно працездатного віку та жіночої статі (рис. 2.1).

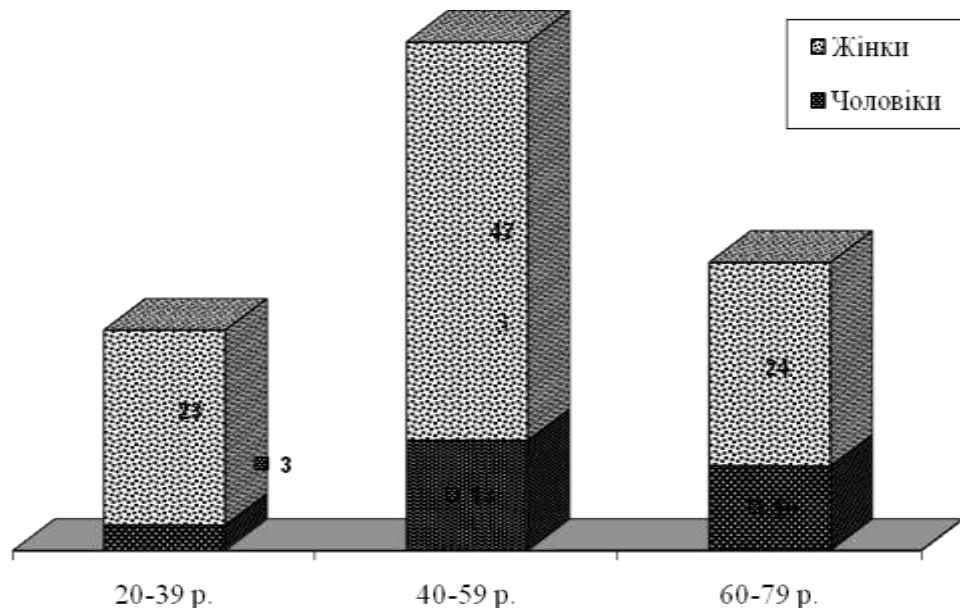


Рис. 2.1. Статевий та віковий розподіл хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену гострим набряковим інтестиціальним панкреатитом.

Серед обстежених хворих 96% поступали первинно, 4% склали хворі після попередньо проведеного консервативного лікування в терапевтичних відділеннях в інших лікувальних закладах. Хворі поступали у клініку в різні терміни від початку захворювання – від 1 дня до 4 місяців, що вимагало індивідуального підходу в кожному випадку щодо вибору діагностичної та лікувальної програми (рис. 2.2).

Тривалість каменоносійства у I групі хворих становила 18 місяців, у II групі - 9,3 місяця, у III групі хворих – 14,5 місяця, у IV групі – 12,3 місяця.

Основними критеріями відбору хворих для обстеження були: наявність жовчнокам'яної хвороби, приступ холециститу. Виключалися із обстеження хворі з цукровим діабетом, патологією шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, гастродуоденіт), холедохолітазом та/чи механічною жовтяницею. Не включали до груп обстеження деструктивні форми панкреатиту і аліментарний панкреатит.

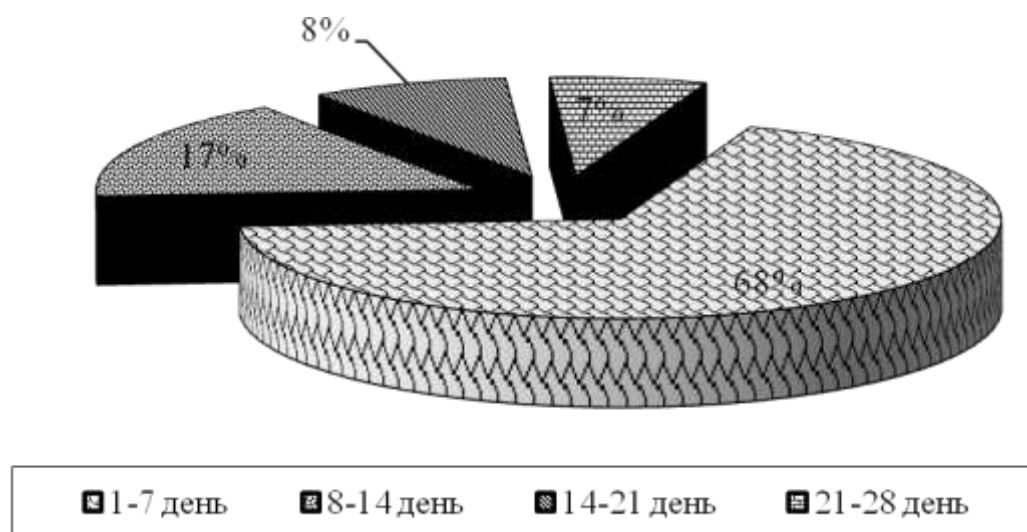


Рис. 2.2. Розподіл хворих на жовчнокам'яну хворобу, ускладнену гострим набряковим панкреатитом, за термінами госпіталізації в клініку.

Відбір проводився за ознаками набрякового (інтерстиціального) панкреатиту: легкий та середньої тяжкості клінічний перебіг, прояви ферментної токсемії виражені слабо, синдром поліорганної недостатності відсутній, при лапароскопії випіт в черевній порожнині міг бути серозним або серозно-геморагічним, на парієнтальній очеревині нерідко виявляли дрібні вогнища стеатонекрозу, на фоні лікування симптоматика регресувала в перші 3-8 днів.

При поступленні у стаціонар проводили загальноклінічні обстеження згідно стандартів, прийятих у клініці. Обов'язковими були: загальний аналіз крові та сечі, аналіз крові на групу і резус-фактор, цукор, білірубін, сечовину та креатинін сироватки, аланінамінотрансфераза (АлАТ) та аспартат-амінотрансфераза (АсАТ), гамма-глутамілтранспептидаза (γ -ГГТ), коагулограму. До обов'язкових інструментальних обстежень належали ультразвукове дослідження (УЗД) печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози і електрокардіографія. Для уточнення діагнозу проводили ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію (ЕРПХГ).

Обстеження хворих з науково-дослідною метою проводили після їх попередньої згоди. Більшість досліджень мали не лише науковий інтерес, але також допомагали у діагностиці та визначенні тактики лікування. Ускладнень та летальних випадків, що спричинені інвазивними дослідницькими процедурами і маніпуляціями, не спостерігали.

Хворі дослідних груп були обстежені при госпіталізації, на першу, третю та восьму добу після проведення операції.

У хворих із жовчекам'яною хворобою, ускладненою гострим біліарним панкреатитом, клінічна картина достатньо відповідала описаній у літературі (табл. 2.3).

Основними скаргами під час госпіталізації були біль різного характеру в правому, лівому підребер'ях та надчеребній ділянці, яка посилювалася після погрішностей в дієті, інтенсивних фізичних навантажень і іррадіювала переважно в праву підлопаткову ділянку, праве плече, спину; нудота, неодноразові блювання, які не приносили полегшення, відчуття здуття живота, не відходження газів та калу, розвиток астено-невротичного синдрому.

У 57 (47,5%) хворих виявлено супутні захворювання різного характеру (табл. 2.4).

По одному супутньому захворюванню виявлено у 45 (37,5%) хворих, по 2 – у 10 (8,3%), по 3 – у 2 (1,7%) хворих; 63 (52,5%) хворих не мали

супутніх захворювань. Для хворих з ЖКХ, ускладненою гострим біліарним панкреатитом, найбільш характерними супутніми захворюваннями є ішемічна хвороба серця (20), гіпертонічна хвороба (17).

Таблиця 2.3

Характеристика клінічної картини у досліджуваних хворих

Ознаки захворювання	ЖКХ			
	ГКХ (n = 30)	ХКХ (n = 30)	ГКХ ускладне- ний ГБП (n = 30)	ХКХ ускладне- ний ГБП (n = 30)
Біль у правому підребер'ї	26 (86,7%)	10 (33,3%)	30 (100%)	23 (76,7)
Біль у лівому підребер'ї	0 (0%)	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)
Біль в надчеревній ділянці	22 (73,3%)	0 (0%)	30 (100%)	26 (86,7%)
Іррадіювання болю	23 (76,7%)	0 (0%)	30 (100%)	30 (100%)
Блювання	12 (40%)	0 (0%)	24 (80%)	20 (66,6%)
Нудота	20 (66,6%)	0 (0%)	27 (90%)	28 (93,3%)
Здуття живота	17 (56,6%)	28 (93,3%)	28 (93,3%)	28 (93,3%)
Закрепи	15 (50%)	30 (100%)	28 (93,3%)	30 (100%)
Відчуття тяжкості в правому, лівому підребер'ях	30 (100%)	22 (73,3%)	30 (100%)	30 (100%)
Відрижка повітрям	9 (30%)	20 (66,6%)	22 (73,3%)	24 (80%)
Печія	10 (33,3%)	17 (56,6%)	24 (80%)	20 (66,6%)
Астено-вегетативні розлади	30 (100%)	27 (90%)	30 (100%)	30 (100%)

Відповідно до дизайну дослідження на кожного хворого було заведено карту обстеження, в якій вказано прізвище ім'я по-батькові хворого, № карти стаціонарного хворого, дату поступлення в стаціонар, дату виписки (смерті), вік, стать, адресу проживання, діагноз при поступленні, діагноз заключний (ускладнення і супутній діагноз).

Таблиця 2.4

**Структура супутніх захворювань у хворих на жовчнокам'яну хворобу,
ускладнену гострим біліарним панкреатитом**

Характер супутніх захворювань	ЖКХ, ускладнена гострим біліарним панкреатитом (n = 120)	
	Абс.	%
Гіпертонічна хвороба	17	14,2
Ішемічна хвороба серця	20	16,7
Доброякісні захворювання дихальної системи	5	4,2
Доброякісні захворювання нирок	3	2,5
Злукова хвороба органів черевної порожнини	6	5
Грижі живота	4	3,3
Туберкульоз легень	2	1,6

Бралися до уваги скарги хворого при госпіталізації: біль (є, немає, характер болю, локалізація і іррадіація болю); диспепсичні розлади (нудота, блювання, відсутність апетиту); зниження маси тіла, величина температури тіла, загальна слабкість, головокружіння, порушення сну. З анамнезу хвороби бралися до уваги: тривалість захворювання, захворів (ла) вперше чи повторно, виникнення хвороби пов'язує з чим, при рецидивному перебігу хворіє який час, перші ознаки хвороби (динаміка розвитку). З анамнезу життя - хвороби серцево-судинної, дихальної систем, наявність цукрового діабету, вірусних гепатитів та інших хвороб, присутність шкідливих звичок та перенесені оперативні втручання.

Об'єктивне обстеження включало оцінку загального стану, свідомості, відживлення, стану шкіри та слизових оболонок, пульсу, артеріального тиску, температури тіла, тони серця, дихання в легенях, характеристику

слизової оболонки язика, живота, наявність спеціальних симптомів і особливостей фізіологічних відправлень.

Лабораторні обстеження включали визначення гемоглобіну гемоглобін-ціанідним методом (норма у чоловіків - 130-160 г/л, у жінок - 120-140 г/л); визначення гематокриту (у чоловіків норма становить 40-48%, у жінок – 36-42 %); визначення еритроцитів (підрахунок проводився у камері Горяєва згідно з наказом № 280, норма – $3,8-5,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$), лейкоцитів (в камері Горяєва, наказ № 290, норма – $4-9 \cdot 10^9/\text{л}$), лейкограми (паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити ($d=9-15\text{мкм}$), норма – $0,04-0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ (1-6%); сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити ($d=9-15\text{мкм}$), норма – $2,0-5,5 \cdot 10^9/\text{л}$ або 45-70 %; базофільні гранулоцити ($d=8-12\text{мкм}$), норма – $0-0,065 \cdot 10^9/\text{л}$ або 0,1 %; еозинофільні (ацидофільні) гранулоцити ($d=12-17\text{мкм}$), норма – $0,02-0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ або 0,5-5 %; лімфоцити ($d=6-15\text{мкм}$), норма – $1,2-3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ або 19-37 %; моноцити ($d=16-20\text{мкм}$), норма – $0,09-0,60 \cdot 10^9/\text{л}$ або 3-11 %), визначення швидкості осідання еритроцитів згідно наказу № 290 (норма у чоловіків – 1-10 мм/год, у жінок – 2-15 мм/год).

З інструментальних методів дослідження використовувались УЗД. Типовими ехографічними ознаками холецистолітіазу являється триада симптомів, яка включає наявність гіперехогенних структур в порожнині жовчного міхура, дистальну акустичну тінь за ними і їх переміщення при зміні положення тіла пацієнта. Часто акустична тінь не являється “чистою” і визначається як ледь помітна доріжка дистального послаблення ехо-сигналу. Якщо конкремент рихлий і частково пропускає ультразвук, вона заповнена ехосигналами від нього (“брудна” ультразвукова тінь).

Зміщення структур в порожнині жовчного міхура під час дослідження – друга важлива ознака холецистолітіазу.

Конкременти можуть бути самотніми і їх може бути багато. Форма буває різною, частіше неправильно округлою. Розміри варіюють від мікролітів (1-2 мм) до великих каменів, які заповнюють всю порожнину жовчного міхура. Розміри конкрементів мають велике значення для

визначення подальшої тактики лікування, але при оцінці цих даних необхідно пам'ятати про можливі погрішності, які пов'язані з фізичними основами УЗД. Розміщення конкременту в порожнині жовчного міхура залежить від їх складу і питомої ваги.

Основними ехографічними ознаками гострого панкреатиту є збільшення розмірів підшлункової залози (дифузне або вогнищеве, частіше головки), зниження ехогенності, дилатація панкреатичного протоку (часто транзиторна) [163, 289].

Форма підшлункової залози часто різноманітна. Її зміни можливі за рахунок локального збільшення якої-небудь частини (частіше головки) або окремої ділянки підшлункової залози при локальному або вогнищевому панкреатиті, що може симулювати об'ємне утворення. Контури підшлункової залози при гострому панкреатиті залежать від поширеності набряку тканин і наявності вогнищ запалення і деструкції. Розміри залози збільшуються через запальний набряк. Збільшення залози може бути різним - від незначного, в декілька міліметрів, до значного, з перевищенням нормальних розмірів в 3-4 рази. Ехоструктура підшлункової залози при панкреатиті залежить від його форми. При легкій формі ехоструктура може залишатися нормальною і супроводжуватися тільки невеликим збільшенням підшлункової залози, яке проходить у міру одужання. Ехогенність, зазвичай, нерівномірно знижується пропорційно вираженості набряку в різних ділянках залози. Головна панкреатична протока – нерівномірно розширена (до 0,3-0,5 см) внаслідок набряку головки підшлункової залози з компресією його дистального відділу. В таких тканинах можливе одночасне здавлення холедоха з розвитком біліарної гіпертензії і розширенням позапечінкових жовчевивідних проток. При набряковій формі панкреатиту зміни протокової системи зворотні і з зменшенням набряку - зникають. Збільшення підшлункової залози може призвести до здавлення навколишніх органів і прохідних близько судин - частіше нижньої порожнистої вени, селезінкової і верхньої брижової вен з розвитком відповідної симптоматики [163, 193].

Ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія – найбільш інформативний метод діагностики морфологічних змін панкреатичних і жовчних проток, який дозволяє визначати покази до планових і екстрених досліджень і проводити ЕРПХГ при підозрі на наявність у хворого захворювань підшлункової залози і жовчних протоків та їх ускладнень [291].

ЕРПХГ проводилась з метою виключення перешкоди для відтоку жовчі, відсутності конкременту в жовчних протоках та ознак міграції конкрементів у 32 % хворих.

Набряковий панкреатит приблизно в третині випадків не супроводжується суттєвими змінами при комп'ютерній томографії (КТ) [222], проявляється лише збільшенням підшлункової залози. Під час нашого дослідження КТ проводили лише за наявності особливих показань, зокрема, для диференціації з пухлинними змінами головки підшлункової залози. Дослідження проводилось у 35 % хворих.

Усі хворі I та II дослідних груп (хронічний та гостий калькульозний холецистит), а також половина хворих III та IV груп (калькульозний холецистит, ускладнений гострим біліарним панкреатитом) отримували базову терапію, яка відповідала прийнятим у клініці алгоритмам лікування і передбачала мінімальну медикаментозну передопераційну підготовку з метою корекції гіповолемічного та дисциркуляторного синдромів (рис. 2.3).

Хірургічне втручання проводили переважно в перші 24 години після госпіталізації хворих. Операція полягала у лапароскопічній холецистектомії з екстракцією жовчного міхура через правий підреберний прокол.

За показаннями проводили дренивання підпечінкового простору (в усіх випадках), дренивання черевної порожнини при наявності ферментативного перитоніту та додаткове дренивання сальникової сумки при виявленні серозного вмісту. Принциповим моментом вважали відмову від холедохотомії та зовнішнього дренивання холедоха за відсутності достатніх показань, якими вважали лише холедохолітіаз.

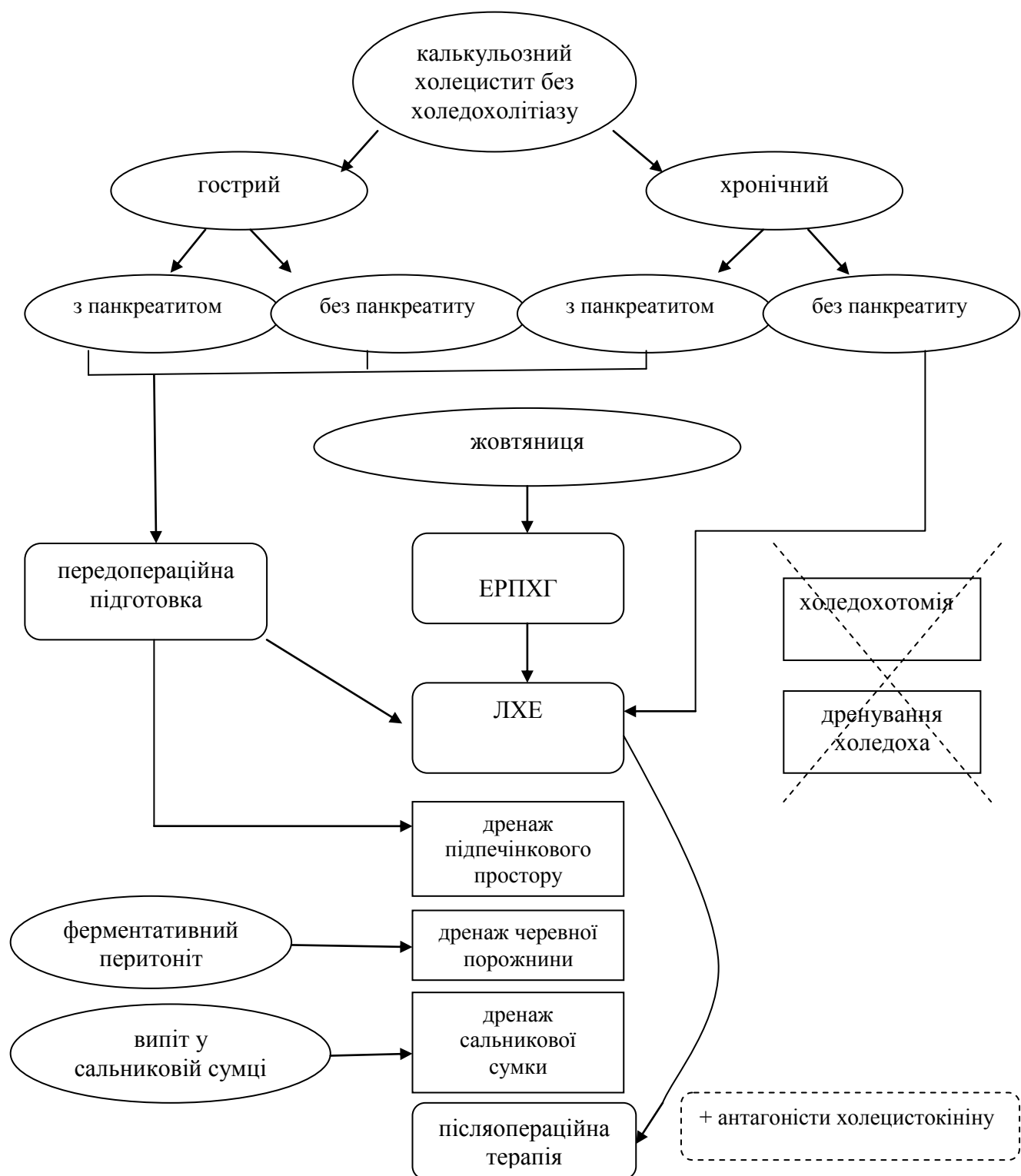


Рис. 2.3. Алгоритм хірургічної тактики при ЖКХ, ускладненій гострим біліарним панкреатитом (пунктиром виділено нововведення).

У випадках ознак транзиторної жовтяниці внаслідок набряку головки підшлункової залози у передопераційному періоді застосовували ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію, яку у ряді випадків доповнювали папілотомією. Периопераційна терапія включала знеболювальні препарати (дексалгін), за показаннями – інфузійні середники, антибіотики.

Половина хворих третьої та четвертої дослідних груп отримували у післяопераційному періоді антихолецистокінінові середники – антагоністи кальцію, розчин верапамілу (2,5 мг кг⁻¹) довенно 1 р/д у день операції та протягом перших трьох днів після операції.

2.2. Визначення концентрації холецистокініну сироватки крові

Для визначення концентрації ХЦК сироватки крові використовували імуноферментний метод (набір реактивів виробництва Peninsula Laboratories, Inc. США)

Метод базується на конкурентному зв'язуванні іммобілізованої антисироватки з субстратом. Невідомі концентрації взірця вимірюються шляхом порівняння їх адсорбції зі стандартною кривою. Стандартні криві є S-подібними (на напівлогарифмічному графіку), однак для деяких наборів вони майже лінійні в межах діапазону набору. Діапазон виміру – діапазон стандартних концентрацій, близький до середини або до IC₅₀ стандартної кривої. Типові стандартні криві для більшості наборів надруковані в каталозі виробника.

Відбір і приготування плазми крові. Взірці крові (2-6 мл) забирали, використовуючи охолоджений шприц, і поміщали їх у поліпропіленову пробірку, яка містила EDTA (1 мг/мл крові) як антикоагулянт і контрікал (500 КМЕ/мл крові) як протеазний інгібітор. Центрифугували кров при 1600 x g на протязі 15 хвилин при 4°C. Збирали верхній шар надосадкової рідини, яку заморожували до 70°C для подальшого використання.

2.3. Функціональні тести печінки та біохімічні дослідження крові

Порушення білкового обміну визначали за рівнем загального білка методом електрофорезу на папері і ацетатцелюлозній плівці (норма – 65-85 г/л) [8]. Використовували дві основні методики проведення тимолової проби: методику Мак Лагана і модифікацію Vincent і Segonsac. Нормальні результати реакцій за методикою Мак Лагана 0-4од SH, за методикою Vincent і Segonsac – 30 од.

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

Визначення концентрації креатиніну сироватки крові здійснювали методом Фоліна, в основі якого лежить кольорова реакція Яффе, а сечовини – в реакції з диацетилмонооксимом за загальноприйнятою методикою.

Визначення сечовини методом з лужним бромом за Бородіним становить 4,2-8,3 ммоль/л, креатиніну за методом Фоліна – 44-115 мкмоль/л.

Аланінамінотрансфераза (АлАТ) є внутрішньоклітинним ферментом і його вміст у сироватці крові здорових людей невеликий. При ушкодженні або руйнуванні клітин, багатих АлАТ (печінка, м'яз серця, скелетна мускулатура, нирки), відбувається викид цих ферментів у кров'яне русло, що призводить до підвищення їхньої активності в крові. При паренхіматозних ураженнях печінки ступінь збільшення активності АлАТ, як правило, пропорційна тяжкості захворювання. У гострих випадках

активність ферменту в сироватці крові може перевищувати нормальні значення в 5-10 разів і більше. Норма – 0,1-0,68 мкмоль/(год/л) [8].

Аспаратамінотрансфераза (АсАТ) – фермент, що міститься в тканинах серця, печінки, скелетної мускулатури, нервової тканини і нирок, у меншій кількості – у підшлунковій залозі, селезінці і легенях. В еритроцитах аспаратамінотрансфераза утримується в кількості в 10 разів більше, ніж у сироватці крові. Активність ферменту в жінок трохи нижча, ніж у чоловіків. Норма – 0,1-0,5 мкмоль/(год/л) [8].

У нормі співвідношення активностей АсАТ/АлАТ (коефіцієнт де Рітіса) дорівнює $1,33 \pm 0,42$ [8].

Альфа-амілазу крові визначали методом Каравея, норма – 3,3-8,9 мг/(сек./л) або 12-32 мг/(год/мл) [8].

Гамма-глутамілтранспептидазу крові визначали за методом О.Г. Архіпової (нормальна активність у сироватці в чоловіків 15-106 Од/л, у жінок – 10-66 Од/л) [8].

2.4. Внутрішньовенний тест на толерантність до глюкози

Катетеризували ліктвову вену, після чого проводився забір крові для визначення базальної концентрації глюкози. Забір крові проводили в стандартних умовах, натще. Після цього внутрішньовенно протягом 5 хв. вводили 20 мл 40% розчин глюкози. Повторний забір крові проводили через 1, 3, 5, 10 хв. з моменту закінчення введення глюкози. Після введення глюкози та після кожного забору крові катетер заповнювали ізотонічним розчином хлориду натрію. Концентрацію глюкози в крові визначали колориметричним, ензиматичним методом з оксидазою глюкози з використанням діагностичного набору Liquick Cor-GLUCOSE для визначення концентрації глюкози.

Оцінку результатів внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози проводили за допомогою елементів комп'ютерного моделювання за

А.В.Древаль (1988). Згідно даної моделі, глікемія після введення глюкози описується рівнянням:

$$C(t) = C_0 + Kt + D(t) ,$$

де C – концентрація глюкози в певний момент часу,

C_0 – концентрація глюкози відразу після закінчення введення,

K – коефіцієнт утилізації глюкози,

D – частина концентрації глюкози, яка підтримується глюкозосинтетичною функцією печінки.

Модель дозволяє визначити такі параметри:

1) коефіцієнт утилізації глюкози (K). Графічно – це середній кут нахилу глікемічної кривої до осі абсцис, а фізіологічно – швидкість нормалізації глікемії. Він залежить від інсулярних та екстраінсулярних факторів, а кількісно характеризує толерантність до глюкози.

2) показник зниження глюкозосинтетичної функції печінки (D). Графічно – це увігнутість низхідної частини глікемічної кривої, залежить від активності інсуліну.

3) показник затримки інсулінової відповіді (ЗІВ) являє собою відстань від початку координат до максимуму глікемії та вказує на уповільнення реакції β -клітин.

Паралельно з визначенням глюкози в усіх пробах визначалася концентрація імуносорбентного інсуліну, що дало можливість в співставленні з глікемією визначити інсуліно-глюкозний індекс (ІГІ), який характеризує відносну інсулярну недостатність:

$$ІГІ = (K_{ici} * K_{г}) / 22,5 ,$$

де $K_{г}$ – концентрація глюкози,

K_{ici} – концентрація імуносорбентного інсуліну.

Проводилась також візуальна оцінка глікемічної кривої з виділенням нормального та предіабетичного типів (за А.В.Древалем, 1988). Нормальний тип кривої характеризується експоненціальним зниженням глікемії від

максимуму до норми протягом 5-10 хв. Предіабетичний тип кривої за формою наближається до прямої, а нормалізація глікемії триває понад 10 хв.

2.5. Визначення концентрації інсуліну сироватки крові

Забір крові проводився паралельно з внутрішньовенним тестом толерантності до глюкози. Взятих 3-4 мл крові в пластмасовій пробірці відстоювали в термостаті при 37°C протягом 1 год, потім центрифугували при 2000 обертів за хвилину протягом 15 хвилин. Відібрану сироватку крові зберігали при температурі -20°C до 2 місяців. Набір DRG Інсулін ELISA являється твердо фазовим ензимозв'язаним імуносорбентним аналізом (ELISA), який базується на принципі "сендвіча". Мікропланшетні ячейки покриті моноклональним антитілом, який направлений проти унікальної антигенної сторони на молекулі інсуліну. А ліквор сироватки крові пацієнта, який містить ендогени інсуліну, інкубується в ячейках, які покриті ензимним кон'югатом, що являється анти-інсулін антитілом, кон'югованим біотином. Після інкубації незв'язаний матеріал вимивається. Під час другої інкубації стрептавідин пероксидази ензимний комплекс зв'язується з біотин-анти-інсулін антитілом. Кількість зв'язаного комплексу пропорційна концентрації інсуліну в зразку. Після додавання розчину субстрату інтенсивність окрасу, що розвивається, пропорційна концентрації інсуліну в зразку пацієнта.

