

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ
П.Л.ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТКАЧУК ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.3-05-056.527-089.15

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ
ГЕПАТОПАНКРЕАТОБІЛІАРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ ІЗ
ОЖИРІННЯМ**

Спеціальність: 222 Медицина (спеціалізація 14.01.03 – хірургія)

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають поси лання на відповідне джерело.

_____ О.В. Ткачук

Науковий керівник: Кебкало Андрій Борисович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Ткачук О.В Особливості діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Хірургія»).– Національний медичний університет охорони здоров'я України П.Л. Шупика, Київ, 2024.

В дисертації представлена обґрунтована модель оптимізації лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням з метою вирішення актуального наукового завдання – поліпшення результатів діагностики та лікування даної патології у хворих із ожирінням шляхом виявлення предикторів важкості перебігу захворювання, розроблення диференційованого патогенетично обґрунтованого алгоритму вибору методу хірургічного втручання, а також зменшення рівнів ускладнень та летальності.

Відповідно до розробленої програми науково-дослідницька робота виконана в чотири етапів.

На *підготовчому етапі* проведено аналіз інформаційних наукових ресурсів з метою вивчення міжнародного та вітчизняного досвіду стосовно поширення ожиріння, його ролі в патогенезі жовчнокам'яної хвороби та гострого панкреатиту, а також відомі методи діагностики та лікування даної патології. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ожиріння виявляють у 185 мільйонів дорослого населення індустриально розвинутих країн та у 115 млн – в країнах, що розвиваються. В Україні на ожиріння страждає 22,1% населення. Це захворювання можна вважати всесвітньою пандемією неінфекційної природи. Відомо, що ожиріння – головний чинник розвитку холелітіазу, гострого холециститу та панкреатиту. У 20% хворих гострий холецистит поєднується із ожирінням. Крім того, ожиріння являється прозапальним станом із підвищеним рівнем таких прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин (TNF- α), інтерлейкінів (IL) IL-10, IL-6, IL-1 β .

Гострий панкреатит також захворювання, в основі патогенезу якого лежить цитокинова реакція та аутоліз. Таким чином, на фоні уже сформованої запальної відповіді ще більш посилюється та підвищується запальна реакція, а рівень прозапальних цитокінів досягає критичних показників.

Проблема діагностики та лікування хворих із гострою гепатопанкреатобіліарною патологією та ожирінням зумовлена важким клінічним перебігом захворювання, збільшенням ризику ускладнень при оперативних втручаннях, значним зменшенням тривалості життя внаслідок виникнення тяжких супутніх захворювань і високим ризиком інвалідизації пацієнтів працездатного віку, появою численних ускладнень, що спричинюють підвищення рівня смертності хворих. Згідно з аналізом літератури діагностика гострого холециститу у пацієнтів із ожирінням із виконанням ультразвукового дослідження на первинному етапі постановки діагнозу недостатня для моніторингу важкості стану пацієнта як в передопераційному періоді, так і післяопераційному періоді. Вивчення стану надання допомоги пацієнтам із гострим панкреатитом та ожирінням в Україні та за кордоном показало, що в рекомендаціях недостатньо враховані дані контролю прозапальних цитокінів, асептичного перебігу захворювання та термінів інфікування. Серед міжнародного та вітчизняного досвіду не виявлено консенсусу щодо тактики лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням. Вирішення даної проблематики є запорукою ефективності лікування гострої хірургічної патології у хворих із ожирінням. Системний аналіз джерел наукової інформації забезпечив можливість визначення мети, завдань, бази дослідження, розробки програми, вибору методів та обґрунтування обсягу дослідження.

На *першому етапі* дослідження проводився ретроспективний аналіз особливостей перебігу, діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології. Для виконання задач дисертаційної роботи виділено наступні групи хворих:

- група дослідження із 571 пацієнта із гострою гепатобілярною патологією та ожирінням;
- група порівняння складала 492 пацієнта із гострою гепатобілярною патологією. У хворих даної групи була зафіксована нормальна маса тіла.

Критеріями включення в дослідження були пацієнти із гострою гепатобілярною патологією: пацієнти із гострим холециститом та пацієнти із гострим панкреатитом, що первинно були госпіталізовані до стаціонару.

Критерії не включення пацієнтів у дослідження: хронічний холецистит чи його загострення, вік менше 18 років, повторні випадки гострого чи загострення хронічного панкреатиту, відсутній увесь спектр досліджень, обтураційна жовтяниця, в тому числі через онкологічну патологію, особи із пухлинами органів гепатобілярної ділянки, перехідна категорія пацієнтів із надмірною масою тіла, пацієнти із некомпенсованими хронічними захворюваннями.

Пацієнти із гострою гепатопанкреатобілярною патологією при проведенні ретроспективного аналізу були додатково розділені згідно з діагностованим захворюванням: гострим холециститом та гострим панкреатитом.

Відповідно до фактичних даних ретроспективного дослідження було виявлено, що пацієнти із ожирінням та гострим холецистом молодші за віком від групи порівняння ($47,53 \pm 2,04$ порівняно із $54,5 \pm 1,63$, $p=0,01$, $\alpha=0,05$). Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та рівнем лейкоцитів ($r=0,85$; $p=0,001$), а також глибиною патоморфологічних змін жовчного міхура ($r=0,20$; $p=0,003$). У пацієнтів із ожирінням рівень С-реактивного білку був вищим у 2,8 рази. Виконання лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із ожирінням сприяє збільшенню тривалості оперативного втручання з $73,7 \pm 0,75$ хвилин до $91,3 \pm 0,65$ хвилин ($p=0,001$; $\alpha=0,05$). Із довірчим інтервалом 95% величина індексу маси тіла у близько 82% випадків пояснює мінливість тривалості оперативного втручання.

Частота конверсій збільшувалась у таких пацієнтів в 3,03 рази із збільшенням індексу маси тіла ($p=0,046$, $\alpha=0,05$). Наявність ожиріння більше, ніж в три рази збільшувало відсоток інфікувань післяопераційних ран ($p=0,03$; $\alpha=0,05$). Аналізуючи рівень летальності, ми відмітили, що немає статично значимої різниці, тобто смертність не залежить від ожиріння та збільшення індексу маси тіла.

Досліджуючи ретроспективно особливості перебігу, діагностики і лікування гострого панкреатиту та ожиріння у порівнянні із пацієнтами із гострим панкреатитом та нормальною масою тіла, виявлено, що пацієнти із ожирінням старші за віком від групи порівняння ($55,4\pm 1,6$ років порівняно із $47,9\pm 2,1$ років ($df=480$; $p=0,01$)). У хворих із ожирінням негативний кореляційний зв'язок між ступенем ожирінням та віком ($r= -0,389$; $p=0,0306$). У низки хворих на гострий панкреатит та ожиріння констатовано поєднання патології із метаболічним синдромом. Крім того, у пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням статистично більший відсоток тяжкого перебігу захворювання $32,69\%$ ($p=0,01$; $\alpha=0,05$), виявлено позитивний взаємозв'язок між індексом маси тіла і рівнем лейкоцитів ($r=0,128$; $p=0,038$), а також із рівнем С-реактивного білку ($r=0,18$; $p=0,003$). Слід також відмітити, що у пацієнтів із ожирінням рівень інтерлейкін-1 збільшується в 2,3 рази ($p=0,01$; $\alpha=0,05$), а рівень інтерлейкін-6 – в 2,4 рази ($p=0,01$; $\alpha=0,05$). Статистично значима різниця збільшення рівня цитокінів у пацієнтів із ожирінням свідчить про посилену протеазну відповідь та «цитокінову бурю», що є початковою точкою не зворотної ланцюгової реакції. У пацієнтів із III ступенем ожирінням констатовано сильний кореляційний зв'язок із ступенем важкості гострого панкреатиту ($r=0,85$ $p=0,001$; $\alpha=0,05$). Серед інтестиціального едематозного типу панкреатиту у порівнюваних групах відсутня статистично значима різниця ($p>0,05$; $\alpha=0,05$). Некротичні зміни виявлено у 70 (26,9%) хворих із ожирінням ($p=0,04$; $\alpha=0,05$), окрім того, у них відбувається раннє інфікування на $10,02\pm 2,14$ добу ($p=0,01$; $\alpha=0,05$).

Консервативне лікування легкого перебігу гострого панкреатиту у порівнюваних групах не різниться ($p > 0,05$; $\alpha = 0,05$). Збільшення частки мініінвазивних оперативних втручань в 1,42 рази у пацієнтів із ожирінням ($p = 0,035$; $\alpha = 0,05$) не викликає зменшення післяопераційних ускладнень ($R^2 = 0,9884$; $p = 0,04$; $\alpha = 0,05$). Наявність персистуючої органної недостатності у поєднанні із ожирінням збільшує в 2,15 рази термін перебування пацієнтів у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ($p = 0,01$; $\alpha = 0,05$). У пацієнтів із ожирінням в півтори рази вищий рівень смертності ($p = 0,03$; $\alpha = 0,05$) та сильний позитивний кореляційний зв'язок із збільшенням ІМТ ($r = 0,9434$; $p = 0,001$; $\alpha = 0,05$).

З метою оптимізації та покращення діагностики і лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у пацієнтів із ожирінням на *другому етапі* було запропоновано модифікації діагностики та лікування даної патології та проведення проспективного дослідження із апробацією методик, оцінки ефективності оптимізованого лікування.

Враховуючи дані ретроспективного дослідження, серед пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням було запропоновано виконання модифікованої лапароскопічної холецистектомії. Суть модифікованої ЛХЕ полягала у постановці додаткового 5-го троакару в лівому підребер'ї, в проекції точки Мейо-Робсона, дотримуванні 6 «безпечних кроків» та зниження внутрішньочеревного тиску з 15-17 мм рт.ст. до 0 мм. рт.ст. кожні 30 хвилин з проведенням гіпервентиляції протягом 1 хвилини. Виконання постановки 5-го порту в точці Мейо-Робсона необхідне для введення лапароскопічного ретрактора (лопатевого чи «gold finger»), покращуючи при цьому площину оперативного втручання та амплітуду маніпуляції інструментами.

Проспективне дослідження включало 67 пацієнтів, які були розділені на дві групи. Групу порівняння становили особи із гострим холециститом та ожирінням, яким виконувався «золотий стандарт» - лапароскопічна холецистектомія. Виконання модифікованої лапароскопічної холецистектомії

дозволило скоротити тривалість операції на $19,01 \pm 0,41$ хвилини ($p=0,001; \alpha=0,05$), що попереджує розвиток метаболічного ацидозу рН $7,39 \pm 0,03$ порівняно із $7,20 \pm 0,005$ ($p=0,001; \alpha=0,05$), $p\text{CO}_2$ $5,05 \pm 0,36$ порівняно із $6,03 \pm 0,38$ ($p=0,02; \alpha=0,05$), зменшуючи ризик розвитку гіперкоагуляції, який в свою чергу підвищує ризик тромбоутворення. Модифікована ЛХЕ ефективна при II та III ступені ожиріння ($p=0,001; \alpha=0,05$).

Відповідно до ретроспективного аналізу гострого панкреатиту та ожиріння проведення проспективного аналізу вимагало включення 36 пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням. Дані пацієнти були розділені на дві групи: дослідну та порівняння. В дослідній групі виконувалась “step-up approach” методика, що включає в ранньому періоді доповнення до базового курсу інфузійної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної (за умови інфікування) терапії препаратами інгібітора протеїназ (улінастатин) протягом перших 5 днів від початку захворювання. Препарат вводився дозою 200 000 МО шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години 3 рази на добу протягом 5 днів. На 10 добу здійснювалась діагностична тонкоголкова пункція під контролем УЗД з метою контролю флори. Первинним етапом оперативного втручання було дренивання під контролем УЗД. Вторинним етапом оперативного втручання, в разі необхідності, лапароскопічна ретроперитонеальна некректомія (ретроперитонеальний відеоасистований дебрідмент - VARD). Апробація гіпотези здійснювалась контролем прокальцитону та С-реактивного білку, інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 в часовому проміжку 24 години, 48 годин, 10 днів, 15 днів, 30 днів, 45 та 60 днів. Вибір показників прокальцитоніну та СРБ було здійснено шляхом розрахунку відносного ризику, так як рівень СРБ >200 мг/л свідчив про збереження важкого перебігу захворювання ($RR=2,07; 95\% \text{ ДІ}=1,65-2,59; p=0,01$), а збільшення рівня прокальцитоніну $>1,8$ нг/мг являлося предиктором розвитку інфікування ($RR=2,27; 95\% \text{ ДІ}=1,083-4,769; p=0,02$).

Зниження рівня прокальцитоніну на 10-ту добу із 3,32нг/мг до 1,83 нг/мг ($p=0,001$; $\alpha=0,05$) підтверджує ефект методу лікування шляхом зниження рівня інфікування. Про ефективність ранньої ресусцитації у пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням свідчить зменшення рівня СРБ на 41,68 мг/л ($p=0,01$; $\alpha=0,05$). Ретроперитонеальний відеоасистований дебридмент являється менш травматичним, водночас дієвим методом, що зменшує загальну кількість ускладнень ($\chi^2=4,012$; $p=0,046$). Оцінка «до» - «після» виявила ефективність лікування методикою “step-up approach” ($\chi^2=5,4$; $p=0,021$).

Отримані результати дозволили *на третьому етапі* дослідження обґрунтувати та розробити діагностично-лікувальні алгоритми для пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням та пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням. Окрім того, на даному етапі дослідження виконаний аналіз та узагальнення результатів дослідження та ефективності запропонованих діагностично-лікувальних алгоритмів.

Представлений діагностично-лікувальний алгоритм для хворих із гострим холециститом та ожирінням з використанням модифікованих технологій та врахуванням індивідуального підходу дозволив зменшити ускладнення IVa класу на 15,62% ($p=0,04$; $\alpha=0,05$) та загальної кількості післяопераційних ускладнень з 31,25% до 6,25% ($p=0,02$; $\alpha=0,05$). Тривалість перебування в стаціонарі скоротилась на $1,6\pm 1,0$ ліжко-дні ($p=0,048$; $\alpha=0,05$).

Натомість, запропонований діагностично-лікувальний алгоритм для хворих із гострим панкреатитом та ожирінням був розроблений із урахуванням ІМТ, тяжкості та фазності перебігу. Дотримання даного алгоритму дозволило сприяє зменшенню ускладнень IIIв класу на 33,33% ($p=0,03$; $\alpha=0,05$), тривалісті ліжко-дня перебування у ВРІТ з $11,3\pm 3,2$ ліжко-дні з $8,3\pm 2,6$ дні ($p=0,01$; $\alpha=0,05$), скоротити перебування хворого в стаціонарі на $6,97\pm 1,64$ ліжко-дні.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження полягає в тому, що вперше в Україні:

- проведено когортне дослідження гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожиріння (мешканців Київської області);
- визначено предиктори та ряд несприятливих чинників ризику розвитку післяопераційних ускладнень та розроблено методи їх усунення чи зменшення впливу;
- оптимізована тактика хірургічного лікування гострого холециститу шляхом використання вперше запропонованої «модифікованої» лапароскопічної холецистектомії;
- обґрунтовано доповнення базового курсу інфузійної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної (у випадках інфікування) терапії інгібітором протеїнази у в першу фазу запалення;
- обґрунтовано модель оптимізації діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням, суттєвими елементами якої є діагностично-лікувальний алгоритм для хворих із гострим холециститом та ожирінням, а також діагностично-лікувальний алгоритм для хворих із гострим панкреатитом та ожирінням, які враховують величину індексу маси тіла, біохімічні зміни в організмі, особистісну можливість та комплаєнтність вибраного методу лікування.

За результатами дослідження доповнені наукові знання про патологію та удосконалені підходи щодо вибору хірургічної тактики лікування в практиці ургентного хірурга.

Практичне значення роботи полягає в тому, що її результати стали підставою для:

- розробки моделі модифікованої лапароскопічної холецистектомії;
- розробки моделі модифікованої “step-up approach” методики;
- розробки та впровадження діагностично-лікувального алгоритму серед пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням;

- розробки та впровадження діагностично-лікувального алгоритму серед пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням.

Результати оцінки ефективності розроблених моделей та алгоритмів в умовах бази дослідження дозволяють рекомендувати їх впровадження в закладах охорони здоров'я.

Ключові слова: ожиріння, гострий холецистит, гострий панкреатит, діагностика, лікування, алгоритм, лапароскопічна холецистектомія, рання ресусцитація.

SUMMARY

Tkachuk O.V. Features of diagnosis and treatment of acute hepatopancreatobiliary pathology in obese patients. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining the Doctor of Philosophy degree in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine ("Surgery"). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2022.

The dissertation presents a substantiated model of optimization of treatment of acute hepatopancreatobiliary pathology in obese patients in order to solve the current scientific problem - improving the results of diagnosis and treatment of this pathology in obese patients by identifying predictors of severity of the disease, development of differentiated pathogenically algorithm, also reducing complications and mortality.

According to the developed program, the research work was carried out in four stages.

At the preparatory stage, an analysis of informational scientific resources was carried out in order to study international and domestic experience regarding the spread of obesity, its role in the pathogenesis of gallstone disease and acute pancreatitis, as well as known methods of diagnosis and treatment of this pathology. According to the World Health Organization, obesity is found in 185 million adults in industrialized countries and 115 million in developing countries.

In Ukraine, 22.1% of the population suffers from obesity. This disease can be considered a worldwide pandemic of a non-infectious nature. It is known that obesity is the main factor in the development of cholelithiasis, acute cholecystitis and pancreatitis. In 20% of patients, acute cholecystitis is combined with obesity. In addition, obesity is a pro-inflammatory state with an increased level of such pro-inflammatory cytokines: tumor necrosis factor (TNF- α), interleukins (IL) IL-10, IL-6, IL-1 β . Acute pancreatitis is also a disease whose pathogenesis is based on cytokine reaction and autolysis. Thus, against the background of an already formed inflammatory response, the inflammatory reaction is even more intensified and increased, and the level of pro-inflammatory cytokines reaches critical indicators.

The problem of diagnosis and treatment of patients with acute hepatopancreatobiliary pathology and obesity is caused by the severe clinical course of the disease, the increased risk of complications during surgical interventions, a significant decrease in life expectancy due to the occurrence of severe concomitant diseases and the high risk of disability of patients of working age, the appearance of numerous complications that cause an increase in the mortality rate patients According to the analysis of the literature, the diagnosis of acute cholecystitis in obese patients with ultrasound examination at the initial stage of diagnosis is insufficient to monitor the severity of the patient's condition both in the preoperative period and in the postoperative period. The study of the state of care for patients with acute pancreatitis and obesity in Ukraine and abroad showed that the recommendations do not sufficiently take into account the data on the control of pro-inflammatory cytokines, the aseptic course of the disease and the timing of infection. Among the international and domestic experience, no consensus was found regarding the tactics of treatment of acute hepatopancreatobiliary pathology in obese patients. Solving this problem is the key to the effectiveness of treatment of acute surgical pathology in obese patients. The systematic analysis of sources of scientific information provided opportunities for determining the purpose, tasks, research base, developing a program, choosing methods, and justifying the scope of the research.

At the first stage of the study, a retrospective analysis of the features of the course, diagnosis and treatment of acute hepatopancreatobiliary pathology was carried out. The following groups of patients were selected to fulfill the tasks of the dissertation:

- a research group of 571 patients with acute hepatobiliary pathology and obesity;

- the comparison group consisted of 492 patients with acute hepatobiliary pathology. The patients of this group had a normal body weight.

The criteria for inclusion in the study were patients with acute hepatobiliary pathology: patients with acute cholecystitis and patients with acute pancreatitis, who were initially hospitalized in a hospital. Criteria for not including patients in the study: chronic cholecystitis or its exacerbation, age less than 18 years, repeated cases of acute or exacerbation of chronic pancreatitis, absence of the entire range of studies, obstructive jaundice, including due to oncological pathology, persons with tumors of the hepatobiliary tract, transitional category overweight patients, patients with uncompensated chronic diseases.

Patients with acute hepatopancreatobiliary pathology during a retrospective analysis were further divided according to the diagnosed disease: acute cholecystitis and acute pancreatitis.

According to the actual data of the retrospective study, it was found that patients with obesity and acute cholecyst are younger in age than the comparison group (47.53 ± 2.04 compared to 54.5 ± 1.63 , $p=0.01$, $\alpha=0,05$). A positive correlation was found between the body mass index and the level of leukocytes ($r=0.85$; $p=0.001$), as well as the degree of inflammation of the gallbladder ($r=0.20$; $p=0.003$). In obese patients, the level of C-reactive protein was 2.8 times higher. Performance of laparoscopic cholecystectomy in of obese patients increases the duration of surgery from 73.7 ± 0.75 minutes to 91.3 ± 0.65 minutes ($p=0.001$; $\alpha=0.05$). With a confidence interval of 95%, the value of the body mass index in about 82% of cases explains the variability of the duration of surgical intervention. The frequency of conversions in such patients increased 3.03 times with an increase in body mass index ($p=0.046$, $\alpha=0.05$). The presence of obesity more than three times increased the percentage of postoperative wound infections ($p=0.03$; $\alpha=0.05$). Analyzing the mortality rate, we noted that there is no statically significant difference, that is, mortality does not depend on obesity and an increase in body mass index.

Retrospectively studying the peculiarities of the course, diagnosis and treatment of acute pancreatitis and obesity in comparison with patients with acute

pancreatitis and normal body weight, it was found that patients with obesity are older than the comparison group (55.4 ± 1.6 years compared to 47.9 ± 2.1 years ($df=480$; $p=0.01$)). In obese patients, there is a negative correlation between the degree of obesity and age ($r= -0.389$; $p=0.0306$). In a number of patients with acute pancreatitis and obesity, a combination of pathology with metabolic syndrome was established. In addition, patients with acute pancreatitis and obesity have a statistically higher percentage of the severe course of the disease 32.69% ($p=0.01$; $\alpha=0.05$), a positive relationship between the body mass index and the level of leukocytes ($r=0.128$; $p=0.038$), as well as with the level of C-reactive protein ($r=0.18$; $p=0.003$). It should also be noted that in obese patients, the level of interleukin-1 increases by 2.3 times ($p=0.01$; $\alpha=0.05$), and the level of interleukin-6 by 2.4 times ($p=0.01$; $\alpha=0.05$). A statistically significant difference in increased cytokine levels in obese patients suggests an enhanced protease response and a “cytokine storm” that is the starting point of a non-reversible chain reaction. In patients with third-degree obesity, a strong correlation with the severity of acute pancreatitis was established ($r=0.85$, $p=0.001$; $\alpha=0.05$). Among the intestinal edematous type of pancreatitis in the compared groups, there is no statistically significant difference ($p>0.05$; $\alpha=0.05$). Necrotic changes were detected in 70 (26.9%) obese patients ($p=0.04$; $\alpha=0.05$), in addition, they had an early infection of 10.02 ± 2.14 days ($p=0, 01$; $\alpha=0.05$).

Conservative treatment of mild course of acute pancreatitis in the compared groups does not differ ($p>0.05$; $\alpha=0.05$). An increase in the share of minimally invasive surgical interventions by 1.42 times in obese patients ($p=0.035$; $\alpha=0.05$) does not cause a decrease in postoperative complications ($R^2 = 0.9884$; $p=0.04$; $\alpha=0.05$). The presence of persistent organ failure in combination with obesity increases 2.15 times the length of stay of patients in the intensive care unit and intensive care unit ($p=0.01$; $\alpha=0.05$). Obese patients have a one and a half times higher mortality rate ($p=0.03$; $\alpha=0.05$) and a strong positive correlation with increased BMI ($r=0.9434$; $p=0.001$; $\alpha=0.05$) .

In order to optimize and improve the diagnosis and treatment of acute hepatopancreatobiliary pathology in patients with obesity at the second stage, modifications of the diagnosis and treatment of this pathology were proposed and a prospective study was conducted with the approbation of methods and the evaluation of the effectiveness of optimized treatment.

Taking into account the data of a retrospective study, modified laparoscopic cholecystectomy was proposed among patients with acute cholecystitis and obesity. The essence of the modified LHE consisted in placing an additional 5th trocar in the left hypochondrium, in the projection of the Mayo-Robson point, following 6 "safe steps" and reducing the intra-abdominal pressure from 15-17 mm Hg to 0 mm Hg. Hg every 30 minutes with hyperventilation for 1 minute. Performing the staging of the 5th port at the Mayo-Robson point is necessary for the introduction of a laparoscopic retractor (scapular or "gold finger"), while improving the plane of surgical intervention and the amplitude of instrument manipulation.

A prospective study included 67 patients who were divided into two groups. The comparison group consisted of persons with acute cholecystitis and obesity who underwent the "gold standard" - laparoscopic cholecystectomy. Performing a modified laparoscopic cholecystectomy made it possible to reduce the duration of the operation by 19.01 ± 0.41 minutes ($p=0.001$; $\alpha=0.05$), which prevents the development of metabolic acidosis pH 7.39 ± 0.03 compared to 7.20 ± 0.005 ($p=0.001$; $\alpha=0.05$), pCO_2 5.05 ± 0.36 compared to 6.03 ± 0.38 ($p=0.02$; $\alpha=0.05$), reducing the risk of developing hypercoagulation, which in its turn increases the risk of thrombosis. Modified LHE is effective in II and III degrees of obesity ($p=0.001$; $\alpha=0.05$).

According to the retrospective analysis of acute pancreatitis and obesity, the prospective analysis required the inclusion of 36 patients with severe acute pancreatitis and obesity. These patients were divided into two groups: experimental and comparison. The research group used the "step-up approach" method, which includes in the early periodical addition to the basic course of infusion, detoxification, antibacterial (in case of infection) therapy with proteinase inhibitor drugs (ulinastatin) during the first 5 days from the onset of the disease. The drug was administered at a dose of 200,000 IU by intravenous infusion for 1 hour 3 times a day for 5 days. On the 10th day, a diagnostic fine-needle puncture was performed under ultrasound control in order to control the flora. The primary stage of surgical intervention was drainage under ultrasound control. The secondary stage of surgical intervention, if necessary, is laparoscopic retroperitoneal necrectomy (retroperitoneal video-assisted debridement - VARD). The hypothesis was tested by monitoring procalcitonin and C-reactive protein, interleukin-1 and

interleukin-6 in the time interval of 24 hours, 48 hours, 10 days, 15 days, 30 days, 45 and 60 days. The selection of procalcitonin and CRP indicators was carried out by calculating the relative risk, since the level of CRP >200mg/l indicated the persistence of a severe course of the disease (RR=2.07; 95% CI=1.65-2.59; p=0.01), and an increase in the level of procalcitonin >1.8 ng/mg was a predictor of the development of infection (RR=2.27; 95% CI=1.083-4.769; p=0.02).

The decrease in the level of procalcitonin on the 10th day from 3.32 ng/mg to 1.83 ng/mg (p=0.001; $\alpha=0.05$) confirms the effect of the treatment method by reducing the level of infection. The effectiveness of early resuscitation in patients with acute pancreatitis and obesity is evidenced by a decrease in the level of CRP by 41.68 mg/l (p=0.01; $\alpha=0.05$). Retroperitoneal video-assisted debridement is a less traumatic, yet effective method that reduces the total number of complications ($\chi^2=4.012$; p=0.046). The "before" - "after" assessment revealed the effectiveness of the treatment using the "step-up approach" method ($\chi^2=5.4$; p=0.021).

The obtained results made it possible to substantiate and develop diagnostic and treatment algorithms for patients with acute cholecystitis and obesity and patients with acute pancreatitis and obesity at the third stage of the study. In addition, at this stage of the research, an analysis and generalization of the research results and the effectiveness of the proposed diagnostic and treatment algorithms was performed.

The presented diagnostic and treatment algorithm for patients with acute cholecystitis and obesity using modified technologies and taking into account an individual approach made it possible to reduce IVa class complications in 15.62% (p=0.04; $\alpha=0.05$) and the total number of postoperative complications from 31.25% to 6.25% (p=0.02; $\alpha=0.05$). The length of stay in the hospital was reduced by 1.6±1.0 bed-days (p=0.048; $\alpha=0.05$).

Instead, the proposed diagnostic and treatment algorithm for patients with acute pancreatitis and obesity was developed taking into account BMI, severity and phasic course. Adherence to this algorithm made it possible to reduce complications of class III in 33.33% (p=0.03; $\alpha=0.05$), prolonged bed-days of stay in the ICU from 11.3±3.2 bed-days with 8.3±2.6 days (p=0.01; $\alpha=0.05$), reduce the patient's stay in the hospital by 6.97±1.64 bed-days.

The scientific novelty of the research results is that for the first time in Ukraine:

- a cohort study of acute hepatopancreatobiliary pathology in obese patients (residents of the Kyiv region) was conducted;
- predictors and a number of unfavorable risk factors for the development of postoperative complications were determined and methods of their elimination or reduction of the impact were developed;
- optimized tactics of surgical treatment of acute cholecystitis by using the first proposed "modified" laparoscopic cholecystectomy;
- addition of the basic course of infusion, detoxification, antibacterial (in cases of infection) therapy with a solution of Ringer's lactate and ulinastatin in the first phase of inflammation is substantiated;
- the model for optimizing the diagnosis and treatment of acute hepatopancreatobiliary pathology in obese patients is substantiated, the essential elements of which are the diagnostic and treatment algorithm for patients with acute cholecystitis and obesity, as well as the diagnostic and treatment algorithm for patients with acute pancreatitis and obesity, which take into account the value of the mass index body, biochemical changes in the body, personal ability and compliance with the chosen method of treatment.

Based on the results of the study, scientific knowledge about pathology and improved approaches to the choice of surgical treatment tactics in the practice of an emergency surgeon were supplemented.

The practical significance of the work is that its results became the basis for:

- development of a modified laparoscopic cholecystectomy model;
- development of a model of the modified "step-up approach" methodology;
- development and implementation of a diagnostic and treatment algorithm among patients with acute cholecystitis and obesity;
- development and implementation of a diagnostic and treatment algorithm among patients with acute pancreatitis and obesity.

The results of evaluating the effectiveness of the developed models and algorithms in the conditions of the research base allow recommending their implementation in health care institutions.

Key words: obesity, acute cholecystitis, acute pancreatitis, diagnosis, treatment, algorithm, laparoscopic cholecystectomy, early resuscitation.

