

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Бобро Валерій Валерійович

УДК: 616.37-006-06-089.168.1-036

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПСЕВДОКІСТ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
ТА ЇХ УСКЛАДНЕНЬ

14.01.03 – хірургія

ДИСЕРТАЦІЯ
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник: доктор медичних наук,
професор Бойко Валерій Володимирович

Харків - 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1. Етіологія, патогенез та класифікація псевдокіст підшлункової залози	13
1.2. Особливості клінічного перебігу та сучасні методи діагностики псевдокіст підшлункової залози.....	.17
1.3. Сучасні методи хірургічного лікування псевдокіст підшлункової залози	27
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ	
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	.38
2.2. Методи дослідження.....	49
2.3. Статистичні методи аналізу результатів досліджень	51
РОЗДІЛ 3. ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ УСКЛАДНЕНЬ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ТА ПОБУДОВА ПРОГНОСТИЧНОЇ ЕКСПРЕС-МОДЕЛІ	
3.1. Ретроспективний аналіз первинних предикторів ускладнень у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози.....	53
3.2 Ретроспективний аналіз чинників ускладненого післяопераційного періоду у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози	58
3.3 Побудова прогностичної експрес-моделі	69
РОЗДІЛ 4. ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ УСКЛАДНЬ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ТА ПОБУДОВА ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ	
4.1. Визначення предикторів післяопераційних ускладнень в залежності від стратифікаційного ризику	72

4.2. Побудова розширеної прогностичної моделі післяопераційних ускладнень	90
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПСЕВДОКІСТАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ	
5.1 Загальні принципи лікувальної тактики у пацієнтів досліджуваних груп.....	98
5.2 Ефективність лікувальної тактики у пацієнтів досліджуваних груп.....	111
ОБГОВОРЕННЯ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ...	129
ВИСНОВКИ.....	149
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	151
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	153

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГП – гострий панкреатит

ГППЗ – головний проток підшлункової залози

ЕПСТ – ендоскопічна папілосфінктеротомія

ЕФГДС – езофагофіброгастроуденоскопія

КТ – комп'ютерна томографія

КсТ – кальцитонін

ЛПК – лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа

ЛПО – лейкоцитарний індекс інтоксикації Островського

ПЗ – підшлункова залоза

ПК – псевдокіста

ПКПЗ – псевдокіста підшлункової залози

ПЄС – панкреатоєюностомія

ПВВІК – показник відносного вмісту іонізованого кальцію

ПКТ – прокальцитонін

ПКПЗ – псевдокіста підшлункової залози

ПЦДА – панкреоцистодигестивний анастомоз

ПУ – післяопераційні ускладнення

РХПГ – ретроградна панкреатохолангіографія

СПУ – стратифікаційний індекс післяопераційних ускладнень

СЗПК – ступінь зрілості псевдокісти

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

УЗД – ультразвукове дослідження

ХП – хронічний панкреатит

ЩЗ – щитоподібна залоза

AUC – Area Under the Curve (крива операційних характеристик)

OR – відношення шансів

RR – відносний ризик

RD – різниця ризиків

CI – довірчий інтервал

CCI – Charlson Comorbidity Index (індекс коморбідності Чарльсона)

Partial Wilks' Lambda – часткова лямбда Уїлкса

ROC – (receiver operator curves) робоча характеристична крива

Wilks' Lambda – лямбда Уїлкса

ВСТУП

Псевдокісти підшлункової залози (ПКПЗ) входять до числа найбільш поширених ускладнень панкреатиту, частота яких, за даними різних авторів, коливається від 11 до 18 % [9, 11, 16, 23, 28, 39, 72, 93].

Велика кількість ПКПЗ пов'язана, перш за все, зі збільшенням числа хворих на деструктивні форми гострого панкреатиту, які в 18–50% випадків ускладнюються постнекротичними псевдокістами [100, 105, 106, 109, 115, 117, 128, 130]. Не дивлячись на вдосконалення хірургічної тактики, а також методів інтенсивної терапії, у 5-25% хворих ПКПЗ супроводжуються грізними ускладненнями у вигляді кровотечі, нагноєння, перфорації, при цьому летальність може досягати 50% [23, 34, 47, 94, 113]. Багатьма дослідниками підкреслюється соціальна значущість проблеми, оскільки страждають переважно особи працездатного віку [15, 25, 29, 156].

Виявлення ПКПЗ у більшості випадків є показанням до хірургічного лікування [93, 109, 218]. У питаннях пріоритетності методів хірургічного лікування ПКПЗ більшість хірургів дійшла єдиної точки зору: мініінвазивні і лапаротомні методи хірургічного втручання не є конкурентними, а певною мірою доповнюють один одного, і тип втручання залежить від конкретної клінічної ситуації, а також від досвіду медичного персоналу [36, 115; 159, 166]. Але питання термінів та обсягу оперативного втручання при лікуванні ПКПЗ серед хірургів залишається дискусійним [17, 33, 36, 56, 72, 101, 215].

Наразі визнано, що для ефективного хірургічного втручання стінка ПК повинна бути сформованою, при цьому найбільш фізіологічними вважаються методи внутрішнього дренивання [8, 14, 25, 40, 79]. При несформованій стінці ПК рекомендована очікувальна тактика, але саме в період такого вимушеного очікування і виникають ускладнення, які можуть призвести до смерті пацієнта або потребують екстреного хірургічного втручання [63, 79, 111, 113]. З моменту виникнення ПКПЗ кількість ускладнень щомісяця зростає на 20%. [269]. З огляду на такі факти деякі автори висловлюють пропозиції щодо форсованого

формування незрілої стінки ПК, але повідомлення про такий досвід є поодинокими [2, 29, 30, 73].

У сучасній хірургії намітилася важлива в практичному і науковому плані тенденція прогнозування післяопераційних ускладнень (ПУ) у пацієнтів із ПКПЗ на підставі отриманих під час досліджень клінічних, лабораторних, та інструментальних даних [52, 97, 108, 116, 127]. Запропоновано численні алгоритми діагностики та лікування хворих з ПКПЗ, обсяги і способи дренування ПК [48, 50, 61, 87, 110, 112, 130, 143, 166].

В цьому аспекті цікавим напрямком обстеження пацієнтів із ПКПЗ є дослідження кальцієвого гомеостазу, враховуючи велику роль іонів кальцію в здійсненні секреторних процесів підшлунковою залозою [46, 67, 88]. Наразі є роботи, в яких на доказовому рівні встановлено, що найбільші відхилення у параметрах системної гемодинаміки мають місце при низькому рівні кальцію на тлі тиреоїдної дисфункції [1, 67, 88, 89, 188]. При цьому, чим сильніше виражені прояви тиреоїдної дисфункції, тим більш несприятливий прогноз перебігу післяопераційного періоду [10, 26, 176, 188, 193]. Також є роботи, в яких вивчалася можливість використання показників тиреоїдної функції у якості маркерів тяжкості перебігу післяопераційного періоду [67, 193, 259]. Але дослідження кореляційних зв'язків між показниками кальцієвого гомеостазу, амілази, і гормонами щитоподібної залози з метою прогнозування перебігу післяопераційного періоду у хворих на ПКПЗ наразі в науковій літературі виявлено не було.

Таким чином, у даний час є недостатньо вирішеною проблема критеріїв вибору хірургічної тактики при ПКПЗ, а саме термінів, обсягу та методу оперативного втручання. У зв'язку з цим виникає необхідність в розмежуванні показань до застосування мініінвазивних методик та лапаротомних оперативних втручань. Необхідно продовжити пошук найбільш універсальних прогностичних критеріїв ускладненого перебігу періопераційного періоду у пацієнтів із ПКПЗ для максимальної точності індивідуального прогнозу захворювання. Подальшої розробки потребують методи, що сприяють

форсованому «дозріванню» стінки ПКПЗ, оскільки скорочення часу формування ПК дозволить проводити хірургічні втручання у більш ранні терміни і зменшити ризик ускладненого перебігу захворювання.

Наведені положення потребують подальшого вивчення з метою напрацювання найбільш доцільної тактики ведення та вибору раціональних методів хірургічного лікування хворих із ПКПЗ, що і визначає актуальність цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності до тематичного плану Харківського національного медичного університету МОЗ України і є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри хірургії №1 Харківського національного медичного університету «Розробка сучасних методів хірургічного лікування і профілактики ускладнень захворювань і травм органів грудної клітини і черевної порожнини» (держ. реєстраційний № 0110 U 000649).

Мета роботи: поліпшення результатів хірургічного лікування пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози шляхом удосконалення алгоритму лікування на підставі прогнозування ризику післяопераційних ускладнень.

Задачі дослідження:

1. Вивчити частоту, характер і фактори ризику доопераційних ускладнень у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози.
2. Визначити предиктори післяопераційних ускладнень псевдокіст і оцінити їх діагностичне і прогностичне значення.
3. Визначити значимість показників кальцієвого і тиреоїдного гомеостазів для прогнозування обтяженого перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози.
4. Розробити модель прогнозування післяопераційних ускладнень у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози за допомогою методів математичного моделювання та оцінити її прогностичну точність.

5. Удосконалити алгоритм хірургічного лікування хворих із псевдокістами підшлункової залози в залежності від ступеня зрілості псевдокісти та ризику післяопераційних ускладнень.

6. Оцінити ефективність використання розробленого діагностично-лікувальний алгоритму у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози.

Об'єкт дослідження: несправжні кісти підшлункової залози при панкреатиті.

Предмет дослідження: діагностична та прогностична цінність клініко-лабораторних та інструментальних методів; характер та інтенсивність розвитку ускладнень; предиктори ускладненого перебігу післяопераційного періоду; показання та диференційований вибір хірургічних технологій; безпосередні результати хірургічного лікування.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імунологічні, гістологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна. У дисертаційній роботі здійснено комплексний аналіз особливостей перебігу періопераційного періоду у пацієнтів із ПКПЗ в залежності від клінічних, інструментальних, лабораторних і морфологічних ознак псевдокіст та методів їх лікування, що дозволило визначити предиктори ускладнень; проведено порівняльний аналіз результатів комплексного лікування хворих на ПКПЗ з удосконаленням алгоритму їх лікування.

Доповнено наукові дані про те, що наявність гіпокальціємії збільшує ризик післяопераційних ускладнень при ПКПЗ, при цьому найбільш важливим маркером кальцієвого гомеостазу є показник відносного вмісту кальцію. Зокрема, у пацієнтів із гіпокальціємією і показником відносного вмісту кальцію $\geq 0,45$ од. у 60% випадків спостерігався високий ризик післяопераційних ускладнень ($p < 0,05$).

Уточнено наукові дані про значення «синдрому низького трийодтироніну» у пацієнтів із ПКПЗ: зі зменшенням рівня T_3 збільшувався ризик післяопераційних ускладнень у досліджуваних хворих, при цьому між

показниками Ca^{++} та T_3 , встановлено наявність прямої сильної кореляції ($p = 0,01$).

Вивчено доцільність застосування форсованого способу формування стінки незрілої псевдокісти за рахунок використання в дренажній суміші окситоцину.

Уточнено наукові дані про фактори ризику періопераційних ускладнень у пацієнтів із ПКПЗ: встановлено, що факторами високого ризику періопераційних ускладнень є вік пацієнта > 45 років та незрілість стінки псевдокісти; найбільш специфічним маркером є підвищення концентрації прокальцитоніну сироватки крові $> 1,5$ нг/мл ($\text{Sp} - 96,8\%$, $p=0,001$), найбільш чутливим – зменшення вмісту у крові трийодтироніну $\text{T}_3 \leq 1,14 \pm 0,08$ нмоль/л ($\text{Se} - 90,6\%$, $p < 0,03$).

Обґрунтовано доцільність стратифікації пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози на догоспітальному етапі за допомогою розроблених математичних моделей прогнозування ризику післяопераційних ускладнень, що забезпечує точність стратифікації до $91,2\%$, чутливість до $95,2\%$, специфічність до $87,2\%$.

Індивідуалізовані способи передопераційної підготовки пацієнтів та хірургічного втручання з урахуванням категорії стратифікаційного ризику та морфологічних особливостей псевдокісти, проведено порівняння ефективності втручань з використанням традиційних схем і розробленої лікувальної тактики.

Практичне значення отриманих результатів. Для практичної ланки охорони здоров'я запропоновано лікувально-діагностичний алгоритм у хворих із ПКПЗ на підставі визначення стратифікаційного індексу післяопераційних ускладнень, який сприяв покращенню результатів хірургічного лікування, зменшенню кількості ускладнень і летальності.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб прогнозування післяопераційних ускладнень у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози, який дозволяє проводити стратифікацію ризику післяопераційних ускладнень на підставі показників тиреоїдного гомеостазу (деклараційний патент України на корисну модель № 76307 від 25.12.2012).

Запропоновано спосіб лікування пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози, який дозволяє достовірно скоротити період формування ПКПЗ за рахунок підсилення антисептичних і фібротизуючих властивостей дренажної суміші (деклараційний патент України на корисну модель № 77851 від 25.02.2013).

Розроблено математичну модель оцінки ризику післяопераційних ускладнень для стратифікації пацієнтів із ПКПЗ на доопераційному етапі.

Розроблено рекомендації про включення до комплексної терапії у пацієнтів із ПКПЗ в залежності від стратифікаційного ризику післяопераційних ускладнень фагопрепаратів, препаратів для корекції кальцієвого і тиреоїдного гомеостазів.

Результати дослідження впроваджено в практику хірургічних відділень ДЗ «ІЗНХ ім. В.Т Зайцева НАМНУ», КЗОЗ МКЛ №18 м. Харкова, КЗОЗ МКЛ №2 Харківської міськради, ДЗ «Спеціалізована медико-санітарна частина №13» м. Харкова. Теоретичні положення та практичні рекомендації використовуються в педагогічному процесі кафедр хірургії Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача.

Автором самостійно проведені науково-патентний пошук по запланованій темі, аналіз і узагальнення даних літератури, планування мети і завдань роботи. Дисертант самостійно здійснював збір клінічного матеріалу, брав безпосередню участь у обстеженні 81,3% та хірургічному лікуванні 89,5% хворих у проспективному дослідженні; самостійно виконав 30% від загальної кількості операцій. Здобувачем проведено статистичне опрацювання отриманих даних, аналіз результатів досліджень та оформлення їх у вигляді дисертації. Автором самостійно розроблено алгоритм активно-індивідуалізованої тактики ведення пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози та методику форсованого способу формування незрілої стінки псевдокісти підшлункової залози. У дисертації не використано ідей та розробки співавторів. Здобувач забезпечив впровадження в клінічну практику

результатів дослідження, представив основні положення дисертації на наукових конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були повідомлені на Міжвузівській конференції молодих учених „Медицина третього тисячоліття" (Харків, 2010, 2011, 2012); засіданнях Харківського медичного наукового товариства хірургів (Харків, 2011); науково-практичній конференції «Медична наука і клінічна практика: минуле, сьогодення, майбутнє: матеріали науково-практичної конференції, присвяченій 150-річчю Харківського медичного товариства (20 жовтня 2011р.); всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій Дню науки «Внесок молодих спеціалістів у розвиток медичної науки і практики» (від 17 травня 2012 р., м. Харків); науково-практичній конференції «Прикарпатський хірургічний форум» (Яремче, 25-26 жовтня 2012 р.), 75 міжнародному Конгресі наукового товариства творчої молоді «Актуальні проблеми теоретичної, клінічної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецьк, 24-26 квітня 2013), XI Науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів, інтернів, магістрів, аспірантів та молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» (Ужгород, 2013).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, із них 5 статей у фахових наукових виданнях (1 – в іноземних), усі у моноавторстві; 6 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 2 Деклараційні патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 152 сторінках друкованого тексту і складається з наступних розділів: вступу, 5 розділів, обговорення та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (137 кирилицею та 133 латиницею). Результати роботи проілюстровано 40 таблицями та 47 малюнками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

За останні роки у вітчизняній і закордонній літературі питанням діагностики і лікування псевдокіст підшлункової залози (ПКПЗ) приділяється велика увага [9, 23, 28, 49, 55, 58, 70, 72, 102, 111, 123, 128, 138, 151].

Збільшення кількості хворих із ПКПЗ, тяжкі ускладнення, які виникають у процесі їх формування, відсутність високоінформативних критеріїв вибору термінів та обсягів оперативного втручання, роблять проблему актуальною та підіймають низку невирішених питань [3, 17, 18, 50, 106, 109, 119, 149, 192].

1.1 Етіологія, патогенез та класифікація кістозних утворень підшлункової залози

ПКПЗ — лише один із варіантів кістозних утворень цього органу, але спостерігається найбільш часто і складає до 80% від усіх панкреатичних кіст [4, 10, 19, 22, 45, 56, 69, 77, 136, 226].

На симпозіумі в Атланті (Atlanta, 1992 р.) панкреатична ПК була визначена, як скупчення панкреатичного соку, з відсутністю або вмістом у невеликій кількості некротичних мас в ньому, яке обмежене грануляційною тканиною та потребує не менше 4 тижнів для формування [141, 159, 164, 167, 241].

З гістологічної точки зору ПК ПЗ є порожнинами, заповненими рідиною, які походять з ПЗ чи знаходяться усередині неї та оточені фіброзною тканиною або запальною інфільтрацією без епітеліального покриття. Характер вмісту буває різним. Зазвичай це серозний або гнійний ексудат, що містить велику домішку зміненої крові, згустків, панкреатичного соку. За відсутності зв'язку з протоковою системою ПКПЗ заповнена серозною рідиною, що не містить протеаз. Кількість вмісту при ПКПЗ нерідко складає 1 -2 л і більше [79, 147, 158, 225].

Епідеміології ПКПЗ при ГП і ХП присвячено багато досліджень. До недавнього часу кіста ПЗ вважалася рідкісною патологією. У 50-60 роки ХХ століття спостереження окремих великих клінік Європи не перевищували 3-5 випадків. Кістозні ураження ПЗ в структурі хірургічних захворювань складали 0,006% [43, 248]. Починаючи з 70-80-х років, в літературі з'являються публікації, в яких повідомляється вже про десятки і більше випадків цієї патології [42, 93, 270]. До 90-х років поширеність кістозних уражень ПЗ в різних країнах світу складає від 47 до 238 випадків на 1 млн. населення в рік [19, 76, 57, 164, 240]. За даними досліджень останніх років усі автори відзначають достовірне зростання поширеності ПКПЗ, але співвідношення частоти гострих і хронічних ПК значно варіює в підданих аналізу дослідженнях [72, 119, 185]. Існує думка, що показники поширеності ПКПЗ та їх значна варіабільність залежать від методів, за допомогою яких проводилася діагностика. Оскільки чутливість сучасних методів діагностики і візуалізації захворювань ПЗ постійно зростає, то створюється враження, що росте і поширеність панкреатичних ПК [3, 47, 247].

Частота ПК коливається від 5 до 16% при ГП, тоді як при ХП частота формування ПК — 20-40% (з урахуванням даних досліджень, в яких застосовувалися передові засоби візуалізації, і тих досліджень, де сучасні методи не застосовувалися) [2, 19, 33, 40, 56, 58, 85, 159, 263].

Наразі загальновизнаними чинниками, що впливають на поширеність ПКПЗ, є: зростаючий травматизм; збільшення деструктивних форм ГП, які в 18–50% випадків ускладнюються післянекротичними ПК; покращення результатів консервативної терапії деструктивних форм ГП; значне покращення діагностики ПК за рахунок широкого впровадження в клінічну практику інструментальних, зокрема, променевих методів діагностики [9, 28, 47, 57, 161, 166, 183, 190, 218].

За даними літератури, з усіх ПКПЗ 84-98 % - це післянекротичні кісти, тобто результат перенесеного панкреонекрозу, травми ПЗ або прогресуючого перебігу ХП [20, 49, 58, 81, 130]. Основним етіологічним чинником ПКПЗ у чоловіків виступає алкоголь (60 - 80%), у жінок - жовчнокам'яна хвороба [23, 55, 70]. Проте, загальновизнано, що для утворення ПКПЗ необхідним є

поєднання ушкодження паренхіми ПЗ, її протокової системи з порушеннями відтоку панкреатичного секрету і мікроциркуляції в ПЗ [28, 34, 47, 74, 79, 159].

Існує декілька класифікацій ПКПЗ (за патогенезом, з урахуванням анатомії вірсунгової протоки, зв'язку ПК із протокою) та ін. [42, 43, 139, 175, 216]. Згідно з класифікацією системи Atlanta (1992 р.) виокремлюють 4 види ПК (за патогенетичним походженням): гострі скупчення рідини, які виникають в ранньому періоді ГП і не мають стінки з гранулематозною або фіброзною тканиною; гострі ПК, порожнина яких оточена фіброзною або гранулематозною тканиною (ці ПК є наслідком ГП або травми ПЗ); хронічні ПК, які розвиваються унаслідок ХП без попереднього епізоду ГП; абсцес ПЗ — скупчення гною в ПЗ або поблизу за відсутності панкреонекрозу, що виник як результат ГП, ХП або травми ПЗ. Діагноз гострої ПК може бути встановлено у разі скупчення рідини, яка сформувалася в короткі терміни, персистує протягом 4-6 тижнів і оточена виразною стінкою [157, 160, 241].

До цього часу переважна більшість хірургів користується класифікацією Р. Г. Карагюляна, який виокремлює чотири стадії формування ПКПЗ (1974 р.):

1 стадія — виникнення кісти. Утворення в сальниковій сумці порожнини, заповненої ексудатом внаслідок перенесеного гострого панкреатиту. Тривалість — 1,5-2 місяці.

2 стадія — початок формування капсули. Поява рихлої капсули навкруги ПК, що не сформувалася. На внутрішній поверхні зберігаються некротичні тканини з полінуклеарною інфільтрацією. Тривалість — 2-3 місяці з моменту виникнення.

3 стадія — завершення формування капсули. Завершується формування фіброзної капсули ПК, яка міцно зрощується із навколишніми тканинами. Інтенсивний перебіг запального процесу продуктивного характеру. За рахунок фагоцитозу завершується звільнення від некротичних тканин, продуктів розпаду. Тривалість — 6-12 місяців від моменту появи кісти.

4 стадія — відособлення кісти. Тільки через 1 рік починаються процеси руйнування зрощень між стінкою ПК і навколишніми тканинами. Цьому

сприяють два чинники: постійний перистальтичний рух органів, які зрощені з нерухомою ПК, і тривала дія протеолітичних ферментів на рубцеві зрощення [42, 43]. Недоліком наведеної класифікації є відсутність чітких критеріїв визначення зрілості капсули (окрім анамнестичних) та той факт, що перша і друга стадія дозрівання кісти з точки зору хірургічної тактики є ідентичними.

Тамм Т.І розробила класифікацію ультразвукових критеріїв ступеня зрілості ПК (2004). Перевагою класифікації є можливість визначення ступеня зрілості стінки кісти до оперативного втручання без урахування тривалості їх існування, що є важливим для планування подальшої тактики ведення пацієнта. За даними УЗД, кісти I ступеня зрілості не мають капсули, вони неправильної форми, контури розмиті. Кісти II ступеня зрілості округлої форми, товщина капсули 1-2 мм. Кісти III ступеня зрілості мають капсулу завтовшки 3-4 мм і більше, форма їх округла [53, 60, 68, 79, 86].

Згідно з іншою класифікацією (A.D'Egidio і M. Schein, 1991 р.) при формулюванні діагнозу ПК визначають основне захворювання (ГП; ГП, що переходить в ХП; ХП). За цією класифікацією в діагнозі указують також особливості анатомії вірсунгової протоки (нормальна, ушкоджена, звужена); наявність або відсутність зв'язку ПК із протоковою системою; розмір ПК (більше або менше 5 см), ознаки компресії шлунку (кишки), ступінь зрілості ПК, кількість ПК [175].

Є також класифікації ПК, які автори розробили, виходячи з особливостей анатомії вірсунгіанової протоки і наявності або відсутності зв'язку ПК з протоковою системою (за даними променевих методів дослідження та РХПГ). Саме на підставі цих позицій автори (W.H. Nealon, 2002; Боліджар О.О., 2007) пропонують вирішувати питання про тактику лікування ПК [99, 216].

Нині за ініціативою М. G. Sarr (США) створена міжнародна робоча група з третього перегляду класифікації ГП (Acute Pancreatitis Classification Working Group). На останніх коференціях (Лодзь/ Польща, 2008 р; Сегед/ Угорщина, 2009 р.) обговорювалися питання перегляду міжнародної класифікації ГП [141]. Стосовно панкреатичних ПК, пропозиції Робочої групи такі: панкреатичні ПК

повинні описуватися за результатами комп'ютерної томографії (КТ), як неінфіковані і інфіковані (що нагнивають). Термін «інфікована псевдокіста» був переглянутий Робочою групою. Інфікована псевдокіста — це обмежене скупчення гною біля залози, формування якого потребує, принаймні, 4 тижні, і в ньому відсутні або містяться в невеликій кількості некротичні маси. Якщо при хірургічному втручанні у пацієнта без наявних ознак інфекції у відносно прозорому вмісті ПКПЗ виявляються мікроорганізми, то вона вважається інфікованою. Пankреатичні ПК потребують для формування не менше 4 тижнів, і, будучи стерильними або інфікованими, вони формуються з гострих скупчень перипанкреатичної рідини, примикають, але знаходяться зовні ПЗ і не заміщають її тканину [58, 141, 157, 160, 233, 241].

У міжнародній класифікації хвороб і причин смерті 10-го перегляду (МКБ-10) до проблеми хронічного панкреатиту (ХП) відносяться наступні рубрики: 86.3. Несправжня кіста підшлункової залози.

Підсумовуючи огляд різноманітних класифікацій ПКПЗ, треба зробити висновок, що натеper серед хірургів немає єдиного розуміння щодо ознак панкреатичних псевдокіст, немає загальновизнаної класифікації ПК, яка би у достатній мірі відбивала критерії сформованості ПКПЗ, що значно ускладнює порівняння результатів хірургічного лікування ПКПЗ будь – якими методами.

1.2. Особливості клінічного перебігу та сучасні методи діагностики псевдокіст підшлункової залози

Специфічних клінічних симптомів псевдокіст не існує. Клінічна картина псевдокіст підшлункової залози різноманітна і залежить від її локалізації, розмірів, наявності ускладнень, ступеня ураженості самої ПЗ.

Наразі доведено, що ПК може локалізуватися в різних відділах ПЗ і досягати великих розмірів. Об'єм вмісту ПКПЗ нерідко складає 1-2 л і більше. Кісти невеликих розмірів клінічно зазвичай не виявляються. Симптоми

захворювання з'являються в тих випадках, коли кіста інфікується, досягає великих розмірів або викликає здавлення або зсув сусідніх органів. [32, 68, 79].

За основними клінічними ознаками ПК прийнято розділяти на наступні форми: панкреатичну – супроводжується приступами різкого болю у верхніх відділах живота; біліарну – при якій внаслідок стиснення жовчовивідних шляхів виникає жовтяниця; виразкоподібну – внаслідок стиснення ПК виникає деформація верхніх відділів ШКТ, явища стенозу воротаря – нудота, блювання, зригування, здуття; плевральну – супроводжується появою ексудату у плевральній порожнині; кишкову – при стисненні просвіту кишки домінують закрепи, явища кишкової непрохідності, при прогресуванні зовнішньосекреторної недостатності ПЗ – діарея [28, 58, 161]. При стисненні портальної вени та нижньої порожнистої вени з'являється синдром екстравазальної компресії – набряки на нижніх кінцівках; оклюзія селезінкової вени призводить до явищ сегментної портальної гіпертензії – асцит, спленомегалія, варикозно розширені вени стравоходу та шлунка, масивні кровотечі. При локалізації псевдокіст у корені брижі може відбуватися компресія лімфатичних колекторів і грудної протоки з появою хілйозного перитонеального ексудату (хілюс-асцит) [25, 50, 72, 79, 168, 178, 185].

При об'єктивному дослідженні кісти великих розмірів можна виявити при пальпації: досить часто виявляють зазвичай безболісне пухлиноподібне утворення у верхній половині живота з чіткими зовнішніми межами, округлої або овальної форми, з гладкою поверхнею [28, 34, 49, 72, 205, 218].

Найчастіше, за даними досліджень, спостерігається поступовий, поволі прогресуючий перебіг захворювання, рідше – гострий, коли кіста за короткий термін досягає великих розмірів, викликаючи важкі функціональні порушення з боку інших органів, і супроводжується ускладненнями, найбільш частими з яких при ПКПЗ є крововилив у порожнину кісти, нагноєння, розриви кісти з розвитком перитоніту, внутрішні цистодуоденальні або цистогастральні нориці, а також компресія сусідніх органів [34, 70, 93, 100, 130, 227].

Наразі «золотим стандартом» діагностики ПКПЗ вважають інструментальні методи дослідження (комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію, черезшкірну і ендоскопічну сонографію, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію). Різні методи візуалізації дозволяють визначити розмір, локалізацію ПК, товщину її стінки, наявність перетинок [5, 23, 57, 81, 93, 98, 109, 133, 140, 162, 234].

Рентгенологічне дослідження дозволяє виявити рідину у плевральних порожнинах із 100% достовірністю. Інколи доцільно використати рентгенконтрастні методи з метою діагностики ПКПЗ (симптоми деформації шлунка та ободової кишки). Проте діагностична цінність методу, за даними літератури, не перевищує 80% [35, 74, 91, 168].

Трансабдомінальна ультрасонографія є недорогим і неінвазивним методом, вона, зазвичай, є першою в діагностиці панкреатичних ПК. Ультразвукове дослідження (УЗД) дає можливість оцінювати стан позапечінкових жовчних проток, магістральних судин гепатолієнальної системи, наявність вільної рідини і, що дуже важливо, проводити окрім діагностичних, також лікувальні процедури [15, 60, 124, 182]. У хворих із псевдокістами при УЗД виявляють гіпоехогенне утворення з рівними чіткими контурами, округлої або овальної форми, розташоване в проекції ПЗ. Для цистаденоми і цистаденокарцином характерною є нерівність внутрішнього контура унаслідок зростання пухлинної тканини в порожнину кісти і більша ехогенність її вмісту. Досить часто спостерігаються внутрішньокістозні перетинки [21, 33, 72, 168, 173, 238]. Враховуючи, що залоза візуалізується тільки у 80% пацієнтів, і що результати УЗД істотно залежать від досвіду лікаря, чутливість сонографії складає 88-100%, а специфічність — 92-98%, що є достатньо високими показниками для цього методу. Не дивлячись на це, прогноз негативного результату складає близько 9%, що означає недостатню чутливість трансабдомінальної сонографії у виключенні панкреатичних ПК невеликих розмірів [5, 68, 78, 93, 140, 164].

За даними різних авторів, чутливість комп'ютерної томографії (КТ) як метода дослідження псевдокіст, складає 82-100%, специфічність - 98%,

прогноз правильності негативного результату - 92-94%, загальна точність - 88-94% [23, 28, 34, 98, 170]. Дискутується питання про те, чи має перевагу ендоскопічна сонографія порівняно з КТ відносно виявлення детриту в порожнині ПК. Проте, в даний час немає достатньої кількості даних із цього приводу [169, 201, 248].

Не є остаточно вирішеним питання і про доцільність проведення тонкогolkової біопсії кістозних утворень під контролем ендоскопічної сонографії для диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних кіст. Чутливість цього методу, за даними різних авторів, складає від 97% до 50%, тоді як при використанні ендоскопічної сонографії без тонкогolkової біопсії діагноз вдається уточнити, як указують більшість дослідників, в 73% випадків [133, 135, 159, 208, 234, 243]. При проведенні інвазивних діагностичних і лікувальних методів наразі рекомендовано застосовувати кольорове доплерівське дослідження для візуалізації кровоносних судин, що значно підвищує безпеку процедури [8, 19, 106, 116, 132, 171, 202, 203, 224, 232].

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) використовується як для діагностики, так і для ендоскопічного лікування ПКПЗ. Хоча ЕРХПГ менш інформативна щодо виявлення змін у навколишній тканині ПЗ, ніж КТ і сонографія, але цей метод надає важливу інформацію про стан жовчних шляхів і протокової системи ПЗ, а також дозволяє визначити категорію ПК [8, 22, 115-129]. За наявності зв'язку між протоковою системою і ПК в 62-80% випадків відбувається ретроградне заповнення ПК контрастом, що безумовно підтверджує наявність вказаного вище зв'язку. Це дозволяє обґрунтувати застосування транспапільярного дренивання у таких пацієнтів [124, 135, 137, 165, 194, 239].

Лабораторні дослідження не відіграють великої ролі у діагностиці ПКПЗ [23, 44, 53, 90, 103, 116, 151]. Але у сучасній хірургії намітилася важлива як в практичному, так і в науковому плані тенденція прогнозування і профілактики післяопераційних ускладнень у пацієнтів із ПКПЗ, від чого значною мірою залежить хірургічна тактика та оцінка її ефективності [74, 90, 117, 121, 221].

Вузловими моментами, що визначають хірургічну тактику, є не тільки морфологічні особливості ПКПЗ, а і тяжкість перебігу основного захворювання, на тлі якого виникла ПКПЗ [16, 19, 28, 34, 47, 58, 189, 190, 205].

Тому, окрім загальноклінічних обов'язкових досліджень (крові, сечі, цукру крові, загального протеїну), досліджують ферменти ПЗ в крові і сечі, іноді - у вмісті дванадцятипалої кишки. Обов'язковим є бактеріологічне, цитологічне дослідження вмісту внутрішньокістозної рідини та гістологічне - її стінки [17, 60, 68, 70, 78, 85, 86, 180]. Низка дослідників вважають, що більш інформативна, ніж вивчення простої гемограми, комплексна оцінка гематологічних індексів [90, 108, 117, 124]. За допомогою застосування інтегральних математичних показників лейкоцитарної формули периферичної крові можна розширити можливості отримання інформації про стан імунологічної реактивності організму взагалі і у хворих на ПКПЗ зокрема; можна судити про наявність гострої або хронічної ендогенної інтоксикації, ефективність лікування, що проводиться, прогнозувати результат захворювання [41, 44, 91, 103, 116].

При гнійно-септичній патології описані прямі лабораторні маркери стану імунодепресії, які рекомендовані для практичного використання. Як маркери ендогенної інтоксикації, пропонується використовувати лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), ядерний індекс (ЯІ), гематологічний інтоксикаційний індекс [44, 57, 90, 108]. Існує багато модифікацій обчислювання цих індексів. Наприклад, в клінічній практиці досить поширено з метою прогнозування перебігу захворювання використання ЛІІ Кальф-Каліфа [41, 108]. Проте із-за особливостей розрахункової формули ЛІІ Кальф-Каліфа (наявності числових коефіцієнтів, великої ролі еозинофілів і плазматичних клітин) більш доцільно розраховувати ЛІІ по формулі Островського (ЛІІО), яка позбавлена вказаних вище недоліків [41, 91].

Багато досліджень сфокусовано на можливості використання у якості маркера гнійно-септичних ускладнень прокальцитоніна (ПКТ), у тому числі і у хворих із ПКПЗ [97, 239, 256]. Так, в роботах І.А Криворучко, С.Н. Балака (2007

р.) було показано, що підвищення концентрації ПКТ сироватки крові >2 нг/мл є найбільш достовірним маркером ускладненого перебігу для всіх форм порожнинних утворень ПЗ [97]. Численні дослідження продемонстрували діагностичні можливості визначення ПКТ: швидке підвищення або відсутність зниження через 12-24 ч при важких клінічних випадках. За даними Schroder та ін., ПКТ є не лише надійним діагностичним показником септичного шоку, але і цінним прогностичним параметром для життя хірургічного хворого: ПКТ знижувався тільки у хворих, що вижили, на відміну від ІЛ-6 і С-реактивного протеїну (СРП) [97, 207, 239, 256].

Та деякі дослідники (Meisner та співавт., 2005 р.) вважають, що різноманітність пацієнтів, систематичне застосування антибіотиків і труднощі розпізнавання інфекційних ускладнень ускладнюють інтерпретацію результатів визначення ПКТ у хворих із хірургічною патологією. Зазначені автори звертають увагу, що, як показали дослідження, помірне підвищення рівня ПКТ було відзначене у кожного третього пацієнта після асептичної операції, яка супроводжувалася невеликим ушкодженням колатерального кровообігу, і у кожного другого - після кардіохірургічних і торокальних втручань. Проте, за даними Rey C. та співавт. (2007 р.) ПКТ, а не ІЛ - 6 і СРП, є кращим маркером у разі інфекційних ускладнень після великих хірургічних втручань [207, 256]. Відсутність значущого підвищення концентрації ПКТ після великих операцій із приводу панкреонекрозу підтверджує важливу клініко-діагностичну характеристику ПКТ - істотне збільшення концентрації ПКТ відбувається тільки при генералізованій бактерійній інфекції. Але цей факт робить визначення ПКТ навряд чи придатним у якості раннього маркера локального інфікування, яке потрібно визначити у пацієнта із ПКПЗ ще в доопераційному періоді [97, 239].

Останніми роками активно розробляються системи швидкої і об'єктивної оцінки ступеня тяжкості патологічного процесу і прогнозування результату захворювання на основі обліку анамнестичних, клінічних, лабораторних, інструментальних даних. На підставі отриманих під час досліджень вищевказаних даних запропоновано численні алгоритми діагностики та тактики

лікування хворих із ПКПЗ, обсяг і вид дренування ПК [45, 128, 164]. Так, за даними Е. Bradley, L. Johnson (1991), І.В. Данілова (2011), зі збільшенням розмірів (більше 6 см) та термінів існування ПКПЗ (більше 6 місяців) збільшується як кількість ускладнень, так і летальність [94, 157].

У наукових роботах, присвячених вивченню ферментативної функції ПЗ при ПКПЗ, окрім незначного підвищення концентрації ферментів ПЗ в крові і сечі, іноді відзначають зменшення їх у вмісті дванадцятипалої кишки. Багатьма дослідниками підкреслюється, що високий вміст амілази у внутрішньокістозній рідині завжди є маркером сполучення кісти з протоковою системою [25, 151, 166, 237]. Згідно із критеріями О.О.Шалімова (1997 р.), вміст в пунктаті ПКПЗ амілази до 100 у. о. свідчить про відсутність зв'язку ПК з протоковою системою ПЗ; вміст амілази 100–225 у. о. – про наявність зв'язку кісти з дрібними протоками ПЗ; вміст амілази більше 225 у. о. – про наявність зв'язку з головною протокою ПЗ. Наявність зв'язку ПКПЗ з протоковою системою, а особливо вірсунгеальної гіпертензії є визнаним чинником ускладненого перебігу ПКПЗ, відсутності тенденції до саморозсмоктування і високої вірогідності виникнення нориці при зовнішньому дренуванні ПК [125, 215, 249].

Також важливе значення для прогнозування перебігу захворювання має бактеріологічне та цитологічне дослідження вмісту ПК. Наявність високого вмісту лейкоцитів, вміст патогенної мікрофлори є чинниками можливого виникнення гнійно – септичних ускладнень. Для диференціальної діагностики доброякісного кістозного утворення ПЗ від злоякісного застосовують цистографію, тонкогolkову біопсію стінки кісти і біохімічне дослідження її вмісту. При цистаденомі і цистаденокарциномі вміст кісти дає позитивну реакцію на муцин [116, 162, 168, 171, 174, 177, 197, 235].

Оскільки основною функцією ПЗ є її екзокринна та ендокринна діяльність, важливим напрямком обстеження має бути дослідження кальцієвого гомеостазу, враховуючи велику роль іонів кальцію в здійсненні секреторних процесів ПЗ [1, 46, 67]. Продукування секретину, панкреозіміну і ферментів ПЗ є кальційзалежним процесом. Кальцій сприяє вивільненню панкреозіміну

слизовою оболонкою дванадцятипалої кишки і опосередкує його дію на панкреоцити, бере участь в регуляції скорочувальної діяльності сфінктера Одді, в стимуляції вивільнення ферментів з ацинарних клітин, в активації ферментів і стабілізації структури їх молекул. Кальцій не тільки сприяє активації трипсиногену, який є тригером протеолітичного каскаду, але стабілізує трипсин, хімотрипсин і фосфоліпазу [7, 25, 32, 46]. Доведено, що гіпокальціємія інгібує секрецію ензимів ПЗ і є фактором, що сприяє екскреторній недостатності ПЗ. Ферментативна недостатність ПЗ значною мірою може погіршувати якість життя хворих на ПКПЗ у віддаленому післяопераційному періоді. До мальабсорбції жирів і білків, яка супроводжується дефіцитом всмоктування жиророзчинних вітамінів, в подальшому приєднується і мінеральна недостатність внаслідок порушення всмоктування кальцію, що підвищує ризик остеомалачії і остеопорозу [32, 67, 88]. Таким чином, дисбаланс кальцієвого гомеостазу є важливим предиктором порушення екскреторної функції ПЗ. При цьому при гіпокальціємії формується хибне коло – зниження вмісту кальцію у сироватці крові призводить до екскреторної недостатності ПЗ, а екскреторна недостатність – до мальабсорбції кальцію [7, 25, 46].

Також є роботи, які вказують на наявність прямого кореляційного зв'язку між кальцієвим гомеостазом, тиреоїдними гормонами та перебігом післяопераційного періоду у хворих із травмами [10, 46, 88, 89, 176]. Встановлено, що найбільш несприятливим варіантом порушення гомеостазу кальцію є гіпокальціємія, яка супроводжувалася вираженим збільшенням периферичного судинного опору, частоти серцевих скорочень і зниженням артеріального тиску. За допомогою кластерного аналізу на доказовому рівні встановлено, що найбільші відмінності від референсних значень по всіх параметрах системної гемодинаміки мають місце при гіпокальціємії та зниженій функції ЩЗ [10, 88, 188].

Останнім часом у клінічній практиці добре відома зміна тиреоїдного гомеостазу при захворюваннях нетиреоїдного генезу, зокрема різних хірургічних операціях, сепсисі, травмах, стресах та ін., що позначається як

«синдром псевдодисфункції щитовидної залози» (СПДЩЗ) [4, 10, 88]. При цьому, чим важче основне захворювання, тим сильніше виражені прояви тиреоїдної дисфункції [10, 89, 176, 259]. У 1972г. V. Stole встановлено, що T_4 синтезується не тільки ЩЗ. Лейкоцити, що фагоцитують, набувають здатності продукувати T_4 для здійснення повноти фагоцитозу [10, 188, 259]. Тобто підвищення рівня T_4 може бути наслідком неспецифічної активації системи ГТС та його синтезу лейкоцитами. Такий прояв пристосовчої реакції організму вважається благоприємною прогностичною ознакою перебігу захворювання [10, 88, 176, 193].

Наразі вважається, що найбільш несприятливою прогностичною ознакою при проявах СПДЩЗ є поєднання низьких показників T_3 і T_4 [188, 193, 259]. Зниження T_4 указує на нездатність лейкоцитів повною мірою виконувати мікробіцидну функцію. Також зниження T_4 може бути наслідком «цитокінового вибуху», оскільки цитокіни значно активують утворення з T_4 реверсивного T_3 , необхідного гормону для стимуляції ліполізу (а отже, енергії). Додатковим чинником, що сприяє зниженню T_4 , є зменшення його продукції ЩЗ в умовах ендотоксикозу. Зниження вмісту T_3 в крові відбувається за рахунок низької конкурентної здатності відповідальної за його перетворення ферментної системи (в порівнянні зі системою реверсивного T_3) і погіршення периферичної конверсії T_4 в T_3 . Під впливом тих же цитокінів виникає анорексія, що у свою чергу перешкоджає утворенню T_3 в печінці [4, 10, 88, 193].

Зниження T_3 і T_4 , що тривало зберігається, може бути ранньою ознакою генералізації запального процесу, раннім маркером напруженості лейкоцитарної фази запалення і недостатності мікробіцидної функції фагоцитів [10, 89, 259].

За даними літератури, більшість дослідників притримується точки зору, що T_3 -дефіцитний стан, який отримав назву «low T_3 », або «синдром низького трийодтироніну», зазвичай не потребує фармакологічної корекції тиреоїдними препаратами. Патогенетичним способом корекції, перш за все, є відновлення ентерального живлення вуглеводною їжею, усунення чинників, що

перешкоджають надходженню вуглеводів в печінку, нормалізація осмолярности первинної сечі [10, 185, 193]. Але є дослідження, які показали, що при різкому зниженні рівня трийодтироніна виникає порушення вітальних функцій, що часом приводить до летального результату. Наприклад, італійськими вченими (R. Junik et al., 1995; J. R. Stockigt, 1996) встановлено, що у хворих у критичному стані що рівень T_3 виступає важливим прогностичним чинником загальної смертності і визначає поганий прогноз щодо виживання у пацієнтів [259]. Дослідники вважають, що пацієнтам з таким варіантом тиреоїдної дисфункції, а, насамперед, при зниженні концентрації в крові T_3 нижче 0,7 нмоль/л, крім ентерального живлення їжею, збагаченою вуглеводами, показана корекція гормонального статусу тиреоїдними препаратами [4, 176, 188]. У 2013 р. білоруські вчені Є.А. Гусакова і І.В. Городецька вивчали роль йодовміщуючих тиреоїдних гормонів у антистрес-системі організму, що дозволило їм дійти наступного висновку: L-тироксин у малих дозах мінімізує негативний вплив стрес-факторів на клітини печінки, зокрема, попереджує прояви дистрофії, зміни внутрішньолобулярного кровоплину, лімітує і усуває некроз і інфільтрацію, що робить доцільним призначення L-тироксину у різноманітних стрес-ситуаціях, до яких належать і оперативні втручання [26].

Отже, є роботи, в яких вивчалася можливість використання показників тиреоїдної функції у якості маркерів важкості перебігу післяопераційного періоду [4, 10, 88, 89, 193, 259]. Але дослідження кореляційних зв'язків між показниками внутрішньокістозної амілази, ЛП, кальцієвим і тиреоїдним гомеостазом з метою прогнозування перебігу післяопераційного періоду у хворих на ПКПЗ наразі в науковій літературі виявлено не було.

Підсумовуючи зазначене, можна стверджувати, що, незважаючи на отримані результати, проблема прогнозу результатів хірургічного лікування і ранньої діагностики ускладнень у пацієнтів із ПКПЗ ще далека від вирішення. Передопераційна стратифікація ризику ПУ у пацієнтів із ПКПЗ може знизити їх кількість за рахунок вибору адекватного методу та термінів оперативного втручання. Але наразі критеріїв такого прогнозування недостатньо. Ті критерії,

що пропонуються, або більш цікаві з наукової точки зору, ніж з практичної; або потребують застосування дорогого спеціального обладнання чи коштів на реактиви та методики; або не мають загальнобіологічного значення і можуть бути використані тільки у вузькому діагностичному діапазоні. Жоден з існуючих методів діагностики ПУ не може бути визнаний абсолютно точним і досконалим. Тому створення нових способів ранньої діагностики, прогнозування ПУ і контролю ефективності лікування є актуальною проблемою в абдомінальній хірургії, а зокрема, при лікуванні ПКПЗ, і вимагає подальшого вивчення.

1.3. Сучасні методи хірургічного лікування псевдокіст підшлункової залози

Перші спроби лікування ПКПЗ були зроблені ще Morgagni в 1761р. та LeDentu 1875р., але досьогодні серед хірургів немає єдиної думки про тактику вибору термінів та обсягу оперативного втручання при лікуванні несправжніх кіст ПЗ [18, 19, 34, 47, 50, 56, 63, 70, 77, 94, 130, 240, 247, 270].

Деякі автори вважають правильною консервативно-очікувальну тактику при кістах ПЗ, тому що у 8-15% випадків може настати спонтанний регрес ПК до повного їх зникнення під впливом протизапальної терапії. До того ж, наразі визнано, що найбільш сприятливі умови для оперативного лікування виникають через 5-6 місяців після початку розвитку кісти, коли повністю формується її стінка і усуваються запальні процеси [2, 6, 16, 28, 56]. Але натеper відомо, що при наявності сформованої ПКПЗ розрахунок на її «самовиліковування» в переважній більшості випадків помилковий, а діагностування у пацієнта при ХП сформованої ПКПЗ слід вважати абсолютним показанням до оперативного лікування [3, 17, 39, 57, 60, 63, 68, 78, 79, 102, 178, 234].

Низка авторів схиляється до думки про необхідність ранніх операцій (малоінвазивних втручань), як тільки встановлюється діагноз захворювання, незалежно від стадії розвитку кісти. Аргументами на користь термінового хірургічного втручання є такі: 1) наявність обґрунтованих підозр на розвиток

важких ускладнень ПКПЗ; 2) прогресивне збільшення розмірів ПКПЗ, незважаючи на консервативне лікування, що проводиться; 3) наявність переконливих ознак недоброякісного характеру кістозного процесу [33, 53, 70, 72, 163, 172, 174, 202, 244, 246, 251].

Існує три напрямки в хірургічному лікуванні несправжніх кіст: зовнішнє та внутрішнє дренивання кісти або резекція ділянки ПЗ, яка несе кісту [15, 43, 58, 239, 243]. Кожен метод оперативного лікування цього захворювання має як свої недоліки, так і переваги.

Недоліком методів резекцій є технічна складність їх виконання, травматичність, висока летальність і стійка інвалідизація хворих, зважаючи на порушення нормального фізіологічного процесу травлення, мальабсорбцію і розвиток цукрового діабету [34, 63, 76, 77, 100, 119, 178, 190, 244].