2.6. Методи статистичного аналізу результатів дослідження

Отримані результати досліджень були піддані статистичній обробці шляхом створення електронної бази даних у програмі Microsoft Excel XP для кожної групи хворих та групи контролю (здорових людей).

Одержані результати досліджень перевіряли на нормальність розподілу за допомогою V-тесту Шапіро-Вілка.

Застосовували методи варіаційної статистики. У таблицях числові дані вказували у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, яке характеризується відношенням суми значень варіант до загального числа спостережень, m – середня похибка середньої величини, міра степені розсіювання середніх значень, що дозволяла визначити довірчі межі, в яких з певною вірогідністю знаходяться істинні значення показників дослідження. Кількість спостережень відмічали у вигляді n [190].

Визначали кореляційну залежність між результатами досліджень: силу кореляційного зв'язку, його направленість та форму. Коефіцієнт кореляції (r) вираховували за методом квадрантів (метод лінійного коефіцієнту кореляції Пірсона), який показує тісноту лінійного зв'язку між двома вибірками величин, дозволяє точніше обчислити розмір зв'язку при незгрупованих даних, а також невеликій кількості спостережень ($n \leq 30$) [190].

Оцінку вірогідності коефіцієнту кореляцій, його значимість відмінності від нуля, а також і всіх показників досліджень проводили розраховуючи критерій вірогідності Стюдента (t розр.), із врахуванням числа спостережень (число ступеня свободи варіаційних рядів $n^1 = n-2$). Отримані результати порівнювали з табличними значеннями (t табл.). Статистично достовірними вважали значення при вірогідності похибки не вище 5 % ($p < 0,05$), де p – ступінь вірогідності критерію [190].

Для підрахунків використовували пакети аналізу та прикладні формули комп'ютерних програм Microsoft Excel XP, програму статистичного аналізу STATISTICA 8.0. Одержані показники наводили в одиницях СІ.

РОЗДІЛ 3
ВАРІАНТИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КАЛЬКУЛЬОЗНОГО
ХОЛЕЦИСТИТУ УСКЛАДНЕНОГО БІЛІАРНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

3.1. Варіанти хірургічної тактики та результати хірургічного лікування хворих

Протягом 2005-2008 років проліковано 3202 хворих на ЖКХ. Нозологічна структура характеризувалася перевагою хронічного холециститу (табл. 3.1)

Таблиця 3.1

Структура хворих на жовчнокам'яну хворобу за даними ретроспективного етапу дослідження

№	Форма холециститу	К-сть хворих	%
1	Хронічний калькульозний	2284	71,3
2	Гострий калькульозний катаральний	342	10,7
3	Гострий калькульозний флегмонозний	379	11,8
4	Гострий калькульозний гангренозний	102	3,2
5	Гострий калькульозний перфоративний	62	1,9
6	Гострий безкам'яний	33	1,0
ВСЬОГО		3202	

Холедохолітіаз виявлено у 207 (6,5%) хворих.

У 198 хворих були виявлені ознаки гострого біліарного панкреатиту (характерні клінічні симптоми, підвищення α -амілази крові, сонографічні та

лапароскопічні ознаки). Виходячи із завдань дослідження, вивчено захворюваність на гострий панкреатит серед хворих на ускладнені форми ЖКХ (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Частота виявлення гострого панкреатиту у хворих на різні форми жовчнокам'яної хвороби

Форма холециститу	Кількість хворих	З них з гострим панкреатитом	
		n	%
Хронічний калькульозний без холедохолітіазу	2172	91	4,2
Хронічний калькульозний з холедохолітіазом	112	6	5,4
Гострий калькульозний без холедохолітіазу	790	87	11,0
Гострий калькульозний з холедохолітіазом	95	11	11,6
Гострий безкам'яний	33	2	6,1

Як видно з отриманих даних, частота виявлення ознак гострого панкреатиту несуттєво відрізняється у хворих на ЖКХ з холедохолітіазом та без нього (5,4 % хворих проти 4,2 % - при хронічному калькульозному холециститі та 11,6 % хворих проти 11,0 % - при гострому калькульозному холециститі). Навіть у хворих на гострий безкам'яний холецистит зустрічаються випадки біліарного панкреатиту (6,1 %), хоча мала кількість хворих у вибірці не дає підстав для статистично обґрунтованих висновків про закономірність таких випадків. В середньому тривалість стаціонарного лікування склала для хворих гострим біліарним панкреатитом – 16,4 дня.

Таким чином, результати ретроспективного, рандомізованого за послідовним поступленням дослідження дозволяють поставити під сумнів

виключно біліарно-рефлюксний генез панкреатиту як ускладнення жовчнокам'яної хвороби. У достатньо значній кількості хворих виявлено "холецистогенну" етіологію розвитку панкреатиту. Така диференціація біліарного панкреатиту за патогенезом має не лише наукове значення, але важлива для визначення хірургічної тактики. Тому для проведення безпосереднього обстеження та моніторингу хворих у процесі лікування був проведений відбір хворих для проспективного дослідження. Поділ хворих на групи здійснювався у залежності від наявності чи відсутності ознак біліарного панкреатиту у хворих на гострий та хронічний калькульозний холецистит (див. табл. 2.1).

Усім обстеженим хворим проспективного етапу дослідження проведено лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ).

Хворі I дослідної групи (хронічний калькульозний холецистит) переважно поступали у плановому порядку і лише у 26,5 % скаржилися на гострі приступи жовчної коліки у анамнезі. Решта 73,5 % хворих мали періодичне відчуття абдомінального дискомфорту, тупий та помірно виражений больовий синдром. У 86 % хворих виникали прояви шлунково-кишкової диспепсії. У 2 % – в анамнезі спостерігалися прояви транзиторної жовтяниці. Обтурація міхурової протоки виявилася у 12,4 % випадків. У хворих даної групи операцію проводили за стандартною методикою з чотирьох троакарних проколів. У 39,1 % хворих виявляли вільнорухомі конкременти великого розміру (від 1 до 4 см), у 57,1 % - дрібні (до 1 см) конкременти, у 3,8 % - пісок та замазкоподібний вміст. Холецистектомію завершували екстракцією жовчного міхура з черевної порожнини через розширений прокол у правому підребер'ї (у 72 % випадків) та через надчеревний прокол (у 28 %). Дренування підпечінкового простору проводили у 63% хворих. Переважно застосовували лише трубчастий дренаж. Конверсій у даній групі хворих не було. Середня тривалість операції – 38,5 хв. Після операції переважна більшість хворих отримували лише ненаркотичні знеболюючі препарати. У 12 % хворих застосовували

антибіотикопрофілактику одноразовим введенням добової дози антибіотика фторхінолонової чи цефалоспоринової групи. У післяопераційному періоді у 2 хворих (6,7 %) спостерігали короткотриваючу холерею, яка припинилася самостійно. Середня тривалість стаціонарного лікування у хворих вказаної групи склала 2,8 днів.

У II дослідній групі (гострий калькульозний холецистит) було 12 % хворих з гострим катаральним холециститом, 68,5 % – з гострим флегмонозним та 19,5 % – гострим гангренозним. У 16,7% спостерігали перивезикальний інфільтрат та у 6,7 % - перивезикальний абсцес. Обтурація міхурової протоки виявлялася у 18,6 % обстежених хворих. Гострі приступи жовчної коліки спостерігалися у 75 % хворих. Усі хворі госпіталізовані в ургентному порядку і мали типовий набір симптомів гострого холециститу. У хворих даної групи операцію проводили за стандартною методикою з чотирьох троакарних проколів. У 57,6 % виявляли вільнорухомі конкременти великого розміру (від 1 до 4 см), у 48,7 % - дрібні (до 1 см) конкременти, у 3,7 % – пісок та замазкоподібний вміст. У 9,4 % хворих був гострий безкам'яний холецистит. Холецистектомію в усіх випадках завершували екстракцією жовчного міхура з черевної порожнини через розширений прокол у правому підребер'ї. Гострий холецистит вважали обов'язковим показанням до дренивання підпечінкового простору комбінованим трубчасто-смушковим дренажем. У 6,5 % випадків з гемостатичною метою застосовували марлевий тампон, який видаляли на 3-5 добу після операції. Конверсію у лапаротомію проводили у 2 хворих (6,6 %) через технічну неможливість інструментальної препаровки анатомічних структур. Середня тривалість операції – 48,5 хв. Після операції переважна більшість хворих отримували антибіотики цефалоспоринового ряду (гепацеф) у середньотерапевтичних дозуваннях протягом 3-5 діб. У 6,6 % хворих застосовували антибіотикопрофілактику одноразовим введенням добової дози антибіотика фторхінолонової чи цефалоспоринової групи. У післяопераційному періоді у 4 хворих (13,4 %) спостерігали короткотривалу

холерею, яка припинилася самостійно. Середня тривалість стаціонарного лікування склала у хворих вказаної групи – 5,8 днів.

Хворі III та IV груп поступали як у плановому (64 %), так і в ургентному (36 %) порядку. При відборі хворих з дослідження виключили двох хворих з ознаками деструктивного панкреатиту та одного хворого з холедохолітіазом. У 16,3 % хворих спостерігали помірно виражену жовтяницю (до 100 мкмоль/л), яка однак не супроводжувалася сонографічними ознаками позапечінкового холестазу (поширенням жовчних проток).

У переважній більшості випадків (96 %) відмічено наявність гострого приступу жовчної кольки під час госпіталізації чи у найближчому анамнезі. Переважно больовий приступ пов'язували з прийомом їжі (89 %) чи стресовими ситуаціями (8 %). Характерним для більшості хворих вказаних груп є тривалий анамнез ЖКХ. Лише 2 % хворих вказаних груп звернулися за медичною допомогою після першого приступу жовчної кольки. У 72 % тривалість захворювання на ЖКХ в середньому склала 14 місяців. III та IV дослідні групи за проявами гострого панкреатиту при поступленні в стаціонар та за результатами обстежень мали неоднорідну структуру (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Прояви гострого панкреатиту у хворих III дослідної групи

Прояви панкреатиту	Абсолютна кількість хворих (n)	Відносна кількість хворих (%)
Гіперамілазурія	25	89,3
Набряк головки підшлункової залози	26	94
Ексудат у сальниковій сумці	3	12,6
Парапанкреатичний ексудат	2	6,3
Ферментативний перитоніт	4	13,3
“Стеаринові” бляшки	4	13,4
Брудно-геморагічний випіт	2	6,6

Передопераційна підготовка тривала до 24 год і включала переважно інфузійні середники для стабілізації гемодинаміки, корекції гіповолемії та водно-електролітних розладів. Антибіотикопрофілактику не проводили. Хірургічне втручання полягало у проведенні лапароскопічної холецистектомії та дренування підпечінкового простору комбінованим трубчасто-смушковим дренажем. У випадках ферментативного перитоніту (13,3 %) проводили додаткове дренування черевної порожнини з чотирьох проколів у стандартних точках трубчастими дренажами. У 12,6 % хворих дренували сальникову сумку додатковим трубчастим дренажем або шляхом електро-коагуляційного розсічення шлунково-ободової зв'язки чи малого сальника (абдомінізації). У даних групах хворих у 36,4 % випадків спостерігали водянку жовчного міхура, у 11,5 % – гострий катаральний холецистит, у 24,6 % – флегмонозний, у 22,1 % – гангренозний. За класифікацією Піковського, 86 % хворих даних груп мали обтураційний тип холецистити. За вмістом у жовчному міхурі у 52,4% виявлено наявність великих конкрементів, у 36,6 % – конкременти були дрібними, а у 11 % – у міхурі виявили пісок та замазкоподібну жовч. У двох хворих через інфільтрацію структур у ділянці шийки жовчного міхура були труднощі диференціації елементів, тому проведена конверсія у лапаротомію. Середня тривалість операції у III групі – 68,7 хв., у IV групі – 94,5 хв. Середня тривалість стаціонарного лікування у хворих III групи – 12,6 дні, у IV групі – 14,8 днів.

Аналіз результатів лікування дослідних груп хворих дозволяє констатувати, що виникнення гострого панкреатиту у хворих з хронічним та гострим холециститом найчастіше характерне для хворих з тривалим анамнезом та частими приступами жовчної коліки після прийому їжі. Загальноприйняте уявлення про більший ризик панкреатиту при наявності дрібних конкрементів у жовчному міхурі не знайшло достовірного підтвердження, оскільки панкреатит виникав як у хворих з дрібними, так і з

великими конкрементами. Водночас, у більшості хворих III та IV груп наявність панкреатиту пов'язується з обтураційним типом хронічного чи гострого холециститу, що є непрямим підтвердженням холецистокінінового генезу гострого панкреатиту.

3.2. Рівень холецистокініну сироватки крові у процесі лікування та його кореляція з іншими клініко-лабораторними параметрами

Оскільки в літературних джерелах відсутні референтні значення сироваткової концентрації ХЦК, нами визначено середні величини даного показника у хворих контрольної та дослідних груп на момент поступлення у стаціонар до початку проведення лікувальних заходів, що у більшості випадків відповідало періоду максимальної маніфестації клінічної симптоматики (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Середні величини сироваткової концентрації ХЦК при поступленні у стаціонар

Група	$C_{\text{хцк}}$ (нг/мл)	$p_{\text{(до контролю)}}$
Хронічний калькульозний холецистит	$1,97 \pm 0,02$	$< 0,05$
Гострий калькульозний холецистит	$2,03 \pm 0,02$	$< 0,05$
Хронічний калькульозний холецистит, ускладнений гострим біліарним панкреатитом	$2,13 \pm 0,04$	$< 0,05$
Гострий калькульозний холецистит, ускладнений гострим біліарним панкреатитом	$4,18 \pm 0,03$	$< 0,05$
Контроль (здорові)	$1,60 \pm 0,02$	

У процесі дослідження нами помічена закономірність взаємозв'язку між товщиною стінки жовчного міхура (за даними УЗД) та базальним рівнем холецистокініну в крові. За даними літератури, в нормі стінка жовчного міхура не перевищує 3 [26], 4 мм [86, 182].

Найбільш показовою виявляється дана закономірність у I групі обстежених хворих, де середній рівень холецистокініну при поступленні близький до норми, але при розподілі хворих на групи за товщиною стінки виявлено, що чим товстіша стінка жовчного міхура, тим вищий рівень базального холецистокініну.

Обстежено 30 пацієнтів, з них 25 осіб жіночої статі та 5 чоловіків. Середній рівень холецистокініну в групі становив $1,97 \pm 0,02$ нг/мл (норма $1,6 \pm 0,02$ нг/мл). Товщина стінки жовчного міхура за даними УЗД – $6,43 \pm 0,26$ мм. Серед даних хворих у 15 чоловік рівень ХЦК був вище $1,99$ нг/мл і становив $2,05 \pm 0,02$ нг/мл, товщина стінки жовчного міхура відповідно $7,6 \pm 0,21$ мм.

Кореляційний зв'язок середньої сили, він підтверджується коефіцієнтом кореляції (r) $0,61$ при вірогідності похибки $p < 0,001$.

Таким чином, у хворих, в яких стінка жовчного міхура перевищує норму, ризик виникнення панкреатиту під час загострення є вищим.

У процесі хірургічного та периопераційного лікування за базовою схемою (рис. 2.3) спостерігали переважно зниження концентрації сироваткового ХЦК. Однак швидкість нормалізації рівня ХЦК відрізнялася залежно від клінічної групи хворих(рис. 3.1).

Найбільш вираженою є динаміка зниження рівня ХЦК у IV групі хворих. Як видно з отриманої кривої, незважаючи на швидке зниження концентрації ХЦК, його нормалізація настає аж після восьмого дня після операції. У інших обстежених групах хворих тенденція до зниження рівня гормону також помітна, але є менш вираженою. Однак, через відносно невисокий початковий рівень ХЦК, вже через 3 дні після операції він переважно нормалізується. Такий характер динаміки ХЦК є підтвердженням

його патогенетичної ролі у виникненні гострого панкреатиту вслід за обтурацією міхурової протоки конкрементом, яка викликає неефективне скорочення жовчного міхура, жовчну колику і надмірне виділення ХЦК І-клітинами дванадцятипалої кишки.

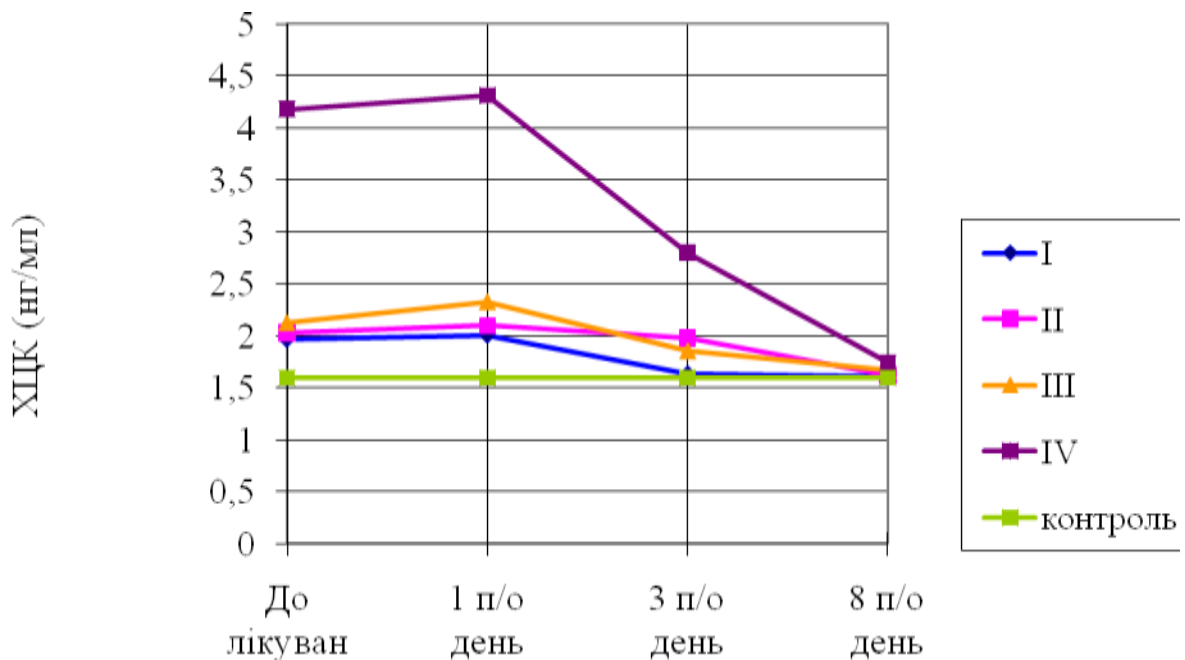


Рис. 3.1. Динаміка рівня ХЦК сироватки крові у післяопераційному періоді у дослідних та у контрольній групі.

З метою вивчення можливості діагностичного використання тесту визначення сироваткової концентрації ХЦК у діагностиці гострого біліарного панкреатиту нами проведено паралельне дослідження маркерів гострого панкреатиту α -амілази та γ -ГГТ [218] (рис. 3.2; 3.3).

Рівень α -амілази при поступленні хворих у стаціонар був значно підвищеним, що підтверджувало наявність гострого панкреатиту. У динаміці α -амілаза крові мала позитивну динаміку до зниження, починаючи з 3 післяопераційного дня і наближуючись до норми на 8 післяопераційний

день. Рівень γ -ГГТ - внутрішньоклітинного ферменту підшлункової залози до операції як в жінок, так і чоловіків був вищий норми, позитивна динаміка спостерігалася, починаючи з третього дня після проведеного оперативного втручання, наближаючись до норми на 8 добу. Характерно, що як рівень ХЦК, так і рівні α -амілази та γ -ГГТ збільшувалися в першу післяопераційну добу. Це можна пояснити загальною реакцією організму на травматизацію тканин при проведенні оперативного втручання, можливим впливом анестезії та інших факторів.

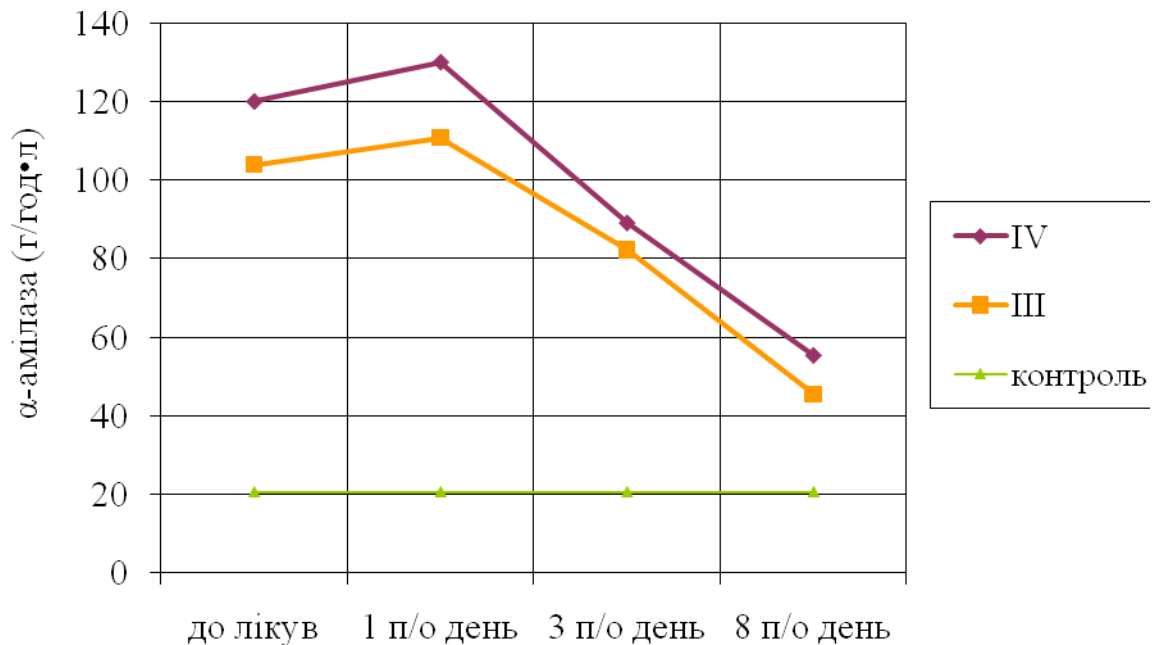


Рис. 3.2. Динаміка рівня α -амілази крові в III, IV групах хворих та групі контролю.

Таким чином, проведення лапароскопічної холецистектомії веде до швидкої позитивної динаміки як класичних маркерів гострого панкреатиту α -амілази та γ -ГГТ, так і ХЦК сироватки периферичної крові.

Даний паралелізм зміни лабораторних показників підтверджений також дослідженням їх кореляційного взаємозв'язку (табл. 3.5).

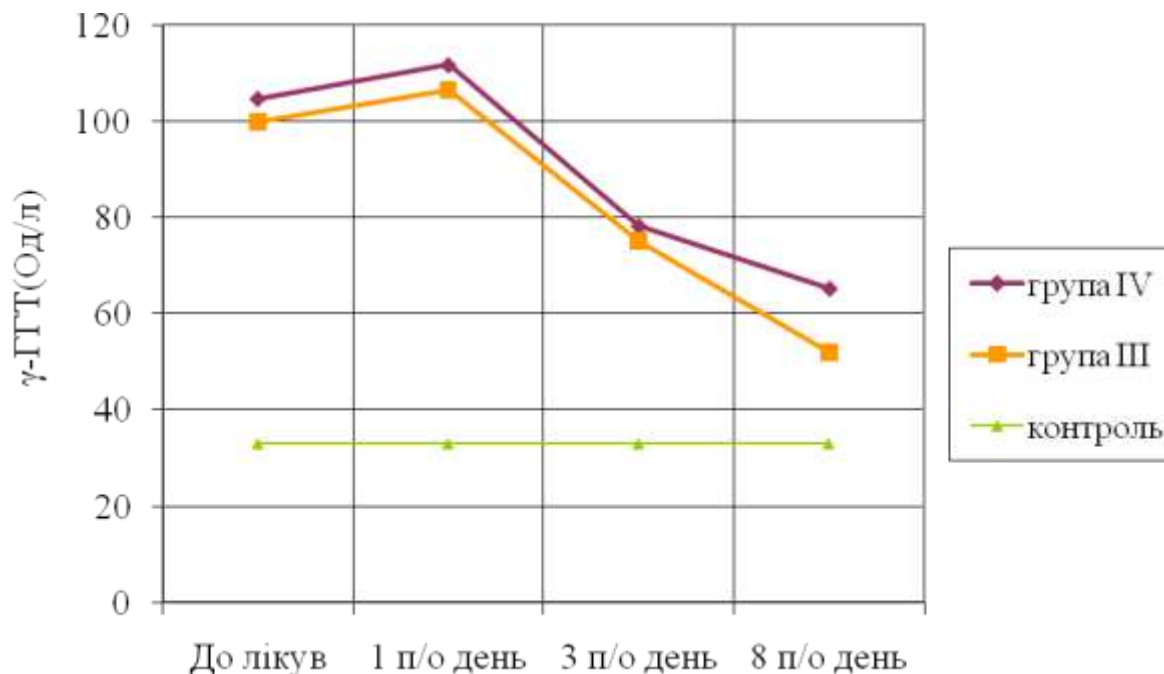


Рис. 3.3. Рівень γ -ГГТ крові у хворих III, IV групи та практично здорових людей.

Таблиця 3.5

Кореляційний взаємозв'язок рівня холецистокініну та α -амілази у хворих на гострий калькульозний холецистит та гострий біліарний панкреатит

Доба	ХЦК (нг/мл)	α -амілаза (г/год·л)	Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність, p
До лікування	4,18 ± 0,03	120 ± 4,08	0,72	< 0,001
1 п/о доба	4,31 ± 0,03	130 ± 2,74	0,52	<0,01
3 п/о дабо	2,80 ± 0,03	89,1 ± 1,60	0,72	<0,001
8 п/о дабо	1,74 ± 0,02	55,4 ± 0,99	0,71	<0,001

Аналіз підтверджує, що між показниками ХЦК та α -амілази існує прямолінійний, прямий (позитивний) зв'язок. Динаміка параметрів є однонаправленою: із збільшенням / зменшенням величини ХЦК збільшується / зменшується рівень величини α -амілази. Зв'язок до операції, на третій і восьмий післяопераційні дні – сильний, вірогідний, характеризується коефіцієнтом кореляції (r) в межах 0,71-0,72 при вірогідності похибки $p < 0,001$. У перший день сила зв'язку після операції - середня, позитивна, вірогідна при r 0,52 ($p < 0,01$). Це можна пояснити індивідуальною реакцією організму на оперативне втручання, а також впливом інших чинників, що не вивчалися в межах нашого дослідження.

Проведено аналогічний аналіз паралельної динаміки показників ХЦК та γ -ГГТ у хворих IV дослідної групи (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Взаємозв'язок рівня холецистокініну та γ -ГГТ у групі хворих на гострий калькульозний холецистит та гострий біліарний панкреатит

Доба	ХЦК (нг/мл)	γ -ГГТ (Од/л)	Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність, p
До лікування	$4,18 \pm 0,03$	$104,7 \pm 3,42$	0,71	$< 0,001$
1 п/о доба	$4,31 \pm 0,03$	$111,8 \pm 0,64$	0,49	$< 0,01$
3 п/о доба	$2,80 \pm 0,03$	$78,2 \pm 0,97$	0,73	$< 0,001$
8 п/о доба	$1,74 \pm 0,02$	$65,3 \pm 0,75$	0,60	$< 0,001$

Порівнюючи результати досліджень рівня ХЦК та γ -ГГТ, встановили, що величина рівня γ -ГГТ в сироватці крові хворих при поступленні в стаціонар була $104,7 \pm 3,42$ Од/л; починаючи з третього післяопераційного дня, рівень знижувався, а на 8 день - наближався до норми і становив $65,3 \pm 0,75$ Од/л. Вміст γ -ГГТ в перший день після оперативного втручання також незначно підвищувався, як і ХЦК.

Встановлено кореляційну залежність даних величин. Форма зв'язку між ними прямолінійна, оскільки зміна величини ХЦК відповідала зміні вмісту γ -ГГТ при незначних коливаннях. Зв'язок прямий (із збільшенням одного параметру, збільшувався інший), а сила зв'язку в різні періоди лікування була різною: перший і восьмий день – середній, вірогідний ($r = 0,49$ та $r = 0,60$ при $p < 0,01$, $0,001$), на третій день зв'язок – сильний, що характеризується коефіцієнтом кореляції (r) $0,73$ при вірогідності похибки $p < 0,001$.