Список публікацій здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. А.Б.Кебкало, О.В. Ткачук, А.О Рейті. Особливості клінічних показників, перебігу та ускладнень гострого панкреатиту у хворих із коморбідним ожирінням. Львівський клінічний вісник. 2019, 2 (26)-3(27): 16-23. doi: 10.25040/lvk2019.02.016. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
2. Kebkalo A., Tkachuk O., Reyti A.: Features of course of acute pancreatitis in patients with obesity; Polish Journal of Surgery 2019: 91 (6): 21-26. doi: 10.5604/01.3001.0013.4147. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
3. О.В. Ткачук, А.А. Чантурідзе, А.О. Рейті, А.Б. Кебкало. Особливості перебігу гострого холециститу у пацієнтів з ожирінням. Клінічна хірургія. 2019, 86 (11-12): 23-28. DOI: 10.26779/2522-1396.2019.11-12.23 *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
4. Tkachuk O., Chanturidze A., Pashunskyi Y., Reyti A., Kebkalo A.: Surgical treatment of acute cholecystitis in obese patients; Polish Journal of Surgery 2020: 92 (5): 37-42. DOI: 10.5604/01.3001.0014.3580 *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
5. Ткачук О.В., Кебкало А.Б. Особливості ранньої ресусцитації та впливу улінастатину на важкий перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020, Т24, №3:449-454. DOI:10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-13. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*

6. Ткачук О.В., Кебкало А.Б. Особливості лікування тяжкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів з ожирінням. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 1 (73) 2021:17-24. DOI: 10.30978/CEES-2021-1-17. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру

7. Tkachuk O. Features of surgical treatment of acute cholecystitis in patients with obesity. 28th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Virtual Congress 23–26 June 2020, e-poster. DOI:10.1007/s00464-020-07834-8.

8. Tkachuk O. The effect of ulinastatin on the severe acute pancreatitis in obese patients. 17th IFSES World Congress of Endoscopic Surgery. 29th Annual Congress of the EAES 24-27 November, 2021 Barcelona, Spain, e-poster. DOI:10.1007/s00464-022-09337-0.

9. Tkachuk O. Treatment of severe acute pancreatitis in obese patients. International webinar on Obesity and Nutritional Health. December 15-16, 2021-Webinar, oral presentation.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ОЖИРІННЯ ТА ГОСТРУ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБІЛІАРНУ ПАТОЛОГІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1. Ожиріння як пандемія неінфекційної природи.....	31
1.2. Основні патогенетичні принципи ожиріння – погляд третього тисячоліття.....	32
1.3. Роль ожиріння в патогенезі жовчнокам'яної хвороби та гострого панкреатиту.....	40
1.3.1. Вплив ожиріння на функції біліарної системи та верхній відділів шлунково-кишкового тракту.....	40
1.3.2. Ожиріння в патогенезі гострого панкреатиту.....	41
1.4. Особливості перебігу та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням.....	43
1.4.1. Особливості перебігу та хірургічного лікування гострого холециститу у пацієнтів із ожирінням.....	43
1.4.2. Особливості перебігу та лікування гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням.....	50
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1. Дизайн дослідження.....	56
2.2. Клінічна характеристика хворих.....	57
2.2.1. Характеристика пацієнтів групи дослідження.....	58
2.2.1.1. Характеристика пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням.....	59
2.2.1.2. Характеристика пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням.....	62

2.2.2. Характеристика пацієнтів групи порівняння.....	64
2.2.2.1. Характеристика пацієнтів із гострим холециститом.....	65
2.2.2.2. Характеристика пацієнтів із гострим панкреатитом.....	65
2.3. Методи дослідження.....	66
2.3.1. Загальноклінічні методи.....	66
2.3.2. Лабораторні методи.....	68
2.3.3. Апаратні та інструментальні методи.....	69
2.3.4. Операційне лікування хворих із гострою гепатобіліарною патологією.....	75
2.3.4.1. Оперативне лікування хворих із гострим холециститом та ожирінням.....	77
2.3.4.2. Лікування хворих із гострим панкреатитом та ожирінням.....	80
2.4. Статистичні методи.....	84
РОЗДІЛ 3. ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ТА ОЖИРІННЯ.....	86
3.1. Розповсюдження ожиріння серед пацієнтів із гострим холециститом.....	86
3.2. Клінічний перебіг гострого холециститу в осіб із ожирінням.....	90
3.3. Вплив ожиріння на результати лікування осіб із гострим холециститом.....	95
3.4. Особливості операцій з приводу гострого холециститу у пацієнтів із ожирінням.....	100
3.5. Алгоритм комплексного лікування пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням.....	107
РОЗДІЛ 4. ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ОЖИРІННЯ.....	112

4.1. Епідеміологія ожиріння у пацієнтів із гострим панкреатитом.....	113
4.2. Клінічний перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням.....	117
4.3. Вплив ожиріння на результати лікування осіб із гострим панкреатитом.....	124
4.4. Особливості лікування важкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням.....	128
4.5. Алгоритм комплексного лікування пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням.....	139
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	144
ВИСНОВКИ.....	151
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	155

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ІМТ – індекс маси тіла

АГ – артеріальна гіпертензія

ЦД – цукровий діабет

МС – метаболічний синдром

ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба

ЛХЕ – лапароскопічна холецистектомія

ОТ – обвід талії

ЖТ – жирова тканина

СРБ – с-реактивний білок

ІЛ-6 – інтерлейкін-6

ІЛ- 1 – інтерлейкін-1

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

ПТІ – протромбіновий індекс

УЗД – ультразвукове дослідження

КТ – комп'ютерна томографія

ПОУ – післяопераційні ускладнення

ГП – гострий панкреатит

ГХ – гострий холецистит

ІЕП – інтерстиціальний едематозний панкреатит

АНП – некротичний панкреатит

ВРІТ – відділення реанімації та інтенсивної терапії

VARД – ретроперитонеальний відеоасистований дебридмент

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Проблема ожиріння з кожним днем стає все більш актуальною. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ожиріння виявляють у 185 млн. дорослого населення індустріально розвинутих країн та у 115 млн. – в країнах, що розвиваються. Це захворювання можна вважати всесвітньою пандемією неінфекційної природи.

За прогнозами експертів ВООЗ, при збереженні існуючих темпів зростання захворюваності до 2025 року в світі буде налічуватися більше 300 млн. страждаючих на ожиріння. В Україні рівень захворюваності досягне 25,9%. Показники надмірної ваги серед чоловіків за чотири десятиріччя зросли майже втричі – до 11%. Серед жінок цей показник збільшився вдвічі — до 15%. Як передбачають вчені, до 2025 року 18% чоловіків та 21% жінок у світі страждатимуть на ожиріння.

Ріст поширеності ожиріння в останні десятиліття являється актуальною медико-соціальною проблемою, що збільшує витрати на медичну допомогу та погіршує якість життя пацієнтів. Ожиріння – фактор ризику для ряду гострих та хронічних неінфекційних захворювань, що згодом стає основною причиною смертності населення [1-3].

У хворих на ожиріння працездатного віку відзначають високий ризик виникнення цукрового діабету (ЦД) 2 типу, артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, дисліпідемії, серцево-судинних захворювань, синдрому нічного апное, гастро-езофагальної рефлексної хвороби (ГЕРХ), неалкогольного стеатогепатиту, подагри, репродуктивної дисфункції, жовчно- та сечокам'яної хвороб, лімфо-венозної недостатності нижніх кінцівок у порівнянні з таким у населення за нормальної маси тіла. Проте ніхто не виключає у хворих розвиток гострої хірургічної патології. Інколи надмірний розвиток підшкірно-жирової клітковини викликає труднощі в

діагностиці та тактиці лікування. Тому необхідний комплексний підхід до лікування пацієнтів з хірургічною патологією на тлі ожиріння.

У пацієнтів із ожирінням відмічається порушення функції шлунково-кишкового тракту. В першу чергу страждає моторика верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та функції жовчновидільної системи та зовнішньосекреторної системи підшлункової залози. Це пов'язано із холестерозом жовчного міхура, розвитком цукрового діабету та гіперінсулінемії [19]. Накопичення жирової тканини в абдомінальних депо (сальник, брижа кишечника, клітковина заочеревинного простору) у жінок обумовлює гіпокінезію жовчного міхура та супроводжується збільшенням його базального та постпрандіального об'єму [30]. В осіб із ожирінням формується так зване «порочне коло». На фоні метаболічного дисбалансу гепатоцити секретують супер «перенасичену» жовч, розвивається дисліпідемія. У таких пацієнтів знижується скорочувальна здатність жовчного міхура, тонус сфінктерів, зменшується індекс евакуації жовчі [31]. Такі зміни призводять до кристалізації холестеролу та преципітації жовчі і, як результат, внутрішньо печінкового холестазу [32]. Також було доведено, що парапанкреатична жирова клітковина має прямий токсичний вплив на паренхіму підшлункової залози [46-47]. Нещодавні дані досліджень свідчать про те, що жирова клітковина при ожирінні мілко дисперсна та ненесичена, а ліполіз лише погіршує місцеві та системні розлади функцій організму. Підвищення цитокінів при важкому перебігу гострого панкреатиту вважається вторинним фактором в порівнянні із ліпотоксичністю [48]. Також було досліджено, що відкладання та депонування інтраабдомінального жиру в парапанкреатичну клітковину заочеревинного простору сприяє гіршому прогнозу при гострому панкреатиті та розвитку інфікованого некротичного панкреатиту [49].

Захворювання панкреатобіліарної системи – одні із найбільш поширених хірургічних захворювань, що є причиною госпіталізації в хірургічне відділення близько 30% пацієнтів. Окрім того, поєднання

захворювань панкреатобіліарної із ожирінням створює складну клінічну картину для досвідчених клініцистів, адже у пацієнтів діагностується мультифакторіальний вплив та розвиток коморбідних станів, що ускладнюють не тільки перебіг, а й вибір методу лікування та техніки оперативного втручання. Не менш важливим залишається відкрите питання післяопераційних ускладнень: венних тромбозів та емболій, гнійно-септичних,- особливо методи їх попередження та зменшення у когорти пацієнтів із гострою панкреатобіліарною патологією та ожирінням.

Не зважаючи на розвиток технологій (мініінвазивні оперативні втручання та дренивання під контролем ультразвуку, лапароскопічні оперативні втручання), досі не досягнуто консенсусу щодо тактики лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням, особливостей хірургічного доступу, обстеження. Вирішення саме цих питань є запорукою ефективності лікування ургентної хірургічної патології у хворих із ожирінням.

Мета дослідження – поліпшення результатів діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням, шляхом диференційованого патогенетично обґрунтованого алгоритму вибору методу хірургічного втручання.

Завдання дослідження:

1. Провести порівняльний ретроспективний аналіз клінічного перебігу, результатів лікування гострого холецистити у пацієнтів із ожирінням та нормальною масою тіла.

2. Провести порівняльний ретроспективний аналіз клінічного перебігу, результатів лікування гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням та нормальною масою тіла.

3. Визначити основні предиктори та несприятливі прогностичні фактори виникнення ускладнень у пацієнтів із гострим панкреатитом та холециститом на фоні ожиріння.

4. Оптимізувати тактику діагностики та лікування хворих із гострим холециститом і панкреатитом та ожирінням, оцінити їх клінічну ефективність.

5. Розробити діагностично-лікувальні алгоритми у хворих із гострим панкреатитом та холециститом на тлі ожиріння.

Об'єкт дослідження – гостра гепатопанкреатобіліарна патологія.

Предмет дослідження – особливості діагностики та лікування гострого холециститу та ожиріння, особливості діагностики та лікування гострого панкреатиту та ожиріння.

База дослідження: Комунальне некомерційне підприємство Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня».

Методи дослідження. Для вирішення поставленої мети й завдань дослідження використано комплекс взаємопов'язаних методів, серед яких:

- бібліосемантичний – для аналізу вітчизняного та зарубіжного досвіду стосовну впливу ожиріння на перебіг гострого панкреатиту та ожиріння;
- епідеміологічний – для вивчення та аналізу поширеності хвороб, захворюваності населення, тенденцій змін демографічних показників;
- загальноклінічні та біохімічні – для вивчення та аналізу лабораторних показників та їх змін при патологічних станах;
- антропометричні – для вимірювання основних параметрів (ріст, вага, обвід живота);
- інструментальні – для проведення додаткових обстежень з метою діагностики, верифікації діагнозу. В дослідження було застосовано такі інструментальні дослідження: ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, ендоскопічне дослідження;
- медико-статистичний – для збору, обробки, аналізу та оцінки інформації, отриманої на етапах дослідження;

- моделювання – для розробки діагностично-лікувального алгоритму у хворих із гострим панкреатитом, холециститом на тлі ожиріння в залежності від чинників та прогностичних предикторів, шляхом розробки моделі оптимізації надання медичної допомоги.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено, що ожиріння є несприятливим чинником та погіршує результати лікування гострого холециститу при проведенні стандартної лапароскопічної холецистектомії, сприяючи збільшенню тривалості оперативного втручання ($p=0,001$; $\alpha=0,05$) та частоти конверсій в 3,03 рази ($p=0,04$; $\alpha=0,05$). З'ясовано предиктори та ряд несприятливих чинників ризику розвитку післяопераційних ускладнень та розроблено методи їх усунення чи зменшення впливу.

Оптимізована тактика хірургічного лікування гострого холециститу при ожирінні шляхом використання вперше запропонованої «модифікованої» лапароскопічної холецистектомії, що дозволило скоротити тривалість операції на $19,01 \pm 0,41$ хвилини ($p=0,001$; $\alpha=0,05$), попередити розвиток метаболічного ацидозу ($p=0,001$; $\alpha=0,05$).

Встановлено, що у пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням відбувається раннє інфікування, що в поєднанні із персистуючою органною недостатністю збільшує тривалість перебування в стаціонарі та ВРІТ ($p=0,01$; $\alpha=0,05$).

Обґрунтовано доповнення базового курсу інфузійної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної (у випадках інфікування) терапії інгібітором протеїназ в першу фазу запалення та виконання VARD, як наступного етапу лікування. Встановлено, що застосування ескалаційної методики є менш травматичним та зменшує кількість ускладнень ($\chi^2=4,012$; $p=0,046$), тривалості лішко-дня перебування у ВРІТ ($p=0,01$; $\alpha=0,05$).

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 175 сторінках друкарського тексту, з них обсяг основного тексту 131 сторінки; містить таблиці, малюнки. Текст складається із вступу, п'яти розділів та висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація ілюстрована 33 рисунками та 22 таблицями. Бібліографія включає 170 джерел, із них кирилицею - 29, латиною, власних публікацій за темою дисертації – 9.

Практичне значення роботи полягає в розробці моделі модифікованої лапароскопічної холецистектомії для пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням; розробці моделі модифікованої “step-up approach” методики для пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням. На підставі застосування даних методик розроблено та впроваджено діагностично-лікувальні алгоритми серед пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням, а також серед пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням. Застосування модифікованої лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із ожирінням передбачає використання додаткового троакарного доступу, що дозволяє скороченню тривалості оперативного втручання на $19,01 \pm 0,41$ хвилини. Доповнення до базового курсу інфузійної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної (за умови інфікування) терапії передбачає використання інгібітора протеїназ в дозі 200 000 МО шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години 3 рази на добу протягом перших 5 днів від початку захворювання гострого панкреатиту та виконання в пізньому періоді ретроперитонеального відеоасистованого дебридменту сприяє зменшенню ускладнень IIIв класу на 33,33%.

Результати оцінки ефективності розроблених моделей та алгоритмів в умовах бази дослідження дозволяють рекомендувати їх впровадження в закладах охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась відповідно до плану наукових досліджень Національного університету охорони здоров'я України імені

П.Л.Шупика (термін виконання 2018-2022рр.) № держреєстрації 0118U100515 (дата затвердження – 14.12.2018) та була фрагментом НДР кафедри хірургії і проктології «Обґрунтування та розробка інноваційних методів діагностики, хірургічного лікування і профілактики ускладнень при ургентних та планових абдомінальних захворюваннях», державний реєстраційний номер 0122U200877, (термін виконання 2019-2023 роки). Здобувач є виконавцем окремого фрагменту ретроспективного дослідження гострої гепатопанкреатобіліарної патології у пацієнтів із ожирінням.

Особистий внесок здобувача. Авторкою проведений пошук наукової літератури та інформації за темою дослідження та виконано семантичний аналіз; згідно мети та поставлених завдань дослідження створено програму дослідження та обкреслено ряд діагностичних процедур. Самостійно створена база даних з карток огляду пацієнтів та первинних джерел, проведено їх семантичний аналіз, статистичну обробку отриманих даних за основними досліджуваними категоріями, здійснено наукову інтерпретацію цих даних, науково обґрунтовано діагностично-лікувальні алгоритми та модель оптимізації лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у пацієнтів із ожирінням. Всі клінічні дослідження виконано авторкою самостійно, лабораторні та інструментальні – разом з відповідними спеціалістами (організації, де виконувалось дослідження, вказані в роботі). Авторка особисто приймала участь у більшості операцій, виконаних у тематичних хворих, провела статистичну обробку отриманих даних, аналіз результатів проведених досліджень. Авторкою особисто написані всі розділи науково-дослідницької роботи, узагальнені і сформульовані висновки, визначено наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, підготовлені до друку та опубліковані наукові роботи за темою дисертації.

Апробація результатів дисертації.

Матеріали дисертації були представлені на міжнародних конференціях та конгресах:

1. 28th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Virtual Congress 23–26 June 2020;
2. 17th IFSES World Congress of Endoscopic Surgery. 29th Annual Congress of the EAES 24-27 November, 2021 Barcelona, Spain;
3. International webinar on Obesity and Nutritional Health. December 15-16, 2021.

Результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на засіданнях наукового товариства хірургів м. Києва та Київської області, на кафедрі хірургії та проктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 9 наукових робіт, в яких висвітлено основний зміст роботи, в тому числі – 4 статті в журналах, рекомендованих МОН України, 2 – у виданнях, які входять до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 3 – у збірниках тез, матеріалах конференцій та конгресу.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ОЖИРІННЯ ТА ГОСТРУ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБІЛІАРНУ ПАТОЛОГІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Ожиріння як пандемія неінфекційної природи

Проблема ожиріння з кожним днем стає все більш актуальною. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ожиріння виявляють у 185 млн. дорослого населення індустріально розвинутих країн та у 115 млн. – в країнах, що розвиваються. Це захворювання можна вважати всесвітньою пандемією неінфекційної природи. В Україні на ожиріння страждає 22,1% населення. Для порівняння, у Великобританії цей показник становить 28,4% для жінок та 26,2% для чоловіків, і є найгіршим у Європі. Загалом показник ожиріння у країнах Західної Європи коливається від 20 до 24%. За прогнозами експертів ВООЗ, при збереженні існуючих темпів зростання захворюваності до 2025 року в світі буде налічуватися більше 300 млн. страждаючих на ожиріння. В Україні рівень захворюваності досягне 25,9%. Показники надмірної ваги серед чоловіків за чотири десятиріччя зросли майже втричі – до 11%. Серед жінок цей показник збільшився вдвічі — до 15%. Як передбачають вчені, до 2025 року 18% чоловіків та 21% жінок у світі страждатимуть на ожиріння.

Ріст поширеності ожиріння в останні десятиліття являється актуальною медико-соціальною проблемою, що збільшує витрати на медичну допомогу та погіршує якість життя пацієнтів. Ожиріння – фактор ризику для ряду гострих та хронічних неінфекційних захворювань, що згодом стає основною причиною смертності населення [1-3]. Індекс маси тіла (ІМТ) в даний час є

найбільш простим, надійним, скринінговим критерієм для оцінки нормальної, надлишкової маси тіла та ожиріння.

Сьогодні в більшості клінічних рекомендацій багатьох країн світу, в тому числі і в Україні, для оцінки надмірної маси тіла та ожиріння використовують класифікацію ВООЗ (2004)[4]. Згідно даної класифікації розрізняють такі ступені ожиріння:

1. I ступінь – ІМТ 30,00-34,99 кг /м²;
2. II ступінь – 35,00-39,99 кг /м²;
3. III ступінь - $\geq 40,00$ кг /м².

Слід зауважити, що III ступінь ожиріння називають «морбідним ожирінням». Дане захворювання може поєднуватися із артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД) II типу, а також супроводжуватися порушеннями ліпідного обміну. Сукупність перелічених вище захворювань формують метаболічний синдром, що посідає не менш вагоме місце при ожирінні.

1.2 Основні патогенетичні принципи ожиріння – погляд третього тисячоліття

Маса тіла людини знаходиться постійно під складним нейрогуморальним контролем, що визначається харчовою мотивацією та рівнем основного обміну. Центри голоду і насичення, а також регуляції основного обміну знаходяться в супраоптичних ядрах гіпоталамуса. У той же час процеси насичення, голоду, інтенсивності обміну речовин також знаходяться під контролем вищих структур головного мозку: таламуса, лімбічної системи і кори. Ефекторними системами є гормони щитовидної залози, наднирників, підшлункової залози, статевих залоз, а також вегетативної нервової системи [18,19].

Нейрогуморальна регуляція маси тіла здійснюється за допомогою стимулюючих та інгібуючих факторів. До групи стимулюючих відноситься: бета-ендорфін, галанін, соматоліберин (низькі дози), нейропептид Y, меланінконцентруючий гормон, орексин A/B, соматостатин (низькі дози). Серед інгібуючих факторів слід виділити такі: апопротейн, бомбезин, окситоцин, кальцитонін, холецистокінін, глюкагон, циліарно-нейротрофічний фактор, кортіколіберин, ентеростатин, α -меланоцитстимулюючий гормон, нейротензин, тироліберин, вазопресин.

До теперішнього часу недостатньо вивчені біохімічні механізми, що лежать в основі регуляції почуття насичення, відчуття голоду. Відомо, що центральна нервова система (ЦНС) реагує на зміну рівня глюкози в крові. Гіперглікемія служить сигналом для вивільнення низки трансмітерів (серотоніну, 1,2-норадреналіну та ін.) і фізіологічно активних пептидів (бета-ендорфіну, нейропептида Y та ін.). При цьому важливий не тільки рівень цукру в крові, але і вміст у ній лактату і пірувату, високі концентрації яких пригнічують відчуття голоду навіть при низькій концентрації глюкози.

Аферентна інформація надходить у ЦНС і за участю інших нейрохімічних систем. Клітини шлунково-кишкового тракту у відповідь на механічне розтягування виробляють холецистокінін, який зв'язується з його A-рецепторами, блокує їх. Це служить аферентним сигналом для ядер солітарного тракту і мигдалеподібного тіла, з яких він передається в гіпоталамус. При ожирінні виявлено зменшення числа A-рецепторів холецистокініну.

Ендостатин (пентапептид, що продукується клітинами кишечника і руйнується під впливом панкреатичної ліпази) потенціює ефект холецистокініна. Аналогічною властивістю володіють інші місцеві пептиди: бомбезин і гастринінгібуючий пептид. В експерименті у тварин, схильних до ожиріння, виявлена мутація генів, що кодують рецептори до бомбезину. У регуляції почуття насичення істотну роль відіграє також лептин. Він

виробляється жировими клітинами (адипоцитами) і стимулює виділення нейропептида Y і меланокортіна нейронами в синаптичну щілину[18].

Центральна регуляція має більш складний механізм. Підвищення вмісту серотоніну та бета-ендорфіну сприймається корковими структурами як задоволення. Під впливом лептину, що виробляється в адипоцитах, стимулюється експресія промеланокортіна (основного попередника опіоїдних пептидів в ЦНС). Бета-ендорфін і інші ендогенні опіоїдні пептиди можуть викликати відчуття на зразок ейфорії. Виділення норадреналіну викликає почуття припливу сил, енергії, підвищує рівень основного обміну. При підвищенні активності катехоламінів в ЦНС споживання їжі знижується. На цьому принципі побудовано застосування анорексигенних препаратів, агоністів катехоламінів (амфепрамон, фентерміна, мазендола та ін.) і серотоніна (фенфлураміна, дексфенфлураміна і флуоксетіна). Навпаки, при голодуванні, дієті відзначається дефіцит виділення серотоніна, норадреналіна, бета-ендорфіна і низки інших біологічно активних речовин у крові. Зниження рівня серотоніна може суб'єктивно сприйматися як стан депресії, норадреналіну - занепаду сил, бета-ендорфіну - відчуття дискомфорту, невдоволення [20-22].

Виділення серотоніну є ключовим у формуванні почуття насичення. Існують два основні механізми стимуляції синтезу серотоніну:

1. Надходження з білковою їжею незамінної амінокислоти триптофану, з якого в ЦНС синтезується серотонін;
2. Надходження глюкози з вуглеводною їжею, стимуляція викиду в кров інсуліну з бета-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози, який стимулює катаболізм білка в тканинах, що призводить до підвищення рівня триптофану в крові та стимуляції продукції серотоніну [23].

Таким чином, формування почуття насичення тісно пов'язане з інсуліном і дуже часто порушене (до 90% випадків) при

інсулінорезистентності. Вважають, що відчуття насичення виникає лише у відповідь на прийом білкової та вуглеводної, але не жирної їжі. При цьому жирна їжа вимагає менших енергетичних витрат для свого засвоєння, тому вона може споживатися у великих кількостях і сприяти відкладенню надлишку жиру в адипоцитах [18].

У деяких хворих може відзначатися природжене і набуте порушення синтезу серотоніну, що сприяє зміні нормальної структури харчової поведінки. В даний час ідентифіковано гени, що відповідають за харчову мотивацію і алкоголізм, що кодують серотонінові рецептори (AA, GG, AG). До серотонінової недостатності може також призводити незбалансоване харчування, в т.ч. недолік триптофану - попередника синтезу серотоніну, дисбактеріоз, викликає підвищене його руйнування в шлунково-кишковому тракті. При деяких фізіологічних станах (вагітність, гіперреактивність імунної системи) може відбуватися конкуренція між різними шляхами метаболізму триптофану, що сприяє дефіциту серотоніну.

Відомо, що центральна серотонінергічна система є основною в регуляції почуття голоду і насичення. Голодування призводить до її супресії. Навпаки, підвищене споживання їжі призводить до збільшення зв'язування серотоніну з рецепторами і підвищує ефективність його зворотного захоплення, зменшує його концентрацію в синаптичній щілині. Поряд з цим концентрація серотоніну в синаптичній щілині зменшується через активації його захоплення. Таким чином, розвиток ожиріння пов'язане із зменшенням рівня серотоніну в синаптичній щілині, що призводить до розвитку депресорного стану. Для того, щоб зняти депресію за рахунок індукції синтезу серотоніну, людина, замикаючи порочне коло, змушена вживати підвищену кількість їжі, що посилює ожиріння [24].

Крім серотонінергічної системи в центральній регуляції маси тіла беруть участь і інші пептидергічні системи. Одна з них - система меланокортіна. Під впливом лептину відзначається стимуляція експресії гена промеланокортіна (попередника опіоїдних пептидів і меланокортіна). У 4%

хворих на ожиріння виявлені мутації генів, що кодують рецептори до меланокортину. Важливу роль в регуляції харчової поведінки відіграє також нейропептид Y, зміни структури рецепторів якого можуть бути пов'язані з відмовою від їжі і ожирінням [25].

Грелін – пептидний гормон, що володіє властивостями гонадолиберина і іншими метаболічними і ендокринними функціями, який синтезується клітинами в шлунково-кишковому тракті. Прогормон греліну продукується в основному P/D1-клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунка. Рівень греліну перед прийомами їжі збільшується, а після прийомів їжі зменшується. Вважається, що він взаємно доповнює гормон лептин, вироблений в жировій тканині, який викликає насичення, коли присутній в більш високих концентраціях. При деяких бариатричних процедурах рівень греліну у хворих зменшується, викликаючи насичення перш, ніж це зазвичай відбувалося б у здорових людей. Вважають, що зміни рівня греліна можуть визначати харчову поведінку людини, а тому мати певне значення в розвитку ожиріння [26].

Крім того, при ожирінні в організмі спостерігаються такі зміни:

- 1) посилення ліпогенезу та збільшення розмірів адипоцитів внаслідок переїдання;
- 2) підвищення метаболічної активності адипоцитів;
- 3) збільшення концентрації неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) у крові;
- 4) споживання м'язами, здебільшого поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), в умовах конкуренції НЕЖК та глюкози (цикл Рандле);
- 5) підвищення рівня глюкози в крові;
- 6) посилення секреції інсуліну та збільшення його концентрації в крові;
- 7) підвищення апетиту.

Останній фактор призводить до переїдання та замкнення «порочного кола». Звідси при ожирінні завжди відзначається зміна вуглеводної

толерантності, підвищення рівня антагоністів інсуліну в крові, постійне перевантаження інсулярного апарату.

Основним проявом порушення обміну речовин при ожирінні є недостатня утилізація глюкози м'язами. Жирова тканина захоплює більшу кількість глюкози й перетворює її на резервні ліпіди. Чим більше жирової тканини, тим менше глюкози надходить у м'язи.

У разі розвитку ожиріння збільшується не тільки об'єм жирових тканин, але й кількість їх. При ожирінні загальна кількість жиру може досягати 40-50% маси тіла [23].

Надмірне споживання вуглеводів і жирів призводить до перенаповнення депо глікогену, переключення вуглеводного обміну на утворення жиру та його регуляцію. Харчова глюкоза перетворюється на жир під дією інсуліну. Спочатку гіперінсулінізм має функціональний характер, потім розвиваються тяжчі порушення вуглеводного обміну [27].

При ожирінні чутливість тканин до інсуліну знижується рідко; у половини пацієнтів порушується толерантність до глюкози. Гіперсекреція інсуліну сприяє підвищенню апетиту і відкладанню жиру [28]. Рідкі прийоми їжі призводять до підвищення інтенсивності ліпідного обміну (схильність до кетоацидозу, зміна співвідношення фракцій ліпопротеїдів тощо). Кетогенез знижений, розвивається метаболічний ацидоз і гіперліпідемія.

Пригнічення ліполізу в жировій тканині проявляється підвищенням НЕЖК у крові, що порушує утилізацію глюкози й сприяє розвитку інсулінової недостатності.

Часто спостерігається підвищення продукції адренкортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізом і, відповідно, гіперфункція надниркових залоз, а це може спричинити посилення неоглюкогенезу та активації контрінсулярних факторів [26]. У міру прогресування захворювання включаються гіпоталамічні механізми його патогенезу.

На перший погляд ніби зрозумілий механізм розвитку ожиріння, проте третє тисячоліття характеризується революцією в науковому світі. Це

обумовлено зміною поглядів на основні принципи патогенезу. Вчені все більше уваги стали приділяти наявності так званого «третього світу організмів», особливостей їх синергії з людським організмом. Мова йде про кишкову мікрофлору, як окремий мікробіом. Нещодавно зріс інтерес вчених до впливу кишкової флори на швидкість розвитку та поширеність ожиріння [5-7].

В основному ожиріння пов'язане з рядом метаболічних та системних розладів таких як резистентність до інсуліну, цукровий діабет II типу, жирова дистрофія печінки, атеросклероз та артеріальна гіпертензія. Головна причина ожиріння – позитивний енергетичний баланс, що є результатом збільшення енергетичних надходжень при споживанні їжі та зменшення витрат енергії при зниженні фізичної активності. Крім того, в позитивному енергетичному обміні, що веде до ожиріння, відіграє генетична детермінанта.