Зовнішнє дренивання ПКПЗ, в основному, вважається вимушеною операцією і застосовується, як правило, при швидкому збільшенні ПКПЗ, незрілості її стінки, наявності абсцедування ПКПЗ і загрозі прориву її в черевну порожнину. Крім того, зовнішнє дренивання виконують за наявності у пацієнтів важкої супутньої патології. Негативною стороною зовнішнього дренивання ПКПЗ є паліативний характер операції, рецидивування кіст і їх нагноєння, формування тривало існуючих зовнішніх панкреатичних норниць, невіддатливих консервативній терапії, які вимагають повторних, технічно складних, травматичних хірургічних втручань [9, 15, 28, 49, 56, 64, 74, 110, 119, 140, 152].

Окрім традиційних лапаротомних способів зовнішнього дренивання ПК, це втручання може бути здійснене одним з малоінвазивних методів. До цієї групи методів можна віднести лапароскопічне зовнішнє дренивання кіст ПЗ; зовнішнє дренивання ПК з міні-доступу із застосуванням апарату міні-асистент; ендоскопічне зовнішнє дренивання порожнини ПК; перкутанну пункцію порожнини ПК під контролем засобів медичної візуалізації [11, 24, 47, 64, 184].

Останніми роками безліч авторів віддає перевагу перкутанній тонкогілкової аспіраційній пункції ПКПЗ під контролем сучасних засобів медичної

візуалізації [14, 47, 63, 227, 228, 234]. Технічна простота виконання перкутанної пункції порожнини ПК, можливість виконання малотравматичного втручання незалежно від тяжкості стану пацієнта привертає увагу багатьох авторів до цієї групи втручань у пацієнтів із ПКПЗ. З середини 1980-х рр. з'являються численні публікації про пункції ПКПЗ під контролем УЗД і КТ. Перевага віддавалася КТ, оскільки цей метод забезпечував високу точність, проте дорожнеча цього методу і променеве навантаження на пацієнта і медичний персонал зумовили переважне застосування УЗД-контролю. В багатьох роботах описуються успіхи склерозування ПК за допомогою введення 96% етилового спирту, 5-фторурацилу, фурациліну, 5% розчину йоду [73, 85, 87].

Віддалені результати лікування ПКПЗ при ХП із застосуванням тонкогोलкової аспіраційної пункції, за даними літератури, суперечливі і дещо розчаровують, оскільки кількість рецидивів ПКПЗ досягає 40-70% [69, 94, 110]. Так само при численних пункціях описуються такі ускладнення, як абсцедування ПК і ушкодження суміжних з ПЗ органів, а при внутрішньопорожнинному введенні склерозантів — розвиток панкреонекрозу. Деякі автори, що отримали незадовільні результати лікування ПКПЗ методом тонкогोलкової аспіраційної пункції, розглядають його, як паліативне втручання, яке застосовується у випадках підготовки до оперативного лікування і не має самостійного істотного значення [104, 111, 115, 118, 124]. Проте, у низці робіт відбиваються результати, що свідчать про високу ефективність застосування лікування пункції панкреатичних кіст при ХП [83, 85, 102, 106, 109, 111, 166]. Наразі найчастіше автори рекомендують обмежитися пункцією кісти з аспірацією її вмісту при поодиноких дрібних ПКПЗ, що не сполучаються з головною панкреатичною протокою (ГПП) [19, 22, 57, 228, 113, 115, 227, 228].

За наявності великої ПКПЗ (більше 5-7 см у діаметрі), не пов'язаної з ГППЗ, а також наявності ознак інфікування ПКПЗ, більш доцільним методом втручання, ніж аспірація, є черезшкірний пункційно-дренуючий метод під контролем УЗД. Метод дозволяє вводити антибактеріальні препарати в порожнину кісти і промивати її розчинами антисептиків. При цьому контроль за

станом кістозної порожнини можливо здійснювати так само за допомогою фістулоцистографії, що виконується в динаміці [117, 206, 229].

Є роботи, в яких автори (Оклей Д.В., Велігоцький Н.Н., 2007) пропонують для поліпшення результатів лікування внутрішньокістозне застосування, окрім антисептиків, фагопрепаратів [15, 75, 85, 114].

Цікавими є фундаментальні роботи білоруських авторів (Дорошкевич С. В., Пивченко П.Г., 2012), які на тваринах із штучно змодельованими ПКПЗ довели доцільність внутрішньокістозного використання окситоцину з метою прискорення процесу фібротизації стінки ПКПЗ [29, 30]. У роботах російських учених були виявлені додаткові властивості окситоцину при експериментальному гнійно-некротичному процесі в ПЗ. Показано, що окситоцин чинить регулюючий вплив на вміст Т-лімфоцитів, підвищує функціональну активність В-лімфоцитів, стимулює активність і інтенсивність фагоцитозу макрофагів і нейтрофілів крові, проявляє бактерицидну активність і значно підсилює дію антибіотиків відносно різної гноєродної мікрофлори. Застосування окситоцину позитивно позначається на перебігу ексудативної і проліферативної фаз запального процесу, оптимізує перебіг фаз запального процесу [29, 30, 103, 104, 107, 126].

Недоліками перкутанного зовнішнього дренивання під контролем УЗД, в порівнянні з пункційними методами лікування, є можливість міграції дренажної трубки і попадання вмісту кісти в черевну порожнину; тривале знаходження дренажу в кістозній порожнині і ризик гнійно-септичних ускладнень [95, 124].

Найбільш ефективним є внутрішнє дренивання кіст (цистодигестивні анастомози). Внутрішнє дренивання панкреатичних кіст в ШКТ отримало найбільше поширення, і частота його застосування доходить до 60% [100, 123]. Прибічники цієї групи методик справедливо вважають, що внутрішнє дренивання кісти усуває больовий синдром, зберігає надходження соку ПЗ в ШКТ, запобігає подальшому порушенню функції ПЗ, має менший ризик розвитку ускладнень, властивих зовнішньому дрениванню кіст, що дає вищий відсоток добрих результатів [23, 72, 54, 100, 101, 113, 122, 211].

Але хірургічне внутрішнє дренування — метод вибору при неускладненій «зрілій» ПК. Наразі вважається, що стінка ПК повинна бути товщиною не менше 3-4 мм для накладання внутрішнього анастомозу, на що потрібен тривалий час (4-6 місяців) [2, 68, 112]. Саме у період формування стінки ПК можуть виникнути ускладнення, які будуть вимагати екстреного оперативного втручання або призведуть до летального кінця [3, 34, 53, 55, 57, 60, 62, 120, 140].

З огляду на такі міркування, деякі автори виступають з пропозиціями форсованого формування незрілої стінки ПК. Наприклад, Акуленко С.В. та співавтори (2007) пропонують методику прискореної підготовки стінки ПК до накладання цистодигестивного анастомозу із застосуванням у дренажній суміші новокаїну [2]. Патогенетичним обґрунтуванням можливості надати процесу формування стінки ПК керований характер є дуалізм його механізмів: з одного боку, формування стінки ПК залежить від швидкості заповнення її вмісту внутрішньокістозною рідиною, ступеня «токсичності» цієї рідини і ретенції ПК; з іншого – активності процесів проліферації і фібротизації в тканинах, що формують стінку ПК, у відповідь на дію зазначених чинників [25, 30, 31, 43, 73]. Коли ці два чинники врівноважують один одного, настає стабілізація розмірів ПК; її стінка перестає піддаватися динамічному розтягуванню, виникають умови для фібропластичних змін в ній і подальшого формування щільної фіброзної капсули. У цій стадії своєї стабілізації кіста стає придатною для оперативного втручання, а стінка її - для накладення цистодигестивного анастомозу [2, 29, 43, 73]. Керування процесом розтягування шляхом постійної евакуації вмісту ПК, а також введення в кісту сануючих розчинів сприяє більш швидкому переходу I фази хронічного запалення (поліморфноядерної лейкоцитарної інфільтрації) у другу, коли збільшується кількість моноцитів – макрофагів з подальшою активацією фібропластичних процесів [2, 29, 30, 93]. При пасивному формуванні, за даними літератури, швидкість формування стінки ПК дорівнює $0,005 \pm 0,01$ мм/добу [30, 31]. При використанні запропонованого способу швидкість формування стінки ПК, за даними авторів,

збільшується у 7-10 разів. [2, 30]. Недоліком способу є ризик алергічних побічних ефектів, властивих місцевим анестетикам Ester-типа, до яких відноситься новокаїн, та відсутність у нього фібротизуючих властивостей [31, 35, 73].

Залежно від розмірів, локалізації, характеру, кількості кіст, терміну їх існування, ступеня зрілості стінки ПК та міри сполучення її з протоковою системою ПЗ, можуть бути виконані анастомози кіст з порожнистою кишкою (цистоеюностомія), рідше – зі шлунком (цистогастростомія) або дванадцятипалою кишкою (цистодуоденостомія) [19, 23, 39, 130]. Питання про те, чи рівнозначні результати цистогастростомії і цистодуоденостомії, є дискусійним: цистогастростомія простіше технічно, виконується швидше, менше ризик інфекційних ускладнень, але вище ризик кровотечі. Цистоеюностомія виконується частіше, а результати її дещо краще, ніж результати цистогастростомії. Останні дослідження не виявили істотних відмінностей відносно рецидивів ПК, летальності після цистогастростомії [17, 34, 40, 93]. Проте, після операцій внутрішнього дренивання також відзначається велика кількість ускладнень: нагноєння порожнини ПК, перитоніт, абсцеси черевної порожнини, кровотечі, неспроможність швів анастомозу, утворення пептичних виразок анастомозу, передчасне звуження і облітерація анастомозу і, як наслідок цього, рецидив утворення ПК. Але все таки ризик ускладнень значно менший, ніж при операціях зовнішнього дренивання [23, 61, 62, 70]. За даними різних авторів, рецидив ПК після оперативного лікування складає в середньому 11-20% [34, 52, 178]. Так, за даними В.М. Копчака (2011), М.Ю. Ничитайло (2012), операції, що дрениють, крім ПК, протокову систему ПЗ, запобігають рецидиву ПКПЗ, але прогресуючий фіброз призводить до компресійних ускладнень та повторних оперативних втручань в 17 - 24% [50, 72].

Одним із сучасних напрямків мініінвазивного лікування ПКПЗ є зовнішньо-внутрішнє перкутанне трансгастральне або трансдуоденальне дренивання з формуванням цистодигестивних внутрішніх анастомозів [138, 142,

170, 227, 229, 230, 264]. Методика трансгастрального дренивання ПК має численних прибічників, оскільки дозволяє створити відтік соку ПЗ в ШКТ у разі наявності зв'язку порожнини ПК із протоковою системою ПЗ, що знижує ризик розвитку цистопанкреатичних нориць і рецидиву ПК [11, 13, 65, 105]. Обмеженнями до застосування цієї методики при усіх без виключення ПКПЗ є більша кількість ускладнень при трансгастральному зовнішньо-внутрішньому дрениванні, ніж при зовнішньому черезшкірному дрениванні, що можна пояснити занесенням інфекції в порожнину ПК зі шлунка [66, 83, 87, 95, 115, 117, 118, 136, 140, 156, 205, 224, 228, 252].

Ще однією з груп мініінвазивних втручань на кістах ПЗ є ендоскопічне лікування, яке обгрунтовано вважають альтернативою хірургічному лікуванню, зокрема, відносно хронічних ПК [36, 132, 134, 135, 153, 201]. Ендоскопічне втручання може виконуватися тільки за наявності тієї топографічній ситуації, що задовольняє показанням до нього: прилягання ПК до стінки шлунка / дванадцятипалої кишки, відсутності варикозного розширення вен шлунку, максимальної відстані між ПК і стінкою шлунка (менше 1 см) для трансмурального дренивання, наявності зв'язку між ПК і протоковою системою ПЗ для транспапілярного дренивання [39, 133, 203, 208, 259]. Більшість робіт, присвячених ендоскопічному дрениванню ПКПЗ, з'явилися за останні десять років. В роботах описуються методики дренивання ПКПЗ, які мають зв'язок з протоковою системою ПЗ. Ці методики полягають в папілосфінктеропластиці, вірсунготомії з вірсунгопластикою. Результати застосування цього методу показали ефективність в 60-80% з частотою розвитку ускладнень і рецидивів в 20-30 % випадків, що гірше за результати, отримані при перкутанних зовнішніх дренируючих втручаннях [132, 181, 196, 248, 260]. Вірогідність рецидивування псевдокіст схожа як після транспапілярного, так і після трансгастрального або трансдуоденального дренивань [142, 179, 185, 202, 210, 219, 222, 250, 260].

У сучасній літературі наведені переконливі дані про те, що застосування правильної техніки дренивання ПК знижує ризик кровотеч і перфорацій. Тому наразі більшість авторів вважають, що якщо виконання ендоскопічного

дренування технічно можливе, то воно повинно бути методом вибору лікування великих ПКПЗ [54, 80, 134, 184, 212, 218, 264, 269].

Лапароскопічне лікування дає обнадійливі результати, лапароскопічні цистогастростомія і цистоеюностомія забезпечують адекватне внутрішнє дренивання ПК при мінімальній летальності, але досвід проведення такого лікування залишається обмеженим [24, 39, 199, 206].

Хоча довготривалі результати лапароскопічної цистогастростомії і цистоеюностомії все ще очікуються, перші результати обнадіюють. Після проведення такого лікування частота ускладнень низка, а результати тривалого спостереження після лапароскопічних операцій задовільні, причому вони відтворні за даними різних клінік [145, 200]. Цистогастростомія є найбільш поширеним лапароскопічним втручанням, результати якого вельми задовільні, а рецидиви і ускладнення розвиваються рідко. Крім того, таке ускладнення, як кровотеча, яка часто спостерігається при ендоскопічному дрениванні псевдокіст, рідше зустрічається при застосуванні лапароскопічної хірургії [24, 199]. Але необхідне тривале спостереження, щоб зробити остаточний висновок про еквівалентність результатів такого лікування результатам хірургічного втручання і ендоскопічного методу дренивання ПК [39, 145, 261].

Резекції є альтернативною процедурою по відношенню до внутрішнього дренивання хронічної ПК, а показання до резекції включають больовий варіант ХП, множинні ПК, гастроінтестинальну кровотечу з псевдоаневризми, стеноз загальної жовчної протоки, порушення пасажу вздовж дванадцятипалої кишки, технічну неможливість дренивання ПК, розташованої в гачкоподібному відростку ПЗ [42, 47, 57, 70, 79]. Резекція виконується різними хірургічними методами, наприклад, за допомогою часткової лівобічної панкреатектомії зі збереженням селезінки (якщо це можливо) або за допомогою часткової правобічної панкреатектомії (операція Уіппла, пілорозберігаюча панкреатодуоденектомія, операції Бегера або Фрея) [57, 81, 100, 234, 251, 263].

По відношенню до резекцій при кістах ПЗ є дві основні точки зору. Прибічники радикальних методів вважають резекційні втручання ефективними, які значною мірою дозволяють поліпшити віддалені результати лікування [33, 58, 93, 218]. При цьому слід визнати, що проведення радикальних втручань представляється можливим не більше ніж в 10-20% випадків, найчастіше в пізні терміни захворювання пацієнтів [77, 152, 164]. Протилежна точка зору полягає в стриманому відношенні до радикальних операцій, з причини розвитку ферментативних і гормональних порушень, а так само високого рівня ПУ (до 29%) і післяопераційної летальності (до 17%), причому частота рецидивів захворювання досягає 20% [19, 23, 70, 93, 166, 263].

Низка хірургів наполегливо рекомендує виконувати цистектомії. Але треба враховувати, що практично ізольована цистектомія можлива лише в невеликій кількості випадків, при поодиноких ретенційних або несправжніх екстрапанкреатичних кістах ПЗ невеликого розміру, які мають зв'язок з ПЗ за допомогою порівняно вузької ніжки, що не містить панкреатичні протоки і мають зрілу стінку. В усіх інших випадках операція є травматичною, з високим ризиком рецидивування, а отже і недоцільною [16, 17, 18, 34, 47, 60].

Необхідно зробити висновок, що всі описані вище методи лікування ПКПЗ не є конкурентними, а певною мірою доповнюють один одного, і тип втручання залежить від конкретної клінічної ситуації, а також від досвіду медичного персоналу. Кожен метод оперативного лікування ПКПЗ має як свої недоліки, так і переваги. Недоліком методів резекцій є технічна складність їх виконання, травматичність, висока летальність і стійка інвалідизація хворих, зважаючи на порушення нормального фізіологічного процесу травлення з мальабсорбцією і розвитком цукрового діабету [25, 32, 58, 76]. Негативною стороною зовнішнього дренивання ПКПЗ є паліативний характер операції, рецидивування кіст і їх нагноєння, а також формування тривало існуючих зовнішніх панкреатичних нориць, непіддатливих консервативній терапії, що вимає повторних, технічно складних, травматичних хірургічних втручань [14, 21, 61]. Найбільш ефективним є внутрішнє дренивання ПКПЗ, проте його

недоліком є нагноєння, облітерація або неспроможність швів анастомозу [21, 62].

Із впровадженням нових технологій ситуація в діагностиці і лікуванні ПКПЗ почала змінюватися в бік малоінвазивних втручань. Лапароскопічне лікування дає обнадійливі результати, оскільки воно менш інвазивне, вимагає коротшого терміну перебування в стаціонарі, має нижчу летальність, ніж хірургічне лікування. Проте слід взяти до уваги, що досвід проведення такого лікування залишається обмеженим, воно може застосовуватися не у всіх випадках, оскільки має певні протипоказання, і необхідні дані довготривалих спостережень, щоб зробити остаточний висновок про еквівалентність результатів мініінвазивних втручань результатам традиційних методів хірургічного втручання.

Таким чином, у даний час є недостатньо вирішеною проблема критеріїв вибору хірургічної тактики при ПКПЗ, а саме термінів, обсягу та методу оперативного втручання. Дотепер до кінця не визначена та межа, де закінчується доцільність застосування мініінвазивної хірургії і приходить час використовувати порожнинні операції. У зв'язку з цим виникає необхідність в розмежуванні показань до застосування мініінвазивних методик та лапаротомних оперативних втручань.

Подальшої розробки потребують методи, що сприяють форсованому «дозріванню» стінки ПКПЗ, оскільки скорочення часу формування ПКПЗ дозволить проводити оперативні втручання у більш ранні терміни і зменшити ризик ускладненого перебігу захворювання.

Необхідно продовжити дослідження прогностичних критеріїв післяопераційного перебігу у пацієнтів із ПКПЗ для максимальної точності оцінки тяжкості стану пацієнта і індивідуального прогнозу. З огляду на це, потребує вивчення наявність кореляційних зв'язків між показниками амілолітичної активності внутрішньокістозного вмісту, кальцієвого гомеостазу, тиреоїдними гормонами для встановлення прогностичного і діагностичного значення цих показників в механізмах формування ПУ.

Наведені положення потребують подальшого вивчення з метою напрацювання найбільш доцільної тактики ведення та вибору раціональних методів хірургічного лікування хворих із ПКПЗ, що і визначає актуальність цього дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Відповідно до мети і завдань дослідження піддано аналізу результати комплексного обстеження та хірургічного лікування 103 хворих на ПК підшлункової залози, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з 2006 р. до 2013 р. в хірургічних відділеннях ДЗ «ІЗНХ ім. В.Т. Зайцева НАМНУ» (директор – проф. Бойко В.В.), Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова, ДУ «Медико – санітарна частина №13», КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №17», КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №2 Харківської міськради».

Відбір хворих за формою захворювання та варіантами скупчень рідини проводили за класифікацією ГП, (робоча група по перегляду класифікації Атланта, 2007 р.) [141].

Критеріями залучення до дослідження були: наявність несправжніх кіст ПЗ у осіб різної статі у віці від 18 до 75 років, підтверджених інструментальними та гістологічними методами обстеження; наявність оперативного втручання з приводу ПКПЗ.

Критеріями виключення були: справжні кісти ПЗ, цистаденоми ПЗ, рак ПЗ, паразитарні кісти, уроджений полікістоз ПЗ, гострі парапанкреатичні рідинні скупчення при гострому панкреатиті, невідкладні стани (гострий інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу, тромбоемболія легеневої артерії), некомплаєнтність.

Для аналізу результатів хірургічного лікування всіх хворих було розподілено на групи: першу (групу порівняння) склали 55 (53,4%) хворих, яким лікування проводилося за стандартною схемою за період з 2006 по 2009 рр.; другу (основну групу) – 48 хворих (46,6%), у лікуванні яких застосовувався

диференційований підхід з використанням розроблених методик діагностики і лікування за період з 2010 по 2013 рр. Контрольні показники отримані за даними обстеження 20 практично здорових осіб 14 (70%) чоловіків і 6 (30%) жінок, у віці від 22 до 56 ($38,3 \pm 2,8$) років.

Зі всіх пацієнтів, включених в дослідження, чоловіків було 78 (75,7%) жінок 25 (24,3%). Характеристика хворих за статтю представлена на діаграмі 2.1.

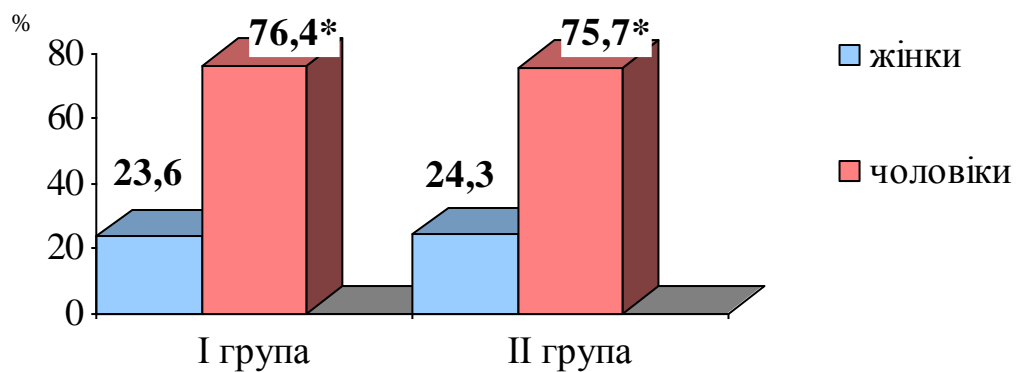


Рис. 2.1 Розподіл обстежених хворих за статтю.

Примітка. * – $p < 0,001$ – достовірність внутрішньогрупової гендерної різниці

З представленої діаграми видно, що в обох групах серед обстежених переважали чоловіки ($p < 0,001$). Співвідношення чоловіків до жінок в I групі склало 3:1, в II групі - 3,1:1. Достовірних міжгрупових відмінностей розподілу пацієнтів за статтю не відзначалося ($p > 0,05$).

Вік обстежених хворих становив від 23 до 64 років. Статистично значущих відмінностей між групами в середньому віці пацієнтів не відзначено ($t=0,84$; $p > 0,05$), достовірних міжгрупових відмінностей розподілу пацієнтів за віковими категоріями не виявлено: показник Манна – Уїтні $U_{\text{емп.}} = 6$, $p > 0,05$ ($U_{\text{кр.}} = 1$, $p \leq 0,05$). В обох групах переважали пацієнти середнього та зрілого віку ($\chi^2=46,2$, $p < 0,001$). Основна частина хворих (80,4%) була працездатного віку (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Вікова характеристика обстежених хворих

Вік, роки	І група (n=55)		ІІ група (n=48)	
	n	%	n	%
Молодий вік (18-29)	2	3,6	1	2,1
Середній вік (30-44)	20	36,4	18	37,5
Зрілий вік (45-59)	25	45,6	23	47,9
Похилий вік (60-74)	8	14,4	6	12,5
Всього	55	100,0	48	100,0
(M±m)	48,7±0,9 *		47,5±1,1*	

Примітка: * $p > 0,05$ - достовірність відмінностей між групами в середньому віці пацієнтів

Методом верифікації ПКПЗ було обстеження пацієнтів за допомогою променевих методів дослідження.

Ультразвукове сканування, як скринінг – метод, виконане всім пацієнтам, при цьому в 66 (64,1 %) спостереженнях УЗ – картина наявності несправжньої кісти не викликала сумнівів. У 37 (35,9 %) осіб для уточнення топографо-анатомічних і морфологічних особливостей псевдокіст ПЗ виконана СКТ (серед них – усім пацієнтам, які страждали на хронічний панкреатит).

Згідно з даними променевих методів дослідження, процес локалізувався в тілі підшлункової залози у 47 (45,6 %) хворих, у хвості - у 39 (37,8 %), в голівці - у 12 (11,7 %) пацієнтів і у 5 (4,9 %) спостереженнях визначалося по 2 кісти в різних анатомічних відділах підшлункової залози. Поєднання двох ПК „голівка-тіло” діагностовано у 2 (1,9 %) хворих, „голівка-хвіст” – у 3 (2,9 %). Статистично значущих міжгрупових відмінностей за локалізацією ПКПЗ не відзначено, оскільки показник Манна – Уїтні (при $U_{кр.} = 1$, $p \leq 0,05$) $U_{емп.} = 7,5$, $p > 0,05$ (рис.2.2).

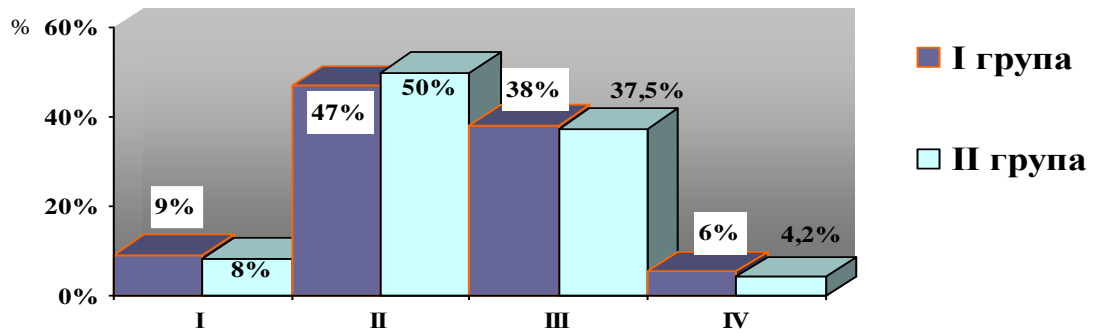


Рис. 2.2 Локалізація псевдокіст у підшлунковій залозі

По осі абсцис: I – голівка ПЗ; II – тіло ПЗ; III – хвіст ПЗ; IV- множинна локалізація. По осі ординат: число відповідних випадків у групах в % відношенні до загального числа пацієнтів у групі.

За даними УЗД, незрілі ПК (I ступеня зрілості, з відсутністю капсули) діагностовано у 55 (53,4 %) пацієнтів, переважна більшість яких була чоловічої статі 43 (41,7%). Кісти II ступеня зрілості (з товщиною капсули $2,4 \pm 0,4$ мм) виявлено у 44 (42,8%) хворих, у жінок недовірно частіше (на 14,4%, $p > 0,05$), ніж у чоловіків. Кісти III ступеня зрілості (з товщиною капсули $3,8 \pm 0,7$ мм) були виявлені у 4 (3,8%) пацієнтів, усі пацієнти – чоловічої статі (табл.2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів у групах за ступенем зрілості ПК

Ступінь зрілості ПК	I група						II група					
	чоловіки		жінки		всього		чоловіки		жінки		всього	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	20*	36,3	6	11,0	26	47,3	23*	47,9	6	12,5	29	60,4
II	20*	36,3	7	12,7	27	49,0	11*	22,9	6	12,5	17	35,4
III	2	3,7	0	0	2	3,7	2	4,2	0	0	2	4,2
Разом	42	76,3	13	23,6	55	100	36	75	12	25	48	100

Примітка: * $p < 0,05$ достовірність гендерних відмінностей внутрішньогрупова.

Міжгрупових гендерних відмінностей розподілу пацієнтів за ступенем зрілості ПК не виявлено, показник Манна – Уїтні: $U_{\text{емп.}} = 2$, $p > 0,05$ (при $U_{\text{кр.}} = 0$, $p \leq 0,05$).

Найбільшу кількість серед усіх досліджуваних (70 хворих, 68%, $p < 0,05$) склали пацієнти із середнім діаметром кіст (4,0 – 8,0 см). У 27 (26,2%) осіб діаметр виявлених кіст був більше 8 см ($11,3 \pm 2,5$ см), у 6 (5,8%) пацієнтів – до 4 см ($3,5 \pm 0,2$) см (рис.2.3).

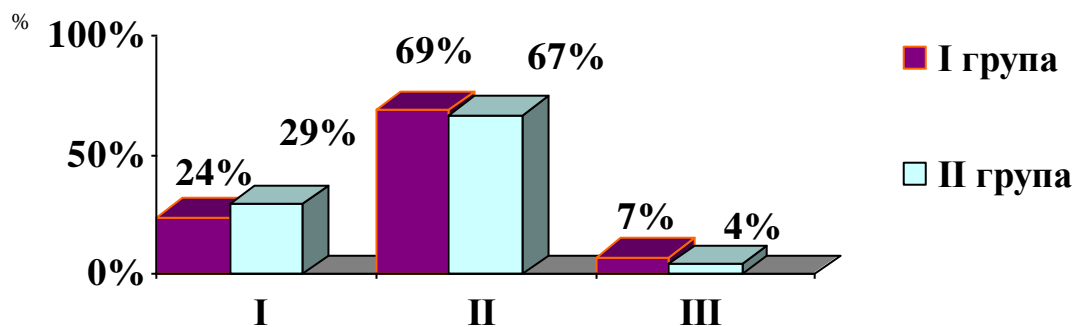


Рис. 2.3 Розподіл пацієнтів у групах залежно від розмірів псевдокіст

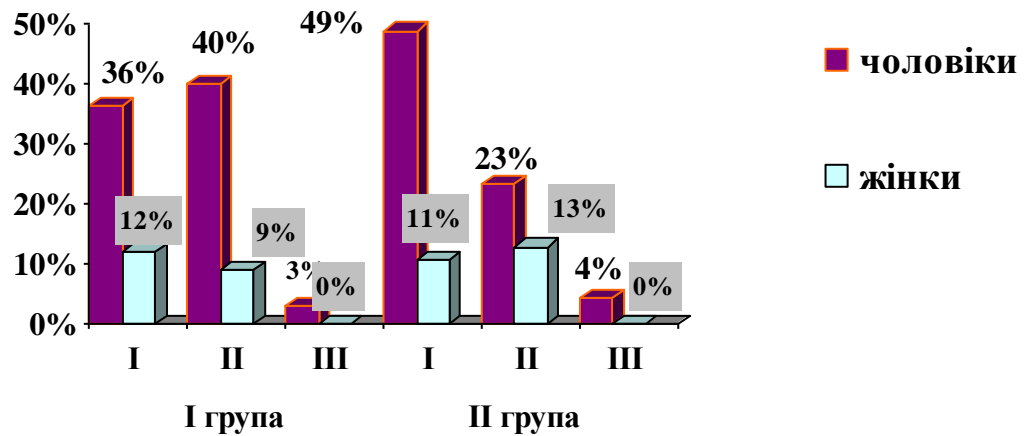
По осі абсцис (діаметр кіст): I – більше 8 см; II – 4,0 – 8,0 см; III – до 4 см. По осі ординат: число відповідних випадків у % по відношенню до загального числа пацієнтів у групі (100%).

Об'єм рідинних утворень варіював від 50 до 500 мл, переважали пацієнти з вмістом кіст до $141,2 \pm 21,3$ мл (69 %). ПКПЗ об'ємом до $81,2 \pm 18,7$ мл діагностовані за допомогою УЗД та СКТ у 26 хворих (25,2 %). В 6 (5,8%) випадках у пацієнтів встановлено наявність кіст об'ємом $450,2 \pm 27,3$ мл. Статистично достовірних міжгрупових відмінностей розмірів ПК та їх об'єму не виявлено, показник Манна – Уїтні (при $U_{\text{кр.}} = 0$, $p \leq 0,05$): при порівнянні діаметру ПК - $U_{\text{емп.}} = 4,5$, $p > 0,05$; об'єму ПК - $U_{\text{емп.}} = 4$, $p > 0,05$.

Зв'язок кістозних утворень із протоковою системою ПЗ встановлено у 59 (57,2 %) від усіх обстежених хворих, з них зв'язок з протоковою системою підтверджено при сформованих ПКПЗ у 33 (32,1%) хворих (67,3% від сформованих ПК), при несформованих ПК – у 26 (25,2 %) осіб (48,1% від несформованих ПК, $p < 0,05$).

За даними анамнезу, серед усіх обстежених достеменно переважали пацієнти з терміном формування ПКПЗ до 6 місяців ($\chi^2=4,56$, $P<0,05$) (рис. 2.4).

Рис. 2.4 Розподіл пацієнтів у групах залежно від терміну формування ПКПЗ



По осі абсцис: I – до 3 місяців; II – від 3 до 6 місяців; III – більше 6 місяців. По осі ординат: число відповідних випадків у % по відношенню до загального числа пацієнтів у групі (100%).

Аналіз гендерних та міжгрупових відмінностей розподілу пацієнтів залежно від терміну формування ПКПЗ достеменної різниці не виявив. Показник Манна – Уїтні ($p \leq 0,05$ при $U_{кр.} = 0$): міжгруповий $U_{емп.} = 4,0$, $p > 0,05$; гендерний $U_{емп.} = 2$, $p > 0,05$

Серед захворювань ПЗ, внаслідок яких утворилися ПКПЗ, переважали ГП - 78 пацієнта (75,7 %), хронічний панкреатит - 22 (21,4 %), травма підшлункової залози - 3 (2,9 %). При цьому етіологічним чинником ГП у 43 (41,7 %) хворих були аліментарні фактори (переважно - зловживання алкоголем), у 11 (10,7 %) – біліарна патологія (рис.2.5).

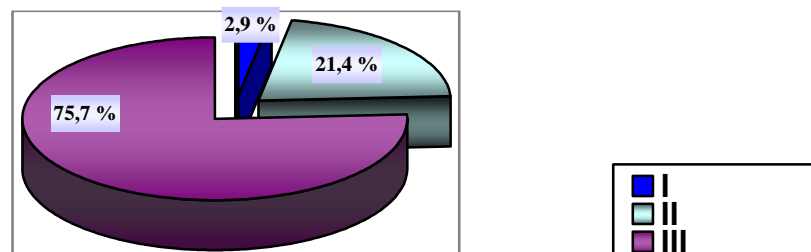


Рис. 2.5 Розподіл пацієнтів у групах залежно від етіології ПКПЗ.

Примітка: I – травма ПЗ; II – хронічний панкреатит; III – гострий панкреатит.

Найбільш частими скаргами у хворих із ПКПЗ були болі в епігастральній області різної інтенсивності (84,3%), диспепсичні розлади (41%), виражена слабкість (37%), підвищення температури тіла до субфебрильних цифр (20%). Також у 7 пацієнтів (6,8 %) відзначалася жовтяничність шкірних покривів, у 15 пацієнтів (14,7 %) - втрата маси тіла до 10 кг за останні півроку, у 23 (22,5%) хворих спостерігалися явища хронічної дуоденальної непрохідності (рис.2.6).

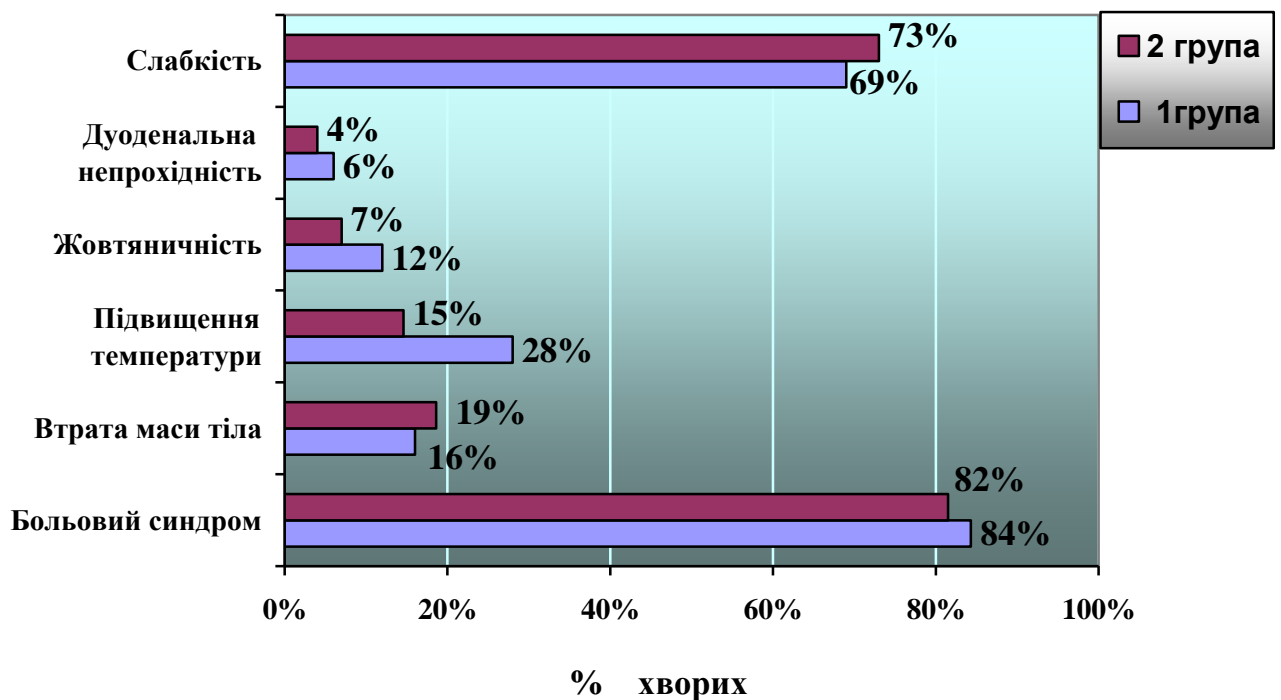


Рис.2.6 Особливості анамнезу у хворих на ПКПЗ

За основними клінічними проявами ПКПЗ розділились на такі форми: 1) панкреатичну – у 53 хворих (51,5%); 2) біліарну – у 17 (16,5%); 3) з симптомами дуоденальної непрохідності – у 11 (10,7%); 4) змішану – у 22 (21,3%).

Статистично достовірно серед обстежених переважали пацієнти з панкреатичною ($\chi^2=51,6$, $p<0,000$) та змішаною ($\chi^2=16,1$, $p<0,001$) формами клінічного перебігу ПКПЗ.

Аналіз гендерних та міжгрупових відмінностей розподілу пацієнтів за основними клінічними формами ПКПЗ достеменною різниці не виявив.

Показник Манна – Уїтні (при $U_{кр.} = 1$, $p \leq 0,05$): міжгруповий $U_{емп.} = 5,5$, $p > 0,05$; гендерний $U_{емп.} = 8$, $p > 0,05$ (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл обстежених хворих за клінічною формою перебігу ПКПЗ

Клінічна форма перебігу ПКПЗ	І група, n= 55		ІІ група n= 48		Всього n= 103	
	чол. n, %	жін. n, %	чол. n, %	жін. n, %	чол. n, %	жін. n, %
Панкреатична	24* 23,3%	3 2,9%	21* 20,3%	5 4,9%	45 44,2%	8 7,8%
Біліарна	7 6,8%	6 5,9%	2 1,9%	3 2,9%	9 8,8%	9 8,8%
Дуоденальна непрохідність	4 3,9%	2 1,9%	3 2,9%	1 1%	7 6,8%	3 2,9%
Змішана	7 6,8%	2 1,9%	10 9,8%	3 2,9%	17 16,7%	5 4%
Разом	42 40,8%	13 12,6%	36 34,9%	12 11,7%	78 75,7%	25 24,3%

Примітка. Достовірність гендерних відмінностей внутрішньогрупова: - * $p < 0,05$

У якості супутньої патології з боку органів черевної порожнини найчастіше виступали хронічний гастродуоденіт 43 (42,1%), захворювання гепатобіліарної системи - 32 (31,3%), хронічний коліт 55 (53,9%).

Слід відзначити, що більше, ніж у половини обстежених хворих кістоутворення відбувалося на тлі ожиріння і цукрового діабету 2 типу. Майже у кожного третього пацієнта мало місце захворювання серцево-судинної системи.

У 73 % ($p < 0,05$) пацієнтів спостерігалось по 2 і більше захворювань.

Аналіз міжгрупових відмінностей розподілу пацієнтів за супутніми

захворюваннями статистично достовірної різниці не виявив. Показник Манна – Уїтні (при $U_{кр.} = 14$, $p \leq 0,05$): міжгруповий $U_{емп.} = 16$, $p > 0,05$) (табл.2.4).

Таблиця № 2.4

Супутні захворювання, які були діагностовані у пацієнтів із ПКПЗ

Супутня патологія	І група, n =55		ІІ група, n=48		Всього	
	n	%	n	%	n	%
ІХС	21	20,3	17	16,5	38	36,8
Гіпертонічна хвороба	14	13,6	10	9,7	24	23,3
Хронічний бронхіт	23	22,3	10	9,7	33	32,0
Хронічний гастродуоденіт	26	25,2	17	16,5	43	41,7
Хронічний коліт	32	31,1	23	22,3	55	53,4
Цукровий діабет	36	34,9	25	24,3	61	59,2
Ожиріння	42	40,8	23	22,3	65	63,1
Варикозне розширення судин нижніх кінцівок	25	24,3	19	18,4	44	42,7
Захворювання гепатобіліарної системи	18	17,5	14	13,6	32	31,1

При оцінці коморбідного фону достовірно частіше спостерігалися пацієнти із індексом коморбідності Чарльсона більше 3 балів ($\chi^2 = 21,1$, $p < 0,05$). Аналіз гендерних та міжгрупових відмінностей розподілу пацієнтів за індексом Чарльсона статистично достовірної різниці не виявив. Показник Манна – Уїтні (при $U_{кр.} = 0$, $p \leq 0,05$): міжгруповий $U_{емп.} = 4$, $p > 0,05$; гендерний $U_{емп.} = 1,5$, $p > 0,05$ (табл.2.5).

Таблиця 2. 5

Розподіл пацієнтів між групами за індексом коморбідності Чарльсона

CCI (бали)	I група n=55				II група n=48				Всього	
	ч		ж		ч		ж			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 - 2	10	18,2	4	7,3	7	14,6	3	6,3	24	23,3%
3 - 4	29*	52,7	8	14,5	25*	52,1	6	12,4	68	66,1%
5 - 6	3	5,45	1	1,8	4	8,3	3	6,3	11	10,6%
Всього	42	76,4	13	23,6	36	75	12	25	103	100%

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність гендерних відмінностей внутрішньогрупова.

З усіх пацієнтів, залучених до дослідження, на догоспітальному етапі ускладнений перебіг ПКПЗ мали 55 (53,4 %) хворих, при цьому у 19, 6% осіб спостерігалось поєднання декількох ускладнень (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Частота та характер доопераційних ускладнень у хворих на ПКПЗ

Ускладнення	I група (n=55)		II група (n=48)	
	Абс.	%	Абс.	%
Кровотеча	5	9,1	1	2,1
Перфорація ПК	2	3,6	0	0
Нагноєння	18*	32,7	23*	47,9
Часткова кишкова непрохідність	2	3,6	1	2,1
Механічна жовтяниця	3	5,5	2	4,2
Панкреатичний асцит	5	9,1	2	4,2
Ексудативний плеврит	2	3,6	1	2,1
Портальна гіпертензія	4	7,3	2	4,2
Всього	41	74,5	32	66,8

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність відмінностей внутрішньогрупова.

Зі всіх ускладнень статистично достовірно переважало нагноєння ($\chi^2 = 8,56$, $p < 0,005$). Достовірних розходжень у кількості ускладнень між групами не встановлено ($p > 0,05$).

При порівнянні тяжкості стану пацієнтів досліджуваних груп за шкалами АРАСНЕ II і SAPS II достовірних відмінностей не виявлено (табл. 2.7) .

Таблиця 2.7

Порівняння обстежених хворих за шкалою АРАСНЕ II і SAPS II

Бали	Шкала APACHE II				Шкала SAPS II			
	I група n=55		II група n=48		I група n=55		II група n=48	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0 - 3	16	29,1	11	22,9	12	21,8	9	18,8
4 - 7	34	61,8	33	68,8	32	58,2	30	62,5
8 - 11	5	9,1	4	8,3	4	7,3	6	12,5
12-15	0	0	0	0	4	7,3	2	4,1
16-19	Не визначають		Не визначають		3	5,4	1	2,1
20-23					0		0	
Середній бал	6,2 ± 1,86		6,4 ± 1,57		7,65 ± 2,79		7,33 ±2,04	
Критерій Ст'юдента	t=0,08, p > 0,05				t=0,09, p > 0,05			

Таким чином, за основними клінічними показниками, включаючи вік, стать, анамнез, об'єктивні дані, характер захворювання і т.п., хворі основної і групи порівняння представляли однорідний матеріал, що свідчило про репрезентативність груп.

2.2 Методи дослідження

Усі хворі обстежені за загальноклінічними показниками (клінічні аналізи крові, сечі, протеїнограма, коагулограма, біохімічні константи крові, концентрація електролітів, електрокардіограма) за уніфікованими методиками. Проводився цитологічний та бактеріологічний аналіз внутрішньокістозної рідини. Бактеріологічне визначення типу збудника здійснювалося за допомогою аналізу його біохімічних властивостей за класифікацією Bergley, визначення чутливості штамів до антибіотиків – за допомогою стандартних паперових дисків [13, 44]. Для цитологічного дослідження препарати фарбувались за методом Романовського у модифікації Поппенгейма. Заключний гістологічний діагноз визначався за допомогою світлооптичної мікроскопії зрізів стінки кісти та тканини ПЗ. Матеріал біопсії фіксували в розчині формаліну, заливали парафін-циклоїдіном, зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозіном з метою верифікації діагнозу по регламентованих методиках.

Діагностика ПКПЗ базувалася на даних променевих методів дослідження. УЗД виконували за допомогою ультразвукової системи «Toshiba Aplio XG» (Японія), КТ – за допомогою томографа «Toshiba Astension» (Японія), рентгенологічні дослідження проводили за допомогою апарата «ТУР-1101» (Німеччина), ендоскопічне дослідження – за допомогою відеоендоскопічної системи «Fujinon» (Японія) серії W та дуоденоскопів “Olympus” (Японія), лапароскопічні дослідження виконувалися за допомогою відеолапароскопічної системи “Karl Storz” (Німеччина). Під час пункції та дронування ПК під контролем УЗД (стілет – катетером за методикою Сельдінгера) з метою виявлення можливого зв'язку з протоковою системою здійснювали фістулографію.

Ступінь зрілості псевдокіст оцінювалася згідно з класифікацією Карагюляна Р.Д. (1978 р.) та УЗД критеріями Тамм Т. І (2004) [43,53, 68, 84].

Усім пацієнтам розраховувався індекс коморбідності Чарльсона згідно Charlson Comorbidity Index Score Calculator (Charlson M.E. et al, 1987; Hall W.H. et al., 2004) [147].

Для оцінки тяжкості вихідного стану пацієнтів порівнюваних груп використовували шкали APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) - шкалу оцінки гострих та хронічних функціональних змін та шкалу SAPS II (New Simplified Acute Physiology Score) – нову спрощену шкалу гострих функціональних змін [12, 13, 152].

При оцінці післяопераційних ускладнень користувалися класифікацією Dindo et al. (2005 р.), згідно із якою виокремили 5 класів післяопераційних ускладнень:

1 клас – ускладнення, які є відхиленнями від ідеального післяопераційного перебігу, незагрозливими для життя та не призводять до збільшення терміну непрацездатності. Такого роду ускладнення вимагають тільки процедур, під час яких пацієнт знаходиться у ліжку, й не продовжують тривалість перебування його у клініці;

2 клас – потенційно небезпечні для життя ускладнення, які не приводять до залишкової непрацездатності і не потребують застосування інвазійних процедур;

3 клас - потенційно небезпечні для життя ускладнення, які не приводять до залишкової непрацездатності, але потребують застосування інвазійних процедур;

4 клас – ускладнення, які призводять до стійкої втрати або зниження працездатності. Зазвичай, такі ускладнення виникають після резекції органа або при розвитку захворювань, що персистують і знижують якість життя;

5 клас – смерть у результаті ускладнення [217].

В основній групі хворих додатково досліджувалися показники кальцієвого та тиреоїдного гомеостазів. Вміст загального кальцію визначався біохімічним методом з використанням біохімічного аналізатора Statfax 1904 Plus. Іонізований кальцій розраховувався за формулою Д.І. Міцури

(1995), показник відносного вмісту іонізованого кальцію (ПВВІК) за формулою: $\text{ПВВІК} = \text{Ca (i)} / \text{Ca}$, де Ca (i) – кальцій іонізований; Ca – загальний кальцій [67]. Вміст ТТГ, T_3 , T_4 КТ і ПТГ в сироватці крові досліджували імуноферментним методом (імуноферментний аналізатор Stat Fax–303+). Для визначення рівня ТТГ, T_3 , T_4 використовувалася тест-система фірми «Діаплюс» («ТТГ, T_3 , T_4 ІФА Діаплюс», м. Москва), рівні КТ і ПТГ визначали з використанням наборів реактивів DSL (США). Концентрацію прокальцитоніну визначали напівкількісним методом за допомогою тестових смужок фірми «BRAMS PCT-Q» (Німеччина) [239].

Для оцінки показників неспецифічної резистентності визначали динаміку змін лейкоцитарного індекса інтоксикації (ЛІІ КК) Кальф-Каліфа та Островського (ЛІО) [41, 91].