Таким чином, у хворих на хронічний калькульозний холецистит та хворих на гострий калькульозний холецистит виникнення ускладнення – гострого біліарного панкреатиту – вірогідно пов'язане із зростанням сироваткових концентрацій ХЦК, α -амілази та γ -ГГТ. Якщо зростання концентрації останніх двох ферментів має достатньо чітке патогенетичне обґрунтування і відображає відомий клінічний феномен цитолізу та “відхилення” ферментів, то гіперхолецистокініемія, очевидно, є недостатньо вивченим явищем. Можна припустити, що для хворих з “холецистогенним” біліарним панкреатитом високий рівень ХЦК є патогномонічним, тому може бути цінним як для діагностики та моніторингу, так і вибору патогенетично обґрунтованої “антихолецистокінінової” стратегії.

3.3. Діагностична цінність визначення концентрації холецистокініну для діагностики гострого біліарного панкреатиту

Чутливість гіперхолецистокініемії як тесту для діагностики гострого панкреатиту підраховувалась як відношення кількості дійсно позитивних результатів досліджень до суми дійсно позитивних результатів та хибнонегативних результатів досліджень помножене на 100%.

Специфічність підраховувалась як відношення кількості дійсно негативних результатів досліджень до суми дійсно негативних результатів та хибнопозитивних результатів досліджень помножене на 100%.

При проведенні підрахунку, в якості дійсно позитивних та дійсно негативних результатів, приймалися результати обстежень, які вважаються “золотими стандартами” для діагностики гострого панкреатиту, тобто тестами, що мають найвищу чутливість та специфічність. Зокрема, такими вважають гіперамілазурію, сонографічні ознаки гострого панкреатиту у комплексі з анамнезом та клінічними проявами, а серед інвазивних методів – лапароскопічні ознаки захворювання – “стеаринові” бляшки, характерний ексудат у вільній черевній порожнині та заочеревинному просторі.

Окрім чутливості та специфічності, підраховувались позитивний прогностичний показник (ППП) та негативний прогностичний показник (НПП). Позитивний прогностичний показник – це частка хворих із позитивними результатами тестів, які були правильно діагностовані. Негативний прогностичний показник – це частка хворих із негативними результатами тестів, які були правильно діагностовані. За допомогою ППП та НПП встановлюється взаємозв’язок між поширеністю патології в популяції та вірогідністю методів діагностики цієї патології. Зокрема, чим менше поширеною є патологія в популяції, тим більша впевненість у тому, що негативний результат дослідження відображає відсутність патології та, водночас, тим менша впевненість в тому, що позитивний тест дійсно вказує на наявність патології. Якщо поширеність патології дуже низька, то позитивний прогностичний показник не буде близьким до одиниці, навіть якщо чутливість та специфічність будуть високими.

Зафіксовано різний рівень ХЦК в крові здорових добровольців – від 1,55 до 1,9 нг/мл (у середньому $1,6 \pm 0,02$ нг/мл)

У I групі хворих показники ХЦК крові були в межах 1,86 - 2,2 нг/мл, у середньому – $1,97 \pm 0,02$ нг/мл. При обстеженні хворих II групи рівень ХЦК

крові коливався між 1,99 та 2,2 нг/мл, складаючи у середньому $2,03 \pm 0,02$ нг/мл.

Істотно вищими були показники концентрації ХЦК крові у хворих на ЖКХ, ускладнену ГП. Так, у III групі рівень ХЦК крові коливався від 1,7 до 2,5 нг/мл (середній показник $2,13 \pm 0,04$ нг/мл). Щодо хворих групи IV, слід відзначити, що показник ХЦК крові сягав максимальних значень від 3,9 до 4,5 нг/мл, складаючи у середньому $4,18 \pm 0,03$ нг/мл.

Таким чином, на підставі отриманих даних ми вважали референтними значення холецистокінінемії в межах 1,55 - 1,9 нг/мл, коливання 1,9 - 2,2 нг/мл вважали незначним підвищенням, а показники вище 2,2 нг/мл – гіперхолецистокінінемією.

При варіаційному аналізі середніх показників рівня ХЦК групи контролю та I дослідної групи виявлено, що відмінність між показниками несуттєва ($p > 0,05$). Також несуттєвою виявилася відмінність між показниками I та II груп (ЖКХ без гострого панкреатиту), хоча у 12,1% хворих I та II груп все ж спостерігали гіперхолецистокінінемію. Істотно частіше високий рівень ХЦК крові виявляли у 72% хворих III та IV груп (групи з діагностованим ГП). У 28% хворих з ГП рівень ХЦК становив у середньому $1,9 \pm 0,02$ нг/мл, що практично не відрізняється від показників здорових осіб. Таким чином, чутливість гіперхолецистокінінемії як діагностичного тесту ГП становить 72%. Специфічність тесту є достатньо високою, оскільки гіперхолецистокінінемія відсутня у 87,9% хворих на ЖКХ без ГП.

Для визначення чутливості та специфічності гіперхолецистокінінемії як діагностичного тесту перебігу ГП було вивчено ознаки хвороби у двох групах хворих на ГП (табл. 3.7).

У хворих з гіперхолецистокінінемією частіше відзначали тяжкий перебіг гострого панкреатиту, ніж у таких з нижчим рівнем холецистокініну у крові – у 33,3 і 11,1% відповідно, ознаки системної запальної відповіді – у 55,5 і 22,2%, інфекційно-токсичного шоку – у 5,6 і 0%.

При гіперхолецистокініемії істотно частіше були підвищеними активність аланінамінотрансферази (27,7 проти 0 %), гамаглу-тамілтранс-пептидази (100 і 83,3 %, відповідно), сечовини (55,5 і 11,1 %) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Частота ознак хвороби у пацієнтів з ГП залежно від рівня
холецистокініну у крові: група А – ХЦК $\geq 4,18 \pm 0,03$ нг/мл, група В –
ХЦК $\leq 2,13 \pm 0,04$ нг/мл**

Показник	Частота ознаки у групах, %(n)			
	А		В	
	наявність	відсутність	наявність	відсутність
1	2	3	4	5
Тяжкий перебіг	33,3(6)	66,7(12)	11,1(2)	98,9(16)
Супутні хвороби	38,8(7)	61,2(11)	11,1(2)	98,9(16)
Ознаки системної запальної відповіді	55,5(10)	44,5(8)	22,2(4)	77,8(14)
Тахікардія	22,2(4)	77,8(14)	11,1(2)	88,9(16)
“Стеаринові” бляшки	16,7(3)	83,3(15)	-	100(18)
Набряк залози	18(100)	-	61,1(11)	38,9(7)
Ферментативний перитоніт	11,1(2)	88,9(16)	-	100(18)
Інфекційно-токсичний шок	5,6(1)	94,4(17)	-	100(18)
АсАТ $\geq 0,45$ ммоль/л	33,3(6)	66,7(12)	16,6(3)	83,4(15)
АлАТ $\geq 0,6$ ммоль/л	27,7(5)	72,3(13)	-	100(18)
Амілаза крові ≥ 30 г/год \times л	100(18)	-	100(18)	-
Гарячка $\geq 39^\circ$ С	33,3(6)	66,7(12)	5,6(1)	94,4(17)
γ -ГГТ ≥ 10 -106Од/л	100(18)	-	83,3(15)	16,7(3)

Продовження табл. 3.7

1	2	3	4	5
Креатинін ≥ 100 мкмоль/л	-	100(18)	-	100(18)
Сечовина ≥ 7 ммоль/л	55,5(10)	45,5(8)	11,1(2)	88,9(16)
Лейкоцитоз $\geq 9,1$ тис/мл	61,1(11)	38,9(7)	22,2(4)	77,8(14)
Паличкоядерні нейторо-фільні гранулоцити $\geq 6\%$	45,5(8)	55,5(10)	16,6(3)	83,4(15)
Загальний білок ≤ 65 г/л	5,6(1)	94,4(17)	-	100(18)

Згідно з нашими даними, можна вважати, що гіперхолецистокініемія асоціюється з наявністю при гострому панкреатиті ферментної токсемії у 100 % випадків, лейкоцитозу у 61,1 %, цитолітичного синдрому у 27,7 %. У хворих на гострий панкреатит високою є специфічність гіперхолецистокініемії для системної запальної відповіді (55,5 %), ферментативного перитоніту (11,1 %), набряку підшлункової залози (100 %).

Розраховано параметри (табл. 3.8) чутливості та специфічності у залежності від ступеня гіперхолецистокініемії (див. рис. 3.1) як діагностичного тесту для гострого біліарного панкреатиту у хворих на жовчнокам'яну хворобу.

Вивчення показників прогностичної цінності гіперхолецистокініемії дозволили виділити діапазон значень концентрацій холецистокініну, які можна розглядати, як предиктори гострого панкреатиту (табл. 3.9).

Як видно з приведених даних, діагностично вагомими можна вважати рівні концентрації ХЦК понад 2,2 нг/мл. Водночас, негативна прогностична цінність показників на рівні меншому за 1,91 нг/мл є недостатньою. Тобто,

низький рівень ХЦК не виключає наявності ГП тоді, як високий його рівень асоціюється з значною вірогідністю захворювання.

Таблиця 3.8

Частота виявлення та невиявлення гострого панкреатиту при різному рівні холецистокініну крові (n), чутливість та специфічність гіперхолецистокініемії як діагностичного тесту гострого біліарного панкреатиту у хворих на жовчнокам'яну хворобу (%)

Рівень ХЦК нг/мл	Виявлено ГП (n)	Не виявлено ГП (n)	Чутливість (%)	Специфічність (%)
≥ 1,6	56	60	97	74
≥ 1,9	53	49	53	27
≥ 2,2	42	12	42	18
≥ 3,0	30	0	17	0
≥ 4,0	26	0	3	0

Таблиця 3.9

Прогностична цінність різних діапазонів значень концентрації холецистокініну у діагностиці гострого панкреатиту

Рівень ХЦК нг/мл	Виявлено ГП (n)	Не виявлено ГП (n)	Позитивний прогностичний показник (%)	Негативний прогностичний показник (%)
1,6-1,9	2	14	33	67
2,0-2,2	11	45	20	80
2,3-3,0	12	0	100	0
3,1-4,0	11	0	100	0
>4,1	20	0	100	0

Для оцінки діагностичної цінності даного показника провели так званий ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic analysis). ROC-крива або характеристична крива — це крива залежності чутливості від вірогідності псевдопозитивних результатів, тобто величини 1-специфічність (рис. 3.4).

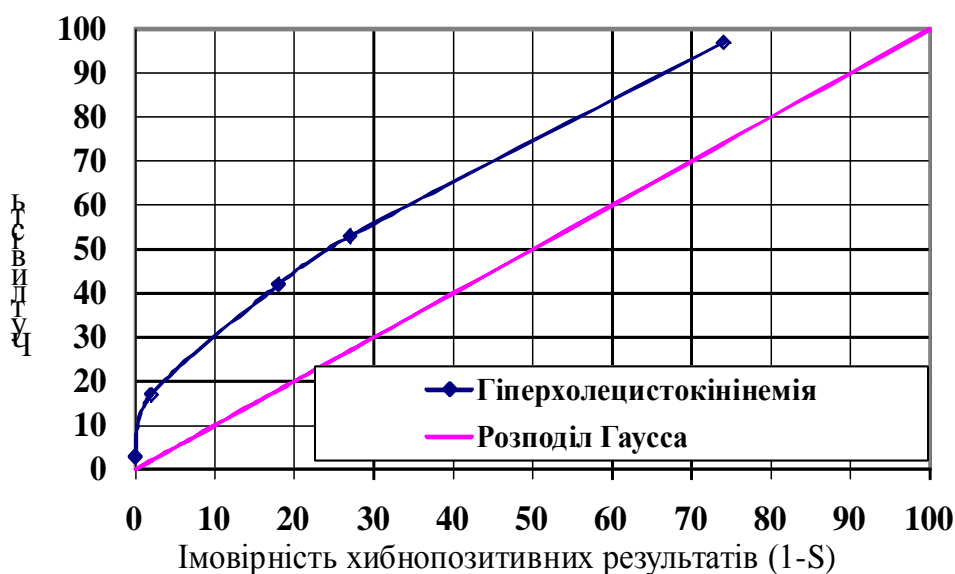


Рис. 3.4. Характеристична крива інформативності холестеринемії у діагностиці гострого панкреатиту.

За даним аналізом, інформативність діагностичного тесту визначається тим, наскільки високо знаходиться його характеристична крива. Чим ближче крива до лівого верхнього кута діаграми, тим ефективніший діагностичний тест. Чим ближче крива до діагоналі, тим нижча ефективність діагностичного методу. Діагональ відповідає цілком випадковим значенням впливу здорових і хворих на метод, що вивчається (розподіл Гаусса).

У даному випадку діагностичну цінність гіперхолестестокініемії слід оцінити як середню. Однак, у діагностиці гострого панкреатиту до цього

часу немає “золотого стандарту”. Референтним методом можна вважати лише діагностику за сукупністю клінічних даних, які складаються з комплексу обстежень. Таким чином, діагностика рівня ХЦК може знайти своє місце серед інших методів діагностики ГП.

Встановлено, що ключову роль у патогенезі гострого біліарного панкреатиту відіграє гіперхолецистокініемія. Остання може виникати у хворих на калькульозний холецистит внаслідок дисрегуляції гормональних механізмів під впливом порушення нормальної евакуаторної функції жовчного міхура. Визначення концентрації ХЦК сироватки крові корелює з вираженістю клінічних проявів гострого панкреатиту і може мати діагностичне та прогностичне значення.

Матеріали розділу впроваджені в клінічну практику роботи хірургічних відділень міста Івано-Франківська. Теоретичні та практичні результати використовуються в педагогічному процесі на кафедрах хірургічного профілю ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [111, 113, 183, 187, 188, 189].

1.Ткачук О. Л. Холецистопанкреатит: новий погляд на стару проблему / О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова // Харківська хірургічна школа. – 2007. – № 4. – С. 179-181.

2. Ткачук О. Л. Холецистокінін, як патогенетична ланка гострого біліарного панкреатиту / О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 22-25.

3. Месоєдова В. А. Деякі аспекти патогенезу гострого набрякового панкреатиту у хворих на жовчнокам’яну хворобу / В. А. Месоєдова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, № 1 (25). – С. 137-139.

4. Ткачук О. Л. До питання показань до дренування жовчних шляхів при гострому біліарному панкреатиті / О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова, Р. Я. Федорика // Український Журнал Хірургії. – 2009. – № 2. – С. 136-138.

5. Ткачук О.Л. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на жовчекам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом, та його кореляція з іншими клініко-лабораторними показниками / О.Л. Ткачук, В.А.Месоєдова // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 6. – С. 36-39.

6. Месоєдова В. А. Роль холецистокініну у виникненні гострого біліарного панкреатиту / В. А. Месоєдова // Працюємо, творимо, презентуємо: 79-та міжвузівська наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю: тези доп. – Івано-Франківськ, 2010. – С. 227-228.

РОЗДІЛ 4

ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ГЛЮКОЗИ ТА ІНШІ ПОКАЗНИКИ БАЛАНСУ ГЛЮКОЗИ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ УСКЛАДНЕНУ БІЛІАРНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

4.1. Порівняльна характеристика толерантності до глюкози та динаміки інсулінопродукції у хворих дослідних груп

Кількісні показники продукції інсуліну та рівня глікемії при гострому панкреатиті недостатньо висвітлені у літературі. Більшість дослідників вважають, що показники глікемії мають малу діагностичну цінність для хворих на гострий панкреатит. Одночасно із стандартною оцінкою типів глікемічних кривих за А.В. Древаль (2006) нами проведено вивчення та оцінку динаміки глікемії при внутрішньовенному тесті толерантності до глюкози стосовно сучасних уявлень про двохфазний викид інсуліну β -клітинами підшлункової залози під впливом прямої стимуляції глюкозою. Відомо, що острівцеві клітини підшлункової залози характеризуються відносною автономією кровопостачання, чим забезпечується їх незалежність від фізіологічного стану чи патологічних змін ацинарних клітин [64]. Припускають, що набрякові зміни панкреатичної паренхіми впливають на початкову динаміку інсулінопродукції, оскільки регуляція інкреторної активності підшлункової залози відбувається за рахунок безпосереднього проникнення молекул глюкози через базальну мембрану капілярів до рецепторів β -клітин [177, 192, 207]. Нашим завданням було визначення тонких відмінностей динаміки глікемії на перших кількох хвилинах після глюкозного навантаження, оскільки саме тут передбачалося виявлення діагностично цінних показників, які б проявили статистично доведену кореляцію з тяжкістю панкреатиту.

Внутрішньовенний тест толерантності до глюкози проведений у всіх дослідних групах хворих та порівнювався з показниками контрольної групи. Дослідження проводилось двічі: в передопераційний та на 3 день післяопераційного періоду.

В I та II групах хворих нормальна глікемічна крива спостерігалася у 100 % випадків. У III групі – нормальний тип глікемічної кривої спостерігався у 18 (64,6 %) хворих, предіабетична крива була відмічена у 12 (35,4 %) хворих. В IV групі нормальний тип кривої був у 2 (7,4 %) хворих, предіабетична крива – у 25 (92,6 %) хворих.

Характерним також було те, що не у всіх хворих даних груп крива, починаючи з 10 хвилини, наближалась до нормальних показників глюкози крові. У III групі у 2 (25 %) хворих та в IV групі у 4 (16 %) хворих глікемічна крива продовжувала зростати. Можливо, це свідчило про тяжке склеротичне ураження паренхіми підшлункової залози.

Згідно з аналізом кількісних показників (табл. 4.1), виявилось, що достовірне ($p < 0,05$) зниження толерантності до глюкози виражено в двох групах хворих, особливо в групі з гострим калькульозним холециститом та гострим біліарним панкреатитом.

Зниження коефіцієнту утилізації глюкози при гострому та хронічному калькульозному холециститам практично не відрізняється від коефіцієнту в здорових осіб, що свідчить про панкреатогенний характер виявленого порушення толерантності до глюкози.

Однак, стандартна оцінка типу кривої толерантності до глюкози, очевидно, не може мати значної діагностичної цінності, враховуючи поліетіологічний характер вуглеводних розладів, а також вплив захворювання, хірургічного втручання та особливостей дієти у периопераційному періоді на поступлення глюкози, її метаболізм та утилізацію. З іншого боку, практично всі хворі з даною патологією отримують внутрішньовенні інфузії розчинів глюкози, що впливає на

чутливість та специфічність даного тесту як методу діагностики панкреатиту.

Таблиця 4.1

Параметри толерантності до глюкози у досліджуваних групах хворих

Показник	I група	II група	III група	IV група	Здорові
Коефіцієнт утилізації глюкози (К, ммоль/год)	9,8± 1,12	8,8± 0,95	7,2± 1,4	6,3± 2,2	10,2± 1,4
Зниження глюкозосинтетичної функції печінки (D, ммоль/л)	1,69± 0,02	1,66± 0,03	0,87± 0,01	0,68± 0,03	1,71± 0,05
Затримка інсулінової відповіді (0-3 хв (-); 3-5 хв (- +); 5-10 хв (+))	-	-	++	+	-

Тому, за нашим припущенням, більше значення має дослідження першої фази інсулінопродукції та динаміки глікемії саме у момент болюсного введення глюкози та у перші хвилини після нього.

При аналізі динаміки рівня глікемії у перші хвилини після внутрішньовенного введення розчину глюкози відмічено характерні особливості глікемічної кривої (рис. 4.1). Виявлено, що відмінності у динаміці глікемії в залежності від ступеня патологічних змін підшлункової залози спостерігаються у проміжку між 3-ю та 10-ю хвилинами тесту. Якщо у контрольній групі та у I і II групах (без патології підшлункової залози) глікемія характеризується максимумом відразу після введення глюкози у кровоносне русло і у наступні 10 хвилин поступово знижується до

початкового рівня, то у групах з гострим біліарним панкреатитом спостерігається деяка затримка максимуму глікемії, який настає лише після 3-ї та 5-ї хвилини тесту.

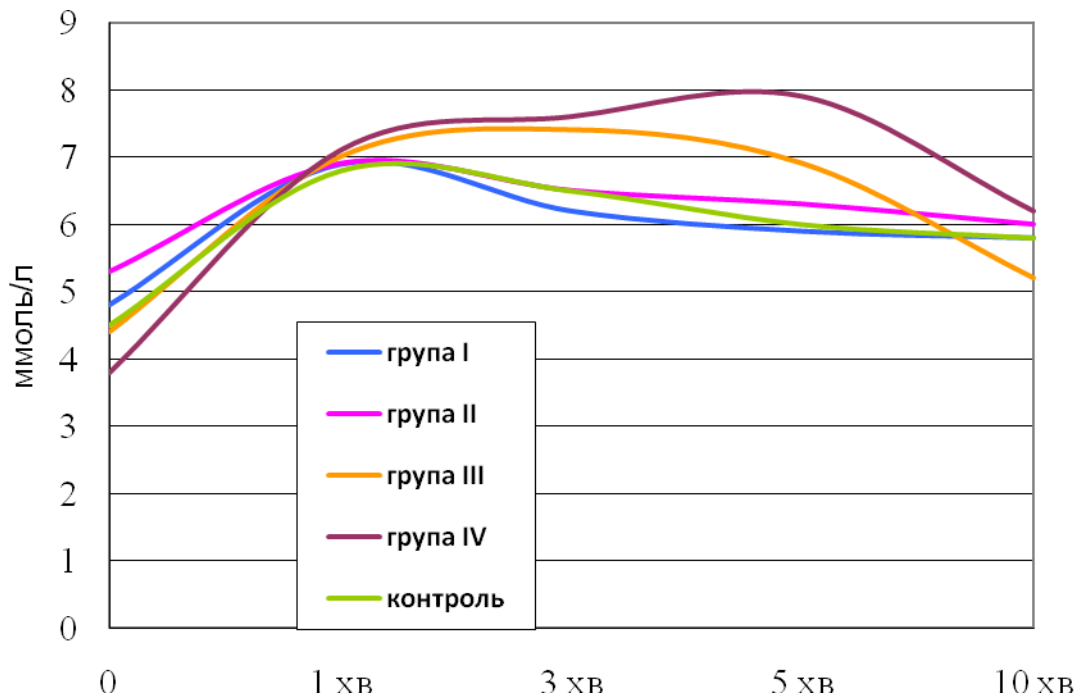


Рис. 4.1. Динаміка глікемії при внутрішньовенному тесті толерантності до глюкози у дослідних групах та групі контролю.

Таким чином, затримка інсулінової відповіді характерна для гострого біліарного панкреатиту. Дискретний характер визначення глікемії при тесті толерантності до глюкози не дає можливості безпосереднього визначення величини затримки максимуму глікемії у кожного конкретного хворого.

Для оцінки гормонопродукуючої функції підшлункової залози визначали концентрацію інсуліну до введення глюкози (мінімальний рівень) та після глюкозної стимуляції (табл. 4.2). За даними дослідження, у хворих I та II груп рівень базального інсуліну та після стимуляції глюкозою практично не відрізнявся від показників у здорових осіб. При аналізі концентрації інсуліну хворих III та IV груп спостерігається збільшення рівня

інсуліну. Отже, при наявності біліарного панкреатиту рівень інсуліну зростає.

Таблиця 4.2

Рівень інсулінопродукції у дослідних групах хворих

Дослідні групи хворих	Базальний інсулін, мкОд/мл	Рівень інсуліну після стимуляції, мкОд/мл	Інсуліно-глюкозний індекс, Од/л
Хронічний калькульозний холецистит (I група)	16,8±1,64	17,1±1,34	
Гострий калькульозний холецистит (II група)	15,8±1,87	16,5±1,21	
Хронічний калькульозний холецистит, ускладнений гострим біліарним панкреатитом (III група)	27,6±1,05	29,2±1,23	17,2±1,07
Гострий калькульозний холецистит, ускладнений гострим біліарним панкреатитом (IV група)	29,4±1,92	33,1±1,77	15,6±1,04
Контроль (здорові)	17,4±2,02	20,1±1,09	23,0±1,3

Для підтвердження наявності інсулінової недостатності при гострому біліарному панкреатиті проводили вивчення інсуліно-глюкозного індексу (ІГІ) у двох групах (III та IV) хворих. Показник достовірно менший в порівнянні з нормою ($p < 0,05$). Причиною даного явища може бути вплив не пов'язаних з інсуліном речовин, наприклад, катехоламінів, які сприяють та

підтримують гіперглікемію, при тому, що інсулінова недостатність є відносною.

Отримані дані свідчать, що загострення біліарного панкреатиту при жовчнокам'яній хворобі не призводить до повної інсулярної недостатності. β -клітини адекватно за кількістю реагують на зміну величини глюкози в крові. Спостерігається певна затримка реакції острівцевих клітин, яка складає від 1 до 10 хвилин.

Також відмічено, що зміна величини інсуліну в крові відбувається в тих же самих групах хворих, в яких спостерігається явище гіперхолецистокінемії. Можливо, це є підтвердженням відомих даних, що холецистокінін стимулює виділення інсуліну підшлунковою залозою [34].

Виходячи з отриманих даних дослідження, нами запропоновано використовувати внутрішньовенний тест толерантності до глюкози у діагностиці гострого біліарного панкреатиту (Патент України на корисну модель № 37337).

4.2. Динаміка толерантності до глюкози під впливом хірургічного лікування

Усім хворим дослідних груп проводилася лапароскопічна холецистектомія. У хворих III та IV групи на третій післяопераційний день, з метою оцінки функціонального стану інкреторної функції підшлункової залози, проводили внутрішньовенний тест толерантності до глюкози. Визначали коефіцієнт утилізації глюкози, базальний рівень інсуліну та час затримки інсулінової відповіді (табл. 4.3).

Отримані дані свідчать, що оперативне втручання, в даному випадку лапароскопічна холецистектомія сприяла достовірному покращенню вуглеводного обміну, оскільки зростає коефіцієнт утилізації глюкози в зв'язку з збільшенням продукції інсуліну. Характерним є і те, що змінився час затримки інсулінової відповіді, але тільки в тих хворих, які мали

нетривалий анамнез захворювання (2 %). Можливо, це вказує на формування хронічного панкреатиту у хворих з частими приступами жовчної кольки. У 98% хворих затримка інсулінової відповіді суттєво не змінилась, що зумовлено вираженішими змінами панкреатичної паренхіми в більш пізні терміни звертання в стаціонар.

Таблиця 4.3

Вплив хірургічного втручання на показники обміну глюкози

Показник	III група	IV група	Здорові (контроль)
Коефіцієнт утилізації глюкози (К, ммоль/год)	8,6±1,14	9,7±1,2	10,2±1,42
Базальний інсулін, мкОд/мл	33,2±1,02	37,3±1,12	17,4±2,02
Рівень інсуліну після стимуляції, мкОд/мл	35,1±1,41	39,7±0,82	20,1±1,09
Затримка інсулінової відповіді 0-3 хв (-); 3-5 хв (- +); 5-10 хв (+)	-+	-+ (2 %) +(98%)	-

Нами проведено визначення цих параметрів утилізації глюкози в залежності від тривалості захворювання (табл. 4.4).

Дослідження вказує на те, що чим більша тривалість захворювання, тим вираженіші функціональні зміни тканини підшлункової залози. Виникає характерне порушення толерантності до глюкози, при якому кількість інсуліну відповідає інтенсивності глюкозної стимуляції, однак β -клітини сповільнено реагують на подразнення глюкозою. Таким чином, субклінічна функціональна недостатність ендокринного апарату підшлункової залози спостерігається у хворих на ЖКХ вже через кілька тижнів після початку систематичних приступів жовчної коліки. Імовірним патогенетичним

механізмом виникнення як гострих, так і хронічних форм панкреатиту у таких хворих є гіперхолецистокініемія, яка виникає при кожному епізоді обтураційного холециститу.

Таблиця 4.4

Залежність показників вуглеводного обміну від тривалості захворювання

Показник	Тривалість захворювання			
	1 тиждень	2 тижні	1 місяць	3 роки і більше
Коефіцієнт утилізації глюкози (К, ммоль/год)	9,5±1,21	8,9±1,15	7,5±1,12	5,2±1,21
Базальний інсулін, мкОд/мл	17,6±1,03	16,7±1,1	10,1±1,02	5,7±0,21
Рівень інсуліну після стимуляції, мкОд/мл	18,2±0,02	17,0±0,08	13,9±0,12	10,4±1,07
Затримка інсулінової відповіді 0-3 хв (-); 3-5 хв (- +); 5-10 хв (+)	--	--	++	++

Холецистектомія, як операція, що розриває патологічний ланцюг біліарного панкреатиту, сама по собі є патогенетично обґрунтованим втручанням. Раннє проведення операції дозволяє мінімізувати негативний вплив високого рівня ХЦК на функціональний стан підшлункової залози.