За останнє десятиліття автори описують вплив мікрофлори кишечника на обмін поживних речовин та ожиріння в цілому. Розглянемо вплив мікрофлори на енергетичний метаболізм:

1. Мікробіота кишечника може відігравати певну роль у розвитку епітелію кишечника за рахунок збільшення щільності дрібних кишкових ворсинок і капілярів. Це впливає на фізіологію і рухливість кишечника, що сприяє всмоктуванню та засвоюванню калорій з раціону [8, 9].

2. Полісахариди не перетравлюються в проксимальному відділі кишечника; замість цього вони розщеплюються мікрофлорою в дистальному відділі кишечника в засвоювані сполуки, такі як моносахариди або коротколанцюгові жирні кислоти (SCFAs). Ці енергетичні субстрати використовують колоноцити та організм в цілому [10].

3. Кишкова флора регулює кишкову експресію індукованого жирового фактора (FIAF), який інгібує ліпопротеїнові ліпази в жирових тканинах. FIAF активізує розпад ліпопротеїду триацилглицерину у вільні

жирні кислоти, що засвоюються м'язовою і жировою тканинами. Тому інгібування FIAF сприяє відкладенню тригліцеридів в адипоцитах [11].

4. Мікрофлора кишечника пригнічує вивільнення аденозинмонофосфат протейнінази (АМПК), що в першу чергу вивільняється в скелетних м'язах, мозку і печінці у відповідь на метаболічний стрес (наприклад, гіпоксія, гіпоглікемії, фізичні навантаження). Інгібування АМПК кишковими бактеріями призводить до регулювання окислення мітохондріальних жирних кислот, кетогенезу, засвоєння глюкози і секреції інсуліну, до регуляції ліпогенезу і холестерину, а також синтезу тригліцеридів [12,13].

5. Парсей і його колеги [14] дослідили, що флора кишки сприяє індукованому фенотипу ожиріння. Це відбувається через регуляцію farnesoid X-рецептора (FXR), рецептора жовчної кислоти, що відповідає за регуляцію синтезу жовчних кислот і накопичення тригліцеридів печінки.

6. Холін є важливою поживною речовиною для синтезу фосфатидилхоліну, який є основним компонентом мембрани клітин і мітохондрій. Фосфатидилхолін також є основним компонентом ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛДНЩ), які відповідають за транспортування тригліцеридів до органів[15]. Порушення транспортування тригліцеридів за рахунок ЛДНЩ призводить до їх накопичення в гепатоцитах, що є основним механізмом у розвитку печінкової стеатозу [16]. Кишкова флора через здатність перетворювати холін в триметиламин регулює біодоступність холіну і опосередковано впливає на зберігання тригліцеридів в печінці [17].

Всі ці процеси прямо чи опосередковано впливають на обмін речовин в організмі. Слід зауважити, що при позитивному енергетичному балансі може виникнути підвищена метаболічна ендотоксимія і активувати патогенетичну ланку TL- рецептора (TLR4) через адаптерний білок MyD88, що призводить до активації клітин імунітету та запалення. Крім того, макрофаги інфільтрують жирову тканину та активують міоген-активовані

білки кінази (JNK, NF-κB), що призводить до збільшення жирової тканини. Гіперглікемічна та жирна дієта також може призвести до змін мікробіоми кишечника, що сприяють дисфункції кишкового бар'єру та умовам розвитку ожиріння.

1.3. Роль ожиріння в патогенезі жовчнокам'яної хвороби та гострого панкреатиту

1.3.1 Вплив ожиріння на функції біліарної системи та верхній відділів шлунково-кишкового тракту. Жовчний міхур (ЖМ), позапечінкові жовчні протоки, зовнішня секреторна система підшлункової залози та верхні відділи шлунково-кишкового тракту утворюють єдину складну функціональну систему, синхронна діяльність якої забезпечується за допомогою нервової (блукаючий нерв, черевне сплетення) і гуморальної регуляції. Центральною ланкою цієї системи вважають сфінктерний апарат.

У пацієнтів із ожиріння відмічається порушення функції шлунково-кишкового тракту. В першу чергу страждає моторика верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та функції жовчновидільної системи та зовнішньосекреторної системи підшлункової залози. Це пов'язано із холестерозом жовчного міхура, розвитком цукрового діабету та гіперінсулінемії [19]. Накопичення жирової тканини в абдомінальних депо (сальник, брижа кишечника, клітковина заочеревинного простору) у жінок обумовлює гіпокінезію жовчного міхура та супроводжується збільшенням його базального та постпрандіального об'єму [30]. В осіб із ожирінням формується так зване «порочне коло». На фоні метаболічного дисбалансу гепатоцити секретують супер «перенасичену» жовч, розвивається дисліпідемія. У таких пацієнтів знижується скорочувальна здатність жовчного міхура, тонус сфінктерів, зменшується індекс евакуації жовчі[31].

Такі зміни призводять до кристалізації холестеролу та преципітації жовчі і, як результат, внутрішньо печінкового холестазау[32].

Пацієнти із ожирінням в більшості випадків маю супутню патологію ЦД та гіперінсулінемією, тому у них відмічено холецистомегалію, неефективність спорожнення та зменшення швидкості жовчовиділення із жовчного міхура, дуоденостаз. Порушення моторики жовчовивідної і травної систем у хворих з ожирінням та цукровим діабетом спричинено гіперглікемією, інсулінорезистентністю, зменшенням чутливості і кількості рецепторів холецистокініну у стінці ЖМ, діабетичною мікроангіопатією та автономною нейропатією [33-36].

Гіперглікемія послаблює перистальтику шлунково-кишкового тракту і сповільнює транзит хімусу по кишечнику. Ці ефекти реалізуються через нервові, гуморальні та клітинні механізми. У пацієнтів із ожирінням та ЦД відбувається ремоделювання стінок шлунка та кишки із втратою їх еластичних властивостей [37-38].

Мікроангіопатія – важливий чинник гіпотонусу жовчного міхура. В осіб із ожирінням виявлено потовщення базальної мембрани та стеноз артеріол у стінці ЖМ [39]. У цих хворих відмічають виражене склерозування слизової та м'язових оболонок жовчного міхура, ліпідну інфільтрацію із утворенням ксантомних клітин, зменшення секреторної активності епітелію слизової оболонки [40].

У хворих із ожирінням змінюється моторна та концентраційна функція ЖМ. Дифузна жирова інфільтрація всіх шарів стінки жовчного міхура та сфінктерного апарату панкреато-біліарної ділянки призводить до гіпомоторно-гіперкінетичної дискінезії жовчовивідних шляхів [41-43]. Порушення моторики біліарної системи вважають важливою ланкою патогенезу жовчнокам'яної хвороби (ЖКМ) у хворих на ожиріння.

1.3.2. Ожиріння в патогенезі гострого панкреатиту. Відомо, що пацієнти з ожирінням мають підвищений ризик виникнення гострого панкреатиту[44]. В патогенез гострого панкреатиту та прогнозування

несприятливого перебігу при ожирінні були включені мультифакторіальні локальні та системні зміни. Вчені дослідили, що є кореляційний зв'язок між збільшенням парапанкреатичної жирової клітковини та індексу маси тіла [45-47]. Також було доведено, що парапанкреатична жирова клітковина має прямий токсичний вплив на паренхіму підшлункової залози [46-47]. Нещодавні дані досліджень свідчать про те, що жирова клітковина при ожирінні мілко дисперсна та ненасичена, а ліполіз лише погіршує місцеві та системні розлади функцій організму. Підвищення цитокінів при важкому перебігу гострого панкреатиту вважається вторинним фактором в порівнянні із ліпотоксичністю [48]. Також було досліджено, що відкладання та депонування інтраабдомінального жиру в парапанкреатичну клітковину заочеревинного простору сприяє гіршому прогнозу при гострому панкреатиті та розвитку інфікованого некротичного панкреатиту [49].

У пацієнтів із ожирінням, за даними нещодавніх досліджень, ліполіз перипанкреатичної клітковини призводив до асептичного некротичного панкреатиту із системними ускладненнями [50]. Ожиріння саме по собі являється прозапальним станом із підвищеним рівнем таких прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлин (TNF- α), інтерлейкінів (IL) IL-10, IL-6, IL-1 β . [51,52]. Таким чином, на фоні уже сформованої запальної відповіді ще більш посилюється та підвищується запальна реакція, а рівень прозапальних цитокінів досягає критичних показників.

На додаток до гіпотез про розвиток панкреонерозу залози та парапанкреатичної жирової клітковини та запальних факторів, наявна гіпотеза щодо обмеження рухів діафрагми та грудної клітки. Дана гіпотеза стверджує, що обмеження дихальних рухів призводять до зниження інспіраторної здатності та збільшення фізіологічного артеріовенозного шунтування, що, як результат, викликає гіпоксемію. При гострому панкреатиті гіпоксемія спричинює дефіцит кисню в тканинах та загострює деструкцію клітин від запальної реакції, що згодом швидко переходить в стадію полі органної недостатності, яка може стати причиною смерті [53].

1.4. Особливості перебігу та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням

1.4.1. Особливості перебігу та хірургічного лікування гострого холециститу у пацієнтів із ожирінням. В останнє десятиліття відбувся патоморфоз хірургічної патології. Цьому сприяли декілька чинників. По-перше, зміни харчування і способу життя призвели до пандемії ожиріння [54]. Надмірна маса тіла, велика кількість жирової тканини, ожиріння, розвиток метаболічного синдрому змінюють патогенез основних хірургічних захворювань, викликаючи при цьому дисфункцію не тільки окремо взятих органів, а й організму в цілому. Такий стан значно погіршують перебіг основного захворювання, в майбутньому викликаючи низку ускладнень. По-друге, завдяки технологічному прогресу та впровадженню скринінгових методів обстеження, значно покращилась діагностика хірургічних захворювань. Відповідно зменшилась кількість пацієнтів із «запущеними» захворюваннями, деякі патології почали виявляти на ранніх стадіях. Враховуючи пандемічність ожиріння, відповідно зменшилось число пацієнтів із класичними симптомами.

ЖКХ – одна із найбільш поширених хірургічних захворювань, що є причиною госпіталізації в хірургічне відділення близько 30% пацієнтів. При надмірній масі та ожирінні відбувається перенасичення жовчі холестерином, в результаті чого зростає індекс її ліпогенності та відповідно частота розвитку жовчнокам'яної хвороби, підвищуючи при цьому середньостатистичні показники, що досягають в такому випадку 50-60% [55]. У 20% хворих ЖКХ поєднується із ожирінням [56]. Наявність гострого холециститу обумовлює найбільш складну ситуацію у пацієнтів, що страждають жовчнокам'яною хворобою, а ожиріння збільшує ризик ускладнень при оперативних втручаннях [57].

Жовчнокам'яна хвороба у два-три рази частіше виникає у жінок, ніж у чоловіків [19]. При чому існує низка гендерних відмінностей клінічного

перебігу холециститу. Утворення жовчних каменів у жінок спричинено гормональним фоном (естрогени підвищують секрецію холестерину у жовч). Вагітність, вживання оральних контрацептивів, замінна гормональна терапія у менопаузі – загальновідомі чинники літогенезу у жіночій популяції.

Натомість, у чоловіків частіше виникає гострий калькульозний холецистит [59,60]. Подальше розповсюдження запального процесу на органи черевної порожнини, жовчні протоки, підшлункову залозу призводить до розвитку абдомінального, внутрішньопротокового і панкреатогенного синдромів [61]. Однією із причин тяжкого перебігу холелітіазу у пацієнтів чоловічої статі вважають атеросклеротичне ураження судин, зокрема міхурової артерії. Погіршення кровопостачання жовчного міхура при запаленні призводить до швидкої деструкції та гангрені його стінки [62].

Пацієнти із ожирінням – не проста когорта населення, адже більшість із них страждають не ізольовано ожирінням, а мають поліморбідний фон захворювань. Такий стан обумовлений у пацієнтів із ожирінням наявністю цукрового діабету, порушення вуглеводного обміну, що є проявом метаболічного синдрому (МС).

Більшість дослідників розглядає ЦД, як незалежний чинник розвитку гострого холециститу у пацієнтів із ожирінням [62-64]. Розвиток гострого холециститу у пацієнтів із ожирінням та цукровим діабетом обумовлюють порушення васкуляризації та гіпокінезія жовчного міхура, внаслідок діабетичної ангіопатії та автономної нейропатії. Гіперглікемія в осіб із тривало існуючим і недостатньо компенсованим ЦД спричинює дисфункцію і дегенеративні зміни нейтрофілів, порушення гуморального імунітету [65, 66, 67]. Ураження лейкоцитів та імунні розлади знижують захисні властивості організму і призводять до подальшого розповсюдження запального процесу. Водночас, гострий холецистит супроводжується декомпенсацією вуглеводного обміну зі значним коливанням рівня глікемії протягом доби (так звана «глікемічна гойдалка») [68]. Враховуючи факт, що ожиріння являється прозапальним станом, у пацієнтів із гострим

холециститом та ожирінням на фоні цукрового діабету виникає синдром «взаємного обтяження».

Ожиріння та порушення вуглеводного обміну вважають одним із проявів метаболічного синдрому [69]. У половини осіб із метаболічним синдромом діагностують ЖКХ [70,71]. Окремі компоненти МС пов'язують із утворенням жовчних каменів у жінок (ожиріння і гіпергліцеридемія) й у чоловіків (ожиріння та гіперглікемія)[72]. У жінок із ожирінням ($IMT > 35 \text{ кг/м}^2$) ризик виникнення холелітіазу у шість разів вищий, ніж у жінок із нормальною масою тіла [36].

У пацієнтів із ускладненим перебігом ЖКХ встановлено більшу величину індексу маси тіла, ніж в осіб з неускладненим холелітіазом. Натомість, Lee H.K. et al. [73] виявлено негативну кореляцію між значенням ІМТ та тяжкістю запалення жовчного міхура. Гострий деструкційний холецистит істотно частіше стверджено у чоловіків із нормальною масою тіла, ніж у чоловіків із ожирінням (21,5% порівняно із 8,1%; $p=0,007$). У жінок кореляцій між величиною ІМТ та тяжкістю симптомів калькульозного холецистититу не відмічено.

Таким чином, особливості гострого холецистититу в осіб із ожирінням висвітлено недостатньо. Літературні повідомлення містять суперечливі дані про метаболічних розладів на прояви ЖКХ. Слід зауважити, що у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням може існувати кілька супутніх захворювань, іноді патогенетично пов'язаних між собою: холецистит на фоні ожиріння та цукрового діабету, холецистит на фоні ожиріння та метаболічного синдрому тощо.

Зважаючи на поліморбідність пацієнтів із гострим холециститом на тлі ожиріння, у них доцільно проводити передопераційну підготовку. Підготовку до операції здійснюють для компенсації та корекції супутньої соматичної патології. Проте, особливості передопераційної підготовки в осіб із гострим холециститом на тлі ожиріння у літературних повідомленнях висвітлено недостатньо [74,75,76].

Декомпенсація вуглеводного обміну у хворих із ожирінням є чинником ризику гнійно-запальних та серцево-судинних післяопераційних ускладнень. Тому нормалізація рівня глюкози, глікованого гемоглобіну, зменшення індексу інсулінорезистентності вважають пріоритетними напрямками підготовки пацієнта до операції [77].

Важливим компонентом операційного лікування пацієнтів із гострим холециститом є профілактика гнійно-септичних та тромбоемболічних післяопераційних ускладнень (ПОУ). Застосування лапароскопічних операцій в осіб із холециститом призвело до зменшення кількості інфекційних ранових ускладнень на 72% порівняно із відкритими операціями [78]. Більшість хірургів вказують на необхідність профілактичного застосування антибіотиків у хворих, які потребують виконання лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ). Натомість, Yan R.C. et al .[79], провівши мета-аналіз 12 рандомізованих досліджень, прийшли до висновку, що призначення антибіотиків під час планової ЛХЕ у пацієнтів низького ризику не супроводжуються зменшенням частоти гнійно-запальних ПОУ.

Хірургічні втручання підвищують ризик венних тромбозів та емболій. Без профілактики частота об'єктивно підтвердженого тромбозу глибоких вен у загально хірургічних хворих становить від 10% до 40%. Операційна травма, внаслідок активації тканинних чинників зсідання крові, утворення великої кількості тромбопластину і зниження фібринолітичної активності плазми, призводить до гіперкоагуляції [80].

Чинниками тромбоутворення вважають вид і тривалість операції, характер хірургічної патології, вік пацієнта понад 40 років, ожиріння ($ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$), порушення коагулограми, хронічну венну недостатність (варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок, посттромботична хвороба нижніх кінцівок), застосування естрогенів, наявність злоякісних новоутворень, серцеву аритмію і легенеvu недостатність, нефротичний синдром тощо [81,82,83].

Лапароскопічні втручання, завдяки зменшенню операційної травми, обумовлюють менші зміни у зсідальній системі крові, ніж відкриті операції. Проте, релаксація м'язів під час ендотрахеального наркозу і пневмоперитонеум призводять до сповільненого кровоплину у системі нижньої порожнистої вени, підвищуючи ризик утворення тромбів у глибоких венах нижніх кінцівок і малого таза [80]. Карбоксиперитонеум також негативно впливає на мікроциркуляційне русло гепатобіліарної ділянки, підвищує загальний периферійний опір судин черевної порожнини. Зазначені порушення нормалізуються тільки на сьому добу післяопераційного періоду [84].

Підвищення внутрішньочеревного тиску під час ЛХЕ обумовлює зміни показників тромбоеластограми. Встановлено, що при значеннях тиску 10-13 мм рт.ст. показники тромбоеластограми залишаються в межах норми. Натомість, якщо внутрішньочеревний тиск перевищує 16 мм рт. ст. – виникає гіперкоагуляція [85].

Отже, у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням потрібно здійснювати профілактику венних тромбозів у пері операційному періоді, з метою попередження ПОУ. Проте, деякі питання передопераційної підготовки пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням потребують подальшого вивчення та вдосконалення.

Широке впровадження малоінвазивних (лапароскопічних, ендоскопічних, пункцій них під контролем ультразвукового дослідження (УЗД)) методів лікування пацієнтів із гострим холециститом привело до зміни лікувальної тактики. Тепер ЛХЕ розглядають як «золотий стандарт» лікування осіб із симптомним холециститом [86,87]. Перевагами лапароскопічного втручання вважають здійснення невеликих розтинів, які забезпечують гарний косметичний ефект, менше виражений больовий синдром у післяопераційному періоді, короткий термін стаціонарного лікування, швидку реабілітацію хворого і незначний відсоток ускладнень [78,88,89].

Проте, 5-10% пацієнтів, яким втручання починають лапароскопічним методом, потребують переходу до відкритої операції (конверсії) [90,91]. Конверсії сприяють проблеми при формуванні пневмоперитонеуму, наявність спайок в черевній порожнині і складна анатомія в ділянці трикутника Calot [92]. Якщо перехід до відкритої ХЕ обумовлений запальними й анатомічними змінами в проекції жовчного міхура і під печінковому просторі, лапароскопію розглядають як діагностичну процедуру, а конверсію вважають наступним етапом.

У багатьох публікаціях відмічено, що зростання величини ІМТ в осіб із гострим холециститом не впливає на результати лапароскопічної холецистектомії, у т.ч. на перехід до відкритої операції [93,94,95,96]. Натомість, окремі дослідники частіше проводять конверсійну ХЕ у хворих із гострим холециститом та ожирінням, пояснюючи це наявністю ускладнень [97,98,99].

Ожиріння у пацієнтів із гострим холециститом обумовлює певні особливості оперативного лікування. Раніше ожиріння розцінювали як протипоказання до лапароскопічної ХЕ, тепер цю операцію розглядають як основний метод лікування осіб із гострим холециститом та ожирінням [100]. Проте, у хворих на ожиріння холецистектомія триває довше [101,102]. Запропоновано різноманітні способи зменшення тривалості ХЕ у пацієнтів із ожирінням.

Дудченко М.А. [103] в осіб із холециститом та абдомінальним ожирінням (АО) під час операції використовує парасольковий лапароліфтинг. Лапароскопічну холецистектомію за цією методикою виконано у 110 хворих на АО та метаболічний синдром, при цьому у 90% пацієнтів отримано позитивні результати. Тривалість операції та терміни стаціонарного лікування у них були істотно меншими від осіб яким здійснено класичну лапароскопічну ХЕ. Gurusamy K.S. et al. [104] встановили, що поряд зі зменшенням кількості кардіо-пульмональних порушень, лапароліфтинг

збільшує тривалість та вартість операції і не може бути рекомендований для рутинного застосування під час лапароскопічної холецистектомії.

Tuveri M. et al. [105] у хворих із гострим холециститом та ожирінням лапароскопічну ХЕ здійснювали антеградно («від дна»). Застосування цієї техніки обумовило статистично значуще зменшення тривалості операції у пацієнтів із ожирінням III ступеня (із ME=90 хв до ME=65 хв; $p<0.05$). Натомість, в осіб із гострим холециститом та ожирінням I-II ступеня спосіб проведення лапароскопічної холецистектомії (антеградно чи ретроградно) не впливав на її тривалість.

Стебунов С.С. та співавтори [106] описали технічні особливості проведення лапароскопічної ХЕ у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням. По-перше, в таких пацієнтів виникають труднощі при створенні пневмоперитонеума, так як велика товщина передньої черевної стінки не завжди дозволяє безпечно та швидко пунктувати черевну порожнину, особливо в традиційній параумбілікальній ділянці. Для цього автори рекомендують використовувати голку Вереша довжиною більше 120 мм.. По-друге, безпечний доступ і адекватна візуалізація анатомічних структур в ділянці воріт печінки – головні умови успішної лапароскопічної ХЕ у пацієнтів із ожирінням. У пацієнтів із нормальною масою тіла троакар для відеокамери вводиться на рівні пупка. У пацієнтів із ожирінням введення лапароскопа через пупковий троакар призведе до того, що огляд воріт печінки буде перекриватися петлями кишечника, великим сальником чи жировою клітковиною передньої черевної стінки, яку дуже важко при піднятті при інсуфляції в черевну порожнину вуглекислого газу [107]. Автори (Стебунов С.С. та ін..) рекомендують вводити відео порт на 10-15 см вище пупка по середній лінії живота. Довжини троакарів та інструментів зазвичай не вистачає, тому рекомендується використовувати великої довжини (спеціальні троакари для людей з ожирінням).

По-третє, у пацієнтів із ожирінням складність може виникнути при виведенні шийки жовчного міхура. Для полегшення рефракції органів та

покращення кругозору інколи виникає необхідність у введенні ще одного (п'ятого) 5-миліметрового троакара в лівому підребер'ї. через нього вводиться ретрактор у вигляді віяла, зонд-пальпатор чи аспіраторна трубка, якими проводиться зміщення вниз дванадцятипалої та поперечної ободової кишки.

По-четверте, для профілактики серцево-судинних та легневих ускладнень використовують внутрішньочеревний тиск не більше 8-10 мм рт. ст.. По-п'яте, для профілактики перфорації жовчного міхура в кінці операції перед початком його виділення виконується насічка коагулятором серозної оболонки з переходом на обидві бокові стінки. Дотримання основних технічно складних моментів дозволяло зменшити тривалість оперативного втручання.

Міхін І.В. та автори[108] у хворих із гострим холециститом та ожирінням порівнювали традиційну лапароскопічну ХЕ та однопортову лапароскопічну ХЕ. Проте, використання однопортової лапароскопічної ХЕ не може бути рекомендований для рутинного використання у зв'язку із технічними труднощами та вимагає наявності дорого вартісного обладнання.

Таким чином, тривалість лапароскопічної холецистектомії, техніка проведення оперативного втручання, а також перехід до відкритої операції впливають на результати лікування пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням. Проте, результати дослідників доволі суперечливі, тому потребують уточнення щодо показання до проведення конверсій та вибору техніки проведення лапароскопічної ХЕ в рутинній практиці ургентного хірурга.

1.4.2. Особливості перебігу та лікування гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням. В умовах сьогодення пандемія ожиріння наклала свій відбиток на патогенезі та клінічному перебігу гострого панкреатиту. За останні три десятиліття зросла не тільки поширеність ожиріння [109], а й частота гострого панкреатиту[110,111]. Особливістю перебігу захворювання у пацієнтів із ожирінням є збільшення ризику виникнення важкого перебігу

гострого панкреатиту. Наявність великої маси підшкірного жиру рідко впливає на важкість гострого панкреатиту [112]. Проте пов'язане із ожирінням збільшення вісцерального жиру в підшлунковій залозі або навколо неї може погіршити перебіг гострого панкреатиту та результати лікування [113,114,115,116]. Перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням може бути найрізноманітнішим: від ранньої гіпокальціємії до розвитку полі органної недостатності на пізніх стадіях.

У пацієнтів із ожирінням гострий панкреатит має певні особливості. Місцевий некроз підшлункової залози близько у 95% проявляється некрозом пері панкреатичної клітковини та власне некрозом підшлункової залози [117, 118, 119, 120, 121], лише у 5 % випадків виявлено ізольований некроз паренхіми підшлункової залози [121]. При ожирінні внутрішньо панкреатичні адипоцити збільшуються з ІМТ [122, 123] та рівномірно розсіюються з базо латеральними мембранами ацинарних клітин підшлункової залози, багатих на ліпазу. Дані адипоцити багаті на тригліцериди, проте в умовах гомеостазу не підлягають ліполізу. При гострому панкреатиті відбувається базо латеральне вивільнення травних ферментів, включаючи ліпази в адипоцити, цим самих спричинюється пошкодження їх структури та гідроліз їх тригліцеридів [124, 125]. Цей гідроліз викликає вивільнення ненасичених жирних кислот з адипоцитів, що, в свою чергу, спричинює некроз ацинарних клітин, формуючи порочний літолітичний потік у пацієнтів із ожирінням та гострим панкреатитом. Перипанкреатична клітковина досить близько контактує з підшлунковою залозою, ліполіз адипоцитів спричинює масивне вивільнення ненасичених жирних кислот, збільшуючи ліпотоксичність та негативний вплив на ендотелій судин, і, як результат, спричинює шок та полі органну недостатність.

Перелічені вище особливості перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів із ожиріння ніяк не полегшують лікування такої когорти населення. Лікування гострого панкреатиту залишається актуальною проблемою

сучасної хірургії. Перш за все, це пов'язано із високою частотою захворювання та важкістю ускладнень, неясністю прогнозу та високою летальністю.

Не зважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці захворювання, інтенсивній терапії та хірургічних методах лікування з використанням малоінвазивної хірургії, післяопераційна летальність при гострому панкреатиті зберігається на високому рівні (20-40%), і досягає при інфікованому панкреонекрозі 85%. Якщо раніше пацієнти вмирали в першу фазу розвитку панкреонекрозу (в фазу ферментної токсемії), то в наш час, у зв'язку із застосуванням сучасних принципів інтенсивної терапії та зниження оперативної активності на ранніх етапах захворювання, більша частина летальних випадків спостерігається в фазу гнійно-септичних ускладнень, що є результатом приєднання інфекції і розвитку сепсису та полі органної недостатності.

Вважається, що відтермінування хірургічних втручань у «холодний» період упродовж більш ніж 4 тижнів від початку захворювання супроводжується зниженням госпітальної смертності. Практично у всіх повідомленнях відзначають, що відтермінування оперативного втручання супроводжується значним зниженням летальності. Це зумовлено більш чіткою демаркацією нежиттєздатних тканин підшлункової залози та можливістю виконання оперативного втручання із меншою травматичністю та нижчим ризиком розвитку кровотечі.

Однак у разі розвитку компартмент-синдрому тяжкого ступеня, некрозу або гангрени кишечника чи інфікованого панкреонекрозу оперативне втручання має розглядатися як втручання за життєвими показниками.

Більшість пацієнтів із асептичним некротичним панкреатитом лікуються консервативно, тобто без оперативного втручання, так як і асептичні парапанкреатичні рідинні утворення. Клінічне погіршення загального стану хворого і збільшення вираженості наявних ознак або висока

імовірність розвитку інфікування підшлункової залози чи осумкованого випоту із формуванням панкреонекрозу є показаннями до виконання черезшкірного чи ендоскопічного дронування відповідної ділянки рідинного утворення.

Зазвичай малоінвазивне хірургічне втручання при парапанкреатичних рідинних утвореннях проводять у разі сформованої капсули впродовж чотирьох тижнів після початку захворювання згідно таких показань:

- постійна пролонгована органна недостатність без ознак інфікованого некрозу;
- гастростаз із великим об'ємом випорожнень, обструкція жовчовивідних шляхів або кишечника некротичними секвестрами;
- синдром обструкції панкреатичної протоки;
- симптомна або прогресуюча в розмірах псевдокіста.

Впродовж восьми тижнів від початку захворювання малоінвазивне втручання виконується лише при постійному болю і/або дискомфорті у животі.

Існують випадки, коли асептичний некротичний панкреатит підлягає оперативному хірургічному втручанню. Серед показів до оперативного втручання виділяють:

- обмеження показань до малоінвазивних операцій або неможливість їх проведення, а також у разі низької ефективності черезшкірного або/ендоскопічного дронування парапанкреатичних утворень;
- розвиток компартмент-синдрому черевної порожнини та вичерпання терапевтичних заходів, спрямованих на його подолання;
- гостра кровотеча та неможливість ендovasкулярного втручання;
- розвиток гострої ішемії петель кишок та гангрени жовчного міхура;
- кишкова нориця із порожниною парапанкреатичної кісти.

Інфікований панкреонекроз вимагає більш детального вивчення та мультидисциплінарного підходу. Останнім часом все більше уваги

приділяється методиці «step-up approach», так званого «ескалаційного» методу лікування. Згідно даного методу при інфікованому панкреонекрозі черезшкірне дронування розглядається як перша і більш безпечна стратегія лікування, яка здатна відтермінувати хірургічне втручання до більш сприятливого часу, а подекуди позбавити хворого необхідності її виконання, оскільки здатна усунути інфікування у 25–60% пацієнтів. Проте залишається відкритим питанням, коли обрана стратегія первинного дронування не призводить до усунення вогнища інфекції. Варіанти вирішення даної проблеми найрізноманітніші: відкрита операція, мініінвазивна хірургія, ендоскопічна хірургія чи поєднання даних методів лікування. В цілому існують припущення, що відкрита операція посилює гостроту запальної відповіді. Мета-аналізи та порівняльні огляди лише підтвердження цьому[126, 127, 128]. Мінімально інвазивні хірургічні стратегії, такі як трансгастральна ендоскопічна некроектомія або лапароскопічна ретроперитонеальна некроектомія (ретроперитонеальний відеоасистований дебридмент), значно зменшує кількість післяопераційних парапанкреатичних утворень, однак потребує частішого їх виконання. Існуюча летальність при відкритих оперативних втручаннях порівняно із малоінвазивними та ендоскопічними втручаннями є недостатньо доведеною[129].

В окремих випадках, де є сформований осумкований панкреонекроз або обструкція панкреатичної протоки, одноетапна трансгастральна панкреатонекректомія є операцією вибору [130].