Окрім цитологічного та бактеріологічного аналізу внутрішньокістозної рідини, визначалася чутливість до бактеріофагу за методом Суботіна А. В. та інш. (патент RU №2306563, 2006 р.) [82].

Також усім пацієнтам основної групи виконували УЗД ЩЗ для виключення морфологічних змін щитоподібної залози.

Найближчі та віддалені результати оперативного лікування оцінювалися за даними контрольного УЗД дослідження. Результати вважалися задовільними при відсутності або наявності порожнистого утворення в ПЗ не більше за 3 мм.

2.3 Статистичні методи аналізу результатів досліджень

Обробка результатів дослідження здійснювалася методами варіаційної статистики [48], реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS 17.0 for Windows. Для статистичного аналізу даних використовували описову статистику. При порівнянні досліджуваних показників проводилася оцінка характеру їх розподілу на предмет нормальності - критерій Манна-Уїтні. Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою

параметричних методів (t-критерію Стюдента) за нормального розподілу даних ознак. В інших випадках використовували непараметричні методи. Для порівняння розподілу часток двох або більше змінних використовували χ^2 -тест, у випадку малого числа спостережень у будь-якій підгрупі (до 5) - за критерієм Фішера. Взаємозв'язок між окремими параметрами проводився з використанням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена з визначенням його статистичної значимості ($p < 0,05$). Для визначення значення чинників у формуванні псевдокіст використано критерій «Відношення шансів». Для зменшення обсягу інформації про досліджуваний медичний об'єкт, визначення дискримінаційного потенціалу змінних застосовувався багатофакторний дискримінантний аналіз, ROC-аналіз. Для побудови математичної моделі прогнозування ризику післяопераційних ускладнень були застосовані багатофакторний дискримінантний аналіз, бінарна логістична регресія. Вказані вище параметри оцінювались з прийнятим рівнем статистичної значимості не нижче ніж 95% ($p < 0,05$).

Усі засоби вимірів, використані в роботі, пройшли держпівірку у встановленому порядку.

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ УСКЛАДНЕНЬ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ТА ПОБУДОВА ПРОГНОСТИЧНОЇ ЕКСПРЕС-МОДЕЛІ

3.1 Ретроспективний аналіз первинних предикторів ускладнень у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози

Усі хворі I групи були розподілені на дві підгрупи: з ускладненим (I підгрупа – 29 осіб) і неускладненим (II підгрупа – 26 осіб) доопераційним перебігом. При порівнянні між групами встановлено, що середній вік пацієнтів як чоловічої, так і жіночої статі у I підгрупі був достовірно більший, ніж у II підгрупі ($p < 0,05$). Статистично достовірних внутрішньогрупових відмінностей у середньому віці між чоловіками і жінками не встановлено, показник Манна - Уїтні (при $U_{кр.} = 1$, $p \leq 0,05$) складав: для I підгрупи $U_{емп.} = 5,5$, $p > 0,05$; для II підгрупи $U_{емп.} = 4$, $p > 0,05$ (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Вікова характеристика обстежених підгруп хворих

Вік, роки	I підгрупа (n=29)				II підгрупа (n=26)			
	чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Молодий вік (18-29)	0	0	0	0	2	9,1	0	0
Середній вік (30-44)	2	10	2	22,2	16	72,7	2	50
Зрілий вік (45-59)	12	60	5	55,6	4	18,2	2	50
Похилий вік (60-74)	6	30	2	22,2	0	0	0	0
Всього	20	100	9	100	22	100	4	100
($M \pm m$)	48,4 \pm 0,9		49,1 \pm 0,6		45,9 \pm 0,7**		47,5 \pm 0,4**	

Примітка. Достовірність розходжень між підгрупами у середньому віці:

* $p < 0,05$, $t = 2,71$ - для чоловіків; ** $p < 0,05$, $t = 2,21$ - для жінок.

Аналіз характеру та частоти доопераційних ускладнень в залежності від віку пацієнтів виявив, що зі всіх ускладнень найчастіше виникало нагноєння (32,7%, $p < 0,05$), достовірно частіше у пацієнтів зрілого і похилого віку ($\chi^2 = 11,5$, $p < 0,01$). Частота виникнення доопераційних ускладнень достовірно більша в зрілому і похилому віці ($\chi^2 = 40,6$, $p = 0,01$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Характер та частота доопераційних ускладнень у пацієнтів І групи в залежності від віку

Характер ДУ	Вік пацієнтів				Всього n=55	
	Молодий та середній n=24		Зрілий та похилий n=31			
	n	%	n	%	n	%
Кровотеча	0	0	5	9,1	5	9,1
Перфорація	0	0	2	3,6	2	3,6
Нагноєння	2	3,6	16*/#	29,1	18	32,7
Кишк. непрохідність	1	1,8	1	1,8	2	3,6
Механічна жовтяниця	1	1,8	2	3,6	3	5,5
Панкреат.асцит	0	0	5	9,1	5	9,1
Ексудативний плеврит	0	0	2	3,6	2	3,6
Портальна гіпертензія	0	0	4	7,2	4	7,2
Разом ускладнень	4	7,2	37#	67,2	41	74,5

Примітка. Достовірність розходжень за частотою ДУ: * $p < 0,05$ – в групах;
$p < 0,05$ – між групами.

На кожного пацієнта похилого віку приходилося по 2,0 ускладнення. Між кількістю ускладнень та віком виявлено наявність прямої сильної кореляції (r Спірмена = 0,771, $p < 0,05$).

Аналіз частоти ДУ в залежності від статі виявив, що відносний ризик виникнення ДУ у пацієнтів жіночої статі у 1,2 рази більший, ніж у чоловічої (RD = 1,2 при 95% CI 0,4 -1,0) (рис.3.1).

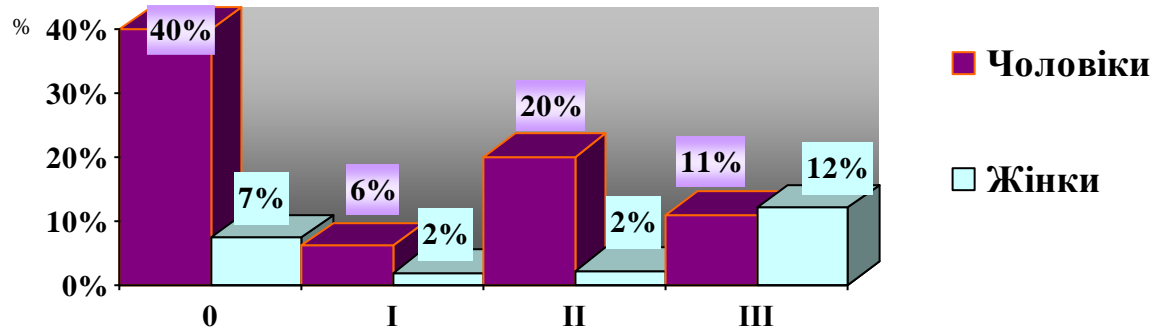


Рис. 3.1. Частота ДУ у пацієнтів I групи в залежності від статі

Примітка. По осі абсцис: 0 – немає ДУ; I – 1 ДУ; II – 2 ДУ; III – більше 2 ДУ. По осі ординат: число відповідних випадків у % відношенні до загального числа пацієнтів у групі (100%)

Виходячи з міркування, що ступінь зрілості кісти виступає як важливий предиктор доопераційних ускладнень, проведено дослідження кореляції між цими показниками (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Частота доопераційних ускладнень в залежності від ступеня зрілості ПК

Наявність доопераційних ускладнень	Ступінь зрілості ПК						Всього	
	I СЗПК		II СЗПК		III СЗПК			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дооперайні ускладнення є (I підгрупа)	19*/•	34,5	10	18,2	0	0	29	52,7
Дооперайних ускладнень немає (II підгрупа)	7	12,7	17 **/•	30,9	2	3,6	26	47,3
Всього	26	47,3	27	49,1	2	3,6	55	100,0

Примітка. Достовірність розходжень: * $p < 0,05$ – між пацієнтами I підгрупи; ** $p < 0,05$ – між пацієнтами II підгрупи; • $p < 0,05$ – між підгрупами

Серед пацієнтів із наявністю незрілих псевдокіст (I ступеня зрілості) частота виявлення ДУ була статистично достовірно більшою ($\chi^2=8,19$, $p<0,01$), ніж серед пацієнтів із зрілими ПК (II та III ступеня зрілості разом). Особи без ДУ достовірно ($\chi^2=6,94$, $p = 0,01$) переважали серед пацієнтів із II ступенем зрілості ПК. Відсутність ДУ спостерігалась у всіх пацієнтів із III ступенем зрілості. Між ступенем зрілості та частотою ДУ встановлено статистично значущу зворотну кореляцію (r Спірмена = - 0,500, $p < 0,05$), що можна трактувати як зростання частоти ускладнень зі зменшенням СЗПК.

Розподіл пацієнтів I групи за індексом коморбідності Чарльсона (CCI) відбувся таким чином: найбільша кількість пацієнтів мали CCI 3-4 бали (67,3 %, $p < 0,05$), при цьому в I підгрупі таких пацієнтів було в 1,3 рази більше. Особи із CCI 5-6 балів були тільки в I підгрупі ($p<0,05$). Натомість, пацієнтів з CCI 1-2 бали в I підгрупі було 2,5 рази менше, ніж в II підгрупі ($p<0,05$) (рис. 3.2).

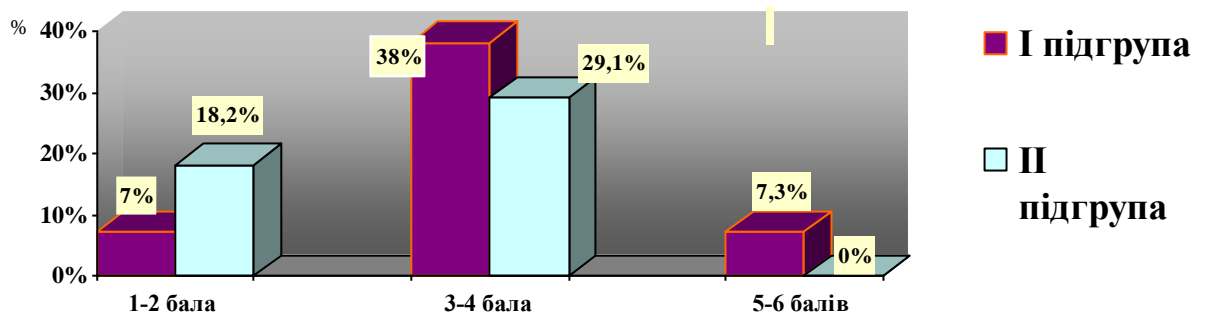


Рис. 3.2 Розподіл пацієнтів I групи за індексом Чарльсона

Встановлено, що у пацієнтів із CCI більше 3 балів достовірно частіше виявлялося по 2 і більше ДУ ($\chi^2=5,22$, $p<0,05$), при цьому у всіх пацієнтів із $CCI \geq 5$ балів виявлялося більше 2 ДУ. Між індексом коморбідності CCI та кількістю ДУ встановлена пряма сильна кореляція (r Спірмена 0,875, $p < 0,05$) (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Кількість доопераційних ускладнень у пацієнтів І групи в залежності від індекса коморбідності

CCI (бали)	Кількість доопераційних ускладнень						Всього	
	1		2		>2			
	n	%	n	%	n	%	n	%
1-2	3	10,4	1	3,4	0	0	4	13,8
3-4	1	3,4	11	37,9	9	31,0	21*	72,4
≥5	0	0	0	0	4	13,8	4	13,8
Всього	4	13,8	12	41,4	13	44,8	29	100

Примітка. * $p < 0,05$ - достовірність розходжень між пацієнтами за кількістю доопераційних ускладнень

Таким чином, частота виникнення ДУ, у порівнянні з іншими віковими групами, достовірно більша в зрілому і похилому віці ($\chi^2 = 40,6$, $p = 0,01$).

Найбільш частим ДУ є нагноєння (32,7%, $p < 0,05$). Гнійні ускладнення достовірно частіше обтяжують доопераційний перебіг у пацієнтів зрілого і похилого віку ($\chi^2 = 11,5$, $p < 0,01$). Між кількістю ускладнень та віком виявлено пряму сильну кореляцію (r Спірмена = 0,771, $p < 0,05$).

Відносний ризик виникнення ДУ у пацієнтів жіночої статі у 1,2 рази більший, ніж у чоловічої (при 95% CI 0,4-1,2 RD = 1,2).

Псевдокісти можуть ускладнюватися на різних етапах свого формування. Серед пацієнтів із наявністю незрілих ПК частота виявлення ДУ була статистично достовірно більшою ($\chi^2=8,19$, $p<0,005$). Серед пацієнтів із II СЗПК достовірно більшою була кількість осіб без ДУ ($\chi^2=6,94$, $p = 0,01$). Відсутність ДУ також спостерігалась у всіх пацієнтів із III СЗПК.

Між СЗПК та частотою ДУ встановлено зворотню кореляцію середньої сили (r Спірмена = - 0,500, $p < 0,05$), що можна трактувати як зростання частоти ускладнень зі зменшенням СЗПК.

Аналіз зв'язаності кількості ДУ та індекса коморбідності Чарльсона виявив, що у пацієнтів із $CCI \geq 3$ балів достовірно частіше виявлялося ≥ 2 ДУ ($\chi^2=5,22$, $p<0,05$), при цьому у всіх пацієнтів із $CCI \geq 5$ балів виявлялося > 2 ДУ. Між індексом коморбідності CCI і кількістю ДУ встановлена пряма сильна кореляція (r Спірмена $0,875$, $p < 0,05$).

Отже, статистично значущими предикторами ризику виникнення доопераційних ускладнень у нашому дослідженні виступили похилий вік, жіноча стать, незрілість стінки ПКПЗ та високий індекс коморбідності.

3.2 Ретроспективний аналіз предикторів ускладненого перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози

Проведено ретроспективний порівняльний аналіз частоти та характеру ПУ у пацієнтів I та II підгруп.

Із метою виявлення предикторів ускладненого перебігу післяопераційного періоду порівнювалися наступні ознаки: вік, стать, морфологічні особливості ПКПЗ (ступінь зрілості, розмір, локалізація), наявність ДУ, характер оперативного втручання (планове або екстрене), метод оперативного втручання (мініінвазивне або лапаротомне). Також усім хворим розраховувався індекс коморбідності CCI та проводилася оцінка тяжкості ПУ.

ПУ різного ступеня тяжкості мали місце у 41 (74,5%) пацієнтів. Найбільшу кількість складали пацієнти з ПУ II ступеня тяжкості - 19 (34,5%), серед яких достовірно переважали хворі I підгрупи ($p < 0,05$). ПУ III ступеня тяжкості також вдвічі частіше виникали у пацієнтів I підгрупи. Ні в одній з підгруп не зафіксовано ПУ IV – V ступеня тяжкості. Пацієнтів із відсутністю ПУ достовірно більше було в II підгрупі ($p < 0,05$). Аналіз відношення шансів виявив, що шанс виникнення ПУ у пацієнтів з ДУ достовірно більший ($OR= 3,9$ при 95% CI 1,0 - 14,6) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Розподіл пацієнтів І групи за тяжкістю післяопераційних ускладнень
(за Dindo et al.)**

Підгрупа порівняння	Післяопераційні ускладнення								Разом	
	0		I		II		III			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I підгрупа	4	28,6	7	43,8	14*	73,4	4	66,7	29	52,7
II підгрупа	10*/**	71,4	9	56,2	5	26,6	2	33,3	26	47,3
Всього	14	100	16	100	19**	100	6	100	55	100

Примітка. Достовірність розходжень за частотою ПУ: * $p \leq 0,05$ – в підгрупах; ** $p < 0,05$ – між підгрупами.

Аналіз гендерних даних показав, що серед усіх пацієнтів І групи з відсутністю ПУ достовірно переважали особи чоловічої статі (85,7%, $t=4,30$, $p < 0,05$), причому у II підгрупі таких хворих було більше, ніж в I підгрупі ($t=2,45$, $p < 0,05$). В I підгрупі у чоловіків частіше, ніж у жінок, виникали ПУ II ступеня тяжкості ($\chi^2=8,64$, $p=0,034$), в II підгрупі – I ступеня тяжкості ($\chi^2=8,58$, $p=0,014$). Серед пацієнтів з ПУ III ступеня тяжкості були переважно жінки (83,3%, $t=2,83$, $p < 0,05$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Ступінь ускладнень (Dindo et al)	тяжкості	І підгрупа (n=29)				ІІ група (n=26)				Разом	
		чоловіки		жінки		чоловіки		жінки			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0		3	5,5	1	1,8	9**	16,4	1	1,8	14	25,5
I		3	5,5	4	7,3	9*	16,4	0	0	16	29,1
II		13*/**	23,6	1	1,8	4	7,2	1	1,8	19	34,5
III		1	1,8	3	5,5	0	0	2	3,6	6	10,9
Усього		20	36,4	9	16,4	22	40	4	7,2	55	100

Примітка. Достовірність гендерних розходжень за частотою ПУ: * $p \leq 0,05$ – в підгрупах; ** $p < 0,05$ – між підгрупами.

Шанс виникнення ПУ у жінок в 2,4 разів більший, ніж у чоловіків (OR = 2,2 при 95% CI 0,4 - 11,3)

Порівняльний аналіз розподілу за частотою ПУ в залежності від віку виявив, що майже серед усіх пацієнтів з відсутністю ПУ достовірно переважали особи молодого та середнього віку - 13 (92,8%, $t=23,8$, $p<0,05$) (табл.3.7).

Таблиця 3.7

**Розподіл пацієнтів у залежності від віку та тяжкості ПУ у підгрупах
(за Dindo et al.)**

Вік пацієнтів	Ступінь післяопераційних ускладнень								Разом	
	0		I		II		III			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	I підгрупа									
Молодий	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Середній	3	10,3	1#	3,4	0	0	0	0	4	13,8
Зрілий	1*	3,4	6	20,7	9	31	1*	3,4	17	58,6
Похилий	0	0	0	0	5	17,2	3	10,3	8	27,5
Всього	4*	13,8	7	24,1	14	48,3	4*	13,8	29	100
	II підгрупа									
Молодий	2	7,7	0	0	0	0	0	0	2	7,7
Середній	8	30,8	9*/#	34,6	1	3,8	0	0	18	69,2
Зрілий	0	0	0	0	4	15,4	2	7,7	6	23,1
Похилий	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Всього	10	38,5	9	34,6	5	19,2	2	7,7	26	100

Примітка: * $p \geq 0,05$ – достовірність розходжень у частоті ПУ в підгрупах;
$p > 0,05$ – достовірність розходжень у частоті ПУ між підгрупами

В I підгрупі найбільшу кількість складали пацієнти з ускладненнями II та III ступеня тяжкості (18%, $t=3,39$, $p < 0,05$). В II підгрупі найбільш частими ПУ стали ускладнення I ступеня тяжкості, які достовірно переважали у хворих середнього віку (34,6%, $t = 3,3$, $p < 0,05$). Ускладнень III ступеня тяжкості у

пацієнтів II підгрупи було в 1,8 разів менше, ніж у пацієнтів I підгрупи. Виявлено пряму кореляцію між віком та наявністю ПУ (r Спірмена 0,774, $p=0,05$). Шанс виникнення ПУ у пацієнтів після 45 років (в зрілому та похилому віці) більший в 3,5 рази, ніж у молодому та середньому (до 45 років): OR = 13,1 при 95% CI 3,5-17,6. У пацієнтів I групи достовірно частіше ПК локалізувалися в тілі ПЗ (47,3%, $t=3,64$, $p<0,05$) і хвості (36,4%, $t=2,44$, $p<0,05$) у порівнянні з локалізацією у голівці і голівці-хвості разом. Статистично значущих відмінностей між підгрупами за локалізацією ПКПЗ не відзначено, показник Манна – Уїтні (при $U_{кр.} = 1$, $p \leq 0,05$) $U_{емп.} = 7,0$, $p > 0,05$).

ПУ I ступеня тяжкості найчастіше спостерігалися у пацієнтів із локалізацією ПК у тілі ПЗ ($\chi^2 = 4,11$, $p < 0,05$), ускладнення II ступеня – із локалізацією ПК у хвості ПЗ ($\chi^2 = 5,15$, $p < 0,05$). Між локалізацією ПК та частотою виникнення ПУ кореляції не виявлено (r Спірмена = 0,627, $p=0,158$) (табл.3.8).

Таблиця 3.8

Розподіл пацієнтів I групи за частотою локалізації ПКПЗ та ступенем тяжкості ПУ (за Dindo et al.)

Локалізація псевдокіст	Післяопераційні ускладнення								Разом	
	0		I		II		III			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Голівка	4	7,3	2	3,6	0	0	0	0	6	10,9
Тіло	8	14,5	10*	18,2	4	7,3	4	7,3	26	47,3
Хвіст	2	3,6	4	7,3	13*/#	23,6	1	1,8	20	36,4
Голівка – хвіст	0	0	0	0	2	3,6	1	1,8	3	5,5
Всього	14	25,5	16	29,1	19	34,5	6	10,9	55	100

Примітка. Достовірність відмінностей за ступенем тяжкості ПУ: * $p < 0,05$ - у підгрупах; # $p < 0,05$ – між підгрупами.

Аналіз розподілу пацієнтів за діаметром ПКПЗ показав, що в обох групах порівняння найбільша кількість пацієнтів мала ПКПЗ середнього діаметру ($\chi^2=7,36$, $p=0,025$) Великі ПКПЗ були виявлені тільки у пацієнтів I підгрупи.

Малі за діаметром ПКПЗ у пацієнтів II підгрупи виявлялися вдвічі частіше, ніж у пацієнтів I підгрупи (рис.3.3).

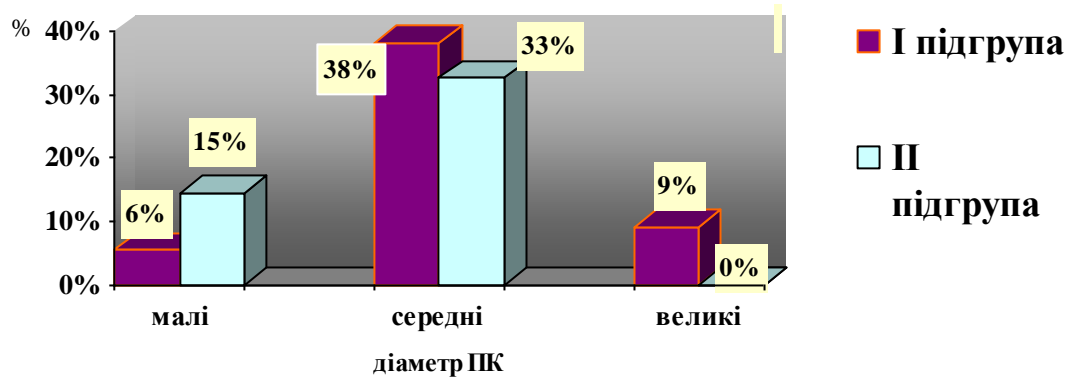


Рис. 3.3 Розподіл пацієнтів у групах залежно від розмірів псевдокіст.

Оскільки кореляція між об'ємом кісти та її розмірами є очевидною, було досліджено тяжкість та частоту ПУ у залежності від цих показників (табл.3.9).

Таблиця 3.9

Частота виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів I групи в залежності від діаметру та об'єму ПКПЗ

Об'єм вмісту ПКПЗ	Діаметр ПКПЗ		Ступінь післяопераційних ускладнень (за Dindo et al.)				Всього
			0	I ступеня	II ступеня	III ступеня	
≤ 50 мл	Малі	n	9*	1	1	0	11
		%	16,4	1,8	1,8	0	20
≥ 50 мл, ≤200 мл	Середні	n	5	15	16	3	39
		%	9,1	27,3*	29,1*	5,4	70,9
≥200 мл	Великі	n	0	0	2	3	5
		%	0	0	3,6	5,4	9,1
Разом		n	14	16	19	6	55
		%	25,5%	29,1%	34,5%	10,9 %	100

Примітка. Достовірність розходжень за частотою ПУ у пацієнтів: * $p \geq 0,05$

– з різними розмірами ПК; # $p \geq 0,05$ – з однаковими розмірами ПК.

Найбільша кількість ПУ I (27,3%) та II ступеня (29,1%) спостерігалася у пацієнтів із середнім діаметром ПКПЗ вмістом до 187 ± 8 мл. Якщо діаметр ПК перевищував 10 см та її вміст був більше за 200 мл, у пацієнтів найчастіше виникали ПУ II (3,6%) та III (5,4%) ступенів тяжкості. Шанс виникнення ПУ у пацієнтів із великими ПК в 1,3 рази вищий, ніж у пацієнтів із малими і середніми ПКПЗ (OR = 1,3 при 95% CI 0,2 - 9,0).

Наявність зв'язку з протоковою системою ПЗ встановлено у 12 (46,2%) пацієнтів із незрілими ПК, із них у 9 (75%) пацієнтів виникли ПУ, і у 22 (75,8%) хворих із зрілими ПК, із них у 10 (45,5%) пацієнтів виникли ПУ. Вірогідність ПУ у пацієнтів із наявністю зв'язку з протоковою системою ПЗ і незрілими ПК достовірно більша, ніж у хворих із зрілими ПК (OR = 2,5 при 95% CI 0,8 - 7,8).

Серед пацієнтів, які мали 1-2 бали CCI, достовірно більше було осіб із відсутністю ПУ у порівнянні з пацієнтами, у яких CCI перевищувало 2 бали CCI ($\chi^2=5,23$, $p=0,03$), при цьому усі пацієнти (100%) з CCI більше 5 балів мали ПУ. Шанс виникнення ПУ у пацієнтів із індексом CCI ≥ 3 бали був достовірно більший, ніж у хворих із CCI ≤ 3 балів (OR = 2,5 при 95% CI 0,7 – 8,9) (рис.3.4).

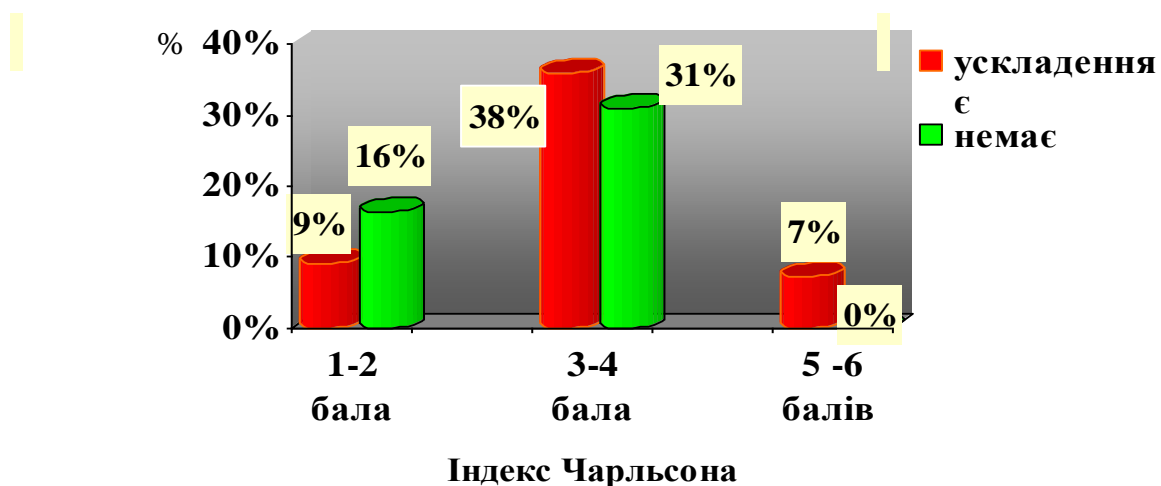


Рис. 3.4 Розподіл пацієнтів I групи за наявністю післяопераційних ускладнень у залежності від індекса CCI

Аналіз зв'язаності СЗПК та наявності ПУ показав, що у пацієнтів із I СЗПК достовірно більше ПУ у порівнянні з пацієнтами з II та III СЗПК ($\chi^2=20,1$, $p=0,000$). Шанс виникнення ПУ у пацієнтів з I СЗПК достовірно більший у порівнянні з пацієнтами з II-III СЗПК (OR= 17,2 при 95% CI 4,4 -13,5) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Наявність ПУ у пацієнтів I групи в залежності від ступеня зрілості ПК

Ступінь зрілості ПКПЗ	Післяопераційні ускладнення є		Післяопераційних ускладнень немає		Всього	
	n	%	n	%	n	%
I	22	40,0*	4	7,3	26	47,3
II	7	12,7%	20	36,4*	27	49,1
III	0	0	2	3,6*	2	3,6
Всього	29	52,7	26	47,3	55	100

Примітка: достовірність розходжень частоти ПУ у пацієнтів: * $p < 0,05$ – з однаковим СЗПК; # $p < 0,05$ – з різним СЗПК.

Усі пацієнти I групи зазнали різноманітних оперативних втручань.

Мінінвазивні способи оперативного втручання у пацієнтів I групи застосовувалися в 1,3 рази частіше, ніж лапаротомні.

При порівнянні між підгрупами виявлена статистично достовірна різниця у способах оперативного втручання: у пацієнтів I підгрупи частіше застосовувалися лапаротомні методи ($p<0,05$), натомість у пацієнтів II підгрупи – мініінвазивні методи ($p<0,05$) (табл. 3.11).

Методи хірургічного лікування хворих І групи

Метод лікування ПКПЗ	I підгрупа N=29		II підгрупа N=26		Оцінка відмінностей $\varphi^*0,05=1,64$ $\chi^2_{v1}(0,05)=$ 3.841
	n	%	n	%	
Резекційні способи (n=4)	3	10,3	1	3,8	$\chi^2_{\text{Йетса}} = 0,165$ $p > 0,05$
Панкреатодуоденальна резекція	1	3,4	0	0	$\chi^2_{v1} = 0,913$ $p > 0,05$
Дистальна резекція ПЗ + спленектомія	2	6,9	0	0	$\chi^2_{v1} = 1,861$ $p > 0,05$
Дистальна резекція ПЗ	0	0	1	3,8	$\chi^2_{v1} = 1,136$ $p > 0,05$
Лапаротомні способи (n=22)	17	57,8	5	19,2	$\chi^2_{v1} = 8,295$ $p < 0,01$
Зовнішнє дронування (відкритим методом)	7	24,2	0	0	$\chi^2_{\text{Йетса}} = 5,182$ $p < 0,05$
Зовнішнє дронування (оментобурсостомія)	8	27,2	0	0	$\chi^2_{\text{Йетса}} = 6,321$ $p < 0,05$
Внутрішнє дронування (цистогастростомія)	1	3,4	2	7,7	$\chi^2_{\text{Йетса}} = 0,009$ $p > 0,05$
Внутрішнє дронування (цистоєюностомія)	1	3,4	3	11,5	$\chi^2_{\text{Йетса}} = 0,401$ $p > 0,05$
Мініінвазивні способи (n=29)	9	31,0	20	76,9	$\varphi^* \text{емп.} = 3,368$ $p < 0,01$
Пункційно-аспіраційний метод під контролем УСГ	7	24,1	6	23,0	$\varphi^* \text{емп.} = 0,085$ $p > 0,05$
Пункційно-аспіраційний метод під контролем УСГ + склеротерапія	0	0	4	15,5	$\chi^2 = 4,811$ $p < 0,05$
Пункційно - дронуєч. спосіб під контролем УСГ	2	6,9	7	26,9	$\chi^2 = 4,017$ $p < 0,05$
Лапароскопічне дронування	0	0	1	3,8	$\chi^2_{\text{Йетса}} = 0,003$ $p > 0,05$
Ендоскопічне внутрішнє дронування	0	0	2	7,7	$\chi^2_{\text{Йетса}} = 0,640$ $p > 0,05$

Аналіз результатів хірургічного лікування показав, що у пацієнтів, які зазнали мініінвазивних способів втручання, ПУ або були зовсім відсутні, або переважали ПУ I ступеня. У пацієнтів, які піддалися лапаротомному способу втручання, переважали ПУ II або III ступенів. При цьому, незважаючи на спосіб оперативного втручання (мініінвазивне або лапаротомне), в II підгрупі пацієнти з відсутністю ускладнень склали статистично достовірну різницю у порівнянні з I підгрупою ($\chi^2 = 3,54$, $p < 0,05$) (рис. 3.5).

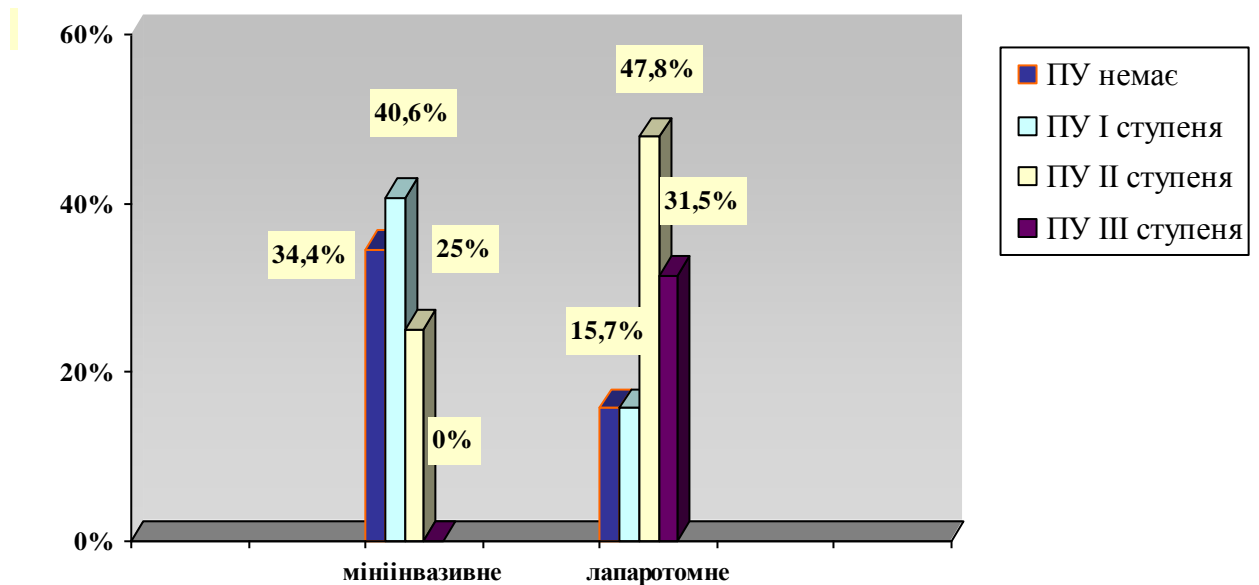


Рис. 3.5 Частота виникнення ПУ в залежності від способу оперативного втручання

Шанс виникнення ПУ у пацієнтів, які зазнали лапаротомних втручань, в 4,7 разів більший, ніж у пацієнтів після мініінвазивних втручань ($OR = 4,7$ при 95% CI 1,4 - 15,2), а відносний ризик - в 1,3 рази ($RR = 1,3 \pm 0,08$ при 95% CI 1,09 - 1,5).

Якщо прослідити взаємозв'язок частоти виникнення ПУ з екстреним або плановим характером оперативного втручання, то шанс виникнення ускладнень при екстреному втручанні більший, ніж при плановому втручанні, в 7,1 рази ($OR = 7,1$ при 95% CI 1,1 - 13,4) (рис. 3.6).

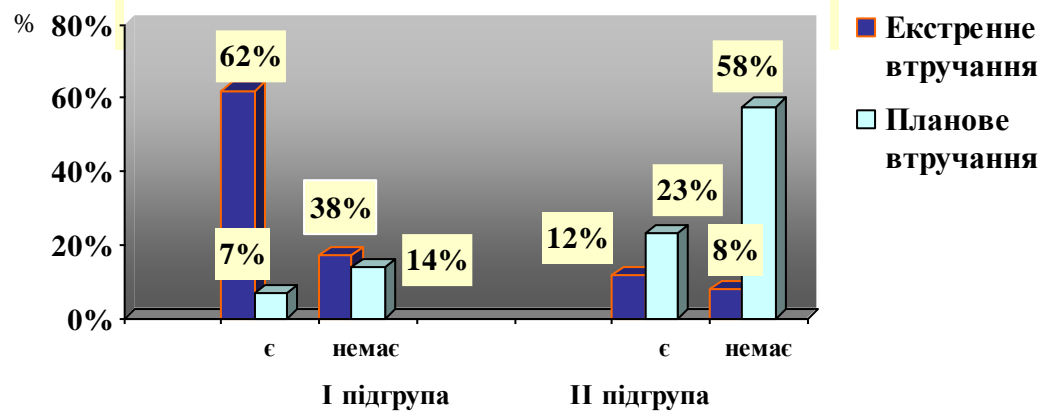


Рис. 3.6 Частота виникнення ПУ в залежності від екстренності оперативного втручання.

Таким чином, проведений аналіз показав, що статистично значущими предикторами ризику виникнення ПУ стали наступні фактори (табл.3.12):

Таблиця 3.12

Значення відношення шансів (OR) предикторів ризику ПУ у балах

Чинник	Значення чинника	Вага чинника (OR , бали)
Стать	чоловіча	0
	жіноча	2
Вікова група	<45	0
	≥45	13
Доопераційні ускладнення	немає	0
	наявні	3
Об'єм ПКПЗ	малі та середні об'ємом до 200 мл	0
	великі об'ємом більше 200 мл	1
Індекс Чарльсона (CCI)	<3	0
	≥3	2
Ступінь УЗД зрілості ПКПЗ	I	17
	II - III	0
Зв'язок із протоками ПЗ	немає	0
	наявний	2
Метод лікування	мініінвазивний	0
	лапаротомний	4
Характер операції	планова	0
	екстрена	7

3.3 Побудова прогностичної експрес-моделі

Визначення незалежних предикторів ПУ дозволило застосувати прикладний аспект математичного моделювання (метод логістичної регресії).

Для визначення вірогідності виникнення ПУ у хворого у першу добу госпіталізації на підґрунті первинних рутинних даних, без проведення низки додаткових лабораторних досліджень, вивчили залежність дихотомічної змінної (наявність/відсутність ПУ) від незалежних змінних, у якості яких розглядалися виокремлені чинники.

Рівняння регресії дозволяє прогнозувати ПУ за допомогою стратифікаційного індексу післяопераційних ускладнень (СПУ) та виглядає таким чином:

$$\text{СПУ} = 0,31 \cdot \text{ХО} + 0,34 \cdot \text{МЛ} + 0,91 \cdot \text{С} + 2,29 \cdot \text{В} + 1,01 \cdot \text{ДУ} + 0,13 \cdot \text{ОПК} + 1,44 \cdot \text{ССІ} + 2,44 \cdot \text{СЗПК} + 5,1 \cdot \text{ЗПК} - 3,95,$$

де ХО – характер оперативного втручання (0- екстрене, 1 – планове); МЛ – метод лікування (0 –лапароскопія, 1 – лапаротомія); С – стать (0- чоловіча, 1- жіноча); В –вік (0 - < 45 років, 1 - >45 років); ДУ – доопераційні ускладнення (0- немає, 1-є); ОПК – об'єм ПК (0- < 200 мл, 1 - >200 мл); ССІ – індекс Чарльсона (0- <3 балів, 1 - >3 балів); СЗПК- ступінь зрілості ПК (0- зріла, 1 - незріла); ЗПК - зв'язок ПК з протоками (0- немає, 1-є). Інтерпретація: СПУ приймає значення у діапазоні [0; 1], де 0 - немає ризику ускладнень, 1 - є ризик ускладнень.

Була проведена оцінка чутливості та специфічності прогностичної моделі за допомогою робочої характеристичної кривої. Отримані наступні характеристики кривої: площа під кривою (AUROC) 0,762, $p=0,001$, чутливість 92,7%, специфічність 69,6 %. Такі характеристики кривої вказують на хороший рівень СПУ, який дозволяє проводити стратифікацію пацієнтів за ступенем ризику післяопераційних ускладнень у першу добу перебування у стаціонарі за даними рутинних методів дослідження. (рис. 3.7).

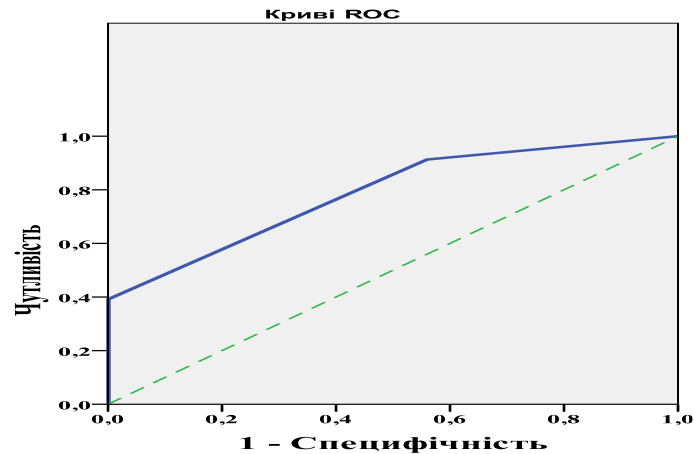


Рис. 3.7 Робоча характеристична крива для СПУ

Приведені до цілих значень показники відношення шансів (OR) для чинників, виведених у таблиці 3.11, стали основою для створення експрес-моделі розрахунку стратифікаційного індексу післяопераційних ускладнень (СПУ), вираженого в балах, за формулою:

$$\text{СПУ} = \text{ХО} + \text{МЛ} + \text{С} + \text{В} + \text{ДУ} + \text{ОПК} + \text{CCI} + \text{СЗПК} + \text{ЗПК},$$

де «вага» кожного фактору при його наявності складає приведенне до цілого значення відношення шансів (OR), при відсутності прояву фактору його показник дорівнює 0. При цьому: ХО – характер оперативного втручання; МЛ – метод лікування. С – стать; В – вік; ДУ – доопераційні ускладнення; ОПК – об’єм ПК; CCI – індекс Чарльсона; СЗПК- ступінь зрілості ПК; ЗПК – зв'язок ПК з протоками.

Для інтерпретації проведено ретроспективний аналіз частоти ускладнень у пацієнтів І групи за допомогою розробленої моделі. Інтерпретація результатів: при значеннях СПУ до 5 балів ризика післяопераційних ускладнень немає, більше 5 балів – ризик є. Також це дозволило запропонувати шкалу оцінки ризику ПУ при різних показниках суми балів. Ризик ПУ при сумі балів СПУ: низький - від ≥ 5 до ≤ 10 балів, середній - від ≥ 10 до ≤ 20 балів, високий - від ≥ 20 балів (рис. 3.8).

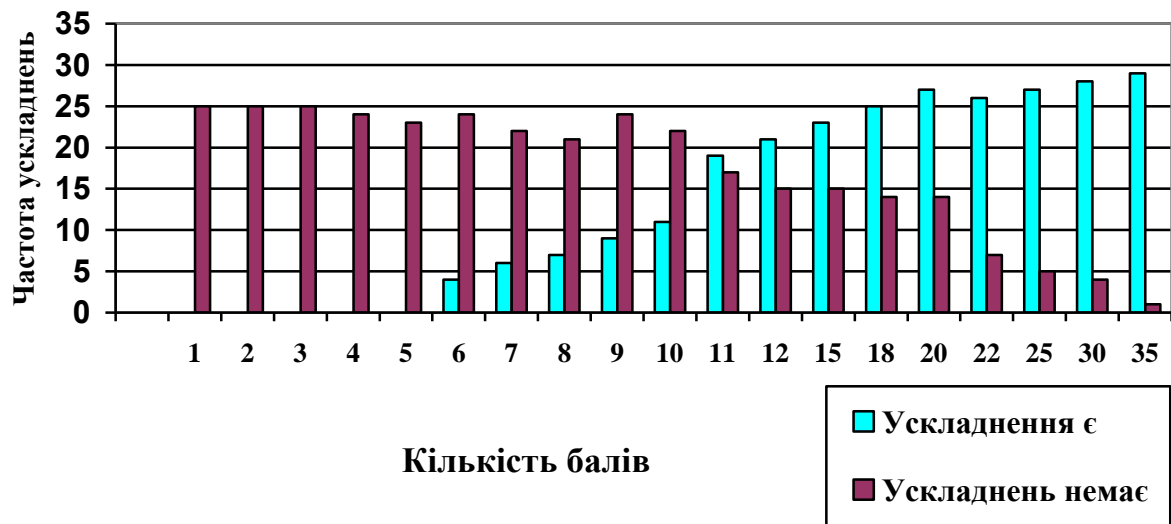


Рис. 3.8 Частота виникнення післяопераційних ускладнень у залежності від суми балів СІПУ

Цей метод досить простий, його загальна точність класифікації склала 74,6% (специфічність - 60,0% і чутливість - 80,6%). При порівнянні з математичною моделлю експрес- модель розрахунку індексу ризику ПУ в балах є більш простою при використанні у практичній діяльності, хоч і поступається математичній моделі специфічністю і чутливістю ($p > 0,05$).

За допомогою експрес – моделі, яка ґрунтується на підрахунку балів, можна на доопераційному етапі не тільки прогнозувати ризик ПУ, але і проводити стратифікацію пацієнтів за ступенем ризику ускладнень (рис.3.9)

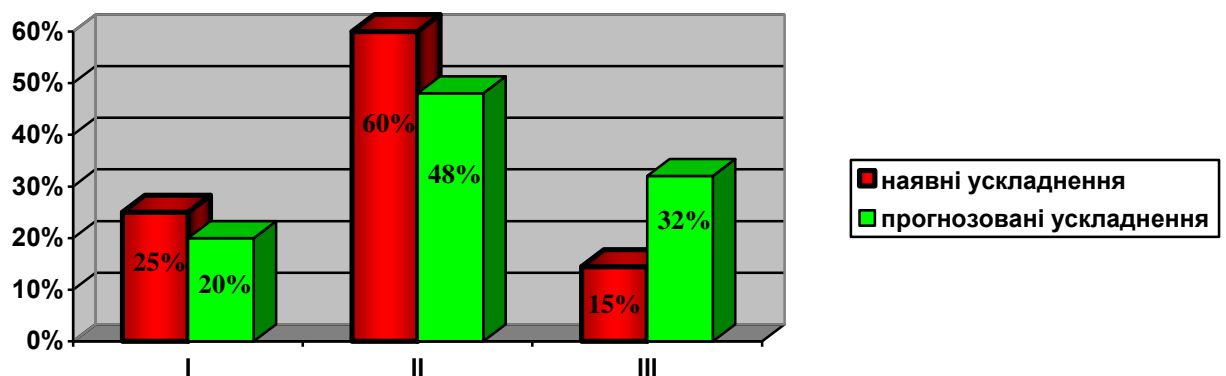


Рис. 3.9 Розподіл пацієнтів I групи згідно із значеннями СІПУ

Примітка. По осі абсцис: I – низький ризик; II – середній, III – високий

. Таким чином, статистично значущими предикторами ризику виникнення ПУ ($p < 0,05$) стали наступні фактори: вік пацієнта більше 45 років, індекс

коморбідності Чарльсона ≥ 3 , наявність доопераційних ускладнень, об'єм ПКПЗ більше 200 мл, незріла стінка ПКПЗ, наявність зв'язку ПК з протоковою системою, жіноча стать, екстрений характер оперативного втручання, лапаротомний метод оперативного втручання.

На підставі аналізу виокремлених чинників було розроблено 2 моделі для експрес - прогнозування ризику ПУ у першу добу госпіталізації на підґрунті первинних рутинних даних без проведення низки додаткових досліджень.

Модель, яка побудована із застосуванням методів логістичної регресії, є більш стійкою і специфічною (AUROC= 0,762, $p=0,001$, чутливість 92,7%, специфічність 69,6 %) та дозволяє передбачити ускладнення за допомогою індекса післяопераційних ускладнень (IPU). Аналогом цієї моделі явилася модель, яка ґрунтується на підрахунку балів OR, приведених до цілого значення за допомогою попереднього аналізу ретроспективного масиву даних. Обидві моделі мають достатню загальну точність ($p>0,05$), але модель, яка ґрунтується на підрахунку «балів», є більш простою у застосуванні, хоч і поступається математичній моделі чутливістю і специфічністю ($p>0,05$).

При цьому порівняльний аналіз частоти виникнення ПУ при різній сумі балів, проведений на ретроспективному масиві пацієнтів, дав змогу створити шкалу для визначення стратифікаційного ризику післяопераційних ускладнень (СПУ). Використання цієї шкали дає можливість не тільки прогнозувати ризик післяопераційних ускладнень, але і проводити стратифікацію пацієнтів за ступенем ризику ускладнень на доопераційному етапі.

РОЗДІЛ 4

ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ТА ПОБУДОВА ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

4.1 Визначення предикторів післяопераційних ускладнень в залежності від стратифікаційного ризику

Наступним етапом дослідницької роботи було визначення предикторів ризику ПУ у пацієнтів з ПКПЗ у проспективному дослідженні для уточнення прогностичної моделі ризику ПУ.