4.3. Діагностична цінність визначення показників толерантності до глюкози у хворих на гострий біліарний панкреатит

Чутливість затримки інсулінової відповіді (ЗІВ) як тесту для діагностики гострого панкреатиту підраховувалась як відношення кількості

дійсно позитивних результатів досліджень до суми дійсно позитивних результатів та хибнонегативних результатів досліджень помножене на 100 %.

Специфічність підраховувалась як відношення кількості дійсно негативних результатів досліджень до суми дійсно негативних результатів та хибнопозитивних результатів досліджень помножене на 100%.

При проведенні підрахунку, в якості дійсно позитивних та дійсно негативних результатів приймалися результати обстежень, які вважаються “золотими стандартами” для діагностики гострого панкреатиту, тобто тестами, що мають найвищу чутливість та специфічність. Зокрема, такими вважають гіперамілазурию, сонографічні ознаки гострого панкреатиту у комплексі з анамнезом та клінічними проявами захворювання, а серед інвазивних методів – лапароскопічні ознаки захворювання – “стеаринові” бляшки, характерний ексудат у вільній черевній порожнині та у заочеревинному просторі.

Окрім чутливості та специфічності, ми підраховували позитивний прогностичний показник (ППП) та негативний прогностичний показник (НПП). Позитивний прогностичний показник – це хворі із позитивними результатами тестів, які були правильно діагностовані. Негативний прогностичний показник – це хворі із негативними результатами тестів, які також були правильно діагностовані. За допомогою ППП та НПП встановлюється певний взаємозв’язок між поширеністю патології в популяції та вірогідністю методів діагностики цієї патології. Наприклад, чим менш поширеною є патологія в популяції, тим більша впевненість у тому, що негативний результат дослідження відображає відсутність патології та, водночас, тим менша впевненість в тому, що позитивний тест дійсно вказує на наявність патології. Якщо поширеність патології дуже низька, то позитивний прогностичний показник не буде близьким до одиниці, навіть якщо чутливість та специфічність будуть високими.

Зафіксовано різний рівень затримки інсулінової відповіді (ЗІВ) в крові здорових осіб – від 1 до 2 хв. (у середньому $1,8 \pm 0,06$ хв.)

У I групі хворих показники ЗІВ були в межах 1-2 хв., у середньому – $1,86 \pm 0,09$ хв. При обстеженні хворих II групи ЗІВ коливалася між 0 та 2 хв., складаючи у середньому $1,93 \pm 0,09$ хв.

Істотно вищими були показники інсулінової відповіді у хворих на ЖКХ, ускладнену ГП. Так, у III групі рівень інсулінової відповіді коливався від 2 до 5 хв. (середній показник $4,2 \pm 0,19$ хв). У хворих IV групи показник ЗІВ сягав максимальних значень від 3 до 10 хв, складаючи у середньому $5,83 \pm 0,38$ хв.

Таким чином, на підставі отриманих даних, ми вважали, що значення інсулінової відповіді в межах 1 - 2 хв - є нормальним, коливання в межах 3 - 4 хв - незначною ЗІВ, а показники вище 5 хв – вираженою ЗІВ.

При варіаційному аналізі середніх показників рівня ЗІВ групи контролю та I дослідної групи виявлено, що відмінність між показниками несуттєва ($p > 0,05$). Також несуттєвою виявилася відмінність між показниками I та II груп (ЖКХ без гострого панкреатиту), хоча у 8,3% хворих I та II груп все ж спостерігали незначну ЗІВ. Істотно частіше високий рівень ЗІВ виявляли у 71,6 % хворих III та IV груп (групи з діагностованим ГП). У 6,7 % хворих на ГП рівень ЗІВ становив у середньому 3 хв, що практично не відрізняється від показників здорових осіб. Таким чином, чутливість ЗІВ як діагностичного тесту ГП становить 93,3 %. Специфічність тесту є достатньо високою, оскільки ЗІВ відсутня у 91,7 % хворих на ЖКХ без ГП.

Для визначення чутливості та специфічності внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози як діагностичного тесту перебігу ГП було вивчено ознаки хвороби у двох групах хворих на ГП (табл. 4.5)

Таблиця 4.5

**Частота ознак проявів ГП залежно від рівня ЗІВ у крові: група А (26) –
ЗІВ $\geq 5,83 \pm 0,38$ хв., група В (13) – ЗІВ $\leq 4,2 \pm 0,19$ хв**

Показник	Частота ознаки у групах, %(n)			
	А		В	
	наявність	відсутність	наявність	відсутність
Тяжкий перебіг	26,9(7)	73,1(19)	15,4(2)	84,6(11)
Супутні хвороби	19,2(5)	80,8(21)	7,7(1)	92,3(12)
Ознаки системної запальної відповіді	38,4(10)	96,2(16)	30,8(4)	69,2(9)
Тахікардія	23,1(6)	76,9(20)	15,4(2)	84,6(11)
“Стеаринові” бляшки	19,2(5)	80,8(21)	-	100(13)
Набряк залози	26(100)	-	69,2(9)	30,8(4)
Ферментативний перитоніт	11,5(3)	88,5(23)	-	100(13)
Інфекційно-токсичний шок	3,8(1)	96,2(25)	-	100(13)
АсАТ $\geq 0,45$ ммоль/л	53,8(14)	46,2(12)	23,1(3)	76,9(10)
АлАТ $\geq 0,6$ ммоль/л	46,2(12)	53,8(14)	7,7(1)	92,3(12)
Амілаза крові ≥ 30 г/год \times л	100(26)	-	100(13)	-
γ -ГГТ ≥ 10 -106 Од/л	100(26)	-	100(13)	-
Креатинін ≥ 100 мкмоль/л	-	100(26)	-	100(13)
Сечовина ≥ 7 ммоль/л	50(13)	50(13)	15,4(2)	84,6(11)
Лейкоцитоз $\geq 9,1$ тис/мл	69,2(18)	30,8(8)	46,1(6)	53,9(7)
Паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити $\geq 6\%$	34,6(9)	65,4(17)	23,1 (3)	76,9(10)
Загальний білок ≤ 65 г/л	3,8(1)	96,2(25)	-	100(13)
Гарячка $\geq 39^\circ$ С	23,1 (6)	76,9(20)	15,4(2)	84,6(11)

У пацієнтів з суттєвою ЗІВ істотно частіше відзначали тяжкий перебіг ГП, ніж у таких з незначною ЗІВ – у 26,9 і 15,4 % відповідно, ознаки системної запальної відповіді – у 38,4 і 30,8 %, інфекційно-токсичного шоку – у 3,8 і 0 %. При наявності ЗІВ частіше були підвищеними активність АлАТ (46,2 % проти 7,7 %), сечовини (50% і 15,4 %).

Згідно з нашими даними, що ЗІВ асоціюється з наявністю при ГП ферментної токсемії – у 100 % випадків, лейкоцитозу – у 69,2 %, цитолітичного синдрому – у 46,2 %. У хворих на ГП високою є специфічність ЗІВ для системної запальної відповіді (38,4 %), ферментативного перитоніту (11,5 %), набряку підшлункової залози (100 %).

Вивчення показників чутливості та специфічності показника ЗІВ дозволили виділити діапазон значень, які можна розглядати як предиктори гострого панкреатиту.

Розраховано параметри чутливості та специфічності у залежності від ступеня ЗІВ як діагностичного тесту для гострого біліарного панкреатиту у хворих на ЖКХ (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Частота виявлення та невиявлення ГП при різному рівні ЗІВ (n),
чутливість та специфічність ЗІВ, як діагностичного тесту гострого
біліарного панкреатиту у хворих на ЖКХ (%)**

Рівень ЗІВ хв	Виявлено ГП (n)	Не виявлено ГП (n)	Чутливість (%)	Специфічність (%)
0-1	0	65	0	27,8
1-2	1	22	1,7	75,6
2-3	22	2	36,7	97,8
3-4	25	1	41,7	98,9
≥ 4	12	0	20	100

Для оцінки діагностичної цінності даного показника провели так званий ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic analysis). ROC-крива або характеристична крива — це крива залежності чутливості від вірогідності псевдопозитивних результатів, тобто величини 1-специфічність (рис. 4.2).

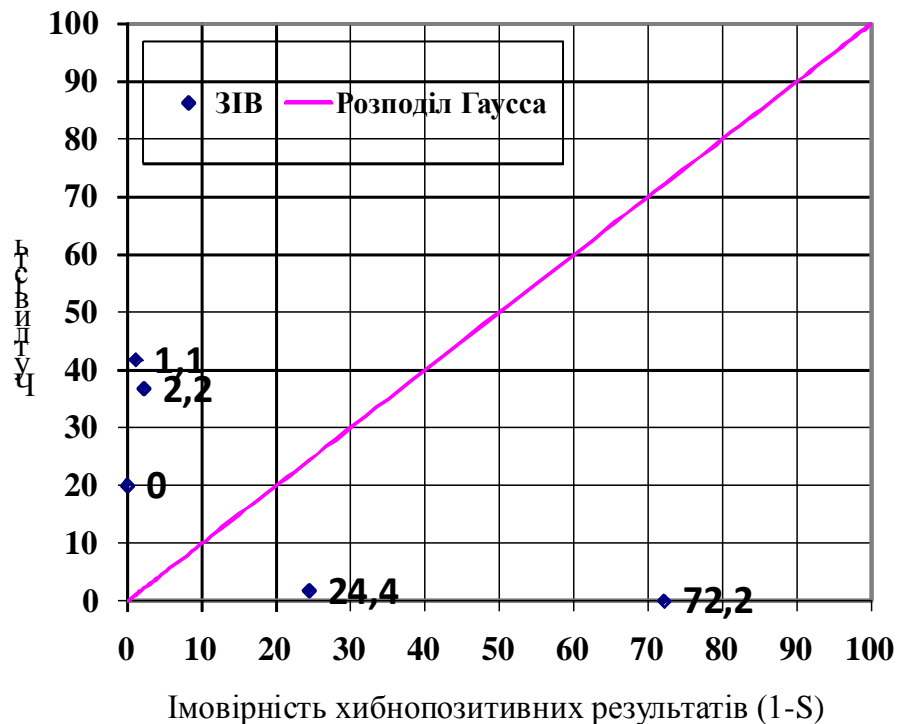


Рис. 4.2. Діагностична цінність показника ЗІВ у діагностиці гострого панкреатиту.

Як показує графічний аналіз отриманої ROC-кривої, діагностичну цінність мають лише ті значення ЗІВ, які перевищують 3 хв (крапки значень чутливості тесту, які знаходяться зліва і вище від кривої випадкового розподілу). Значення показника ЗІВ, які вкладаються у інтервал від 0 до 2 хв за показаною чутливістю та специфічністю, не дозволяють робити позитивних діагностичних висновків.

Для визначення значення показника ЗІВ як негативного діагностичного критерію проведено визначення показників прогностичної цінності останнього (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Прогностична цінність різних часових проміжків затримки
інсулінової відповіді у діагностиці ГП**

ЗІВ, хв	Виявлено ГП (n)	Не виявлено ГП (n)	Імовірність хвороби при позитивному значенні ЗІВ (%)	Імовірність хвороби при негативному значенні ЗІВ (%)
0-1	0	65	0,0	70,6
1-2	1	22	4,3	46,5
2-3	22	2	91,7	30,2
3-4	25	1	96,2	28,2
≥ 4	12	0	100,0	34,8

Як видно з приведених даних, діагностично вагомим можна вважати зростання ЗІВ понад 3 хв. Водночас, негативна прогностична цінність показників на рівні меншому за 3 хв є недостатньою. Тобто, низький рівень ЗІВ не виключає наявності ГП тоді, як високий його рівень асоціюється з значною вірогідністю захворювання.

Таким чином, показник ЗІВ має достатньо високу діагностичну цінність як такий, що вказує на сповільнення транспорту речовин через гістогематичний бар'єр внаслідок набряково-запальних змін паренхіми та стромальних структур підшлункової залози і може застосовуватися у клінічній практиці з діагностичною метою.

Матеріали розділу впроваджені в клінічну практику роботи гастроентерологічних та хірургічних відділень міста Івано-Франківська.

Теоретичні та практичні результати використовуються в педагогічному процесі на кафедрах хірургічного профілю ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [112, 185].

1. Месоєдова В. А. Клінічне значення внутрішньовенного тесту на толерантність до глюкози у діагностиці гострого біліарного панкреатиту / В. А. Месоєдова, О. Л. Ткачук // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2. 1¹. – С. 145-148.

2. Ткачук О. Л. Застосування тесту толерантності до глюкози у діагностиці гострого біліарного набрякового панкреатиту / О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова, М. В. Пюрик // Шпитальна хірургія. – 2009. – № 2. – С. 29-31.

РОЗДІЛ 5

ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ ХОЛЕЦИСТОКІНІНУ У КОМПЛЕКСНОМУ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ, УСКЛАДНЕНУ БІЛІАРНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Згідно з даними численних рандомізованих досліджень, на сьогоднішній день немає фармакологічних середників, які б доказово підтверджували специфічний лікувальний вплив на наслідки гострого панкреатиту. Інгібітори протеаз, препарати сандостатину, індуктори інтерферону і багато інших груп перепаратів виявилися недостатньо ефективними у лікуванні хворих на деструктивні форми панкреатиту. Однак, з метою профілактики панкреонекрозу до початку виникнення деструктивних змін за даними більшості дослідників доцільно застосовувати препарати, які блокують панкреатичну секрецію.

Оскільки роль ХЦК у патогенезі гострого біліарного панкреатиту не викликає сумнівів, сучасні дослідження виявляють інтерес до препаратів здатних селективно блокувати дію ХЦК чи пригнічувати його секрецію.

Грунтуючись на виявлених в попередніх розділах особливостях перебігу гострого біліарного панкреатиту при жовчекам'яній хворобі, прета післяопераційне корегуюче медикаментозне лікування повинно бути спрямоване на тривале гальмування секреції підшлункової залози, зниження ферментної токсемії, зниження показників запального синдрому, покращення мікроциркуляції, що в загальному дозволило б знизити тривалість загострення та підвищити якість життя хворих.

Відповідно до поставлених цілей, нами проведено пошук медикаментозних середників, які б охоплювали найбільше сторін патогенезу біліарного панкреатиту. На жаль, в Україні не зареєстровані препарати, які

блокують холецистокінінові рецептори. У зв'язку з цим в дослідження включили препарат групи антагоністів кальцію – верапаміл, який, крім впливу на серцево-судинну систему, пригнічує активність секреторних клітин підшлункової залози та має інгібіторний вплив на інкрецію ХЦК [9, 109, 212].

У передопераційному періоді та після виписки із стаціонару усі хворі III та IV груп отримували базисну протипанкреатичну терапію, яка включала, крім інфузійної підтримки та знеболювання, антибіотики фторхінолонового ряду (левофлоксацин) за деескалаційною схемою у вигляді довенних інфузій на протязі 5-7 днів з наступним переходом на прийом таблетованих фторхінолонів. При триваючих проявах системної запальної відповіді додатково призначали метронідазол чи мератин у середньотерапевтичних дозуваннях протягом 3-5 днів. При тривалій ферментемії та мікроциркуляторних розладах призначали інгібітори протеаз – контрикал та трасилол у дозах від 40 000 до 100 000 ОД на добу.

15 хворих з III та 15 хворих з IV групи, рандомізованих за віком і статтю, а також за тяжкістю захворювання, було виділено для спеціального “антихолецистокінінового” лікування, в даному випадку - призначення ін'єкційного верапамілу.

З метою покращення проведення аналізу, хворих поділено на дві групи: контроль – 27 хворих (I група), яким проведена базова протипанкреатична терапія, та основна – 30 хворих (II група) в протипанкреатичне лікування яких включено антагоністи кальцію. Серед досліджувальних хворих основної групи було 3 чоловіків та 27 жінок.

При порівняльному аналізі результатів ефективності проведеної базисної протипанкреатичної терапії та терапії з включенням верапамілу як інгібітора ХЦК встановлене значне покращення загального стану на третю післяопераційну добу у 6 (22,2 %) хворих I групи та 14 (46,6 %) хворих II групи, на восьмий післяопераційний день - у 21 (77,8 %) та 16 (53,3 %) хворих I та II групи, відповідно. Зникнення відчуття тяжкості в лівому

підребер'ї на третю добу відмітили у 10 (37,1 %) хворих I та 18 (60 %) хворих II групи, на восьму добу у 17 (62,9 %) та 12 (40 %) хворих I та II груп відповідно. Вже на другу добу після операції в II групі хворих появлялася перистальтика кишок, нормалізувалися біохімічні показники крові.

Аналізуючи динаміку рівня α -амілази (рис. 5.1), видно, що у хворих II групи наближення показників до норми спостерігається значно швидше, починаючи з 3 післяопераційного дня. Рівень α -амілази крові в I групі наближається до нормальних показників вже на 8 день після операції.

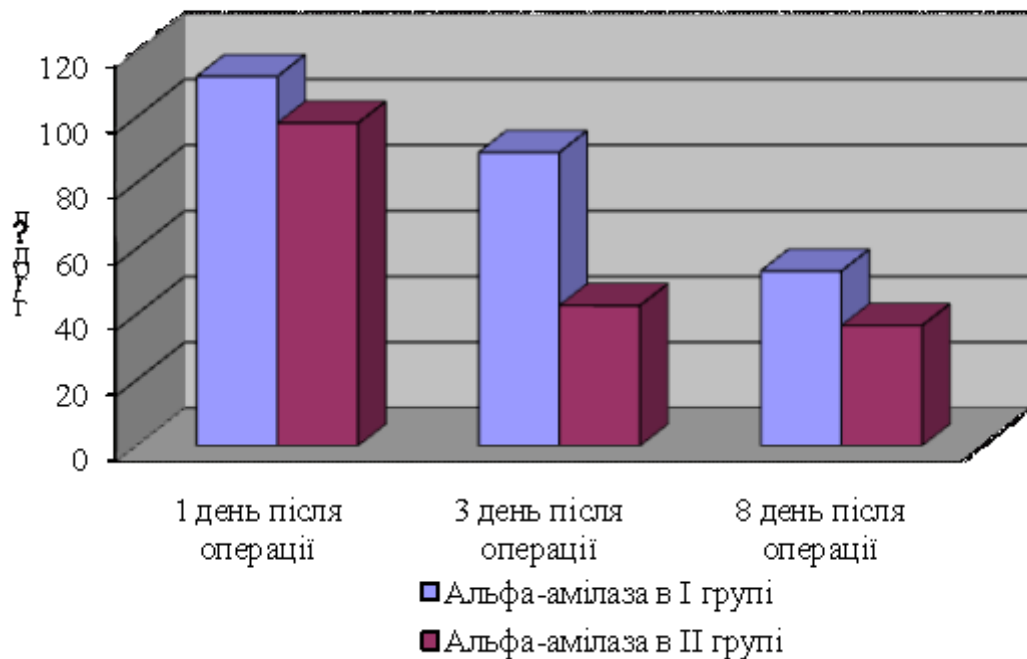


Рис. 5.1. Динаміка альфа-амілази крові після холецистектомії.

Рівень γ -ГГТ (рис. 5.2) в нормалізується у 13 (48,1 %) хворих I групи на 8 післяопераційний день, в хворих II групи концентрація γ -ГГТ починає наближатися до норми, починаючи з 3 дня після операції, та на 8 день у більшості хворих прирівнюється до нормальних показників.

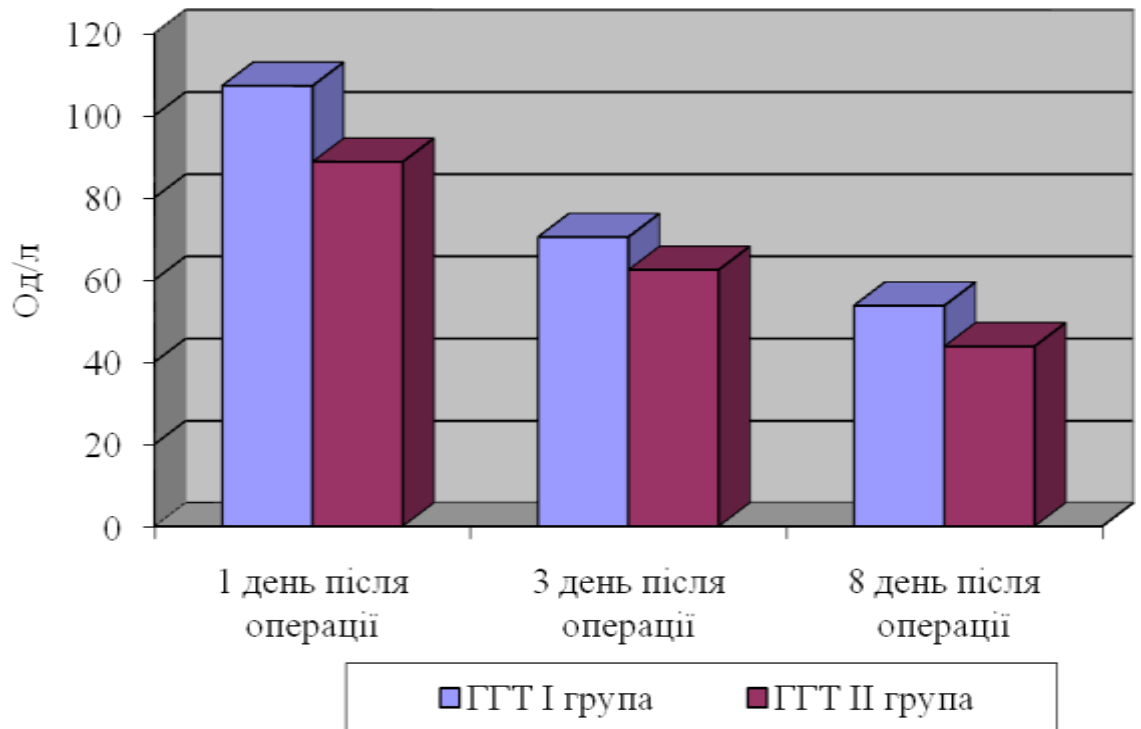


Рис. 5.2. Динаміка γ -ГГТ у післяопераційному періоді.

Одержані результати свідчать про позитивний вплив антагоністів кальцію на продукцію ферментів підшлунковою залозою, зменшується ферментна токсемія, покращується загальний стан хворих.

Позитивна динаміка рівня АлАТ відбувалася в перші післяопераційні дні у 26 (96,3 %) хворих I групи та у 22 (73,3 %) хворих II групи, незначне підвищення АсАТ утримувалося на 3 післяопераційний день у 22 (81,5 %) хворих I групи.

Починаючи з 3 післяопераційного дня, рівень показників системної запальної відповіді (лейкоцитоз, ШОЕ) поступово знижуються, будучи на 8 день у 15 (55,5 %) хворих I групи та у 21 (70 %) хворого II групи в межах норми. Динаміка рівня нейтрофільних гранулоцитів набирає позитивного

характеру починаючи з 3 післяопераційного дня у більшості хворих обидвох груп.

Рівень сечовини починав знижуватися з 3 дня після операції, наближаючись до норми показника на 8 день у 17 (63 %) хворих I групи та у 8 (26,6 %) хворих II групи.

Досліджено динаміку рівня холецистокініну в крові (рис. 5.3). Цей гормон утримувався у великих концентраціях в I групі хворих. На 3 добу після операції показник знижувався тільки у 7 (26 %) хворих даної групи. Показники наближені до норми спостерігалися на 8 післяопераційний день у 18 (66,7%) хворих. На відміну від групи I в II групі нормалізація показників спостерігається вже на 3 день після операції у 21 (70 %) хворого.

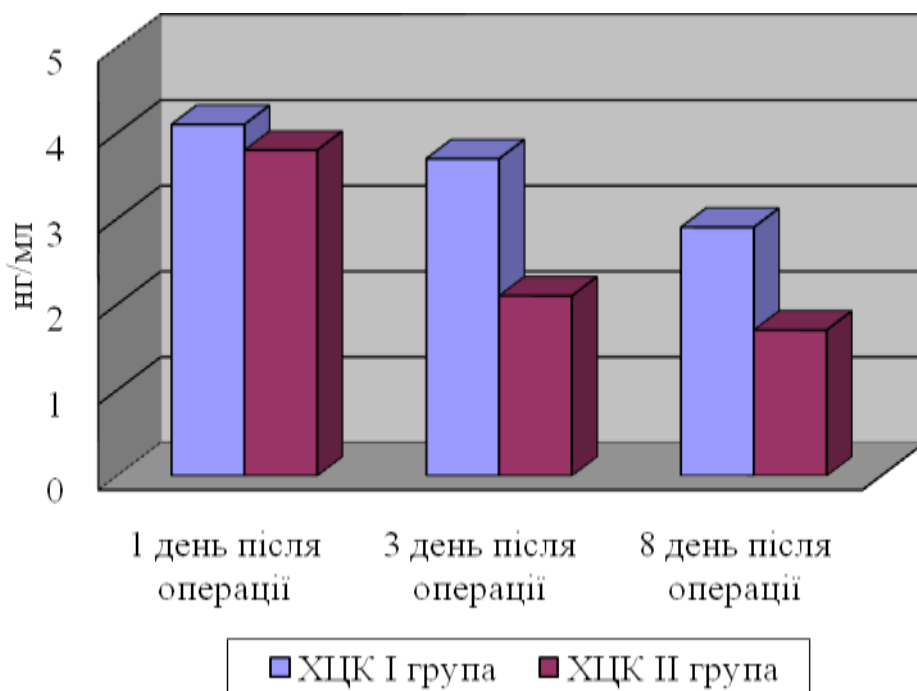


Рис. 5.3. Рівень ХЦК сироватки крові у післяопераційному періоді.

Отже, антагоністи кальцію безпосередньо впливають на холецистокінінові рецептори, зменшуючи його вплив на секрецію підшлункової залози.

Для оцінки впливу верапамілу на функціональний стан підшлункової залози проводили також визначення показників гормонодукції і вуглеводного обміну (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Показники гормонодукції у хворих жовчекам'яною хворобою,
ускладненою гострим біліарним панкреатитом, із застосуванням
антихолецистокінінових препаратів**

Показник	II група	I група	Достовірність
Коефіцієнт утилізацій глюкози (К, ммоль/год)	9,34 ± 1,16	7,36 ± 1,14	p < 0,05
Інсуліно-глюкозний індекс (Од/л)	21,2 ± 2,6	16,8 ± 1,9	p < 0,05
Затримка інсулінової відповіді 0-3 хв (-) 3-5 хв (- +) 5-10 хв (+)	-+	+	

Щодо змін вуглеводного обміну та гормонодукуючої функції підшлункової залози у хворих I групи спостерігалася гіперглікемія, зміна глікемічної кривої в бік аномальної (предіабетичної), знижені показники утилізації глюкози, зменшення інсуліно-глюкозного індексу утримувалися у 18 (66,7 %) хворих на 3 післяопераційний день, що потребувало додаткового призначення корегуючої терапії. Покращення функціонування підшлункової залози спостерігалася на 8 післяопераційний день.

Показники панкреатичної гормонодукції та вуглеводного обміну в II групі свідчать про наявний вплив даних препаратів на функціонування паренхіми підшлункової залози уже на 3 післяопераційний день.

Покращується толерантність до глюкози, про що вказує достовірна відмінність (p<0,05) коефіцієнту утилізації глюкози в обох групах,

зменшується показник затримки інсулінової відповіді. Показником позитивного впливу даного препарату на стан підшлункової залози є вищий в порівнянні з I групою показник інсуліно-глюкозного індексу.

Отже, показники гормонодукції підшлункової залози мають тенденцію до покращення, що свідчить про стабілізацію панкреатичної паренхіми і підтверджує вплив даного препарату на функціональний стан підшлункової залози.

Середній термін перебування в стаціонарі складав для хворих I групи - 16,4 днів, для II групи – 13,7 днів.

Одержані дані свідчать, що препарати групи антагоністів кальцію мають суттєвий позитивний вплив на стан підшлункової залози, сприяють швидкій нормалізації її функціонального стану, внаслідок чого спостерігається сприятливий перебіг біліарного панкреатиту.

Матеріали розділу опубліковані в статтях [184].

1. Ткачук О.Л. Застосування антагоністів кальцію у комплексному лікуванні хворих на жовчекам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 3. – С.65-68.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гострий панкреатит посідає третє місце у структурі гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини [79, 123]. Патологія жовчевивідних шляхів серед причинних факторів панкреатитів спостерігається у 35-56% випадків [12, 74].