Хоча науковий прогрес сягнув далеко вперед, питання «відкритого живота» неодноразово розглядається в мета-аналізах багатьох науковців. Насамперед обґрунтування використання «відкритого живота» у хворих на гострий панкреатит зумовлено можливістю потенційного забезпечення зниження негативного впливу на перебіг захворювання внутрішньочеревного тиску/компаратмент-синдрому, підвищення ефективності дронування асцитичної рідини, забезпечення потенційної можливості для промивання парапанкреатичного простору та виконання в разі потреби релапаротомії для

огляду та хірургічного втручання [131, 132, 133]. Тактика ведення та терапія пацієнтів із сформованим відкритим животом вимагає дотримання наступних принципів:

1. Рекомендовано широко застосовувати терапію негативним тиском при формуванні відкритого живота [134, 135].
2. Лапаростому для проведення терапії негативним тиском бажано зменшити шляхом поодиноких фасціальних швів [136].
3. Повторний огляд черевної порожнини у хворого із сформованим відкритим животом має проводитися не раніше ніж за 24–48 годин від попереднього огляду, а також слід максимально скоротити сам час огляду в разі розвитку гемодинамічної нестабільності пацієнта [137, 138, 139].
4. Стратегія формування відкритого живота при лікуванні хворих на гострий панкреатит повинна передбачати раннє фасціальне/або абдомінальне закриття черевної порожнини. За критерії закриття лапаростоми необхідно брати: стабільний стан хворого, відсутня необхідність поточного огляду черевної порожнини, відсутні некротичні вогнища, вогнища хронічного бактеріального інфікування, стабільний стан кишечника та відсутність компартмент-синдрому [140, 141, 142, 143].

Таким чином, особливості перебігу, діагностики та лікування гострого панкреатиту мають доволі суперечливі дані. В літературних джерелах описані суперечливі дані щодо вибору тієї чи іншої тактики оперативного втручання. Що ж стосується гострого панкреатиту у пацієнтів із ожиріння тактика лікування таких пацієнтів до кінця не з'ясована та недостатньо висвітлена, тому дане питання потребує глибшого вивчення та уточнення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

З метою досягнення поставленої мети проведено багатоетапне дослідження, що включало вирішення проблеми поставлених завдань дисертаційної роботи.

Згідно з структуризацією науково-дослідної роботи було виділено такі етапи:

- Підготовчий етап, який передбачав проведення аналізу різних джерел інформації щодо основних сучасних патогенетичних механізмів розвитку та зв'язку ожиріння із гострою гепатопанкреатобіліарною патологією, гострим холециститом та гострим панкреатитом в тому числі. Даний етап включав аналіз діагностики та лікування даної патології, їх ефективність у пацієнтів з ожирінням як в Україні, так і за кордоном. Це дозволило визначити аспекти, які не були раніше включені при діагностиці та лікуванні пацієнтів із гострою гепатопанкреатобіліарною патологією та ожирінням.
- На першому етапі науково-дослідної роботи проводився ретроспективний аналіз особливостей перебігу, діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології. Даний етап передбачав порівняльний когортний аналіз пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням, а також гострим панкреатитом та ожирінням із відповідними групами порівняння, які включали пацієнтів із гострим холециститом або гострим панкреатитом, але

з нормальною масою тіла. Фактичні дані аналізу дозволили обґрунтувати модифіції в діагностиці та лікуванні гострої гепатопанкреатобіліарної патології у пацієнтів із ожирінням та продовжити виконання дисертації на наступному етапі.

- Другий етап передбачав рандомне контрольоване випробовування із проспективним аналізом модифікованої діагностики та лікування серед пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням (дослідна група) в порівнянні із стандартною діагностикою та лікуванням серед пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням (група порівняння), а також проспективний аналіз модифікованої діагностики та лікування серед пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожиріння в порівнянні із стандартною діагностикою та лікуванням серед пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням (група порівняння).
- Третій етап дослідження включав обґрунтування та розроблення діагностично-лікувальні алгоритми для пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням та пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням. Окрім того, на даному етапі дослідження виконаний аналіз та узагальнення результатів дослідження та ефективності запропонованих діагностично-лікувальних алгоритмів.

2.2 Клінічна характеристика хворих

У дослідженні проаналізовано перебіг периопераційного періоду у 1063 пацієнтів із гострою гепатобіліарною патологією, які знаходились на лікуванні у хірургічному відділенні Комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київської обласної клінічної лікарні»

в період з 2011 по 2021 рік, використовуючи проспективне та ретроспективне когортне дослідження. Для виконання задач дисертаційної роботи виділено наступні групи хворих:

- Група дослідження із 571 пацієнта із гострою гепатобілярною патологією та ожирінням;
- Група порівняння складала 492 пацієнта із гострою гепатобілярною патологією. У хворих даної групи була зафіксована нормальна маса тіла.

Критеріями включення в дослідження були пацієнти із гострою гепатобілярною патологією: пацієнти із гострим холециститом та пацієнти із гострим панкреатитом, що первинно були госпіталізовані до стаціонару.

Критерії не включення пацієнтів у дослідження: хронічний холецистит чи його загострення, вік менше 18 років, повторні випадки гострого чи загострення хронічного панкреатиту, відсутній увесь спектр досліджень, обтураційна жовтяниця, в тому числі через онкологічну патологію, особи із пухлинами органів гепатобілярної ділянки, перехідна категорія пацієнтів із надмірною масою тіла, пацієнти із некомпенсованими хронічними захворюваннями.

2.2.1 Характеристика пацієнтів групи дослідження. Групу дослідження сформовано із 571 пацієнта із гострою гепатобілярною патологією та ожирінням віком від 18 до 72 років. Середній вік становив $51,46 \pm 1,77$ років. Жінок було 313 (54,82%), чоловіків – 258 (45,18%). Пацієнти групи дослідження рівномірно розподілені за індексом маси тіла (рис.2.1.).

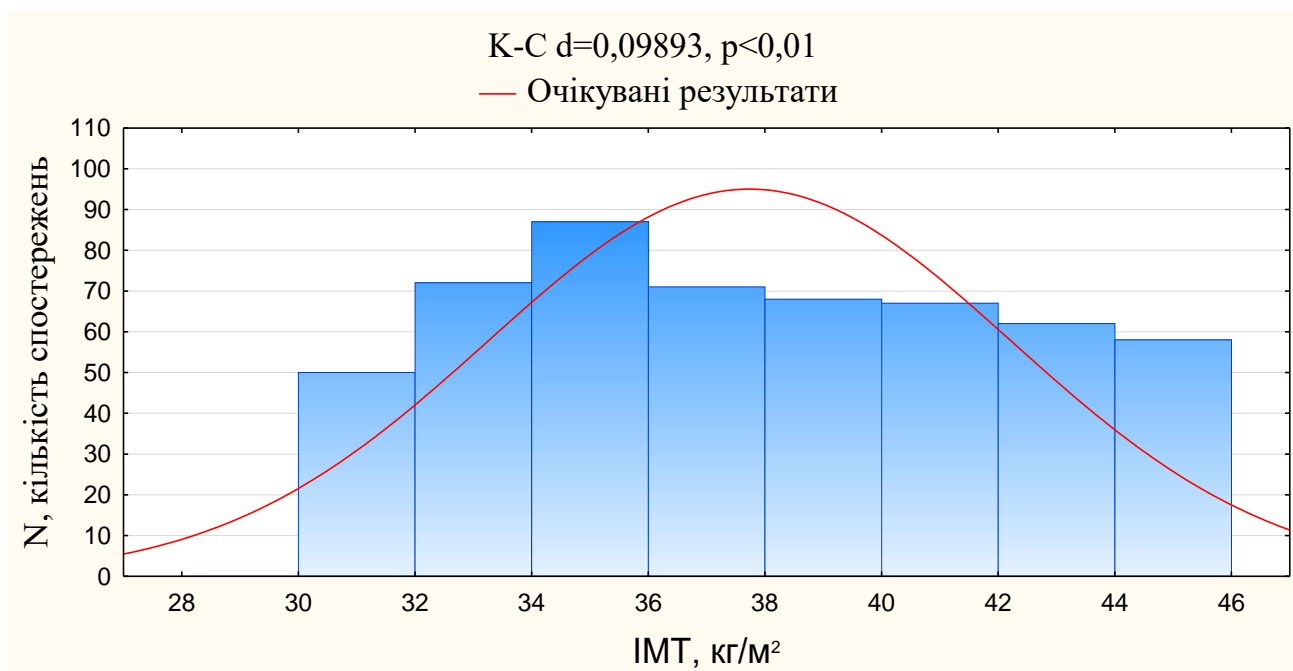


Рисунок 2.1. Розподіл пацієнтів за ІМТ.

У значної кількості хворих групи дослідження визначено супутню соматичну патологію. Цукровий діабет 2 типу діагностовано у 209 (36,61%) пацієнтів, артеріальну гіпертензію – у 170 (29,77%), дисліпідемію – у 111 (19,44%), хронічне захворювання нирок – у 18 (3,15%) осіб. У 63(11,03%) хворих відсутня супутня соматична патологія. Особи із супутньою соматичною патологією отримували передопераційну підготовку в умовах хірургічного стаціонару.

В залежності від патології ми виділили дві підгрупи:

- 275 пацієнтів із гострим холециститом та ожиріння;
- 296 пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням.

2.2.1.1. Характеристика пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням. Загальна кількість пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням ставила 275 осіб. Середній вік групи пацієнтів складав $47,53 \pm 2,04$ роки. При поєднанні гострого холецистити та ожиріння 210 (76,36%) пацієнтів було жіночої статі, 65 (23,64%) осіб чоловічої статі. І ступінь

ожиріння був у 80 (29,09%) пацієнтів, II ступінь – у 105 (38,18%), а III – у 90 (32,73%). Залежність розподілу хворих від ІМТ відображена 3Д поверхнею (рис. 2.2), форма якої нагадує експоненту.

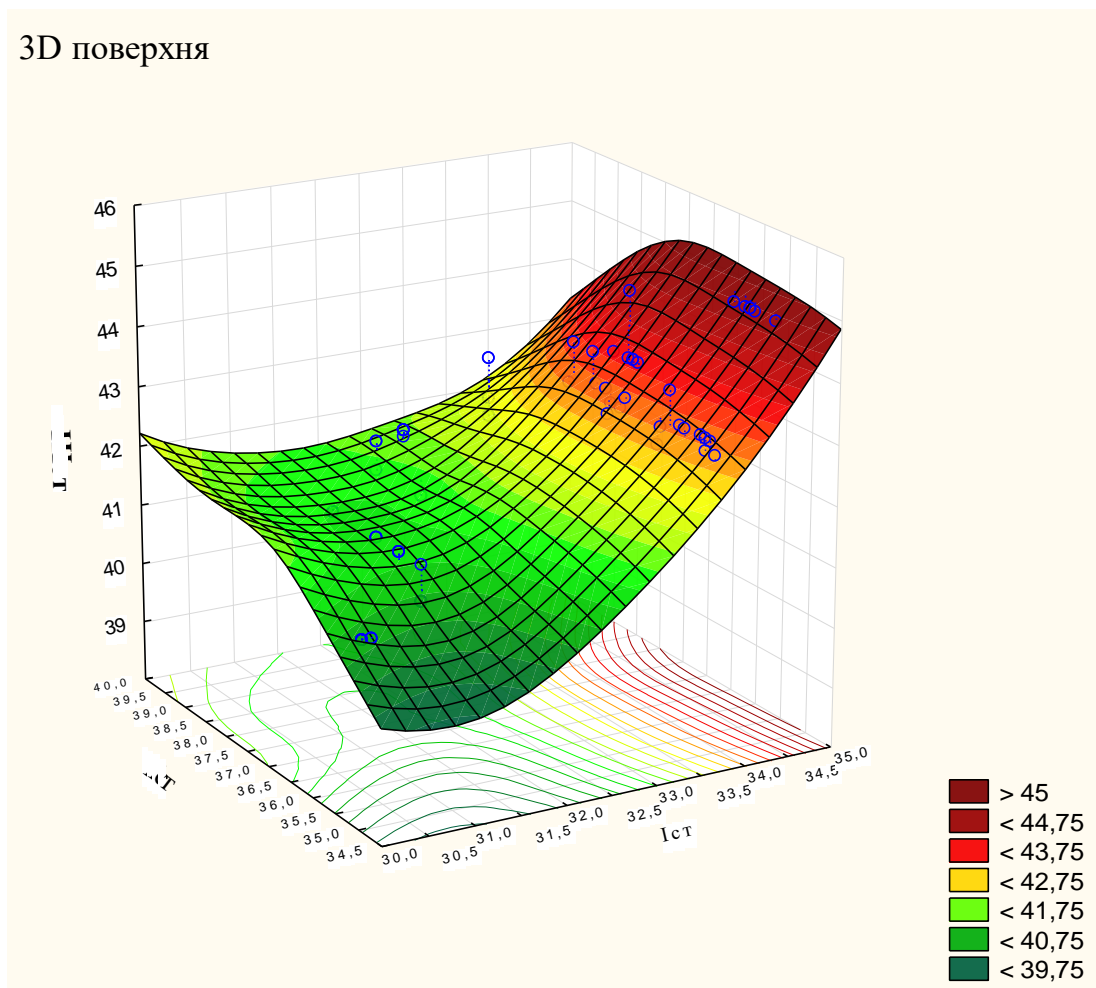


Рисунок 2.2 Залежність розподілу хворих із гострим холециститом від ІМТ.

Серед супутньої соматичної патології було зареєстровано цукровий діабет II типу у 55 (26,44%) пацієнтів, артеріальну гіпертензію у 32 (15,38%), дисліпідемію у 45 (21,63%), варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок – у 30 (14,42%) осіб.

Згідно ретроспективного дослідження у хворих з гострим холециститом та ожирінням виконували лапароскопічну холецистектомію.

Видалення жовчного міхура проводили із застосуванням багатокомпонентного комбінованого ендотрахеального наркозу. Перехід до відкритої ХЕ потребувало 19 (9,13%) пацієнтів. Причиною конверсій був запальний процес (за рахунок пери везикулярного інфільтрату чи абсцесу) на печінково-дванадцятипалій зв'язці та трикутнику Кало. Відмічено зростання частоти конверсій із збільшенням ІМТ. Тривалість оперативного втручання становила в середньому $91,3 \pm 0,65$ хвилини.

При гістологічному дослідженні видаленого жовчного міхура катаральний холецистит виявлено у 85 (30,91%) хворих, флегмонозний – у 138 (50,18%), гангренозний холецистит – у 52 (18,91%) хворих.

Післяопераційні ускладнення були зафіксовані у 26 (12,50%) пацієнтів. Хірургічні ускладнення, у т.ч. інфікування рани, розвинулися у 12 (5,77%) осіб. Соматичні ПОУ були зареєстровані у 14 (6,73%) хворих. Летальні випадки склали 1 (0,5%) випадок. Термін перебування пацієнтів у хірургічному стаціонарі становив $5,6 \pm 1,6$ ліжко-дні.

Виконуючи проспективне дослідження та врахувавши основні причини збільшення тривалості оперативного втручання, частоту конверсій у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням при ретроспективному дослідженні, нами було запропонована модифікована лапароскопічна холецистектомія, яка виконувалась у 35 пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням. Суть модифікованого оперативного втручання полягала у постановці додаткового 5-го троакару в лівому підребер'ї, в проекції точки Мейо-Робсона (рис.2.3), дотримуванні 6 «безпечних кроків» та зниження внутрішньочеревного тиску з 15-17 мм рт.ст. до 0 мм. рт.ст. кожні 30 хвилин з проведенням гіпервентиляції протягом 1 хвилини.

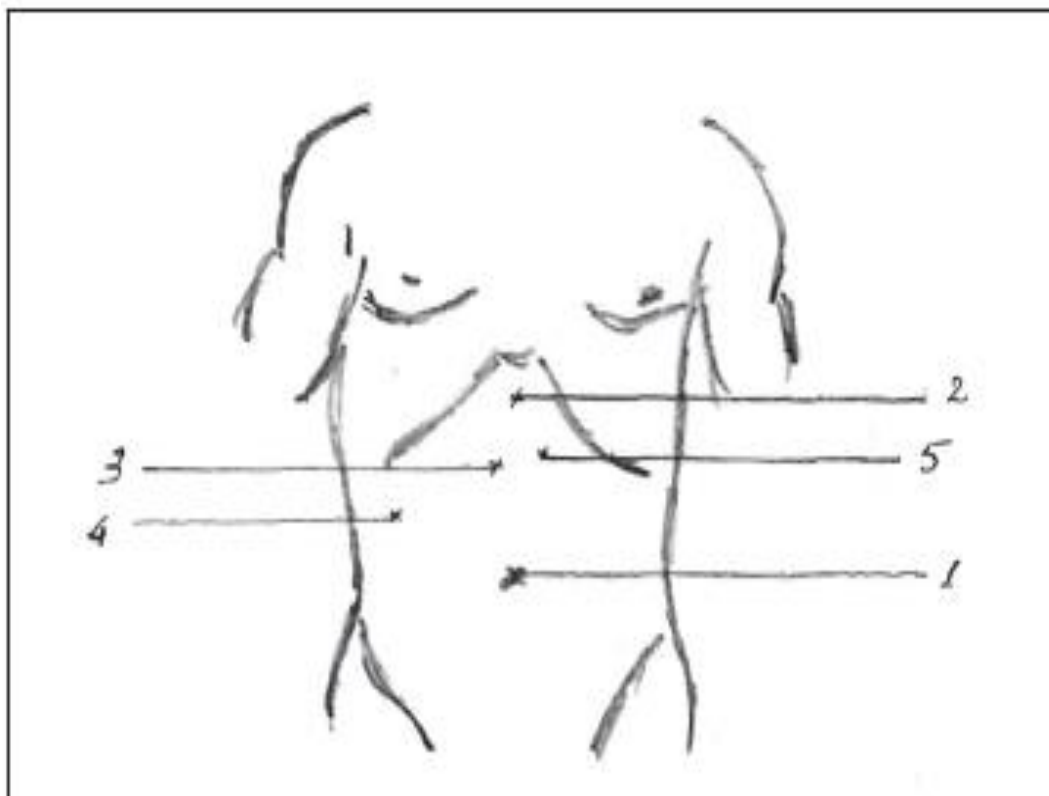


Рисунок 2.3. Точки введення інструментів для модифікованої лапароскопічної холецистектомії: 1-4 – типові точки для лапароскопічної холецистоектомії; 5 – точка Мейо-Робсона для 5 або 10 мм порту для введення лапароскопічного ретрактора.

Виконання постановки 5-го порту в точці Мейо-Робсона необхідне для введення лапароскопічного ретрактора (лопатевого чи «gold finger»), покращуючи при цьому площину оперативного втручання та амплітуду маніпуляції інструментами. Ефективність способу оперативного втручання оцінювалась шляхом порівняння даних із традиційною ЛХЕ та проведенням кореляційно-регресійного аналізу.

2.2.1.2. Характеристика пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням. Загальна кількість пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням становила 296 осіб. Середній вік групи пацієнтів склав $55,4 \pm 1,5$ роки. Жінок було 103 (34,79%), чоловіків – 193 (65,21%) особи. У пацієнтів із гострим панкреатитом I ступінь ожиріння був 110 (37,16%), II

ступінь – у 85 (28,72%) та III – у 101 (34,12%) хворого (рис. 2.4). 3 Д поверхня має «S»- подібну форму.

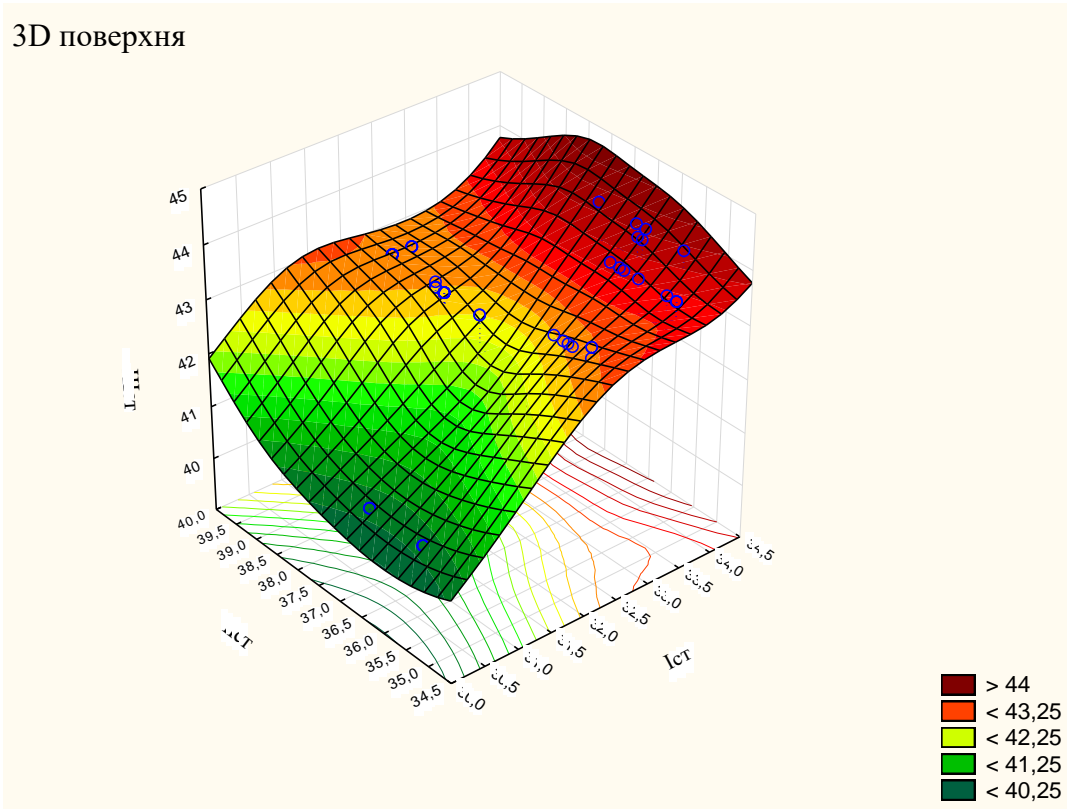


Рисунок 2.4. Залежність розподілу хворих із гострим панкреатитом від ІМТ.

За етіологією найбільш поширеним був біліарний панкреатит, зареєстровано у 191 (64,52%) пацієнта. Алкогольний генез панкреатиту був у 42 (14,19%) осіб. У більшості хворих встановлено супутню соматичну патологію: цукровий діабет II типу – у 154 (59,41%) осіб, артеріальну гіпертензію – у 138 (53,10%), дисліпідемію – у 66 (25,38%), хронічна хвороба нирок – у 18 (6,92%), варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок – у 23 (8,85%) пацієнтів.

Легкий перебіг гострого панкреатиту зафіксували у 73 (24,66%) пацієнтів. Помірний перебіг був у 102 (34,46%), а тяжкий перебіг захворювання – у 121 (40,88%) осіб. Перебуваючи в стаціонарі, пацієнти проходили курс лікування з використанням різних методів та методик. Близько половини пацієнтів (154 (52,03%) осіб) були прооперовані. Обсяг

оперативного втручання залежав від перебігу недуги, стану пацієнта та наявності місцевих чи системних ускладнень. Мініінвазивне оперативне втручання проводилось у 92 (31,08%) пацієнтів. Відкрито було прооперовано 61 (20,61%) особу. В 14 (4,73%) випадків мініінвазивне оперативне втручання було первинним етапом лікування, відстрочуючи, таким чином, час для відкритого оперативного втручання.

Серед ускладнень у пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням розрізняли хірургічні та соматичні. Хірургічні ускладнення виникли у 121 (40,88%) осіб: параколична флегмона констатована у 79 (51,29%) хворих, ерозивна кровотеча – в 36 (23,37%), товсто кишкова нориця – у 6 (3,89%) пацієнтів. Соматичні ускладнення зареєстровано у 33 (11,15%) хворих: тяжка поліорганна недостатність встановлена у 15 (5,06%) пацієнтів, тромбемболія легеневої артерії - 8 (2,70%), синдром дисемінованого згортання – у 10 (3,38%) пацієнтів. Летальних випадків склали 42 (14,19%). Термін перебування в хірургічному стаціонарі становив $37,4 \pm 2,8$ ліжко-дня, з яких $5,8 \pm 0,8$ ліжко-дня перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ).

2.2.2. Характеристика пацієнтів групи порівняння. Групу порівняння сформовано із 492 пацієнтів із гострою гепатобіліарною патологією віком від 18 до 72 років. У хворих була зафіксована нормальна маса тіла. Середній вік пацієнтів становив $53,05 \pm 1,51$ років. Жінок було 259 (42,28%) осіб, чоловіків - 313 (54,72%) пацієнтів. У більшості хворих встановлено супутню соматичну патологію: цукровий діабет II типу – у 83 (16,87%) осіб, артеріальну гіпертензію – у 126 (25,62%), дисліпідемію – 38 (7,72%), хронічну хворобу нирок – у 26 (5,28%), варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок – у 96 (19,51%) пацієнтів.

В залежності від патології було виділено дві підгрупи:

- 234 пацієнтів із гострим холециститом;
- 258 пацієнтів із гострим панкреатит.

2.2.2.1. Характеристика пацієнтів із гострим холециститом. Загальна кількість групи склала 234 пацієнтів. Середній вік становив $54,50 \pm 1,63$ років. Жінок було 158 (67,52%), чоловіків – 76 (32,48%) осіб. У пацієнтів із гострим холециститом було зареєстровано супутню патологію: цукровий діабет II типу – 31 (17,32%), артеріальну гіпертензію – у 27 (15,08%), дисліпідемію – у 25 (13,97%), варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок – у 29 (12,39%) пацієнтів.

У пацієнтів із гострим холециститом виконували лапароскопічну холецистектомію. Тривалість оперативного втручання становила $73,7 \pm 0,75$ хвилин. Перехід до відкритої операції проведено у 9 (3,91%) пацієнтів. Щільний навколоміхуровий інфільтрат був причиною конверсії у 6 (2,56%) осіб, пошкодження спільної жовчної протоки – у 1 (0,48%), кровотеча – у 2 (0,86%) хворих.

При гістологічному дослідження виділеного жовчного міхура катаральний холецистит виявлено у 134 (57,26%) хворих, флегмонозний – у 63 (26,92%), гангренозний – у 37 (15,82%) осіб.

Серед ускладнень у пацієнтів із гострим холециститом розрізняли в післяопераційному періоду хірургічні та соматичні ускладнення. Хірургічні ускладнення, в т. ч. інфікування рани, було зареєстровано у 4 (1,71%) пацієнтів. Соматичні ускладнення виникли у 10 пацієнтів: пневмонія – у 4 (1,71%), плеврит – у 5 (2,14%), ателектаз – у 1 (0,43%) особи. Померла 1 (0,43%) особа. Інфаркт міокарду призвів до летального наслідку. В середньому термін перебування на стаціонарному лікуванні становив $3,2 \pm 0,6$ ліжко-дні.

2.2.2.2 Характеристика пацієнтів із гострим панкреатитом. Групу пацієнтів сформовано із 258 пацієнтів із гострим панкреатитом. Середній вік пацієнтів становив $47,9 \pm 2,1$ роки. Жінок було 101 (39,15%), чоловіків – 157 (60,85%) осіб.

Найбільш поширеним за етіологією був біліарний панкреатит, який виявлено у 169 (65,50%) хворих. Алкогольний генез був зареєстрований у 35

(13,50%) пацієнтів. У більшості хворих зареєстрований супутню патологію: артеріальна гіпертензію – у 111 (43,02%), цукровий діабет II типу – у 61 (23,64%), дисліпідемію – у 15 (5,81%), хронічна хвороба нирок – у 30 (11,63%), варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок – у 67 (25,97%) осіб.

Легкий перебіг у пацієнтів із гострим панкреатитом було виявлено у 114 (44,19%) осіб. Помірний перебіг був у 125 (48,45%), тяжкий перебіг гострого панкреатиту – у 19 (7,36%) хворих. Перебуваючи в стаціонарі, пацієнти проходили курс лікування з використанням різних методів та методик. Близько половини пацієнтів (141 (54,65%) осіб) були прооперовані. Обсяг оперативного втручання залежав від перебігу недуги, стану пацієнта та наявності місцевих чи системних ускладнень. Мініінвазивне оперативне втручання проводилось у 41 (15,89%) пацієнтів. Відкрито було прооперовано 76 (29,46%) особу. В 9 (3,49%) випадків мініінвазивне оперативне втручання було первинним етапом лікування, відстрочуючи, таким чином, час для відкритого оперативного втручання.

Серед ускладнень у пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням розрізняли хірургічні та соматичні. Хірургічні ускладнення виникли у 85 (32,95%) осіб: параколична флегмона констатована у 55 (39,01%) хворих, ерозивна кровотеча – в 25 (17,02%), товсто кишкова нориця – у 6 (4,26%) пацієнтів. Соматичні ускладнення зареєстровано у 25 (9,69%) хворих: тяжка поліорганна недостатність встановлена у 11 (4,26%) пацієнтів, тромбемболія легеневої артерії - 5 (1,94%), синдром дисемінованого згортання – у 9 (3,49%) пацієнтів. Летальних випадків склали 24 (9,30%). Термін перебування в хірургічному стаціонарі становив $25,5 \pm 2,3$ ліжко-дня, з яких $2,7 \pm 0,5$ ліжко-дня у ВРІТ.

2.3.Методи дослідження

2.3.1.Загальноклінічні методи. Усім хворим проводили загально клінічні дослідження: вивчали скарги, анамнестичні дані, здійснювали

фізикальне обстеження. Досліджували відживлення пацієнта, стан кістково-м'язової системи.

Виконували антропометричні вимірювання: визначали зріст, масу тіла, величину обводу талії. Вираховували індекс маси тіла за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = m/l^2, \quad (2.1)$$

де ІМТ – індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$);

m – маса тіла (кг);

l – зріст (м).

Нормальною вважали величину ІМТ від $20,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ до $24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$. Індекс маси тіла $25,0\text{-}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ свідчив про надмірне відживлення хворого. Ожиріння I ступеня встановлювали при значенні $\text{ІМТ}=30,0\text{-}34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$; II ступеня – $\text{ІМТ}=35,0\text{-}39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$; III ступеня – $\text{ІМТ}>40 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Величину обводу талії вимірювали гнучкою сантиметровою стрічкою на рівні пупка у момент паузи між вдихом та видихом. Наявність абдомінального ожиріння у жінок стверджували при величині ОТ понад 80 см, у чоловіків – при величині ОТ понад 94 см.

Частку жирової тканини в організмі пацієнта визначали за формулою Gallagher, яка базувалася на чотирьохкомпонентній моделі складу тіла людини:

$$\% \text{ЖТ} = 64,5 - 848/\text{ІМТ} + 0,079 * A - 16,4 * S + 0,05 * S * A - 39,0 * S/\text{ІМТ}, \quad (2.2)$$

де %ЖТ – частка жирової тканини;

ІМТ – індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$);

S – стать пацієнта, представлена у вигляді номінальної шкали, яка мала дві категорії (0 – жіноча, 1 – чоловіча);

A – вік пацієнта (кількість років).