Використовуючи наведену у главі № 3 експрес-модель підрахунку стратифікаційного індексу, пацієнтів основної групи розділили на 3 підгрупи: з низьким (до 10 балів), середнім (до 20 балів) та високим (більше 20 балів) СІПУ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл пацієнтів II групи за категоріями СІПУ та статтю

Стать	Стратифікаційний ризик						Всього n=48	
	Низький n=13		Середній n=26		Високий n=9			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Чоловіки	10**	20,8	23**	47,9	3	6,3	36	75
Жінки	3	6,3	3	6,3	6**	12,5	12	25
Всього	13	27,1	26*	54,1	9	18,8	48	100

Примітка. Достовірність розходжень: * $p < 0,05$ - між категоріями СІПУ;

** $p < 0,05$ – між чоловічою та жіночою статтю.

За результатами стратифікації серед обстежених достовірно переважали пацієнти із середнім СІПУ ($p < 0,005$). Серед пацієнтів із низьким та середнім СІПУ достеменно переважали хворі чоловічої статі ($p < 0,005$), а в підгрупі з високим ризиком СІПУ жінок було вдвічі більше, ніж чоловіків (χ^2 Йєтс = 10,1,

$p=0,02$). Статистично достовірної різниці між I і II групами за стратифікаційним ризиком не виявлено, оскільки показник Манна -Уїтні ($p \leq 0,05$ при $U_{кр.} = 0$) складав: $U_{емп. I-II} = 4,0$. Загалом, за допомогою розробленої експрес – моделі ПУ, на доопераційному етапі у пацієнтів II групи виникнення ПУ прогнозувалося у 73% пацієнтів, що не складало статистично достовірної різниці у порівнянні з I групою ($\chi^2=0,164$, $p>0,05$).

Аналіз розподілу пацієнтів II групи за віком показав: в категорії з високим ризиком достовірно ($p < 0,05$) переважали особи зрілого та похилого віку, при цьому пацієнти молодого та середнього віку в цій категорії були відсутні (табл.4.2).

Таблиця 4.2

Розподіл пацієнтів II групи за категоріями СШУ та віком

Вік	Стратифікаційний ризик						Стратифікаційний ризик	
	Низький n=13		Середній n=26		Високий n=9			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Молодий та середній	5	10,4	14	29,2	0•/**	0,0	19	39,6
Зрілий та похилий	8	16,7	12	25,0	9•/**	18,8	29	60,4
Всього	13	27,1	26	54,2	9	18,8	48	100,0

Примітка. Достовірність розходжень: *- $p < 0,05$ – між низьким і середнім ризиком; • - $p < 0,05$ – між низьким і високим ризиком; ** - $p < 0,05$ – між середнім і високим ризиком.

Для підвищення чутливості і специфічності запропонованого індексу у хворих II групи визначали дискримінаційні можливості потенційних предикторів ПУ, які не увійшли в попередній аналіз (у пацієнтів I групи). У якості таких спочатку виступали показники, які потрібно визначати у перші дні госпіталізації усім пацієнтам згідно з протоколом обстеження хворих на панкреатит (Наказ МОЗ України 02.04.2010 № 297). Додатково були досліджені у якості можливих предикторів лейкоцитарні індекси інтоксикації.

Для скорочення часу обробки інформації використовували множинний лінійний дискримінантний аналіз Фішера з процедурою покрокового включення

змінних. Проведений аналіз (порівняння значень часткових λ -Уїлкса, толерантності, множинних кореляцій) показав, що показники загального кальцію, амілази крові та ЛПО є головними змінними, які дозволяють проводити дискримінацію між групами пацієнтів з наявністю або відсутністю ризику ПУ. Причому найбільший внесок у загальну дискримінацію був виявлений у показника загального кальцію крові (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Результати дискримінантного аналізу показників додаткового обстеження хворих II групи

Показники	Wilks' Lambda	Partial Wilks' Lambda	F	p	Toler	Цінність коеф. детерм.
Амілаза	0,172156	0,787778	5,96715	0,0384482	0,723320	0,276680
ЛЛКК	0,176784	0,860365	4,25882	0,0574765	0,628842	0,371158
ЛПО	0,192064	0,788335	6,73178	0,0315601	0,726912	0,273088
АСТ	0,160292	0,999262	0,04576	0,831306	0,199332	0,600668
АЛТ	0,160790	0,996169	0,23845	0,627052	0,172016	0,327984
Гемоглобін	0,160432	0,898390	0,10001	0,752874	0,291260	0,708741
Гематокрит	0,160174	0,94997	0,00002	0,996258	0,189124	0,710876
Загальний білок	0,161370	0,992586	0,46310	0,498711	0,618530	0,381470
Глюкоза	0,175633	0,863745	4,53822	0,056931	0,602358	0,307642
Кальцій заг.	0,210375	0,761372	19,43195	0,000042	0,658096	0,241904
Натрій	0,170314	0,839125	5,05429	0,0576521	0,244516	0,755484
Протр.індекс	0,160720	0,996599	0,21157	0,647151	0,409466	0,290534
Мочевина	0,173408	0,923680	5,12278	0,057125	0,393414	0,286586
Креатинин	0,172360	0,881247	4,8324	0,059741	0,0715248	0,284752
Білірубін	0,162663	0,984701	0,96329	0,330174	0,469518	0,530482
Тимолова проба	0,173408	0,923680	5,12278	0,067125	0,193414	0,296586

Для визначення предикторної цінності зазначених показників був вивчений їх дискримінаційний потенціал в кожній із категорій СІПУ окремо, з повторним дискримінантним аналізом із покроковим включенням змінних.

Дослідження показників кальцієвого гомеостазу показало, що у пацієнтів із різним ризиком ПУ формувалися різні типи кальціємії (рис.4.1).

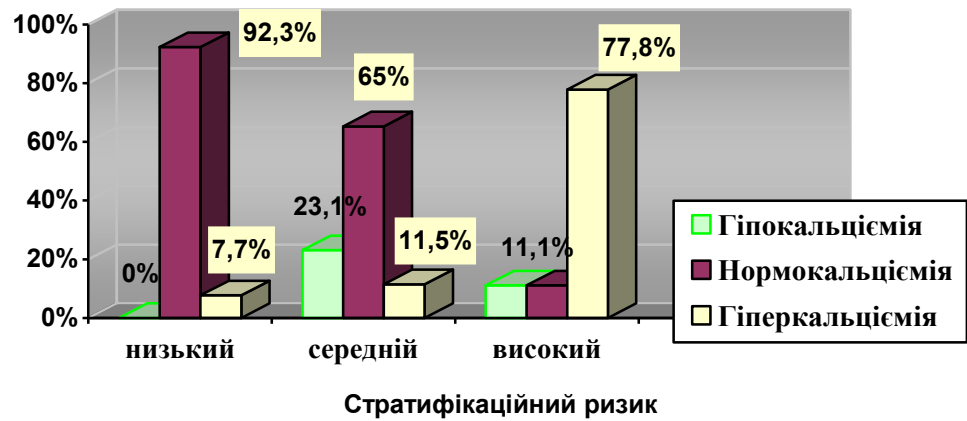


Рис. 4.1 Розподіл пацієнтів основної групи за рівнем показників загального кальцію в залежності від стратифікаційного індексу

Нормокальціємія достовірно частіше виявлялася у пацієнтів із низьким (92,3%, $p < 0,05$) і середнім ризиком (65,3%, $p < 0,05$). У хворих із високим ризиком здебільшого переважала гіпокальціємія (77,8%, $p < 0,05$), при цьому гіпокальціємія у пацієнтів із високим ризиком ускладнень спостерігалася достовірно частіше, ніж у пацієнтів із низьким ризиком ($\chi^2 = 14,8$, $p < 0,001$).

В доопераційному періоді статистично достовірна різниця у показниках вмісту як загального, так і іонізованого кальцію виявлена між усіма категоріями СПУ ($p < 0,05$), а у пацієнтів із високим СПУ – також і при порівнянні з референтними даними ($p < 0,05$). Між ступенем стратифікаційного ризику і показниками загального кальцію крові виявлена кореляція середньої сили (r Спірмена = - 0, 428, $p = 0,05$), показниками іонізованого кальцію - сильна кореляція (r Спірмена= - 0, 680, $p = 0,002$), при цьому змінні корелюють негативно. Це показує, що зі зменшенням вмісту кальцію у крові підвищується ризик ПУ. Встановлено, що ризик виникнення ПУ у пацієнтів із показниками Ca^{++} , меншими за $0,8 \pm 0,03$ ммоль, є статистично значущим (OR=5,1 при 95% CI 0,5 – 29,9, $p < 0,05$) (табл. 4.4)

Таблиця 4.4

**Показники кальцієвого гомеостазу $M \pm m$ (ммоль/мл) у сироватці крові
пацієнтів у залежності від стратифікаційного ризику**

Показник (ммоль/мл)	Контроль n =20	Стратифікаційний ризик		
		Низький n =13	Середній n= 26	Високий n =9
Са загальний	2,25±0,28	2,23±0,03 **	1,96±0,07 #	1,04±0,24* / •
Са ⁺⁺ іонізований	1,14 ±0,02	1,09±0,05 **	0,94 ±0,04* /#	0,83±0,03* /•

Примітка. Достовірність статистичної різниці при порівнянні з аналогічними показниками пацієнтів: *- $p < 0,05$ - контрольної групи; ** - $p < 0,05$ - із низьким і середнім СПУ; • - $p < 0,05$ - із низьким і високим СПУ; # - $p < 0,05$ - із середнім і високим СПУ.

Аналіз гендерних особливостей кальцієвого гомеостазу показав, що ознаки гіпокальціємії достовірно частіше спостерігалися у жінок, ніж у чоловіків ($\chi^2 = 20,2$, $p < 0,01$) (рис.4.2).

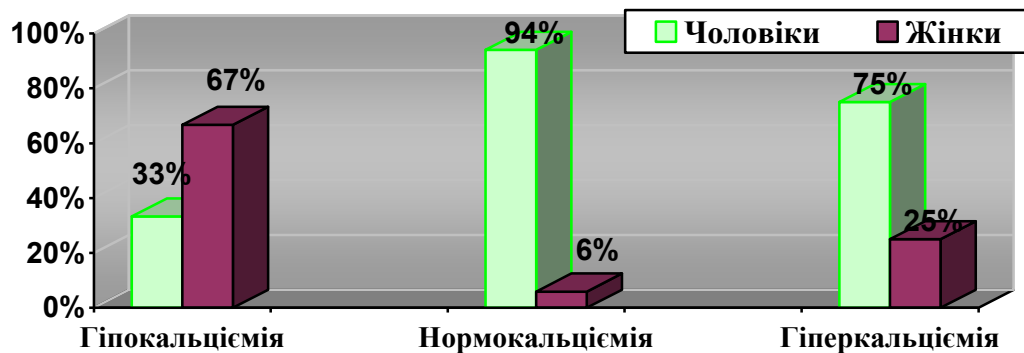


Рис. 4.2 Частота виникнення гіпокальціємії у пацієнтів у групах із різним
СПУ в залежності від статі

Аналіз кальцієвого гомеостазу в залежності від віку дозволив встановити, що гіпокальціємія достовірно частіше спостерігалася у категорії пацієнтів зрілого та похилого віку у порівнянні з пацієнтами молодого та середнього віку (44,8% проти 15,8 %, $\chi^2 = 4,36$, $p < 0,05$).

Обчислення показало, що у пацієнтів із високим СПУ ПВВІК

достеменно частіше перевищував як референсні показники ($\chi^2 = 29,1$; $p < 0,01$), так і ПВВІК у пацієнтів із низьким СПУ ($\chi^2 = 22,7$; $p < 0,001$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показник відносного вмісту іонізованого кальцію від загального у пацієнтів із різним СПУ

Показник відносного вмісту іонізованого Ca ⁺⁺ від загального (M ±m), од.	Групи обстежених пацієнтів						Контроль n=20 0,43±0,02 од.
	Стратифікаційний ризик						
	Низький n=13		Середній n=26		Високий n=9		
	n	%	n	%	n	%	
≤ 0,45 ±0,02	13*/#	100	8	30,7	0	0	
≥0, 45 ±0,02	0	0	18*/•	69,3	9*/°	100	
Всього	13	100	26	100	9	100	

Примітка. Достовірність розходжень показників ПВВІК: * $p < 0,05$ – в кожній із категорій СПУ; • $p < 0,05$ – між низьким і середнім СПУ; # $p < 0,05$ – між низьким і високим СПУ; ° $p < 0,05$ – між середнім і високим СПУ.

У зв'язку з цим було вивчено вірогідність виникнення ПУ у пацієнтів із ПКПЗ при різних рівнях ПВВІК. Встановлено, що шанс виникнення ПУ у пацієнтів із ПВВІК $\geq 0,45$ є достовірно більшим (OR=17,1 при CI 95% 3,8 – 7,6, $p < 0,05$) (рис.4.3).

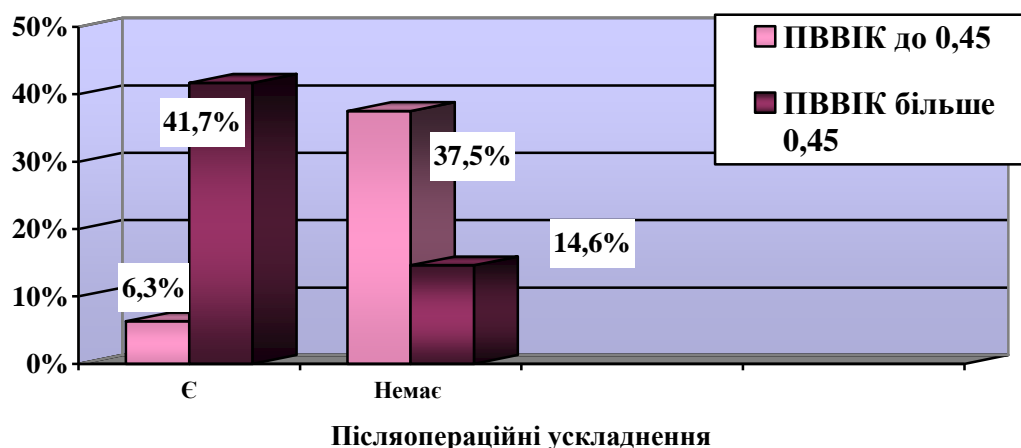


Рис. 4.3 Частота виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів у залежності від показників ПВВІК

Для уточнення дискримінаційного потенціалу показників кальцієвого гомеостазу проведено ROC - аналіз, який виявив наступні характеристики

моделі: для загального кальцію = Se – 97,1%, Sp – 26,3%, AUC - 0,62, при 95% CI 0,28– 0,62, $p < 0,05$; для іонізованого кальцію = Se – 92,0%, Sp – 39,6%, AUC - 0,743, при 95% CI 0,59– 0,89, $p < 0,05$; для ПБВІК = Se – 98,3%, Sp – 65,1%, AUC - 0,82, при 95% CI 0,65– 0,94, $p < 0,05$. З результатів ROC – аналізу витікає, що найкращим класифікатором є ПБВІК (рис 4.4).

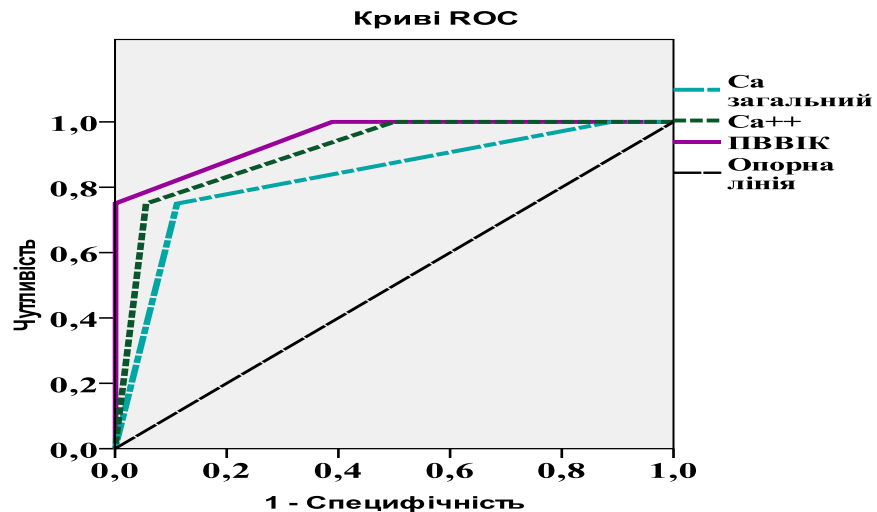


Рис. 4.4 ROC- криві моделі «Показники кальцієвого гомеостазу – наявність ПУ»

Таким чином, ПБВІК є важливим маркером ступеня порушень кальцієвого гомеостазу. Збільшення ПБВІК свідчить про дисбаланс внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію, наслідком якого є активація скорочувального апарату гладеньких м'язів шлункового тракту, що сприяє формуванню протокової гіпертензії, викликає спазм судин та призводить до порушень мікроциркуляції й розвитку тканинної ішемії. Крім того, збільшення вмісту Ca^{++} в ацинарних клітинах стимулює секрецію ферментів ПЗ. Усі перераховані механізми можуть стати вагомими чинниками ініціювання або підтримання запального процесу у ПЗ, патологічних змін її секреторної функції [12, 81].

З огляду на наведені міркування цікаво було дослідити кореляційні зв'язки між показниками ПБВІК, амілази крові, кальцію і амілази внутрішньокістозної рідини у пацієнтів із різним стратифікаційним ризиком ПУ (табл. 4.6).

Матриця кореляційних зв'язків між СПУ, показниками кальцієвого обміну і амілази (r Спірмена)

Показники	ПВВІК	СПУ	Амілаза крові	Ca ⁺⁺ кістозної рідини	Амілаза кістозної рідини
ПВВІК	1,000	0,810**	0,432*	0,712**	0,783**
СПУ	0,810**	1,000	0,347*	0,708**	0,736**
Амілаза крові	0,432*	0,347*	1,000	0,404*	0,606*
Ca ⁺⁺ кістозної рідини	0,712**	0,708**	0,457*	1,000	0,465*
Амілаза кістозної рідини	0,683**	0,736**	0,606*	0,465*	1,000

Примітка. ** - кореляція значуща на рівні 0,01 (2-стороння); * - кореляція значуща на рівні 0,05 (2-стороння).

Виявлені прямі сильні кореляції між ПВВІК і СПУ, ПВВІК і амілазою внутрішньокістозною, ПВВІК і Ca⁺⁺ кістозної рідини (p=0,01). Між ПВВІК і амілазою крові - пряму кореляцію середньої сили (p=0,05).

Достовірні відмінності за рівнем внутрішньокістозного Ca⁺⁺ встановлено тільки між пацієнтами з низьким та середнім ризиком (χ^2 Крускала-Уолліса = 1,78, p = 0,04), при цьому у 13 (27,1%) пацієнтів із показниками Ca⁺⁺ внутрішньокістозного $\geq 2,5 \pm 0,02$ ммоль/л частота виявлення зв'язку ПК із протоковою системою ПЗ складала 80%, а шанс виникнення ПУ у таких пацієнтів був статистично достовірно більшим: OR=2,0, 95% CI= 0,1-3,4

У пацієнтів із високим СПУ достовірно частіше виявлявся рівень амілази у крові ≥ 250 Од./л (69,2 %, p < 0,05), у внутрішньокістозній рідині (83,3 %, p < 0,05), при цьому у 100 % із них ПВВІК був > 0,45. У 47,4% з цих пацієнтів було встановлено зв'язок ПК з протоками ПЗ. Шанс виникнення ПУ у пацієнтів із показниками амілази крові ≥ 250 Од./л є статистично достовірним: OR=17,4, 95% CI = 3,6 - 8,35. Шанс виникнення ПУ у пацієнтів із показниками внутрішньокістозної амілази ≥ 250 Од./л: OR=5,4, 95% CI= 1,3 -21,2 (рис. 4.5).

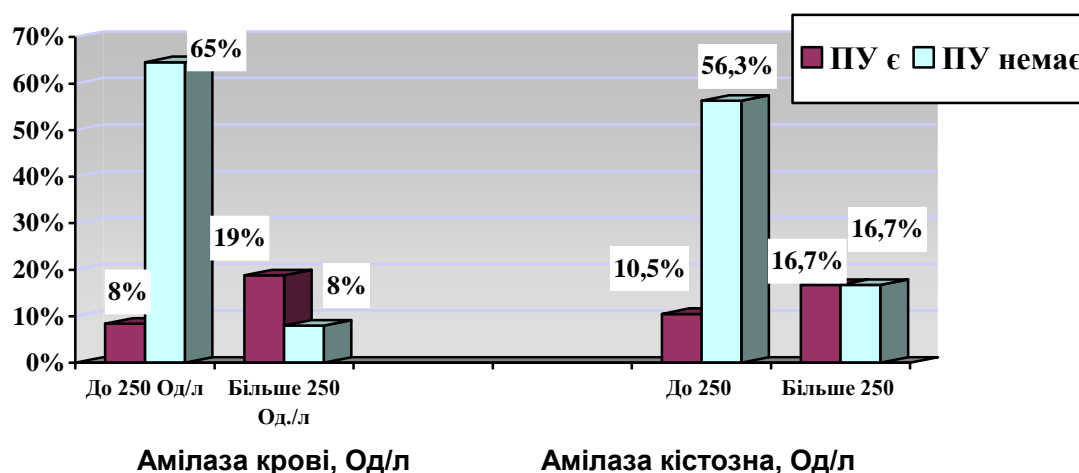


Рис. 4.5 Ризик ПУ у пацієнтів II групи в залежності від показників амілази крові і внутрішньокістозної рідини

Для уточнення можливих механізмів порушень кальцієвого гомеостазу було досліджено вміст паратиреоїдного гормону (ПТГ), кальцитоніну (КСТ), рівень протеїну у 25 пацієнтів основної групи з різними типами кальціємії (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Вміст деяких чинників кальцієвого гомеостазу в залежності від типів кальціємії

Типи кальціємії	Показники, що вивчали (М±m)		
	ПТГ, пкг/мл	КСТ, пкг/мл.	Загальний білок, г/л
Гіпокальціємія n = 10	81,2±9,02/**	78,65±3,06*/**	52,2±2,3*/**
Нормокальціємія n = 11	58,3±9,04	30,16±3,11	68,8±4,9
Гіперкальціємія n = 4	106,3±14,74*/**	28,26±6,19•	60,1±4,7
Контроль n = 20	48,3±16,94	20,26±5,12	69,3±3,1

Примітка. Достовірність статистичної різниці при порівнянні з аналогічними показниками пацієнтів: * $p < 0,05$ - контрольної групи; ** $p < 0,05$ - із нормокальціємією; • $p < 0,05$ - між гіпокальціємією і гіперкальціємією.

Аналіз динаміки змін кальційрегулюючих гормонів показав: у пацієнтів із гіперкальціємією спостерігалось достовірне збільшення паратгормону (у 2,2

рази вище за контрольні показники, $p < 0,05$) і помірне підвищення вмісту кальцитоніну (у 1,3 рази вище за контрольні показники, $p > 0,05$). Гіпокальціємія розвивалася на тлі тенденції до збільшення ПТГ (у 1,7 рази вище за контрольні показники, $p = 0,1$) і достовірного збільшення K_{CT} (у 3,8 разів більше за контрольні показники, $p < 0,001$). Еукальціємія спостерігалася при односпрямованій динаміці змін як ПТГ, так і K_{CT} , зазначені показники не перевищували референтні ($p > 0,05$). Показники загального протеїну у пацієнтів із гіпокальціємією були достовірно меншими, ніж в контролі ($p < 0,05$) і у пацієнтів з нормокальціємією ($p < 0,05$). Також аналіз виявив зворотню кореляцію середньої сили між вмістом загального протеїну і вмістом загального кальцію у крові (r Спірмена = $-0,387$, $p < 0,02$).

Такі результати багато в чому пояснюють предикторне значення жіночої статі та віку для перебігу ПКПЗ. Оскільки ознаки гіпокальціємії достовірно частіше спостерігалися у літніх пацієнтів (а у жінок - у першу чергу), внаслідок пристосовчих механізмів для підтримання кальцієвого балансу (за рахунок підвищеної секреції ПТГ і резорбції кальцію з кісток) розвивається вторинний субклінічний гіперпаратиреоїдизм, який є значним предиктором активації шлункової секреції, стимуляції екскреторної функції ПЗ, що несприятливо впливає на перебіг ПКПЗ. Підвищення кальцитоніну у наших пацієнтів, вірогідно, є проявом активації адаптивно-регуляторного механізму у відповідь на тривале існування вторинного гіперпаратиреоїдизму.

Наявність виявлених порушень кальцієвого гомеостазу, змін вмісту основних кальційрегулюючих гормонів у пацієнтів із ПКПЗ, а також щільні анатомічні і функціональні відносини щитовидної і паращитовидних залоз стали підставою для поглибленого дослідження функції ЩЗ. У ході дослідження було виявлено, що найбільші зміни у тиреоїдному статусі відзначено у пацієнтів із гіпокальціємією: вміст T_4 і T_3 був достовірно меншим у порівнянні з референтною групою ($p < 0,05$) і пацієнтами з іншими типами кальціємії ($p < 0,05$). У пацієнтів із гіперкальціємією спостерігалася

недостовірне збільшення рівнів ТТГ ($p > 0,05$) і тенденція до збільшення T_4 ($p < 0,1$) (табл.4.8).

Таблиця 4.8

Показники тиреоїдного гомеостазу у сироватці крові пацієнтів із різними категоріями СПУ у доопераційному періоді, ($M \pm m$)

Типи кальціємії	Показники тиреоїдного гомеостазу		
	ТТГ (МОд/л)	T_4 (нмоль/л)	T_3 (нмоль/л)
Гіпокальціємія, n = 10	2,72±0,11	71,01±6,21 ^{*/**}	2,01± 0,08 ^{*/**}
Нормокальціємія, n = 11	2,65±0,03	85,01±5,02	2,51±0,16
Гіперкальціємія, n =4	2,74±0,08	99,90±3,12 •	2,75±0,06 •
Контроль n =20	2,68±0,09	88,21±5,17	2,69±0,19

Примітка. Достовірність статистичної різниці при порівнянні з аналогічними показниками пацієнтів: *- $p < 0,05$ - контрольної групи; ** - $p < 0,05$ - із нормокальціємією; • - $p < 0,05$ - між гіпокальціємією і гіперкальціємією.

Окремо проведено дослідження деяких показників тиреоїдного гомеостазу в доопераційному періоді у 25 пацієнтів із різним стратифікаційним ризиком (рис.4.6).

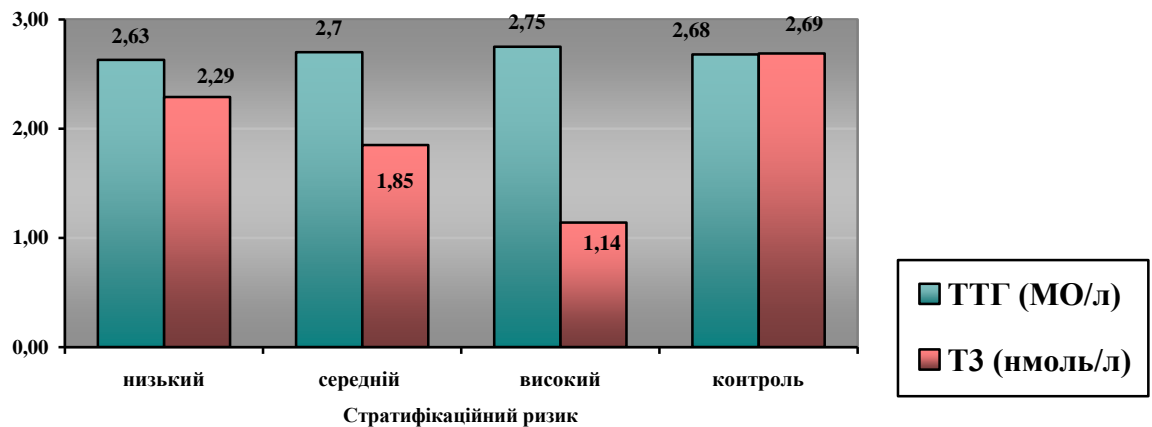


Рис. 4.6 Показники вмісту у крові ТТГ, T_3 ($M \pm m$) у пацієнтів із різним стратифікаційним ризиком

У хворих із низьким СПУ рівень ТТГ, T_3 і T_4 в сироватці крові не виходив за межі фізіологічних коливань, достовірно не відрізняючись від контролю ($p > 0,05$). У більшості таких хворих (87,5 %) була встановлена

нормокальціємія. Аналогічна тенденція у порівнянні з контролем ($p > 0,1$) спостерігалася у пацієнтів із нормокальціємією на тлі середнього (25 %) та високого (20 %) СПУ. У пацієнтів із середнім СПУ спостерігалася недостовірне збільшення рівня ТТГ ($p > 0,1$) і достовірне - T_4 ($p < 0,05$). Показники T_3 в доопераційному періоді були менше у порівнянні з контролем, при цьому у пацієнтів на тлі гіперкальціємії (8,3 %) - на рівні статистичної тенденції ($p < 0,1$), а у пацієнтів на тлі гіпокальціємії (58,3 %) - на рівні статистичної значущості ($p < 0,05$). У хворих із високим СПУ на тлі гіпокальціємії у доопераційному періоді виявлено збільшення ТТГ на рівні статистичної тенденції ($p < 0,1$). Дослідження рівня T_3 і T_4 виявило достовірне зниження вмісту цих гормонів у 60 % пацієнтів в порівнянні з референтними даними: T_3 знижувався до $1,14 \pm 0,08$ нмоль/л ($p < 0,01$), а T_4 - до $51,01 \pm 5,52$ нмоль/л ($p < 0,05$) (рис.4.7)

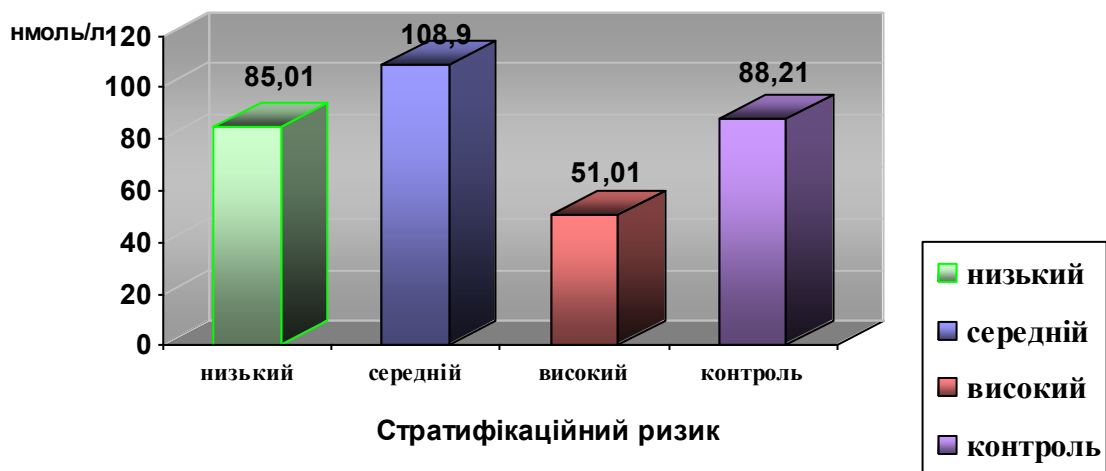


Рис. 4.7 Показники вмісту у крові T_4 ($M \pm m$) у пацієнтів різних груп стратифікаційного ризику

З огляду на наведені дані можна зробити висновок, що на тлі гіпокальціємії у хворих із середнім та високим СПУ формувалася «синдром низького трийодтироніну», як прояв псевдодисфункції ЩЗ, який у пацієнтів із високим СПУ супроводжувався достовірним зниженням тироксину ($p < 0,05$).

Між показниками T_3 та Ca^{++} виявлено сильну пряму кореляцію (r Спірмена = 0,875, $p = 0,01$). Між показниками T_3 та СПУ виявлено сильну зворотну кореляцію (r Спірмена = -0,724, $p = 0,01$), тобто зі зменшенням рівня

T_3 у пацієнтів зростає шанс ПУ: $OR = 13,8$ при $CI=95\%$ (0,9-1,5), $p < 0,05$. Для T_4 і ТТГ статистично значущих кореляцій не виявлено ($p > 0,05$).

Проведено ROC – аналіз моделі « T_3 , T_4 , ТТГ – ПУ є» (рис. 4.8).

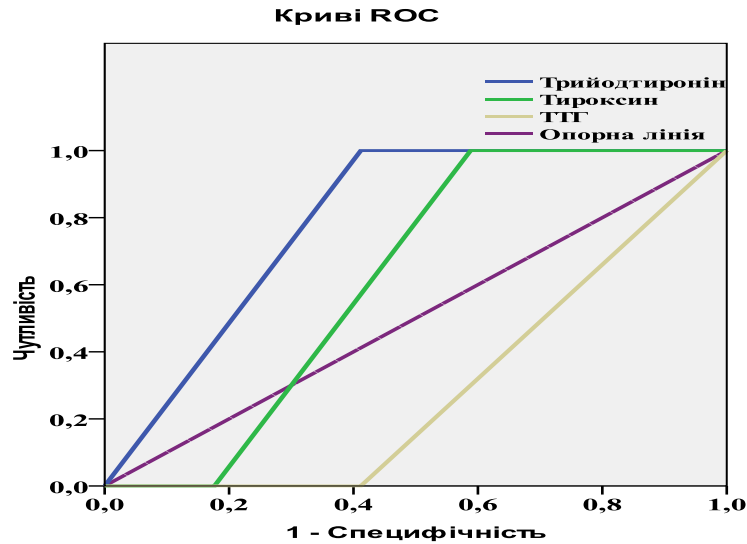


Рис. 4.8 ROC- криві моделей « T_3 , T_4 , ТТГ – ПУ є»

ROC – аналіз моделі « T_3 , T_4 , ТТГ – ПУ є» виявив наступні її характеристики: для T_3 - AUC - 0,728, Se – 98,7 %, Sp – 58,8 %, при 95 % CI 0,62 – 0,96, $p = 0,03$; для T_4 - AUC - 0,664, Se – 92,7 %, Sp – 41,2 %, при 95 % CI 0,39 – 0,85; $p = 0,03$; для ТТГ - AUC - 0,294, Se – 0,90 %, Sp – 58,5 %, при 95 % CI 0,09 – 0,49; $p = 0,03$. Тобто хороші дискримінаційні можливості класифікатора з високим рівнем чутливості виявлені тільки для моделі « T_3 –ПУ є» (деклараційний патент України на корисну модель № 76307 від 25.12.2012).

Наступний показник, предикторний потенціал якого вивчався, був лейкоцитарний індекс інтоксикації Островського. Аналіз показав, що пацієнти з $ЛПО \geq 1,5$ од. достеменно переважають у групі з високим СПУ у порівнянні як із середнім СПУ (χ^2 Йєтс =6,1, $p < 0,05$), так і з низьким СПУ (χ^2 Йєтс =19,9, $p < 0,01$). У пацієнтів із $ЛПО \geq 1,5$ од. ПУ спостерігалися в 21 (43,8%) випадку, при $ЛПО \leq 1,5$ од. – в 2 (4,4%) випадках. Шанс виникнення ПУ у пацієнтів з $ЛПО > 1,5$ од. статистично достовірно більший: $OR=15,8$, при 95% $CI = 0,04-7,5$ (рис.4.9).

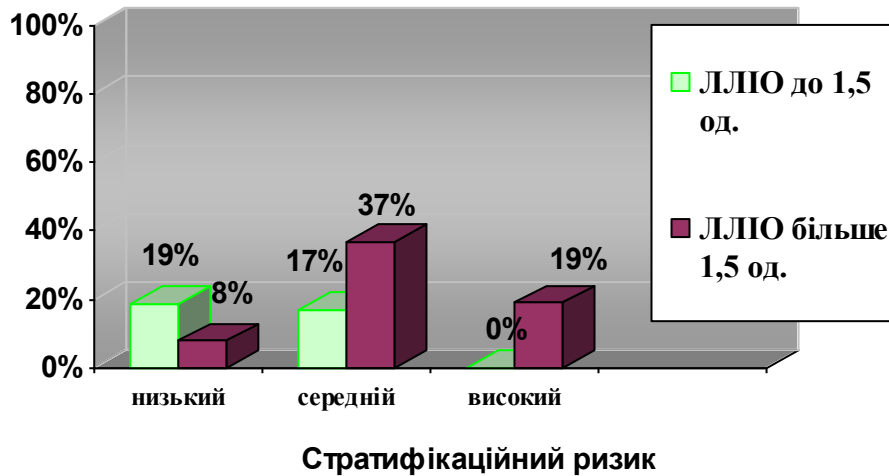


Рис. 4.9 Розподіл пацієнтів із різним СПУ за показниками ЛПО

У пошуках предикторів, здатних підвищити специфічність створеної моделі, ми звернули увагу та ту обставину, що в обох досліджуваних групах найбільш частими ускладненнями були гнійно-септичні. Натепер одним із високоспецифічних маркерів гнійно-септичних ускладнень вважається прокальцитонін. Це стало підґрунтям для обстеження пацієнтів основної групи на вміст ПКТ у крові (залучено 25 пацієнтів із різними категоріями СПУ). (рис.4.10).

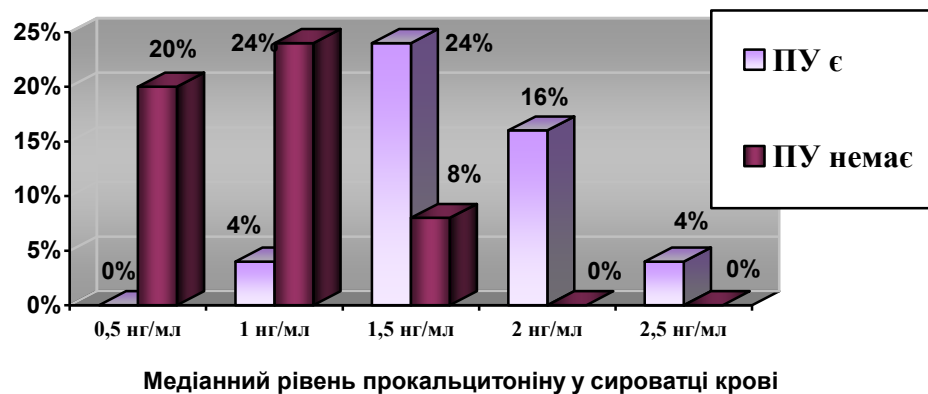


Рис. 4.10 Частота виникнення післяопераційних ускладнень в залежності від показників прокальцитоніну крові

Аналіз показав, що у пацієнтів із медіанним рівнем ПКТ $\geq 1,5$ нг/мл частота ПУ достовірно більша ($\chi^2=15,6$, $p=0,004$). Між змінними «ПКТ $\geq 1,5$ – наявність ПУ» виявлено сильну пряму кореляцію і (r Спірмена= 0,769, $p=0,001$) Шанс

виникнення ПУ у пацієнтів із ПКТ $\geq 1,5$ нг/мл достовірно більший, ніж у пацієнтів із ПКТ $< 1,5$ нг/мл (OR = 11,07 при 95% CI 2,68-7,29)

Окремо проведено дослідження зазначених показників для кожної з категорій СПУ. У пацієнтів із низьким СПУ статистично достовірної залежності частоти ПУ від рівня ПКТ не виявлено ($\chi^2=1,90, p=0,168$, r Спірмена = 0,485, $p=0,234$). У групі з середнім і високим СПУ частота ПУ достовірно зростала при ПКТ $\geq 1,5$ нг/мл ($\chi^2=12,00, p=0,002$ та $\chi^2=5,00, p=0,035$ відповідно), при цьому дослідження кореляцій показало наявність прямої сильної кореляції в обох групах (з середнім СПУ - r Спірмена = 0,894, $p=0,05$; з високим СПУ - r Спірмена = 0,913, $p=0,05$).

Цікаві дані отримані при співставленні результатів бактеріологічного дослідження вмісту рідини ПК та показників ПКТ і ЛЛЮ. (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Показники бактеріологічного дослідження вмісту рідини ПК,
прокальцитоніну і ЛЛЮ**

Метод обстеження	Результати обстеження (n=25)			
	Вміст ПК інфікований		Вміст ПК стерильний	
	Абс.	%		%
Бакпосів вмісту ПК	11	44	14	66
Прогнозування за допомогою ПКТ	12	48	13	52
Прогнозування за допомогою ЛЛЮ	19**/•	76	6**/•	24

Примітка. Достовірність розходжень при порівнянні результатів бакпосіву і прогнозування за допомогою: * $p \leq 0,05$ - ПКТ; ** $p \leq 0,05$ - ЛЛЮ; • $p \leq 0,05$ - між ПКТ і ЛЛЮ.

Аналіз показав, що найбільш точним є прогнозування за допомогою ПКТ, оскільки статистично достовірної різниці між результатами бакпосіву рідини і результатами прогнозу не встановлено ($\chi^2=0,005$; $p=1,005$). Результати прогнозу за допомогою ЛЛЮ достовірно відрізнялися як від результатів бакпосіву рідини ПК, так і від результатів прогнозу за допомогою ПКТ ($p \leq 0,05$).

Для уточнення дискримінаційного потенціалу ЛЛІ і ПКТ для прогнозування ПУ проведено ROC-аналіз (рис.4.11).

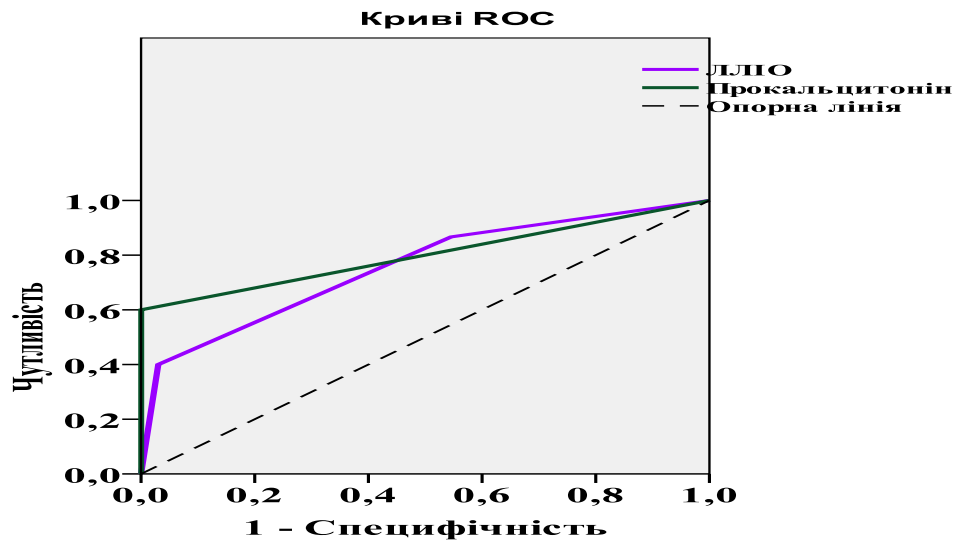


Рис. 4.11 ROC-крива «ЛЛІО, ПКТ – наявність ПУ»

ROC-аналіз виявив, що ПКТ має високий рівень специфічності при достатньому рівні чутливості і є більш значним предиктором, ніж ЛЛІО, оскільки для моделі «ЛЛІО – наявність ПУ» Se – 86,7%, Sp – 54,5%, AUC - 0,757, $p=0,005$; для моделі «ПКТ - наявність ПУ» AUC - 0,800, Se – 63,2%, Sp – 96,8%, $p=0,001$

Дослідження показало, що у пацієнтів із високим СІПУ достовірно частіше, ніж у пацієнтів із низьким СІПУ, спостерігається гіпокальціємія ($\chi^2 = 14,8$, $p < 0,001$). Вірогідність виникнення ПУ у пацієнтів із показниками Ca^{++} , меншими за $0,8 \pm 0,03$ ммоль, є статистично значущою (OR=5,1 при СІ 95% 0,5 – 29,9). Ознаки гіпокальціємії достовірно частіше спостерігалися у жінок ($\chi^2 = 20,2$, $p < 0,01$) і у пацієнтів похилого віку ($\chi^2 = 5,94$, $p < 0,05$).

Було виявлено, що ПВВІК є важливим маркером ступеня порушень кальцієвого гомеостазу. У пацієнтів із високим СІПУ ПВВІК достеменно частіше перевищував як референсні показники ($\chi^2 = 29,1$; $p = 0,01$), так і ПВВІК у пацієнтів із низьким СІПУ ($\chi^2 = 22,7$; $p = 0,01$). Встановлено, що шанс виникнення ПУ у пацієнтів із ПВВІК $\geq 0,45$ од. є статистично значущим (OR=17,1 при СІ 95% 3,8 – 7,6, $p < 0,05$). Виявлені прямі сильні кореляції між ПВВІК і СІПУ (r Спірмена = 0,810, $p=0,01$), ПВВІК і амілазою

внутрішньокістозною (r Спірмена = 0,783, $p=0,01$), ПВВІК і Ca^{++} кісточної рідини (r Спірмена = 0,712, $p=0,01$). Між ПВВІК і амілазою крові встановлено пряму кореляцію середньої сили (r Спірмена = 0,432, $p=0,05$). Достовірні відмінності за рівнем внутрішньокістозного Ca^{++} встановлено тільки між пацієнтами з низьким та середнім ризиком (χ^2 Крускала-Уолліса = 1,78, $p = 0,04$), при цьому у 13 (27,1%) пацієнтів із показниками Ca^{++} внутрішньокістозного $\geq 2,5 \pm 0,02$ ммоль/л частота виявлення зв'язку ПК із протоковою системою ПЗ складала 80%, а шанс виникнення ПУ у таких пацієнтів був статистично достовірно більшим: $\text{OR}=2,0$, 95% $\text{CI}= 0,1-3,4$.

У пацієнтів із високим СІПУ достовірно частіше виявлявся рівень амілази у крові ≥ 250 Од./л (69,2 %, $p < 0,05$), у внутрішньокістозній рідині (83,3 %, $p < 0,05$), при цьому у 100 % із них ПВВІК був $> 0,45$. У 47,4% з цих пацієнтів було встановлено зв'язок ПК з протоками ПЗ. Шанс виникнення ПУ у пацієнтів із показниками амілази крові ≥ 250 Од./л є статистично достовірним: $\text{OR}=17,4$, 95% $\text{CI} = 3,6 - 8,35$. Шанс виникнення ПУ у пацієнтів із показниками внутрішньокістозної амілази ≥ 250 Од./л: $\text{OR}=5,4$, 95% $\text{CI}= 1,3 -21,2$.

Формування різних типів кальціемії було обумовлене різноспрямованою динамікою кальційрегулюючих гормонів: у пацієнтів із гіперкальціемією спостерігалось достовірне збільшення паратиреоїдного гормону ($p<0,05$) і помірне підвищення вмісту кальцитоніну ($p>0,05$), гіпокальціємія розвивалася на тлі тенденції до збільшення паратиреоїдного гормону (у 1,7 рази вище за контрольні показники, $p=0,1$) і достовірного збільшення кальцитоніну (у 3,8 разів більше за контрольні показники, $p<0,001$). Еукальціємічна реакція спостерігалася при односпрямованій реакції як паратиреоїдного гормону, так і кальцитоніну, зазначені показники не перевищували референтні ($p<0,05$). Також встановлено зворотну кореляцію середньої сили між вмістом загального протеїну і вмістом загального кальцію у крові (r Спірмена = - 0,387, $p < 0,02$).

Дослідження у пацієнтів із різним СІПУ кореляційних зв'язків між показниками тиреоїдної функції і кальцієвого гомеостазу дозволило встановити, що найбільші зміни у тиреоїдному статусі відзначено у пацієнтів із

гіпокальціємією: вміст T_4 і T_3 був достовірно меншим у порівнянні з референтною групою ($p < 0,05$) і пацієнтами з іншими типами кальціємій ($p < 0,05$). На тлі гіпокальціємії у хворих із середнім та високим СПУ формувався «синдром низького трийодтироніну», як прояв псевдодисфункції ЩЗ, який у пацієнтів із високим СПУ супроводжувався також достовірним зниженням тироксину ($p < 0,05$). Між показниками T_3 та СПУ виявлено сильну зворотну кореляцію ($r_{sp} = -0,724$, $p = 0,01$), $OR = 13,8$ при $CI=95\%$, $0,9-1,5$. ROC – аналіз моделі « T_3 – наявність ПУ» виявив $AUC - 0,728$, $Se - 98,7\%$, $Sp - 58,8\%$, при $95\% CI 0,62 - 0,96$, $p = 0,03$; тобто T_3 є хорошим класифікатором (з високим рівнем чутливості).

Також було виявлено, що пацієнти з $ЛПО \geq 1,5$ од. достеменно переважають у групі з високим СПУ у порівнянні як із середнім СПУ (χ^2 Йєтс = 6,1, $p < 0,05$), так і з низьким СПУ (χ^2 Йєтс = 19,9, $p < 0,01$). У пацієнтів із $ЛПО \geq 1,5$ од. ПУ спостерігалися в 21 (43,8%) випадку, при $ЛПО \leq 1,5$ од. – в 2 (4,4%) випадках. Шанс виникнення ПУ у пацієнтів з $ЛПО > 1,5$ од. статистично достовірно більший: $OR=15,8$, при $95\% CI = 0,04-7,5$.

У пацієнтів з медіанним рівнем ПКТ $\geq 1,5$ нг/мл частота ПУ достовірно більше ($\chi^2=15,6$, $p=0,004$; $OR = 11,07$ при $95\% CI 1,68-7,29$, $p < 0,05$). ROC-аналіз виявив, що ПКТ є більш значним предиктором ПУ, ніж ЛПО, з високим рівнем специфічності: для моделі «ЛПО – наявність ПУ» $Se - 86,7\%$, $Sp - 54,5\%$, $AUC - 0,757$, $p=0,005$; для моделі «ПКТ - наявність ПУ» $AUC - 0,800$, $Se - 63,2\%$, $Sp - 96,8\%$, $p=0,001$.