Аналіз літературних джерел дозволяє виділити серед сучасних тенденцій та проблем хірургії гострого біліарного панкреатиту два аспекти. По-перше, немає однозначного пояснення генезу панкреатиту у хворих на ЖКХ. Чому у частини хворих обтурація холедоха конкрементом не супроводжується розвитком панкреатиту? У іншій частини хворих гострий панкреатит виникає після кількох приступів жовчної кольки без жодних ознак міграції конкремента у жовчні протоки. По-друге, широке впровадження лапароскопічних технологій у лікування гострого біліарного панкреатиту стримується через патогенетичні суперечності даного захворювання. Застосування лапароскопічної холецистектомії та дренивання черевної порожнини як операції вибору при біліарному панкреатиті обмежене через догматизацію принципу обов'язкової хірургічної ревізії холедоха при даному захворюванні. У багатьох клініках лапароскопічна ревізія холедоха практикується рідко через її технічну складність та тривалість. Поряд з тим, багато хірургів виконують при біліарному панкреатиті лапароскопічну холецистектомію без ревізії холедоха, отримуючи позитивні результати, високу ефективність та швидке одужання хворих.

Патогенез гострого біліарного панкреатиту досліджується давно. Причиною виникнення панкреатиту, за даними багатьох авторів, є наявність конкрементів в загальній жовчній протоці, міграція конкрементів з

жовчного міхура по холедоху в дванадцятипалу кишку, що сприяє обтурації або стенозу великого сосочка дванадцятипалої кишки [16, 20, 53, 71, 72]. В зв'язку з особливостями анатомічного та фізіологічного взаємозв'язку протокової системи підшлункової залози та жовчних шляхів провідним фактором патогенезу гострого біліарного панкреатиту є порушення відтоку панкреатичного секрету та розвиток внутрішньопотокової гіпертензії на фоні жовчекам'яної хвороби [97, 121, 135], згідно теорії “спільного каналу” сформульованої Оріє ще у 1905 році.

Водночас, за даними В. В. Іващенко, у значної кількості хворих на ЖКХ, ускладнену гострим панкреатитом, спостерігається нормальний пасаж жовчі по холедоху, відсутні жодні клінічні дані за холедохолітіаз та біліарну гіпертензію [74, 75]. За даними нашого ретроспективного дослідження, частка таких хворих перевищує 30% від загальної кількості хворих на гострий біліарний панкреатит. Природно, що патогенез панкреатиту у даної частини хворих не може бути пояснений лише теорією “спільного каналу”. Не заперечуючи вище згаданої теорії, ми вважаємо, що в механізмі розвитку панкреатиту біліарної етіології значну роль відіграє спільна гуморальна регуляція жовчевиділення, панкреатичної секреції та продукції інсуліну. Холецистокінін, який виробляється особливими клітинами слизової оболонки дванадцятипалої кишки, є важливим стимулятором панкреатичних ферментів. Невідповідне скорочення жовчного міхура при жовчнокам'яній хворобі веде до надлишку вироблення ХЦК, який через гіперстимуляцію ацинарних клітин викликає розвиток гострого панкреатиту.

Нами виявлено достатньо багато літературних даних про гіперхолецистокінінемію у хворих на гострий панкреатит [247, 260, 263]. Однак, вказані дослідження, мали фрагментарний характер і не мали концептуального узагальнення щодо патогенетичного значення вказаного феномену в розвитку гострого панкреатиту.

Нами проведено ретроспективний рандомізований за поступленням в стаціонар аналіз 3202 карт стаціонарного хворого на ЖКХ. Отримані дані

свідчать, що частота виявлення ознак гострого панкреатиту несуттєво відрізняється у хворих на ЖКХ з холедохолітіазом та без нього (5,4% проти 4,2% при хронічному калькульозному холециститі; 11,6% проти 11,0% при гострому калькульозному холециститі). Дуже цікавим виявився той факт, що навіть у хворих на гострий безкам'яний холецистит зустрічаються випадки біліарного панкреатиту (6,1%), хоча мала кількість хворих у вибірці не дала нам підстав для статистично обґрунтованих висновків про закономірність таких випадків. Тривалість стаціонарного лікування, в середньому, склала для хворих гострим біліарним панкреатитом 16,4 дня.

З огляду на вищеописане, результати нашого ретроспективного дослідження дозволяють поставити під сумнів виключно “рефлексний” генез біліарного панкреатиту як ускладнення жовчекам'яної хвороби. У достатньо значної кількості хворих виявлено “холецистогенне” походження гострого панкреатиту. Диференціація біліарного панкреатиту за патогенезом на “холедохогенний” та “холецистогенний” має не лише наукове значення, але важлива для визначення хірургічної тактики.

Для проведення безпосереднього обстеження та моніторингу хворих у процесі лікування був проведений відбір 120 хворих з виключно біліарним панкреатитом без холедохолітіазу для поглибленого проспективного дослідження. Поділ хворих на групи здійснювався у залежності від наявності чи відсутності ознак біліарного панкреатиту та гострого чи хронічного калькульозного холецистититу.

Усім обстеженим хворим проспективного етапу дослідження проведено лапароскопічну холецистектомію.

Аналіз результатів лікування дослідних груп хворих дозволяє констатувати, що виникнення гострого панкреатиту у хворих з хронічним та гострим холециститом найчастіше характерне для хворих з тривалим анамнезом та частими приступами жовчної коліки після прийому їжі. Загальноприйняте уявлення про більший ризик панкреатиту при наявності дрібних конкрементів у жовчному міхурі не знайшло достовірного

підтвердження, оскільки панкреатит виникав як у хворих з дрібними, так і з великими конкрементами. Водночас, у більшості хворих III та IV груп наявність панкреатиту пов'язується з обтураційним типом хронічного чи гострого холециститу, що є непрямим підтвердженням холецистокінінового генезу панкреатиту у цих хворих.

Оскільки, у доступних літературних джерелах відсутні референтні значення сироваткової концентрації ХЦК, нами були визначені нормальні показники рівня холецистокініну в сироватці крові, шляхом обстеження практично здорових людей, який становив $1,60 \pm 0,02$ нг/мл. Рівень ХЦК у хворих на ЖКХ в залежності від гостроти патологічного процесу був різний і коливався в межах $1,97 \pm 0,02$ - $4,18 \pm 0,03$ (нг/мл). Характерним було і те, що у хворих, в яких хронічний калькульозний холецистит чи гострий калькульозний холецистит був ускладнений гострим біліарним панкреатитом (III та IV група) рівень ХЦК в сироватці крові був найбільшим – $2,13 \pm 0,04$ нг/мл та $4,18 \pm 0,03$ нг/мл відповідно.

У процесі дослідження нами помічена закономірність взаємозв'язку між товщиною стінки жовчного міхура (за даними УЗД) та базальним рівнем холецистокініну в крові. Найбільш показовою виявляється дана закономірність у I групі хворих, де середній рівень холецистокініну при госпіталізації близький до норми, але при розподілі хворих на групи по товщині стінки, виявлено, що чим товстіша стінка жовчного міхура, тим вищий рівень базального холецистокініну. Ці дані підтверджуються коефіцієнтом кореляції (r) 0,61 при кореляційному зв'язку середньої сили та вірогідності похибки $p < 0,001$.

Таким чином, у хворих, в яких стінка жовчного міхура перевищує норму, тобто більше 4 мм, ризик виникнення панкреатиту під час загострення жовчекам'яної хвороби є вищим.

Для достовірного вивчення впливу проведеного лікування визначення рівня ХЦК в сироватці крові проводили при поступленні в стаціонар, на перший, третій та восьмий післяопераційний день. Відмічено, що у хворих I

та II дослідних груп рівень холецистокініну був невисокий і на третій післяопераційний день наближався до норми. Найбільш вираженою є динаміка зниження рівня ХЦК у групі хворих гострим калькульозним холециститом, який ускладнений гострим біліарним панкреатитом (IV група). Спостерігалось швидке зниження концентрації ХЦК, проте нормалізація показників відбувалася аж після восьмого післяопераційного дня.

Отже, такий характер динаміки ХЦК є підтвердженням його патогенетичної ролі у виникненні гострого панкреатиту вслід за обтурацією міхурової протоки конкрементом, яка викликає неефективне скорочення жовчного міхура, жовчну коліку і надмірне виділення ХЦК I-клітинами дванадцятипалої кишки.

З метою поглибленого вивчення та можливості використання рівня ХЦК в сироватці крові як діагностичного тесту для визначення панкреатиту було визначено та проведено вивчення рівня α -амілази як референтного при визначенні наявності та тяжкості панкреатиту та γ -глутамілтранспептидази.

Рівень α -амілази та γ -глутамілтранспептидази при поступленні хворих в стаціонар був значно підвищеним, що підтверджувало наявність гострого панкреатиту в III та IV групах. У післяопераційному періоді і α -амілаза, і γ -глутамілтранспептидаза мали позитивну динаміку до зниження, починаючи з 3 післяопераційного дня, і наближались до норми на 8 післяопераційний день. Відмічено, що і рівень ХЦК, і рівень α -амілази та γ -глутамілтранспептидази збільшувався в першу післяопераційну добу. Можливо, це спровоковано загальною реакцією організму на травматизацію тканин при проведенні оперативного втручання, впливом анестезії та інших факторів оперативного втручання.

Отже, за нашими даними проведення лапароскопічної холецистектомії веде до швидкої позитивної динаміки як маркерів гострого панкреатиту α -амілази та γ -глутамілтранспептидази, так і ХЦК сироватки периферичної крові.

Дані зміни лабораторних показників підтверджені і дослідженням їх кореляційного взаємозв'язку.

Між показниками ХЦК та α -амілази існує прямолінійний, прямий (позитивний) зв'язок. Динаміка параметрів є однонаправленою: із збільшенням / зменшенням величини ХЦК збільшується / зменшується рівень величини α -амілази. Зв'язок до лікування, на третій і восьмий післяопераційний день – сильний, вірогідний, характеризується коефіцієнтом кореляції (r) в межах 0,71-0,72 при вірогідності похибки $p < 0,001$. У перший день після операції сила зв'язку - середня, позитивна, вірогідна при r 0,52 ($p < 0,01$). Це пояснюється індивідуальною реакцією організму на оперативне втручання, а також впливом інших чинників, що не вивчалися в межах нашого дослідження.

Проведено аналогічний аналіз паралельної динаміки показників ХЦК та γ -ГГТ у хворих жовчнокам'яною хворобою, ускладненою гострим панкреатитом.

Порівнюючи результати досліджень рівня ХЦК та γ -ГГТ, встановили, що вміст γ -ГГТ в перший день після операції також незначно підвищувався, як і ХЦК, а починаючи з третього післяопераційного дня - знижувався, наближаючись до нормальних показників на 8 післяопераційний день і становив $65,3 \pm 0,75$ Од/л.

Встановлено кореляційну залежність даних величин. Форма зв'язку між ними прямолінійна, оскільки зміна величини ХЦК відповідала зміні вмісту γ -ГГТ при незначних коливаннях. Зв'язок прямий (із збільшенням одного параметру, збільшувався інший), сила зв'язку в різні періоди лікування була різною: перший і восьмий післяопераційний день – середній, вірогідний ($r = 0,49$ та $r = 0,60$ при $p < 0,01, 0,001$) на третій післяопераційний день зв'язок - сильний, що характеризується коефіцієнтом кореляції (r) 0,73 при вірогідності похибки $p < 0,001$.

Таким чином, як у хворих на хронічний калькульозний холецистит, так і при гострому калькульозному холециститі виникнення ускладнення –

гострого біліарного панкреатиту - вірогідно пов'язане із зростанням сироваткових концентрацій ХЦК, α -амілази та γ -ГГТ. Якщо зростання концентрації останніх двох ферментів має достатньо чітке патогенетичне обґрунтування і відображає відомий клінічний феномен цитолізу та "відхилення" ферментів, то гіперхолецистокініемія, очевидно, є недостатньо вивченим явищем. Можна припустити, що для хворих з "холецистогенним" біліарним панкреатитом високий рівень ХЦК є патогномонічним, тому може бути цінним як для діагностики та моніторингу, так і вибору патогенетично обґрунтованої "антихолецистокінінової" стратегії.

Для вивчення діагностичної цінності холецистокініну при гострому біліарному панкреатиті проводилось визначення чутливості та специфічності даного методу. За підрахунками виявлено, що чутливість гіперхолецистокініемії як діагностичного тесту ГП становить 72 %. Специфічність тесту є достатньо високою, оскільки гіперхолецистокініемія відсутня у 87,9 % хворих на ЖКХ без ГП.

Характерним було і те, що у хворих з підвищеним вмістом холецистокініну істотно частіше відзначали тяжкий перебіг ГП, ознаки системної запальної відповіді, інфекційно-токсичного шоку, ніж у пацієнтів з нищим рівнем ХЦК у крові. При гіперхолецистокініемії істотно частіше були підвищеними активність АлАТ, γ -ГГТ, сечовини.

Згідно з одержаними даними вважаємо, що гіперхолецистокініемія асоціюється з наявністю при ГП ферментної токсемії у 100 % випадків, лейкоцитозу у 61,1 %, цитолітичного синдрому у 27,7 %. У хворих на ГП високою є специфічність гіперхолецистокініемії для системної запальної відповіді (55,5 %), ферментативного перитоніту (11,1 %), набряку підшлункової залози (100 %).

Провівши вивчення показників прогностичної цінності гіперхолецистокініемії, нами виділено діапазон значень концентрацій ХЦК, які можна розглядати як предиктори гострого панкреатиту. Діагностично вагомими можна вважати рівень концентрації ХЦК понад 2,2 нг/мл.

Негативна прогностична цінність показників на рівні меншому за 1,91 нг/мл є недостатньою.

Отже, низький рівень ХЦК не виключає наявності гострого панкреатиту тоді, як високий його рівень асоціюється з значною вірогідністю захворювання.

За даними проведеного ROC-аналізу, діагностичну цінність гіперхолестестеролемії оцінюємо як середню. Беручи до уваги, що на даний час не встановлений “золотий стандарт” в діагностиці панкреатиту, проведення визначення холестерину в сироватці крові вважаємо доцільним.

Таким чином, нами підтверджена гіпотеза щодо патогенетичної ролі ХЦК у виникненні гострого панкреатиту і обґрунтоване визначення його концентрації у сироватці крові з діагностичною метою.

У зв'язку з суперечливими даними про ендокринну функцію підшлункової залози у хворих на гострий панкреатит в різні періоди захворювання виникла необхідність поглибленого дослідження порушення вуглеводного обміну.

Інкреторна функція підшлункової залози була вивчена шляхом визначення в крові базального та стимульованого глюкозою рівня інсуліну та глюкози. Нами застосовувалась математична модель внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози за А.В. Древалем. Проводився внутрішньовенний тест на толерантність до глюкози відповідно до сучасних уявлень про двохфазний викид інсуліну β -клітинами підшлункової залози під впливом прямої стимуляції глюкозою.

Внутрішньовенний тест толерантності до глюкози проведений у всіх дослідних групах хворих. Його дані порівнювались з показниками контрольної групи. Дослідження проводилось двічі: в передопераційний та на 3 день післяопераційного періоду.

Для оцінки гормонопродукуючої функції підшлункової залози визначали концентрацію інсуліну до введення глюкози (мінімальний рівень) та після глюкозної стимуляції.

Відмічено, що в усіх хворих I та II дослідних груп спостерігалася нормальна глікемічна крива, на відміну від III та IV груп хворих, де, окрім нормальної глікемічної кривої, в переважній більшості випадків була відмічена предіабетична крива. Характерно було і те, що в даних групах не завжди крива, починаючи з 10 хв, набирала тенденцію до зниження, а навпаки - продовжувала зростати. Припускаємо, що даний феномен пов'язаний з функціональною інсулярною недостатністю, пов'язаною з порушеннями мікроциркуляції у підшлунковій залозі.

Згідно з аналізом кількісних показників виявилось, що достовірне ($p < 0,05$) зниження толерантності до глюкози особливо виражено в IV групі з гострим калькульозним холециститом, який ускладнений гострим біліарним панкреатитом.

При гострому та хронічному калькульозному холециститі зниження коефіцієнту утилізації глюкози практично не відрізняється від такого коефіцієнту у здорових осіб. Виходячи з цього, можна стверджувати, що виявлене порушення толерантності до глюкози має панкреатогенний характер.

Згідно даних [64, 149], при гострому панкреатиті спостерігається певне пригнічення панкреатичної гормонопродукції, яке пояснюється порушеннями внутрішньоорганного кровотоку, а також регіональними мікроциркуляторними розладами у спланхнічному басейні. Однак, ряд дослідників [212] відмітили навіть певний приріст панкреатичної інсулінопродукції при гострому набряковому панкреатиті, водночас, відзначаючи зниження толерантності до глюкози внаслідок викиду катехоламінів, активації брадикінін-кінінової системи та інших контрінсулярних факторів. Дослідження [34] вказують на стимулюючий вплив ХЦК на першу фазу інсулінопродукції. Акцент нашого дослідження

був зроблений на вивчення особливостей характеру глікемічної кривої у перші хвилини внутрішньовенного тесту на толерантність до глюкози. Згідно наших даних, у хворих на гострий панкреатит пряма глюкозозалежна стимуляція β -клітин підшлункової залози внаслідок набрякових та запальних змін паренхіми відбувається з певною затримкою. Таким чином, більше практичне значення має дослідження першої фази інсулінопродукції та динаміки глікемії саме у перші хвилини після болюсного введення глюкози.

Виявлено, що відмінності у динаміці глікемії спостерігаються у проміжку між 3-ю та 10-ю хвилинами тесту. Відмічено, що у контрольній групі та у групах I та II (без патології підшлункової залози) глікемія характеризується максимумом відразу після введення глюкози у кровоносне русло і у наступні 10 хвилин поступово знижується до початкового рівня, натомість у групах з гострим біліарним панкреатитом (III та IV) спостерігається деяка затримка максимуму глікемії, який настає лише після 3-ї та 5-ї хвилини тесту.

Ми дійшли висновку, що затримка інсулінової відповіді характерна для гострого біліарного панкреатиту. Дискретний характер визначення глікемії при тесті толерантності до глюкози не дає можливості безпосереднього визначення величини затримки максимуму глікемії у кожного конкретного хворого. Однак, навіть напівкількісний тест дає можливість віддиференціювати хворих з гострим біліарним панкреатитом та без нього.

У результаті вивчення гормонопродукуючої функції підшлункової залози виявили, що у хворих I та II груп рівень базального інсуліну та після стимуляції глюкозою практично не відрізнявся від показників у здорових осіб, на відміну від концентрації інсуліну у хворих III та IV груп, де спостерігається збільшення рівня інсуліну, що вказує на те, що при наявності біліарного панкреатиту рівень інсуліну зростає.

Для підтвердження наявності інсулінової недостатності при гострому біліарному панкреатиті в двох групах (III та IV) хворих визначали інсуліно-

глюкозний індекс (ГІ). Виявилось, що показник достовірно менший в порівнянні з нормою ($p < 0,05$). Причиною даного явища може бути вплив не пов'язаних з інсуліном речовин, наприклад, катехоламінів, які сприяють та підтримують гіперглікемію, при тому, що інсулінова недостатність є відносною.

Таким чином, проведені нами дослідження вказують, що загострення біліарного панкреатиту при жовчнокам'яній хворобі не призводить до повної інсулярної недостатності. β -клітини адекватно за кількістю реагують на зміну величини глюкози в крові. Виявлені дані свідчать також про великі резервні можливості цих клітин. Спостерігається певна затримка реакції острівцевих клітин, яка складає від 1 до 4 хв.

Відмічено, що ріст концентрації інсуліну в крові відбувається в тих самих групах хворих, в яких спостерігається явище гіперхолестестеролемії. Можливо, це є підтвердженням відомих даних, що холецистокінін стимулює виділення інсуліну підшлунковою залозою [34].

Виходячи з отриманих результатів, нами запропоновано використовувати внутрішньовенний тест толерантності до глюкози у діагностиці гострого біліарного панкреатиту (Патент України на корисну модель № 37337).

Нами вивчено також вплив оперативного втручання на ендокринну функцію підшлункової залози. Дослідження проводились на третій день післяопераційного періоду.

Отримані нами дані свідчать, що оперативне втручання, в даному випадку лапароскопічна холецистектомія, сприяла достовірному покращенню вуглеводного обміну. Відмічено зростання коефіцієнту утилізації глюкози, оскільки збільшувалась продукція інсуліну. Характерним є те, що змінювався час затримки інсулінової відповіді, але тільки в тих хворих, які мали нетривалий анамнез захворювання (2 %).

Це спонукало нас до визначення параметрів утилізації глюкози в залежності від тривалості захворювання. Встановлено, що чим більша

тривалість захворювання, тим вираженіші інкреторні розлади підшлункової залози.

Дослідження вказує на те, що у більшості хворих кількість інсуліну відповідає інтенсивності глюкозної стимуляції, однак β -клітини сповільнено реагують на подразнення глюкозою.

Отже, субклінічна функціональна недостатність ендокринного апарату підшлункової залози спостерігається у хворих на ЖКХ вже через кілька тижнів після початку систематичних приступів жовчної кольки. Ймовірним патогенетичним механізмом виникнення як гострих, так і хронічних форм панкреатиту у таких хворих є гіперхолецистокініемія, яка виникає при кожному епізоді обтураційного холециститу.

Холецистектомія як операція, що розриває патологічний ланцюг біліарного панкреатиту, сама по собі є патогенетично обгрунтованим втручанням. Раннє проведення операції дозволяє мінімізувати негативний вплив високого рівня ХЦК на функціональний та морфологічний стан підшлункової залози.

Нами проведено визначення діагностичної цінності затримки інсулінової відповіді при гострому біліарному панкреатиті. Для визначення чутливості та специфічності ЗІВ як діагностичного тесту перебігу гострого панкреатиту було вивчено ознаки хвороби у двох групах хворих на гострий панкреатит.

За результатами нашого дослідження, чутливість ЗІВ як діагностичного тесту ГП становить 93,3%. Специфічність тесту є достатньо високою, оскільки ЗІВ відсутня у 91,7% хворих на ЖКХ без ГП.

У пацієнтів з вираженою ЗІВ частіше відзначали тяжкий перебіг ГП, ознаки системної запальної відповіді, інфекційно-токсичного шоку. Істотно були підвищеними активність АлАТ та сечовини.

ЗІВ асоціюється з наявністю при ГП ферментної токсемії, лейкоцитозу, цитолітичного синдрому. У хворих на ГП високою є специфічність

ЗІВ для системної запальної відповіді, ферментативного перитоніту, набряку підшлункової залози.

Вивчення показників чутливості та специфічності показника ЗІВ дозволили нам виділити діапазон значень, які можна розглядати як предиктори гострого панкреатиту. Проаналізувавши зафіксовані рівні ЗІВ, можна стверджувати, що значення інсулінової відповіді в межах 1-2 хв є нормальним, коливання в межах 3-4 хв є незначною затримкою інсулінової відповіді, а показники вище 5 хв – вираженою затримкою інсулінової відповіді.

Як показує графічний аналіз отриманої ROC-кривої, діагностичну цінність мають лише ті значення ЗІВ, які перевищують 3 хвилини. Значення показника ЗІВ, які вкладаються у інтервал від 0 до 2 хв за показаною чутливістю та специфічністю, не дозволяють робити позитивних діагностичних висновків.

Враховуючи, що гіперпродукція ХЦК є безпосереднім фактором виникнення панкреатиту у хворих на ЖКХ, ми проаналізували відомі та нові фармакологічні групи препаратів щодо їх впливу на активність ХЦК. Ряд публікацій вказують на значний інтерес до цієї проблеми широкого кола дослідників [48, 50, 247, 260, 263]. Препарати локсиглумід, девазепід та ряд інших проходять у даний час доклінічні випробовування та навіть першу фазу клінічної апробації. Однак ці препарати ще не зареєстровані в Україні.

Серед відомих фармакологічних середників виражений антихолестеролемічний ефект мають антагоністи кальцію [9, 109]. Адже виділення ХЦК компетентними клітинами дванадцятипалої кишки як і вплив ХЦК на клітини-мішені, опосередковане специфічними рецепторами клітинних мембран, які у свою чергу впливаючи на кальцієві канали здійснюють АТФ-залежну стимуляцію секреторних та інкреторних ефектів [88, 89, 90, 91].

Нами проведено вивчення впливу верапамілу на регуляцію панкреатичної секреції. Проведені дослідження підтверджують панкреатопротекторний ефект антагоністів кальцію. Застосування

верапамілу у комплексі периопераційної терапії хворих на гострий біліарний панкреатит сприяє зменшенню частоти ухилення ферментів, нормалізації гормонопродукції підшлункової залози, внаслідок чого спостерігається абортивний перебіг біліарного панкреатиту.

Так, у основній групі хворих (II група), які отримували у периопераційному періоді, крім базисної терапії, верапаміл по 2,5 мг на кг маси тіла, спостерігали на третю післяопераційну добу покращення загального стану у 14 (46,6 %) хворих, зникнення відчуття тяжкості в лівому підребер'ї у 18 (60 %) хворих. На другу добу після операції в даній групі хворих з'явилася перистальтика кишок, нормалізувалися біохімічні показники: рівень α -амілази наближався до норми значно швидше, починаючи з 3 післяопераційного дня, на відміну від I групи (контроль), де рівень α -амілази наближається до нормальних показників лише на 8 післяопераційний день; рівень γ -ГГТ в нормалізовується у 13 (48,1%) хворих I групи на 8 день після операції, у хворих II групи концентрація γ -ГГТ починає наближатися до норми, починаючи з 3 післяопераційного дня, та на 8 післяопераційний день у більшості хворих прирівнюється до нормальних показників.

Вказані дані свідчать про гальмівний вплив антагоністів кальцію на продукцію ферментів підшлунковою залозою.

Зокрема, спостерігається виражене зниження рівня АлАТ, яке відбувається в перші дні у 22 (73,3 %) хворих II групи, при тому, що незначне підвищення АсАТ утримується на 3 післяопераційний день у 22 (81,5 %) I групи.

Рівень сечовини починає знижуватися з 3 післяопераційного дня, наближаючись до норми показника на 8 день після операції у 17 (63 %) хворих I групи та у 8 (26,6 %) II групи.

Заслуговує уваги рівень холецистокініну в сироватці крові. В I групі даний гормон утримується у великих концентраціях, знижуючись на 3 післяопераційний день тільки у 7 (26 %) хворих, на відміну, від II (основної)

групи, де нормалізація показників спостерігається вже на 3 післяопераційний день у 21 (70 %) хворого. Отже, антагоністи кальцію є функціональними антагоністами ХЦК, зменшуючи його вплив на секрецію підшлункової залози.

Середній термін перебування хворих в стаціонарі складав для контрольної групи 16,4 днів, для основної групи – 13,7 днів.

Одержані дані свідчать, що препарати групи антагоністів кальцію мають суттєвий позитивний вплив на перебіг біліарного панкреатиту, сприяють швидкій нормалізації функціонального стану підшлункової залози, внаслідок чого спостерігається підвищення ефективності лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертації вирішено наукове завдання патогенетично обґрунтованого лікування хворих на гострий біліарний панкреатит, яке полягає в оптимізації діагностичної програми шляхом поглибленого дослідження продукції холецистокініну, інкреторних розладів підшлункової залози та першочергового виконання лапароскопічної холецистектомії і медикаментної корекції.

1. Ретроспективний аналіз 3202 хворих на жовчнокам'яну хворобу показав, що 48 % хворих на гострий біліарний панкреатит не мають анамнестичних та клінічних даних за холедохолітаз.

2. У хворих на гострий біліарний панкреатит виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем холецистокініну сироватки крові та вираженістю основних клінічних та клініко-біохімічних ознак захворювання, що свідчить про його патогенетичне та діагностичне значення.

3. Рівень холецистокініну у хворих з гострим біліарним панкреатитом (III-IV група) є патогенетично доцільним і обґрунтованим діагностичним маркером набрякового панкреатиту біліарної етіології.

4. Превентивна лапароскопічна холецистектомія, виконана у перші 24 години у хворих з гострим біліарним панкреатитом, сприяє нормалізації рівня холецистокініну з третьої доби після операції, що є прогностично сприятливим критерієм абортивності гострого панкреатиту і є оптимальним об'ємом операції у даній категорії хворих за відсутності холедохолітазу.

5. При гострому біліарному панкреатиті стверджено порушення динаміки інсулінової відповіді на внутрішньовенну стимуляцію глюкозою.

Затримка інсулінової відповіді понад 3 хв засвідчує інкреторну недостатність підшлункової залози на ранніх етапах виявлення панкреатиту.

6. Застосування антагоністів кальцію, зокрема верапамілу у дозі 2,5 мг кг⁻¹, у комплексному лікуванні гострого біліарного панкреатиту є патогенетично обґрунтованим і сприяє швидкому зниженню ферментної інтоксикації та інкреторної дисфункції підшлункової залози, підвищує ефективність лікування, знижує тривалість госпіталізації в середньому на 2,7 доби.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виявленні у хворого на жовчнокам'яну хворобу клінічних ознак гострого біліарного панкреатиту слід диференціювати наявність чи відсутність ознак холедохолітіазу, використовуючи сонографічні та клінічні ознаки.