Масу жирової тканини вираховували за формулою:

$$m_{\text{ЖТ}} = \% \text{ЖТ} * m, \quad (2.3)$$

де $m_{\text{ЖТ}}$ – маса жирової тканини;

$\% \text{ЖТ}$ – частка жирової тканини;

m – маса тіла пацієнта.

Критичною вважали масу жирової тканини понад 30 кг.

Аналізували частоту пульсу та серцевих скорочень, а при їх розбіжностях вираховували дефіцит пульсу. Визначали артеріальний тиск методом Короткова. При первинному огляді пальпацією відмічали наявність збільшення жовчного міхура, піщлункової залози, їх болючість, симптоми подразнення очеревини.

2.3.2. Лабораторні методи. Загальний аналіз периферійної крові із визначенням рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів проводили за допомогою автоматичного аналізатора ABX Micros 60 (ABX Diagnostic, Франція). Швидкість осідання еритроцитів вираховували також автоматично. Аналіз сечі здійснювали апаратом Pocket Chem UA (США).

Забір крові для біохімічного дослідження проводили із кубітальної вени після 12-годинного голодування. При вивченні ліпідного обміну, перед дослідженням протягом трьох діб рекомендували утриматися від вживання надмірної їжі із надмірним вмістом жирів. Біохімічні показники й електроліти сироватки крові (білірубін, амінотрансферази, α -амілаза, лужна фосфатаза, білок, глюкоза, креатинін, сечовина, кальцій, натрій, калій, фосфор) вивчали апаратами Cobas Emira ("Roche", Німеччина), і Humastar

300 (“Human”, Німеччина) із використанням реактивів фірми “Roche Diagnostics” (Німеччина).

Цукровий діабет стверджували, якщо рівень глюкози плазми крові натще у двох послідовних аналізах перевищував 7,0 ммоль/л, пре діабет констатували при значенні глікемії натще від 5,6 ммоль/л до 6,9 ммоль/л.

Метаболічний синдром діагностували, згідно рекомендацій International Diabetes Federation 2005 року, при поєднанні абдомінального ожиріння (величини ОТ у чоловіків понад 94 см, у жінок – понад 80 см) як мінімум з двома із наступних чотирьох показників:

- артеріальна гіпертензія (рівні систолічного тиску понад 130 мм рт.ст і/або діастолічного тиску понад 85 мм рт.ст..) або гіпотензійна терапія;
- підвищення концентрації тригліцеридів сироватки крові понад 1,7 ммоль/л або специфічне лікування дисліпідемії;
- пониження рівня ліпопротеїдів високої щільності до 1,03 ммоль/л у чоловіків і до 1,29 ммоль/л у жінок;
- гіперглікемія (концентрація глюкози плазми крові натще понад 5,6 ммоль/л) або раніше встановлений ЦД 2 тип.

Коагулограму оцінювали на підставі вивчення протромбінового індексу за Туголуковим, загального фібриногену за Рудбергом і етанолового тесту. Ліпіди сироватки крові досліджували апаратом Cobas Integra (“Roche”, Німеччина) за допомогою реактивів “Roche Diagnostics” (Німеччина).

Визначення рівня прокальцитоніну в сироватці крові проводилося за допомогою кількісного імуноферментного аналізу (ІФА) RayBio Human Procalcitonin ELISA (RayBiotech Inc, США) на аналізаторі “Stat Fax 303 Plus”. У здорової людини нормою вважається рівень прокальцитоніну до 0,05 пг/мл. Концентрація С-реактивного білку (СРБ) в сироватці крові визначали шляхом турбидиметричного аналізу апаратом Cobas Mira (“Roche”, Німеччина) за допомогою реактивів “Roche Diagnostics” (Німеччина). Референтне значення СРБ в сироватці крові становить від 0 до 5 мг/л.

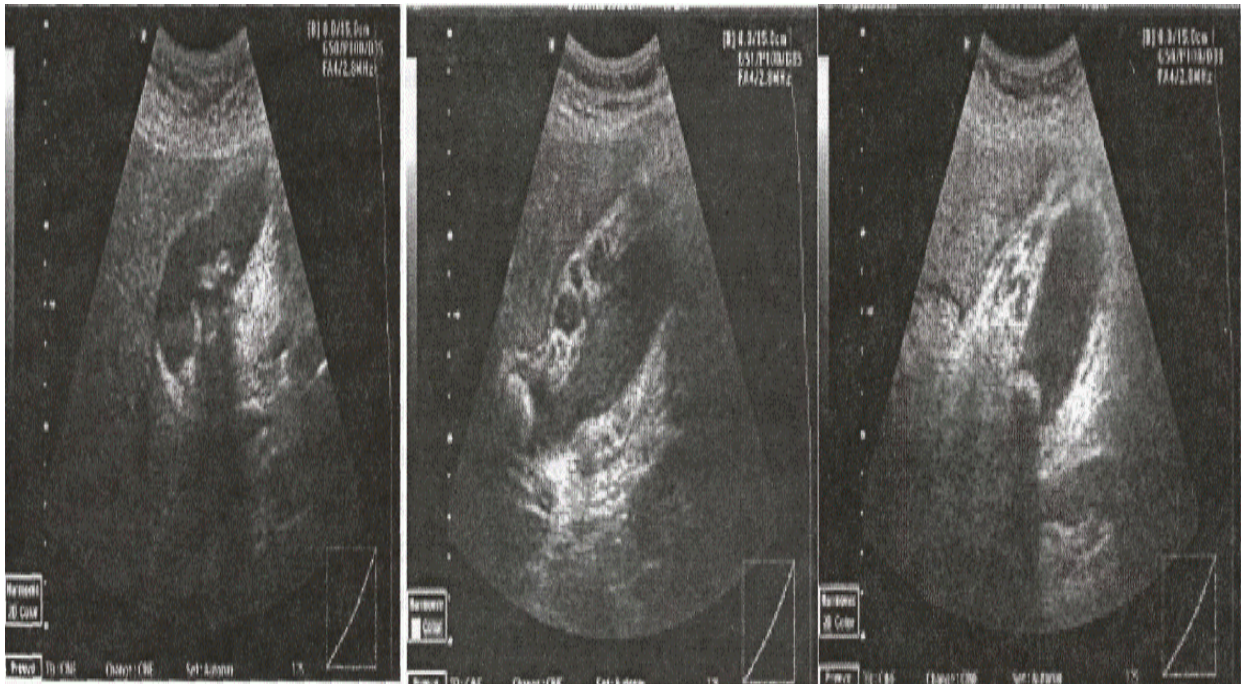
Концентрація інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) в сироватці крові проводилось за допомогою кількісного ІФА апаратом Cobas 6000 (“Roche”, Швейцарія) із використанням реактивів фірми “Roche Diagnostics” (Швейцарія). Референтні значення ІЛ-6 в сироватці крові 1,5-7,0 пг/мл. Концентрація інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) в сироватці крові проводилось за допомогою кількісного імунохімічного та імунохемілюмінесцентного методу апаратом IMMULITE 1000 (Siemens, Німеччина). Референтні значення ІЛ-1 в сироватці крові до 5пг/мл.

Бактеріальний дослідження матеріалу та визначення чутливості до антибіотиків здійснювався за допомогою апарату VITEK 2 Compact (Франція).

2.3.3 Апаратні та інструментальні методи. Електрокардіографію виконували за допомогою електрокардіографів Heart Screen v. HS60G (Угорщина), Multiscriptor EK33 (“Hellige”, Німеччина), Cardiofax V9320 (“Nihon Kohden”, Японія). Ультрасонографію органів черевної порожнини та за очеревинного простору проводили апаратами My Lab 50 Vision (Італія), Logiq 500MD (“Sony”, Японія), Fukuda denshi (Японія), використовуючи конвексні та лінійні сенсори із частотою 3,5-10,0 МГц. Рентгенологічне дослідження здійснювали апаратом Sirescop CX (“Siemens”, Німеччина), комп’ютерну томографію – томографом Asteion Super 4S4VP (“Toshiba”, Японія). Ендоскопічні дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту виконували відео гастроскопом GIF-Q160 (“Olympus”, Японія).

Діагноз ЖКХ встановлювали на підставі результатів фізикального, лабораторного й УСГ досліджень. Ультрасонографію печінки, жовчного міхура, жовчних протоків виконували натще (через 8-12 год після останнього прийому їжі) з допомогою конвексних сенсорів із частотою 3,5-5,0 МГц. Каміні жовчного міхура визначали, як щільні утвори з акустичною «доріжкою», які зміщувались при зміні положення тіла. При відсутності жовчі у порожнині ЖМ, каміні щільно прилягали один до одного, створюючи суцільну акустичну тінь – «відключений» жовчний міхур. УСГ

ознаками гострого калькульозного холециститу вважали збільшення розмірів жовчного міхура, потовщення (понад 3 мм) і подвоєння контуру міхурової стінки, наявність блокуючого конкременту у шийці міхура (рис 2.5)



а)

б)

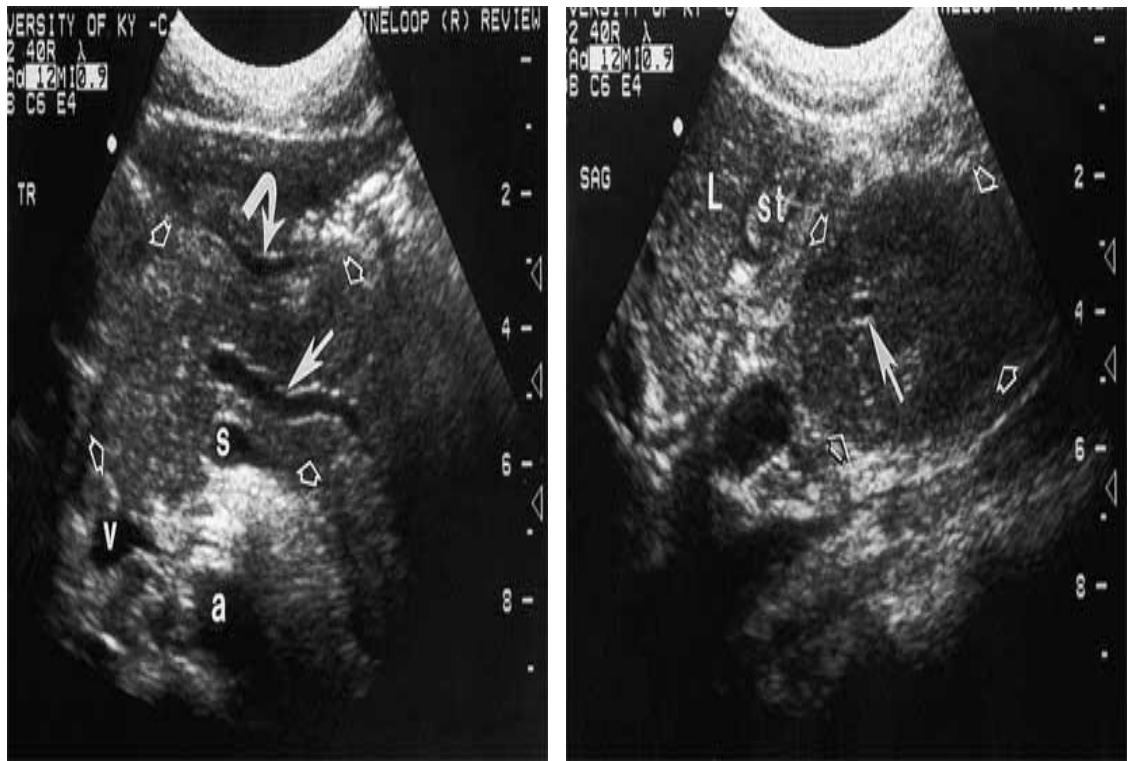
в)

Рисунок 2.5. Ультрасонографічна діагностика гострого холециститу: а) – гострий катаральний холецистит; б) – флегмонозний холецистит; в) – гангренозний холецистит.

Діагноз «гострий панкреатит» встановлювали за наявності у хворих болю в епігастрії, нудоти чи блювання впродовж 48 год перед шпиталізацією та підвищення вмісту амілази у крові більш ніж утричі від референтних показників, відповідних результатів ультразвукового дослідження і комп'ютерної томографії.

Для підтвердження діагнозу ГП важливу роль відіграє ультразвукове дослідження черевної порожнини. Цей метод дає змогу виявити набряк підшлункової залози (дифузне збільшення із зниженням ехогенності), часом вогнищеве збільшення головки або тіла залози (рис.2.6). Однак треба відзначити, що у 25–50% випадків залоза візуалізується погано, тому УЗД часто не дає змоги остаточно верифікувати діагноз. Крім того, при легкому

перебігу ГП УЗ-картина залози може бути цілком нормальною. Загалом чутливість УЗД щодо ГП оцінюють як 67%, а специфічність — 100%.



а)

б)

Рисунок 2.6. Ультрасонографічна картина гострого панкреатиту: а) поперечне та б)сагітальне УЗ-зображення дифузно збільшеної залози (відкриті стрілки); L – печінка, v – нижня порожниста вена, st – шлунок, а – аорта, s – селезінкова вена; вигнута стрілка – задня стінка шлунку, велика стрілка – дилатована панкреатична протока.

При ГП необхідно ретельно досліджувати параренальний простір, порожнину малого сальника і брижу поперечної ободової кишки — екстрапанкреатичні зміни можуть бути єдиним проявом ГП при УЗД. Перипанкреатичні скупчення рідини виглядають як анехогенні утвори з чіткою межею. В їх порожнині можуть бути ехогенні утвори (детрит) або перегородки, якщо приєднується кровотеча або інфекція. Псевдокісти мають вигляд добре окреслених круглих або овальних анехогенних скупчень рідини з добрим проведенням ультразвуку через них. Інфіковані й неінфіковані псевдокісти відрізнити на підставі ультразвукових ознак неможливо.

Панкреатичний абсцес має вигляд складної кістозної структури з детритом/перетинками всередині, у ньому можуть міститися також ехогенні міхурці газу.

Комп'ютерна томографія необхідна для встановлення діагнозу, якщо клініко-лабораторні дані не дають змоги це зробити. Якщо при гострому холециститі достатньо УЗД, то стандартом візуалізації при ГП є комп'ютерна томографія з підсиленням контрастом (введеним перорально і внутрішньовенно). Без підсилення КТ дозволяє встановити діагноз ГП і виявити скупчення рідини, однак не дає змоги оцінити наявність і обсяг некрозу чи судинних ускладнень. КТ з підсиленням контрастом забезпечує повноцінну візуалізацію підшлункової залози і заочеревинного простору навіть у разі кишкової непрохідності і наявності пов'язок на животі після хірургічних втручань.

Зміни на КТ при ГП, як звичайно, включають вогнищеве або дифузне збільшення залози, гетерогенність структури, нерівність її контуру, розмитість прошарків перипанкреатичної жирової клітковини, потовщення фасцій, наявність скупчень рідини у черевній порожнині і заочеревинному просторі. Рідину найчастіше виявляють у перипанкреатичному і передніх параренальних просторах, але ці скупчення можуть простягатися у середостіння або в малий таз (рис. 2.7.). Псевдокісти — скупчення рідини зі щільністю води, які мають тонку або товсту стінку. Некротичну тканину підшлункової залози розпізнають за відсутністю накопичення контрасту при його внутрішньовенному введенні. Balthazar et al. оцінюють при КТ без підсилення щільність нормальної тканини підшлункової залози як 30–50 од. Хаунсфілда (HU), а після підсилення — як 100–150 HU.

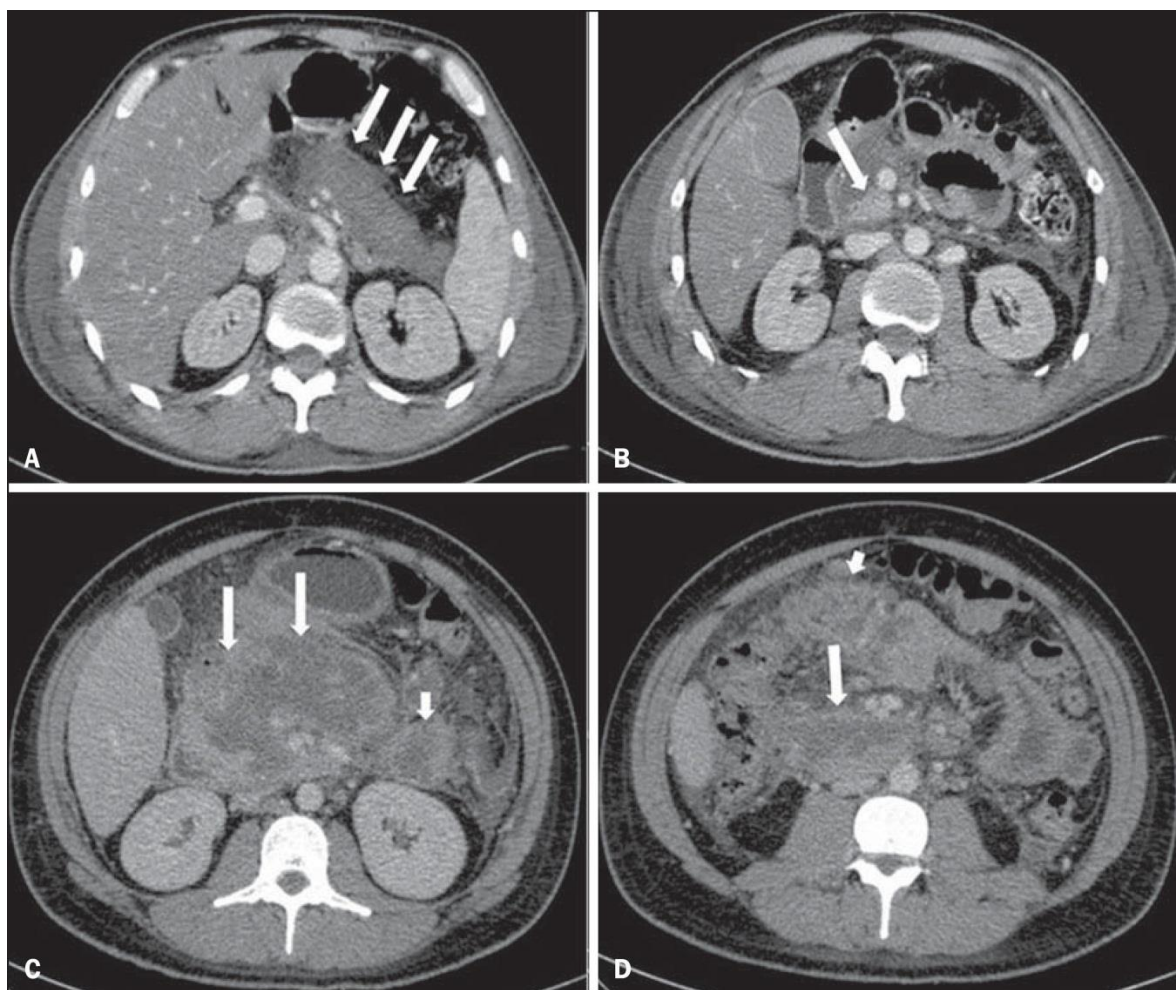


Рисунок 2.7. Гострий некротизуючий панкреатит:

А, В: контрастно-посилені осьові КТ-зображення, венозна фаза. Гострий некротизуючий панкреатит у пацієнта 52-річного віку. Дифузна гіперперфузія тіла та хвоста підшлункової залози (стрілки на А), сумісна з наявністю великої ділянки некрозу, з невеликою площею збереженої паренхіми в процесі (стрілка на В).

С, D: Осьові зображення та КТ з посиленням контрастом, венозна фаза. Гострий некротизуючий панкреатит у 35-річної жінки. Обширні ділянки панкреатичного некрозу підшлункової залози (довгі стрілки) в поєднанні з ділянками некрозу жиру в лівому передньому параренальному просторі та в поперечному мезоколоні (короткі стрілки).

Вогнищеві або дифузні, добре відмежовані зони не підсиленої паренхіми (діаметром >3 см або $>30\%$ площі залози) вважаються суттєвими знахідками для встановлення діагнозу некрозу. Треба пам'ятати, що цим методом зону панкреонекрозу може бути неможливо відрізнити від абсцесу.

Цей метод дає змогу діагностувати майже всі абдомінальні ускладнення ГП — скупчення рідини, псевдокісти, абсцеси, венозний тромбоз, псевдоаневризми і кровотечі в заочеревинний простір.

Clavien et al. повідомляють про чутливість КТ з підсиленням контрастом 92% і специфічність 100%. Balthazar et al. оцінюють точність методу як 80–90% при діагностиці панкреонекрозу. Можуть бути пропущені невеликі вогнища некрозу (<30% паренхіми). За даними Block et al., позитивне предиктивне значення методу 92%. Приблизно у 25% випадків легкого ГП змін можна не виявити. Натомість іноді при масивному набряку і спазмі судин можна поставити хибний діагноз панкреонекрозу. У цьому випадку при динамічному обстеженні паренхіма залози буде виглядати нормальною. Обмеженнями методу КТ з підсиленням контрастом є алергічні реакції на контрастні середники або ниркова недостатність.

2.3.4. Операційне лікування хворих із гострою гепатобіліарною патологією. Ступінь операційно-анестезіологічного ризику оцінювали відповідно до класифікації ASA, яка визначила п'ять класів фізичного стану пацієнта [ASA Physical Status Classification System, 2022].

Клас I – системні розлади відсутні (умовно здоровий пацієнт).

Клас II – легкі системні розлади без функціональних порушень (захворювання в стадії компенсації).

Клас III – тяжкі системні захворювання із функціональними порушеннями (захворювання в стадії декомпенсації).

Клас IV – тяжкі системні захворювання із функціональними порушеннями, які загрожують життю пацієнта.

Клас V – вкрай тяжкий стан, при якому пацієнт не може вижити без операції.

Клас VI – пацієнти, у яких констатована смерть мозку та являються донорами органів.

Додаток «Е» означає невідкладне оперативне втручання. Невідкладним оперативним вважається таким, якщо затримка оперативного лікування призведе до збільшення ризику для життя.

Усі операції (традиційна ЛХЕ, модифікована ЛХЕ, відкрита або лапароскопічна некрсеквестрэктомія, закритий постійний лаваж сальникової сумки і заочеревинного простору, закриті тампонування) виконували під загальним багатоконпонентним комбінованим знеболенням з інтубацією трахеї. Штучну вентиляцію легенів проводили за допомогою апарату Savina 300 (виробник “DRAGER”, Німеччина) та Boaray (Shenzhen, Німеччина).

Після операційні ускладнення були класифіковані згідно класифікації ускладнень Clavien Dindo:

- ✓ клас I – будь-які ускладнення, що не потребують будь-який фармакологічних чи інтервенційних втручань;
- ✓ клас II – будь-які ускладнення, що потребують лікування чи малих інтервенцій;
- ✓ клас III – будь-які ускладнення, що вимагають хірургічних, ендоскопічних, радіологічних інтервенцій чи мультитерапія. Розрізняють:
 - клас IIIa – інтервенції, що не вимагають загальної анестезії;
 - клас IIIb – процедури вимагають проведення загальної анестезії.
- ✓ клас IV – будь-які ускладнення, що вимагають лікування у відділенні інтенсивної терапії для підтримки життєво важливих функцій:
 - клас IVa – порушення функцій одного органу;
 - клас IVb – поліорганна недостатність.
- ✓ Клас V – ускладнення, що стало причиною смерті пацієнта.

Окрім класифікації Clavien Dindo, в результаті верифікації пошкоджень біларної системи було використано Strasberg класифікацію. Дана класифікація включає наступні типи:

A. Витік жовчі із кукси протоки жовчного міхура чи із ложа жовчного міхура.

В. Часткова оклюзія біліарного дерева, найчастіше аберантної правої печінкової протоки.

С. Витік жовчі із аберантної печінкової протоки, що не пов'язана із загальною печінковою протокою.

Д. Латеральне пошкодження загальної печінкової протоки (<50% окружності).

Е. 1. Пошкодження загальної печінкової протоки на рівні ≥ 2 см від біфуркації;

Е. 2. Пошкодження загальної печінкової протоки на рівні < 2 см від біфуркації;

Е.3. Пошкодження загальної печінкової протоки на рівні біфуркації;

Е.4. Окремі пошкодження лівої та правої печінкових проток;

Е.5. Комбіноване пошкодження загальної печінкової протоки та правого сегментарного жовного протоку.

2.3.4.1. Оперативне лікування хворих із гострим холециститом та ожирінням. У пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням виконували традиційну або модифіковану лапароскопічну холецистектомію.

Традиційну лапароскопічну холецистектомію здійснювали ендовідеохірургічним універсальним комплексом LEMKE (Німеччина) і "Karl Storz" (Німеччина) та набором інструментів відповідних фірм за стандартною чотирьох-портовою методикою. Постановка першого порту виконувалась по Хассону або за допомогою візі-порту. Під час операції внутрішньочеревний тиск підтримували на рівні 15-17 мм рт. ст.. Традиційну ЛХЕ виконували ретроградно («від шийки»). Жовчний міхур видаляли із черевної порожнини у гумовому контейнері через отвір над пупком. Операцію завершували дренаванням під печінкового простору

поліхлорвініловою трубкою діаметром 0,3-0,4 см. За необхідності переходили до відкритої операції.

Суть модифікованої ЛХЕ полягала у постановці додаткового 5-го троакару в лівому підребер'ї, в проекції точки Мейо-Робсона, дотримуванні 6 «безпечних кроків» та зниженням внутрішньочеревного тиску з 15-17 мм рт ст. до 0 мм. рт.ст. кожні 30 хвилин з проведенням гіпервентиляції протягом 1 хвилини. Виконання постановки 5-го порту в точці Мейо-Робсона необхідне для введення лапароскопічного ретрактора (лопатевого чи «gold finger»), покращуючи при цьому площину оперативного втручання та амплітуду маніпуляції інструментами.

Модифікована ЛХЕ передбачає декілька етапів. Згідно Токійського протоколу 2019, одним із етапів є дотримання 6 «безпечних кроків», що знижує ймовірність пошкодження холедоха (рис. 2.8).

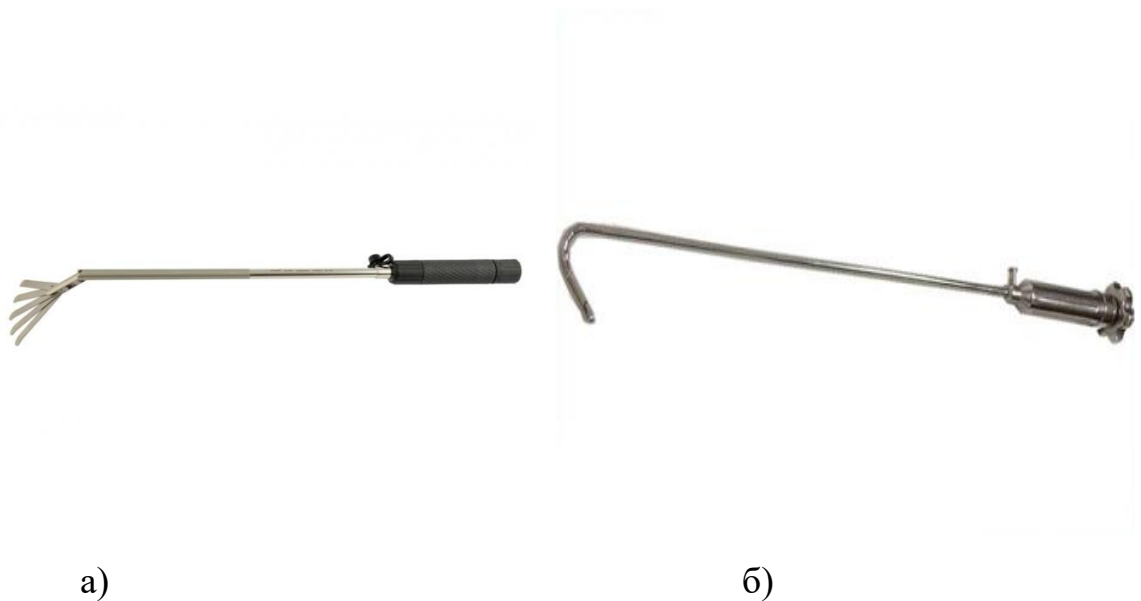


Рисунок 2.8. Лапароскопічні ретрактори: а) лопатевий; б) «gold finger».

Крок 1: якщо перерозтягнутий жовчний міхур заважає адекватному огляду під час оперативного втручання, необхідно виконати декомпресію за допомогою тонкоголкової аспірації (рис 2.9 а).

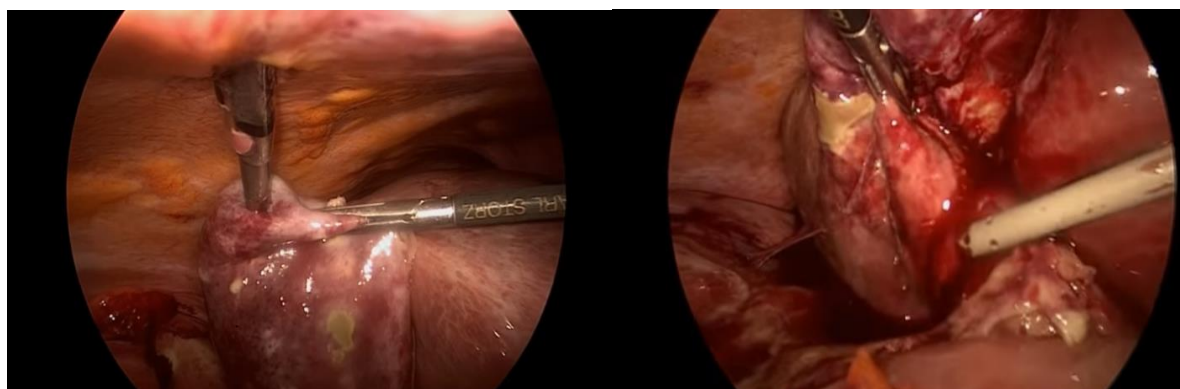
Крок 2: ефективно виконана ретракція жовчного міхура окреслює площу в трикутнику Кало та створює контур меж (рис 2.9 б).

Крок 3: початок десекції розпочинати із задньої стінки жовчного міхура для експозиції жовчного міхура над щілиною Рів'єра (рис 2.9 в).

Крок 4: підтримувати площину десекції протягом оперативного втручання (рис 2.9 г).

Крок 5: десекція нижньої частини жовчного міхура (щонайменше на 1/3) створює критичний огляд безпеки(рис 2.9 д).

Крок 6: виконати критичний огляд безпеки (рис 2.9 е).