Таким чином, проведений аналіз дискримінаційного потенціалу деяких чинників у проспективному дослідженні дозволив виявити додаткові предиктори ризику виникнення ПУ: Ca^{++} крові $> 0,8 \pm 0,03$ ммоль/л ($OR=5,1$, $p < 0,05$), $ПВВІК \geq 0,45$ ($OR=17,1$, $p < 0,05$), Ca^{++} внутрішньокістозний $> 2,5 \pm 0,02$ ммоль/л ($OR=2,0$, $p < 0,05$), $ПКТ \geq 1,5$ од. ($OR=11,1$, $p < 0,05$), амілаза внутрішньокістозна ≥ 250 од./л ($OR=5,4$, $p < 0,05$), амілаза крові ≥ 250 од./л ($OR=17,4$, $p < 0,05$), $T_3 \leq 1,14 \pm 0,08$ нмоль/л ($OR=13,8$, $p < 0,05$), $ЛПО \geq 1,5$ од. ($OR=15,8$, $p < 0,05$).

4.2 Побудова розширеної прогностичної моделі ризику післяопераційних ускладнень

Для розробки розширеної прогностичної моделі було проведено повторний дискримінантний аналіз. У якості змінних виступали показники, які були визначені на попередніх етапах дослідження (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Предиктори ризику виникнення післяопераційних ускладнень та значення відношення шансів для них (у балах)

Чинник	Значення чинника	Бали: приведені до цілого показники OR
Стать	чоловіча	0
	жіноча	2
Вікова група	<45	0
	≥45	13
Доопераційні ускладнення	Немає	0
	Є	3
Об'єм ПКПЗ	Малі та середні	0
	Великі	1
Індекс Чарльсона (CCI)	<3	0
	≥3	2
Ступінь УЗД зрілості ПКПЗ	незріла	17
	зріла	0
Характер операції	Планова	0
	Екстрена	7
Метод лікування	мініінвазивний	0
	лапаротомія	4
Іонізований кальцій	>0,8 ±0,03 ммоль	5
	<0,8 ±0,03 ммоль	0
ПВВІК	≥ 0,45	17
	≤0,45	0
Внутрішньокістозний кальцій	>2, 5 ±0,02 ммоль/л	2
	<2,5 ±0,02 ммоль/л	0
ПКТ	≥ 1,5 нг/мл	11
	≤1,5 нг/мл.	0
Вутрішньокістозна амілаза	>250 Од./л	5
	≤250 Од./л	0
Амілаза крові	>250 Од./л	17
	≤250 Од./л	0
Т ₃	≤1,14± 0,08 нмоль/л	14
	≥1,14± 0,08 нмоль/л	0
ЛПО	≥1,5 од.	15
	≤1,5 од.	0
Зв'язок із протоками ПЗ	немає	0
	наявний	2

Про внесок кожної змінної у загальну дискримінацію між класами (групами стратифікаційного ризику) та частку дисперсії, яку пояснює відповідна функція, робили висновок на підставі оцінки показників лямбди Уїлкса (λ), Partial Lambda, множинної кореляції, толерантності, рівня значущості (P) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Результати дискримінантного аналізу потенційних предикторів ризику ПУ у досліджуваних хворих (лямбда Уїлкса (λ) дорівнює 0,007, при $P=0,000$)

Показники	Wilks' Lambda	Partial Wilks' Lambda	F	p	Toler	Цінність коеф. детерм.
Амілаза крові	0,160790	0,996169	0,23845	0,627052	0,172016	0,327984
Амілаза в/кістозна	0,232156	0,787778	6,98875	0,0318485	0,723320	0,216180
Стать	0,197184	0,781236	6,11588	0,050236	0,759052	0,266158
ЛЛЮ	0,192064	0,788335	6,69171	0,031560	0,726912	0,233588
Са в/кістозний	0,280375	0,851372	4,43195	0,831306	0,199332	0,2900668
T₃	0,260303	0,711302	19,12719	0,004265	0,658094	0,201304
ПКТ	0,261550	0,711158	6,36310	0,004711	0,618530	0,201572
Об'єм ПКПЗ	0,175633	0,863745	4,53822	0,251931	0,602358	0,307642
ПВВІК	0,160292	0,999262	0,04576	0,001245	0,631095	0,141904
Вік	0,170314	0,839125	5,05429	0,053652	0,244516	0,755484
Дооперац. ускладнення	0,270127	0,696599	20,20151	0,054125	0,612166	0,200114
Ступінь зрілості ПК	0,253403	0,723081	6,12578	0,034116	0,393414	0,206338
Спосіб оперативного втручання	0,172360	0,881247	4,83241	0,059741	0,0715248	0,284752
Екстреність операції	0,162663	0,984701	0,96329	0,330174	0,469518	0,530482
CCI	0,203408	0,783680	5,12278	0,054415	0,193414	0,230581
Зв'язок із протоками ПЗ	0,213153	0,784718	5,98375	0,021458	0,721121	0,205181

Із наведеної таблиці видно, що змінні ПВВІК, амілаза внутрішньокістозна, ПКТ, Т₃, СЗПК, ДУ, зв'язок із протоками ПЗ, ССІ, ЛЛЮ на цій стадії є головними змінними, які дозволяють проводити дискримінацію між різними категоріями СПУ. З огляду на значення толерантності, можна зробити висновок, що всі змінні включені в модель.

Для отримання наступних результатів про природу дискримінації було проведено канонічний аналіз, який показав, що усі канонічні корені (дискримінантні функції) є статистично значущими ($p < 0,05$): $\chi^2 = 26,103$, $p = 0,001$ для функції 1; $\chi^2 = 7,157$, $p = 0,028$ для функції 2.

Аналіз нормованих коефіцієнтів дискримінантної функції та середніх значень для дискримінантних функцій дозволив визначити групи, які найкраще ідентифікуються конкретною дискримінантною функцією. За даними стандартизованих коефіцієнтів дискримінантних функцій були оцінені спрямованість і внесок змінних у значення дискримінантних функцій. (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Лінійні дискримінантні функції Фішера

Коефіцієнти класифікуючої функції			
Змінні	Стратифікаційний ризик		
	низький	середній	високий
Трийодтиронін	26,548	24,881	20,000
ПВВІК	26,792	23,809	24,561
ДУ	-33,300	-26,550	33,300
Вік	23,333	10,000	-6,667
Стать	-3,767	-3,850	-4,980
Прокальцитонін	-2,700	10,050	24,300
ЛЛЮ	24,300	8,550	1,800
ССІ	-14,030	-19,273	21,045
Амілаза внутрішньокістозна	13,119	12,000	13,452
Зв'язок із протоками ПЗ	24,657	18,550	11,800
Ступінь зрілості ПК	18,794	22,401	-54,561
(Константа)	-67,706	-45,265	-71,595

Функція 1 ідентифікує в основному низький і високий ризик ПУ. Для її роботи основними є T_3 , ПВВІК, ДУ, ССІ, СЗПК, ЛПО, зв'язок із протоками ПЗ. Доля кумулятивної дисперсії для неї складає 87%. Функція 2 - відповідає за ідентифікацію низького ризику і середнього ризику ПУ. Для її роботи основними є ПВВІК, ПКТ, ДУ, СЗПК, вік, ССІ. Ця функція пояснює 13% кумулятивної дисперсії. Отримані дані дискримінантного аналізу дозволили виявити коефіцієнти класифікуючої функції для стратифікації пацієнтів з низьким, середнім та високим ризиком 3 метою спрощення моделі СПУ проведено аналіз вкладу в дискримінацію кожної із змінних. Порівняння значень λ Уилкса, часткової λ Уилкса, множинних кореляцій, толерантності показав, що в побудованій моделі найбільший вклад в дискримінацію вносить змінна ПВВІК, при цьому у змінних T_3 та ПКТ показники, що оцінювалися, приймають значення в невеликому діапазоні. Така невелика розбіжність даних дозволила зробити висновок про вірогідність однакового внеску зазначених змінних у загальну дискримінацію. Це дозволило застосувати моделювання з використанням методу дискримінантного аналізу «покроковий назад» для мінімізації кількості використаних змінних.

Внаслідок моделювання було отримано «базовий» набір вхідних змінних, який забезпечував хорошу точність класифікації при необхідному рівні значущості ($p < 0,05$). Додавання до нього додаткових змінних несуттєво збільшувало загальну точність прогнозу на тлі ускладнення моделі.

Для створеної базової моделі класифікаційні функції мають такий вигляд:

$$R_1 \text{ (низький ризик)} = 2,1 \cdot B - 10,9 \cdot \text{ПВВІК} - 3,6 \cdot \text{ДУ} + 4,7 \cdot \text{ЛПО} - 5,2 \cdot \text{ССІ} + 6,2 \cdot A + 9,8 \cdot \text{СЗПК} - 3,8 \cdot C - 24,7 \cdot \text{ЗПК} - 46,6;$$

$$R_2 \text{ (середній ризик)} = 2,3 \cdot B - 10,2 \cdot \text{ПВВІК} + 2,3 \cdot \text{ДУ} + 6,6 \cdot \text{ЛПО} - 4,2 \cdot \text{ССІ} + 5,4 \cdot A + 18,1 \cdot \text{СЗПК} - 3,9 \cdot C + 18,5 \cdot \text{ЗПК} - 44,2;$$

$$R_3 \text{ (високий ризик)} = 15,3 \cdot B - 17,4 \cdot \text{ПВВІК} + 6,7 \cdot \text{ДУ} - 10,5 \cdot \text{ЛПО} + 8,3 \cdot \text{ССІ} + 5,1 \cdot A + 14,2 \cdot \text{СЗПК} + 4,9 \cdot C + 11,8 \cdot \text{ЗПК} - 38,5,$$

де ПВВІК – показник відносного вмісту іонізованого кальцію щодо загального; ДУ – доопераційні ускладнення; В – вік; ЛПО – лейкоцитарний

індекс інтоксикації Островського; CCI – індекс Чарльсона; А – амілаза ; СЗПК - ступінь зрілості ПК; С – стать; ЗПК – зв'язок з протоком ПЗ. Значення кожної змінної є приведені до цілих значень OR згідно з даними попереднього аналізу.

Інтерпретація результатів: слід підрахувати значення кожної з трьох функцій класифікації, а потім віднести спостереження до того класу, для якого класифіковане значення рівняння порівняно з іншим буде вище, що дозволить констатувати ступінь ризику післяопераційного ускладнення.

Про якість класифікації отриманої моделі можна судити з діаграми розсіювання канонічних значень для пари значень (функція 1 і функція 2) функцій дискримінантів (мал. 4.12).

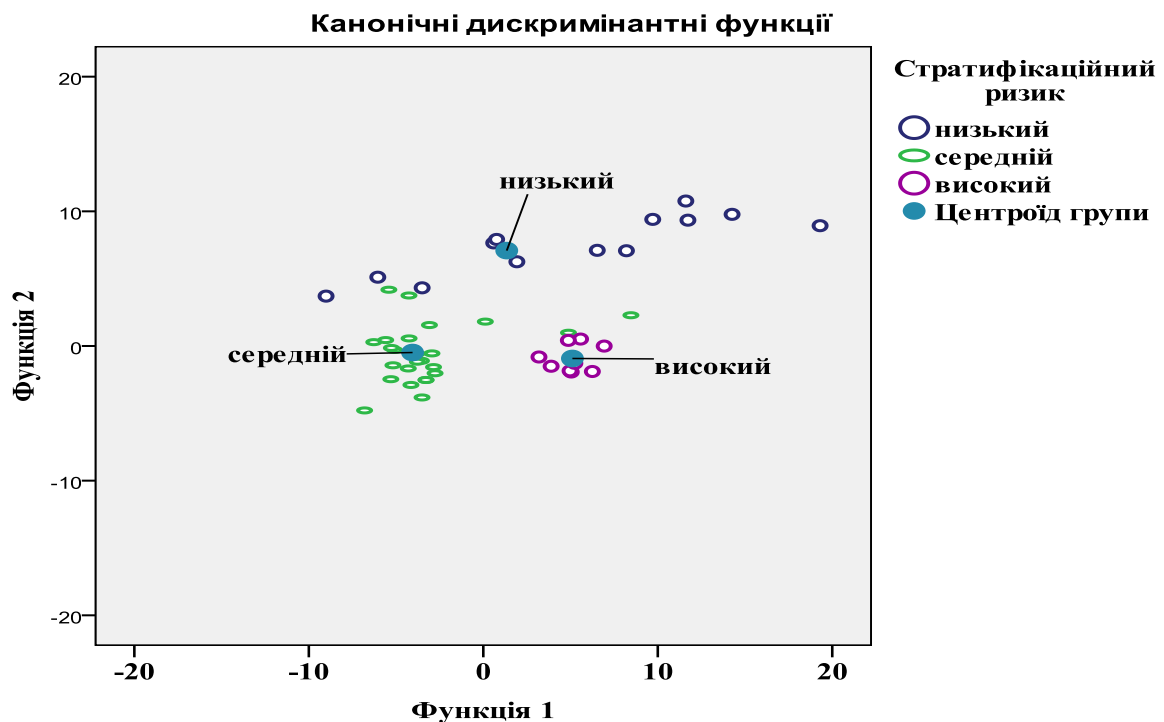


Рис. 4.12 Результати ефективності створеної дискримінаційної моделі

Видно, що точки, які відповідають пацієнтам із різними ступенями ризику СПУ, групуються в локалізованих областях площини. Робочі характеристики моделі мають хороші характеристики: апостеріорну точність класифікації – 91,2 %, чутливість – 95,2 %, специфічність – 87,2 %.

На наш погляд, прикладний аспект створеної базової моделі такий: спочатку за допомогою базової (спрощеної) моделі визначаються категорії

СПУ. Потім у пацієнтів із прогнозованим низьким СПУ можна визначити T_3 , що сприятиме точності стратифікації (адже попередніми дослідженнями доведено, що T_3 має властивості хорошого класифікатора за рахунок високої чутливості, що і необхідно в групі пацієнтів із низьким ризиком). У пацієнтів із прогнозованим середнім СПУ додаткове визначення ПКТ може сприяти виокремленню неточно класифікованих за допомогою спрощеної моделі пацієнтів (які насправді мають високий стратифікаційний ризик). Застосування ПКТ ґрунтується на його високій специфічності, як маркера, що доказано попередніми етапами проведеного дослідження.

Такий підхід до діагностики не вимагає складних діагностичних процедур та тестів, значно здешевлює і прискорює процедуру стратифікації, що необхідно в умовах хірургічного стаціонару.

Приводимо клінічний приклад використання СПУ.

Хворий Б., і/х № 529, 47 р., госпіталізований 04.02.11 у відділення печінки та жовчно-вивідних шляхів ДУ ІЗНХ АМН України.

За даними анамнезу встановлено, що протягом останніх 4 місяців пацієнта турбували постійні ниючі болі в лівому підребер'ї та епігастрії, відчуття тяжкості, що посилювалися після їжі, втрату маси тіла за 4 місяці на 10 кг. По допомогу до лікаря хворий не звертався. Значне погіршення стану наступило за тиждень до госпіталізації, коли з'явилися нудота, багаторазова блювота, іррадіація болей у поперек, загальна слабкість.

Після проведеного обстеження (УЗД) діагностована незріла ПК підшлункової залози (5 см х 0,5 см), зв'язок з протоковою системою ПЗ не виявлено. ПВВІК = 0,45 од., ЛПО = 1,5. Показники СПУ за спрощеною формулою (приведені до цілого) - R_1 = 48 балів; R_2 = 49 балів; R_3 = 14,8 балів. Враховуючи близьку суму балів між низьким і середнім ризиком на тлі таких же граничних показників ПВВІК, додатково визначався трийодтиронін. Показники трийодтироніну до операції 1,1 нмоль/мл, що дозволило скласти позитивний прогноз післяопераційного періоду та обрати методом хірургічного лікування

мініінвазивне втручання. 05.02.11 виконано пункційно-аспіраційне втручання та склеротерапію. Процедуру виконували під місцевою анестезією Sol.Novocaini 0,5%, під контролем УСГ в режимі реального часу, за принципом «вільного акустичного вікна». Після пункції ПК голкою G-9 і аспірації вмісту з санацією 0,5% розчином діоксидіна виконували цистографію 60% розчином триомбраста. За даними бактеріологічного і біохімічного обстежень вміст псевдокісти виявився стерильним, наявність амілази у вмісті не перевищувала 200 Од./л, цитологічне дослідження рідини ПК атипичних клітин не виявило. Оскільки було підтверджено відсутність зв'язку порожнини кісти з вірсунговою протокою, застосоване склерозування 96% етіловим спиртом, який вводили до появи відчуття розпирання в проекції псевдокісти з експозицією 5 хвилин.

Показники T_3 в першу добу після операції - 1,25 нмоль/мл, ПБВІК – 0,42 од. У післяопераційному періоді ускладнень не спостерігалось - нудота, блювота припинилися, відновився апетит. Динамічний УЗД контроль показав, що для повної регресії псевдокісти знадобилося 2 пункційно-аспіраційних втручання із склеротерапією з інтервалом у 3 доби. Хворий виписаний у задовільному стані під спостереження гастроентеролога за місцем проживання.

Таким чином, вивчення результатів додаткових методів обстеження у пацієнтів із ПКПЗ в залежності від стратифікаційного ризику післяопераційних ускладнень дозволило виокремити можливі додаткові предиктори для підвищення чутливості і специфічності прогностичної експрес - моделі СПУ.

Введення додаткових змінних дозволило створити базову модель прогнозування стратифікаційного ризику післяопераційних ускладнень.

Робочі характеристики моделі: апостеріорна точність класифікації- 91,2 %, чутливість – 95,2 %, специфічність – 87,2 %.

Тобто модель показала високу точність класифікації. Такий підхід до діагностики не вимагає складних діагностичних процедур та тестів, обмежує кількість пацієнтів, які потребують застосування більш дорогих методів обстеження, що значно здешевлює і прискорює процедуру стратифікації і є доцільним в умовах хірургічного стаціонару.

Запропонована система стратифікації хворих на групи ризику на підставі підрахунку СПУ може служити для подальшої розробки та виокремлення найбільш інформативних прогностичних критеріїв для підвищення точності прогнозування післяопераційних ускладнень та стратифікації ступеня ризику післяопераційних ускладнень.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПСЕВДОКІСТАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

5.1 Загальні принципи лікувальної тактики у пацієнтів досліджуваних груп

Принципи базисної консервативної терапії у хворих обох груп не відрізнялися від таких при лікуванні гострого деструктивного панкреатиту [12, 27, 37, 84, 180, 192].

Додатково до базисної консервативної терапії пацієнти II групи отримували:

1) фагопрофілактику або фаготерапію препаратом «Секстафаг» після дослідження чутливості до бактеріофагу. За схемою фагопрофілактики препарати бактеріофагу отримували пацієнти основної групи із середнім СІПУ: препарат призначався у дозі 2 мл підшкірно за 30-40 хвилин перед операцією та через 5 діб після операції за Ісламовим Р.Н., 2011 [38]. Пацієнтам основної групи з показником бактеріофлори більше 20% у вмісті кісти та високим СІПУ проводилася фаготерапія за схемою Суботіна (перорально по 20 мл препарата «Секстафаг» 1 раз на добу та по 10 мл у дренаж 1 раз на добу) [114].

2) пацієнтам із «синдромом псевдодисфункції ЩЗ» якомога раніше відновлювалося ентеральне живлення, збагачене вуглеводистою їжею; пацієнтам із показниками $T_3 < 0,7$ нмоль/л, додатково призначався L тироксин у дозі 25 мкг на добу на весь період лікування [4, 10, 88, 104, 148];

4) пацієнтам з ознаками гіпокальціємії додатково перорально призначали комплексний препарат кальцію і вітаміну Д₃ (кальцемін по 1 т. 2 рази на добу), при проведенні дезінтоксикаційної терапії перевагу віддавали реамберину (1,5% по 400,0 в/в) з огляду не тільки на його властивості антиоксиданта, але і здатність покращувати внутрішньоклітинний метаболізм кальцію [7, 45, 96].

Тактика лікування пацієнтів I групи була активно-очікувальною. У амках цієї тактики використання медикаментозної терапії мало своєю метою перенесення терміну операції на період, достатній для повного формування кістозної капсули або підготовку пацієнтів до оперативного лікування і зняття супутніх симптомів гострого панкреатиту.

Основою розробленого лікувального алгоритму у пацієнтів II групи була активно-індивідуалізована тактика. Вузловими моментами запропонованої тактики були стратифікація пацієнтів згідно із ризиком післяопераційних ускладнень та ступенем зрілості ПК, максимальне використання мініінвазивних технологій (які могли бути як I етапом, так і завершуючим етапом хірургічного лікування), застосування у пацієнтів із незрілою ПК способу прискореного її дозрівання.

Хірургічні методи лікування пацієнтів обох груп полягали у застосуванні внутрішнього, зовнішнього дренажів та резекційних методів.

Критеріями виліковування були усунення симптомів ендотоксикозу, зникнення або зменшення розмірів псевдокісти (< 3 -х см), її стабілізація (за даними променевих методів дослідження), відсутність ознак рецидиву впродовж півроку (табл.5.1).

Таблиця 5.1

Методи хірургічного лікування хворих I та II груп

Метод лікування ПКПЗ	I група N=55		II група N=48		Оцінка відмінностей χ^2 v1(0,05)= 3,841
	n	%	n	%	
Мінінвазивні втручання	29	52,7	37	77,0	$\chi^2 = 6,606$ $p < 0,01$
Пункційно-аспіраційний метод під контролем УСГ + склеротерапія	4	7,3	4	8,3	Йетс $\chi^2 = 0,005$ $p > 0,05$
Пункційно-аспіраційний метод під контролем УСГ	13	23,6	4	8,3	$\chi^2 = 4,769$ $p < 0,05$
Пункційно - дренуюч. спосіб під контролем УСГ	9	16,4	19	39,6	Йетс $\chi^2 = 5,858$ $p < 0,05$
Лапароскопічне дренування	1	1,8	2	4,1	Йетс $\chi^2 = 0,500$ $p > 0,05$
Ендоскопічне внутрішнє дренування	2	3,6	8	16,7	$\chi^2 = 4,964$ $p < 0,05$
Лапаротомні втручання	22	40,0	10	20,8	$\chi^2 = 4,397$ $p < 0,05$
Зовнішнє дренування (відкритим методом)	6	10,9	0	0	Йетс $\chi^2 = 1,805$ $p > 0,05$
	7	12,7			
Зовнішнє дренування (оментобурсостомія)	9	16,3	2	4,2	$\chi^2 = 4,411$ $p < 0,05$
	8	14,5			
Внутрішнє дренування (цистогастростомія)	3	5,5	2	4,2	Йетс $\chi^2 = 0,024$ $p > 0,05$
Внутрішнє дренування (цистоєюностомія)	4	7,3	6	12,5	Йетс $\chi^2 = 1,783$ $p > 0,05$
Резекційні втручання	4	7,3	1	2,1	Йетс $\chi^2 = 0,582$ $p > 0,05$
Панкреатодуоденальна резекція	1	1,8	0	0	Йетс $\chi^2 = 0,005$ $p > 0,05$
Дистальна резекція ПЗ + спленектомія	2	3,6	0	0	Йетс $\chi^2 = 0,382$ $p > 0,05$
Дистальна резекція ПЗ	1	1,8	1	2,1	Йетс $\chi^2 = 0,005$ $p > 0,05$

У рамках розробленої тактики у пацієнтів I групи достовірно частіше, ніж у пацієнтів II групи ($\chi^2 = 4,397$, $p < 0,05$), використовувалися традиційні методи лікування з лапаротомним доступом. У пацієнтів II групи переважали мініінвазивні технології ($\chi^2 = 6,606$, $p < 0,01$). В структурі оперативних втручань

в I групі переважали операції зовнішнього дренивання лапаротомним способом ($\chi^2 = 5,818$, $p < 0,05$) та пункційно-аспіраційний спосіб під УЗД контролем ($\chi^2 = 4,769$, $p < 0,05$). В II групі перевагу віддавали пункційно-дренуючим методам зовнішнього дренивання (Йетс $\chi^2 = 5,858$, $p < 0,05$) та ендоскопічному внутрішньому дрениванню ($\chi^2 = 4,964$, $p < 0,05$). Лікування запропонованим нами способом застосовувалося тільки у пацієнтів основної групи ($\chi^2 = 14,1$, $p < 0,01$)

Загальна тактика використання хірургічних методів лікування була наступною: при неефективності консервативного лікування пацієнтів із псевдокістами до 40 мм або псевдокістах діаметром від 40 до 50 мм без змін структури ПЗ та зв'язку ПК з протоковою системою ПЗ застосовували одноразову пункцію під контролем УЗД з аспірацією вмісту та склерозуванням порожнини кісти 96% розчином етілового спирту.

При розмірах ПК більше 50 мм або наявності її зв'язку з вірсунговою протокою застосовували черезшкірне пункційне дренивання ПК під контролем УЗД, із щодобовою санацією порожнини кісти 0,5% розчином діоксидіна. Контрольне ультразвукове дослідження виконували на наступну добу, потім через 4-5 днів. При візуалізації порожнини ПК пункцію повторювали. Після нормалізації стану хворого і відсутності зв'язку ПК з протоковою системою ПЗ, що підтверджувалося результатами фістулографії, виконували склерозування порожнини ПК: 96% етіловий спирт вводили до появи відчуття розпирання в проекції кісти або появи склерозанта на шкірі у проекції парадренажного каналу. На наступну добу хворі виписувалися на амбулаторне лікування. Сеанси склерозування і ультразвукового контролю виконували амбулаторно через кожні 5 - 7 діб. При великих кістах кожні 10-14 днів виконували фістулографію. Дренивання припиняли після повного зникнення парадренажної порожнини за даними УЗД або фістулографії. (рис.5. 1).

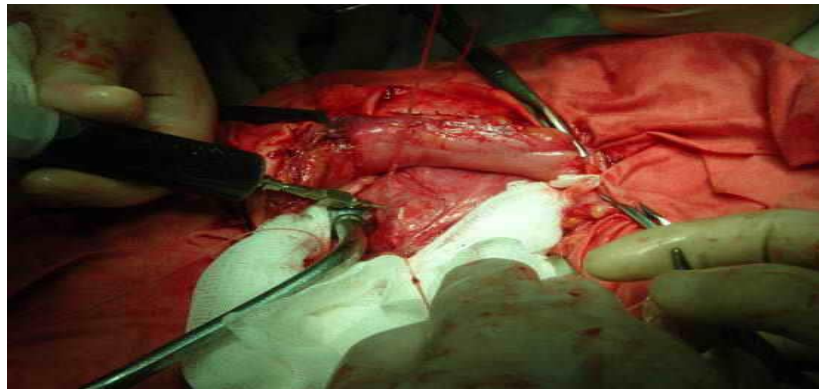


Рис.5.1 Пункція псевдокісти (інтраопераційна фотографія)

При неефективності пункційно-дренуючих втручань, а також при виникненні ускладнень виконувалися оперативні втручання з використанням лапаротомного доступу. При перфорації ПК виконувалася лапаротомія з зовнішнім дрениванням кісти, санацією та дрениванням черевної порожнини (рис.5.2).



Рис. 5.2 Пацієнтка М., 62 роки. Перфорація псевдокісти, яка нагноїлася

При ускладненнях у вигляді кровотечі виконувалася лапаротомія з наступним лігіруванням судин, що кровоточили або тампонадою порожнини ПК і зовнішнім, або зовнішньо-внутрішнім дрениванням її на тлі комплексу гемостатичної терапії (рис.5.3).

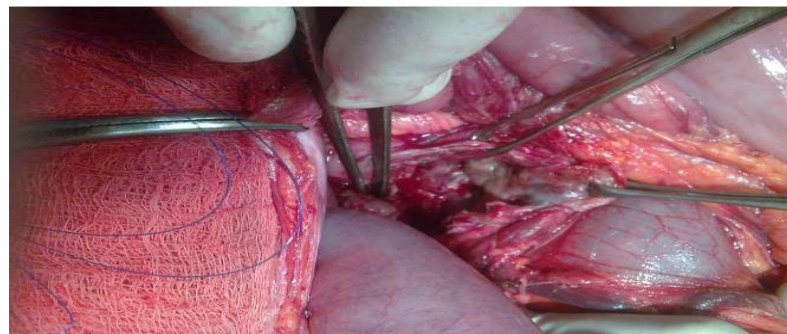


Рис. 5.3 Крайовий дефект верхньої мезентеріальної артерії. Пінцетом показане стенозоване вустя головного панкреатичного протоку.

За відсутності ефекту виконувалася резекція ПЗ з ускладненою ПК (рис.5.4).



Рис. 54 Пацієнт К., 43 роки. Дистальна резекція ПЗ зі збереженням селезінки

У випадку нагноювання ПК оперативне втручання складалося із зовнішнього дренивання відкритим методом, марсупіалізації або оментобурсостомії. Із операцій внутрішнього дренивання найчастіше застосовувалися операції з формуванням цистодигестивного анастомозу.

При компресії кістою суміжних органів з виникненням механічної жовтяниці, гастростазу, дуоденальної непрохідності лікувальна тактика була направлена на ліквідацію ПК. Тактика оперативного втручання даного контингенту пацієнтів у більшості випадків не відрізнялась від тактики лікування неускладнених ПКПЗ. В даній групі хворих перевагу надавали мінімально інвазивним методикам лікування.

Згідно із розробленим алгоритмом, у пацієнтів із сформованими ПК перевагу віддавали операціям внутрішнього дренивання (мініінвазивним або лапаротомним способом). Із мініінвазивних технологій внутрішнього дренивання ПК застосовували ендоскопічні методи втручання. Перевага віддавалася транспаплярній методиці, як найбільш фізіологічній.. При наявності змін вірсунгової протоки виконували ендоскопічну вірсунготомію. У разі неможливості або недоцільності використання транспаплярного доступу вдавалися до трансмурального дренивання. (рис. 5.5 – 5.6).

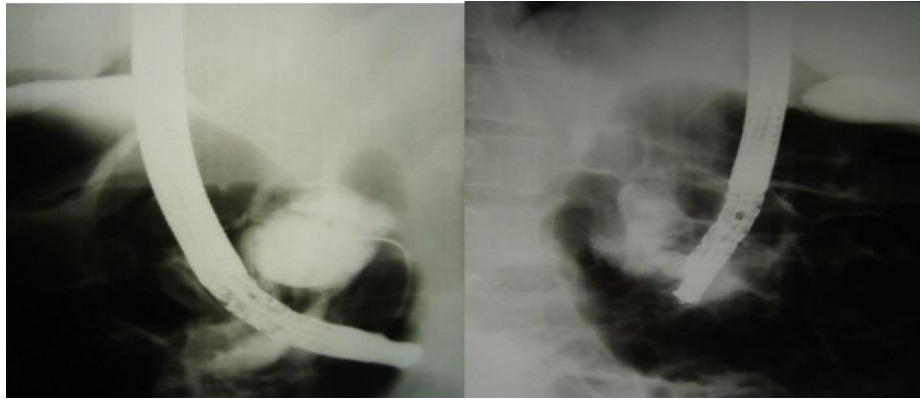


Рис. 5.5 -5.6 Транспапілярне стентування ПК головки ПЗ

Операції внутрішнього дренивання лапаротомним способом (цистогастростомію, цистоентеростомію) виконували у разі наявності сполучення ПК з головною панкреатичною протокою, наявності тривало існуючої зовнішньої панкреатичної нориці, секвестрації, кровотечі в порожнину кісти.

У пацієнтів із низьким ризиком ускладнень найчастіше вдавалися до формування ендоскопічного трансмурального цистодигестивного анастомозу (до категорії із низьким ризиком ПУ могли бути стратифіковані тільки пацієнти з відсутністю сполучення з протоковою системою ПЗ). У випадку неефективності лікування застосовувався лапаротомний спосіб накладення цистодигестивного анастомозу. У пацієнтів із середнім ризиком ускладнень найчастіше виконували черезпапілярне ендоскопічне внутрішнє дренивання. При неефективності такого способу оперативного втручання також виконували формування цистодигестивного анастомозу за допомогою ендоскопічного трансмурального дренивання або лапаротомним методом. У пацієнтів із високим ризиком ускладнень для формування внутрішнього цистодигестивного анастомозу виконували ендоскопічне внутрішнє дренивання або лапаротомне втручання. Лапароскопічний метод накладення внутрішнього цистодигестивного анастомозу нами не застосовувався, оскільки потребує високої кваліфікації хірурга та є дуже матеріально затратним.

У пацієнтів із несформованими ПК перевага віддавалася методам зовнішнього дренивання. При наявності низького СІПУ переважали

мініінвазивні методи втручання (одноразові або багаторазові аспірації та склерозування порожнини ПК). У пацієнтів із середнім і високим СПУ із мініінвазивних методів втручання перевагу віддавали пункційно –дренуючим втручанням. У пацієнтів із високим ризиком застосовували мініінвазивні методи зовнішнього дреноування (пункційно-дренуючі втручання під УЗД контролем) або лапаротомні (формування оментобурсостоми). Резекційні способи були застосовані тільки у пацієнтів із високим СПУ як при сформованій, так і при незрілій стінці ПК. Лапароскопічні оперативні втручання в обсязі зовнішнього черезшкірного дреноування були виконані у пацієнтів за відсутності акустичного вікна для пункційного дреноування під контролем УЗД при сприятливих топічних умовах і невеликих розмірах ПК (≤ 5 см в діаметрі) (рис.5.7).



Рис. 5.7 Хворий. Б., 35 р. Черезшкірне дреноування незрілої ПК лапароскопічним методом (інтраопераційна фотографія).

Також при неефективності пункційного дреноування і незрілості стінки ПК застосовували спосіб її прискореного формування з наступним накладенням внутрішнього цистодигестивного анастомозу.

Пропонований спосіб здійснюють наступним чином: виконують під місцевою анестезією черезшкірну лікувально-діагностичну тонкоголкову пункцію кісти, черезшкірне зовнішнє дреноування кісти за методикою «стилет-катетер» під контролем УЗД із санацією і декомпресією її (рис.5.8).

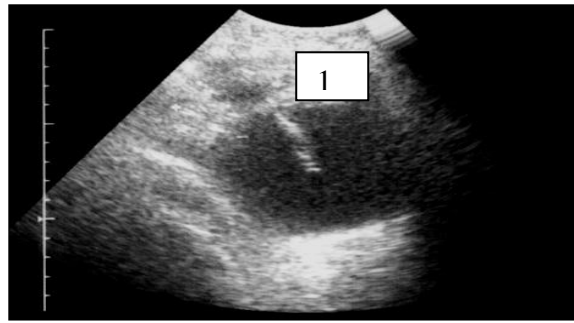


Рис.5.8 Черезшкірна пункція під УЗД наведенням: 1- пункційна голка

Одночасно проводять цистографію для точного визначення форми кісти, локалізації її по відношенню до сусідніх органів, виявлення зв'язку ПК з протоковою системою ПЗ і наявності секвестрів (рис.5.9)



Рис.5.9 Цистографія. Зв'язок ПК з головним протоком ПЗ

Виконують цитологічне, біохімічне, мікробіологічне дослідження вмісту кісти. При неадекватному відтоку рідини і некротичних мас проводиться бужування із заміною раніше встановлених трубок на дренажі більшого діаметру. Контрольні терміни установки дренажів при дрениванні під УЗД контролем - $10,2 \pm 1,6$ доби. При добовому дебіті ексудату з ПК більше 50 мл, з високим вмістом амілази; відсутності тенденції до стійкого зменшення її об'єму; наявності зв'язку з головною протокою ПЗ, особливо - при явищах вірсунгіальної гіпертензії, судять про малу ефективність подальшого зовнішнього дренивання псевдокіст під контролем ультрасонографії і визначають показання до лапаротомного оперативного втручання (рис.5.10).

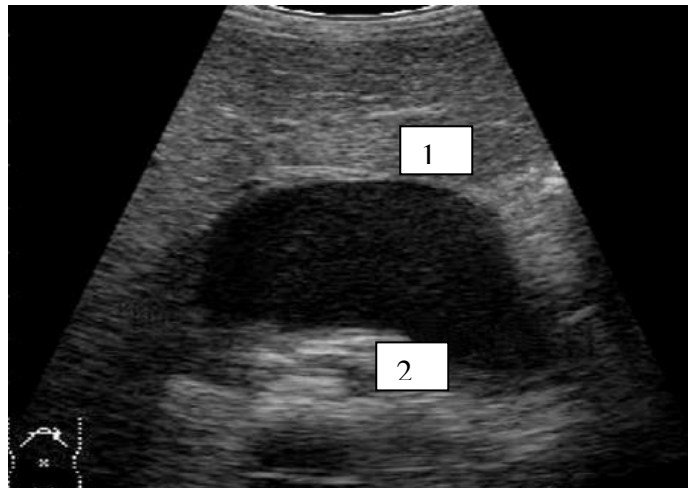


Рис. 5.10 Результати УЗД обстеження: 1- післянекротична кіста;
- розширений вірсунгов проток

2

За 2-3 тижні до операції проводиться курс форсованого формування стінки ПК. Щодня порожнину ПК заповнюють через катетер 0,02% розчином декаметоксина до 2/3 від попереднього об'єму з експозицією 30 хвилин, з подальшою повною декомпресією і пасивним дренажуванням.

Додатково у пацієнтів із відсутністю зв'язку ПК із протоковою системою ПЗ з метою стимулювання процесів фібротизації у дренажну суміш вводиться по 5 МО окситоцину 2 рази на тиждень [30, 51, 108]. Моніторинг процесу формування стінки ПК та морфометрію здійснювали 1 раз на тиждень за допомогою УЗД. Після закінчення формування стінки ПК до товщини, придатної для оперативного втучання (згідно із даними УЗД), переходили до другого етапу лікування – накладення внутрішнього цистодигестивного анастомозу (ендоскопічного або лапаротомним способом).

Виявлена наявність відмінностей між групами у тактиці лікування в залежності від ступеня зрілості ПК (таб. 5.2).

Методи хірургічного втручання в залежності від ступеня сформованості псевдокіст

Методи втручання	Несформовані ПК							
	І група , n= 26				ІІ група , n= 29			
	Спосіб оперативного втручання							
	лапаротомний		мініінвазивн.		лапаротомний		мініінвазивн.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Зовнішнє дронування	7 •	26,9	17*	65,3	0	0	28*	96,5
Внутрішнє дронування	0	0	0	0	0	0	0	0
Всього	7	26,9	17*	65,3	0	0	28 */#	96,5
Резекційні	2	7,7	0	0	1	3,5	0	0
	Сформовані ПК							
	І група , n= 29				ІІ група , n= 19			
Зовнішнє дронування	8•	27,6	10#	34,5	1	5,2	1	5,3
Внутрішнє дронування	7*	24,1	2	6,9	9	47,4	8#	42,1
Всього	15	51,7	12	42,4	10	52,6	9	47,4
Резекційні	2	6,9	0	0	0	0	0	0

Примітка. Достовірність різниці: * $p < 0,05$ - між міні- і лапаротомними втручаннями в групах; • $p < 0,05$ - міжгрупова для лапаротомних втручань; # $p < 0,05$ - міжгрупова для мініінвазивних втручань.

В ІІ групі достовірно частіше, ніж в І групі, використовували мініінвазивні технології у пацієнтів як із несформованими ПК ($\chi^2 = 7,73$, $p < 0,01$), так і сформованими ($\chi^2 = 54,1$, $p < 0,01$) ПК. Також в основній групі при незрілих ПК достовірно частіше, ніж при зрілих ПК, використовувалися методи зовнішнього дренажування ($\chi^2 = 26,7$, $p < 0,01$), а при сформованих ПК – методи внутрішнього дренажування ($\chi^2 = 29,6$, $p < 0,01$). В І групі методи зовнішнього дренажування переважали як серед операцій при несформованих ПК ($\chi^2 = 37,2$, $p < 0,01$), так і при сформованих ($\chi^2 = 5,6$, $p < 0,05$).

Порівняння частоти застосування методів хірургічного втручання в обох групах в залежності від категорії СПУ показало, що у хворих II групи із низьким і середнім ризиком мініінвазивні методи застосовувалися достовірно частіше ($p < 0,05$). Лапаротомним методам хірургічного втручання частіше віддавали перевагу у пацієнтів I групи з середнім СПУ ($p < 0,05$). Достовірної різниці між I і II групою у частоті застосування лапаротомних і мініінвазивних втручань у пацієнтів із високим СПУ не виявлено ($t = 0,22$, $p > 0,05$). При цьому резекційні методи в обох групах застосовувалися тільки у пацієнтів із високим СПУ (рис.5.11).

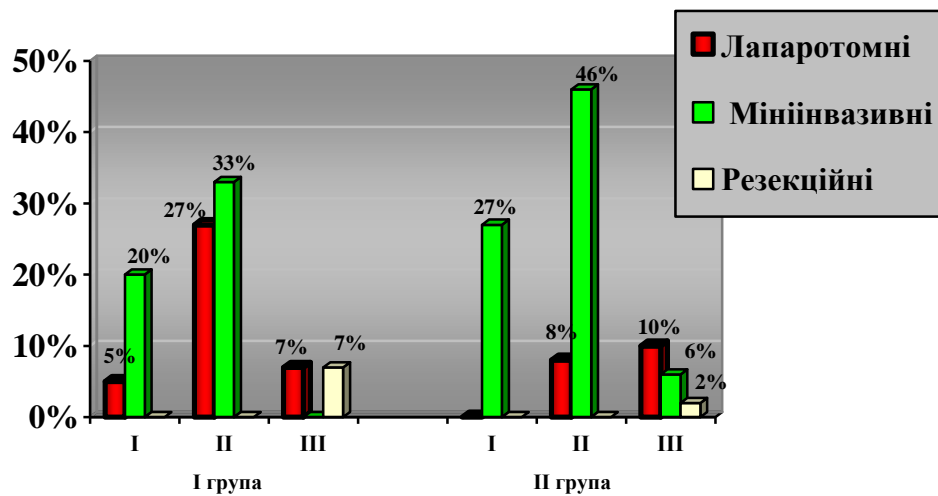


Рис. 5.11 Методи хірургічного втручання в залежності від стратифікаційного ризику: I – низький ризик; II – середній ризик; III – високий ризик.

Таким чином, згідно з розробленим алгоритмом, лікувальна тактика у пацієнтів II групи дещо відрізнялася від тієї, що здійснювалася у пацієнтів I групи і залежала від стратифікаційного ризику ПУ та ступеня зрілості ПК (рис. 5.12).

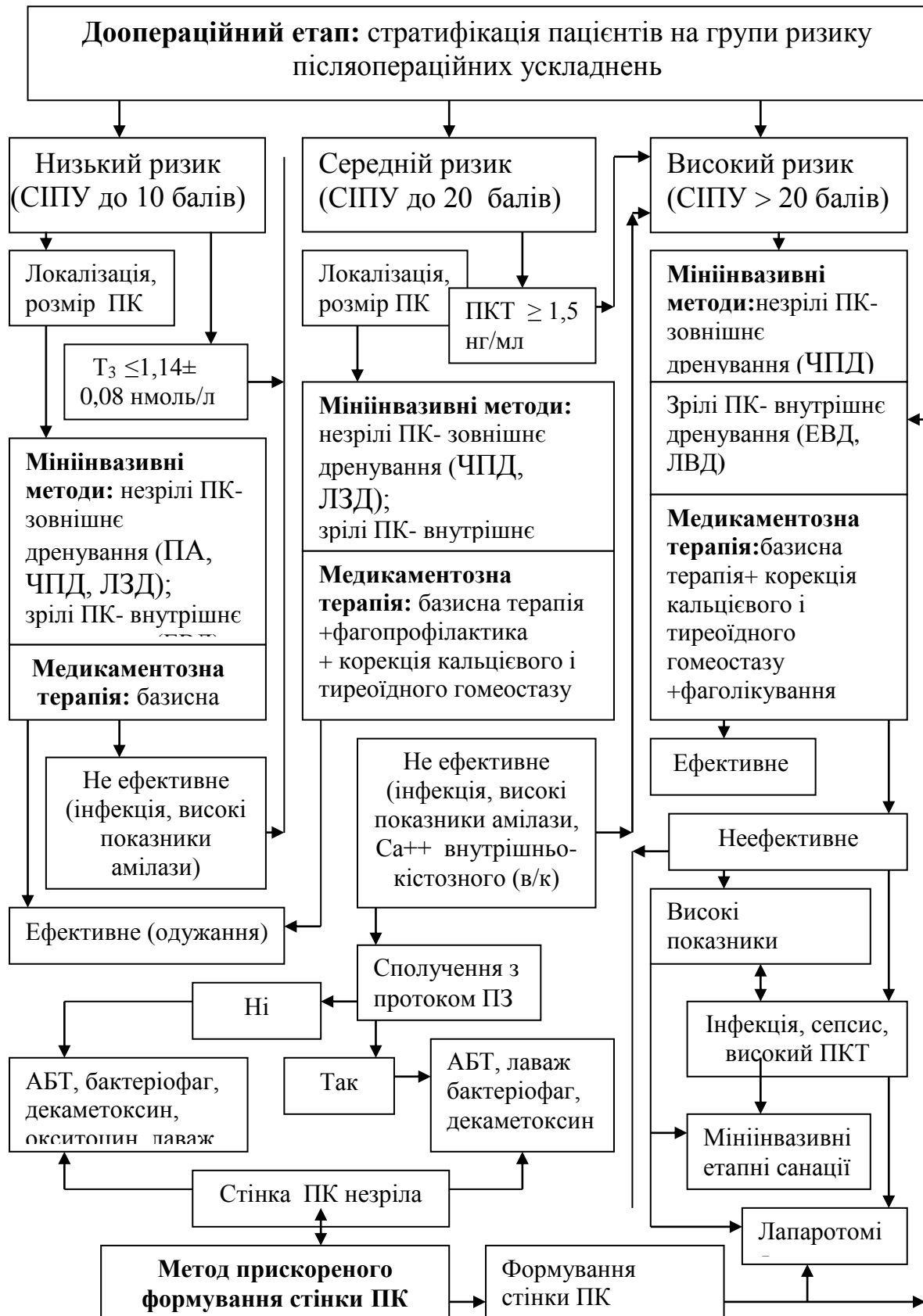


Рис.5.12 Алгоритм запропонованої тактики лікування пацієнтів із ПКПЗ

Примітка: ЧПД – чересшкірне пункційне дренування; ЕВД – ендоскопічне внутрішнє дренування; ПА – пункційно-аспіраційні втручання ЛЗД – лапароскопічне зовнішнє дренування; ЛВД – лапароскопічне внутрішнє дренування;

На відміну від I групи, в II групі переважали мініінвазивні технології ($\chi^2=6,606$, $p < 0,01$).

В структурі оперативних втручань в I групі переважали операції зовнішнього дренивання лапаротомним способом ($\chi^2=5,818$, $p < 0,05$) та пункційно-аспіраційний спосіб під УЗД контролем ($\chi^2=4,769$, $p < 0,05$). В II групі перевагу віддавали пункційно-друючим методам зовнішнього дренивання (Йетс $\chi^2=5,858$, $p < 0,05$) та ендоскопічному внутрішньому дрениванню ($\chi^2=4,964$, $p < 0,05$).

5.2 Ефективність лікувальної тактики у пацієнтів досліджуваних груп

Пункційне лікування було застосоване у 25 (24,2%) пацієнтів в обох групах: у 20 (19,4%) пацієнтів із низьким СПУ і у 5 (4,8%) із середнім СПУ ($p < 0,05$). Результатом пункційного лікування в обох групах стало повне зникнення псевдокісти у 88% хворих, зменшення розмірів ПК < 3 см і її стабілізація у 3 (12%) пацієнтів. У 8 (40%) пацієнтів із низьким СПУ були застосовані пункція і склерозування. Рецидиви через півроку спостереження відзначені у 11 (44%) пацієнтів: достовірно частіше у пацієнтів із сформованими ПК ($\chi^2=4,98$, $p < 0,05$) і пацієнтів I групи ($\chi^2=4,73$, $p < 0,05$).

Черезшкірне дренивання було застосовано у 28 (27,1%) пацієнтів обох груп, з них завершальним етапом втручання стало у 12 (42,8%) пацієнтів обох груп, у 16 (57,1%) пацієнтів – тільки I етапом лікування, при цьому у 14 пацієнтів II групи було застосоване прискорене формування стінки ПК. Повна регресія ПК відзначена у 25 (89,3%), зменшення розмірів ПК < 3 см і її стабілізація у 3 (10,7%) пацієнтів. Кількість рецидивів була достовірно більшою у пацієнтів I групи ($\chi^2=9,43$, $p < 0,01$) і у пацієнтів із сформованими псевдокістами ($\chi^2=7,88$, $p < 0,01$) (таб. 5.3).