2. Хворим на гострий біліарний панкреатит без холедохолітіазу показана лапароскопічна холецистектомія. Наявність біліарного панкреатиту без ознак холедохолітіазу не слід вважати показанням до хірургічної ревізії та дренивання холедоха.

3. У хворих на жовчнокам'яну хворобу підвищений рівень холецистокініну сироватки крові – понад 1,6 нм/мл, є додатковим діагностичним тестом, який вказує на розвиток біліарного панкреатиту.

4. Діагностичною ознакою гострого панкреатиту є також затримка максимуму глікемії при внутрішньовенному тесті на толерантність до глюкози понад 3 хв.

5. У комплексі періопераційного медикаментозного лікування хворих на гострий біліарний панкреатит доцільне застосування середників, які мають антихолецистокінінову дію, зокрема антагоніста кальцію – верапамілу у дозі 2,5 мг кг⁻¹.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамов А. В. Вплив хронічного введення холецистокініну на функціональний стан бета-клітин підшлункової залози щурів у нормі і при експериментальному цукровому діабеті / А. В. Абрамов // Ендокринологія. – 1997. – Т. 2. – № 2. – С. 36–40.
2. Андрейчин М. А. Вміст позитивних білків гострої фази у крові хворих на гострі вірусні гепатити і загострення хронічного холецистопанкреатиту / М. А. Андрейчин, І. З. Карімов // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 2. – С. 12–16.
3. Андрющенко В. П. Гострий біліарний панкреатит: принципи хірургічної тактики / В. П. Андрющенко, Ю. С. Лисюк // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 4.
4. Андрющенко В. П. Оригінальна методика корекції метаболічних розладів у комплексному хірургічному лікуванні гострого ускладненого холециститу і некротичного панкреатиту / В. П. Андрющенко, В. В. Куновський, Д. В. Андрющенко // Клінічна хірургія. – 2004. – № 11–12. – С. 4–5.
5. Андрющенко В. П. Поодинокі, численні, поєднані ускладнення гострого холециститу та можливості їх корекції з використанням загальноприйнятих і сучасних хірургічних технологій / В. П. Андрющенко, В. І. Прикупенко, Д. В. Андрющенко // Клінічна хірургія. – 2004. – № 4–5. – С. 39.
6. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях: навчальний посібник / О. В. Атаман. – [2-е вид.]. – Вінниця : Нова книга, 2007. – 512 с., іл.
7. Ашрафов А. А. Хирургическое лечение острого панкреатита в сочетании с конкрементами желчевыводящих путей / А. А. Ашрафов, С. А. Алиев, С. М. Зейналов // Хирургия. – 1996. – № 2¹. – С. 12–15.

8. Біохімічні показники в нормі і при патології: навчальний довідник / [Д. П. Бойків, Т. І. Боднарчук, О. Л. Іванків та ін.] ; за ред. проф. О. Я. Склярова. – К. : Медицина, 2007. – 320 с.

9. Блокаторы кальциевых каналов в профилактике полиорганной недостаточности при деструктивном панкреатите / С. Г. Штогин, Д. Ю. Воевода, Ю. Г. Зайнутдинов [и др.] // Хирургия им. Н. И. Пирогова. – 1999. – № 4. – С. 40–42.

10. Багаудинов К. Г. Совершенствование дистанционной ударно-волновой холелитотрипсии в комплексном лечении желчекаменной болезни / К. Г. Багаудинов // Клиническая медицина. – 2007. – № 10. – С. 56–58.

11. Балаболкин М. И. Эндокринология : учеб. пособие / М. И. Балаболкин. – М. : Медицина, 1989. – 416 с.: ил.: [4] л ил.

12. Беляева Н. В. Эффективность мультинутриентных функциональных комплексов Grinization при хроническом билиарном панкреатите у больных с ожирением / Н. В. Беляева // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 21–33.

13. Бычков С. А. Лапароскопическая холецистэктомия и эндоскопическая санация холедоха в комплексном лечении желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом / С. А. Бычков // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 1998. – № 2. – С. 61–63.

14. Бобров О. Е. Изменения показателей гемодинамики при лапароскопической холецистэктомии у больных острым холециститом / О. Е. Бобров, Н. А. Мендель, И. Н. Игнатов // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2–3. – С. 64.

15. Бобров О. Е. Мифы панкреатологии: соматостатин и октреотид при остром панкреатите / О. Е. Бобров, Н. А. Мендель // Хірургія України. – 2007. – № 1 (21). – С. 85–91.

16. Болдіжар О. О. Ендоскопічна папілосфінктеротомія при холедохолітіазі / О. О. Болдіжар // Практична медицина. – 2003. – Т. IX, № 1. – С. 25–26.

17. Брискин Б. М. Холедохолитиаз: современные подходы к диагностике и лечению / Б. М. Брискин // Врач. – 2004. – № 3. – С. 18–22.
18. Выбор сроков и объема оперативного вмешательства у больных острым панкреатитом / Т. И. Тамм, С. Г. Белов, В. В. Непомнящий [и др.] // Клінічна хірургія. – 2006. – № 9 (додаток). – С. 74–76.
19. Виконання мініінвазивних оперативних втручань у хворих на гострий холецистит з вираженими морфологічними змінами в ділянці жовчного міхура / В. М. Короткий, В. О. Красовський, І. В. Колович [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 126–128.
20. Виявлення мікрохолелітіазу у хворих на гострий біліарний панкреатит / В. Й. Кімакович, Б. М. Вервега, В. І. Коломійцев [та ін.] // Львівський медичний часопис. – 2004. – Т. X, № 2. – С. 80–82.
21. Віддалені результати органозберігальних операцій на жовчному міхурі / Б. Ф. Шевченко, О. М. Бабій, Л. П. Аверянова [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2–3. – С. 85.
22. Вірогідність лабораторних методів дослідження у хворих на гострий біліарний панкреатит / М. М. Бондаренко, С. І. Баранник, Г. О. Родинська [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2–3. – С. 89–90.
23. Влияние антидепрессивной терапии на психовегетативные нарушения у больных хроническим калькулезным холециститом в периоперационном периоде / Я. С. Циммерман, В. В. Щекотов, Ю. И. Третьякова [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 6. – С. 53–57.
24. Возможности малоинвазивных методов в диагностике и хирургии билиарно-панкреатических обструкций / Н. Н. Велигоцкий, А. Н. Велигоцкий, С. П. Маслов [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2002. – № 2 (3). – С. 37–38.
25. Вервега Б. М. Роль ендоскопічних методів у діагностиці та лікуванні гострого біліарного панкреатиту : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 “Хірургія” / Б. М. Вервега. – Тернопіль, 2006. – 19 с.

26. Визир В. А. Ультразвуковая диагностика в практике врача-терапевта: руководство / В. А. Визир, И. Б. Приходько. – Винница : Нова книга, 2007. – 400 с., ил.

27. Гормонотерапия / [под редакцией Х. Шамбаха, Г. Кнаппе, В. Карола] ; пер. с нем Р.М. Пархомовича. – М. : Медицина, 1988. – 435 с., ил.

28. Гострый панкреатит: [монографія] / І. М. Шевчук, М. Г. Шевчук, М. М. Дроняк, О. Л. Ткачук. – Івано-Франківськ : Івано-Франківський держ. мед. ун-т, 2008. – 220 с.

29. Галей М. М. Вибір хірургічного методу дренувань зовнішніх жовчних шляхів у хворих з обтураційною жовтяницею непухлинного генезу / М. М. Галей // Хірургія України. – 2003. – № 4 (8). – С. 206–207.

30. Галимов О. В. Оптимизация хирургического лечения желчекаменной болезни у пациентов с избыточной массой тела и ожирением / О. В. Галимов, В. О. Ханов, Д. М. Зиганшин // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – № 4. – С. 26–31.

31. Гдаль В. Діагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті та цукровому діабеті / В. Гдаль, З. Морозова, Ю. Чичуля // Ліки України. – 2001. – № 10 (51). – С. 52–54.

32. Геллер Л. И. Дифференциальная диагностика первичного и вторичного сахарного диабета у больных панкреатитами / Л. И. Геллер, М. В. Грязнова, М. М. Пашко // Врачебное дело. – 1991. – № 1. – С. 67–69.

33. Геллер Л. И. Инкреция холецистокинина и фармакологические влияния на нее у больных хроническим панкреатитом / Л. И. Геллер, М. М. Пашко // Терапевтический архив. – 1992. – Т. 64, № 2. – С. 32–35.

34. Геллер Л. И. Основы клинической эндокринологии системы пищеварения / Л. И. Геллер. – Владивосток : Дальневосточный ун-т., 1988. – 586 с.

35. Гешелин С. А. Морфологическая характеристика желчного пузыря у больных острым холециститом при выполнении холецистэктомии в

различные сроки / С. . Гешелин, М. А. Каштальян, Н. В. Мищенко // Клінічна хірургія. – 2008. – № 2. – С. 15–17.

36. Гешелин С. А. Целесообразность пересмотра общепринятых установок в лечении острого холецистита / С. А. Гешелин, М. А. Каштальян, Н. В. Мищенко // Клінічна хірургія. – 2006. – № 9 (додаток). – С. 16–17.

37. Гірін Л. В. Особливості лікування гострого холецистопанкреатиту у хворих похилого та старечого віку / Л. В. Гірін, О. В. Лігоненко, І. О. Чорна // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 16.

38. Гордієнко В. М. Особливості запальної реакції при хронічному холециститі / В. М. Гордієнко // Клінічна хірургія. – 2004. – № 4–5. – С. 10–11.

39. Горобець Р. М. Визначення вмісту гомоцистеїну та інтерлейкіну-6 як критерій прогнозу виникнення ускладнень при гострому холециститі / Р. М. Горобець, А. І. Годлевський, О. О. Пентюк // Клінічна хірургія. – 2003. – № 8. – С. 23–24.

40. Горобець Р. М. Прогнозування ускладнень калькульозного холециститу / Р. М. Горобець // Клінічна хірургія. – 2004. – № 4–5. – С. 11.

41. Горобець Р. М. Синдром ендогенної інтоксикації при ускладненому гострому холециститі / Р. М. Горобець // Клінічна хірургія. – 2004. – № 3. – С. 14–15.

42. Гребнева Л. Перспективы применения соматостатина в гастроэнтерологии / Л. Гребнева, Л. Цветкова, С. Насонова // Врач. – 1993. – №3. – С. 38–40.

43. Григоренко Н. В. Показники вуглеводного та ліпідного балансу у хворих на хронічний холецистит та цукровий діабет / Н. В. Григоренко // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 4 (24). – С. 54–57.

44. Григорьева И. Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни / И. Н. Григорьева // Рос. ж-л. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.. – 2007. – Т. 12, № 6. – С. 17–21.

45. Григорьев Я. П. Справочное руководство по гастроэнтерологии / Я. П. Григорьев, А. В. Яковенко. – Москва : МИА, 1997. – 476 с.

46. Грубник В. В. Выполнение видеозендоскопических вмешательств у пациентов с желчнокаменной болезнью на фоне хронического гепатита и билиарного панкреатита / В. В. Грубник, А. Л. Ковальчук, А. С. Дюжев // Клінічна хірургія. – 2006. – № 9 (додаток). – С. 22–24.

47. Грубник В. В. Эффективность лапароскопических вмешательств по поводу острого билиарного панкреатита / В. В. Грубник, А. С. Дюжев, А. А. Петренко // Клінічна хірургія. – 2008. – № 4–5. – С. 46.

48. Губергриц Н. Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при нарушениях желчеобразования и желчеотделения. Патогенез и лечение / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, Ю. А. Загоренко // Терапія. – 2007. – №7–8. – С. 66–72.

49. Губергриц Н. Б. Экзо- и эндокринная функции поджелудочной железы: один шаг от дуэта до дуэли / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 4. – С. 18–30.

50. Губергриц Н. Б. Новые возможности лечения хронического панкреатита у больных после холецистэктомии / Н. Б. Губергриц, А. В. Юрьева // Биологическая терапия. – 2007. – № 1. – С. 15–20.

51. Губергриц Н. Б. Панкреатогенный сахарный диабет наоборот: внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете / Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко // Мистецтво лікування. – 2007. – № 3 (089). – С. 21–30.

52. Губський Д. І. Біологічна хімія: [підручник] / Д. І. Губський. – Київ. – Вінниця : Нова книга, 2007. – 656 с.

53. Диагностика и эндоскопическое лечение больных с холедохолитиазом, осложненным билиарным панкреатитом / Т. Г. Гальмударов, С. И. Саидов, М. Ш. Гуломов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – № 3. – С. 53.

54. Дискуссионные вопросы в лечении больных острым панкреатитом / Т. И. Тамм, И. Н. Мамонтов, В. В. Непомнящий [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.1 (33). – С. 172–174.

55. Дегтярева И. И. Заболевания органов пищеварения / И. И. Дегтярева. – К., 1999. – 312 с.

56. Дегтярева И. И. Панкреатит / И. И. Дегтярева. – К. : Здоров'я, 1992. – 168 с.

57. Демидов В. М. Зміни концентрації цитокінів сироватки крові у хворих на гострий панкреатит як ранній діагностичний критерій / В. М. Демидов, Б. С. Запорожченко, С. М. Демидов // Клінічна хірургія. – 2003. – № 3. – С. 29–32.

58. Дж. Теппермен. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: вводный курс / Дж. Теппермен, Х. Теппермен ; пер. с англ.. – М. : Мир, 1989. – 656 с., ил.

59. Дзюбановський І. Я. Лапароскопічна холецистектомія: вибір доступу / І. Я. Дзюбановський, О. Т. Федорук // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 2. – С. 65–68.

60. Дмитриев Л. Ф. Механизмы развития гипергликемии и возможные способы нормализации углеводного обмена (обзор) / Л. Ф. Дмитриев, С. Ф. Дугин // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 10. – С. 24–29.

61. Древаль А. В. Нарушенный баланс глюкозы и семь подтипов сахарного диабета, выявляемые с помощью внутривенного теста толерантности к глюкозе / А. В. Древаль // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 3–9.

62. Древаль А. В. Сахарный диабет и другие эндокринопатии поджелудочной железы. Ч. 1 / А. В. Древаль // Российский медицинский журнал. – 2000. – № 3. – С. 31–34.

63. Древаль А. В. Сахарный диабет и другие эндокринопатии поджелудочной железы. Ч. 11 / А. В. Древаль // Российский медицинский журнал. – 2000. – № 4. – С. 42–46.

64. Дронов О. І. Ендокринні розлади після резекції підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, А. І. Горлач // Клінічна хірургія. – 2008. – № 2. – С. 47–51.

65. Экстренная хирургия желчных путей: руководство для врачей / [П. Г. Кондратенко, А. А. Васильев, А. Ф. Элин и др.] ; под ред. профессора П. Г. Кондратенко. – Донецк : ООО “Лебедь”, 2005. – 434 с.

66. Эндокринология / [під редакцією Н. Лавина]. – М. : Практика, 1999. – 1128 с., ил.

67. Эндокринология: підручник / [за редакцією проф. П.М. Боднара]. – Вінниця: Нова книга, 2007. – 344с., іл.

68. Эффективность октреотиду в лечении острого панкреатита / В. Г. Мішалов, Л. Ю. Маркулан, А. О. Бурка [та ін.] // Хірургія України. – . 2007. – № 1. – С. 77–84.

69. Эффективность реконструктивных хирургических вмешательств при заболеваниях органов гепатобилиарной зоны / М. М. Кобилецький, В. П. Шевченко, Г. І. П’ятикоп [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2004. –№ 4–5. – С. 19–20.

70. Желчнокаменная болезнь / [С. А. Дадвани, П. С. Ветшев, А. М. Шулушко, М. И. Прудков]. – М. : Видар-М., 2000. – 160 с.

71. Значення мікрохолелітіазу в генезі гострого біліарного панкреатиту / Б. М. Вервега, А. А. Савченко, М. С. Регеда [та ін.] // Львівський медичний часопис. – 2007. – Т. XIII, № 3. – С. 46–50.

72. Запорожченко Б. С. Сучасні уявлення про патогенез гострого панкреатиту / Б. С. Запорожченко // Одеський медичний журнал. – 1998. – №1 (45). – С. 66–69.

73. Иващенко В. В. Дискуссионные вопросы хирургии острого холецистита: монография / В. В. Иващенко, К. К. Скворцов, К. К. Скворцов (мл.). – Донецк : Норд-Пресс, 2005. – 196 с.

74. Иващенко В. В. Суперечливі питання хірургічної тактики при гострому біліарному панкреатиті / В. В. Иващенко, Ю. І. Журавльова,

В. С. Ковальчук // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 1. – С. 142–148.

75. Іващенко В. В. Тактичні прийоми лікування гострого холецистопанкреатиту з використанням відеолапароскопічної техніки / В. В. Іващенко, Ю. І. Журавльова, К. К. Скворцов // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 2. – С. 53–55.

76. Калінчук С. В. Ендоскопічні та лапароскопічні втручання при холедохолітіазі / С. В. Калінчук // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 2. – С. 55–57.

77. Катеренчук І. П. Эффективность комплексной антигомтоксической терапии в лечении антибиотикоиндуцированного дисбиоза кишечника, сочетающегося с хроническим холецистопанкреатитом / И. П. Катеренчук, Т. А. Гречана, Т. И. Ярмола // Журнал практичного лікаря. – 2006. – № 2. – С. 45–49.

78. Кирилюк М. Д. Місце і значення санаторно-курортного лікування хворих на цукровий діабет та осіб із порушеною толерантністю до глюкози (огляд літератури) / М. Д. Кирилюк // Международный эндокринологический журнал. – 2006. – № 4 (6). – С. 81–87.

79. Колосович І. В. Гострий біліарний панкреатит: сучасні проблеми діагностики та лікування / І. В. Колосович, Р. Ю. Спіцин // Хірургія України. – 2006. – № 4. – С. 53–56.

80. Кондратенко П. Г. Лікувальна тактика у хворих на гострий панкреатит / П. Г. Кондратенко, О. О. Васильєв // Львівський медичний часопис. – 2006. – №1. – С. 41–44.

81. Кондратенко П. Г. Острый панкреатит / П. Г. Кондратенко, А. А. Васильєв, М. В. Конькова. – Донецк, 2008. – 352 с.

82. Кондратенко П. Г. Ускладнення лапароскопічної холецистектомії у хворих на гострий холецистит / П. Г. Кондратенко, Є. О. Герасименко // Львівський медичний часопис. – 2004. – №2. – С. 77–79.

83. Кондратенко П. Г. Хирургическая инфекция / П. Г. Кондратенко, В. В. Соколев. – Донецк, 2007. – 521 с.

84. Кондратюк О. П. Аспекти лапароскопічного лікування хворих з гострим панкреатитом та його ускладненнями / О. П. Кондратюк, І. І. Булик // Клінічна хірургія. – 2006. – № 4–5. – С. 35–36.

85. Кондратюк О. П. Ендоскопічні методи діагностики та лікування гострого біліарного панкреатиту / О. П. Кондратюк // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.1 (33). – С. 121–125.

86. Конькова М. В. Диагностическая и интервенционная сонография в неотложной абдоминальной хирургии / М. В. Конькова. – Донецк : Новый мир, 2005. – 300 с.

87. Константин Франтзайдес Лапароскопическая и торакокопическая хирургия / Константин Франтзайдес ; [пер. с англ.]. – М. – СПб. : БИНОМ – Невский Диалект, 2000. – 320 с., ил.

88. Коротько Г. Ф. Механизмы формирования свойств панкреатического секрета / Г. Ф. Коротько, С. Э. Воскоян // Рос. ж-л гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 2. – С. – 16–25.

89. Коротько Г. Ф. Обратное торможение секреции панкреатических ферментов / Г. Ф. Коротько, М. П. Рогаль, А. В. Орловский // Рос. ж-л гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. –Т. IX, №5. – С. 26–32.

90. Коротько Г. Ф. Эвакуаторная деятельность гастродуоденального комплекса и ее энзимокоррекция при желчекаменной болезни и после холецистэктомии / Г. Ф. Коротько, Е. Г. Пылева // Рос. ж-л гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. –№6. – С. 38–43.

91. Коротько Г. Ф. Секреция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. – М. : Триада-Х, 2002. – 224 с.

92. Кравец А. В. Роль лапароскопической холецистэктомии в лечении желчекаменной болезни / А. В. Кравец, С. Н. Кобылецкий // Вісник Сумського держ. ун-ту. – 2006. – № 3 2. – С. 143–147.

93. Крестин Г. П. Острый живот: визуализационные методы диагностики / Г. П. Крестин, П. Л. Чойке ; под общ. ред. акад. РАМН И. Н. Денисова.; пер. с англ. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 352 с., 311 ил.

94. Лапароскопическая фиброхоледохоскопия в хирургии холедохолитиаза / С. И. Возлюбленный, М. Ф. Черкасов, Д. Е. Деговцев [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 2. – С. 44–46.

95. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с острым холециститом / А. Н. Токин, А. А. Чистяков, Л. А. Мамалыга [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 11. – С. 26–30.

96. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

97. Литвиненко О. М. Мікрохоледохолітіаз як одна з причин виникнення ускладнень жовчокам'яної хвороби / О. М. Литвиненко, І. І. Лукеча // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2–3. – С. 75–76.

98. Литвиненко О. М. Особливості завершення втручання на загальній жовчній протоці при хронічному біліарному панкреатиті / О. М. Литвиненко, О. М. Гулько // Клінічна хірургія. – 2004. – № 4–5. – С. 49–50.

99. Литвиненко О. М. Роль сучасних технологій у лікуванні хронічного біліарного панкреатиту / О. М. Литвиненко // Клінічна хірургія. – 2002. – № 5–6. – С. 41.

100. Лупальцов В. И. Возможности и перспективы лапароскопической холецистэктомии у больных острым холециститом / В. И. Лупальцов // Клінічна хірургія. – 2004. – № 4–5. – С. 50–52.

101. Лупальцов В. И. Острый панкреатит: проблемы, перспективы / В. И. Лупальцов // Клінічна хірургія. – 2006. – № 9 (додаток). – С. 56–58.

102. Люлько В. И. Миниинвазивные хирургические вмешательства при лечении деструктивного панкреатита / В. И. Люлько, С. О. Косульников, О. Н. Волик // Клінічна хірургія. – 2003. – № 3. – С. 24–25.

103. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я; 10-й перегляд: [Каталогізація публікацій, Бібліотечна служба ВООЗ / Женева: ВООЗ, 1998]. – Укр. інститут

громадського здоров'я ; переклад з англ. – Вид-во “Здоров'я”, 1998. – Т. 1. – Ч. 1. – С. 601, 645–651.

104. Мініінвазивні методи в лікуванні гострого панкреатиту та його ускладнень: можливості, технології, ефективність / В. П. Андрющенко, Л. М. Когут, О. Т. Гірняк [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2008. – № 4–5. – С. 39.

105. Можливості і труднощі ендоскопічного лікування постхолецистектомічного синдрому / М. П. Павловський, В. І. Коломійцев, Т. І. Шахова [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2008. – № 4–5. – С. 25–26.

106. Маев И. В. Билиарнозависимый панкреатит: от патологической физиологии к патогенетическому лечению / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 2. – С. 3–15.

107. Маев И. В. Желудочное кислотообразование и хронический панкреатит: насколько сильна взаимосвязь? / И. В. Маев, Д. А. Кучерявый // Рос. ж-л гастроэнтеол., гепатол., колопроктол.. – 2008. – №3. – С. 4–14.

108. Маев И. В. Купирование панкреатической боли современными препаратами панкреатита / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, И. Трошина // Врач. – 2008. – № 12. – С. 21–27.

109. Манько Б. Са²⁺-транспортувальні системи секреторних клітин екзокринних залоз / Б. Манько, В. Манько // Вісник Львів. ун-ту. – 2008. – Вип. 48. – С. 3–21. – (Серія біологічна).

110. Маньковський Б. М. Діагностика і лікування переддіабету в континуумі гіперглікемії: коли починається ризик розвитку цукрового діабету / Б. М. Маньковський // Ліки України. – 2008. – № 1 (127). – С. 8–15.

111. Месоедова В. А. Деякі аспекти патогенезу гострого набрякового панкреатиту у хворих на жовчекам'яну хворобу / В. А. Месоедова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, № 1 (25). – С. 137–139.

112. Месоєдова В. А. Клінічне значення внутрішньовенного тесту на толерантність до глюкози у діагностиці гострого біліарного панкреатиту / В. А. Месоєдова, О. Л. Ткачук // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2. 1¹. – С. 145–148.

113. Месоєдова В. А. Роль холецистокініну у виникненні гострого біліарного панкреатиту / В. А. Месоєдова // Працюємо, творимо, презентуємо: 79-та міжвузівська наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю: тези допов. – Івано-Франківськ, 2010. – С. 227–228.

114. Михайлова В. М. Хронический холецистопанкреатит / В. М. Михайлова // Диабетик. – 2002. – № 3. – С. 21–23.

115. Мішалов В. Г. Шляхи покращення результатів лапароскопічної холецистектомії / В. Г. Мішалов, С. М. Гойда // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 2. – С. 74–77.

116. Мосягин В. Б. Возможности эндовидеохирургии в лечении больных с острым холецистопанкреатитом / В. Б. Мосягин, Е. А. Карпова // Эндоскопическая хирургия. – 1997. – № 1. – С. 77–78.

117. Нарушение гуморальной регуляции внешнесекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Л. В. Винокурова, Э. Р. Валитова, И. Е. Трубицына [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 2. – С. 44–48.

118. Нужен ли ургентному хирургу диагноз острый холецистопанкреатит? Размышления над проблемой в свете внедрения видеолапароскопической хирургии / В. В. Иващенко, Ю. В. Журавлева, К. К. Скворцов [и др.] // Клінічна хірургія. – 2003. – № 6. – С. 47–49.

119. Надинская М. Ю. Методы исследования функции поджелудочной железы / М. Ю. Надинская // Рос. ж-л гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. VIII, № 3. – С. 24–29.

120. Никонов П. В. Оптимизация лечения острого холецистита у пациентов пожилого и старческого возраста / П. В. Никонов, Н. И. Слепых // Вестник хирургии. – 2008. – № 5. – С. 71–76.

121. Ничитайло М. Е. Взаимоотношения секреции и моторики в гепатопанкреатодуоденальной зоне в норме и при нарушении функции поджелудочной железы и желчевыводящих путей / М. Е. Ничитайло, С. П. Кожара, Е. П. Харлановская // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №3 (29). – С. 8–11.

122. Ничитайло М. Е. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия: техника и способы выполнения / М. Е. Ничитайло, И. Л. Насташенко, О. В. Довбенко // Клінічна хірургія. – 2003. – № 6. – С. 50–54.

123. Ничитайло М. Ю. Лапароскопічна хірургія гострого панкреатиту / М. Ю. Ничитайло, О. П. Кондратюк // Клінічна хірургія. – 2008. – № 4–5. – С. 53–54.

124. Ничитайло М. Ю. Післяопераційний панкреатит після лапароскопічної холецистектомії з приводу гострого холециститу / М. Ю. Ничитайло, О. О. Підмурняк // Клінічна хірургія. – 2005. – № 4–5. – С. 23.

125. Ничитайло М. Е. Сравнительная оценка эффективности лапаротомных и лапароскопических оперативных вмешательств у больных с острым билиарным панкреатитом / М. Е. Ничитайло, А. В. Капшитарь // Клінічна хірургія. – 2003. – № 9. – С. 5–7.

126. О взаимосвязи избыточной массы тела, артериальной гипертонии, гиперинсулинемии и нарушения толерантности к глюкозе / Т. В. Петрова, Р. И. Стрюк, И. П. Бобровницкий [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 30–33.

127. Опыт клинического применения сандостатина при лечении острого и хронического панкреатита: [обзор по материалам печати]. – Журнал практ. врача. – 1998. – № 3. – С. 59–61.

128. Оптимизация диагностических методов у больных острым панкреатитом / Г. И. Гербенко, Р. М. Смачило, А. В. Кузнецов [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 1 (8). – С. 116–118.

129. Оптимальный подход к лечению холедохолитиаза в эру лапароскопической хирургии: одно- или двухэтапные операции? / В. В. Грубник, А. Л. Ковальчук, С. В. Калинчук [и др.] // Хірургія України. – 2007. – № 1. – С. 31–35.

130. Осложнения лапароскопической холецистэктомии / Б. К. Шуркалин, А. Г. Кригер, В. А. Горский [и др.] // Вестник хирургии. – 2001. – № 3. – С. 78–82.

131. Особенности лечения больных желчнокаменной болезнью, осложненной хроническим панкреатитом / В. В. Стрижелецкий, А. А. Михайлов, С. Н. Мехтиев [и др.]. – СПб, 2004. – 36 с.