а)

б)



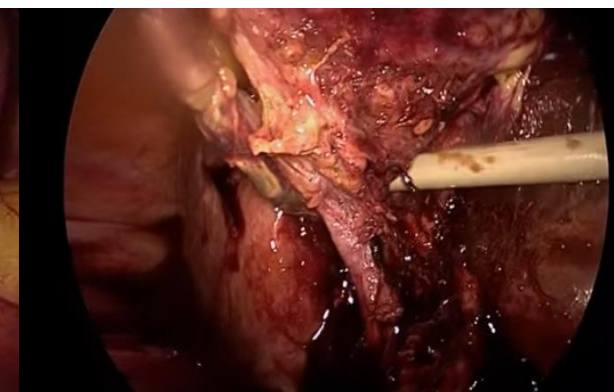
в)



г)



д)



е)

Рисунок 2.9. «Безпечні кроки» лапароскопічної холецистектомії.

Якщо не можливо виконати хоча б один із кроків, подальше проведення оперативного втручання загрожує пошкодженням загальної жовчної протоки та спонукає до конверсії.

2.3.4.2 Лікування хворих із гострим панкреатитом та ожирінням.

Загальноприйнята думка — оперувати якомога пізніше, оптимально — на 3-4 тиждень від початку захворювання, коли настане добра демаркація некротичних тканин, що спростить операцію, зменшить потребу в релапаротомії, ризик кровотечі та пошкодження життєздатної тканини підшлункової залози під час операції з подальшою екзокринною та ендокринною панкреатичною недостатністю. Показанням до ранньої операції може бути підтверджений інфікований некроз, масивна кровотеча або перфорація кишки.

В пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням використовувалась методика «step-up approach», так званого «ескалаційного» методу лікування. Згідно даного методу при інфікованому панкреонекрозі черезшкірне дренивання розглядається як перша і більш безпечна стратегія лікування, яка здатна відтермінувати хірургічне втручання до більш сприятливого часу, а подекуди позбавити хворого необхідності її виконання.

Черезшкірне дренивання виконувалось за допомогою апарату My Lab 50 Vision (Італія) з використанням дренажних трубок 14-16Fr типу “Pigtail” або 24-26Fr типу “Alfa” (Balton, Польща) в зону некрозу, через які (під ендоскопічним або променевим контролем) за допомогою петель і корзинок Dormia виконували некректомію з промиванням порожнини і аспірацією вмісту.

Мінімально інвазивна хірургічна операція, така як лапароскопічна ретроперитонеальна некректомія (ретроперитонеальний відеоасистований дебридмент – VARD), значно зменшує кількість післяопераційних парапанкреатичних ускладнень, тому показана при обмежених можливостях та низькій ефективності через шкірного або ендоскопічного дренивання зони некротів та пара панкреатичних утворень за умови відсутності компартмент-

синдрому. Лапароскопічна ретроперитонеальна некректомія виконувалась із встановленням 5 троакарів у типових точках, після діагностичної лапароскопії розкривалась сальникова сумка за допомогою ультразвукового скальпеля, виконувалась некрсеквестрентомія та санація атравматичними інструментами (рис. 2.10).

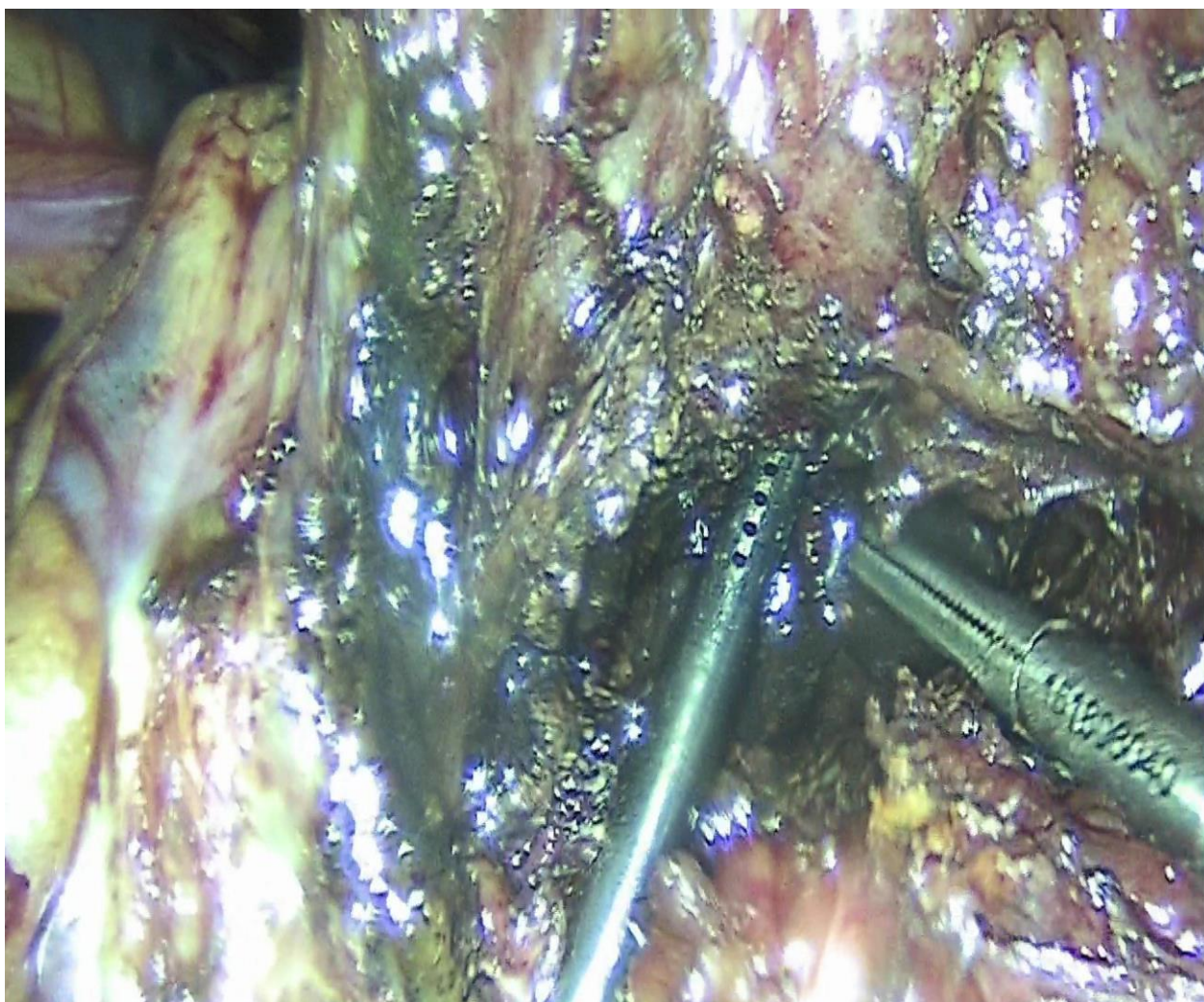


Рисунок 2.10. Лапароскопічний етап некрсеквестрентомії

Після лапароскопічного етапу переходили до відеоасистованої ретроперитонеальної некрсеквестрентомії. Пацієнта розташовують у положенні з поворотом тіла на 30-40° на правий бік. Виконувався субкостальний розріз по середній аксілярній лінії зліва до 5-9 см,

здійснюючи поетапно доступ до інфікованих рідинних скупчень та некрозів в заочеревинному та параколярному просторі (рис.2.11.).

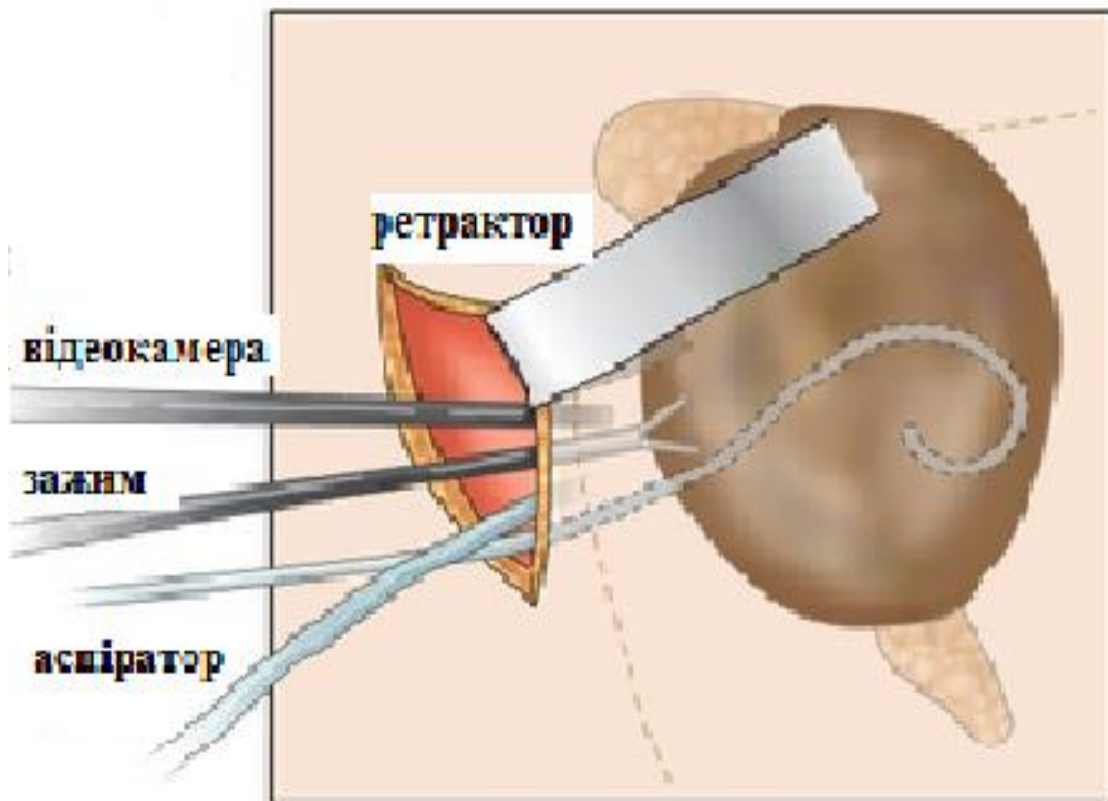


Рисунок 2.11. Схема відеоасистованої ретроперитонеальної некрсеквестректомії.

Здійснювали санацію та некрсеквестректомію та ретроперитонеоскопію для контролю ефективності санації з видаленням залишкових некротичних секвестрів (рис. 2.12). Після остаточної ревізії та санації сальникову сумку та заочеревинний простір дренивали трьома трубчастими силіконовими дренажами 26-28 Fr під контролем лапароскопії та ретроперитонеоскопії.

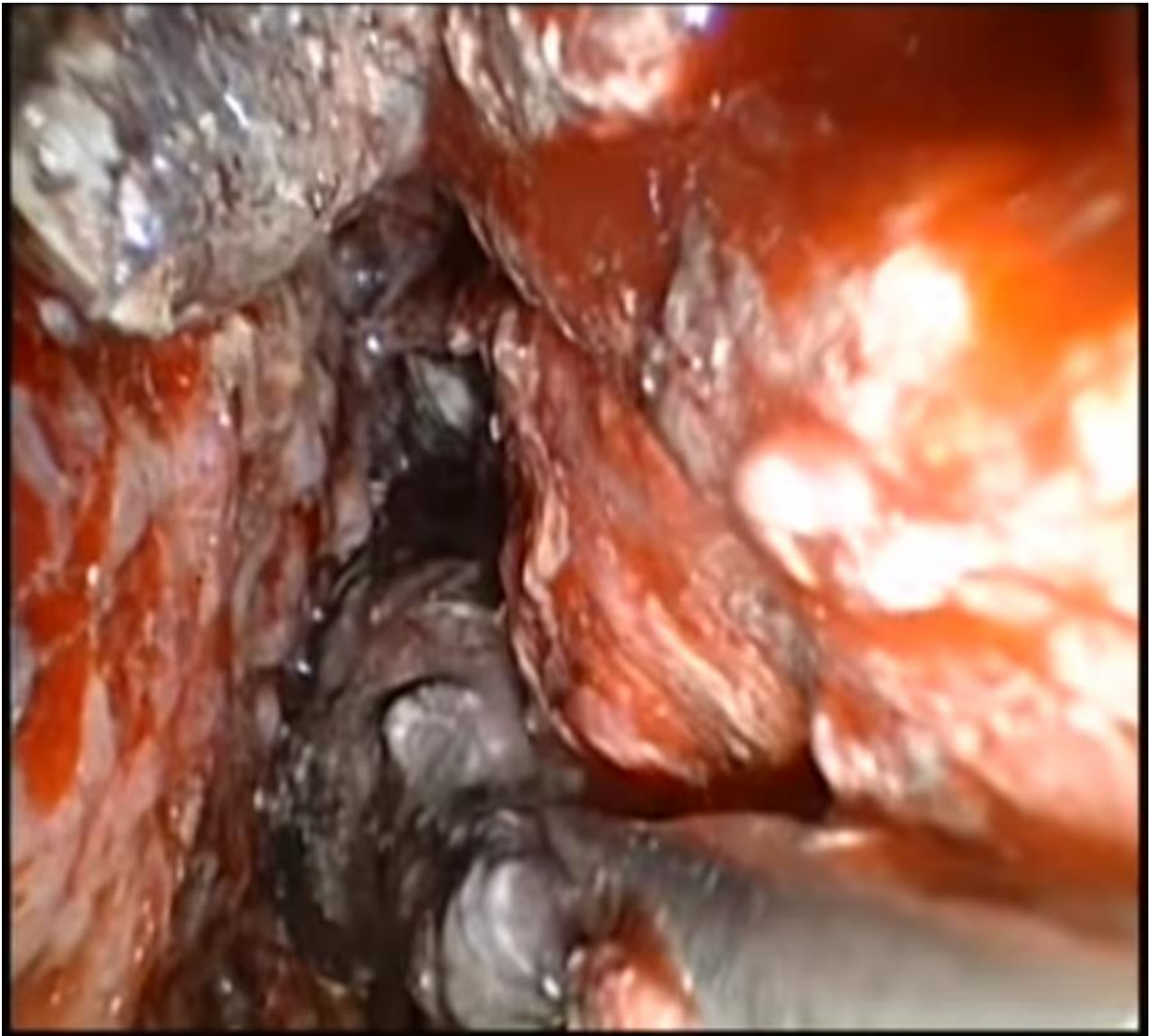


Рисунок 2.12. Ретроперитонеоскопія з видаленням залишкових некротичних секвестрів.

У випадку розвитку у пацієнта із гострим панкреатитом та ожирінням компартмент-синдрому виконувалась традиційна серединна лапаротомія з формуванням лапаростоми. Головними принципами є некректомія з максимальним збереженням життєздатних тканин і забезпеченням вільного відходження у післяопераційному періоді некротичних тканин і ексудату з заочеревинного простору. Обережно, розділяючи тканини пальцями та інструментами, видаляють мертві тканини, виконуючи широкую ревізію перипанкреатичного і параколярного простору. За критерії закриття лапаростоми необхідно брати: стабільний стан хворого, відсутня

необхідність поточного огляду черевної порожнини, відсутні некротичні вогнища, вогнища хронічного бактеріального інфікування, стабільний стан кишечника та відсутність компартмент-синдрому.

2.4. Статистичні методи

Статистичне обчислення отриманих результатів проводили за допомогою електронних таблиць Excel 8.0 (Microsoft, USA) і статистичної програми Statistica 10 (Microsoft, USA). Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл величин застосовували тест Колмогорова-Смірнова. У випадку нормального розподілу варіаційного ряду визначали середньо арифметичне (M), і стандартне відхилення середнього арифметичного (SD), якщо дані не підпорядковувались нормальному розподілу – визначали мінімальне (min) та максимальне (max) значення, враховували медіану (Me).

Для порівняння двох незалежних параметричних показників здійснювали t-тест Стюдента, якщо порівнювали кілька незалежних параметричних показників використовували простий дисперсійний аналіз із врахуванням числа ступенів свободи (df). При порівнянні двох незалежних непараметричних величин U-тест Манна та Уїтні, більше двох незалежних непараметричних величин – H-тест Крускала та Уолліса. Відносні показники порівнювали за допомогою χ^2 -тесту.

Взаємозв'язок між значеннями вивчали кореляційним аналізом за Пірсоном (у випадку нормального розподілу варіаційного ряду) або ранговими кореляціями за Спірменом (якщо величини не підпорядковувались нормальному розподілу) із визначенням коефіцієнта кореляції (r).

Для виявлення чинників ризику (конверсії оперативного втручання, післяопераційних ускладнень і летальності) враховували показник відношення шансів (OR) та ризиків (RR) із 95% довірчим інтервалом (ДІ), використовуючи уніваріантний або мультіваріантний регресійний аналіз.

Вірогідність виникнення певної події прогнозували методом бінарної логістичної регресії.

Критичний рівень значимості (p) для перевірки статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. При значенні $p \leq 0,05$ – різницю вважали статистично значимою, при $p \leq 0,01$ – дуже статистично значущою і при $p \leq 0,001$ – максимально значущою.

РОЗДІЛ 3

ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ТА ОЖИРІННЯ

Ожиріння – проблема третього тисячоліття. Поширеність даного захворювання зростає в геометричній прогресії та набуло ознак пандемії. Причиною цього є зміна способу життя та споживання великої кількості жирів. Відомо, що ожиріння – головний чинник розвитку різноманітних хронічних захворювань [144,145]. При надмірній масі та ожирінні відбувається перенасичення жовчі холестерином, в результаті чого зростає індекс її ліпогенності та відповідно частота розвитку жовчнокам'яної хвороби, підвищуючи при цьому середньостатистичні показники, що досягають в такому випадку 50-60% [147]. У 20% хворих ЖКХ поєднується із ожирінням [148]. Таким чином, ожиріння являється один із факторів розвитку холелітіазу та холециститу [146]. Наявність гострого холециститу обумовлює найбільш складну ситуацію у пацієнтів, що страждають жовчнокам'яною хворобою, а ожиріння збільшує ризик ускладнень при оперативних втручаннях за рахунок зміненого гомеостазу організму та зниженням його резервних можливостей [149].

Вибір тактики хірургічного втручання при гострому холециститі та ожирінні кидає виклик навіть досвідченим хірургам. Це пов'язано, як правило, із підвищеними технічними операційними труднощами та виникненням післяопераційних ускладнень.

Відсутність алгоритму лікування пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням потребують додаткових досліджень та вивчення проблематики.

3.1. Розповсюдження ожиріння серед пацієнтів із гострим холециститом

Для вивчення розповсюдження ожиріння серед пацієнтів із гострим холециститом було використано ретроспективний метод дослідження.

Здійснено аналіз 387 історій хвороб із діагнозом гострий холецистит, що проходили лікування на базі КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» в період з 1 січня 2011 по 1 березня 2019 року. Серед обстежених пацієнтів 208 (53,75%) осіб мали ожиріння, 179 (46,25%) – нормальну масу тіла. Співвідношення поширеності ожиріння в досліджуваній когорті пацієнтів становить 1,2:1. Враховуючи даний факт, пацієнти із ожирінням становили групу дослідження. Групу порівняння було обрано пацієнтів із нормальною масою тіла.

Особи із ожирінням були молодшими від хворих із нормальною масою тіла. Середній вік пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням дорівнював $47,53 \pm 2,04$ років, осіб із нормальною масою тіла - $54,50 \pm 1,63$ років ($df=385$; $p=0,01$). У хворих із ожирінням відсутній кореляційний зв'язок між ступенем ожирінням та віком ($r=0,0023$; $p=0,974$).

Серед хворих із гострим холециститом та ожирінням істотно переважали жінки. У групі пацієнтів із ожирінням було 161 (77,40%) жінок та 47 (22,60%) чоловіків; серед осіб із нормальною масою тіла – 118 (65,90%) жінок та 61 (34,10%) чоловіків ($\chi^2=5,75$; $p=0,0165$). Значення ІМТ серед жінок становило 30,47-45,07 ($Me=36,2$) $кг/м^2$, у чоловіків – 30,4-45 ($Me=35,7$) $кг/м^2$ (рис. 3.1.).

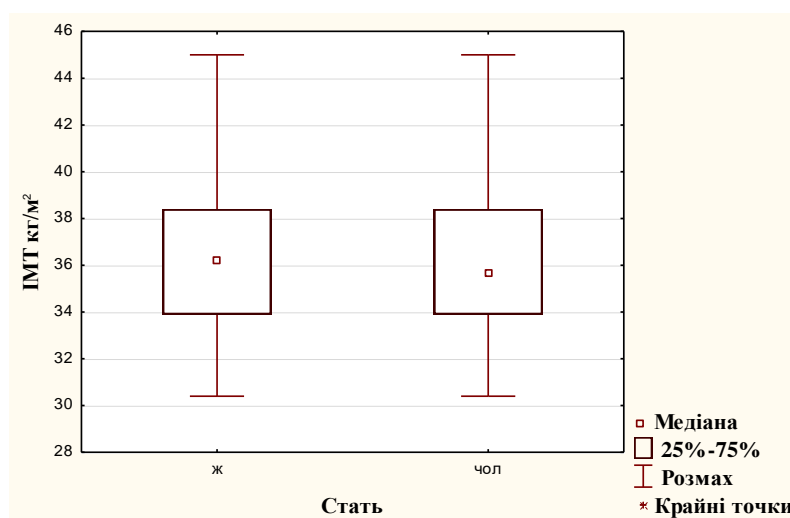


Рисунок 3.1. Медіани та між кварталний розмах ІМТ залежно від статі.

Пацієнти із гострим холециститом поступали в стаціонар по-різному. Первинно звернулось для на стаціонарне лікування 134 (34,63%) хворих, із повторними приступами було 187 (48,32%), переведено із центральних районних лікарень – 66 (17,05%) осіб.

Серед пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням первинно звернулось до стаціонару 84 (40,38%) особи, у групі порівняння первинно звернулось лише 50 (27,93%) ($p=0,01; \alpha=0,05$) (рис. 3.2). В 1,6 разів більше, ніж у дослідній групі, було зареєстровано повторних звернень серед пацієнтів із гострим холециститом та нормальною масою тіла ($p=0,01; \alpha=0,05$). Пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням, переведених із ЦРЛ, було в 3,2 рази більше, ніж хворих із нормальною масою тіла ($p=0,01; \alpha=0,05$).

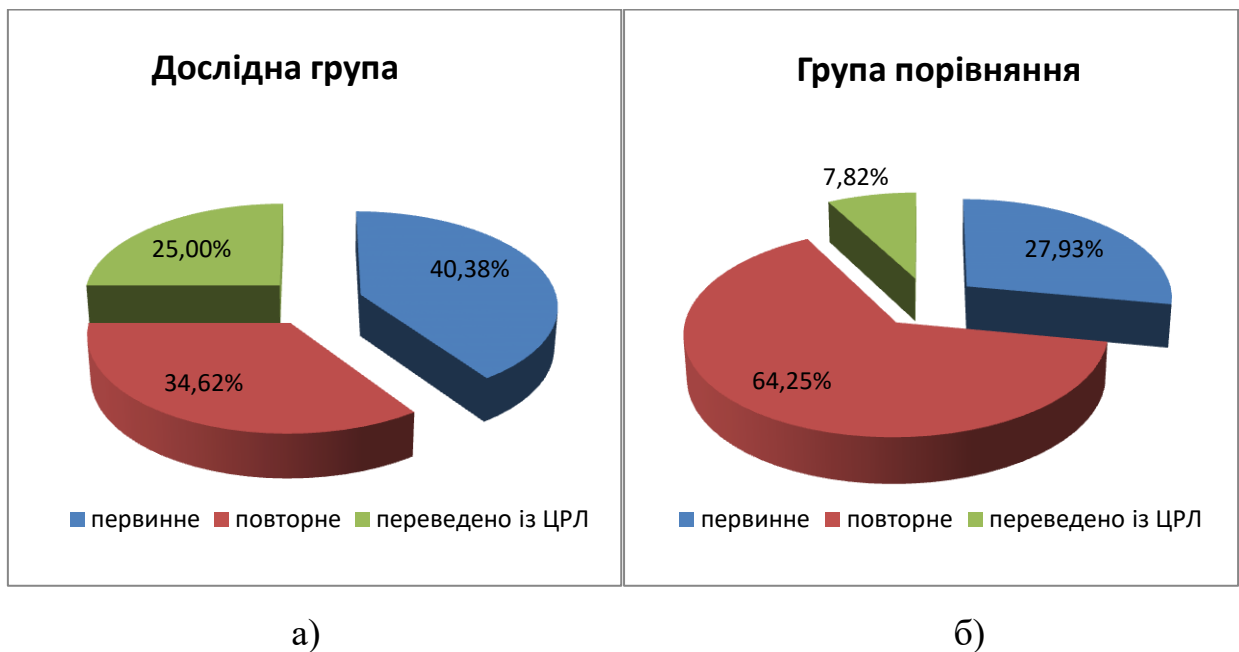


Рисунок 3.2. Розподіл пацієнтів за зверненням до обласної лікарні.

Таким чином, у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням відмічається більш стрімкий розвиток захворювання, про що свідчить повторність звернень до стаціонару. Переведення пацієнтів із вторинного рівня допомоги на третинний свідчить про складний перебіг захворювання,

труднощі діагностики та вибору способу лікування, що вимагають високо кваліфікованої допомоги.

У низки осіб групи дослідження стверджено поєднання гострого холециститу та ожиріння з іншими метаболічними розладами (Табл. 3.1.)

Таблиця 3.1.

Коморбідні стани у пацієнтів із гострим холециститом.

Характеристика	Пацієнти із ожирінням (n=208)	Пацієнти із нормальною масою тіла (n=179)	Всі пацієнти (n=387)	p
Цукровий діабет 2 тип (ЦД II) (n,%)	55 (26,44%)	31 (17,32%)	86 (22,2%)	0,03*
Артеріальна гіпертензія, (n,%)	32 (15,38%)	27 (15,08%)	59 (15,20%)	0,058
Дисліпідемія, (n,%)	45 (21,63%)	25 (13,97%)	70 (18,10%)	0,048*
Варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок	30 (14,42%)	29 (16,20%)	59 (15,25%)	0,062

Зареєстрована статистично значима різниця рівня захворюваності на цукровий діабет 2 типу та дисліпідемії у пацієнтів із ожирінням, в порівнянні з контрольною групою.

Отже, поширеність ожиріння серед пацієнтів із гострим холециститом становить 1,2:1. Пацієнти із ожирінням молодші за віком від контрольної групи ($47,53 \pm 2,04$ порівняно із $54,5 \pm 1,63$, $p=0,01$, $\alpha=0,05$). Серед пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням істотно переважали жінки (161(77,70%) порівняно із 118 (65,90%); $p=0,0165$). У низки хворих на гострий холецистит

та ожиріння констатовано поєднання патології із іншими метаболічними розладами: цукровим діабетом 2 типу, дисліпідемією.

3.2. Клінічний перебіг гострого холецистити в осіб із ожирінням

Усі пацієнти із гострим холециститом поступали в стаціонар за невідкладними показаннями. За тривалістю захворювання пацієнти зверталися до стаціонару в різних термінах (табл. 3.2.). В 2,8 разів більше констатовано запізніле звернення в терміні >72 годин для стаціонарного лікування у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням, ніж у пацієнтів із нормальною масою ($p=0,01; \alpha=0,05$). В терміні до 24 годин звернулось в 1,3 рази більше пацієнтів із гострим холециститом та нормальною масою тіла, ніж хворих із ожирінням ($p=0,01; \alpha=0,05$). При зверненні пацієнтів до стаціонару в терміні до 48 годин від моменту захворювання відсутня статистично значима різниця між порівнюваними групами ($p=0,054; \alpha=0,05$).

Таблиця 3.2.

Терміни звернення пацієнтів із гострим холециститом в стаціонар.

Тривалість захворювання до звернення в стаціонар	Пацієнти із ожирінням (n=275)	Пацієнти із нормальною масою тіла (n=234)	p
До 24 год	84 (30,55%)	113 (48,29%)	0,01
До 48 год	70 (25,45%)	78 (33,33%)	0,054
>72 год	121 (44,00%)	43 (18,38%)	0,01

Перед госпіталізацією пацієнтам було виконано клініко-лабораторне обстеження. Антропометричні обстеження становили первинний акцент обстеження пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням. Окрім ІМТ, було визначено величину ОТ, обчислено масу та частку жирової тканини (табл. 3.3). ІМТ згідно медіани дослідження відповідав II ступеню ожирінню.

Занепокоєння викликала частка жирової тканини, яка перевищувала критичну позначку на 9,18 кг.

Таблиця 3.3.

Антропометричні показники пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням

Показники	Результати
ІМТ, Ме (кг/м ²)	36,1
Величина ОТ, Ме (см)	108,0
Маса ЖТ, М±SD (кг)	40,81±10,51
Частка ЖТ, Ме (%)	39,18

За результатами лабораторних даних відмічалось у пацієнтів як із ожирінням, так і нормальною масою тіла помірне підвищення рівня лейкоцитів (табл.3.4). Рівень лейкоцитів у пацієнтів із ожирінням був у 1,57 рази вищим, ніж у групи порівняння ($p=0,001; \alpha=0,05$). Рівень трансаміназ як пацієнтів із ожирінням, так і в групі порівняння був вищий норми, проте статистично значима різниця між двома групами була зареєстрована лише при підвищенні АСТ ($55,54 \pm 3,08$ порівняно із $49,39 \pm 1,82; p=0,001, \alpha=0,05$). Показники креатиніну, сечовини, а-амілази не мали статистично достовірної різниці. У пацієнтів із ожирінням відмічаємо вищий рівень глюкози та холестерину в 1,2-1,3 рази в порівнянні із контрольною групою. Дані показники є статистично значимими, що ще раз підтверджує наявність у пацієнтів із ожирінням такої супутньої патології як цукровий діабет та дисліпідемія.

За допомогою множинної регресії виявлено позитивний взаємозв'язок між індексом маси тіла і

- рівнем лейкоцитів ($r=0,85; r^2=0,72; p=0,001$);
- рівнем холестерину ($r=0,89; r^2=0,75; p=0,001$).

Таблиця 3.4.

Основні лабораторні показники осіб із гострим холециститом

Показник (Me±SD)	Пацієнти із ожирінням (n=208)	Пацієнти із нормальною масою тіла (n=179)	p
Лейкоцити (*10⁹/л)	17,55±6,86	11,15±4,52	0,001*
Аланінамінотрансфераза (АЛТ, од/л)	60,52±7,68	58,81±6,68	0,27
Аспартатамінотрансфераза (АСТ, од/л)	55,54±3,08	49,39±1,82	0,001*
Креатинін (мкмоль/л)	96,72±14,78	100,27±14,67	0,96
Сечовина (ммоль/л)	5,39±0,85	5,53±0,92	0,56
Глюкоза (ммоль/л)	7,11±1,59	5,05±0,58	0,001*
Холестерин (ммоль/л)	5,51±0,88	4,44±0,88	0,01*
А-амілаза (од/л)	69,74±15,82	67,81±16,49	0,74

Враховуючи дані ретроспективного дослідження та наявність кореляційного зв'язку між запаленням та ІМТ, основою проспективного лабораторного досліджень стали маркери системного запалення (С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-6 (ІЛ-6)). За результатами клініко-лабораторних даних у пацієнтів із ожирінням були значно підвищені показники С-реактивного білку (СРБ), інтерлейкіну 1(ІЛ-1) та 6 (ІЛ-6).