Результати мініінвазивного лікування у пацієнтів обох груп

Результати лікування	Кількість пацієнтів, які піддалися лікуванню											
	І група						ІІ група					
	Несф. ПК (І-ІІ СЗПК)		Сформ. ПК (ІІІ СЗПК)		Всього ПК		Несф. ПК (І-ІІ СЗПК)		Сформ. ПК (ІІІ СЗПК)		Всього ПК	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Пункції												
Регресія ПК	11	64,7	3•	17,6	14	82,4	4	50	4	50	8	100
Стабілізація	1	5,9	2	11,8	3	17,6	0	0	0	0	0	0
Всього	12	70,6	5•	29,4	17	100	4	50	4	50	8	100
Рецидив ПК	5	29,4	5	29,4	10	58,8	0	0	1	12,5	1	12,5
Ускладн.	3	17,6	4	23,6	7	41,2	1	12,5	0	0	1	12,5
Черезшкірне зовнішнє дренування												
Регресія ПК	4	44,4	4	44,4	8	88,9	17	89,4	0	0	17	89,4
Стабілізація	4	44,4	1	11,1	1	11,1	2	10,5	0	0	2	10,5
Всього	4	44,4	5	55,6	9	100	19	100	0	0	19	100
Рецидив ПК	2	22,2	4	44,4	6	66,7	2	10,5	0	0	2	10,5
Ускладн.	3	33,3	3	33,3	6	66,7	5	26,3	0	0	5	26,3

Примітка: Достовірність розходжень: *- $p < 0,05$ між І групою і ІІ групою;
 •- $p < 0,05$ між сформованими і несформованими ПК у групах.

Ендоскопічне внутрішнє дренування було застосовано в обох групах у 10 (9,4%) пацієнтів із низьким і середнім ризиком і сформованою ПК, достовірно частіше у пацієнтів ІІ групи ($\chi^2 = 7,91$ $p < 0,01$), причому у 3 пацієнтів ІІ групи із низьким СПУ ендоскопічне внутрішнє дренування було успішно застосоване у зв'язку з відсутністю технічної можливості виконати пункцію (розміри ПК були менше 3, 6 см). Повна регресія ПК відзначена в 100% випадків. Рецидиви були відсутні у всіх випадках. Достовірної міжгрупової різниці у частоті ускладнень не виявлено ($p > 0,05$).

Лапароскопічне зовнішнє дренування було застосоване в обох групах у пацієнтів із незрілою стінкою ПК і середнім ризиком, достовірної міжгрупової різниці у частоті застосування цього методу втручання та у частоті ускладнень і

рецидивів не виявлено ($p > 0,05$).

Повна ліквідація ПК виключно при використанні різних методів мініінвазивного лікування у пацієнтів із незрілими ПК наступила у 90,9% пацієнтів, ускладнення виникли у 23 (34,8%) випадках, рецидиви у 19 (28,8%), причому у пацієнтів із сформованими кістами рецидивів було достовірно більше ($\chi^2 = 8,80$ $p < 0,01$). В I групі було достовірно більше, ніж в II групі ускладнень (51,7% проти 21,6%, $\chi^2 = 6,49$ $p < 0,05$) і рецидивів (55,1% проти 8,1% співвідносно, $\chi^2 = 17,57$ $p < 0,05$). Методи лікування з лапаротомним доступом застосовані у 37 (35,9%) пацієнтів (з них у 5 пацієнтів – резекція), ускладнення виникли у 35 (94,5%) випадках, рецидиви були відсутні. У пацієнтів II групи ускладнень було на 18,2% менше, ніж у пацієнтів I групи ($\chi^2 = 4,99$ $p < 0,05$).

Окрім кількості ускладнень, було проведено порівняльний міжгруповий аналіз тяжкості ПУ у пацієнтів із різним ризиком ускладнень (згідно із класифікацією D.Dindo). Встановлено, що в II групі, на відміну від I групи, пацієнтів без ПУ було достовірно більше ($\chi^2 = 7,73$, $p < 0,03$). Також встановлено, що у пацієнтів I групи достеменно більше, ніж у пацієнтів II групи, було ПУ II і III ступеня тяжкості ($\chi^2 = 9,09$, $p < 0,03$). Серед пацієнтів із низьким СППУ достовірної міжгрупової різниці у тяжкості ускладнень не відзначено. У пацієнтів із середнім СППУ осіб із відсутністю ПУ було статистично достовірно більше в II групі ($\chi^2 = 22,94$; $p < 0,005$), ніж в I групі. У пацієнтів із високим СППУ в групі порівняння зафіксовані ускладнення III ступеня в 1,9 разів частіше, ніж в основній групі. Цікаво було порівняти результати хірургічного лікування у пацієнтів обох порівнюваних груп, які зазнали операцій внутрішнього дренивання різними способами (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Розподіл пацієнтів I і II групи в залежності від ступеня тяжкості
післяопераційних ускладнень та категорії стратифікаційного ризику**

Ступінь тяжкості післяопераційних ускладнень (за D.Dindo)	I група n=55		II група n=48	
Низький СПУ	Абс.	%	Абс.	%
0 ступеня	11	78,5	12	100
I ступеня	3	21,5	1	1
II ступеня	0	0	0	0
III ступеня	0	0	0	0
Разом	14	100	13	100
Середній СПУ				
0 ступеня	3	9,1	18*	92,8
I ступеня	13	39,4	6*	7,2
II ступеня	16	48,4	2*	0
III ступеня	1	3,1	0	0
Разом	33	100	26	100
Високий СПУ				
0 ступеня	0	0	0	0
I ступеня	0	0	3	75
II ступеня	3	37,5	4	25
III ступеня	5	62,5	2	0
Разом	8	100	9	100

Примітка: Достовірність розходжень: *- $p < 0,05$ між I групою і II групою.

У ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів, у яких були застосовані мініінвазивні технології, у порівнянні з пацієнтами, які піддалися лапаротомії, відзначено достовірне скорочення тривалості гастростазу, парезу кишечника та тривалості перебування в стаціонарі.

Середній післяопераційний ліжко-день в групі порівняння склав $14,9 \pm 1,5$, в основній групі досягнуте зменшення післяопераційного ліжко-дня до $10,3 \pm 0,88$ ($p < 0,05$). Скорочення терміну госпіталізації пов'язане, в першу чергу, зі зниженням кількості ПУ. Летальність в обох групах була відсутня. (табл.5.5).

**Динаміка показників клінічної ефективності методів внутрішнього
дренування**

Показники клінічної ефективності	Лапаротомні (n=16)	Мініінвазивні (n=13)	Достовірність
Гастростаз (доба)	5,3±0,3	3,1±0,4	p<0,01
Парез кишечника (доба)	6,7±0,4	3,8±0,5	p<0,001
Тривалість антиангінальної терапії (доба)	6,5±1,5	5,3±0,4	p>0,05
Тривалість перебування в стаціонарі (доба)	14,9 ± 1,5	10,3 ± 0,88	p<0,05
Летальність	-	-	-

Також порівнювалися результати бактеріологічного обстеження пацієнтів I і II груп. При первинному бактеріологічному дослідженні у хворих обох груп встановлено переважання грампозитивної мікрофлори - 68,4%, яка була наявна в основному двома видами мікробів: *Staphylococcus sp.* (47,4%) і *Enterococcus sp.* (21,0%). З грамнегативних мікроорганізмів *E.coli* висіялася в 15,8%, *P. aeruginosa* в 10,5%, *M. morganii* в 5,3%. Серед мікробних асоціацій відмічено поєднання *Enterococcus sp.* з *E.coli* і *Staphylococcus aureus* (рис.5.13).

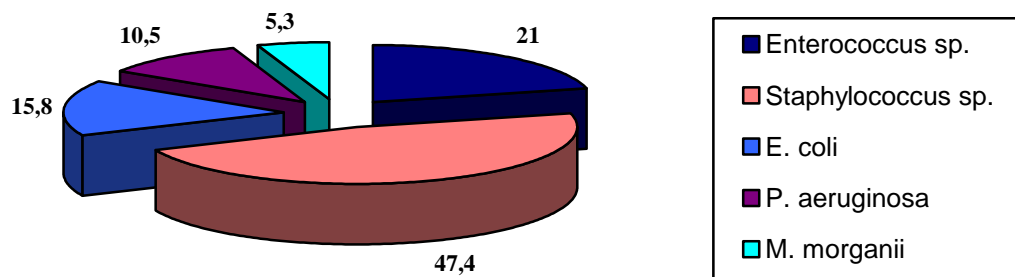


Рис. 5.13 Результати первинного бактеріологічного обстеження пацієнтів I і II груп

Аналіз антибіотикочутливості показав, що препаратами вибору для найчастіше ідентифікованої мікрофлори були: карбапенеми (іміпенем - 87,2 % і меропенем - 94,3 % чутливих штамів), фторхінолони (ципрофлоксацин - 78,2

%), цефалоспорины III покоління (цефотаксім - 63,4 %, цефтріаксон - 68,7 %). Статистично достовірної різниці у мікробному пейзажі та чутливості до антибіотиків у пацієнтів порівнюваних груп не відзначено ($p > 0,05$). Ці дані підтвердили мікробіологічну обґрунтованість вибору фторхінолонів, цефалоспоринів III покоління і карбапенемів для лікування обстежених пацієнтів. У хворих II групи також визначали чутливість вмісту ПК до «Секстафагу». Виявлена чутливість до мікроорганізмів в 92,9% випадків.

У 42,8% пацієнтів I групи зникнення мікробних асоціацій відбулося на 7 добу від початку лікування. У 28,5% пацієнтів відзначена поява раніше не висіюваної мікрофлори (*Klebsiella sp.* у 12,9% пацієнтів), *Proteus sp.* (у 8,7%), *Enterobacter sp.* (у 4,7%), *Candida sp.* (у 2,2%), що могло бути наслідком активації ендогенної мікрофлори або реінфікуванням внутрішньолікарняними штамами мікроорганізмів та потребувало пролонгації антибактеріальної терапії і застосування додаткових груп антибіотиків. До 12 доби у 71,4% пацієнтів I групи мікрофлора у ПК не висіювалася.

У біологічному матеріалі ПК у пацієнтів II групи на тлі поєднаного застосування фагопрепарата й антибіотиків на 7 добу відбулося зникнення мікробних асоціацій в 76,9% випадках від початку лікування, до 12 доби санація вмісту ПК у відбулася 92,4% пацієнтів, що достовірно більше ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів I групи.

Нормалізація температури тіла на 7 добу післяопераційного періоду відбулася у 69,2% пацієнтів II групи і у 57,2% I групи ($p < 0,05$), зникнення тахікардії – у 61,6% проти 57,1% ($p < 0,05$), нормалізація лейкоцитарної формули – у 92,3% проти 57,2% ($p < 0,05$). Таким чином, поєднане застосування фагопрепарата й антибіотиків, згідно із запропонованим алгоритмом, зменшує ризик появи антибіотикорезистентної мікрофлори, сприяє більш значній динаміці зникнення ендотоксикозу (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Показники синдрому інтоксикації в післяопераційному періоді у хворих,
підданих лапаротомному втручанню**

Дані	Термін п/о періоду	І група (n=22)		ІІ група (n=10)	
		Абс.	%	Абс.	%
Гіпертермія > 37°C	3 доба	7	100	12	92,3
	5 доба	5	71,4	5	46,1*
	7 доба	3	42,8	3	23,1*
Тахікардія (ЧСС>90 уд. у хв.)	3 доба	6	85,7	10	76,9
	5 доба	4	57,1	5	38,4
	7 доба	2	28,6	2	15,3*
Лейкоцитоз (>8,8*10 ¹² /л)	3 доба	7	100	12	92,3
	5 доба	5	71,4	4	30,7*
	7 доба	3	42,8	0	0*
Підвищення ЛПО (>1,5)	3 доба	7	100	13	100
	5 доба	6	85,7	4	30,7*
	7 доба	3	42,8	0	0*

Примітка. *- p<0,05 достовірність різниці між групами

Проведено аналіз динаміки показників функції ЩЗ і кальцієвого гомеостазу з огляду на виявлені зміни на доопераційному етапі.

Обстеження пацієнтів основної групи в доопераційний період виявило наявність порушень кальцієвого гомеостазу у всіх пацієнтів із високим СІПУ, маркером чого стало підвищення ПВВІК. На тлі терапії згідно із розробленим алгоритмом наприкінці терміну стаціонарного лікування у пацієнтів ІІ групи сталося достовірне зниження ПВВІК (t=4,24, p<0,02), який майже дорівнював референтним значенням (рис.5.14).

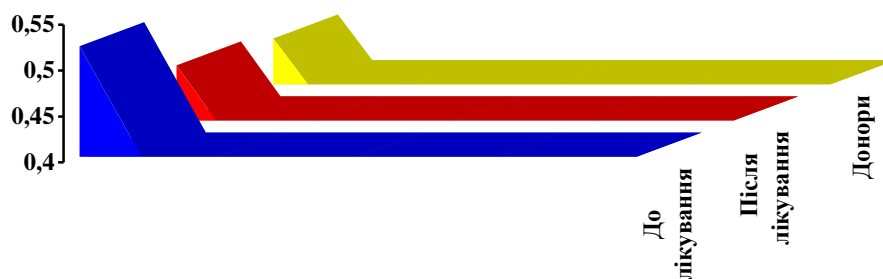


Рис. 5.14 Динаміка ПВВІК у пацієнтів основної групи з високим СІПУ на тлі проведеного лікування

Також, з урахуванням виявлених змін у тиреоїдному статусі на доопераційному етапі (на тлі порушень кальцієвого обміну), простежена динаміка вмісту T_3 у пацієнтів основної групи з середнім та високим СІПУ. (табл.5.7).

Таблиця 5.7

Термін обстеження	ПВВІК >0,45, n=27	
	Середній СІПУ (n=18)	Високий СІПУ (n=9)
до операції	1,85± 0,08	1,12± 0,05
після операції (10 доба)	2,65± 0,18**	2,37± 0,17**

Динаміка показників T_3 в ранньому післяопераційному періоді в залежності від проведеного лікування ($M \pm m$), (нмоль/л)

Примітка. Достовірність різниці показників T_3 до і після лікування: ** $P < 0,001$ (у пацієнтів із середнім СІПУ $t=3,97$; у пацієнтів із високим СІПУ $t=7,05$).

У пацієнтів обох категорій ризику відбулася достовірна позитивна динаміка вмісту T_3 , при цьому у пацієнтів із середнім СІПУ – нормалізація показника. Така динаміка T_3 у ранньому післяопераційному періоді підтвердила раціональність обраної, згідно із розробленим алгоритмом, тактики корекції синдрому тиреоїдної дисфункції.

У рамках розробленої активно-індивідуалізованої тактики 14 пацієнтів II групи (13 пацієнтів із середнім СІПУ і 1 пацієнт – із високим СІПУ) були піддані лікуванню з використанням способу прискореного формування стінки ПКПЗ.

До початку лікування зазначеним способом у всіх пацієнтів верифіковано методом УЗД незрілі (I ступінь зрілості стінки ПКПЗ) післянекротичні кісти, при цьому термін захворювання складав $6,3 \pm 1,7$ тижні від нападу гострого панкреатиту.

У 8 пацієнтів при контрастуванні панкреатичної протоки діаметром 1-2 мм її зв'язок із ПК був відсутнім, що дозволило застосувати у дренажній суміші окситоцин. У 6 пацієнтів використовувалась суміш без окситоцину (згідно із даними рентгенпанкреатоцистографії одержано контрастування незміненої панкреатичної протоки діаметром $2\pm 0,5$ мм, яка мала зв'язок ПК з головною протокою ПЗ). Для порівняння динаміки морфометричних параметрів стінки ПК проводили 1 раз на тиждень контрольне УЗД.

Згідно з даними УЗД, через 4 тижні діаметр внутрішньої порожнини ПК статистично достовірно зменшився у пацієнтів із застосуванням окситоцину ($p<0,05$), у пацієнтів без окситоцину відзначена тільки тенденція ($p=0,1$)

Швидкість потовщення стінки ПК у пацієнтів із застосуванням окситоцину складала $0,70\pm 0,02$ мм/тиждень, без окситоцину - $0,49 \pm 0,08$ мм/тиждень ($t=2,5$, $p\leq 0,05$). Період формування стінки ПКПЗ до товщини, придатної до оперативного втручання, при застосуванні форсованого способу формування склав 4-5 тижнів (загальний – 12-13 тижнів). Згідно із класифікацією Карагюляна, формування капсули ПК завершується у термін до 6 місяців, тобто термін формування ПК скоротився майже у 2 рази у порівнянні з терміном формування стінки ПК природним чином ($p<0,05$).

При цьому у пацієнтів із застосуванням окситоцину такий період склав $28\pm 2,5$ днів, без окситоцину - $35\pm 1,8$ ($p<0,05$), а товщина стінки через 4 тижні при застосуванні окситоцину була ($3,41\pm 0,07$) статистично достовірно більше, ніж у пацієнтів без окситоцину ($2,81\pm 0,15$, $p<0,05$), що підтверджує літературні дані про фібротизуючі властивості окситоцину (табл.5.8).

Таблиця 5.8

Динаміка морфометричних показників стінки ПК у пацієнтів (n=14), які були піддані лікуванню згідно із запропонованим методом ($M \pm m$), мм

Морфометричні показники ПК	Термін спостереження (у тижнях)				
	До лікування	I	II	III	IV
Діаметр ПК (без окситоцину)	68,9 \pm 3,99	68,9 \pm 3,99	68,9 \pm 1,59	68,7 \pm 1,34	68,5 \pm 1,39
Діаметр ПК (з окситоцином)	66,5 \pm 4,93	66,5 \pm 3,53	66,5 \pm 2,48	65,3 \pm 2,43	64,3 \pm 1,09
Діаметр порожнини (без окситоцину)	68,1 \pm 1,39	67,8 \pm 1,21	66,8 \pm 1,02	65,9 \pm 0,98	65,1 \pm 0,96
Діаметр порожнини (з окситоцином)	64,8 \pm 1,94	64,01 \pm 1,73	63,8 \pm 1,13	62,9 \pm 1,53	60,07 \pm 1,01*
Товщина стінки (без окситоцину)	0,8 \pm 0,03	1,25 \pm 0,02	1,85 \pm 0,15	2,37 \pm 0,09	2,81 \pm 0,15 **/•
Товщина стінки (з окситоцином)	0,6 \pm 0,02	1,30 \pm 0,05	2,01 \pm 0,08	2,70 \pm 0,09	3,41 \pm 0,07 #/•

Примітка. Достовірність відмінностей до і після лікування: * $p \leq 0,05$;

** $p \leq 0,01$; # $p \leq 0,001$. Достовірність відмінностей після лікування між пацієнтами із застосуванням окситоцину і без окситоцину: • $p \leq 0,05$.

При гістологічному дослідженні інтраопераційних біопсій у 12 (85,7%) пацієнтів визначалася потовщена двошарова стінка кісти з вузьким некротичним шаром у стадії реорганізації і шаром грануляційної тканини високого ступеня зрілості, що підтверджувало наявність сформованої капсули (рис.5.15).

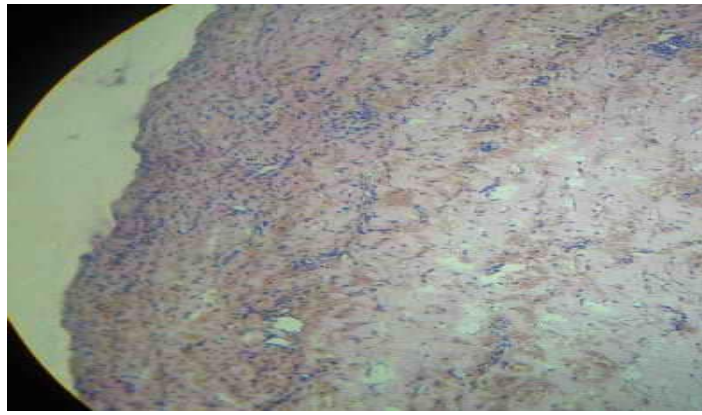


Рис.5.15 Ділянка стінки післянекротичної кістки (мікрофотографія).
Забарвлення гематоксилином і еозином, зб. 300.

У 2 (14,3%) пацієнтів при гістологічному дослідженні біоптата стінка кістозної порожнини була представлена дозріваючою грануляційною тканиною з вираженою макрофагальною інфільтрацією з домішками гранулоцитів (рис.5.16).

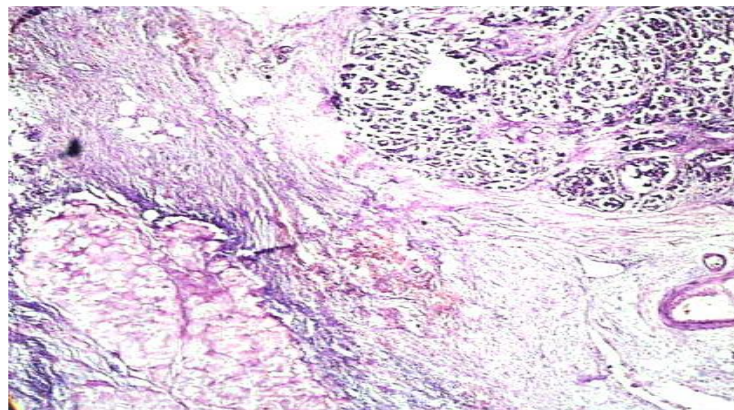


Рис. 5.16 Гістограма: несправжня (післянекротична) кістка Виражене активне запалення. Забарвлення гематоксилин-еозином. Збільшення $\times 40$

Отже, результати морфометрії добре корелювали ($p \leq 0,01$) із даними гістологічного метода дослідження.

Для порівняння проведено морфологічне дослідження біоптатів тканин стінки псевдокістки, отриманих під час оперативного втручання у 7 хворих без використання розробленого способу, у яких загальний термін формування ПК склав $10 \pm 1,8$ тижні.

За даними гістологічного дослідження біологічного матеріалу, зазвичай стінка псевдокістки була незначної товщини ($1,31 \pm 0,07$ мм), складалася з молодшої незрілої грануляційної тканини (рис.5.17).

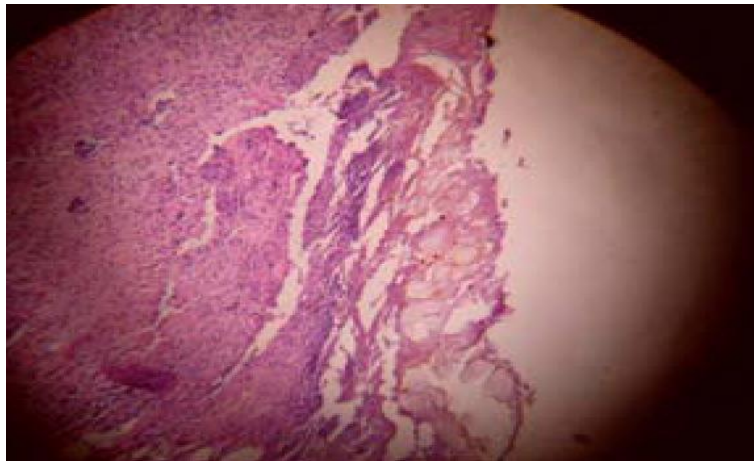


Рис. 5.17 Гістограма: несправжня (післянекротична) кіста. Внутрішня поверхня стінки ПК складається з некротичних мас, в яких видно цятки білірубіну, має місце змішана запальна інфільтрація. Забарвлення гематоксилин-еозином. Збільшення $\times 40$

Після завершення формування стінки ПК пацієнтам проведено накладення внутрішнього цистодигестивного анастомозу (ендоскопічним або лапаротомним способом). Спроможність анастомозу підтверджувалась КТ контролем. Хворим із нормальним рівнем амілази в дренажній рідині дренування припиняли після зникнення ексудату з дренажа. Середні терміни видалення дренажів 4 ± 2 дні, тривалість післяопераційного періоду $7 \pm 1,7$ днів. У післяопераційному періоді у пацієнтів інтраопераційних ускладнень не відмічено, екстраопераційні склали 14,2% (гіперферменемія). Після видалення зовнішнього дренажа у хворих в пізньому післяопераційному періоді панкреатичних норниць не виявлено. До кінця госпіталізації, за даними променевих методів діагностики, у 12 (85,7%) хворих, яких лікували згідно із запропонованим способом, рідинні утворення в проекції ПЗ не визначалися, що оцінювалося як повний регрес кісти. У 2 (14,2%) випадках розмір кісти значно зменшився, але зберігалися рідинні колектори до 1 см в проекції ПЗ. Через 6 місяців хворих із залишковою порожниною ПКПЗ виявлено не було. Летальність була відсутня.

Отже, аналіз показав, що активно-індивідуалізована тактика лікування псевдокіст, застосована у пацієнтів основної групи, дозволила знизити у

пацієнтів II групи, у порівнянні з пацієнтами I групи, загальну кількість ПУ на 39,1 % ($p < 0,05$), кількість інтраабдомінальних ускладнень – на 29,3% ($p < 0,05$), кількість рецидивів - на 22,8% ($p < 0,05$).

Також, на відміну від групи порівняння, в основній групі вдалося уникнути формування зовнішньої панкреатичної нориці, досягнути статистично достовірної різниці (на 15,3%, $p < 0,05$) у зменшенні кількості гнійних ПУ. З усіх екстраабдомінальних ПУ таких, що достовірно вплинули на результат лікування, в обох групах не виявлено ($p > 0,05$). Кількість рецидивів у основній групі була у 6 разів менше, ніж в групі порівняння ($p < 0,005$) (табл.5.9).

Таблиця 5.9

Характер і частота післяопераційних ускладнень у пацієнтів порівнюваних груп

Ускладнення	I група n=55	II група n=48	Оцінка відмінностей $\chi^2_{v1(0,05)} = 3,841$	P
Інтраопераційні, в т.ч.	23(41,8%)	6(12,5%)	$\chi^2 = 5,87$	$p < 0,05$
-гнійні	13 (23,6%)	4 (8,3%)	$\chi^2 = 4,36$	$p < 0,05$
-геморагічні	3(5,4%)	1 (2,1%)	$\chi^2 = 0,09$	$p > 0,05$
Зовнішні панкреатичні нориці	3 (5,4%)	0 (0%)	$\chi^2 = 2,70$	$p > 0,05$
Екстраабдомінальні	15 (27,3%)	12 (25%)	$\chi^2 = 0,20$	$p > 0,05$
Всього ускладнень	41 (74,5%)	17 (35,4%)	$\chi^2 = 7,73$	$p < 0,05$
Рецидив	16 (29,1%)	3(6,3%)	$\chi^2 = 8,89$	$p < 0,05$

Наводимо клінічний приклад позитивного ефекту використання запропонованого способу лікування ПК.

Пацієнт Г., 32 роки, і/х № 10 835, ушпиталений 17. 07. 2011 р. у відділення печінки та жовчно-вивідних шляхів ДУ ІЗНХ АМН України зі скаргами на болі в епігастрії і лівому підребер'ї, диспептичні явища, підвищення температури тіла до субфебрильних значень. При УЗД виявлена ПК тіла підшлункової залози 79 x 85 мм, з несформованими стінками, завтовшки до 2-х мм., результати підтверджені СКТ (рис.5.18).

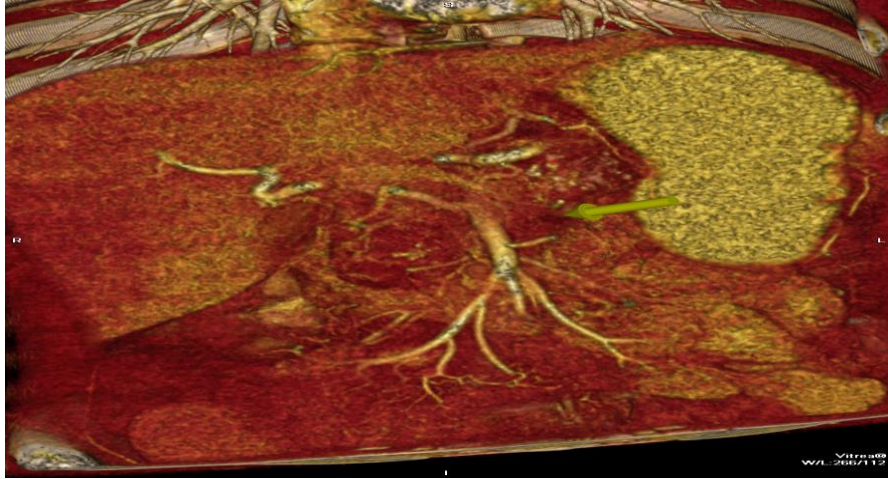


Рис. 5.18 Пацієнт Г., 32 роки. Незріла ПКПЗ

18.07.2011 р. виконане черезшкірне зовнішнє катетерне дренування ПК під контролем УЗД. Одномоментно по катетеру евакуйовано 400 мл світлої напівпрозорої рідини із вмістом амілази до 22 МО/л. Цитологія №13427 - клітинних елементів не виявлено. Бакпосів №1177- вміст ПК стерильний. При черезкатетерній рентгенцистографії виявлено, що ПК має зв'язок із протоковою системою ПЗ, головний проток незмінений, діаметром до 2 мм. (рис.5.19).

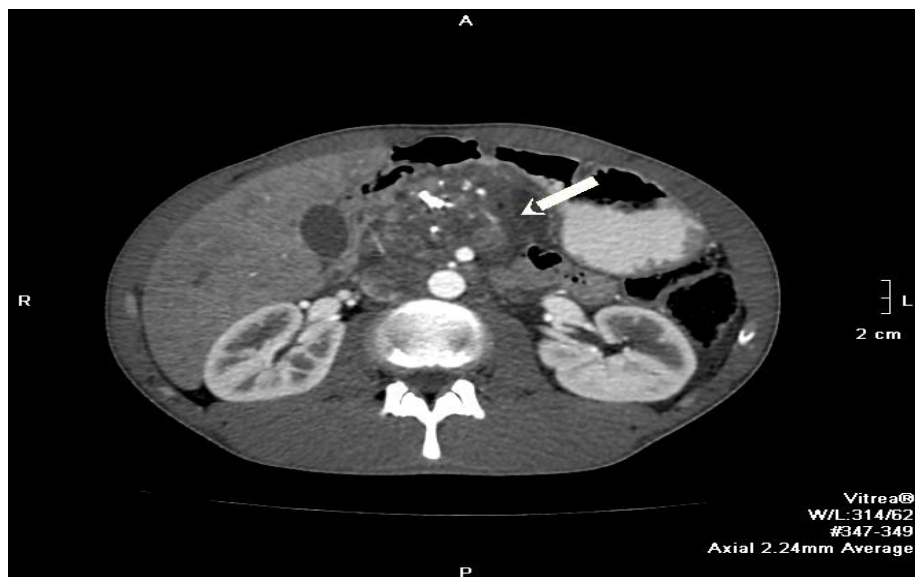


Рис.5.19 Незріла ПК у того ж пацієнта за даними СКТ

Щоденне надходження рідинного вмісту кісти по катетеру досягало 75 ± 30 мл/добу. У зв'язку з середнім СІПУ, відсутністю тенденції до самовільного

розсмоктування ПК та наявністю зв'язку з протоковою системою ПЗ прийнято рішення про необхідність підготовки хворого до накладення внутрішнього панкреоцистодигестивного анастомозу лапаротомним способом. З метою скорочення термінів формування ПК і збільшення її стінки до товщини, придатної до оперативного втручання лапаротомним способом, хворому проведено курс форсованого формування стінки ПК згідно з описаною методикою (без окситоцину), початок курсу з 23.07.2011. При черговому контрольному УЗД 19.08. 2011 р. - залишкова порожнина кісти при тугому наповненні 73х 85 мм, стінка кісти завтовшки до 3,6 мм. 22.08.2011 р. хворому виконана серединна лапаротомія, накладання панкреатоцистоеюноанастомоза на петлі по Ру (рис.5.20).

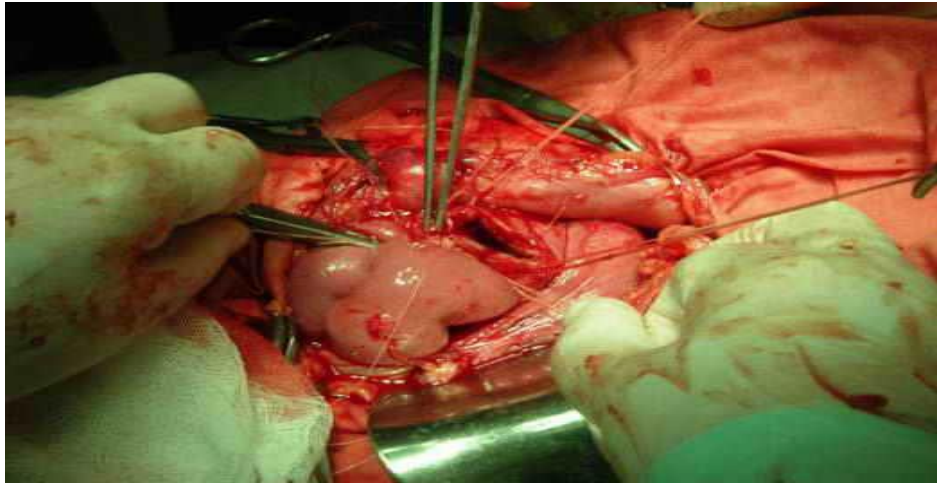


Рис. 5.20 Виконання внутрішнього дренивання кісти. Накладення співвустя між ПК і тонкою кишкою (інтраопераційна фотографія).

На операції - стінка кісти завтовшки 4 мм, евакуйовано 75 мл світлої напівпрозорої рідини із вмістом амілази до 22 МО/л., ознак секвестрації немає. Післяопераційний період гладкий. Контрольне УЗД 08.08.2011 р.- залишкова порожнина кісти не лоцується. Пацієнт виписаний із клінічним одужанням.

Таким чином, спосіб дозволив скоротити час формування стінки ПКПЗ у даного пацієнта до 4-х тижнів, що обумовило відсутність ускладнень у період формування стінки і задовільний результат оперативного втручання.

Клінічний приклад 2. Пацієнт Г., 50 років, і/х № 11 637, ушпиталений у відділення печінки та жовчно-вивідних шляхів ДУ ІЗНХ АМН України 18.10.2011 р. зі скаргами на слабкість, втомлюваність, помірну задишку, підвищення температури тіла до 37,8°C, постійний біль у лівому підребер'ї. За даними анамнезу, місяць назад перебував на стаціонарі у хірургічному відділенні МКЛ №4 м. Харкова з приводу гострого панкреатиту. За цей час виникали епізоди болю у лівому підребер'ї, за допомогою до лікаря пацієнт не звертався. Значне погіршення стану сталося за 6 діб до моменту госпіталізації, коли з'явилася лихоманка, постійний біль в лівому підребер'ї. При первинному огляді стан хворого середньої тяжкості. Живіт при пальпації м'який, болючий у лівому підребер'ї, де на 6 см нижче ребрової дуги пальпується щільно-еластичне утворення. За даними УЗД органів черевної порожнини: в лівому піддіафрагмальному просторі виявлено рідинне утворення розміром 14x10x10 см, зі стінками до 1-2 мм, з гіпоехогенним вмістом, вірогідно - кіста (ПК) хвоста ПЗ. Селезінка не збільшена — 108x48 мм, структура паренхіми однорідна. Для уточнення діагнозу проведена спіральна КТ черевної порожнини, підтверджено наявність у хвості ПКПЗ, яка не має зв'язок із протоковою системою ПЗ. 18.10. 2011 проведена пункція та дренирування порожнини ПК під контролем УЗД із діагностичною (визначення активності амілази, бактеріологічне дослідження вмісту ПК) і лікувальною метою (декомпресія, санація ПК). Видалено 250 мл непрозорої серозно-геморагічної рідини без запаху. За даними бактеріологічного аналізу виявлено у невеликій кількості *St. aureus*, що мав чутливість до гентамицину й цефазоліну. Проведено санацію порожнини кісти антисептиками, антибактеріальну терапію в комбінації з фаготерапією. 27.10.11 виконано контрольну УЗД, встановлено відсутність зменшення розмірів кісти, товщина стінки кісти до 1,5-2 мм. З огляду на високий СПУ прийнято рішення про необхідність оперативного лікування (накладення внутрішнього цистодигестивного анастомозу лапаротомним способом) після курсу формування стінки ПК згідно з описаною методикою (з додаванням у суміш окситоцину). 23.11. 11 після збільшення товщини стінки кісти до 4 мм (за даними контрольної УЗД) проведено оперативне втручання. При ревізії

черевної порожнини виявлено конгломерат тканин у піддіафрагмальному просторі ліворуч, який складався з великого сальника, стінки шлунка, стінки селезіночного кута ободової кишки. Стінка кісти – до 5 мм, евакуйовано 65 мл прозорого вмісту. Виконана панкреоцистоеюностомія. При гістологічному дослідженні ділянки кісти визначалася потовщена двошарова стінка з вузьким некротичним шаром у стадії реорганізації і шаром грануляційної тканини високого ступеня зрілості, що підтверджувало наявність сформованої капсули.

Отже, використання запропонованого способу дає змогу зробити процес дозрівання ПК керованим, достовірно ($p < 0,05$) скорочує терміни формування стінки ПК, зменшує ризик ускладнень в період формування ПК, оскільки декаметоксин і окситоцин сприяють додатковій санації її порожнини; спосіб дає змогу запобігти інтраабдомінальним, в т.ч. гнійно-септичним ускладненням, оскільки оперативне втручання проводиться на сформованій стінці ПК, є плановим, а доповнення цистодигестивного анастомозу зовнішнім дрениванням зменшує ризик неспроможності анастомозу. Внутрішнє дренивання унеможливорює формування зовнішніх панкреатичних норниць. Оптимізації результатів хірургічного лікування також сприяє комбінація антибіотикотерапії і фаголікування.

Таким чином, у пацієнтів основної групи була застосована активно-індивідуалізована тактика лікування псевдокіст.

У рамках розробленої тактики у пацієнтів II групи переважали мініінвазивні технології ($\chi^2 = 6,606$, $p < 0,01$). В структурі оперативних втручань перевагу віддавали пункційно-друючим методам зовнішнього дренивання (Йетс $\chi^2 = 5,858$, $p < 0,05$) та ендоскопічному внутрішньому дрениванню ($\chi^2 = 4,964$, $p < 0,05$). Тільки у пацієнтів II групи був застосований метод прискореного формування стінки псевдокісти. ($\chi^2 = 14,1$, $p < 0,01$).

Диференційований підхід, з урахуванням категорії стратифікаційного ризику та ступеня зрілості псевдокісти, удосконалення тактики консервативної терапії, поетапна тактика застосування різноманітних мініінвазивних технологій та їх комбінації з традиційними хірургічними методами втручання, застосування у рамках запропонованого алгоритму способу форсованого формування стінки

незрілої псевдокісти дозволили знизити у пацієнтів II групи, у порівнянні з пацієнтами I групи, загальну кількість ПУ – на 39,1 % ($p<0,05$), кількість інтраабдомінальних ускладнень – на 29,3% ($p<0,05$), кількість рецидивів - на 22,8% ($p<0,05$). Термін перебування хворих у стаціонарі скоротився на $4,6\pm 1,2$ діб ($p<0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ

Псевдокісти підшлункової залози (ПКПЗ) входять до числа найбільш поширених ускладнень панкреатиту, частота яких, за даними різних авторів, коливається від 11 до 18 %, при цьому страждають переважно особи працездатного віку [9, 11, 16, 23, 28, 39, 72, 93]. Виявлення ПКПЗ у більшості випадків є показанням до оперативного лікування [100, 105, 106, 109, 115, 117, 128, 130]. Не дивлячись на вдосконалення хірургічної тактики, а також методів інтенсивної терапії, ПКПЗ у 5-25% хворих супроводжуються ускладненнями, при цьому летальність може досягати 50% [23, 34, 47, 94, 113].

У питаннях пріоритетності методів хірургічного лікування ПКПЗ більшість хірургів уже дійшла єдиної точки зору [8, 14, 16, 23, 40, 57, 72, 93, 178, 263]. Але питання термінів та обсягу оперативного втручання при лікуванні ПКПЗ серед хірургів залишається дискусійним [3, 6, 17, 95, 266].

Наразі визнано, що для ефективного хірургічного втручання стінка ПК повинна бути сформованою, при цьому найбільш фізіологічними вважаються методи внутрішнього дренивання. При несформованій стінці ПК рекомендована очікувальна тактика, але саме в період такого вимушеного очікування і виникають ускладнення, які можуть призвести до смерті пацієнта або потребують екстреного хірургічного втручання [8, 14, 25, 40, 79]. З моменту виникнення ПКПЗ кількість ускладнень щомісяця зростає на 20% [269]. З огляду на такі факти деякі автори виступають із пропозиціями форсованого формування незрілої стінки ПК [2, 29, 30, 73].

У сучасній хірургії намітилася важлива в практичному і науковому плані тенденція прогнозування післяопераційних ускладнень (ПУ) у пацієнтів із ПКПЗ на підставі отриманих під час досліджень клінічних, лабораторних, та інструментальних даних [13, 41, 128]. Запропоновано численні алгоритми діагностики та лікування хворих з ПКПЗ, обсяги і способи дренивання ПК [48, 50, 61, 87, 110, 112, 130, 143, 166].

В цьому аспекті цікавим напрямком обстеження пацієнтів із ПКПЗ є дослідження кальцієвого гомеостазу, враховуючи велику роль іонів кальцію в здійсненні секреторних процесів ПЗ [46, 67, 88]. Наразі є роботи, в яких на доказовому рівні встановлено, що найбільші відхилення у параметрах системної гемодинаміки мають місце при низькому рівні кальцію на тлі тиреоїдної дисфункції [1, 67, 88, 89, 188]. При цьому, чим сильніше виражені прояви тиреоїдної дисфункції, тим більш несприятливий прогноз перебігу післяопераційного періоду [10, 26, 176, 188, 193]. Також є роботи, в яких вивчалася можливість використання показників тиреоїдної функції у якості маркерів тяжкості перебігу післяопераційного періоду [67, 193, 259]. Але дослідження кореляційних зв'язків між показниками кальцієвого гомеостазу, амілази, і гормонами щитоподібної залози з метою прогнозування перебігу післяопераційного періоду у хворих на ПКПЗ наразі в науковій літературі виявлено не було.

Таким чином, у даний час є недостатньо вирішеною проблема критеріїв вибору хірургічної тактики при ПКПЗ, а саме термінів, обсягу та методу оперативного втручання. У зв'язку з цим виникає необхідність в розмежуванні показань до застосування мініінвазивних методик та лапаротомних оперативних втручань. Необхідно продовжити пошук найбільш універсальних прогностичних критеріїв ускладненого перебігу періопераційного періоду у пацієнтів із ПКПЗ для максимальної точності індивідуального прогнозу тяжкості стану пацієнта. Подальшої розробки потребують методи, що сприяють форсованому «дозріванню» стінки ПКПЗ, оскільки скорочення часу формування ПК дозволить проводити оперативні втручання у більш ранні терміни і зменшити ризик ускладненого перебігу захворювання. Наведені положення потребують подальшого вивчення з метою напрацювання найбільш доцільної тактики ведення та вибору раціональних методів хірургічного лікування хворих із ПКПЗ, що і визначає актуальність цього дослідження.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до тематичного плану Харківського національного медичного університету МОЗ України і є

складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри хірургії №1 Харківського національного медичного університету «Розробка сучасних методів хірургічного лікування і профілактики ускладнень захворювань і травм органів грудної клітини і черевної порожнини» (держ. реєстраційний № 0110 U 000649).

Метою роботи було поліпшення результатів хірургічного лікування пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози шляхом удосконалення алгоритму лікування та оперативних технологій на підставі підвищення точності прогнозування ризику післяопераційних ускладнень.

Відповідно до мети і завдань дослідження піддано аналізу результати комплексного обстеження та хірургічного лікування 103 хворих на ПКПЗ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні протягом 2006 - 2013 рр. в хірургічних відділеннях ДУ «ІЗНХ АМН України» м.Харкова, Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова.

Відбір хворих за формою захворювання та варіантами скупчень рідини проводили за класифікацією ГП, переглянутою Робочою групою в 2007 р. Критерієм включення в дослідження були хворі на післянекротичні ПКПЗ, підтверджені інструментальними та гістологічними методами, виключення – справжні кісти ПЗ, кістозні неоплазми, гострі рідинні парапанкреатичні скупчення, некомплаєнтність.

Для аналізу результатів хірургічного лікування всіх хворих було розподілено на групи: першу (групу порівняння) склали 55 (53,4%) хворих, яким лікування проводилося за стандартною схемою за період з 2006 по 2009 рр., результати лікування проаналізовані ретроспективно; другу (основну групу) – 48 хворих (46,6%), у лікуванні яких застосовувався диференційований підхід з використанням розроблених методик діагностики і лікування за період з 2010 по 2013 рр. Крім того, для визначення діагностичної та прогностичної значущості клінічних, лабораторних та інструментальних даних хворих обох груп розподілили на 2 підгрупи залежно від наявності або відсутності доопераційних ускладнень (ДУ). Контрольні показники отримані за даними

обстеження 20 практично здорових осіб.

Чоловіків було 78 (75,7 %), жінок – 25 (24,3 %). Середній вік хворих склав $43,6 \pm 1,3$ роки. Достовірних міжгрупових відмінностей розподілу пацієнтів за віковими категоріями не виявлено ($p > 0,05$). Основна частина хворих була працездатного віку – 80,4 %.

В обох групах достеменно переважали пацієнти з терміном формування ПКПЗ до 6 місяців ($\chi^2=4,56$, $p < 0,05$). Серед захворювань ПЗ, внаслідок яких утворилися ПКПЗ, переважали ГП - 78 пацієнта (75,7 %), ХП - 22 (21,4 %), травма підшлункової залози - 3 (2,9 %). На догоспітальному етапі ускладнений перебіг ПКПЗ мали 55 (53,4 %) хворих, неускладнений – 48 (46,6 %) пацієнтів. Зі всіх ускладнень статистично достовірно переважало нагноєння кіст ($\chi^2 = 8,56$, $p < 0,005$). За даними променевих методів дослідження, ПКПЗ найбільш часто локалізувалися в тілі і в хвості ПЗ, в 47 (45,6 %) і 39 (37,8 %) випадках відповідно. За даними УЗД, незрілі ПК діагностовано у 55 (53,4 %) пацієнтів, переважна більшість яких була чоловічої статі 43 (41,7%). Найбільшу кількість серед усіх досліджуваних (70 хворих, 68%, $p < 0,05$) складали пацієнти із середнім діаметром кіст (4,0 – 8,0 см). У 27 (26,2%) осіб діаметр виявлених кіст був більше 8 см ($11,3 \pm 2,5$ см), у 6 (5,8%) пацієнтів – до 4 см ($3,5 \pm 0,2$ см). Кісти II ступеня зрілості виявлено у 44 (42,8%) хворих. Кісти III ступеня зрілості були виявлені у 4 (3,9%) пацієнтів, усі пацієнти – чоловічої статі. Зв'язок кістозних утворень із протоковою системою ПЗ встановлено у 59 (57,2 %) від усіх обстежених хворих, з них при сформованих ПКПЗ - у 33 (32,1%) хворих (67,3% від сформованих ПК), при несформованих ПК – 26 (25,2 %) у осіб (48,1% від несформованих ПК, $p < 0,05$). При оцінці коморбідного фону достовірно частіше спостерігалися пацієнти із ССІ більше 3 балів ($\chi^2 = 21,1$, $p < 0,05$). За основними клінічними показниками хворі представляли однорідний матеріал, що свідчило про репрезентативність груп.

У всіх хворих визначалися загальноклінічні показники (клінічний аналіз крові, сечі, протейнограма, коагулограма, біохімічні константи крові, концентрація електролітів, електрокардіограма) за уніфікованими методиками.

Проводився цитологічний та бактеріологічний аналіз внутрішньокістозної рідини. Бактеріологічне визначення типу збудника здійснювалося за допомогою аналізу його біохімічних властивостей за класифікацією Bergley, визначення чутливості штамів до антибіотиків – за допомогою стандартних паперових дисків. Для цитологічного дослідження препарати фарбувались за методом Романовського у модифікації Поппенгейма. Заключний гістологічний діагноз визначався за допомогою світлооптичної мікроскопії зрізів стінки кісти та тканини ПЗ із забарвленням препаратів гематоксилін-еозином. Усім пацієнтам розраховувався індекс коморбідності згідно Charlson Comorbidity Index Score Calculator (Charlson M.E. et al, 1987; Hall W.H. et al., 2004). Для оцінки тяжкості ПУ використовувалася класифікація Dindo et al. (2005 p.).

Діагностика ПКПЗ базувалася на даних променевих методів дослідження. Ультразвукове дослідження (УЗД) виконували за допомогою ультразвукової системи «Toshiba Aplio XG» (Японія), комп'ютерну томографію (КТ) – за допомогою томографа «Toshiba Astension» (Японія), рентгенологічні дослідження проводили за допомогою апарата «ТУР-1101» (Німеччина), ендоскопічне дослідження – за допомогою відеоендоскопічної системи «Fujinon» (Японія) серії W та дуоденоскопів «Olympus» (Японія). Дренування здійснювали за методикою «стилєт-катетер», використовуючи дренажні конструкції фірми COOKR Medikal (USA) калібром від 12 до 24 Fr під УЗ-навігацією за методикою Сельдінгера, з метою виявлення можливого зв'язку ПК з протоковою системою здійснювали фістулографію. Ступінь зрілості кіст оцінювалася згідно з класифікацією Карагюляна Р.Д. (1974 p.) та УЗД критеріями Тамм Т.І (2004). При оцінці післяопераційних ускладнень користувалися класифікацією Dindo (2005 p.).