132. Особенности применения лапароскопических технологий у больных старшего возраста / В. В. Бойко, А. М. Тищенко, А. В. Малоштан [и др.] // Клінічна хірургія. – 2004. – № 4–5. – С. 41.

133. Особливості лапароскопічної холецистектомії при гострому та хронічному холециститі / О. К. Бабалич, О. Ч. Хаджів, В. К. Войтенко [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2004. – № 4–5. – С. 40.

134. Острый билиарный панкреатит: возможности диагностики и лечения / Ю. М. Панцырев, А. Г. Мыльников, Е. Д. Федоров [и др.] // Рос. ж-л. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – № 2. – С. 73–80

135. Острый билиарный панкреатит. Диагностика и тактика лечения / И. А. Криворучко, А. М. Тищенко, Р. М. Смачило [и др.] // Международный медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 87–91.

136. Острый билиарный панкреатит. Нерешенные проблемы диагностики и лечения / П. Г. Кондратенко, М. В. Конькова, А. А. Стукало [и др.] // Клінічна хірургія. – 2006. – № 4–5. – С. 35.

137. Острый послеоперационный панкреатит как осложнение в миниинвазивной хирургии билиарной системы / М. Е. Ничитайло, П. В.

Огородник, А. А. Пидмурняк [и др.] // Клінічна хірургія. – 2006. – № 11–12. – С. 30–31.

138. Огородник П. В. Эндоскопическая хирургия желчных путей / П. В. Огородник // Український журнал малоінвазивної хірургії та ендоскопічної хірургії. – 1997. – № 2. – С. 20–23.

139. Огородник В. П. Застосування лапароскопічних технологій при лікуванні холедохолітіазу / В. П. Огородник // Клінічна хірургія. – 2001. – № 7. – С. 26–28.

140. Околоков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 1. Диагностика болезней органов пищеварения / А. Н. Околоков. – [2-е изд.]. – М. : Мед. лит., 2002. – 560 с., ил.

141. Околоков А. Н. Лечение болезней внутренних органов: Т. 1. Лечение болезней органов дыхания. Лечение болезней органов пищеварения / А. Н. Околоков. – М. : Мед. лит., 2001. – 560 с., ил.

142. Орехов Г. И. Место введения троакара при лапароскопической холецистэктомии / Г. И. Орехов // Хирургия. – 2008. – № 4. – С. 36–37.

143. Орловский М. А. Влияние многократных введений холецистокинина-26-33 на альфа- и бета-клетки островков Лангерганса в норме и при экспериментальном сахарном диабете типа 1 / М. А. Орловский, Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 37–40.

144. Панкреатологія на роздоріжжі / О. Є. Бобров, О. О. Ткаченко, Ю. С. Семенюк [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2002. – № 1. – С. 123–131.

145. Панкреатоскопия – от диагностического исследования к видеолапароскопическим вмешательствам / В. П. Шевченко, И. В. Ярема, М. К. Каадзе [и др.] // Эндоск. хирургия. – 1998. – № 1. – С. 60–61.

146. Патологическая физиология: учебник / [под редакцией А. Д. Адо, М. А. Адо, В. И. Пыцкого, Г. В. Порядина, Ю. А. Владимирова]. – М. : Триада-Х, 2000. – 574 с.

147. Применение эндовидеотехники при остром панкреатите / О. Ч. Хаджиев, А. К. Бабалич, В. К. Войтенко [и др.] // Клінічна хірургія. – 2006. – № 9 (додаток). – С. 76–78.
148. Применение миниинвазивных технологий в комплексном лечении больных острым панкреатитом / О. Е. Бобров, В. И. Паламарчук, Н. А. Мендель [и др.] // Клінічна хірургія. – 2008. – № 4–5. – С. 41.
149. Применение препаратов аналогов соматостатина в хирургической панкреатологии / В. М. Копчак, М. В. Костылев, Н. В. Копчак [и др.] // Клінічна хірургія. – 2008. – № 1. – С. 18–21.
150. Принципы лечения острого билиарного панкреатита / В. В. Бойко, И. А. Криворучко, А. М. Тищенко [и др.] // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 7–8.
151. Пути оптимизации хирургического лечения острого калькулезного холецистита / Ф. А. Греджев, А. Д. Шаталов, В. В. Хацко [и др.] // Клінічна хірургія. – 2006. – № 9 (додаток). – С. 18–19.
152. Павловський М. П. Лікувальна тактика при поєднанні гострого калькульозного холециститу і гострого біліарного панкреатиту / М. П. Павловський, В. І. Коломійцев, Т. І. Шахова // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2–3. – С. 99–100.
153. Паньков А. Г. Значение эндоскопических методов в диагностике и лечении острого билиарного панкреатита / А. Г. Паньков, П. Л. Чернякевич // Российский медицинский журнал. – 1996. – № 1. – С. 33–36.
154. Переяслав А. А. Патогенез острого панкреатиту: роль цитокинів і молекул адгезії / А. А. Переяслав, С. М. Чуклін // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 32–34.
155. Пидмурняк А. В. Иммуная дисфункция при послеоперационном панкреатите и ее коррекция в раннем послеоперационном периоде / А. А. Пидмурняк, М. Е. Ничитайло, Г. В. Грановская // Клінічна хірургія. – 2006. – № 4–5. – С. 50.

156. Побуцький О. О. Ефективність нейропептидів у лікуванні гострого біліарного панкреатиту / О. О. Побуцький, В. В. Голотюк // Науковий вісник Ужгородського ун-ту. Серія “Медицина”. – 2003. – Вип. 20. – С. 158–161.

157. Побуцький О. О. Застосування синтетичних нейропептидів у комплексі хірургічного лікування гострого панкреатиту та його ускладнень / О. О. Побуцький // Клінічна хірургія. – 2002. – № 1. – С. 26–29.

158. Побуцький О. О. Роль нейропептидів у комплексному хірургічному лікуванні гострого панкреатиту / О. О. Побуцький // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 4. – С. 32–36.

159. Пугачев А. В. Классификация острого воспаления поджелудочной железы / А. В. Пугачев, Е. Е. Ачкасов // Хирургия. – 2008. – № 1. – С. 43–47.

160. Результати хірургічного лікування хворих з гострим та хронічним калькульозним холециститом, ускладненим холедохолітіазом, із застосуванням ендовідеохірургічних технологій / В. М. Чернеєв, В. А. Зосим, В. П. Слободяник [та ін.] // Хірургія України. – 2007. – № 1. – С. 36–41.

161. Роль ендоскопічних методів в діагностиці та лікуванні гострого біліарного панкреатиту / М. П. Павловський, В. І. Коломійцев, С. М. Чуклін [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 30–31.

162. Регеда М. С. Индекс амилаза / ГТП при хронічних холециститі та панкреатиті / М. С. Резеда, С. Є. Холін, М. А. Бунь // Актуальні проблеми медичної фармації та біології. – 2007. – № 3. – С. 45–48.

163. Рижик В. М. Діагностичні можливості комплексного ультразвукового дослідження підшлункової залози при гострих панкреатитах. Набрякова та некротичні форми. / В. М. Рижик, І. В. Резник // Променева діагностика, Променева терапія. – 2006. – № 3. – С. 28–33.

164. Родинська Г. О. Діагностична і прогностична цінність лабораторних показників гомеостазу у хворих на гострий біліарний

панкреатит / Г. О. Родинська // Клінічна хірургія. – 2006. – № 9 (додаток). – С. 142–143.

165. Рязанов Д. Ю. Изменение внешне- и внутрисекреторной функции поджелудочной железы при панкреатите / Д. Ю. Рязанов // Клінічна хірургія. – 2005. – №10. – С. 19–22.

166. Современная тактика лечения холедохолитиаза / М. Е. Ничитайло, П. В. Огородник, В. В. Беляев [и др.] // Клінічна хірургія. – 2006. – № 7. – С. 13 – 16.

167. Соціальні аспекти проблеми гострого панкреатиту / М. П. Павловський, А. Т. Читайло, М. О. Левчук [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2003. – № 1. – С. 31–32.

168. Семенюк Ю. С. Дренування черевної порожнини при лапароскопічній холецистектомії / Ю. С. Семенюк, В. А. Федорук // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 4. – С. 80–82.

169. Семенюк Ю. С. Експериментальне обґрунтування нового способу лапароскопічної холецистектомії з приводу гострого холецистититу / Ю. Семенюк, В. Федорук // Клінічна хірургія. – 2008. – № 4–5. – С. 27.

170. Сербул М. М. Продолжительность реабилитации и качество жизни пациентов с холедохолитиазом после выполнения открытой и миниинвазивной операции / М. М. Сербул // Клінічна хірургія. – 2008. – № 4–5. – С. 28.

171. Сипливый В. А. Сравнительная характеристика систем оценки тяжести у больных с острым панкреатитом / В. А. Сипливый, С. Н. Тесленко, Г. Д. Петренко // Актуальні питання діагностики і лікування гострого панкреатиту: наук.-практ. конф. 6-7 грудня 2002 р. : матеріали конф. – Львів, 2002. – С. 111–113.

172. Сироїд О. М. Особливості хірургічного лікування пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою і гіперглікемією / О. М. Сироїд // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2006. – № 4 (17). – С. 41–43.

173. Сироїд О. М. Хірургічне лікування пацієнтів із жовчокам'яною хворобою і надмірною масою тіла / О. М. Сироїд // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 4. – С. 72–75.
174. Скирда І. Ю. Епідеміологічний аналіз захворюваності на хвороби підшлункової залози в Україні / І. Ю. Скирда // Охорона здоров'я України. – 2005. – № 3–4. – С. 20–23.
175. Скомаровский А. Ц. Применение даларгина в лечении острого холецистопанкреатита, осложненного обтурационной желтухой / А. Ц. Скомаровский, В. С. Земсков, А. А. Скомаровский // Клінічна хірургія. – 1996. – № 8. – С. 13–14.
176. Скумс А. В. Поєднане пошкодження позапечінкових жовчних проток та судин під час виконання холецистектомії / А. В. Скумс, Б. Л. Шевчук // Клінічна хірургія. – 2008. – № 2. – С. 43–46.
177. Савич О. А. Функціональний стан печінки та жовчного міхура у хворих на цукровий діабет 2 типу / О. А. Славнич, В. М. Славнов, В. В. Марков // Ендокринологія. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 134–139.
178. Сотниченко Б. А. Эндовидеохирургическое лечение больных осложненными формами острого холецистита / Б. А. Сотниченко, В. И. Макаров, Н. В. Савинцева // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – № 2. – С. 75–78.
179. Сунцов Ю. И. Эпидемиология нарушений толерантности к глюкозе / Ю. И. Сунцов, С. В. Кудрякова // Проблемы эндокринологии. – 1999. – № 2. – С. 48–52.
180. Сунцов Ю. И. Сравнительная характеристика глюкозотолерантности у лиц молодого и пожилого возраста / Ю. И. Сунцов, А. Г. Мазовецкий // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 4–6.
181. Телекі Я. М. Рівень глюкози, С-пептиду у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом / Я. М. Телекі // Практична медицина. – 2008. – № 3. – С. 165–169.

182. Тимербулатов В. М. Ультразвуковая диагностика острого холецистита и его осложнений / В. М. Тимербулатов, И. В. Верзакова // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2008. – № 1. – С. 76–82.

183. Ткачук О. Л. До питання показань до дренування жовчних шляхів при гострому біліарному панкреатиті / О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова, Р. Л. Федорика // *Український Журнал Хірургії*. – 2009. – № 2. – С. 136–138.

184. Ткачук О. Л. Застосування антагоністів кальцію у комплексному лікуванні хворих на жовчекам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом / О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова // *Шпитальна хірургія*. – 2010. – № 3. – С. 65–68.

185. Ткачук О. Л. Застосування тесту толерантності до глюкози у діагностиці гострого біліарного набрякового панкреатиту / О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова, М. В. Пюрик // *Шпитальна хірургія*. – 2009. – № 2. – С. 29–31.

186. Ткачук О. Л. Особливості толерантності до глюкози у хворих на хронічний холецистогенний панкреатит / О. Л. Ткачук // *Клінічна хірургія*. – 1994. – № 11. – С. 70–71.

187. Ткачук О. Л. Холецистокінін, як патогенетична ланка гострого біліарного панкреатиту / О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова // *Шпитальна хірургія*. – 2008. – № 4. – С. 22–25.

188. Ткачук О. Л. Холецистопанкреатит: новий погляд на стару проблему / О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова // *Харківська хірургічна школа*. – 2007. – № 4. – С. 179–181.

189. Ткачук О. Л. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на жовчекам'яну хворобу, ускладнену недеструктивним біліарним панкреатитом та його кореляція з іншими клініко-лабораторними показниками / О. Л. Ткачук, В. А. Месоєдова // *Харківська хірургічна школа*. – 2010. – № 6. – С. 36–39.

190. Толбатов Ю. А. Загальна теорія статистики засобами Excel / Ю.А. Толбатов. – К.: Четверта хвиля, 1999. – 224 с.
191. Томашевська О. Я. Антропометричні та метаболічні показники в пацієнтів з інсулінорезистентністю / О. Я. Томашевська, Є. І. Дзись // Клінічна фізіологія та біохімія. – 2008. – С. 53–55.
192. Тумак І. Функціональні розлади жовчних шляхів і підшлункової залози / І. Тумак // Медицина світу. – 2006. – Т. XX, № 4. – С. 262 – 269.
193. Ультрасонографическая оценка тяжести течения хронического панкреатита. Панкреатический индекс / Г. А. Орликов, И. Я. Плявина, Ю. Я. Покротниекс [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 2. – С. 48–50.
194. Функциональная морфология инсулярного аппарата при остром панкреатите в эксперименте / Д. В. Курайшевич, С. П. Банцер, Е. И. Хвесеня [и др.] // Острый и хронический панкреатит. – Гродно, 1990. – С. 20–23.
195. Фадеєнко Г. Д. Функціональні захворювання органів травлення / Г. Д. Фадеєнко // Сучасна гастроентерологія.—2001.— № 2.— С. 7–10.
196. Федорів В. І. Ендоскопічні методи лікування при гострому біліарному панкреатиті / В. І. Федорів, С. М. Чуклін // Практична медицина. – 2003. – № 2. – С. 146–190.
197. Федорів В. І. Особливості перебігу, діагностики та лікування гострого біліарного панкреатиту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 “Хірургія” / В. І. Федорів. – Львів, 2006. – 20 с.
198. Федорчук О. Т. Прогнозування складності лапароскопічної холецистектомії та ймовірності ризику післяопераційних ускладнень при гострому холециститі / О. Т. Федорчук // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 4. – С. 89–92.
199. Филин В. И. Неотложная панкреатология / В. И. Филин, А. А.Костюченко. – СПб. : Питер, 1994. – 416 с.
200. Філіппов Ю. О. Прогностичне значення клінічних проявів жовчокам'яної хвороби до оперативного втручання та вплив факторів часу

на перебіг захворювання після холецистектомії / Ю. О. Філіппов, В. Б. Егмур // Медичні перспективи. – 2006. – № 3. – С. 52–58.

201. Хирургическое лечение острого холецистита (критическая оценка существующих установок) / С. А. Гешелин, М. А. Каштальян, Н. В. Мищенко [и др.] // Клінічна хірургія. – 2008. – № 3. – С. 13–16.

202. Хирургическое лечение хронического панкреатита / В. М. Копчак, И. В. Хомяк, Д. А. Чевердюк [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.1 (33). – С. 124–125.

203. Хірургічні хвороби: підручник / [за ред. проф. П. Г. Кондратенка]. – Х. : Факт, 2006. – 816 с.

204. Холангитолитиаз как причина острого панкреатита. Диагностика и лечебная тактика / В. Т. Зайцев, И. Ф. Криворучко, А. М. Тищенко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – № 3. – С. 63.

205. Христич Т. Н. Поджелудочная железа: что свидетельствует в пользу участия в адаптивных процессах организма / Т. Н. Христич // Укр. мед. альманах. – 2008. – № 2. – С. 194–196.

206. Цирюк О. І. Вплив проглуміду на функціональні зміни в секреторній функції шлунку, викликані тривалою гіпергастринемією / О. І. Цирюк, К. О. Канівець, Т. В. Берегова // Експериментальна фізіологія та біохімія. – 2008. – С. 31–34.

207. Черенько С. М. Хірургічне лікування калькульозного холециститу у пацієнтів із ендокринною патологією / С. М. Черенько // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2004. – № 2 (7). – С. 45–50.

208. Шалимов А. А. Современные тенденции в диагностике и лечении острого деструктивного панкреатита / А. А. Шалимов, М. Е. Ничитайло, А. Н. Литвиненко // Клінічна хірургія. – 2006. – № 6. – С. 12–20.

209. Шалимов С. А. Острый панкреатит и его осложнения / С. А. Шалимов, А. П. Радзиховский, М. Е. Ничитайло ; отв. ред. А. А. Шалимов. – К.: Наукова думка, 1990. – 272 с.

210. Шапкин Ю. Г. Диагностика и хирургическая тактика при остром панкреатите / Ю. Г. Шапкин, С. Ю. Березкина, Н. Ю. Шанина // Вестник хирургии. – 2003. – Т. 162, № 6. – С. 20–24.

211. Шапринський В. О. Тактика хірургічного лікування біліарного панкреатиту / В. О. Шапринський, В. В. Петрушенко, О. А. Камінський // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.1 (33). – С. 178–180.

212. Шевердин Ю. П. Эндокринная функция поджелудочной железы у больных острым панкреатитом / Ю. П. Шевердин // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 1992. – № 1. – С. 62–64.

213. Шевчук І. М. Діагностика та лікування гострого біліарного панкреатиту / І. М. Шевчук // Галицький лікарс. вісник. – 2001. – № 1. – С. 127–129.

214. Шевчук І. М. Мініінвазивні втручання з приводу поєднаних захворювань позапечінкових жовчних проток та підшлункової залози / І.М. Шевчук, О.Л. Ткачук // Клінічна хірургія. – 2000. – № 3. – С. 17–19.

215. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: [практич. рук.] / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина ; пер. с англ. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.

216. Юдін В. А. Застосування транскістозної панкреатоентеростомії в лікуванні хронічного панкреатиту, ускладненого панкреатогенним діабетом / В. А. Юдін, В. Г. Арістархов, М. Л. Ставцев // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2007. – № 2 (19). – С. 83.

217. Яхонтова О. И. Гормональные механизмы нарушения углеводного обмена при хроническом панкреатите / О. И. Яхонтова, В. А. Помазовская // Терапевтический архив. – 1991. – Т. 63, № 1. – С. 55–58.

218. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain / V. Keim, N. Teich, F.Fiedler [et al.] // Pancreas. – 1998. – № 6. – P. 45–49.

219. Acute pancreatitis in biliary microlithiasis: a study of the biliary sediment / G. Perrotta, G. Pugliese, R. Esposito [et al.] // *G. Chir.* – 2005. – Vol. 10, № 11. – P. 646–648.

220. Antipeptide antibodies specific for the gastrin-cholecystokinin B receptor / N. Tarsova, T. D. Copeland, D. W. Farnsworth [et al.] // *Lett. Pept. Sci.* – 1995. – № 1. – P. 221–228.

221. A population-based follow-up study on gallstone disease among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan / T. H. Tung, H. M. Ho, H. C. Shin [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 28. – P. 4536–4540.

222. A simplified method for computed tomographic estimation of prognosis in acute pancreatitis / N. K. King, J. J. Powell, D. Redhead [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2003. – № 38. – P. 433–436.

223. Adeghate E. Neuropeptides / E. Adeghate. – 1999. – Vol. 33, № 3. – P. 227–235.

224. Alexakis N. Algorithm for the diagnosis and treatment of acute biliary pancreatitis / N. Alexakis, J. P. Neoptolmos // *Scand. J. Surg.* – 2005. – Vol. 94, № 2. – P.124–129.

225. Biliary microcrystals in idiopathic pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology / J. M. Chebli, A. P. Ferrari, M. R. Silva [et al.] // *Arg. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 37, № 2. – P. 93–101.

226. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy / V. A. Saraswat, B. C. Sharma, D. K. Agarwal [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19, № 10. – P. 1206–1211.

227. Banks P. A. Acute and chronic pancreatitis. In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/ diagnosis/ management / P. A. Banks ; ed. by M. Feldman, B. F. Scharschmidt, M. H. Sleisenger. – 6th ed. – W.B. Saunders company, 1998. – 346 p.

228. Banks P. A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. A. Banks // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92, № 3. – P. 377–386.

229. Beger H. G. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / H. G. Beger, B. Rau, R. Isenmann // *Ibid.* – 2005. – Vol. 5. – P. 10–19.
230. Beger H. G. Natural course of acute pancreatitis / H. G. Beger, B. Rau, J. Mayer // *World J. Surg.* – 1997. – Vol. 21, № 3. – P. 130–135.
231. Berci G. Laparoscopic management of common bile duct stones – a multi-institutional SAGES study / G. Berci, L. Morgenstern // *Surg. Endoscopy.* – 1998. – Vol. 10, № 8. – P. 1168–1175.
232. Bergman J. I. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones in patients younger than 60 year of age / J. I. Bergman // *Gastroint. Endosc.* – 1996. – № 6. – P. 643–649.
233. Brivet F. G. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. Parisian Study Group on Acute Pancreatitis / F. G. Brivet, D. Emilie, P. Galanaud // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 27, № 4. – P. 749–755.
234. Buchler M. W. Acute pancreatitis: novel concepts in biology and therapy / M. W. Buchler, P. Malferstheiner. – Berlin; Vienna : Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1999. – 548 p.
235. Calibration of papillotomy in the surgical treatment of papillary stenosis the little train / G. Roddico, A. Licata, M. Puleo [et al.] // *Jap. J. Surg.* – 1996. – № 10. – P. 854–865.
236. Cholecystokinin in acute alcoholic and biliary pancreatitis / S. Raty, J. Sand, E. Kemppainen [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* – 2000. – Vol. 28 (3). – P. 51–57.
237. Cholecystokinin induces caspase activation and mitochondrial dysfunction in pancreatic acinar cells. Role in cell injury processes of pancreatitis / A. S. Gukovskaya, I. Gukovsky, Y. Jung [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 25. – P. 22595–22604.
238. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration / J. J. Frossard, A. Hadenque, G. Amoyal [et al.] // *Gastrointest Endoc.* – 2000. – № 51. – P. 2.

239. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / [Ed. J. E. Dominguez-Munoz. – Oxford : A Blackwell Publ. Co., 2005. – 535 p.
240. Care M. R. Pancreatic exocrine and endocrine function after pancreatectomy for persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy / M. R. Care // *Arch. Dis. Child.* – 1998. – Vol. 79. – P. 435–439.
241. Chars S. T. Chronic pancreatitis: classification, relationship to acute pancreatitis, and early diagnosis / S. T. Chars // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42, suppl. 17. – P. 58–59.
242. Chey W. Y. Neural control of the release and action of secretin / W. Y. Chey, T. M. Chang // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 54, № 4. – P. 105–112.
243. Ciu C. L. Acute biliary pancreatitis: diagnosis and management / C. L. Ciu, C. M. Lo, S. T. Fan // *World J. Surg.* – 1997. – Vol. 21, № 2. – P. 149–154.
244. Choudhuri G. Biliary microlithiasis / G. Choudhuri, A. Srivastava // *Trop. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 11–14.
245. de Dios I. Effects of early decompression and cholecystokinin inhibition in rats with acute pancreatitis induced by bile-pancreatic-duct obstruction / I. de Dios, A. Urunuela, M. Manso // *J. Lab. Clin. Med.* – 2003. – Vol. 141, № 4. – P. 265–271.
246. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis / U. R. Folsch, R. Nitsche, R. Ludtke [et al.] // *New. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 237–242.
247. Effects of the cholecystokinin A receptor antagonist loxiglumide on the proliferation and cell cycle time of pancreatic acinar cell in rats / D. Kanemitsu, J. Sakagami, T. Motoyoshi [et al.] // *Pancreas.* – 2006. – Vol. 32, № 2. – P. 190–196.
248. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis / M. I. Canto, A. Chak, T. Stellato [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 1998. – Vol. 47. – P. 439–48.

249. Elmas N. The role of diagnostic radiology in pancreatitis / N. Elmas // *Eur. J. Radiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 120–132.
250. Frank B. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis / B. Frank, K. Gottlieb // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 2022–2044.
251. Gallstone pancreatitis: positive correlation between severe pancreatitis and passed stone / M. Isogai, A. Yamaguchi, T. Harada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 116–22.
252. Glycemic load, glycemic index, and carbohydrate intake in relation to risk of cholecystectomy in women / Ch.-J. Tsai, M. F. Leitzmann, W. C. Willett [et al.] // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 129, № 1. – P.105–112.
253. Goncalves R. M. Biliary dyskinesia: natural history and surgical results / R. M. Goncalves, S. A. Harris, D. E. Rivera // *American Surgeon.* – 1998. – Vol. 64, № 6. – P. 439–497.
254. Gottlieb K. Therapeutic biliary endoscopy / K. Gottlieb, S. Sherman, G. A. Lehman // *Endoscopy.* – 2004. – Vol. 30. – P. 12–17.
255. Guraya S. Y. Reappraisal of the management of cholelithiasis in diabetics / S. Y. Guraya // *Saudi Med. J.* – 2005. – Vol. 26, № 11. – P. 1691–1694.
256. Hardt P. D. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease / P. D. Hardt, H. U. Kloev // *Pancreatic Disease: Towards the Year 2000* ; [ed. C. D. Johnson]. – Springer Verlag, 1998. – P. 33–39.
257. Influence of cholecystitis state on pharmacological response to cholecystokinin of isolated human gallbladder with gallstones / M. A. Martinez-Cuesta, L. Moreno, J. Morillas [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2003. – Vol. 48, № 5. – P. 898–905.
258. Intravenous glucose tolerance test and anti-GAD65 antibodies in diagnosing the type of diabetes mellitus / T. Tankova, L. Dakovska, G. Kirilov [et al.] // *Endocrinologia.* – 2000. – Vol. 5, № 2. – P. 32–36.
259. Insulin and gallstones: a population case control study in southern Italy / G. Misciagna, V. Guerra, A. Di Leo [et al.] // *Gut.* – 2000. – Vol. 47. – P. 144–147.

260. Ito K. Duodenum preservation in pancreatic head resection to maintain pancreatic exocrine function (determined by pancreatic function diagnostant test and cholecystokinin secretion) / K. Ito // *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 123–128.

261. Cholecystokinin, a hormone regulator // *J. Neurochem* / J. Akiyoshi, T. Moriyava, K. Isogawa J. Akiyoshi, T. Moriyava, K. Isogawa [et al.]. – 1996. – Vol. 66. – P. 1610–1616.

262. Effects of Cholecystokinin Peptides // *J. Neurochem* / L. Ferraro, L. Beani, D. Trist [et al.]. – 1999. – Vol. 73, № 5. – P. 1973–1981.

263. Johnson C. D. ABC of the upper gastrointestinal tract. Upper abdominal pain: Gall bladder / C. D. Johnson // *BMJ.* – 2001. – Vol. 323. – P. 1170–1173.

264. Kelly T. Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery / T. Kelly, D. Wagner // *Surgery.* – 1998. – Vol. 104. – P. 23–27.

265. Laparoscopic pancreatic surgery / T. Mori, N. Abe, M. Sugiyama [et al] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2005. – Vol. 12, № 6. – P. 451–455.

266. Lankish P. G. Acute pancreatitis: when patient is most at risk? / P. G. Lankish // *Pancreas.* – 1999. – Vol. 19. – P. 321–324.

267. Lempinen M. Clinical value of severity markers in acute pancreatitis / M. Lempinen, P. Puolakkainen, E. Kemppainen // *Scand. J. Surg.* – 2005. – Vol. 94, № 2. – P. 118–123.

268. Lin C. N. Acute biliary pancreatitis: diagnosis and management / C. N. Lin, S. T. Fan // *Wld. J. Surg.* – 1997. – Vol. 21, № 2. – P. 149–154.

269. Linhtner A.M. Pathophysiology of gallstone pancreatitis / A. M. Linhtner, K. S. Kirkwood // *Front Biosci.* – 2001. – Vol. 6. – P. 66–76.

270. Lopez B. C. Laparoscopy in acute biliary pancreatitis / B. C. Lopez, R. Ruggiero, I. Poves // *Panminerva Med.* – 2001. – Vol. 43, № 3. – P. 233–237.

271. Lubasch A. Antibiotic therapy in cholecystitis, cholangitis and pancreatitis / A. Lubasch, H. Lode // *Internist.* – 2000. – Pt. 1, № 2. – P. 168–174.