У пацієнтів із ожирінням рівень СРБ був вищим у 2,8 рази в порівнянні з контрольною групою (593,9±75,26 порівняно із 211,4±97,6; p=0,001; α=0,05) (рис. 3.3.а). Рисунок 3.3.б показує рівень ІЛ-6 в порівнюваних групах (36,0±7,9 порівняно із 14,9±5,6;p=0,01; α=0,05). Аналізуючи рисунок 3.3.в, відмічаємо статистично значиму різницю між рівнем ІЛ-1 в двох групах із

95% довірчим інтервалом та $p=0,01$. Рівень ІЛ-1 в дослідній групі становив $19,9\pm 3,8$ пг/мл на відміну від контрольної групи, де рівень ІЛ-1 склав $10,5\pm 4,1$ пг/мл.

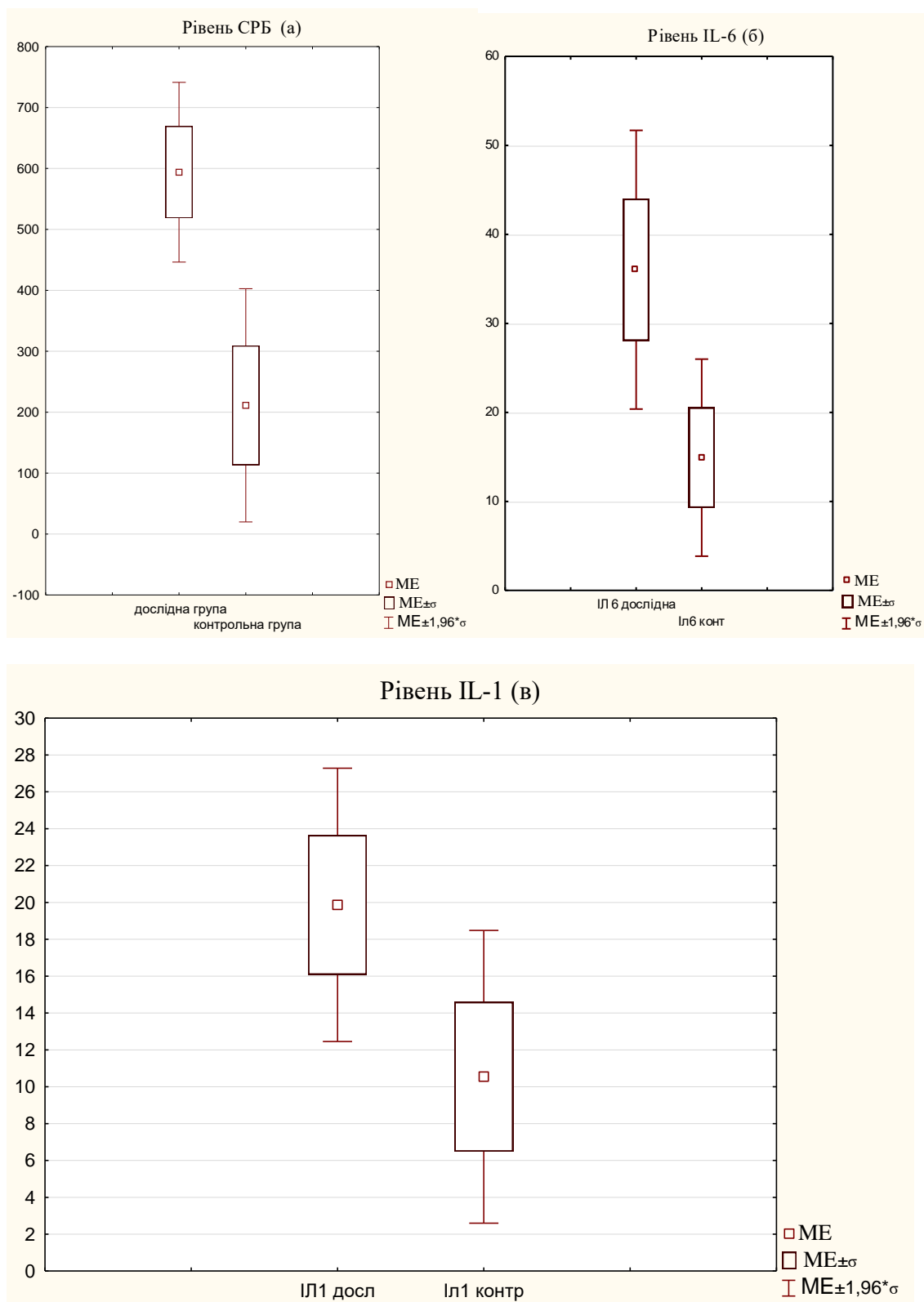


Рисунок 3.3. Маркери системного запалення у пацієнтів із гострим холециститом

Характер запалення жовчного міхура визначали гістологічним дослідженням. Гострий катаральний холецистит було діагностовано у 85 (30,91%) пацієнтів із ожирінням, флегмонозний – у 138 (51,18%), гангренозний – у 52 (18,91%) хворих. Серед хворих із ожирінням гострий гангренозний холецистит констатовано у 28 (10,18%) чоловіків та 24 (8,73%) жінок ($\chi^2=32,42$; $p<0,001$). Гострий катаральний холецистит мали 3 (1,09%) чоловіки та 82 (30,90%) жінок ($\chi^2=27,56$; $p<0,001$). Серед пацієнтів із гострим флегмонозним холециститом та ожирінням відсутня статистично значима різниця за статтю ($\chi^2=0,15$; $p=0,69$).

Характер запалення жовчного міхура представлено у вигляді номінальної шкали, яка мала три категорії (1 – катаральний холецистит, 2 – флегмонозний холецистит, 3 – гангренозний холецистит). За допомогою кореляційного аналізу за Спірменом, встановлено позитивний взаємозв'язок між ступенем ожирінням та глибиною патоморфологічних змін жовчного міхура для всіх пацієнтів із гострим холециститом ($r=0,20$; $p=0,003$) та для чоловіків ($r=0,45$; $p=0,007$). Натомість, у жінок ступінь ожиріння не корелював із частотою деструкційних змін стінки жовчного міхура при його запаленні.

У групі дослідження у хворих із ожирінням III ступеня частіше визначали коморбідну патологію: дисліпідемію, цукровий діабет, варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок (табл.. 3.5.)

Таблиця 3.5

Коморбідні стани у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням.

Характеристика	I ступінь (n=80)	II ступінь (n=105)	III ступінь (n=90)	p
Цукровий діабет 2 тип (n, %)	18 (6,55%)	20 (7,27%)	17 (6,18%)	0,062
Артеріальна гіпертензія, (n,%)	9 (3,27%)	11 (4%)	12 (4,36%)	0,07
Дисліпідемія, (n,%)	5 (1,82%)	15 (5,45%)	25 (9,09%)	0,001
Варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок	8 (2,991%)	9 (3,27%)	13 (4,72%)	0,081

Таким чином, ожиріння по-різному впливає на клінічний перебіг гострого холециститу, викликаючи більше виражену запальну відповідь. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та рівнем лейкоцитів ($r=0,85$; $p=0,001$), а також глибиною патоморфологічних змін запалення жовчного міхура ($r=0,20$; $p=0,003$). У чоловічої статі, на відміну від жінок, виявлено кореляцію ступеня ожиріння із частотою деструктивних змін стінки жовчного міхура при його запаленні ($r=0,45$; $p=0,007$).

3.3 Вплив ожиріння на результати лікування осіб із гострим холециститом

Для встановлення впливу ожиріння на результати лікування осіб із гострим холециститом ретроспективно проаналізовано 367 випадків захворювання, оперованих з приводу ЖКХ протягом 2011-2019рр. Групу дослідження утворило 208 пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням. Групу порівняння сформовано із 179 пацієнтів із гострим холециститом та нормальною масою тіла. Основою дослідження стали: тривалість оперативного втручання, частота конверсій та її причини, післяопераційні ускладнення.

«Золотим стандартом» оперативного втручання у пацієнтів із гострим холециститом вважається лапароскопічна холецистектомія, проте, досліджуючи когорту осіб із ожирінням, було констатовано ряд особливостей.

Ожиріння сприяє подовженню тривалості оперативного втручання. Аналізуючи дані рисунка 3.4, відмічаємо збільшення тривалості оперативного втручання з $73,7 \pm 0,75$ хвилин до $91,3 \pm 0,65$ хвилин, $p=0,001$; $\alpha=0,05$. Наявний сильний позитивний кореляційний зв'язок між двома змінними ($r = 0,9078$). На підставі кореляційно-регресійного аналізу залежної змінної тривалості оперативного втручання від індексу маси тіла та

врахуванням корекції визначено коефіцієнт детермінації $R^2=0,8213$; $p=0,001$. Це свідчить про те, що із довірчим інтервалом 95% величина індексу маси тіла у близько 82% випадків пояснює мінливість тривалості оперативного втручання.

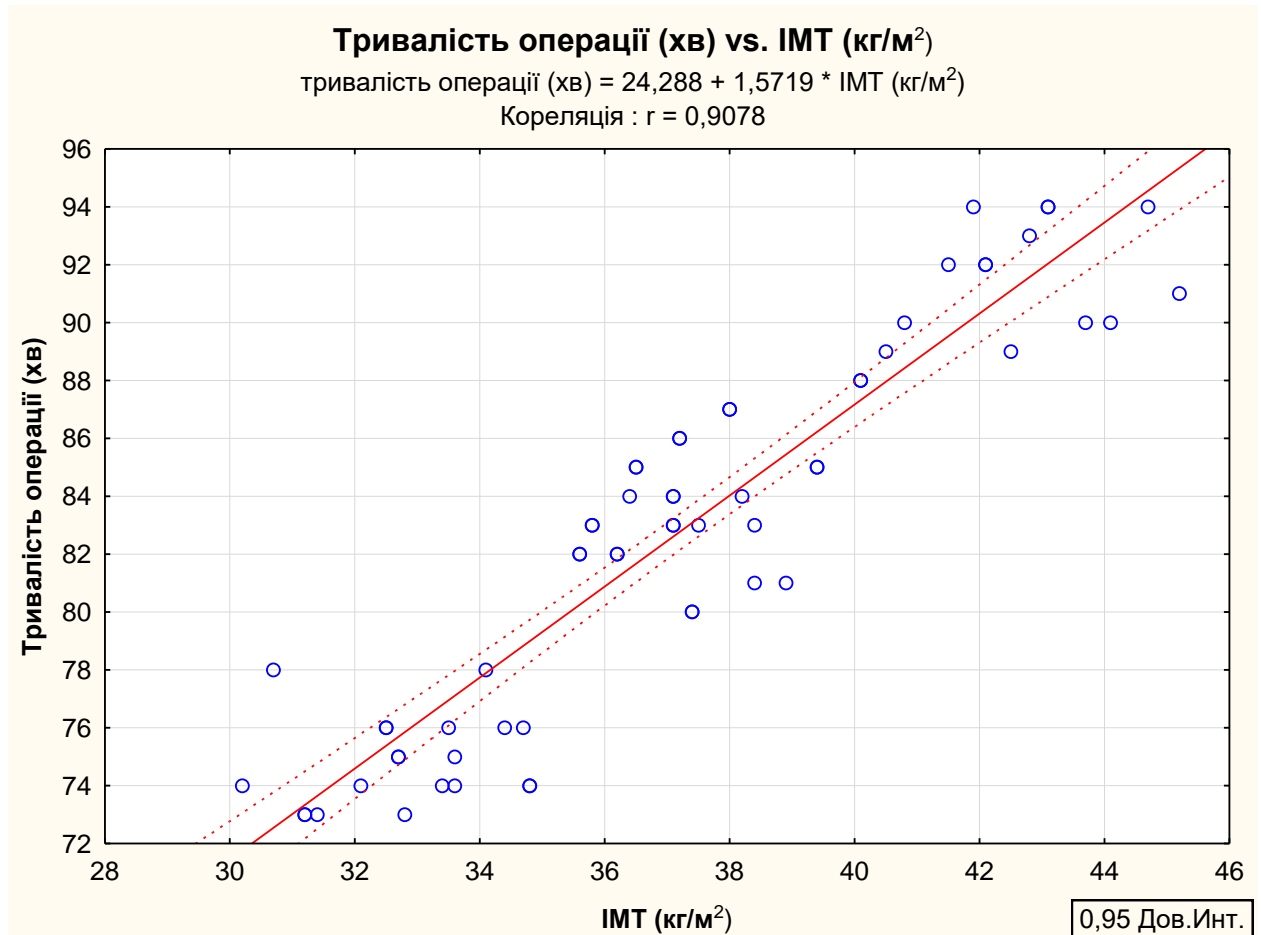


Рисунок 3.4. Тривалість оперативного втручання у пацієнтів із ожирінням

Згідно етапності оперативного втручання збільшення загальної тривалості оперативного втручання було декілька. Первинними причинами була тяжка інтубація трахеї, у зв'язку із ожирінням та/або наявністю короткої шиї. Такі особливості у пацієнтів із ожирінням спричинювали подовження часу в середньому на $9,2 \pm 0,57$ хвилин в порівнянні із контрольною групою.

В подальшому збільшення тривалості операції було обумовлене технічними труднощами створення пневмоперитонеуму та безпечною постановкою першого троакару. Основними інтраопераційними причинами

були: анатомія трикутника Кало, яка не доступна візуалізації як за рахунок запального процесу, так і за рахунок надмірної жирової тканини; відсутність достатньої тракції дна жовчного міхура у зв'язку із збільшеною в об'ємі печінкою (жирова дистрофія печінки); об'ємна поперечна ободова кишка та великий сальник, що утруднюють маніпуляції інструментами.

Досліджуючи частоту конверсій, слід зазначити, що у 19(9,13%) пацієнтів із ожирінням було виконано перехід до відкритого оперативного втручання, у контрольній групі цей показник склав 7(3,91%) випадків із 179 ($p=0,035$; $\alpha=0,05$) (табл..3.6.).

Таблиця 3.6.

Частота конверсій та післяопераційні ускладнення у пацієнтів із гострим холециститом.

	Пацієнти із ожирінням (n=208)	Пацієнти із нормальною масою тіла (n=179)	p
Частота конверсій (n, %), з них	19 (9,13%)	7 (3,91%)	0,035*
Пошкодження біліарної системи типу А(n,%)	2 (0,96%)	1 (0,56%)	0,05
типу D (n,%)	2 (0,96%)	2 (1,12%)	0,05
Кровотеча (n,%)	3 (1,44%)	2 (1,12%)	0,056
Інфікування рани (n,%)	12 (5,77%)	3 (1,68%)	0,03*
Пневмонія	5 (2,40%)	4 (2,23%)	0,062
Плеврит	7 (3,37%)	5 (2,79%)	0,054
Ателектаз	2 (0,96%)	1 (0,56%)	0,07

Частота конверсій зростала також із збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) (рис. 3.5). У пацієнтів із ІМТ 30-34,9кг/м² було виконано 3 (5,26%) конверсій, тоді як із ІМТ≥40 кг/м² частота конверсій збільшилась до 11 (15,94%) випадків (p=0,046, α=0,05).

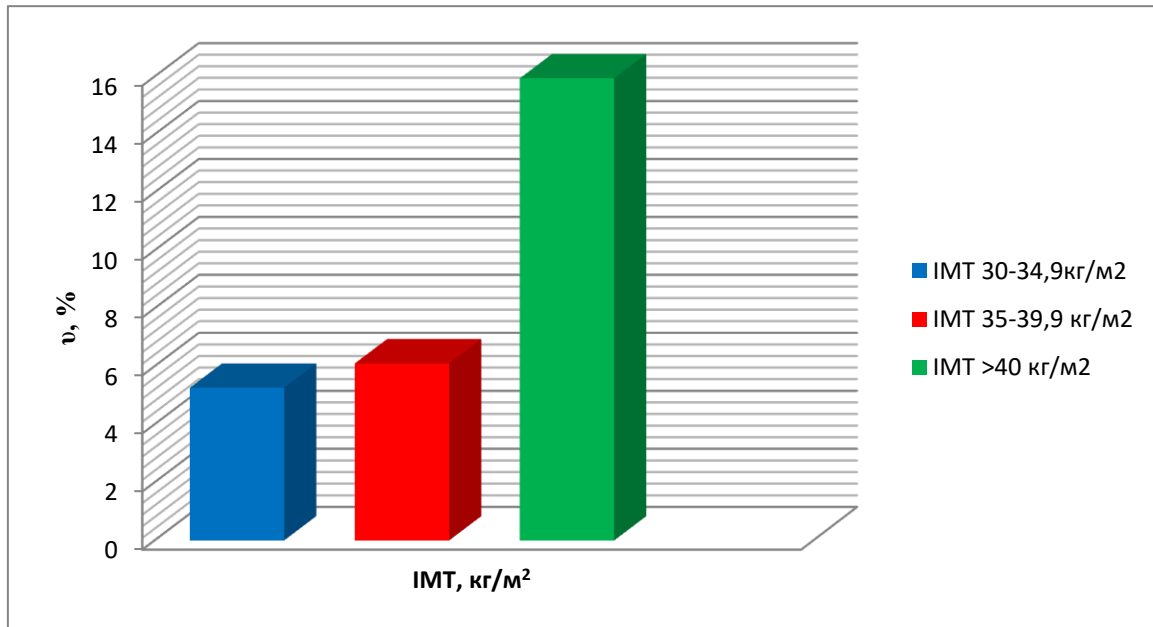


Рисунок 3.5. Частота конверсій у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням.

Причиною конверсій був запальний процес (за рахунок перивезикулярного інфільтрату чи абсцесу) на гепатодуоденальній зв'язці та трикутника Кало, а також ризик високої крововтрати. Надмірний розвиток жирової тканини, набряк тканин в проекції структурних елементів зв'язки викликали труднощі диференціації *arteries et ductus cysticus*, при цьому збільшуючи ризик ятрогенного пошкодження загальної жовчної протоки. Частота ятрогенного пошкодження біліарної системи типів А та D, як у дослідній, так і контрольній групі був сумарно меншим 2% та був статистично не значимим при дослідженні. Серед післяопераційних ускладнень увагу привертає відсоток інфікувань післяопераційних ран. Даний показник має досить високий рівень статистичної різниці (p=0,03; α=0,05). Соматичні ускладнення були зареєстровані як у дослідній групі, так і

в групі порівняння, проте була відсутня статистично значима різниця ($p > 0,05$).

Згідно вище вказаних даних, превалює жіноча стать, проте аналізуючи рівень післяопераційних ускладнень, у чоловіків відмічається збільшення кількості ускладнень в порівнянні із жінками (23,15% порівняно із 6,81%; $p = 0,001$; $\alpha = 0,05$).

За результатами рисунка 3.6 відмічаємо накладання двох кривих. Згідно розподілу кількості ускладнень в кожній віковій групі слід зауважити, що перший пік ускладнень припадає на період 40-50 років. При цьому крива ускладнень у жінок вирівнюється із кривою ускладнень у чоловіків. Даний сплеск ускладнень у жіночій статі пов'язаний із гормональним дисбалансом: зниженням естрогенів та прогестерону. Присутність гормонів в молодому та дорослому віці забезпечує пацієнтам жіночої статі контроль та попередження виникнення ускладнень в післяопераційному періоді. Цей захист обумовлений імуномодельюючим ефектом гормонів.

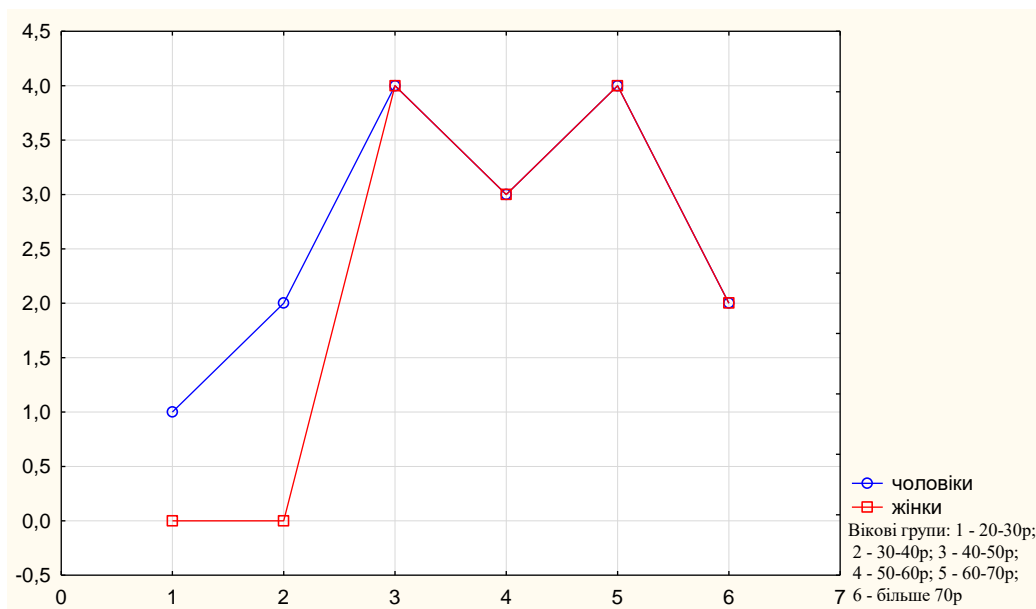


Рисунок 3.6. Післяопераційні ускладнення у пацієнтів з гострим холециститом та ожирінням

Пацієнти із ожирінням перебувають у стаціонарі вдвічі довше, ніж пацієнти із нормальною масою тіла ($p = 0,01$; $\alpha = 0,05$) (табл. 3.7.).

Таблиця 3.7.

Ліжко-день та рівень смертності у пацієнтів із гострим холециститом.

	Пацієнти із ожирінням (n=208)	Пацієнти із нормальною масою тіла (n=179)	p
Ліжко-день (дні)	5,6±1,6	3,2±0,6	0,01*
Смертність (n,%)	1 (0,50%)	1 (0,60%)	0,07

Аналізуючи рівень летальності, ми відмітили, що немає статично значимої різниці, тобто смертність не залежить від ожиріння та збільшення індексу маси тіла.

Таким чином, ожиріння сприяє збільшенню тривалості оперативного втручання ($p=0,001$; $\alpha=0,05$). Із довірчим інтервалом 95% величина індексу маси тіла у близько 82% випадків пояснює мінливість тривалості оперативного втручання. Частота конверсій збільшувалась в 3,03 рази із збільшенням індексу маси тіла ($p=0,046$, $\alpha=0,05$). Наявність ожиріння більше, ніж в три рази збільшувало відсоток інфікувань післяопераційних ран ($p=0,03$; $\alpha=0,05$).

3.4. Особливості операцій з приводу гострого холецистити у пацієнтів із ожирінням

У пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням, за результатами ретроспективного аналізу, виконання традиційної лапароскопічної холецистектомії технічно ускладнене та економічно затратне. З метою покращення та удосконалення способу оперативного втручання у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням було запропоновано виконання модифікованої лапароскопічної холецистектомії. Для спростування або підтвердження гіпотези серед пацієнтів із гострим холециститом та

ожирінням рандомізовано було виділено дві групи. До першої групи, що нараховувала 35 пацієнтів, ми віднесли осіб, яким виконувалась модифікована лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ) (дослідна). У другій групі, загальна кількість яких становила 32 пацієнти, виконувалась традиційна лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ) (порівняння).

Модифікована ЛХЕ передбачає декілька етапів. І етап – постановка 5-го порту в точці Мейо-Робсона. Згідно Токійського протоколу, наступним етапом є дотримання 6 «безпечних кроків», що знижує ймовірність пошкодження холедоха. Якщо не можливо виконати хоча б один із кроків, подальше проведення оперативного втручання загрожує пошкодженням загальної жовчної протоки та спонукає до конверсії.

Виконання модифікованої лапароскопічної холецистектомії дозволило скоротити тривалість операції на $19,01 \pm 0,41$ хвилини ($p=0,001; \alpha=0,05$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Особливості ЛХЕ у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням.

	Модифікована ЛХЕ, (n=35)	«Традиційна» ЛХЕ, (n=32)	p
Тривалість оперативного втручання (хв.)	65,16±5,72	84,17±5,31	0,001
Частота конверсій, (n,%)	2 (5,71%)	3 (9,38%)	0,056
Пошкодження біліарної системи (n,%)	0(0%)	1 (3,13%)	0,07

Аналізуючи залежність тривалості оперативного втручання від ІМТ у двох порівнюваних групах (рис. 3.7 та рис. 3.8), наявний сильний позитивний кореляційний зв'язок між двома змінними ($r_1=0,68038$ порівняно із

$r_2=0,80694$; $p=0,001$, $\alpha=0,05$). На підставі кореляційно-регресійного аналізу залежності двох змінних та врахуванням корекції визначені коефіцієнти детермінації $R^2_1=0,4466$ порівняно із $R^2_2=0,6395$; $p=0,001$. Це свідчить про те, що із 95% ДІ на 19,29% модифікована ЛХЕ зменшує мінливість тривалості оперативного втручання від ІМТ.

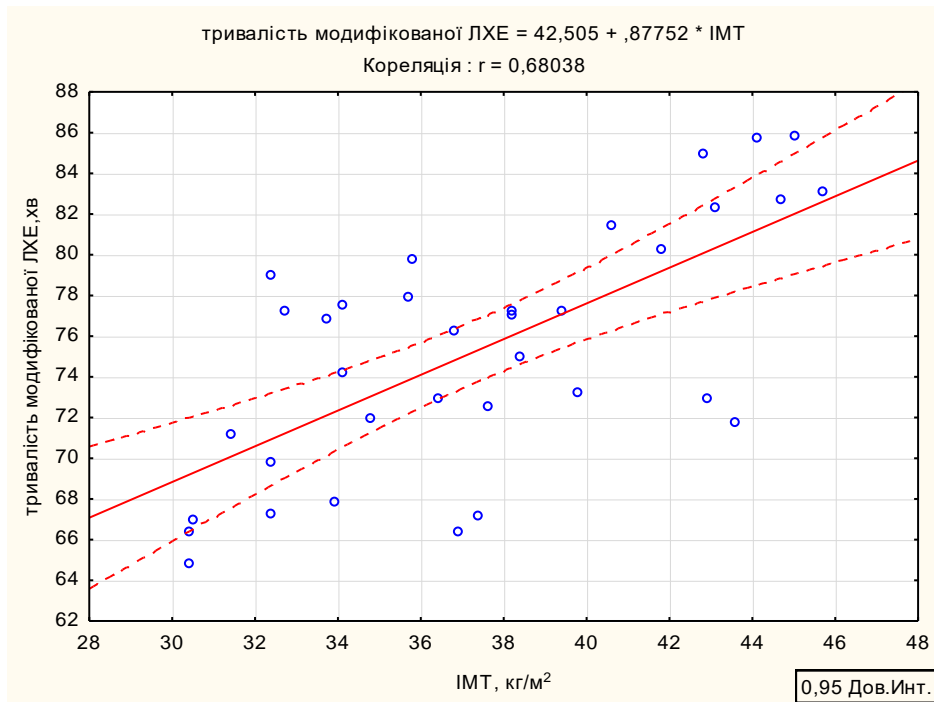


Рисунок 3.7. Тривалість модифікованої ЛХЕ залежно від ІМТ.

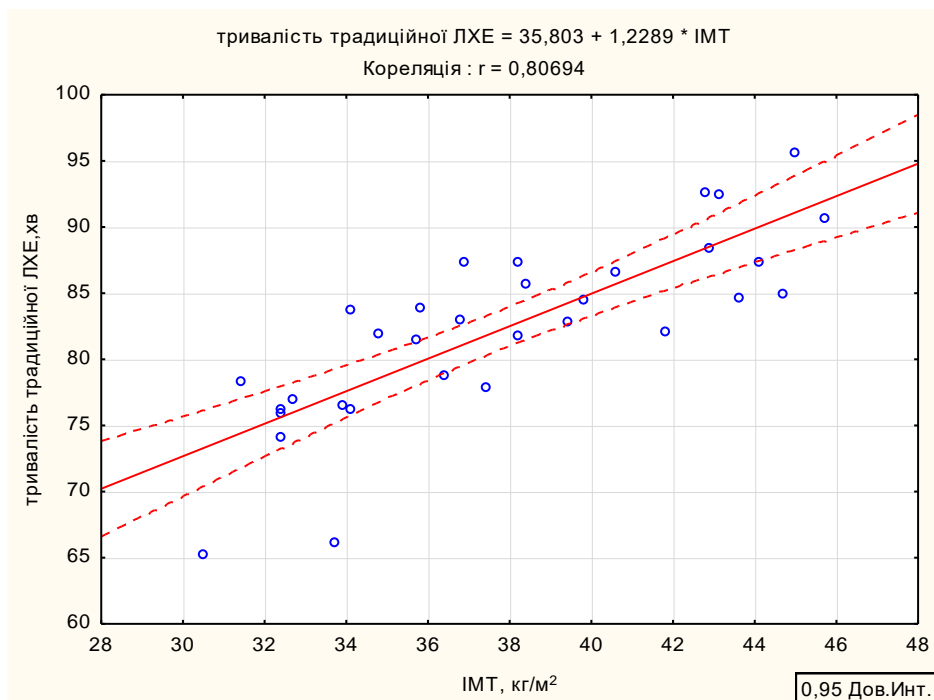


Рисунок 3.8. Тривалість традиційної ЛХЕ залежно від ІМТ.

Групи порівняння по ІМТ	Середнє значення група 1	Середнє значення група 2	t-знач.	p	N спостер група 1	N спостер. група 2	Ст.відх. - група 1	Ст.відх. - група 2	F-відх. дисперс.
I ст ₁ vs. I ст ₂	71,63692	75,60636	-1,84866	0,077993	13	11	4,896687	5,626952	1,320510
I ст ₁ vs. II ст ₂	71,63692	83,16091	-6,73386	0,000001	13	11	4,896687	3,101211	2,493113
I ст ₁ vs. III ст ₂	71,63692	88,58500	-8,71380	0,000000	13	10	4,896687	4,233250	1,338002
II ст ₁ vs. I ст ₂	74,23800	75,60636	-0,61068	0,548649	10	11	4,510121	5,626952	1,556574
II ст ₁ vs. II ст ₂	74,23800	83,16091	-5,32693	0,000039	10	11	4,510121	3,101211	2,115017
II ст ₁ vs. III ст ₂	74,23800	88,58500	-7,33465	0,000001	10	10	4,510121	4,233250	1,135086
III ст ₁ vs. I ст ₂	81,13200	75,60636	2,37653	0,028144	10	11	4,959870	5,626952	1,287081
III ст ₁ vs. II ст ₂	81,13200	83,16091	-1,13580	0,270166	10	11	4,959870	3,101211	2,557867
III ст ₁ vs. III ст ₂	81,13200	88,58500	-3,61436	0,001983	10	10	4,959870	4,233250	1,372754

Примітка: підгрупа 1 – модифікована ЛХЕ, підгрупа 2 – «традиційна» ЛХЕ,

Таблиця 3.9. Порівняння тривалості оперативного втручання в залежності від методу та ступеня ожиріння у пацієнтів із гострим холециститом.