В основній групі хворих додатково досліджувалися показники кальцієвого та тиреоїдного гомеостазів. Вміст загального кальцію визначався біохімічним методом з використанням біохімічного аналізатора Statfax 1904 Plus. Іонізований кальцій розраховувався за формулою Д.І. Міцури (1995), показник відносного вмісту іонізованого кальцію (ПВВІК) за формулою: $\text{ПВВІК} = \text{Ca (i)}$

/Ca, де Ca (i) – кальцій іонізований; Ca – загальний кальцій. Вміст ТТГ, T_3 , T_4 , КТ і ПТГ в сироватці крові досліджували у 25 пацієнтів імуноферментним методом (імуноферментний аналізатор Stat Fax-303+). Для визначення рівня ТТГ, T_3 , T_4 використовувалася тест-система фірми «Діаплюс» («ТТГ, T_3 , T_4 ІФА Діаплюс», м. Москва), рівні КТ і ПТГ визначали з використанням наборів реактивів DSL (США). ЛПІ розраховували за формулами Я.Я. Кальф-Каліфа (1941) і Островського (2003). Концентрацію прокальцитоніну визначали у 25 хворих напівкількісним методом за допомогою тестових смужок фірми «BRAMS RST-Q» (Німеччина). Чутливість до бактеріофагу визначали за методом Суботіна А. В. (патент RU №2306563, 2006 р.) Також усім пацієнтам основної групи виконували УЗД ШЗ для виключення патології залози.

Найближчі та віддалені результати оперативного лікування оцінювалися за даними контрольного УЗД дослідження. Результати вважалися задовільними при відсутності або наявності порожнистого утворення в ПЗ не більше за 3 мм.

Обробка результатів дослідження здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS 17.0 for Windows. Усі параметри оцінювались з прийнятим рівнем статистичної значимості не нижче ніж 95% ($p < 0,05$).

На першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз періопераційного періоду у хворих І групи з ускладненим (І підгрупа порівняння – 29 осіб) і неускладненим (ІІ підгрупа – 26 осіб) доопераційним перебігом.

Статистично значущими предикторами ризику виникнення ДУ у нашому дослідженні виступили незрілість стінки ПКПЗ ($\chi^2=8,19$, $p < 0,05$), високий індекс коморбідності ($\chi^2=5,22$, $p < 0,05$), похилий вік ($\chi^2 = 13,8$, $p = 0,05$) та жіноча стать. Відносний ризик виникнення ДУ у пацієнтів жіночої статі у 1,2 рази більший, ніж у чоловічої ($RD = 1,2$ при 95% СІ 0,4-1,2). Найбільш частим ДУ було нагноєння (32,7%, $p < 0,05$). Гнійні ускладнення достовірно частіше обтяжували доопераційний перебіг ПК у пацієнтів зрілого віку ($\chi^2 = 11,5$, $p < 0,01$). Наявність негативно спрямованих кореляцій між СЗПК і частотою ДУ (r_{sp}

= - 0,360, $p < 0,05$) та між СЗПК і кількістю ДУ ($r_{sp} = - 0,364$, $p < 0,05$) можна трактувати як зростання частоти та кількості ускладнень зі зменшенням СЗПК.

Статистично значущими ($p < 0,05$) предикторами ризику виникнення ПУ стали наступні фактори: вік (В) пацієнта більше 45 років (OR=13,1 при 95% CI 3,5-17,6); індекс коморбідності Чарльсона (CCI) ≥ 3 (OR=2,5 при 95% CI 0,7 – 8,9); наявність ДУ (OR=3,9 при 95% CI 1,0 - 14,6); об'єм ПК (ОПК) більше 200 мл (OR=1,3 при 95% CI 0,2 - 9,0); І СЗПК (OR= 3,9 при 95% CI 0,20 -3,51); наявність зв'язку з протоковою системою ПЗ (ЗПК: OR = 2,5 при 95% CI 0,8 - 7,8); жіноча стать (С) - OR = 2,2 при 95% CI 0,4 - 11,3; екстрений характер оперативного втручання (ХО) - OR=7,1 при 95% CI 1,1 – 13,4; лапаротомний метод лікування (МЛ) - OR=4,7 при 95% CI 1,4 - 15,2.

Визначення незалежних предикторів ПУ дозволило застосувати прикладний аспект математичного моделювання (метод логістичного регресійного аналізу). Для визначення вірогідності виникнення ПУ у хворого у першу добу госпіталізації, на підґрунті первинних рутинних даних, без проведення низки додаткових лабораторних досліджень вивчили залежність дихотомічної змінної (наявність/відсутність післяопераційних ускладнень) від незалежних змінних, у якості яких розглядалися зазначені чинники.

Рівняння регресії дозволяє прогнозувати ПУ за допомогою стратифікаційного індексу післяопераційних ускладнень (СПУ) та виглядає таким чином:

$$\text{СПУ} = 0,31 \cdot \text{ХО} + 0,34 \cdot \text{МЛ} + 0,91 \cdot \text{С} + 2,29 \cdot \text{В} + 1,01 \cdot \text{ДУ} + 0,13 \cdot \text{ОПК} + 1,44 \cdot \text{CCI} + 2,44 \cdot \text{СЗПК} + 5,1 \cdot \text{ЗПК} - 3,95,$$

де В - вік пацієнта; CCI - індекс коморбідності Чарльсона; ДУ – доопераційні ускладнення; ОПК - об'єм ПК ; СЗПК - тупінь зрілості ПК; ЗПК - зв'язок протоковою системою ПЗ ; С - стать; ХО - характер операції; МЛ - метод лікування . Інтерпретація: СПУ приймає значення у діапазоні [0;1]. 0 - немає ризику ускладнень, 1 - є ризик ускладнень. Результати ROC-аналізу моделі: AUROC 0,762, $p=0,001$, чутливість 92,7%, специфічність 69,6 %.

Аналогом цієї експрес -моделі визначення СПУ є модель, яка ґрунтується на підрахунку балів:

$$\text{СПУ} = \text{ХО} + \text{МЛ} + \text{С} + \text{В} + \text{ДУ} + \text{ОПК} + \text{ССІ} + \text{МЗПК} + \text{ЗПК},$$

де «вага» кожного фактору при його наявності складає приведенне до цілого значення відношення шансів (OR), при відсутності прояву фактору його показник дорівнює 0.

Для інтерпретації проведено ретроспективний аналіз частоти ускладнень у пацієнтів І групи за допомогою розробленої моделі. Інтерпретація результатів: при значеннях СПУ до 5 балів ризика післяопераційних ускладнень немає, більше 5 балів – ризик є. Також це дозволило запропонувати шкалу оцінки ризику ПУ при різних показниках суми балів. Ризик ПУ при сумі балів СПУ: низький - від ≥ 5 до ≤ 10 балів, середній - від ≥ 10 до ≤ 20 балів, високий - від ≥ 20 балів. Цей метод досить простий, його загальна точність класифікації склала 74,6% (специфічність - 60,0% і чутливість - 80,6%). При порівнянні з математичною моделлю експрес- модель розрахунку індексу ризику ПУ в балах є більш простою при використанні у практичній діяльності, хоч і поступається математичній моделі специфічністю і чутливістю ($p > 0,05$).

За допомогою експрес – моделі, яка ґрунтується на підрахунку балів, можна на доопераційному етапі не тільки прогнозувати ризик ПУ у першу добу госпіталізації на підґрунті первинних рутинних даних без проведення низки додаткових досліджень, але і проводити стратифікацію пацієнтів за ступенем ризику ускладнень.

За результатами стратифікації із використанням експрес-моделі підрахунку СПУ в І групі в категорію пацієнтів із низьким ризиком увійшло 14 хворих (25%), із середнім – 33 (60%), із високим – 8 (15%). В ІІ групі в категорію пацієнтів із низьким ризиком увійшло 13 хворих (27,1%), із середнім – 26 (54,1%), із високим – 9 (18,8%). Показник Манна -Уїтні ($U_{кр.} = 0$ при $p \leq 0,05$) склав: $U_{емп.} = 4$, $p > 0,05$.

Другим етапом дослідницької роботи було виявлення предикторів ризику ПУ у пацієнтів із ПКПЗ у проспективному дослідженні для створення розширеної прогностичної моделі індивідуального ризику ПУ.

Для підвищення чутливості і специфічності запропонованого СПУ у хворих II групи визначали дискримінуючу спроможність потенціальних предикторів ПУ, які не увійшли в попередній аналіз (загалом 16 змінних). У якості таких спочатку виступали показники, які потрібно визначати у перші дні госпіталізації усім пацієнтам згідно з протоколом обстеження хворих на панкреатит (Наказ МОЗ України 02.04.2010 № 297). Додатково були досліджені у якості можливих предикторів лейкоцитарні індекси інтоксикації.

Для скорочення часу обробки інформації використовували множинний лінійний дискримінантний аналіз Фішера з процедурою покрокового включення змінних. Проведений аналіз (порівняння значень часткових λ -Уїлкса, толерантності, множинних кореляцій) показав, що показники загального кальцію, амілази крові та ЛПО є головними змінними, які дозволяють проводити дискримінацію між групами пацієнтів із наявністю або відсутністю ризику ПУ. Причому найбільший внесок у загальну дискримінацію був у показника загального кальцію крові. Для визначення предикторної цінності зазначених показників була вивчена їх дискримінуюча спроможність в кожній із категорій СПУ окремо з повторним дискримінантним аналізом із покроковим включенням змінних.

Дослідження показало, що у пацієнтів із високим СПУ достовірно частіше, ніж у пацієнтів із низьким СПУ, спостерігається гіпокальціємія ($\chi^2 = 14,8$, $p < 0,001$). Шанс виникнення ПУ у пацієнтів із показниками Ca^{++} , меншими за $0,8 \pm 0,03$ ммоль, є статистично значущим ($\text{OR} = 5,1$ при $\text{CI } 95\% \ 0,5 - 29,9$). Ознаки гіпокальціємії достовірно частіше спостерігалися у жінок ($\chi^2 = 20,2$, $p < 0,01$) і у пацієнтів похилого віку ($\chi^2 = 5,94$, $p < 0,01$). Було виявлено, що ПВВІК є важливим маркером ступеня порушень кальцієвого гомеостазу. У пацієнтів із високим ризиком ПВВІК достеменно частіше перевищував як референсні показники ($\chi^2 = 29,1$; $p < 0,01$), так і ПВВІК у пацієнтів із низьким

СПУ ($\chi^2 = 22,7$; $p = 0,001$). Встановлено, що шанс виникнення ПУ у пацієнтів із $\text{ПВВІК} \geq 0,45$ од. є статистично значущим ($\text{OR}=17,1$ при $\text{CI } 95\% \text{ } 3,8-7,6$).

Найбільш несприятлива ситуація щодо кальцієвого гомеостазу складається у пацієнтів із показниками $\text{ПВВІК} \geq 0,45$ на тлі гіпокальціємії (60% пацієнтів стратифіковано у групу високого ризику). Виявлені прямі сильні кореляції між ПВВІК і СПУ ($r_{sp} = 0,810$, $p=0,01$), ПВВІК і амілазою внутрішньокістозною ($r_{sp} = 0,783$, $p=0,01$), ПВВІК і Ca^{++} кістозної рідини ($r_{sp} = 0,712$, $p=0,01$). Між ПВВІК і амілазою крові встановлено пряму кореляцію середньої сили ($r_{sp} = 0,432$, $p=0,05$). Достовірні відмінності за рівнем внутрішньокістозного Ca^{++} встановлено тільки між пацієнтами з низьким та середнім ризиком (χ^2 Крускала-Уолліса = 1,78, $p = 0,04$), при цьому у 13 (27,1%) пацієнтів із показниками Ca^{++} внутрішньокістозного $\geq 2,5 \pm 0,02$ ммоль/л частота виявлення зв'язку ПК із протоковою системою ПЗ складала 80%, а шанс виникнення ПУ у таких пацієнтів був статистично достовірно більшим: $\text{OR}=2,0$, $95\% \text{ CI}= 0,1-3,4$.

У пацієнтів із високим СПУ достовірно частіше виявлявся рівень амілази у крові ≥ 250 Од./л (69,2 %, $p < 0,05$), у внутрішньокістозній рідині (83,3 %, $p < 0,05$), при цьому у 100 % із них ПВВІК був $> 0,45$. У 47,4% з цих пацієнтів було встановлено зв'язок ПК з протоками ПЗ. Шанс виникнення ПУ у пацієнтів із показниками амілази крові ≥ 250 Од./л є статистично достовірним: $\text{OR}=17,4$, $95\% \text{ CI} = 3,6 - 8,35$. Шанс виникнення ПУ у пацієнтів із показниками внутрішньокістозної амілази ≥ 250 Од./л: $\text{OR}=5,4$, $95\% \text{ CI}= 1,3 -21,2$. Тобто, окрім внутрішньокістозної амілази, доцільно використовувати у якості додаткового критерію зв'язку ПК з протоковою системою ПЗ Ca^{++} внутрішньокістозний.

Формування різних типів кальціємії було обумовлене різноспрямованою динамікою кальційрегулюючих гормонів: у пацієнтів із гіперкальціємією спостерігалось достовірне збільшення ПТГ ($p<0,05$) і помірне підвищення вмісту КТ ($p>0,05$), гіпокальціємія розвивалася на тлі тенденції до збільшення ПТГ (у 1,7 рази вище за контрольні показники, $p=0,1$) і достовірного збільшення КТ (у 3,8 разів більше за контрольні показники, $p<0,001$).

Еукальціємічна реакція спостерігалася при односпрямованій реакції як ПТГ, так і КТ, зазначені показники не перевищували референтні ($p < 0,05$). Також встановлено зворотну кореляцію середньої сили між вмістом загального протеїну і вмістом загального кальцію у крові (r Спірмена = $-0,387$, $p < 0,02$).

Такі результати багато в чому пояснюють предикторне значення жіночої статі та віку для перебігу ПКПЗ. Оскільки ознаки гіпокальціємії достовірно частіше спостерігалися у літніх пацієнтів (а у жінок - у першу чергу), внаслідок пристосовчих механізмів для підтримання кальцієвого балансу (за рахунок підвищеної секреції ПТГ і резорбції кальцію з кісток) розвивається вторинний субклінічний гіперпаратиреоїдизм, який є значним предиктором активації шлункової секреції, стимуляції екскреторної функції ПЗ, що несприятливо впливає на перебіг ПКПЗ.

Дослідження у пацієнтів із різним СПУ кореляційних зв'язків між показниками тиреоїдної функції і кальцієвого гомеостазу дозволило встановити, що найбільші зміни у тиреоїдному статусі відзначено у пацієнтів із гіпокальціємією: вміст T_4 і T_3 був достовірно меншим у порівнянні з референтною групою ($p < 0,05$) і пацієнтами з іншими типами кальціємії ($p < 0,05$). На тлі гіпокальціємії у хворих із середнім та високим СПУ формувався «синдром низького трийодтироніну», як прояв псевдодисфункції ЩЗ, який у пацієнтів із високим СПУ супроводжувався також достовірним зниженням тироксину ($p < 0,05$). Між показниками T_3 та СПУ виявлено сильну зворотну кореляцію ($r_{sp} = -0,724$, $p = 0,01$). Тобто зі зменшенням рівня T_3 у пацієнтів збільшується шанс ПУ: OR = 13,8 при CI=95% , 0,9-1,5. ROC – аналіз моделі « T_3 – наявність ПУ» виявив AUC - 0,82, Se – 90,6%, Sp – 65,3%, $p < 0,03$, тобто T_3 є хорошим класифікатором (з високим рівнем чутливості).

Також було виявлено, що пацієнти з ЛПО $\geq 1,5$ од. достеменно переважають у групі з високим СПУ у порівнянні як із середнім СПУ (χ^2 Йєтс = 6,1, $p < 0,05$), так і з низьким СПУ (χ^2 Йєтс = 19,9, $p < 0,01$). У пацієнтів із ЛПО $\geq 1,5$ од. ПУ спостерігалися в 21 (43,8%) випадку, при ЛПО $\leq 1,5$ од. –

в 2 (4,4%) випадках. Шанс виникнення ПУ у пацієнтів з ЛПО $> 1,5$ од. статистично достовірно більший: $OR=15,8$, при $95\% CI = 0,04-7,5$.

У пацієнтів із медіанним рівнем ПКТ $\geq 1,5$ нг/мл частота ПУ достовірно більше ($\chi^2=15,6$, $p=0,004$; $OR = 11,07$ при $95\% CI 2,68-7,29$, $p<0,05$). ROC-аналіз виявив, що ПКТ є більш значним предиктором ПУ, ніж ЛПО, з високим рівнем специфічності: для моделі «ПКТ - наявність ПУ» $AUC - 0,800$, $Se - 63,2\%$, $Sp - 96,8\%$, $p=0,001$, для моделі «ЛПО – наявність ПУ» $AUC - 0,757$, $Se - 86,7\%$, $Sp - 54,5\%$, $p=0,005$.

Таким чином, проведений аналіз дискримінаційного потенціалу деяких чинників у проспективному дослідженні дозволив виявити додаткові предиктори ризику виникнення ПУ: Ca^{++} крові $>0,8\pm0,03$ ммоль/л ($OR=5,1$, $p<0,05$), ПВВІК $\geq 0,45$ ($OR=17,1$, $p<0,05$), Ca^{++} внутрішньокістозний $> 2,5 \pm 0,02$ ммоль/л ($OR=2,0$, $p<0,05$), ПКТ $\geq 1,5$ нг/мл ($OR=11,1$, $p<0,05$), амілаза внутрішньокістозна ≥ 250 од./л ($OR=5,4$, $p<0,05$), амілаза крові ≥ 250 од./л ($OR=17,4$, $p<0,05$), $T_3 \leq 1,14 \pm 0,08$ нмоль/л ($OR=13,8$, $p<0,05$), ЛПО $\geq 1,5$ од. ($OR=15,8$, $p<0,05$).

Проведено повторний дискримінантний аналіз Фішера зі змінними, які були визначені на попередніх етапах дослідження як такі, що мають найбільшу дискримінуючу спроможність. Введення додаткових змінних дозволило створити декілька моделей для прогнозування ризику ПУ. Внаслідок моделювання було отримано «базовий» набір вхідних змінних, який забезпечував хорошу точність класифікації при необхідному рівні значущості ($p<0,05$). Додавання до нього додаткових змінних несуттєво збільшувало загальну точність прогнозу на тлі ускладнення моделі.

Для створеної базової розширеної прогностичної моделі ризику ПУ класифікаційні функції мають наступний вигляд:

$$R_1 \text{ (низький ризик)} = 2,1 \cdot B - 10,9 \cdot \text{ПВВІК} - 3,6 \cdot \text{ДУ} + 4,7 \cdot \text{ЛПО} - 5,2 \cdot \text{ССІ} + 6,2 \cdot A + 9,8 \cdot \text{СЗПК} - 3,8 \cdot C - 24,7 \cdot \text{ЗПК} - 46,6;$$

$$R_2 \text{ (середній ризик)} = 2,3 \cdot B - 10,2 \cdot \text{ПВВІК} + 2,3 \cdot \text{ДУ} + 6,6 \cdot \text{ЛПО} - 4,2 \cdot \text{ССІ} + 5,4 \cdot A + 18,1 \cdot \text{СЗПК} - 3,9 \cdot C + 18,5 \cdot \text{ЗПК} - 44,2;$$

$$R_3 \text{ (високий ризик)} = 15,3 \cdot B - 17,4 \cdot \text{ПВВІК} + 6,7 \cdot \text{ДУ} - 10,5 \cdot \text{ЛЛЮ} + 8,3 \cdot \text{ССТ} + 5,1 \cdot A + 14,2 \cdot \text{СЗПК} + 4,9 \cdot C + 11,8 \cdot \text{ЗПК} - 38,5,$$

де ПВВІК – показник відносного вмісту іонізованого кальцію щодо загального; ДУ – доопераційні ускладнення; В – вік; ЛЛЮ- лейкоцитарний індекс інтоксикації Островського; ССТ – індекс Чарльсона; А – амілаза внутрішньокістозна; СЗПК - ступінь зрілості ПК; С- стать, ЗПК – зв’язок з протоками ПЗ.

Значення кожної змінної є приведені до цілих значень OR згідно даних попереднього аналізу. Інтерпретація результатів: слід підрахувати значення трьох функцій класифікації, а потім віднести спостереження до того класу, для якого класифіковане значення рівняння порівняно з іншим буде вище, що дозволить констатувати ступень ризику ПУ. Робочі характеристики моделі: апостеріорна точність класифікації- 91,2 %, чутливість – 95,2 %, специфічність – 87,2 %. Тобто модель показала високу точність класифікації.

Додатково у пацієнтів із прогнозуємим низьким ризиком ПУ можна визначити Т₃, що сприятиме точності стратифікації (Т₃ має властивості хорошого класифікатора за рахунок високої чутливості, що і необхідно в групі пацієнтів з низьким ризиком). У пацієнтів із прогнозуємим середнім ризиком додаткове визначення ПКТ може сприяти виокремленню неточно класифікованих за допомогою базової моделі пацієнтів із високим СПУ. Застосування ПКТ ґрунтується на його високій специфічності, як маркера. Такий підхід до діагностики не вимагає складних діагностичних процедур та тестів, обмежує кількість пацієнтів, які потребують застосування більш дорогих методів обстеження, що значно здешевлює і прискорює процедуру стратифікації і є доцільним в умовах хірургічного стаціонару.

Тактика лікування пацієнтів I і II груп дещо відрізнялася. У пацієнтів I групи притримувалися лікувально-очікувальної тактики. У рамках цієї тактики використання консервативної терапії мало своєю метою перенесення терміну операції на період, достатній для повного формування кістозної капсули або підготовку пацієнтів до оперативного лікування і зняття супутніх симптомів

панкреатиту. Основою розробленого алгоритму у пацієнтів II групи стала активно-індивідуалізована тактика. Вузловими моментами запропонованої тактики стали стратифікація пацієнтів згідно із ризиком післяопераційних ускладнень та ступенем зрілості ПК, максимальне використання мініінвазивних технологій (які могли бути як I етапом, так і завершуючим етапом хірургічного лікування), застосування у пацієнтів із незрілою ПК способу прискореного її дозрівання. Принципи базисної консервативної терапії у хворих обох груп не відрізнялися від таких при лікуванні панкреатиту запальної етіології [23, 27, 33, 176]. Додатково до базисної консервативної терапії пацієнти II групи отримували фаголікування препаратом «Секстафог», проводилася корекція дисфункції тиреоїдного та кальцієвого гомеостазу.

Критеріями виліковування були усунення симптомів ендотоксикозу, зникнення або зменшення розмірів псевдокісти (< 3 -х см), її стабілізація (за даними променевих методів дослідження), відсутність ознак рецидиву впродовж півроку.

У рамках розробленої тактики у пацієнтів I групи достовірно частіше, ніж у пацієнтів II групи ($\chi^2 = 4,4$, $p < 0,05$), використовувалися традиційні методи лікування з лапаротомним доступом. У пацієнтів II групи переважали мініінвазивні технології ($\chi^2 = 6,6$, $p < 0,01$). В структурі оперативних втручань в I групі переважали операції зовнішнього дренивання лапаротомним способом (χ^2 Йетс = 4,699, $p < 0,05$) та пункційно-аспіраційний спосіб під УЗД контролем ($\chi^2 = 4,8$, $p < 0,05$). В II групі перевагу віддавали пункційно-друючим методам зовнішнього дренивання (χ^2 Йетс = 5, 9, $p < 0,05$) та ендоскопічному внутрішньому дрениванню ($\chi^2 = 4,9$, $p < 0,05$). Лікування запропонованим нами способом застосовувалося тільки у пацієнтів основної групи ($\chi^2 = 14,1$, $p < 0,01$).

Хірургічні методи лікування пацієнтів обох груп полягали у застосуванні внутрішнього, зовнішнього дренивань та резекційних методів.

Пункційне лікування було застосоване у 25 (24,2%) пацієнтів в обох групах: у 20 (19,4%) пацієнтів із низьким СПУ і у 5 (4,8%) із середнім СПУ ($p < 0,05$). Результатом пункційного лікування в обох групах стало повне

зникнення псевдокісти у 88% хворих, зменшення розмірів ПК < 3 см і її стабілізація у 3 (12%) пацієнтів. У 8 (40%) пацієнтів із низьким СІПУ були застосовані пункція і склерозування. Рецидиви через півроку спостереження відзначені у 11 (44%) пацієнтів: достовірно частіше у пацієнтів із сформованими ПК ($\chi^2 = 4,98$, $p < 0,05$) і пацієнтів І групи ($\chi^2 = 4,73$, $p < 0,05$).

До черезшкірного дренивання вдавалися у 28 (27,1%) пацієнтів обох груп, з них завершальним етапом втручання стало у 12 (42,8%) пацієнтів обох груп, у 16 (57,1%) пацієнтів – тільки І етапом лікування, при цьому у 14 пацієнтів ІІ групи було застосоване прискорене формування стінки ПК. Повна регресія ПК відзначена у 25 (89,3%), зменшення розмірів ПК < 3 см і її стабілізація у 3 (10,7%) пацієнтів. Кількість рецидивів була достовірно більшою у пацієнтів І групи ($\chi^2 = 9,43$, $p < 0,01$) і у пацієнтів із сформованими псевдокістами ($\chi^2 = 7,88$, $p < 0,01$).

Ендоскопічне внутрішнє дренивання виконане в обох групах у 10 (9,4%) пацієнтів із низьким і середнім ризиком і сформованою ПК, достовірно частіше у пацієнтів ІІ групи ($\chi^2 = 7,91$, $p < 0,01$), причому у 3 пацієнтів ІІ групи із низьким СІПУ ендоскопічне внутрішнє дренивання було успішно застосоване у зв'язку з відсутністю технічної можливості виконати пункцію (розміри ПК були менше 3, 6 см). Повна регресія ПК відзначена в 100% випадків. Рецидиви були відсутні у всіх випадках. Достовірної міжгрупової різниці у частоті ускладнень не виявлено ($p > 0,05$).

Лапароскопічне зовнішнє дренивання було застосоване в обох групах у пацієнтів із незрілою стінкою ПК і середнім ризиком, достовірної міжгрупової різниці у частоті застосування цього методу втручання та у частоті ускладнень і рецидивів не виявлено ($p > 0,05$).

Повна ліквідація ПК виключно при використанні різних методів мініінвазивного лікування у пацієнтів із незрілими ПК наступила у 90,9% пацієнтів, ускладнення виникли у 23 (34,8%) випадках, рецидиви у 19 (28,8%), причому у пацієнтів із сформованими кістами рецидивів було достовірно більше

($\chi^2 = 8,80$ $p < 0,01$). В І групі було достовірно більше, ніж в ІІ групі ускладнень (51,7% проти 21,6%, $\chi^2 = 6,49$ $p < 0,05$) і рецидивів (55,1% проти 8,1% співвідносно, $\chi^2 = 17,57$ $p < 0,05$). Методи лікування з лапаротомним доступом застосовані у 37 (35,9%) пацієнтів (з них у 5 пацієнтів – резекція), ускладнення виникли у 35 (94,5%) випадках, рецидиви були відсутні. У пацієнтів ІІ групи ускладнень було на 18,2% менше, ніж у пацієнтів І групи ($\chi^2 = 4,99$ $p < 0,05$).

Окрім кількості ускладнень, було проведено порівняльний міжгруповий аналіз тяжкості ПУ у пацієнтів із різним ризиком ускладнень (згідно із класифікацією D.Dindo). Встановлено, що в ІІ групі, на відміну від І групи, пацієнтів без ПУ було достовірно більше ($\chi^2 = 7,73$, $p < 0,03$). Також встановлено, що у пацієнтів І групи достеменно більше, ніж у пацієнтів ІІ групи, було ПУ ІІ і ІІІ ступеня тяжкості ($\chi^2 = 9,09$, $p < 0,03$). Серед пацієнтів із низьким СППУ достовірної міжгрупової різниці у тяжкості ускладнень не відзначено. У пацієнтів із середнім СППУ осіб із відсутністю ПУ було статистично достовірно більше в ІІ групі ($\chi^2 = 22,94$; $p < 0,005$), ніж в І групі. У пацієнтів із високим СППУ в групі порівняння зафіксовані ускладнення ІІІ ступеня в 1,9 разів частіше, ніж в основній групі.

У ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів, у яких були використані мініінвазивні технології, у порівнянні з пацієнтами, які піддалися лапаротомії, відзначено достовірне скорочення тривалості гастростазу, парезу кишечника та тривалості перебування в стаціонарі. Середній післяопераційний ліжко-день в групі порівняння склав $14,9 \pm 1,5$, в основній групі досягнуте зменшення післяопераційного ліжко-дня до $11,3 \pm 0,88$ ($p < 0,05$). Скорочення терміну госпіталізації пов'язане, в першу чергу, зі зниженням кількості ПУ. Летальність в обох групах була відсутня.

Також порівнювали у пацієнтів І і ІІ груп результати бактеріологічного обстеження і динаміку симптомів ендотоксикозу. На 7 добу від початку лікування відбулося зникнення мікробних асоціацій у 42,8% пацієнтів І групи і 76,9% пацієнтів ІІ групи ($p < 0,05$). До 12 доби у 71,4% І групи і 92,4% пацієнтів ІІ групи мікрофлора у ПК не висіювалася ($p < 0,05$). Нормалізація

температури тіла на 7 добу післяопераційного періоду відбулася у 69,2% пацієнтів II групи і у 57,2% I групи ($p<0,05$), зникнення тахікардії – у 61,6% проти 57,1% ($p<0,05$), нормалізація лейкоцитарної формули – у 92,3% проти 57,2% ($p<0,05$). Таким чином, поєднане застосування фагопрепарата й антибіотиків, згідно із запропонованим алгоритмом, зменшує ризик появи антибіотикорезистентної мікрофлори, сприяє більш значній динаміці зникнення ендотоксикозу.

Проведено аналіз динаміки показників функції ЩЗ і кальцієвого гомеостазу з огляду на виявлені зміни на доопераційному етапі. Обстеження пацієнтів основної групи в доопераційний період виявило наявність порушень кальцієвого гомеостазу у всіх пацієнтів із високим СПУ, маркером чого стало підвищення ПВВІК. На тлі терапії згідно із розробленим алгоритмом наприкінці терміну стаціонарного лікування у пацієнтів II групи сталося достовірне зниження ПВВІК ($t=4,24$, $p<0,02$), який майже дорівнював референтним значенням.

Також, з урахуванням виявлених змін у тиреоїдному статусі на доопераційному етапі (на тлі порушень кальцієвого обміну), простежена динаміка вмісту T_3 у пацієнтів основної групи з середнім та високим СПУ. У пацієнтів обох категорій ризику відбулася достовірна позитивна динаміка вмісту T_3 , при цьому у пацієнтів із середнім СПУ – нормалізація показника. Така динаміка T_3 у ранньому післяопераційному періоді підтвердила раціональність обраної, згідно із розробленим алгоритмом, тактики корекції синдрому тиреоїдної дисфункції.

У рамках розробленої активно-індивідуалізованої тактики 14 пацієнтів II групи (13 пацієнтів із середнім СПУ і 1 пацієнт – із високим СПУ) були піддані лікуванню з використанням способу прискореного формування стінки ПКПЗ. До початку лікування зазначеним способом у всіх пацієнтів верифіковано методом УЗД незрілі (I ступінь зрілості стінки ПКПЗ) післянекротичні кісти, при цьому термін захворювання складав $6,3\pm 1,7$ тижнів від нападу гострого панкреатиту. У 8 пацієнтів при контрастуванні панкреатичної протоки діаметром 1-2 мм її зв'язок із ПК був відсутнім, що

дозволило застосувати у дренажній суміші окситоцин. У 6 пацієнтів використовувалась суміш без окситоцину (згідно із даними рентгенпанкреатоцистографії одержано контрастування незміненої панкреатичної протоки діаметром $2 \pm 0,5$ мм, яка мала зв'язок ПК з головною протокою ПЗ). Для порівняння динаміки морфометричних параметрів стінки ПК проводили 1 раз на тиждень контрольне УЗД. Згідно з даними УЗД, через 4 тижні діаметр внутрішньої порожнини ПК статистично достовірно зменшився у пацієнтів із застосуванням окситоцину ($p < 0,05$), у пацієнтів без окситоцину відзначена тільки тенденція ($p = 0,1$). Швидкість потовщення стінки ПК у пацієнтів із застосуванням окситоцину складала $0,70 \pm 0,02$ мм/тиждень, без окситоцину - $0,49 \pm 0,08$ мм/тиждень ($t = 2,5$, $p \leq 0,05$). Період формування стінки ПКПЗ до товщини, придатної до оперативного втручання, при застосуванні форсованого способу формування склав 4-5 тижнів (загальний – 12-13 тижнів). Згідно із класифікацією Карагюляна, формування капсули ПК завершується у термін до 6 місяців, тобто термін формування ПК скоротився майже у 2 рази у порівнянні з терміном формування стінки ПК природним чином ($p < 0,05$). При цьому у пацієнтів із застосуванням окситоцину такий період склав $28 \pm 2,5$ днів, без окситоцину - $35 \pm 1,8$ ($p < 0,05$), а товщина стінки через 4 тижні при застосуванні окситоцину була ($3,41 \pm 0,07$) статистично достовірно більше, ніж у пацієнтів без окситоцину ($2,81 \pm 0,15$, $p < 0,05$), що підтверджує літературні дані про фібротизуючі властивості окситоцину. При гістологічному дослідженні інтраопераційних біопсій у 12 (85,7%) пацієнтів визначалася потовщена двошарова стінка кісти з вузьким некротичним шаром у стадії реорганізації і шаром грануляційної тканини високого ступеня зрілості, що підтверджувало наявність сформованої капсули. У 2 (14,3%) пацієнтів при гістологічному дослідженні біоптата стінка кістозної порожнини була представлена дозріваючою грануляційною тканиною з вираженою макрофагальною інфільтрацією з домішками гранулоцитів. Отже, результати морфометрії добре корелювали ($p \leq 0,01$) із даними гістологічного метода дослідження. Для порівняння проведено морфологічне дослідження біоптатів тканин стінки

псевдокісти, отриманих під час оперативного втручання у 7 хворих без використання розробленого способу, у яких загальний термін формування ПК склав $10 \pm 1,8$ тижні. За даними гістологічного дослідження оперативного матеріалу, зазвичай стінка псевдокісти була незначної товщини ($1,31 \pm 0,07$ мм), складалася з молоді незрілої грануляційної тканини. завершення формування стінки ПК пацієнтам проведено накладення внутрішнього цистодигестивного анастомозу (ендоскопічним або лапаротомним способом). Спроможність анастомозу підтверджувалась КТ контролем. Хворим із нормальним рівнем амілази в дренажній рідині дренування припиняли після зникнення ексудату з дренажа. Середні терміни видалення дренажів 4 ± 2 дні, тривалість післяопераційного періоду $7 \pm 1,7$ днів. У післяопераційному періоді у пацієнтів інтраопераційних ускладнень не відмічено, екстраопераційні склали 14,2% (гіперферменемія). Після видалення зовнішнього дренажа у хворих в пізньому післяопераційному періоді панкреатичних нориць не виявлено. До кінця госпіталізації, за даними променевих методів діагностики, у 12 (85,7%) хворих, яких лікували згідно із запропонованим способом, рідинні утворення в проекції ПЗ не визначалися, що оцінювалося як повний регрес кісти. У 2 (14,2%) випадках розмір кісти значно зменшився, але зберігалися рідинні колектори до 1 см в проекції ПЗ. Через 6 місяців хворих із залишковою порожниною ПКПЗ виявлено не було. Летальність була відсутня.

Отже, використання запропонованого способу дає змогу зробити процес дозрівання ПК керованим, достовірно ($p < 0,05$) скорочує терміни формування стінки ПК, зменшує ризик ускладнень в період формування ПК, оскільки декамтоксин і окситоцин сприяють додатковій санації її порожнини; спосіб дає змогу запобігти інтраабдомінальним, в т.ч. гнійно-септичним ускладненням, оскільки оперативне втручання проводиться на сформованій стінці ПК, є плановим, а доповнення цистодигестивного анастомозу зовнішнім дренуванням зменшує ризик неспроможності анастомозу. Внутрішнє дренування унеможливорює формування зовнішніх панкреатичних нориць.

Оптимізації результатів хірургічного лікування також сприяє комбінація антибіотикотерапії і фаголікування.

Таким чином, розроблений лікувально-діагностичний алгоритм дозволив застосувати у пацієнтів основної групи активно-індивідуалізовану тактику лікування псевдокіст. Диференційований підхід, з урахуванням категорії стратифікаційного ризику та ступеня зрілості псевдокісти, удосконалення тактики консервативної терапії, поетапна тактика застосування різноманітних мініінвазивних технологій та їх комбінації з традиційними хірургічними методами втручання, застосування у рамках запропонованого алгоритму способу форсованого формування стінки незрілої псевдокісти дозволили знизити у пацієнтів II групи, у порівнянні з пацієнтами I групи, загальну кількість ПУ – на 39,1 % ($p < 0,05$), кількість інтраабдомінальних ускладнень – на 29,3% ($p < 0,05$), кількість рецидивів - на 22,8% ($p < 0,05$). Також, на відміну від групи порівняння, в основній групі вдалося уникнути формування зовнішньої панкреатичної нориці, досягнути статистично достовірної різниці (на 15,3%, $p < 0,05$) у зменшенні кількості гнійних ПУ. Термін перебування хворих у стаціонарі скоротився на $4,6 \pm 1,2$ діб ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Підвищення ефективності лікування пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози є актуальною проблемою абдомінальної хірургії, оскільки панкреатичні псевдокісти у першу чергу небезпечні фатальними ускладненнями, які виникають у процесі їх формування або в періопераційному періоді. Дослідження показало, що у пацієнтів із панкреатичними псевдокістами в структурі доопераційних ускладнень найбільш частим є нагноєння (32,7%). Вірогідно частіше доопераційні ускладнення виявляються у хворих похилого віку (67,2%), з незрілою стінкою псевдокісти (52,7%) і високим індексом коморбідності (86,2%). Відносний ризик виникнення доопераційних ускладнень у пацієнтів жіночої статі в 1,2 рази більший, ніж у чоловічої.

2. Ризик післяопераційних ускладнень у пацієнтів із панкреатичними псевдокістами при наявності ускладнень в доопераційному періоді втричі більший ($OR=3,1$, $p < 0,05$). Додатковими вагомими предикторами ризику післяопераційних ускладнень є вік ($OR=13,1$, $p < 0,05$) і незрілість стінки псевдокісти ($OR = 17,2$, $p < 0,05$).

3. Формування «синдрому низького трийодтироніну» на тлі гіпокальціємії у пацієнтів із псевдокістами підшлункової залози достовірно збільшує ризик післяопераційних ускладнень. Клінічними критеріями, які мають найбільшу предиктивну цінність для прогнозування післяопераційних ускладнень у пацієнтів із панкреатичними псевдокістами, є збільшення показника відносного вмісту іонізованого кальцію крові $\geq 0,45$ ($OR=17,1$, $p < 0,05$); зниження трийодтироніну крові $\leq 1,14 \pm 0,08$ нмоль/л ($OR = 13,8$, $p < 0,05$), підвищення вмісту у крові прокальцитоніну $\geq 1,5$ нг/мл ($OR = 11,1$, $p < 0,05$).

4. Запропоновані моделі прогнозування ризику післяопераційних ускладнень, які створені за допомогою методів математичного моделювання, мають хороші робочі характеристики: точність класифікації до 91,2%, чутливість до 95,2%, специфічність до 87,2%.

5. Алгоритм вибору програми хірургічного лікування хворих із псевдокістами підшлункової залози повинен містити у собі стратифікацію пацієнтів згідно із категоріями ризику післяопераційних ускладнень ще на доопераційному етапі, що дозволяє більш ефективно індивідуалізувати тактику лікування пацієнтів. Складовою частиною розробленого алгоритму є застосування способу форсованого формування стінки незрілої псевдокісти, що дозволяє достовірно ($p < 0,05$) скоротити період «дозрівання» її стінки.

6. Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм дозволив знизити загальну кількість післяопераційних ускладнень на 39,1%, нагноєння - на 15,3% ($p < 0,05$), зменшити ризик рецидивів на 22,8% ($p < 0,05$), уникнути формування післяопераційних норниць, скоротити термін перебування хворих в стаціонарі на $4,6 \pm 1,2$ діб ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для обирання найбільш доцільної тактики лікування треба проводити стратифікацію пацієнтів із ПКПЗ за ризиком післяопераційних ускладнень за допомогою розроблених моделей підрахунку стратифікаційного індексу післяопераційних ускладнень.
2. У якості додаткового критерію сполучення ПК з протоками ПЗ, окрім показників внутрішньокістозної амілази, можна використовувати значення кальцію внутрішньокістозного.
2. При сформованих ПК і наявності сполучення з протоками ПЗ лікування слід починати з ендоскопічної методики внутрішнього дренивання, яка може бути використана у пацієнтів навіть з високим ризиком ПУ ускладнень і при кістах менше 4,0 см.
3. При незрілих ПК, якщо немає сполучення з протоками ПЗ або вона нагноїлася, треба проводити її зовнішнє дренивання з максимальним використанням мініінвазивних технологій. Тільки при неефективності або неможливості цього етапу лікування слід вдаватися до традиційних операцій зовнішнього дренивання.
4. При високому ризику дооперативних ускладнень (особливо у жінок) або неефективності мініінвазивних втручань у пацієнтів із незрілими ПКПЗ доцільно застосувати метод форсованого формування стінки ПК згідно із запропонованою методикою.
5. При наявності середнього та високого ризику післяопераційних ускладнень з метою їх профілактики треба проводити додаткову корекцію консервативної терапії:
 - додатково до антибіотикотерапії призначати фагопрепарати у режимі фагопрофілактики або фаголікування;

- пацієнтам із ознаками гіпокальціємії додатково перорально призначати комплексні препарати кальцію і вітаміну Д₃ (кальцемін по 1 т. 2 рази на добу), реамберин 1,5% по 400,0 в/в крапельно № 5-7;
- пацієнтам із «синдромом псевдодисфункції ЩЗ» якомога раніше відновлювати ентеральне живлення, збагачене вуглеводистою їжею; при показниках $T_3 < 0,7$ нмоль/л додатково призначати L тироксин у дозі 25 мкг на добу на весь період лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аеш Р. А. Роль кальцитонина в диагностике, лечении и прогнозе острого панкреатита и его осложнений / Р. А. Аеш // Клінічна хірургія. – 2002. – № 9. – С. 22–24.
2. Акуленко С. В. Чрескожная декомпрессионная методика ускоренной подготовки стенки несформированной постнекротической кисты поджелудочной железы к открытому наложению панкреатоцистодигистивного анастомоза / С. В. Акуленко, В. А. Овчинников, В. А. Соловьев // Науч.–мед. вестн. центрального Черноземья. – 2007. – № 29, III квартал. – С. 5–7.
3. Акуленко С.В., Осложнения постнекротических псевдокист поджелудочной железы: хирургическое лечение и профилактика / С.В. Акуленко, В. А. Овчинников, Н.В. Парахоняк [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: XVII междунар. Конгресс хир.-гепатол. стран СНГ, 15 – 17 сент. 2010 г.: тезисы докл. – Уфа, 2010. – С. 206
4. Аметов А.С. Синдром нетиреоидной патологии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор) / А.С.Аметов, Н.В. Балашова, С.Р. Гиляревский // Терапевт.арх. – 2003. – № 10. – С. 25–30
5. Андреева И. В. Роль ультразвукового исследования в оценке степени зрелости псевдокист поджелудочной железы / И. В. Андреева, М. С. Ефимов // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 3, № 5. – С. 14– 17
6. Ачкасов Е. Е. Пункционный метод в лечении постнекротических кист поджелудочной железы / Е. Е. Ачкасов, А. В. Пугаев, А. Л. Харин // Хирургия. – 2007. – № 8. – С. 33–37.
7. Бабіч Л. Г. Мембранні механізми регуляції концентрації іонів Са у гладеньком'язових клітинах / Л. Г. Бабіч // Український біохімічний журнал. – 1999. – Т. 71, № 5. – С. 10–21.
8. Балака С. Н. Выбор программы лечения полостных образований поджелудочной железы с учетом их экосемиотики / Балака С. Н. // Український

журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можая. – 2009. – № 4. – С. 75–79.

9. Безродный Б.Г. Тактика лечения кистозных поражений поджелудочной железы / Б.Г. Безродный, В.Н. Короткий, Р.А. Сидоренко // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: XVII междунар. Конгресс хир.-гепатол. стран СНГ, 15 – 17 сент. 2010 г.: тезисы докл. – Уфа, 2010. – С. 208

10. Белецкая О. М. Заместительная терапия при гипотиреозе и синдроме низкого трийодтиронина. Сборник лекций и статей: учебное пособие для врачей / О. М. Белецкая. – Х.: Форт, 2010. – 33 с.

11. Белобородов В.А. Опыт миниинвазивного лечения кист поджелудочной железы / В.А. Белобородов, Д.В. Собонович, С.А. Калмыков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 4 (86) – С. 19 – 20.

12. Бойко В. В. Протокол ведения больных с острым панкреатитом в ХГКБСНМП / В. В. Бойко, А.В. Козаченко, Б.С. Федак // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 4 (11). – С. 63 – 70

13. Бойко В.В. Диагностика и хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза / В.В. Бойко, Ю.В. Иванова, Е.В. Мушенко // Здоров'я України – 2012. – 12 декабря. – С. 26-29

14. Васильев А. А. Чрескожное дренирование острых постнекротических кист при деструктивном панкреатите как альтернатива традиционному хирургическому лечению / А. А. Васильев // Університетська клініка. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 9 –12.

15. Велигоцкий Н. Н. Проблемы хирургического лечения хронического панкреатита / Н. Н. Велигоцкий, Д. В. Оклея // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 45 –50.

16. Влияние тяжести осложнений и степени зрелости ложных кист поджелудочной железы на объем оперативного вмешательства / Т.И. Тамм, В.В. Непомнящий, А.Я. Бардюк [и др.] // Клінічна хірургія. – 2012. – № 10. – С. 23–25.

17. Вибір метода хірургічного лікування хронічного панкреатиту, ускладненого псевдокістою підшлункової залози / М. М. Велигоцький, Д. В. Оклеї, О. М. Велигоцький [та ін.] // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т.6, № 1 – 2. – С. 38 – 40.
18. Вибір хірургічної тактики при псевдокістах підшлункової залози, ускладнених кровотечею / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, А. І. Горлач [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2009. – № 7-8. – С. 25 – 27.
19. Выбор хирургической тактики у больных с псевдокистами поджелудочной железы / Е. А. Крючина, А. И. Горлач, А. В. Кустре [и др.] // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2009. – № 3. – С. 397 – 398.
20. Выбор эмпирической антибактериальной терапии при инфицированном панкреонекрозе / Е.Д. Хворостов, Ю.Б.Захарченко, М.С.Томин, С.А. Морозов [и др.] // Инфекции в хирургии – 2010. – №1 - С.45
21. Выбор метода эндоскопического лечения псевдокистозных поражений поджелудочной железы / А. П. Сєдов, И. П. Парфенов, А. А. Карпачев [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2008. – № 3. – С. 121–125.
22. Гадзюк П. В. Хирургическая малоинвазивная технология лечения осложнений псевдокист поджелудочной железы / П. В. Гадзюк // Харківська хірургічна школа – 2009. – № 31 (35). – С. 25–27.
23. Гришин И. Н. Кисты, свищи поджелудочной железы и их осложнения / Гришин И. Н., Гриц В. Н., Лагодич С. Н. – Минск: Высшая школа, 2009. – 270 с.
24. Грубник В. В. Лапароскопические вмешательства по поводу кист поджелудочной железы / В. В. Грубник, А. С. Дюжев, Р. Ю. Вододюк // Клінічна хірургія. – 2009. – № 7– 8. – С. 18 – 20.
25. Губергриц Н.Б. Воспалительные кистозные образования поджелудочной железы / Н.Б. Губергриц // Здоров'я України. – 2008. – № 19/1. – С. 21-23.
26. Гусакова Е.А. Влияние стресса на гистоструктуру печени у крыс с измененным тиреоидным статусом / Е.А. Гусакова, И.В. Городецкая //

Фундаментальные науки – медицине: Матер. Междунар. научн. конф. – Минск : Беларус. Навука, 2013. – С. 206 – 210

27. Десятилетний опыт профилактики и лечения синдрома полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите: анализ 223 случаев / А.И. Дацюк., М.П. Шлапак, Н.В.Титаренко [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – № 2. – С. 19-26.

28. Диагностика и тактика лечения незрелых постнекротических кист поджелудочной железы / Т.И. Тамм, Б.М. Даценко, А.Я. Бардюк, В.В. Непомнящий // Харк. хірург. школа. – 2009. – № 4.1 (36). – С. 291 – 293.

29. Дорошкевич С. В. Патогенетические механизмы формирования псевдокисты поджелудочной железы в эксперименте / С. В. Дорошкевич, П. Г. Пивченко, Е. Ю. Дорошкевич // Новости хирургии. – 2009. – Т.17, № 2. – С. 8 – 13.

30. Дорошкевич С. В. Структурные изменения псевдокисты поджелудочной железы после пункционной аспирации с использованием окситоцина в эксперименте / С. В. Дорошкевич // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. - Т.11, № 4. – С. 55 – 58

31. Досвід застосування розчину декаметоксину в лікуванні хірургічного перитоніту / В. В. Бойко, В. К. Логачов, М. Є. Тимченко [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2012. – № 12. – С. 16–19

32. 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.

33. Дронов О. І. Етіологія, діагностика та хірургічне лікування кістозних неоплазм підшлункової залози / О. І. Дронов, А. І. Горлач, Є. А. Крючина // Хірургія України. – 2008. – № 4. – С. 98 – 108.