272. Magnetic resonance cholangiopancreatography: sensitive and specific diagnostic method for suspected choledolithiasis / J. W. Leytens, M. P. van Proosdiy, K. Koster [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2001. – Vol. 45, № 4. – P. 478–482.

273. Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis / M. G. T. Raraty, J. A. Murphy, E. McLoughlin [et al.] // *Scand. J. Surg.* – 2005. – Vol. 94, № 2. – P. 89–96.

274. Minimally invasive treatment of acute biliary pancreatitis / F. Ricci, G. Castaldini, G. de Manzoni [et al.] // *Surg. Endosc.* – 1997. – Dec. – Vol. 1, № 12. – P. 1179 – 1182.

275. Morisset J. Localisation of cholecystokinin receptor subtypes in the endocrine pancreas / J. Morisset, S. Julien, L. Laine // *J. Histochem. Cytochem.* – 2003. – № 51. – P. 1501–1513.

276. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response / H. Moshage // *J. Pathol.* – 1997. – Vol. 181. – P. 257–266.

277. Murray W. R. Reducing the incidence and severity of post ERCP pancreatitis / W. R. Murray // *Scand. J. Surg.* – 2005. – Vol. 94, № 2. – P. 112–116.

278. Neuhaus H. Therapeutic pancreatic endoscopy / H. Neuhaus // *Endoscopy.* – 2004. – Vol. 36. – P. 8–16.

279. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis / J. Norman // *Am. J. Surg.* – 1998. – Vol. 175. – P. 76–83.

280. Osuna A. V. Acute biliary pancreatitis: sphincter of Oddi and choledochal pressure / A. V. Osuna, D. A. Cascon, V. Sistes // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 1998. – Vol. 90, № 4. – P. 33–44.

281. Prediction of common bile duct stones by non-invasive tests / F. Prat, B. Meduri, B. Ducot [et al.] // *Ann. Of Surg.* – 1999. – Vol. 229, № 3. – P. 362–370.

282. Peter S. A. CCK 1 antagonists: are they ready for clinical use? / S. A. Peter, M. Damato, C. Beglinger // *Dig Dis.* – 2006. – Vol. 24, № 1–2. – P. 70–82.

283. Randomized trial of endoscopic balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy for bile duct stones / J. Bergman, E. A. J. Rauws, P. Fockens [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 349. – P. 1124–1129.

284. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy / V. Hernandez, I. Pascual, P. Almela [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, № 12. – P. 2417–2423.

285. Regulat. Peptides / T. Chang, H. Thagesen, K. Y. Lee [et al.] // *J. Neurochem* – 2000. – Vol. 87. – P. 1–7.

286. Review article: gall-bladder motor function in diabetes mellitus / P. Pазzy, R. Scagliarini, S. Gamberini [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 62–65.

287. Role of laparoscopic cholecystectomy in the early management of acute gallbladder disease / W. K. Peng, Z. Sheikh, S. J. Nixon [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2005. – Vol. 92, № 5. – P. 586–591.

288. Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of acute gallstone pancreatitis / N. J. Soper, L. M. Brunt, M. P. Callery [et al.] // *Amer. J. Surg.* – 1994. – Vol. 167, № 3. – P. 42–51.

289. Rau B. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis / B. Rau, U. Pralle // *Brit. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85. – P. 179–184.

290. Riepl R. L. The role of bile regulation of exocrine pancreatic secretion / R. L. Riepl, P. Lehnert // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1992. – № 27. – P. 625–631.

291. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosis or excluding chronic pancreatitis / P. G. Lankish, F. Seidensticker, J. Otto [et al.] // *Pancreas*. – 1996. – Vol. 12. – P. 149–152.

292. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates cholecystokinin octapeptide-induced acute pancreatitis in rats / S. W. Seo, W. S. Jung, T. G. Piao [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 16. – P. 2298–2304.

293. The frequency of bile duct crystals in patients with presumed biliary pancreatitis / M. Kohut, A. Nowak, E. Nowakowska-Dulawa [et al.] // *Gastroenterol. Endosc.* – 2001. – Vol. 54, № 1. – P. 37–41.

294. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*; [ed.: H. G. Beger et al.]. – Malden : Blackwell Publishing, 2008. – 1006 p.

295. Tang C. Cholecystokinin receptors in human pancreas and gallbladder muscle: a comparative study / C. Tang, I. Biemond // *Gastroenterology*. – 1996. – № 111. – P. 1621–1626.

296. Yamamoto M. Supramaximal CCK-58 does not induce pancreatitis in the rat: role of pancreatic water secretion / M. Yamamoto, J. R. Jr. Reeve, G. M. Green // *Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2007. – Vol. 292, № 4. – P. 964–974.

297. Yadav D. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis / D. Yadav, N. Agarwal, C. S. Pitchumoni // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 1309–1318.

298. Zerumbone exerts a beneficial effect on inflammatory parameters of cholecystokinin octapeptide-induced experimental pancreatitis but fails to improve histology / A. Szaboles, L. Tiszlavicz, J. Kaszaki [et al.] // *Pancreas*. – 2007. – Vol. 35, № 3. – P. 249–255.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар ОКЛ Гришук О.І.

керівник установи, в якій проведено впровадження
“ 24 ” “ 12 ” 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування сироваткової концентрації холецистокініну в діагностиці панкреатитів.
2. Установа-розробник: Івано-Франківський державний медичний університет, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
4. Джерело інформації:
Ткачук О.Л. Холецистокінін: новий погляд на стару проблему / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Харківська хірургічна школа. – 2007. - № 4. – С. 179-181.
Ткачук О.Л. Холецистокінін, як патогенетична ланка гострого біліарного панкреатиту / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Шпитальна хірургія. – 2008. - № 4. – С. 22-25.
Месоєдова В.А. Деякі аспекти патогенезу гострого набрякового панкреатиту у хворих на жовчечкам’яну хворобу: / В.А. Месоєдова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009., Т. 9. - №1 (25). – С. 137-139.
5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.02.2009 р.
7. Загальна кількість спостережень: 60 випадків
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Чутливість	94%	96%
Специфічність	88%	90%

9. Зауваження, додатки _____

“ _____ ” _____ 2009 р.

Відповідальний за впровадження _____, завідувач ЦМХ ОКЛ Копчак О.М.

Аспірант кафедри хірургії ФПО _____ Месоєдова В.А.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Головний лікар ОКЛ Гришук О.І.
 керівник установи, в якій проведено впровадження
 " 21 " 10 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Використання внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози у хворих на жовчекам'яну хворобу ускладнену гострим біліарним панкреатитом.
2. Установа-розробник: Івано-Франківський державний медичний університет, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
4. Джерело інформації:

Месоєдова В.А. Клінічне значення внутрішньовенного тесту на толерантність до глюкози у діагностиці гострого біліарного панкреатиту / В.А. Месоєдова, О.Л. Ткачук // Харківська хірургічна школа. – 2009. - № 2.1. (33) – С. 145-148.

Ткачук О.Л. Застосування тесту толерантності до глюкози у діагностиці гострого біліарного набрякового панкреатиту / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова, М.В.Пюрик // Шпитальна хірургія. – 2009. - № 2. – С. 29-31.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.02.2009 р.
7. Загальна кількість спостережень: 60 випадків
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Чутливість	92%	95%
Специфічність	87%	89%

9. Зауваження, додатки _____

" ____ " _____ 2009 р.

Відповідальний за впровадження _____ завідувач ЦМХ ОКЛ Копчак О.М.

Аспірант кафедри хірургії ФПО _____ Месоєдова В.А.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар ОКЛ Гришук О.І.

керівник установи, в якій проведено впровадження
“ 11 ” 10 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування ізольованої лапароскопічної холецистектомії при гострому біліарному холецистогенному панкреатиті.
2. Установа-розробник: Івано-Франківський державний медичний університет, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
4. Джерело інформації:

Порівняльний аналіз способів видалення жовчного міхура з черевної порожнини при лапароскопічній холецистектомії / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова, І.М. Шевчук [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2007. - № 4. – С. 93-96.

Ткачук О.Л. До питання показань до дренування жовчних шляхів при гострому біліарному панкреатиті / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова, Р.Л. Федорика: матеріали III Української науково-практичної конференції “Актуальні проблеми хірургії” // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 2. – С. 136-138.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.02.2009 р.
7. Загальна кількість спостережень: 60 випадків
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Середня тривалість госпіталізації	5,4 дня	6,2 дня
Частота ускладнень	0,9 %	1,2 %

9. Зауваження, додатки _____

“ ___ ” _____ 2009 р.

Відповідальний за впровадження _____ завідувач ЦМХ ОКЛ Копчак О.М.

Аспірант кафедри хірургії ФПО _____ Месоєдова В.А.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар ЦМКЛ Масляк Т.Р.

керівник установи, в якій проведено впровадження
_____ 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування сироваткової концентрації холецистокініну в діагностиці панкреатитів.
2. Установа-розробник: Івано-Франківський державний медичний університет, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
4. Джерело інформації:

Ткачук О.Л. Холецистокінін: новий погляд на стару проблему / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Харківська хірургічна школа. – 2007. - № 4. – С. 179-181.

Ткачук О.Л. Холецистокінін, як патогенетична ланка гострого біліарного панкреатиту / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Шпитальна хірургія. – 2008. - № 4. – С. 22-25.

Месоєдова В.А. Деякі аспекти патогенезу гострого набрякового панкреатиту у хворих на жовчекам'яну хворобу: / В.А. Месоєдова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009., Т. 9. - №1 (25). – С. 137-139.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.02.2009 р.
7. Загальна кількість спостережень: 60 випадків
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Чутливість	94%	95%
Специфічність	88%	90%

9. Зауваження, додатки _____

“ ” _____ 2009 р.

Відповідальний за впровадження _____ завідувач хірургічним відділенням
ЦМКЛ

Аспірант кафедри хірургії ФПО _____ Месоєдова В.А.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар ЦМКЛ Масляк Т.Р.

керівник установи, в якій проведено впровадження
 “ 10 ” 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Використання внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози у хворих на жовчекам'яну хворобу ускладнену гострим біліарним панкреатитом.
2. Установа-розробник: Івано-Франківський державний медичний університет, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоедова В.А.
4. Джерело інформації:

Месоедова В.А. Клінічне значення внутрішньовенного тесту на толерантність до глюкози у діагностиці гострого біліарного панкреатиту / В.А. Месоедова, О.Л. Ткачук // Харківська хірургічна школа. – 2009. - № 2.1. (33) – С. 145-148.

Ткачук О.Л. Застосування тесту толерантності до глюкози у діагностиці гострого біліарного набрякового панкреатиту / О.Л. Ткачук, В.А. Месоедова, М.В.Пюрик // Шпитальна хірургія. – 2009. - № 2. – С. 29-31.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.02.2009 р.
7. Загальна кількість спостережень: 60 випадків
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Чутливість	92%	95%
Специфічність	87%	88%

9. Зауваження, додатки _____

“ ” _____ 200 р.

Відповідальний за впровадження _____ завідувач хірургічним відділенням
 ЦМКЛ

Аспірант кафедри хірургії ФПО _____ Месоедова В.А.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар ЦМКЛ Масляк Т.Р.

керівник установи, в якій проведено впровадження
“ 22 ” 10 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування ізольованої лапароскопічної холецистектомії при гострому біліарному холецистогенному панкреатиті.
2. Установа-розробник: Івано-Франківський державний медичний університет, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
4. Джерело інформації:

Порівняльний аналіз способів видалення жовчного міхура з черевної порожнини при лапароскопічній холецистектомії / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова, І.М. Шевчук [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2007. - № 4. – С. 93-96.

Ткачук О.Л. До питання показань до дренивання жовчних шляхів при гострому біліарному панкреатиті / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова, Р.Л. Федорика: матеріали III Української науково-практичної конференції “Актуальні проблеми хірургії” // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 2. – С. 136-138.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.02.2009 р.
7. Загальна кількість спостережень: 60 випадків
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Середня тривалість госпіталізації	5,4 дня	5,9 дня
Частота ускладнень	0,9 %	1,2 %

9. Зауваження, додатки _____

“ ” _____ 2009 р.

Відповідальний за впровадження _____ завідувач завідувач хірургічним відділенням ЦМКЛ

Аспірант кафедри хірургії ФПО _____ Месоєдова В.А.

МОЗ УКРАЇНИ
"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар МКЛ №1
м. Івано-Франківська, Василік Т.М.

керівник установи, в якій проводиться впровадження
" " 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування сироваткової концентрації холецистокініну в діагностиці панкреатитів.
2. Установа-розробник: Івано-Франківський державний медичний університет, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
4. Джерело інформації:
 Ткачук О.Л. Холецистокінін: новий погляд на стару проблему / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Харківська хірургічна школа. – 2007. - № 4. – С. 179-181.
 Ткачук О.Л. Холецистокінін, як патогенетична ланка гострого біліарного панкреатиту / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Шпитальна хірургія. – 2008. - № 4. – С. 22-25.
 Месоєдова В.А. Деякі аспекти патогенезу гострого набрякового панкреатиту у хворих на жовчекам'яну хворобу: / В.А. Месоєдова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009., Т. 9. - №1 (25). – С. 137-139.
5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.02.2009 р.
7. Загальна кількість спостережень: 60 випадків
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Чутливість	94%	96%
Специфічність	88%	89%

9. Зауваження, додатки _____

" " _____ 2009 р.

Відповідальний за впровадження  завідувач хірургічного відділення
МКЛ № 1

Аспірант кафедри хірургії ФПО _____ Месоєдова В.А.

МОЗ ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Головний лікар МКЛ №1
 м. Івано-Франківська Василюк Т.М.

керівник установи, в якій проведено впровадження
 “ 21 ” 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Використання внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози у хворих на жовчекам’яну хворобу ускладнену гострим біліарним панкреатитом.
2. Установа-розробник: Івано-Франківський державний медичний університет, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
4. Джерело інформації:

Месоєдова В.А. Клінічне значення внутрішньовенного тесту на толерантність до глюкози у діагностиці гострого біліарного панкреатиту / В.А. Месоєдова, О.Л. Ткачук // Харківська хірургічна школа. – 2009. - № 2.1. (33) – С. 145-148.

Ткачук О.Л. Застосування тесту толерантності до глюкози у діагностиці гострого біліарного набрякового панкреатиту / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова, М.В.Пюрик // Шпитальна хірургія. – 2009. - № 2. – С. 29-31.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.02.2009 р.
7. Загальна кількість спостережень: 60 випадків
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Чутливість	92%	96%
Специфічність	87%	88%

9. Зауваження, додатки _____

“ ” _____ 2009 р.

Відповідальний за впровадження Ткачук О.Л. завідувач хірургічним відділенням МКЛ № 1

Аспірант кафедри хірургії ФПО _____ Месоєдова В.А.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Головний лікар МКЛ №1
 м. Івано-Франківська Василук Т.М.
 1 ЛІПНЯ № 1
 11993322
 керівник установи, в якій проведено впровадження
 “ ” 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування ізольованої лапароскопічної холецистектомії при гострому біліарному холецистогенному панкреатиті.
2. Установа-розробник: Івано-Франківський державний медичний університет, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоедова В.А.
4. Джерело інформації:

Порівняльний аналіз способів видалення жовчного міхура з черевної порожнини при лапароскопічній холецистектомії / О.Л. Ткачук, В.А. Месоедова, І.М. Шевчук [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2007. - № 4. – С. 93-96.

Ткачук О.Л. До питання показань до дренування жовчних шляхів при гострому біліарному панкреатиті / О.Л. Ткачук, В.А. Месоедова, Р.Л. Федорика: матеріали III Української науково-практичної конференції “Актуальні проблеми хірургії” // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 2. – С. 136-138.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.02.2009 р.
7. Загальна кількість спостережень: 60 випадків
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Середня тривалість госпіталізації	5,4 дня	6,2 дня
Частота ускладнень	0,9 %	1,4 %

9. Зауваження, додатки _____

“ ” _____ 2009 р.

Відповідальний за впровадження  завідувач хірургічного відділення
МКЛ № 1

Аспірант кафедри хірургії ФПО  Месоедова В.А.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи ДВНЗ “ІФНМУ”
доктор медичних наук, професор Середюк Н.М.керівник установи, в якій проведено впровадження
“ ” 2010 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва впровадження: Застосування сироваткової концентрації холецистокініну в діагностиці панкреатитів.
 2. Установа-розробник: ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
 3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
 4. Джерело інформації:

Ткачук О.Л. Холецистокінін: новий погляд на стару проблему / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Харківська хірургічна школа. – 2007. - № 4. – С. 179-181.

Ткачук О.Л. Холецистокінін, як патогенетична ланка гострого біліарного панкреатиту / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Шпитальна хірургія. – 2008. - № 4. – С. 22-25.

Месоєдова В.А. Деякі аспекти патогенезу гострого набрякового панкреатиту у хворих на жовчекам’яну хворобу: / В.А. Месоєдова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009., Т. 9. - №1 (25). – С. 137-139.

Ткачук О.Л. Застосування антагоністів кальцію у комплексному лікуванні хворих на жовчекам’яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Шпитальна хірургія. – 2010. - № 3. – С. 65-68.

Ткачук О.Л. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на жовчекам’яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом та його кореляція з іншими клініко-лабораторними показниками / В.А.Месоєдова, О.Л. Ткачук// Харківська хірургічна школа. – 2010. - № 6. – С. 36-39.
 5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
 6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.11.2010 р.
 7. Джерело впровадження: лекційний матеріал, практичні заняття на кафедрі хірургії ФПО ДВНЗ “ІФНМУ”.
 8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: підвищення рівня знань студентів, субординаторів.
 9. Зауваження, додатки _____ “ ” _____
2010р.
- Відповідальний за впровадження р. мед. н., професор Ткачук О.Л.
- Старший лаборант кафедри хірургії ФПО _____ Месоєдова В.А.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з наукової роботи ДВНЗ “ІФНМУ”
доктор медичних наук, професор Середюк Н.М.

керівник Аспірантури, в якій проведено впровадження
_____ 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Використання внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози у хворих на жовчекам’яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом.
2. Установа-розробник: ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
4. Джерело інформації:

Месоєдова В.А. Клінічне значення внутрішньовенного тесту на толерантність до глюкози у діагностиці гострого біліарного панкреатиту / В.А. Месоєдова, О.Л. Ткачук // Харківська хірургічна школа. – 2009. - № 2.1. (33) – С. 145-148.

Ткачук О.Л. Застосування тесту толерантності до глюкози у діагностиці гострого біліарного набрякового панкреатиту / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова, М.В.Пюрик // Шпитальна хірургія. – 2009. - № 2. – С. 29-31.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.11.2010 р.
7. Джерело впровадження: лекційний матеріал, практичні заняття на кафедрі хірургії ФПО ДВНЗ “ІФНМУ”.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: підвищення рівня знань студентів, субординаторів.

9. Зауваження, додатки _____

“ ___ ” _____ 2010р.

Відповідальний за впровадження _____

Старший лаборант кафедри хірургії ФПО _____

Месоєдова В.А.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з наукової роботи ДВНЗ “ІФНМУ”
доктор медичних наук, професор Середюк Н.М.

керівник установи, в якій проведено впровадження
 _____ 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування ізольованої лапароскопічної холецистектомії при гострому біліарному холецистогенному панкреатиті.

2. Установа-розробник: ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.

3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.

4. Джерело інформації:

Порівняльний аналіз способів видалення жовчного міхура з черевної порожнини при лапароскопічній холецистектомії / О.Л. Ткачук, І.М. Шевчук, В.А. Месоєдова [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2007. - № 4. – С. 93-96.

Ткачук О.Л. До питання показань до дренивання жовчних шляхів при гострому біліарному панкреатиті / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова, Р.Л. Федорика: матеріали III Української науково-практичної конференції “Актуальні проблеми хірургії” // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 2. – С. 136-138.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____

6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.11.2010 р.

7. Джерело впровадження: лекційний матеріал, практичні заняття на кафедрі хірургії ФПО ДВНЗ “ІФНМУ”.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: підвищення рівня знань студентів, субординаторів.

9. Зауваження, додатки _____

“ ___ ” _____ 2010р.

Відповідальний за впровадження д. мед. н., професор Ткачук О.Л. _____

Старший лаборант кафедри хірургії ФПО _____ Месоєдова В.А.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з наукової роботи ДВНЗ “ІФНМУ”
доктор медичних наук, професор Середюк Н.М.

керівник учбової групи, в якій проведено впровадження
_____ 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування сироваткової концентрації холецистокініну в діагностиці панкреатитів.
2. Установа-розробник: ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоедова В.А.
4. Джерело інформації:

Ткачук О.Л. Холецистокінін: новий погляд на стару проблему / О.Л. Ткачук, В.А. Месоедова // Харківська хірургічна школа. – 2007. - № 4. – С. 179-181.

Ткачук О.Л. Холецистокінін, як патогенетична ланка гострого біліарного панкреатиту / О.Л. Ткачук, В.А. Месоедова // Шпитальна хірургія. – 2008. - № 4. – С. 22-25.

Месоедова В.А. Деякі аспекти патогенезу гострого набрякового панкреатиту у хворих на жовчекам’яну хворобу: / В.А. Месоедова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009., Т. 9. - №1 (25). – С. 137-139.

Ткачук О.Л. Застосування антагоністів кальцію у комплексному лікуванні хворих на жовчекам’яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом / О.Л. Ткачук, В.А. Месоедова // Шпитальна хірургія. – 2010. - № 3. – С. 65-68.

Ткачук О.Л. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на жовчекам’яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом та його кореляція з іншими клініко-лабораторними показниками / В.А.Месоедова, О.Л. Ткачук // Харківська хірургічна школа. – 2010. - № 6. – С. 36-39.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____

6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.11.2010 р.

7. Джерело впровадження: лекційний матеріал, практичні заняття на кафедрі хірургії № 1 ДВНЗ “ІФНМУ”.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: підвищення рівня знань студентів, субординаторів.

9. Зауваження, додатки _____ “ ” _____ 2010р.

Відповідальний за впровадження _____

Старший лаборант кафедри хірургії ФПО _____ Месоедова В.А.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи ДВНЗ “ІФНМУ”
доктор медичних наук, професор Середюк Н.М.

керівник усього, в якій проведено впровадження
16” _____ 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Використання внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози у хворих на жовчекам’яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом.
2. Установа-розробник: ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
4. Джерело інформації:

Месоєдова В.А. Клінічне значення внутрішньовенного тесту на толерантність до глюкози у діагностиці гострого біліарного панкреатиту / В.А. Месоєдова, О.Л. Ткачук // Харківська хірургічна школа. – 2009. - № 2.1. (33) – С. 145-148.

Ткачук О.Л. Застосування тесту толерантності до глюкози у діагностиці гострого біліарного набрякового панкреатиту / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова, М.В.Пюрик // Шпитальна хірургія. – 2009. - № 2. – С. 29-31.
5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.11.2010 р.
7. Джерело впровадження: лекційний матеріал, практичні заняття на кафедрі хірургії № 1 ДВНЗ “ІФНМУ”.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: підвищення рівня знань студентів, субординаторів.
9. Зауваження, додатки _____

“ ___ ” _____ 2010р.

Відповідальний за впровадження _____

Старший лаборант кафедри хірургії ФПО _____

Месоєдова В.А.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи ДВНЗ "ІФНМУ"
доктор медичних наук, професор Середюк Н.М.

керівник установи, в якій проведено впровадження
 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування ізольованої лапароскопічної холецистектомії при гострому біліарному холецистогенному панкреатиті.
2. Установа-розробник: ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
4. Джерело інформації:

Порівняльний аналіз способів видалення жовчного міхура з черевної порожнини при лапароскопічній холецистектомії / О.Л. Ткачук, І.М. Шевчук, В.А. Месоєдова [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2007. - № 4. – С. 93-96.

Ткачук О.Л. До питання показань до дренування жовчних шляхів при гострому біліарному панкреатиті / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова, Р.Л. Федорика: матеріали III Української науково-практичної конференції "Актуальні проблеми хірургії" // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 2. – С. 136-138.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.11.2010 р.
7. Джерело впровадження: лекційний матеріал, практичні заняття на кафедрі хірургії № 1 ДВНЗ "ІФНМУ".
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: підвищення рівня знань студентів, субординаторів.

9. Зауваження, додатки _____

" ____ " _____ 2010р.

Відповідальний за впровадження _____

Старший лаборант кафедри хірургії ФПО _____

Месоєдова В.А.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з наукової роботи ДВНЗ “ІФНМУ”
доктор медичних наук, професор Середюк Н.М.



керівник установи, в якій проведено впровадження _____
 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування сироваткової концентрації холецистокініну в діагностиці панкреатитів.
2. Установа-розробник: ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
4. Джерело інформації:

Ткачук О.Л. Холецистокінін: новий погляд на стару проблему / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Харківська хірургічна школа. – 2007. - № 4. – С. 179-181.

Ткачук О.Л. Холецистокінін, як патогенетична ланка гострого біліарного панкреатиту / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Шпитальна хірургія. – 2008. - № 4. – С. 22-25.

Месоєдова В.А. Деякі аспекти патогенезу гострого набрякового панкреатиту у хворих на жовчекам'яну хворобу: / В.А. Месоєдова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009., Т. 9. - №1 (25). – С. 137-139.

Ткачук О.Л. Застосування антагоністів кальцію у комплексному лікуванні хворих на жовчекам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова // Шпитальна хірургія. – 2010. - № 3. – С. 65-68.

Ткачук О.Л. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на жовчекам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом та його кореляція з іншими клініко-лабораторними показниками / В.А.Месоєдова, О.Л. Ткачук // Харківська хірургічна школа. – 2010. - № 6. – С. 36-39.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.11.2010 р.
7. Джерело впровадження: лекційний матеріал, практичні заняття на кафедрі хірургії № 2 ДВНЗ “ІФНМУ”.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: підвищення рівня знань студентів, субординаторів.
9. Зауваження, додатки _____ “___” _____ 2010р.

Відповідальний за впровадження р.мед.н., професор Швабук І.М. Швабук

Старший лаборант кафедри хірургії ФПО _____ Месоєдова В.А.

Додаток Х

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з наукової роботи ДВНЗ “ІФНМУ”
доктор медичних наук, професор Середюк Н.М.

керівник установи, в якій проведено впровадження
_____ 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Використання внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози у хворих на жовчекам’яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом.
2. Установа-розробник: ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.
3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.
4. Джерело інформації:

Месоєдова В.А. Клінічне значення внутрішньовенного тесту на толерантність до глюкози у діагностиці гострого біліарного панкреатиту / В.А. Месоєдова, О.Л. Ткачук // Харківська хірургічна школа. – 2009. - № 2.1. (33) – С. 145-148.

Ткачук О.Л. Застосування тесту толерантності до глюкози у діагностиці гострого біліарного набрякового панкреатиту / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова, М.В.Пюрик // Шпитальна хірургія. – 2009. - № 2. – С. 29-31.
5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____
6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.11.2010 р.
7. Джерело впровадження: лекційний матеріал, практичні заняття на кафедрі хірургії № 2 ДВНЗ “ІФНМУ”.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: підвищення рівня знань студентів, субординаторів.
9. Зауваження, додатки _____

“ ” _____ 2010р.

Відповідальний за впровадження д-р мед. н., професор Шибута І.М. _____

Старший лаборант кафедри хірургії ФПО _____ Месоєдова В.А.

Додаток Ц

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з наукової роботи ДВНЗ “ІФНМУ”
доктор медичних наук, професор Середюк Н.М.

керівник установи, в якій проведено впровадження
“ ” 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування ізольованої лапароскопічної холецистектомії при гострому біліарному холецистогенному панкреатиті.

2. Установа-розробник: ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 76018, м.Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2.

3. Автори: Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.

4. Джерело інформації:
Порівняльний аналіз способів видалення жовчного міхура з черевної порожнини при лапароскопічній холецистектомії / О.Л. Ткачук, І.М. Шевчук, В.А. Месоєдова [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2007. - № 4. – С. 93-96.
Ткачук О.Л. До питання показань до дренивання жовчних шляхів при гострому біліарному панкреатиті / О.Л. Ткачук, В.А. Месоєдова, Р.Л. Федорика: матеріали III Української науково-практичної конференції “Актуальні проблеми хірургії” // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 2. – С. 136-138.

5. Впроваджено за ПРВ 2006 р. в _____

6. Строки впровадження з 01.01.2006 р. по 01.11.2010 р.

7. Джерело впровадження: лекційний матеріал, практичні заняття на кафедрі хірургії № 2 ДВНЗ “ІФНМУ”.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: підвищення рівня знань студентів, субординаторів.

9. Зауваження, додатки _____

“ ” _____ 2010р.

Відповідальний за впровадження І.М. Шевчук

Старший лаборант кафедри хірургії ФПО _____ Месоєдова В.А.