34. Загальні принципи вибору хірургічної тактики при лікуванні псевдокіст підшлункової залози / В. І. Русин, О. О. Болдіжар, А. В. Русин [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т.7, Випуск 1-2 (17-18). – С.157-159.

35. Зайков С. В. Проблема лекарственной аллергии в анестезиологии / С. В. Зайков, Э. Н. Дмитриева // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – № 3. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://rpht.com.ua/article/1234.html>
36. Запорожченко Б.С. Вибір оптимального методу ендоскопічного лікування псевдокістозних утворень підшлункової залози / Б.С. Запорожченко, В.І. Шишлов, О.Б. Зубков [и др.] // Практична медицина. – 2010. – Т. XVI, № 4. – С. 149–152.
37. Иоффе И.В. Сравнительная оценка эффективности применения ингибиторов протеаз, цитостатиков и октрестатина в профилактике острого послеоперационного панкреатита у больных, перенесших операцию на желудке и двенадцатиперстной кишке / И.В. Иоффе // Український медичний альманах – 2006. – Т. 9, № 7. – С. 99–106.
38. Исламов Р. Н. Профилактика гнойно-септических осложнений при операциях на нижних конечностях с использованием поливалентного пиобактериофага: автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.17 «Хирургия» / Р.Н. Исламов. – Москва, 2011. – 24 с.
39. Кадошук Т.А. Оценка эффективности способов дренирования осложненных кист поджелудочной железы / Т.А. Кадошук, О.Е. Каниковский, В.В. Петрушенко [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: XVII междунар. Конгресс хир.-гепатол. стран СНГ, 15 – 17 сент. 2010 г.: тезисы докл. – Уфа, 2010. – С. 216
40. Кадошук Т.А. Хирургическая коррекция и комплексная терапия нагноившихся кист поджелудочной железы / Т.А. Кадошук, О.Е. Каниковский, В.В. Петрушенко [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: XVII междунар. Конгресс хир.-гепатол. стран СНГ, 15 – 17 сент. 2010 г.: тезисы докл. – Уфа, 2010. – С. 216 – 217
41. Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35.

42. Карагюлян Р. Г. Хирургическая тактика при постнекротических псевдокистах поджелудочной железы / Р. Г. Карагюлян // Хирургия. – 1972. – № 7. – С. 6 – 10.
43. Карагюлян Р. Г. Кистаденомы поджелудочной железы / Р. Г. Карагюлян // Хирургия. – 1978. – Т1, № 5. – С. 31 – 36.
44. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие / Кишкун А. А. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 976 с.
45. Комплексный эффект полиионного раствора сукцината при его включении в состав интенсивной терапии у больных с острым некротическим панкреатитом / Никонов В.В., Хижняк А.А., Курсов С.В. [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 5(44). – С. 60-65.
46. Ковалев Д. И. Регуляция обмена кальция в организме человека / Д. И. Ковалев // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, № 6. – С. 61 – 66.
47. Ковальчук Б. Т. Хірургічні методи лікування постнекротичних кіст підшлункової залози // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9, № 2 – С. 99–101
48. Козлов А.П. Медицинская статистика: учебное пособие / А.П. Козлов, Н.Н. Попов. – Харьков, издат. центр ХНУ, 2006. – 88 с.
49. Кондратюк А. П. Тактические подходы к лечению деструктивных форм панкреатита с использованием миниинвазивных технологий и эндоскопических вмешательств / А. П. Кондратюк // Український Журнал Хірургії. – 2010. – № 2. – С. 139 –141
50. Копчак В.М. Диагностика и тактика лечения осложненных псевдокист поджелудочной железы / В.М. Копчак, К.В. Копчак, Г.Ю. Мошковский [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: XVII междунар. Конгресс хир.-гепатол. стран СНГ, 15 – 17 сент. 2010 г.: тезисы докл. – Уфа, 2010. – С. 219
51. Кочкина Н. Н. Оптимизирующее влияние окситоцина на репаративные процессы при травме челюстно-лицевой области / Н. Н. Кочкина // Морфология. – 2006. – Т. 130, № 5. – С. 54 – 55

52. Криворучко И.А. Сравнительные аспекты хирургического лечения больных острым панкреатитом, осложненным вторичной панкреатической инфекцией / И.А. Криворучко, С.Н. Тесленко // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 21. – С. 127–129.
53. Критерии диагностики ложных кист поджелудочной железы / Т. И. Тамм, С. Г. Белов, В. В. Непомнящий [и др.] // Клінічна хірургія. – 2009. – № 7 – 8. – С. 119– 121.
54. Кубачев К.Г. Трансдуоденальные эндоскопические вмешательства при кистах поджелудочной железы / К.Г. Кубачев, В.В. Хромов, М.С. Кабаков // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: XVII междунар. Конгресс хир.- гепатол. стран СНГ, 15 – 17 сент. 2010 г.: тезисы докл. – Уфа, 2010. – С. 222
55. Курыгин А. А. Хирургическое лечение кист поджелудочной железы / А. А. Курыгин, А. Д. Смирнов, С. И. Перегудов // Хирургия. – 2007. – № 3. – С. 10–13
56. Лечебно-тактические подходы у больных с псевдокистой поджелудочной железы / В. В. Бойко, И. А. Криворучко, А. М. Тищенко [и др.] // Клін. хірургія. – 2004. – № 6. – С. 16 –19.
57. Лечебно-тактические подходы в лечении псевдокист поджелудочной железы / В. В. Мищенко, П. И. Пустовойт, В. В. Горячий [и др.] // Укр. журнал хірургії. – 2011. – № 3 (12). – С. 120 –122
58. Лечение псевдокист поджелудочной железы / В.П. Саганов, Г.Д. Гунзынов, В.Е. Хитрихеев [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 3 (67). – С. 368-369.
59. Литвин А.А. Современные тенденции в пересмотре классификации острого панкреатита (Атланта, 1992) / А.А. Литвин, В.М. Хоха // Вестник Клуба панкреатологов. – 2009. – № 4. – С. 4 –9
60. Лікування ускладнених кіст підшлункової залози з урахуванням їх ступеня зрілості / Т.І. Тамм, В.В. Непомнящий, О.Я. Бардюк [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2012. – № 3. – С. 37 – 41.

61. Лупальцов В.И. Аррозивные кровотечения как осложнения постнекротических кист поджелудочной железы: оптимизация хирургической тактики / В.И. Лупальцов // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: XVII междунар. Конгресс хир.-гепатол. стран СНГ, 15 – 17 сент. 2010 г.: тезисы докл. – Уфа, 2010. – С. 223 - 224
62. Лупальцов В.І. Оптимізація ускладнень постнекротичних кіст підшлункової залози / В.І. Лупальцов // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2011. – № 2 (41). – С. 173–175.
63. Лупальцов В. И. Тактика лечения больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы и их осложнениями / В. И. Лупальцов, Г. Д. Доценко // Український журнал хірургії. – 2011. – № 3 (12). – С. 66–69.
64. Мініінвазивний метод лікування кіст підшлункової залози / Б. С. Запороженченко, А. А. Горбунов, В. І. Шишлов [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2008. – № 4-5. – С. 47–49.
65. Миниинвазивные вмешательства по поводу очаговых скоплений жидкости в области поджелудочной железы и окружающих тканях / В.В. Грубник, П.И. Пустовойт, А.В. Бойко [и др.] // Клінічна хірургія. – 2010. – № 9. – С. 19–22.
66. Миниинвазивные пункционно – дренирующие хирургические вмешательства под ультразвуковым контролем при жидкостных образованиях брюшной полости / Г.И. Охрименко, Н.Г. Головкин, В.А. Грушка [и др.] // Патология. – 2013. – № 3 (28). – С. 8–12.
67. Мицура Д. И. Взаимосвязь уровня кальция в плазме крови и выраженности клинических симптомов перфоративной гастродуоденальной язвы / Д. И. Мицура // Клінічна хірургія. – 1995. – № 4. – С. 26–28.
68. Морфологическое обоснование лечения постнекротических кист поджелудочной железы / Т.И. Тамм, Б.М. Даценко, В.В. Непомнящий [и др.] // Український Журнал Хірургії. – 2013. – № 3 (22). – С. 156–159.
69. Мошківський Г.Ю. Методологічні та тактично-технічні основи виконання черезшкірних ехоконтрольованих втручань / Г.Ю. Мошківський // Клінічна хірургія. – 2012. – № 9. – С. 25–28.

70. Ничитайло М. Ю. Кисты и кистозные опухоли поджелудочной железы / Ничитайло М. Ю., Снопок Ю. В., Бублик И. К. – К.: ЧАО «Полиграфкнига», 2012. – 544 с.
71. Ничитайло М. Ю. Псевдокісти підшлункової залози, ускладнені кровотечею: епідеміологія, патогенез, діагностика, лікування / М. Ю. Ничитайло, Ю. В. Снопок, Ю. О. Хілько // Клінічна хірургія. – 2009. – № 1. – С. 57–61.
72. Ничитайло М.Е. Кисты и кистозные опухоли поджелудочной железы / М.Е. Ничитайло, Ю.В. Снопок, И.И. Булик. — К.: Тамподек XXI, 2012. – С. 145 – 160.
73. Ничитайло М. Е. Применение декасана в лечении инфицированного панкреонекроза и его осложнений / М. Е. Ничитайло // Клінічна хірургія. – 2010. – № 3. – С. 50–51.
74. Новый подход в лечении больных с полостными образованиями поджелудочной железы / И. А. Криворучко, Н. В. Красносельский, С. Н. Балака [и др.] // Вісник проблем біології та медицини. – 2009. – № 4. – С. 79 – 81.
75. Оклеї Д. В. Хірургічне лікування хронічного панкреатиту, ускладненого псевдокістою, з застосуванням малоінвазивних методик: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.03 – «Хірургія» / Д. В. Оклеї – Дніпропетровськ, 2007. – 20, [1] с.
76. Оптимизация хирургической тактики у больных с инфицированным панкреонекрозом / А.М. Тищенко, И. А. Тарабан, А.В. Малоштан [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2008. – № 1. – С. 26–28.
77. Особенности хирургического лечения псевдокист и абсцессов поджелудочной железы / И. А. Криворучко, С. Н. Балака, Н. В. Красносельский [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 3. – С. 14– 16.
78. Особенности микроструктуры стенки псевдокисты и паренхимы поджелудочной железы при панкреатите / И. А. Криворучко, С. Н. Балака, Н. В. Красносельский [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 3. – С. 17–19.

79. Особливості лікування ускладнених кіст підшлункової залози / Т. І. Тамм, В. В. Непомнящий, О. Я. Бардюк [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2011. – Випуск 2 (41). – С. 241– 243.
80. Оценка методов эндоскопического лечения псевдокист поджелудочной железы / О. М. Ждановский, С. П. Францев, Э. В. Паскаль [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2007. – № 2 (55) – С. 98– 99.
81. Панкреатит. Травмы поджелудочной железы / [Криворучко И. А., Бойко В. В., Березка Н. И. и др.]. – Х., 2006. – 444 с.
82. Патент 2306563 Российская Федерация, RU МПК G01N33/48. Способ определения чувствительности микроорганизмов к жидкому комбинированному бактериофагу / Субботин А. В., Горовиц Э. С., Одинцова О. В.; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Пермская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". – № 200600947/15; заявл. 10. 01. 2006; опубл. 17. 10. 2006. Бюл. №10.
83. Патент на корисну модель 80756 Україна, U МПК А 61В 17/00. Спосіб мініінвазивного хірургічного лікування псевдокіст підшлункової залози / Бойко В.В., Тарабан І.А., Кулик І.А., Песоцький О.М.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії національної академії медичних наук України». - № u 2012 14439; заявл. 17.12.2012; опубл. 10.06.2013. Бюл.№11.
84. Патогенетическое обоснование принципов консервативной терапии у больных острым деструктивным панкреатитом / Т. И. Тамм, В.В. Непомнящий, И.Н. Мамонтов // Харківська хірургічна школа. – 2007. – №1. - С. 39-41.
85. Патент на корисну модель 13778 Україна, U МПК А 61К 31/00, А61М 31/00. Спосіб лікування кіст підшлункової залози / Велігоцький М.М., Оклеї Д.В., Порт О.В.; заявник і патентовласник Харківська медична академія післядипломної освіти - № u 200510125; заявл. 27.10.2005; опубл. 17.04.2006. Бюл. №4.

86. Патент на корисну модель 69695 Україна, U МПК А 61 В 8/00. Спосіб діагностики ступеня зрілості неускладнених несправжніх кіст підшлункової залози / Тамм Т.І., Атік Ахмед Абрабо Алі, Непомнящий В.В.; заявник і патентовласник Харківська медична академія післядипломної освіти - № u 200510125; заявл. 17.10.2003; опубл. 15.09. 2004. Бюл. №9.
87. Первый опыт использования миниинвазивных пункционно – дренирующих вмешательств по поводу жидкостных образований брюшной полости / Г.И. Охрименко, А.В. Клименко, Е.И. Гайдаржи [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – Т. 73, № 4. – С. 115–117.
88. Пищулина С. В. Состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и кальциевого гомеостаза в раннем посттравматическом периоде / С. В. Пищулина // Запорожский медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 46-48.
89. Піщуліна С. В. Функціональна активність щитовидної та паращитовидної залоз при травматичній хворобі / С. В. Пищулина // Травма. – 2004. – Т.5, № 1. – С. 25-29.
90. Плоткин Л. Л. Клиническое значение маркеров воспаления у пациентов с абдоминальным сепсисом // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2007. – № 166 (2). – С. 40-43
91. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
92. Показники клітинного та гуморального імунітету при хірургічному лікуванні псевдокіст дистальних відділів підшлункової залози в залежності від обсягу втручання / В. І. Русин, О. О. Болдіжар, А. В. Русин [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія медицина. – 2006. – Вип. 28. – С. 149 – 152.
93. Пропп А.Р. Хирургическое лечение доброкачественных кист поджелудочной железы / А.Р. Пропп, В.Л. Полуэктов // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т.15, №1. – С.74 -78

94. Псевдокисты ПЖ при рецидивирующем панкреатите: традиционная и минимально инвазивная хирургия / эндотерапия. Проблемы выбора стратегии лечения / И. В. Данилов, В. П. Глабай, В. Г. Зурабиани [и др.] // Клінічна хірургія. – 2011. – № 1. – С. 35–40.
95. Пункційно-дренувальні методи хірургічного лікування хворих з рідинними утвореннями підшлункової залози та печінки непаразитарної етіології / Є.Д. Хворостов, О.І. Цівенко, Л.М. Душик [та ін.] // Малоінвазивні технології. – 2012. – № 2 (6). – С. 33-36.
96. Реамберин в комплексном лечении больных с тяжелой интраабдоминальной инфекцией / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, С.В. Шахрай [и др.] // Эпидемиология, диагностика, клиника и профилактика инфекционных заболеваний. – 2005. – № 1 (6). – С. 145-149.
97. Роль прокальцитонина в диагностике инфицирования очагов панкреонекроза при остром панкреатите / И. А. Криворучко, Н. В. Красносельский, С. Н. Балака [и др.] // Сучасні підходи в лікуванні захворювань. Тромбоемболічні стани : VI науково-практичної конф. Харківської обласної клінічної лікарні, 12–13 лист. 2007 року : тези допов. – Х., 2007. – С. 29-30.
98. Роль компьютерной томографии в выборе тактики хирургического лечения полостных образований поджелудочной железы / И. А. Криворучко, Н. В. Красносельский, С. Н. Балака [и др.] // Хірургія. – 2009. – № 4. – С. 130 – 135.
99. Русин В. І. Ендоскопічні способи лікування справжніх псевдокіст підшлункової залози / В. І. Русин, О. О. Болдіжар, А. В. Мартяшов // Шпитальна хірургія. – 2009. – № 3. – С. 13–16.
100. Русин В. І. Хірургічні методи лікування псевдокіст підшлункової залози / В. І. Русин, О. О. Болдіжар // Клінічна хірургія. – 2007. – №1. – С. 33–35.
101. Русин В. І. Вибір методу хірургічного лікування псевдокіст підшлункової залози залежно від структури її протокової системи / В. І. Русин, О. О. Болдіжар // Клінічна хірургія. – 2007. – № 5–6. – С. 77–78.

102. Русин В. І. Вибір методу ендоскопічного лікування псевдокіст підшлункової залози / В. І. Русин, О. О. Болдіжар // AML XVI. – 2010. – № 3 – С. 28–31.
103. Санжарова Л. С. Клинико-морфологические аспекты острого деструктивного панкреатита и парапанкреатита / Л. С. Санжарова // Бюллетень ВСНЦ РАМН. – 2011. – № 4 (80). Ч. 2. – С. 169–171.
104. Санжарова Л. С. Структурно-функциональная характеристика нонапептидергической гипоталамической нейросекреторной системы (ГГНС) при тяжелом деструктивном панкреатите / Л. С. Санжарова, Б. А. Стадников // Морфология. – 2011. – Т. 140. – № 5. – С. 112–113.
105. Семенюк Ю. С. Мініінвазивні втручання в лікуванні обмежених рідинно-гнійних ускладнень гострого панкреатиту / Ю. С. Семенюк, О. В. Потійко // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2011. – Вип. 2 (41). – С. 221–227.
106. Серебренникова Е.Н. Перспективы хирургического лечения осложненных псевдокист поджелудочной железы / Е.Н. Серебренникова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 128–132.
107. Синельщиков Е. А. Гистологическое обоснование применения препарата окситоцина в лечебной коррекции гнойных ран при сахарном диабете в эксперименте / Е. А. Синельщиков // Морфология. – 2011. – № 5. – С. 114–115.
108. Сипливий В. О. Використання показника інтоксикації в прогнозуванні перебігу важких форм гострого панкреатиту / В. О. Сипливий, В. І. Робак, К. В. Конь [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2011. – Випуск 2 (41). – С. 229–232.
109. Современные тактические подходы в хирургическом лечении осложненных форм хронического панкреатита / В. М. Копчак, А. Ю. Усенко, И. М. Тодуров [и др.] // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2–3. – С. 96–97.
110. Современная тактика хирургического лечения псевдокист поджелудочной железы / Ярешко В. Г., Живица С. Г., Михеев Ю. А. [и др.] // Український журнал хірургії. – 2009. – № 4. – С. 140–143.

111. Современные подходы к лечению псевдокист поджелудочной железы / И.В. Иоффе, Н.А. Шаповалов, А.В. Зинченко [и др.] // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 6 – С. 84-86.
112. Способ лечения псевдокистозных поражений поджелудочной железы / А. П. Седов, И. П. Парфенов, А. А. Карпачев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 3 – С. 110.
113. Спорные вопросы тактики лечения пациентов с кистозными поражениями поджелудочной железы / М. В. Данилов, В. П. Глобай, А. В. Гаврилин [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2009. – № 7. – С. 78–80.
114. Субботин А. В. Совершенствование хирургической тактики и антибактериальной терапии у больных острым деструктивным панкреатитом: автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.17 «Хирургия» / А. В. Субботин – Пермь, 2006. – 24 с.
115. Сырбу И. Ф. Пункционно-дренажные вмешательства в лечении жидкостных образований при остром панкреатите / И. Ф. Сырбу, П. Ф. Новохатний // Украинский Журнал Хирургии. – 2011. – № 5 (14). – С. 173– 175.
116. Тропина И. В. Состояние иммунологической реактивности у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы / И. В. Тропина, Т. И. Долгих // Омский научный вестник. – 2006. – № 3. – С. 26– 29.
117. Трофіменко С.П. Застосування пункційно – дренажних втручань під контролем ультразвукового дослідження в лікуванні псевдокіст підшлункової залози / С.П. Трофіменко, М.І. Тутченко, Е.В. Світличний // Клінічна хірургія. – 2011. – № 6 . – С. 62– 64.
118. Фирсова В. Г. Малоинвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем в диагностике и лечении жидкостных образований поджелудочной железы / В. Г. Фирсова, В. П. Градусов, В. В. Паршиков // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 7. – С. 77– 81.

119. Хирургическая тактика при осложненном течении хронического кистозного панкреатита / Н.Г. Корнилов, С.П. Чикотеев, В.В. Щапов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАММН. – 2011 – № 1 (80). – С. 84 – 91.
120. Хірургічне лікування кістозних уражень підшлункової залози / Б.Н. Пацкань, Ю.М. Фатула, І.І. Курах [та ін.] // Наук. вісник Ужгор. ун-ту, серія «Медицина». – 2006. – Вип. 29. – С. 97–100.
121. Хухлаева О. В. Психология развития. Молодость, зрелость, старость / О. В. Хухлаева. – М: Академия, 2006, – 208 с.
122. Цистодуоденальное стентирование при псевдокистах поджелудочной железы с внутрипротоковой гипертензией / В. А. Лазаренко, Н. В. Григорьев, О. И. Охотников [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 4. – С. 80 – 83.
123. Чернов В. Н. Методы лечения псевдокист поджелудочной железы / В. Н. Чернов, Р. Ш. Тенчурина, Ф. Э. Бентил // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – № 1 – С. 124 – 125.
124. Чрескожные вмешательства под контролем УЗИ и КТ в диагностике и лечении заболеваний поджелудочной железы / Я. С. Бабий, Н. В. Момот, А. Д. Зубов [и др.] // Променева діагностика, променева терапія: зб.наук. робіт АРУ. – 2008. – Вип. 8. – С. 120 – 123.
125. Шалимов А. А. Современные тенденции в диагностике и лечении острого панкреатита / А. А. Шалимов, М. Ю. Ничитайло, А. Н. Литвененко // Клінічна хірургія. – 2006. – № 6. – С. 12– 20.
126. Шеина Е. А. Экспериментальное обоснование местного применения окситоцина и антибиотика в лечении острого деструктивного панкреатита : автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» / Е. А. Шеина. – Оренбург, 2004. – 22 с.
127. Шейко В. Д. Оптимізація хірургічної тактики при обмежених скупченнях рідини у хворих за тяжкого гострого панкреатиту / В. Д. Шейко, А. Г. Оганезян // Клініч. хірургія : науково-практичний журнал. - 2013. - № 12. - С. 22-24.

128. Шейко В. Д. Прогнозування ефективності пункційно-дренувальних санаційних втручань під контролем ультразвукового дослідження з приводу тяжкого гострого панкреатиту / В. Д. Шейко [та ін.] // Клініч. хірургія : науково-практичний журнал. - 2013. - № 11. - С. 24-26.
129. Шор Н. А. Алгоритм диагностики и лечения острого панкреатита / Н. А. Шор, И. В. Андреева // Харківська хірургічна школа. – 2008. – № 3 (30). – С. 4 – 11.
130. Щастный А.Т. Псевдокисты поджелудочной железы: диагностика, лечение / А.Т. Щастный // Новости хирургии. – 2009. – Т.17, №1. – С. 143 –156.
131. Экспериментальное обоснование выбора препарата для санации брюшной полости при остром разлитом перитоните / В. В. Бойко, В. К. Логачев, Н. А. Ремнёва [и др.] // Український журнал хірургії. – 2011. – № 3 (12). – С. 174 – 178.
132. Эндоскопическое лечение кистозных поражений поджелудочной железы / А. А. Карпачев, А. П. Седов, О. М. Ждановский [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2007 – № 2(25) – С. 177–180.
133. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике хирургических заболеваний поджелудочной железы / Ю. Г. Старков, Е. Н. Солоднина, К. В. Шишин [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 1. – С. 47 – 52.
134. Эндоскопическое лечение псевдокист поджелудочной железы в зависимости от их топографо-анатомического расположения / В.Ф. Куликовский, И.П. Парфенов, А.А. Карпачев [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.1. – С. 130-132.
135. Ендоскопічне трансмуральне та транспапілярне дронування псевдокіст підшлункової залози / М. Ю. Ничитайло, П. В. Огородник, О. П. Кондратюк [та ін.] // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2010. – № 2. – С. 43–44.
136. Эндоскопические вмешательства при псевдокистах поджелудочной железы/ И.П. Парфенов, А.А. Карпачев, С.П.Францев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2009 – Т.15, № 1 – С. 27–31.

137. Эндоскопические трансмуральные и транспапиллярные вмешательства в лечении хронического панкреатита / И.П. Парфенов, А.А. Карпачев, А.А. Ярош [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 12 (38). – С. 38-40.
138. A national comparison of surgical versus percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts / J. M. Morton, A. Brown, J. A. Galanko [et al.] // J.Gastrointest. Surg. – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 15–20.
139. A unifying concept: pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis / W.H. Nealon [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2009. – Vol. 208. – P. 720-729
140. Aghdassi A. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis / A. Aghdassi, J. Mayerle, M. Kraft [et al.] // J. Pancreas. – 2008. – Vol. 36, № 2. – P. 105–112.
141. Acute Pancreatitis Classification Working Group Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / A. Banks Peter, L. Bollen Thomas, Christos Dervenis [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62. – P.102 – 111.
142. Adams D. B. Percutaneous catheter drainage compared with internal drainage in the management of pancreatic pseudocyst / D. B. Adams, M. C. Anderson // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 215. – P. 571–576.
143. Adsay N.V. Cystic lesions of the pancreas / Adsay N.V. // Modern Pathology. — 2007. — № 20. — P. 71– 93.
144. Are cystgastrostomy and cystojejunostomy equivalent operations for pancreatic pseudocysts? / K. A. Newell, T. Liu, G. V. Aran [et al.] // Surgery. – 2006. – Vol. 108. – P. 635–639.
145. Aljarabah M. Laparoscopic and endoscopic approaches for drainage of pancreatic pseudocysts: a systematic review of published series / M. Aljarabah, B. Ammori // Surg Endosc. – 2007. – Vol. 21. – P. 1936–1944.
146. An aggressive surgical approach is warranted in the management of cystic pancreatic neoplasms / J. M. Hordacre, N. F. Mc Gee, T.A. Stellato [et al.] // Am. J. Surg. – 2007. – Vol. 193, № 3 – P. 374–378.

147. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., McKenzie C.R. // *J Chron Dis.* – 2004. – Vol.40, № 5 – P. 373–383.
148. Baek J.–H. Favorable influence of subclinical hypothyroidism on the functional outcomes in stroke patients / J.–H. Baek, P.–W. Chung // *Endocrine Journal.* – 2010. – Vol. 57, № 5. – P. 23–29.
149. Barge J.U. Vascular complications of pancreatitis: role of interventional therapy / J. U. Barge, J.E. Lopera // *Korean J. Radiol.* – 2012. – Vol. 13, № 1 – P. 45-55.
150. Balthazar E. J. Imaging and intervention in acute pancreatitis / E. J. Balthazar, P. C. Freeny, E. V. Sonnenberg // *Radiology.* – 2004. – Vol. 193. – P. 297–306.
151. Basturk O. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications / O. Basturk, I. Coban, N.V. Adsay // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 133. – P. 423-438
152. Beger H.G. Diseases of the Pancreas. Current Surgical Therapy / Beger H.G., Matsuno S., Cameron J.L. – Berlin: Springer-Verlag Heidelberg. – 2008. – P. 949.
153. Behrns K. E. Surgical Therapy of Pancreatic Pseudocysts / K. E. Behrns, K. T. Ben-David // *J. Gastrointest Surg.* – 2008. – Vol. 12. – P. 2231– 2239.
154. Bergman S. Operative and nonoperative management of pancreatic pseudocysts / S. Bergman, W.S. Melvin // *Surg Clin North Am.* – 2007. – Vol. 87, № 6 – P. 1447-1460
155. Bhattacharya D. Minimally invasive approaches to the management of pancreatic pseudocysts: review of the literature / D. Bhattacharya, B. J. Ammori // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan.Tech.* – 2010. – Vol. 13. – P. 141– 148.
156. Bradley E. L. Acute pancreatic pseudocysts: incidence and implications / E. L. Bradley, A. C. Gonzalez, J. L. Clements // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 184. – P. 734–737.
157. Bradley E. L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international Symposium on Acute Pancreatitis. Atlanta. GA. September 11 through 13,1992 / E. L. Bradley // *Arch. Surg.* – 1993. – Vol. 128. – P. 586–590.

158. Brugge W. R. Approaches to the drainage of pancreatic pseudocysts / W. R. Brugge // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 20. – P. 488–492.
159. Cannon J. W. Diagnosis and management of pancreatic pseudocysts: what is the evidence?/ J. W. Cannon, M. P. Callery, C. M. Vollmer // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2009. – Vol. 209., № 3 – P. 385–393.
160. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, P.A. Banks [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62 № 1 – P. 102.
161. Clinical algorithm for the assessment of pancreatic lesions / M. C. Safioleas, K. G. Moulakakis, C. Manti [et al.] // *Pancreatology.* – 2010. – № 5. – P. 457– 461.
162. Clinical assessment compared with cyst fluid analysis in the differential diagnosis of cystic lesions in the pancreas / J. A. Sand, M. K. Hyoty, J. Mattila [et al.] // *Surgery.* – 2006. – Vol. 119. – P. 275–280.
163. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas / M. G. Sarr, H. A. Carpenter, L. Prabhakar [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 231. – P. 205–212.
164. Clinical usefulness of a treatment algorithm for pancreatic pseudocysts / M. Barhet, G. Lamblin, M. Gasmi [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2008. – Vol. 67, № 2. – P. 245–252.
165. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreatography in patients with pancreatitis / G. T. Sica, J. Braver, M. J. Cooney [et al.] // *Radiology.* – 2007. – Vol. 210. – P. 605– 610.
166. Cooperman A. M. Surgical treatment of pancreatic pseudocysts / A. M. Cooperman // *Surg. Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 81. – P. 411– 419.
167. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical - surgical series of 245 patients / R. W. Ammann, A. Akovbiantz, F. Largiader [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 86. – P. 820 – 828.
168. Crass R. A. Acute and chronic pancreatic pseudocysts are different / R. A. Crass, L. W. Way // *Am. J. Surg.* – 2008. – Vol. 142. – P. 660– 663.

169. CT scanning and ultrasound in the evaluation of pancreatic pseudocysts: a preliminary comparison / H. Y. Kressel, A. R. Margulis, G. W. Gooding [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 126. – P. 153–157.
170. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute necrotizing pancreatitis: clinical experience and observations in patients with sterile and infected necrosis / K.J. Mortelé, J. Girshman, D. Szejnfeld [et al.] // AJR. Am J Roentgenol. – 2009. – Vol. 192, № 1 – P. 110
171. Cystic neoplasms of the pancreas: comparison of MR imaging with CT / M. Minami, Y. Itai, K. Ohtomo [et al.] // Radiology. – 2009. – Vol. 171. – P. 53–56.
172. Cystic neoplasms of the pancreas: benign to malignant epithelial neoplasms / M. G. Sarr, M. L. Kendrick, D. M. Nagorney [et al.] // Surg. Clin. North. Am. – 2010. – Vol. 81 – P. 497–509.
173. Cystic tumours of the pancreas: diagnostic accuracy, pathologic observations and surgical consequences / M. Siech, K. Tripp, B. Schmidt-Rohlfing [et al.] // Langenbeck's Arch. Surg. – 2008. – Vol. 383. – P. 56–61.
174. Cystadenomas of the pancreas. Is enucleation an adequate operation? / M. A. Talamini, R. Moesinger, C. J. Yeo [et al.] // Ann. Surg. – 2007. – Vol. 227. – P. 896–903.
175. D'Egidio A. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications / A. D'Egidio, M. Schein // Br. J. Surg. – 1992. – Vol. 78. – P. 981–984.
176. De Groot L. J. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. / L. J. De Groot // Critical Care Clinics. – 2006. – Vol. 22. – P. 57–86.
177. Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS / S. L. Brandwein, J. J. Farrell, B. A. Centeno [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2006. – Vol. 53. – P. 722–727.

178. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis / A. Aghdassi, J. Mayerle, M. Kraft [et al.] – *Pancreas*. – 2008. – Vol. 36, № 2. – P. 105-112.
179. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series / T.B. Gardner, N. Coelho-Prabhu, S.R. Gordon [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2011. – Vol. 73, № 4 – P. 718 – 726.
180. Diseases of the Pancreas / G. Hans, G. Beger, Seiki Matsuno, J.L. Cameron. – Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. – 949 p.
181. Dong Qian. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts by endoscopy and laparoscopy: Our experience with 56 cases/ Qian Dong, Qian Ming-Fang // *World Chinese Journal of Digestology*. – 2013. – Vol. 21, № 20– P. 1992–1995
182. Dual modality drainage for symptomatic walled-off pancreatic necrosis reduces length of hospitalization, radiological procedures, and number of endoscopies compared to standard percutaneous drainage / M. Gluck, A. Ross, S. Irani [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – Vol. 16, № 2 – P. 248 – 256
183. Elliott D. W. Pancreatic pseudocysts / D.W. Elliott // *Surg. Clin. North. Am.* – 2005. – Vol. 55. – P. 339–362.
184. Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: long-term outcome and procedural factors associated with safe and successful treatment. / D. Cahen, E. Rauws, P. Fockens [et al.] // *Endoscopy*. – 2005. – Vol. 37. – P. 977-983.
185. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts at atypical locations / D. K. Bhasin, S. S. Rana, M. Nanda [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2010. – № 24. – P. 1085 – 1091.
186. Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancreas / F. Gress, K. Gottlieb, O. Cummings [et al.] // *Am. J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 95. – P. 961–965.
187. Endoscopic ultrasonography-guided cystogastrostomy for large pancreatic pseudocyst with obstructive jaundice — a case report / Okabe Y., Tsuruta O., Wada Y. [et al.] // *Kurume Med. J.* – 2006. – № 53(3–4). – P. 89–94.

188. Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation / M. Girvent , S. Maestro, R. Hernandez [et al.] // Surgery. – 2008. – Vol. 123, № 5. – P. 560–567.
189. Francev S. P. Tactics and surgical treatment of pseudocysts of head of pancreas / S. P. Francev // International journal of experimental education. – 2008. – № 3. – P. 49.
190. Grace P. A. Modern management of pancreatic pseudocysts / P. A. Grace, R. C. Williamson // Br. J. Surg. – 2007. – Vol. 80. – P. 573–581.
191. Hawes R. H. Endoscopic management of pseudocysts / R. H. Hawes // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2009. – Vol. 3. – P. 135-141.
192. Hut'an M.J. How long to wait with operations for necrotizing pancreatitis? / M.J. Hut'an, Y. Rashid, S. Novák // Article in Slovak Rozhl Chir. – 2010. – Vol. 89 (8). – P. 513–517.
193. Ichikawa K. Thyroid hormon action in the role / K. Ichikawa , K. Hashizume // Endocr. J. – 2011. – Vol. 42, № 2. – P. 131–140.
194. Intraductal papillary tumors of the pancreas: evaluation with magnetic resonance cholangiopancreato-graphy / M. Sugiyama, Y. Atomi, J. Hachiya // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 93. – P. 156–159.
195. Issues in management of pancreatic pseudocysts / D. Singhal, R. Kakodkar, R. Sud [et al.] // JOP. – 2009. – Vol. 7, № 5. – P. 502–207.
196. Karpachev A. A. Endoscopic treatment of pancreas pseudocysts / A. A. Karpachev, S. P. Francev // International journal of experimental education. – 2008. – № 3 – P. 49–51.
197. Kloppel G. Pseudocysts and other non-neoplastic cysts of the pancreas / G. Kloppel // Semin. Diagn. Pathol. – 2008. – Vol. 17. – P. 7–15.
198. Knoefel W. T. Chronic pancreatitis from losing heart to acting smart / W. T. Knoefel, S. B. Hosch, M. Peiper // Eur. Journal Med. Res. – 2010. – Vol. 9, № 12. – P. 563–564.

199. Laparoscopic pancreatic surgery – in patients with chronic pancreatitis / L. Fernandez–Cruz, A. Saenz, E. Astudillo [et al.] // Surg. Endosc. – 2009. – Vol. 16. – P. 996 –1003.
200. Laparoscopic treatment of pancreatic pseudocysts / P. Hauters, J. Weerts, B. Navez [et al.] // Surg. Endosc. – 2010. – Vol. 18. – P. 1645 – 1648.
201. Laxson L. C. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of pancreatic pseudocysts / L. C. Laxson, J. J. Fromkes, M. Cooperman // Am. J. Surg. – 2011. – Vol. 150. – P. 683–686.
202. Lee L.S. EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: A retrospective analysis of complications and their predictors / J.R. Saltzman, B.C. Bounds // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 3. – P. 231–236.
203. Lopes C. V. Endoscopic-ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts and abscesses / C. V. Lopes // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, № 4. – P. 524–529.
204. Mainor R. Single-step EUS-guided transmural drainage of simple and complicated pancreatic pseudocysts / R. Mainor, Raj J. Shah, Gregory Stiegmann, Yang K. Chen // Gastrointestinal Endoscopy. – 2009. – Vol. 63, № 6. – P. 797–799.
205. Management of cysts and pseudocysts complicating chronic pancreatitis. A retrospective study of 143 patients / M. Barthet, M. Bugallo, L. S. Moreira [et al.] // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2007. – Vol. 17. – P. 270–276.
206. Management of pancreatic pseudocyst in the era of laparoscopic surgery – Experience from a tertiary centre / C. Palanivelu, K. Senthilkumar, M. Y. Madhankumar [et al.] // Surg. Endosc. – 2007. – Vol. 21. – P. 2262–2267.
207. Meisner M. Procalcitonin (PCT) A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects ISBN / Meisner M. – New York, 2005. – p. 234.
208. Minimally invasive techniques in pancreatic necrosis / U. Navaneethan, S.S. Vege, S.T. Chari, T.H. Baron // Pancreas. – 2009. – Vol. 38(8). – P. 867 – 875.
209. Minimally Invasive Management of Pancreatic Abscess, Pseudocyst, and Necrosis: A Systematic Review of Current Guidelines / B.T. Loveday [et al.] // Wld J. Surg. – 2008. – № 32. – P. 2383-2394 .

210. Monkemuller K. E. Endoscopic therapy of chronic pancreatitis / K. E. Monkemuller, S. Kahl, P. Malfertheiner // *Dig. Dis.* – 2010. – Vol. 22. – P. 280–291.
211. Monkemuller K. E. Transmural drainage of pancreatic fluid collections without electrocautery using the Seldinger technique / K. E. Monkemuller, T. H. Baron, E. Morgan // *Gastrointest. Endosc.* – 2008. – Vol. 48. – P. 195–200.
212. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results / G. Costamagna, M. Bulajic, A. Tringali [et al.] // *Endoscopy.* – 2009. – Vol. 38, № 3. – P. 254–259.
213. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: imaging features and diagnostic difficulties / J. Scott, I. Martin, D. Redhead [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2009. – Vol. 55. – P. 187–192.
214. Morana G. Cystic tumors of the pancreas / G. Morana, A. Guarise // *Cancer Imaging.* – 2010. – Vol. 6. – P. 60–71
215. Nealon W.H. Surgical management of complications associated with percutaneous and/or endoscopic management of pseudocyst of the pancreas / W.H. Nealon, E. Walser // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 241. – P. 948–957.
216. Nealon W. H. Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocysts (surgery versus percutaneous drainage) / W. H. Nealon, E. Walser // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 235. – P. 751–758.
217. Obesity in general elective surgery / D. Dindo, M. Muller, M. Weber [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2032–2035.
218. O'Malley V. P. Pancreatic pseudocysts: cause, therapy, and results / V. P. O'Malley, J. P. Cannon, R. G. Postier // *Am. J. Surg.* – 2011. – Vol. 150. – P. 680–682.
219. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts / T. H. Baron, G. C. Harewood, D. E. Morgan [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2011. – Vol. 56. – P. 7–17.

220. Pancreatic imaging by ultrasound and computed tomography: a general review / J. K. Lee, R.J. Stanley, G. L. Mclson [et al.] // Radiol. Clin. North Am. – 2009. – Vol. 17. – P. 105–117.
221. Pancreatic pseudocysts: clinical and endoscopic experience / J. C. Kolars, M. O. Allen, H. Ansel [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 84. – P. 259–864.
222. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment / O 'Rosso, N. Alexakis, P. Ghanch [et al.] // Dig. Surg. – 2011. – Vol. 20. – P. 397–406.
223. Pancreatic cyst 3 cm or smaller: how aggressive should treatment be? / D.V. Sahani, A. Saokar, P.F. Hahn [et al.] // Radiology. – 2009. – Vol. 238, № 3. – P. 912–919.
224. Pancreatic cysts : somatostatine and drainage. Chronic pancreatitis / [L. Gullo, M.Buchler, H. Friess et al.]. – Heidelberg, 2012. – 470 p.
225. Pancreatic cystic tumors / R. Salvia, L.Festa, G. Butturini [et al.] // Minerva Chir. – 2009. – Vol. 59 – P. 185–207.
226. Pattern of pain, duct morphology, and pancreatic function in chronic pancreatitis. A comparative study / A. R.Jensen, R. Matzcn, A. Malchow–Moller [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 19. – P. 334–338.
227. Percutaneous drainage for treatment of infected pancreatic pseudocysts / M. Cantasdemir, B. Kara, F. Kantarci [et al.] // South Med. J. – 2010. – Vol. 96. – P. 136–140.
228. Percutaneous drainage of infected and noninfected pancreatic pseudocysts: experience in 101 cases / E. V. Sonnenberg, G. R. Wittich, G. Casola [et al.] // Radiology. – 2009. – Vol. 170. – P. 757–761.
229. Percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts is associated with a higher failure rate than surgical treatment in unselected patients / R. Heider, A. A. Meyer, J. A. Galanko [et al.] // Ann. Surg. – 2009. – Vol. 229. – P. 781–787.
230. Percutaneous fine-needle pancreatic pseudocyst puncture guided by three-dimensional sonography / J. Polakow, J. R. Ladny, W. Serwatka [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2007. – Vol. 48. – P. 1308–1311.

231. Percutaneous treatment of a patient with infected necrotizing pancreatitis / Zorger N., Hamer O.W., Feuerbach S. [et al.] // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – № 2 (1). – P. 54–57.
232. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions / J. L. Frossard, R. Amouyal, G. Amouyal [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 98. – P. 1516–1524.
233. Petrov M.S. Classification of the Severity of Acute Pancreatitis: How Many Categories Make Sense / M.S. Petrov, J.A. Windsor // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105. – P. 74-76.
234. Pitchumoni C. S. Pancreatic pseudocysts. When and how should drainage be performed? / C. S. Pitchumoni, N. Agarwal // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2009. – Vol. 28. – P. 615–639.
235. Prevalence and risk factors of extrapancreatic malignancies in a large cohort of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas / Larghi A., Panic N., Capurso G. [et al.] // Ann. Oncol. – 2013. – № 24 (7). – P. 1907 – 1911.
236. Prevention, detection and management of infected necrosis in severe acute pancreatitis / O.J. Bakker, H.C. van Santvoort, M.G. Besselink [et al.] // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 104-110.
237. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis / B. Gouyon, R. Levy, P. Ruszniewski [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 41. – P. 821–825.
238. Primary cystic neoplasms of the pancreas: neoplastic disorders of emerging importance: current state-of-the-art and unanswered questions / M. G. Sarr, M. Murr, T. C. Smyrk [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2009. – Vol. 7. – P. 417–428.
239. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock / J. Schroder, K. H. Staubach, P. Zabel, F. Stuber [et al.] // Arch. Surg. – 2009. – Vol. 384 – P. 33–38.
240. Pseudocysts in acute nonalcoholic pancreatitis: incidence and natural history / A. Maringhini, G. Uomo, R. Patti [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2010. – Vol. 44. – P. 1669–1673.

241. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis / Acute Pancreatitis Classification Working Group [Electronic resource] – 2008. – 27 p. – File access mode : [www.pancreasclub.com/resources/Atlanta Classification.pdf](http://www.pancreasclub.com/resources/Atlanta_Classification.pdf). – visited : 26.12.2011.
242. Reoperative surgery for chronic pancreatitis: is it safe? / T. Schnelldorfer, D. N. Lewin, D.B. Adams // Journal World Surg. – 2010. – Vol. 30, № 7. – P. 1321-1328.
243. Rickes S. Acute severe pancreatitis: contrast-enhanced sonography / S. Rickes, P. Malfertheiner // Abdom Imaging. – 2008. – № 19. – P. 45 – 49.
244. Ridder G. J. Favourable prognosis of cystadenoma over adenocarcinoma of the pancreas after curative resection / G. J. Ridder, H. Maschek, J. Klempnauer // Eur. J. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 22. – P. 232 – 236.
245. Rohrmann C. A. Evaluation of the endoscopic pancreatogram / C. A. Rohrmann, S. E. Si Ivis, J. A. Vennes // Radiology. – 2009. – Vol. 113. – P. 297–304.
246. Sakorafas G.H. Cystic neoplasms of the pancreas; what a clinician should know / G.H. Sakorafas, M.G. Sarr // Cancer Treat Rev. – 2008. – Vol. 31. – P. 507-535.
247. Sankaran S. The natural and unnatural history of pancreatic pseudocysts / S. Sankaran, A. J. Walt // Br. J. Surg. – 2011. – Vol. 62. – P. 37–44.
248. Serial computed tomography scanning in acute pancreatitis: a prospective study / N. J. London, J. P. Neoptolemos, J. Lavelle [et al.] // Gut. – 2009. – Vol. 30. – P. 397–403.
249. Serous oligocystic adenoma of the pancreas: a clinicopathological and immunohistochemical study of three cases with ultrastructural findings / L. D. Santos, C. Chow, C. J. Henderson [et al.] // Pathology. – 2010. – Vol. 34. – P. 148–156.
250. Shinozuka N. Endoscopic pancreatic duct drainage and stenting for acute pancreatitis and pancreatic cyst and abscess / N. Shinozuka // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2007. – Vol. 14, № 6. – P. 569–574.

251. Spectrum of cystic neoplasms of the pancreas and their surgical treatment / M. K. Sheeham, K. Beck, J. Pickerman [et al.] // Arch. Surg. – 2010. – Vol. 138. – P. 657–662.
252. Sugawa C. Endoscopic retrograde pancreatography in the surgery of pancreatic pseudocysts / C. Sugawa, A. J. Walt // Surgery. – 2009. – Vol. 86. – P. 639–647.
253. Surgery for complications of chronic pancreatitis / H. Witzigmann, F. Geissler, D. J. Uhlmann [et al.] // Zentralbl Chir. – 2009. – Vol. 126, № 11. – P. 889–896.
254. Szentkereszty Z. The role of percutaneous external drainage in the treatment of fluid collections associated with severe acute pancreatitis. What, when and how to drain? / Z. Szentkereszty, P. Sabry // Orv. Hetil. – 2007. – Vol. 148, № 30. – P. 1395–1399.
255. The impact of technology on the management of pancreatic pseudocyst. Fifth annual Samuel Jason Mixter Lecture / A. J. Walt, D. L. Bouwman, D. W. Weaver [et al.] // Arch. Surg. – 2009. – Vol. 125. – P. 759–763.
256. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function / M. Meisner, J. Schmidt, H. Huttner [et al.] // Intensive Care Med. – 2000. – Vol. 26. – P. 212–216.
257. The efficacy of endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts / M. E. Smits, E. A. Rauws, G. N. Tytgat [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2010. – Vol. 42. – P. 202–207.
258. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery. Second Edition / [H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Buchler et al.]. – Oxford: Blackwell Publishing Limited, 2008. – 1006 p.
259. Thyroid hormone transport: Pharmacotherapeutics of the thyroid gland / [J. R. Stockigt, C.-F. Lim, J. W. Barlow et al.]. – Berlin, 1996. – 150 p.
260. Todd H. Baron Endoscopic Drainage of Pancreatic Pseudocysts / H. Todd // J. Gastrointest. Surg. – 2008. – Vol. 12. – P. 369–372.
261. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts / K. F. Binmoeller, H. Seifert, A. Walter [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2012. – Vol. 42. – P. 219–224.

262. Treatment of pancreatic pseudocysts with ductal communication by transpapillary pancreatic duct endoprosthesis / M. F. Catalano, J. E. Geenen, M. J. Schmalz [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2011. – Vol. 42. – P. 214–218.
263. Treatment of acute pancreatic pseudocysts after severe acute pancreatitis / C. Ocampo, A. Oría, H. Zandalazini [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – Vol. 11, № 2 – P. 357.
264. Three Cases of Pancreatic Pseudocyst Treated with Transpapillary Endoscopic Management of Pancreatic Duct Disruption after Percutaneous Drainage as a First-line Treatment / Kang J.H., Park do H., Park S.H. [et al.] // *Korean J. Gastroenterol.* – 2008. – № 49(2). – P. 100 –105.
265. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions / R. Sedlack, A. Affi, E. Vazquez-Sequeiros [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 56. – P. 543 – 547.
266. Usatoff V. Operative treatment of pseudocysts in patients with chronic pancreatitis / V. Usatoff, R. Brancatisano, R. C. Williamson // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 87. – P. 1494–1499.
267. Varadarajulu S. Non operative management of pancreatic pseudocysts: there is still a role / S.Varadarajulu // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 244, № 1. – P. 161-162.
268. Varghese J. C. Value of MR pancreatography in the evaluation of patients with chronic pancreatitis / J. C. Varghese, A. Masterson, M. J. Lee // *Clin. Radiol.* – 2006. – Vol. 57. – P. 393–401.
269. Vignesh S. Endoscopic Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cysts / S. Vignesh, W. R. Brugge // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 42, № 5. – P. 493–506.
270. Walsh R.M. Natural history of indeterminate pancreatic cysts / D.P. Vogt, J.M. Henderson [et al.] // *Surgery.* – 2005. – Vol. 138. – P. 665 – 670.