Частота конверсій оперативного втручання у групі виконання модифікованої ЛХЕ знизилась у 1,6 рази, в порівняння із традиційним метод оперативного втручання, проте дані показники не мають статистично значимої різниці ($p=0,05$). Завдяки дотриманні шести «безпечних кроків» у групі пацієнтів, що виконувалась модифікована лапароскопічна холецистектомія було відсутнє ятрогенне пошкодження біліарної системи. У групі порівняння даний показник склав 3,13%.

Тривалість оперативного втручання у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням має мультифакторіальний вплив. В таблиці 3.9. об'єднані два чинники: метод оперативного втручання та ступінь ожиріння згідно ІМТ. У пацієнтів із I ступенем ожирінням відсутня статистична різниця ($p=0,078$; $\alpha=0,05$) щодо тривалості оперативного втручання не залежно від методу хірургічного втручання. При II ступені ожиріння відмічаємо зменшення тривалості оперативного втручання на 8,92 хвилини ($p=0,001$; $\alpha=0,05$), тоді як у пацієнтів із III ступенем тривалість операції зменшується на 7,45 хвилини ($p=0,001$; $\alpha=0,05$). Таким чином, виконання модифікованої ЛХЕ ефективно при II та III ступені ожиріння.

Слід звернути увагу, внутрішньочеревний тиск під час «традиційної» лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із ожирінням становив 15-17 мм. рт. ст.. Проте, враховуючи тривалість оперативного втручання, постійне підтримування внутрішньочеревного тиску в межах 16-17 мм рт. ст. може викликати метаболічний ацидоз та сприяти розвитку гіперкоагуляції, що підвищує ризик тромбоутворення (табл.3.10.). Зсув рН крові в сторону ацидозу ($pH=7,20\pm 0,005$) зареєстровано у пацієнтів, яким виконувалась «традиційна» ЛХЕ ($p=0,001$; $\alpha=0,05$). При цьому констатовано зниження бікарбонатів до $20,17\pm 1,19$ ммоль/л ($p=0,001$; $\alpha=0,05$). З метою попередження даних ускладнень при модифікованій ЛХЕ кожні 30 хвилин виконували зниження внутрішньочеревного тиску до 0 мм. рт. ст.. та проводилася гіпервентиляція протягом 1 хвилини. В передопераційному періоді за 2 години до оперативного втручання вводили

низькомолекулярні гепарини в дозі 4000 анти-Ха (0,4 мл) та продовжували в післяопераційному періоді

Таблиця 3.10.

Інтраопераційні показники коагулограми та газів крові у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням.

Показники	Модифікована ЛХЕ, (n=35)	«Традиційна» ЛХЕ, (n=32)	p
Фібриноген (г/л)	3,16±0,63	3,64±0,72	0,004
ПТІ(%)	91,02±3,57	91,74±3,52	0,4
МНО	1,0±0,11	0,96±0,11	0,062
pH	7,39±0,03	7,20±0,005	0,001
pCO ₂ (кПа)	5,05±0,36	6,03±0,38	0,02
HCO ₃ ⁻ (ммоль/л)	31,43±0,90	20,17±1,19	0,001

Порівнюючи способи оперативного втручання між собою, ускладнення в післяопераційному періоді були розділені на класи згідно класифікації Clavien-Dindo (табл.3.11.). Відмічаємо, що в обох групах порівняння виявлено I та II клас ускладнень, проте статично значима різниця відсутня між порівнюваними групами (p>0,05; α=0,05).

Таблиця 3.11.

Класи післяопераційних ускладнень згідно класифікації Clavien-Dindo.

Клас ускладнень	Модифікована ЛХЕ (n=35)	«Традиційна» ЛХЕ (n=32)	p
I	1 (2,85%)	2 (6,25%)	>0,05
II	1 (2.85%)	1 (3,13%)	>0,05
IIIa	-	1 (3,13%)	>0,05
IIIb	-	1 (3,13%)	>0,05
IVa	-	5 (15,63%)	0,04
IVb	-	-	-
V	-	-	-

III клас ускладнень, що згідно класифікації вимагав повторного оперативного втручання, був виявлений лише в групі пацієнтів, що виконувалась «традиційна» ЛХЕ. Сумарно становив 6,26%. Запропонована модифікована методика лікування дозволила зменшити ускладнення IV класу на 15,63% ($p=0,04$; $\alpha=0,05$). Загальний відсоток ускладнень знизився з 31,25% до 6,25% ($p=0,02$; $\alpha=0,05$).

Враховуючи клініко-лабораторні дані та гендерні особливості, на підставі логістично-регресивного аналізу та розрахунку показника відношення шансів та ризику із 95% довірчим інтервалом визначено наступні предиктори ризику хірургічних післяопераційних ускладнень:

1. Чоловіча стать (RR=9,714; OR=21,33; 95% ДІ=1,375-68,61; $p=0,01$);
2. Вік старше 60 років (RR=1,231; OR=1,242; 95% ДІ=0,213-7,109; $p>0,05$);
3. Підвищений рівень СРБ (RR=7,388; OR=8,379; 95% ДІ=1,027-68,359; $p=0,02$);
4. Підвищений рівень ІЛ-6 (RR=4,515; OR=5,205; 95% ДІ=1,045-19,516; $p=0,01$);
5. Підвищений рівень ІЛ-1 (RR=1,368; OR=1,398; 95% ДІ=0,342-5,472; $p>0,05$).

Тривалість перебування у стаціонарі корелює із наявністю післяопераційних ускладнень. При використанні модифікованої ЛХЕ тривалість перебування в стаціонарі становив $4,0 \pm 0,6$ ліжко-днів, натомість у групі порівняння – $5,6 \pm 1,6$ ліжко-дня ($p=0,048$; $\alpha=0,05$).

Збільшення тривалості перебування у стаціонарі пов'язане із післяопераційними ускладненнями класу Clavien-Dindo IIIa та IIIb (10 та 12 ліжко-днів) у групі порівняння (табл.3.12.). Ускладнення класу I та II Clavien-Dindo присутні як у групі із модифікованою ЛХЕ, так і групі порівняння. При ускладненнях I класу перебування в стаціонарі в даних групах становив 7 ліжко-днів. До 8 ліжко-днів збільшувалось перебування в стаціонарі як одній групі дослідження, так і в другій при наявності II уласу ускладнень.

Таблиця 3.12.

Частота післяопераційних ускладнень за класами Clavien-Dindo та тривалість перебування у стаціонарі.

Клас	Модифікована ЛХЕ (n=35)	Ліжко-день	«Традиційна» ЛХЕ (n=32)	Ліжко-день
I	1 (2,85%)	7	2 (6,25%)	7
II	1 (2.85%)	8	1 (3,13%)	8
IIIa	-	-	1 (3,13%)	10
IIIb	-	-	1 (3,13%)	12
IVa	-	-	5 (15,63%)	12
IVb	-	-	-	-
V	-	-	-	-

Отже, виконання модифікованої лапароскопічної холецистектомії дозволило скоротити тривалість операції на $19,01 \pm 0,41$ хвилини ($p=0,001; \alpha=0,05$), попереджує розвиток метаболічного ацидозу рН $7,39 \pm 0,03$ порівняно із $7,20 \pm 0,005$ ($p=0,001; \alpha=0,05$), pCO_2 $5,05 \pm 0,36$ порівняно із $6,03 \pm 0,38$ ($p=0,02; \alpha=0,05$), зменшуючи ризик розвитку гіперкоагуляції. Модифікована ЛХЕ ефективна при II та III ступені ожиріння ($p=0,001; \alpha=0,05$).

3.5 Алгоритм комплексного лікування пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням

Результати лікування пацієнтів із ГХ та ожирінням є важливим питанням громадського здоров'я. Широке впровадження мініінвазивних (лапароскопічних, ендоскопічних, пункційних під контролем ультразвукового дослідження) методів лікування пацієнтів із ГХ змінило лікувальну тактику. Тепер лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ) розглядають як «золотий стандарт» лікування пацієнтів із симптомним холециститом [150]. Перевагами лапароскопічного втручання вважають невеликий розтин, який забезпечує гарний косметичний ефект, менш

виражений больовий синдром у післяопераційному періоді, короткий термін стаціонарного лікування, швидку реабілітацію хворого і незначний відсоток ускладнень [151-153]. Проте у 5 – 10% пацієнтів, яким втручання починають лапароскопічним методом, виникає потреба переходу до відкритої операції (конверсії) [154, 155]. Конверсію здійснюють через проблеми при формуванні пневмоперитонеуму, наявність спайок у черевній порожнині і складну анатомію в ділянці трикутника Кало, нездатність достатньо виконати тракцію дна жовчного міхура у зв'язку із збільшеною жировою печінкою [156]. Якщо перехід до відкритої холецистектомії (ХЕ) обумовлений запальними й анатомічними змінами в проекції жовчного міхура й підпечінковому просторі, лапароскопію розглядають як діагностичну процедуру, а конверсію вважають наступним етапом. У багатьох публікаціях відмічено, що зростання ІМТ у пацієнтів із ГХ не впливає на результати ЛХЕ, у тому числі на перехід до відкритої операції [157, 158]. Натомість окремі дослідники частіше виконують конверсійну ХЕ у хворих із ГХ та ожирінням, пояснюючи це наявністю ускладнень [153, 159, 160].

Ожиріння у пацієнтів із ГХ обумовлює певні особливості оперативного лікування. Раніше ожиріння розцінювали як протипоказання до ЛХЕ, тепер цю операцію розглядають як основний метод лікування пацієнтів із ГХ та ожирінням [161]. Проте у хворих з ожирінням ХЕ триває довше. На тривалість оперативного втручання впливає безліч факторів: ІМТ, товщина стінки жовчного міхура, наявність перивезикулярних абсцесів та повна відсутність візуалізації спільної жовчної протоки, що пов'язане із ризиком ятрогенного пошкодження. При ЛХЕ даний показник коливається в межах 0,2-1,1% [162-164]. Було виконано безліч мета аналізів та критичних оглядів щодо безпеки оперативного втручання та превентивних заходів для попередження даного ускладнення. На Дельфійському консенсусі 2017 були визначені рекомендації щодо безпечної лапароскопії: 1 – ефективна ретракція жовчного міхура; 2 – завжди отримувати критичний огляд на безпеку; 3 – уникати надмірного використання електрокоагуляції та кліпування; 4 – трикутник Кало як основний орієнтир; 5 – наявність конкремента в жовчній протоці (включаючи синдром Міріцці) та 6 – виражений фіброз у трикутнику

Кало, – вимагають змінити тактику оперативного втручання[165]. У 2018 році, користуючись Дельфійським консенсусом, в Токіо був погоджений протокол щодо хірургічного лікування гострого холециститу [166].

Тематика гострого холециститу викликає ще безліч питань у науковців сьогодні. На перший план виходить техніка безпеки оперативного втручання, особливо дане питання залишається актуальним у пацієнтів із ожирінням. Нами був запропоновано комплексний підхід до лікування гострого холециститу у пацієнтів із ожирінням. Важливими аспектами заявленого способу лікування є:

1. Дотримання діагностичного алгоритму згідно тривалості та перебігу захворювання, враховуючи індивідуальні особливості.
2. Адекватний індивідуальний підхід до способу оперативного втручання. Вибір способу залежить від ІМТ пацієнта.
3. Використання модифікованої лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із II та III ступенем ожирінням.
4. Дотримання критичної оцінки під час виконання оперативного втручання з метою попередження післяопераційних ускладнень та вчасного переходу до конверсії.

Приймаючи до уваги вище перелічене, нами запропонований алгоритм заходів, що необхідні в діагностично-лікувальній тактиці пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням (рис. 3.9)

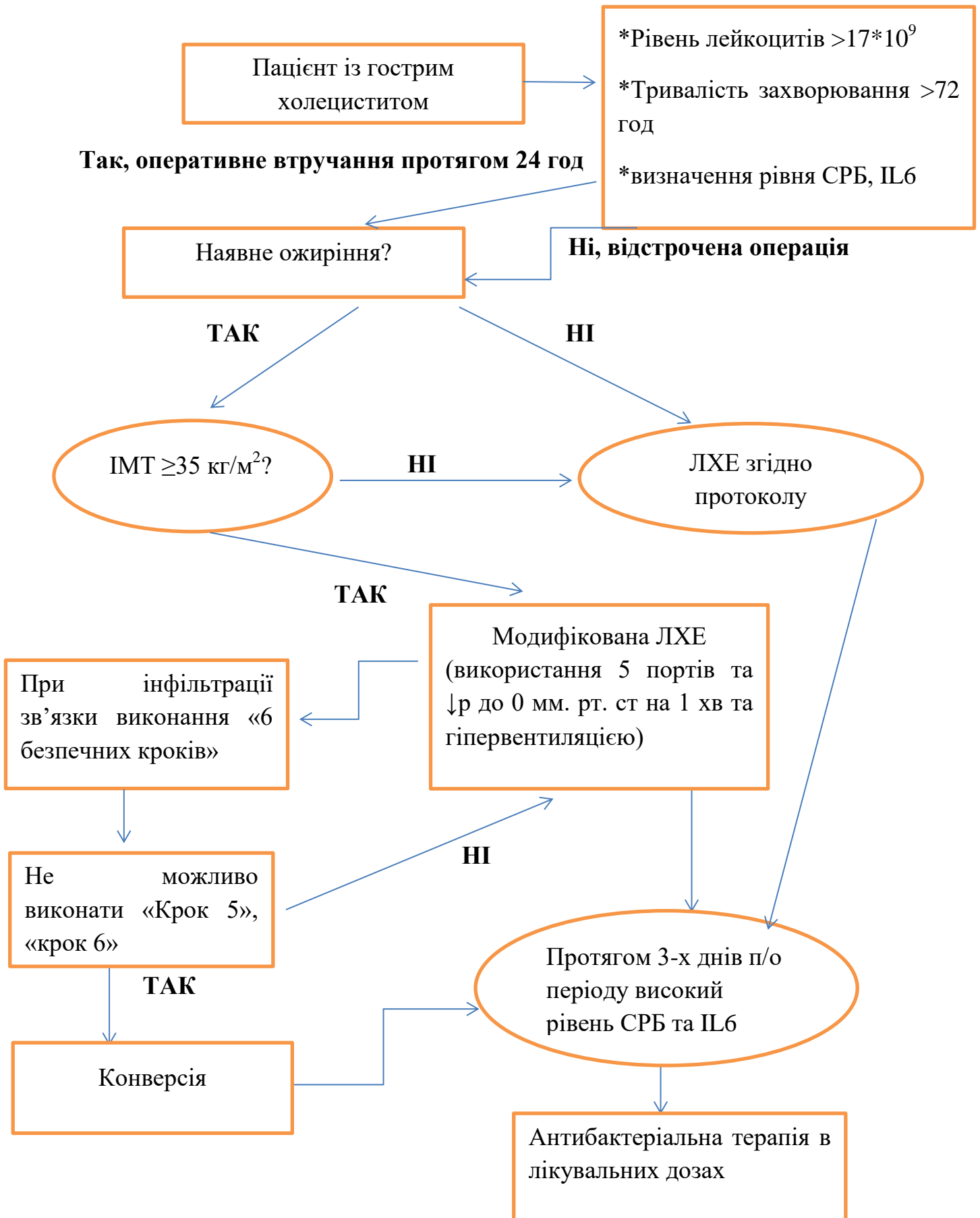


Рисунок 3.9. Лікувально-діагностичний алгоритм при гострому холециститі та ожирінні.

Таким чином, запропонований запропонований лікувально-діагностичний алгоритм сприяє скороченню тривалості оперативного втручання на $19,01 \pm 0,41$ хвилини ($p=0,001; \alpha=0,05$), зменшенню ускладнень IVa класу з 15,62% до 0% та загальної кількості післяопераційних ускладнень з 31,25% до 6,25% ($p=0,02; \alpha=0,05$)

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. О.В. Ткачук, А.А. Чантурідзе, А.О. Рейті, А.Б. Кебкало. Особливості перебігу гострого холецистити у пацієнтів з ожирінням. Клінічна хірургія. 2019, 86 (11-12): 23-28. DOI: 10.26779/2522-1396.2019.11-12.23
2. Tkachuk O., Chanturidze A., Pashunskyi Y., Reyti A., Kebkalo A.: Surgical treatment of acute cholecystitis in obese patients; Polish Journal of Surgery 2020: 92 (5): 37-42. DOI: 10.5604/01.3001.0014.3580

РОЗДІЛ 4

ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ОЖИРІННЯ

Відомо, що гострий панкреатит – це запальне ураження підшлункової залози. Люди з ожирінням мають потенційно гірший прогноз щодо перебігу хвороби та виникнення ускладнень. Наявні дослідження, що описують прямий кореляційний зв'язок збільшення парапанкреатичної клітковини у пацієнтів з гострим панкреатитом за зростання індексу маси тіла (ІМТ) [167-169]. Автори також стверджують, що парапанкреатична клітковина має прямий токсичний вплив на паренхіму підшлункової залози [168-169]. Крім того, парапанкреатична клітковина вкрай бідна на васкуляризацію, що в разі сповільнює дію гуморальних та клітинних механізмів імунного захисту, а якщо додати до ареактивності кисле середовище, спричинене активним процесом альтерації, то кращих умов для колонізації та росту бактеріальних вегетацій не знайти. Відсутність анатомічного поділу жирової клітковини на поверхи (жирова клітковина стелиться від діафрагми до трикутника Скарпа) веде до швидкого ураження сусідніх ліпоцитів прозапальними простогландами, що сприяє генералізації процесу. Близько 20,0% пацієнтів із гострим панкреатитом мають тяжкий перебіг, що обумовлений виникненням гострої ниркової недостатності, гострого респіраторного дистрес-синдрому, компарт-синдрому. Наявність наростаючої поліорганної недостатності асоціюється із високими показниками смертності, що досягав близько 30,0% [170], а це викликає неабияке занепокоєння.

Незважаючи на те, що існує безліч досліджень щодо гострого панкреатиту, недостатньо вивченим залишається питання гострого панкреатиту із коморбідним ожирінням, зокрема впливу кількості парапанкреатичної клітковини на прояви недуги, її перебіг та виникнення ускладнень. Не залишається без уваги і тактика ведення пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням, адже вибір оптимального способу лікування може переважити шальки терезів «життя-смерть».

4.1. Епідеміологія ожиріння у пацієнтів із гострим панкреатитом

Вивчення епідеміології ожиріння серед пацієнтів із гострим панкреатитом становить левову частку в діагностиці та лікування даної патології. Саме тому було використано ретроспективний аналіз 482 історій хвороб із діагнозом гострий панкреатит, що проходили лікування на базі КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» в період з 1 січня 2011 по 1 березня 2019 року. Серед обстежених пацієнтів 260 (53,94%) осіб мали ожиріння, 222 (46,06%) – нормальну масу тіла. Досліджуючи тематику ожиріння, пацієнти із даною патологією становили групу дослідження. Групою порівняння було обрано пацієнтів із нормальною масою тіла.

Особи із ожирінням були старшими від хворих із нормальною масою тіла. Середній вік пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням дорівнював $55,4 \pm 1,6$ років, осіб із нормальною масою тіла – $47,9 \pm 2,1$ років ($df=480$; $p=0,01$). У хворих із ожирінням негативний кореляційний зв'язок між ступенем ожирінням та віком ($r=-0,389$; $p=0,0306$).

Серед хворих із гострим панкреатитом та ожирінням істотно переважали чоловіки. У групі пацієнтів із ожирінням було 171 (65,77%) чоловіків та 89 (34,23%) жінок; серед осіб із нормальною масою тіла – 138 (62,16%) чоловіків та 84 (37,84%) жінок ($\chi^2=0,68$; $p=0,411$). Значення ІМТ серед чоловіків становило 30,7-44,1 (Ме=34,35) $\text{кг}/\text{м}^2$, у жінок – 30,5-45,7 (Ме=33,5,7) $\text{кг}/\text{м}^2$ (рис. 4.1.).

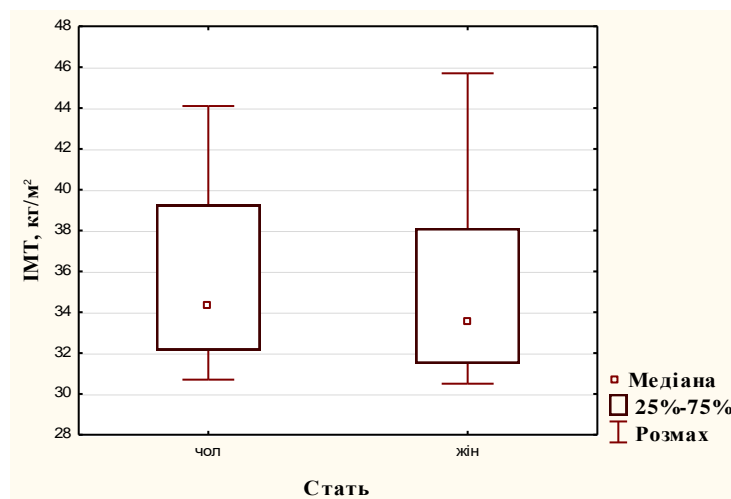


Рисунок 4.1. Медіани та міжквартильний розмах ІМТ залежно від статі.

Пацієнти із гострим панкреатитом в залежності від інтенсивності болі та проявів клінічних ознак не відразу могли звертатися до стаціонару за медичною допомогою. В першу добу захворювання до стаціонару звернулось 128 (26,56%) осіб, в термін від 24 годин до 48 – 152 (31,54%), при наявності симптомів більше 72 годин – 145 (30,08%), на 7-10 добу – 57 (11,82%) пацієнтів. Звернення до стаціонару на 7-10 добу обумовлене пізньою діагностикою на первинному рівні або ж переведення складних клінічних випадків із вторинного рівня на третинний.

Серед пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням в термін до 24 годин від моменту захворювання звернулось до стаціонару 54 (33,34%) особи, у групі порівняння – 74 (20,77%) ($p=0,002; \alpha=0,05$) (рис. 4.2).

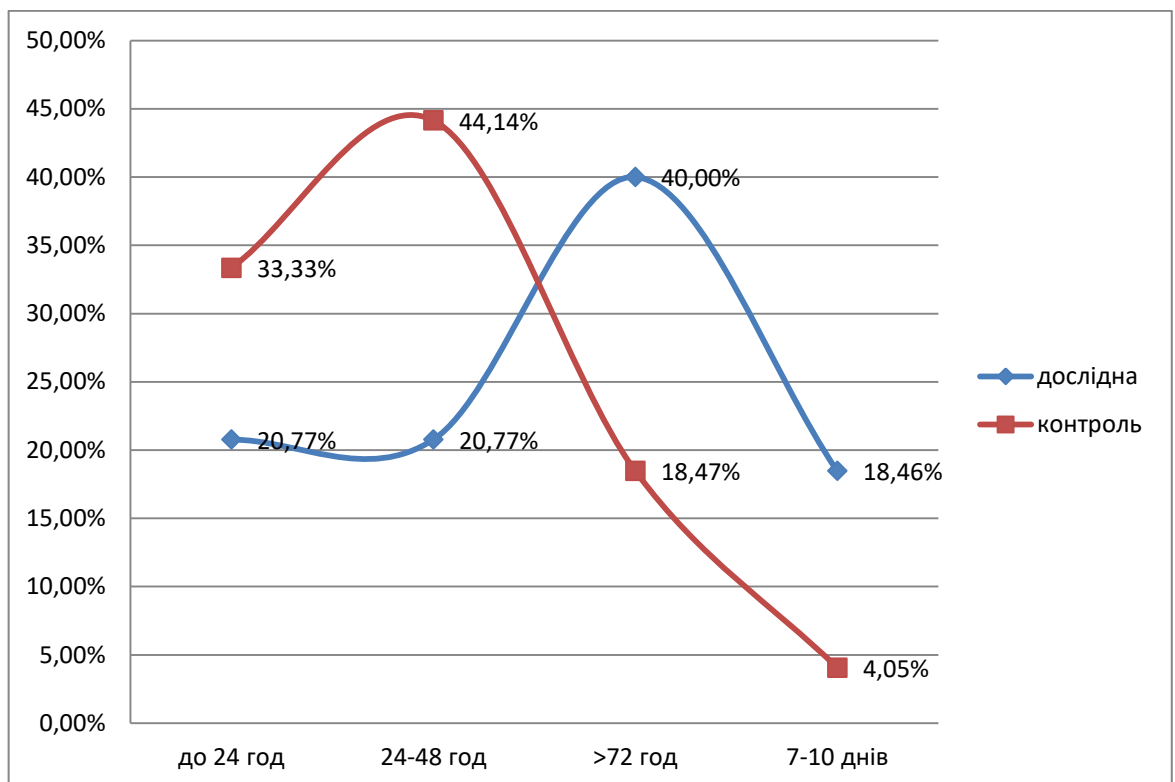


Рисунок 4.2. Розподіл пацієнтів за зверненням до обласної лікарні.

В 1,8 разів більше, ніж у дослідній групі, було зареєстровано звернень на 2-гу добу захворювання ($p=0,001; \alpha=0,05$). Пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням переважно звертались до стаціонару в терміні >72 годин, так було зареєстровано в 2,5 разів більше звернень, ніж у контрольній групі ($p=0,001;$

$\alpha=0,05$). На 7-10 добу від моменту захворювання було констатовано в 5,3 рази більше звернень серед пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням ($p=0,001$; $\alpha=0,05$), всі пацієнти були переведенні із ЦРЛ, такий високий показник свідчить про важкість перебігу та діагностики патології у пацієнтів із ожирінням на первинній та вторинній ланці.

Таким чином, у пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням відмічається поступовий розвиток захворювання, про що свідчить зростання звернень до стаціонару на 3-тю добу, а переведення пацієнтів із вторинного рівня допомоги на третинний свідчить про складний перебіг захворювання, труднощі діагностики та вибору способу лікування, що вимагають високо кваліфікованої допомоги.

За етіологію як у дослідній, так і в групі порівняння переважав біліарний панкреатит (168 (64,62%) порівняно із 146 (65,76%) ($p>0,05$; $\alpha=0,05$)). Алкогольний генез захворювання у пацієнтів із ожирінням був зареєстрований у 37 (14,23%) пацієнтів, в групі контролю – у 30 (13,51%) ($p>0,05$; $\alpha=0,05$). Іншої етіології (посттравматичний та криптогенний) серед осіб із ожирінням було констатовано 55 (21,15%), натомість у пацієнтів із нормальною масою тіла – 56 (25,22%) випадків.

У низки осіб групи дослідження стверджено поєднання гострого панкреатиту та ожиріння з іншими метаболічними розладами (Табл. 4.1.). Показники частоти цукрового діабету 2 типу були втричі вищими у пацієнтів із ожирінням (154 (59,23%)) порівняно із (52 (23,42%)) ($p=0,01$; $\alpha=0,05$). Серед пацієнтів із ожирінням було зареєстровано високий показник частоти уражень серцево-судинної системи – 52 (20,00%) пацієнтів. Констатовано статистично значиму різницю частоти артеріальної гіпертензії у хворих дослідної та контрольної групи (138 (53,08%) порівняно із 96 (43,24%)) ($p=0,03$; $\alpha=0,05$). Частота дисліпідемії була більша в чотири рази у пацієнтів з ожирінням, ніж у контрольній групі (66 (25,38%) порівняно із (13 (5,86%)) ($p=0,01$; $\alpha=0,05$)).

Зареєстрована статистично значима різниця частоти цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та дисліпідемії у хворих дослідної та контрольної груп –

$p=0,01$, $p=0,03$, $p=0,01$ (табл.4.1.), дає нам можливість діагностувати у пацієнтів із ожирінням наявність метаболічного синдрому.

Таблиця 4.1.

Коморбідні стани у пацієнтів із гострим панкреатитом.

Характеристика	Пацієнти із ожирінням (n=260)	Пацієнти із нормальною масою тіла (n=222)	Всі пацієнти (n=482)	p
Цукровий діабет тип II (ЦД II) (n,%)	154 (59,23%)	52 (23,42%)	206 (42,74%)	0,01*
Артеріальна гіпертензія, (n,%)	138 (53,08%)	96 (43,24%)	234 (48,55%)	0,03
Інші захворювання серцево-судинної системи (ІХС, серцева недостатність та ін.)	52 (20,00%)	3 (1,35%)	55 (11,41%)	0,01
Дисліпідемія, (n,%)	66 (25,38%)	13 (5,86%)	79 (16,39%)	0,01*
Гіпертригліцеридемія (n,%)	7 (2,69%)	2 (0,90%)	9 (1,87%)	>0,05
Хронічна хвороба нирок (n,%)	18 (6,92%)	26 (11,71%)	44 (9,13%)	>0,05
Варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок	23 (8,85%)	58 (26,13%)	81(16,80%)	0,01

Отже, пацієнти із ожирінням старші за віком від контрольної групи ($55,4 \pm 1,6$ років порівняно із $47,9 \pm 2,1$ років ($df=480$; $p=0,01$)). У хворих із

ожирінням негативний кореляційний зв'язок між ступенем ожирінням та віком ($r = -0,389$; $p = 0,0306$). Серед пацієнтів із гострим панкреатитом як дослідної, так і контрольної групи, істотно переважали чоловіки ($\chi^2 = 0,68$; $p = 0,411$). У низки хворих на гострий панкреатит та ожиріння констатовано поєднання патології із метаболічним синдромом.

4.2. Клінічний перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням

Антропометричні обстеження становили первинний акцент обстеження пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням. Окрім ІМТ, було визначено величину ОТ, обчислено масу та частку жирової тканини (табл. 4.2). ІМТ згідно медіани дослідження відповідав II ступеню ожирінню. Маса жирової тканини перевищувала критичну позначку на 5,67 кг. Згідно величини ІМТ I ступінь ожиріння було визначено у 110 (37,16%) хворих, II ступінь – у 85 (38,72%), а III – у 101 (34,12%) осіб.

Таблиця 4.2.

Антропометричні показники пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням

Показники	Результати
ІМТ, Ме (кг/м ²)	37,48
Величина ОТ, Ме (см)	106,5
Маса ЖТ, М±SD (кг)	35,67±7,48
Частка ЖТ, Ме (%)	39,23

За результатами лабораторних даних відмічалось у пацієнтів як із ожирінням, так і нормальною масою тіла помірне підвищення рівня лейкоцитів (табл.4.3.). Рівень лейкоцитів у пацієнтів із ожирінням був у 1,31 рази вищим, ніж у групи порівняння ($p = 0,03$; $\alpha = 0,05$). Рівень креатиніну як пацієнтів із ожирінням, так і контрольній групі був вищий норми (151,26±7,56 порівняно із 116,56±8,08; $p = 0,03$, $\alpha = 0,05$). Показник сечовини, не зважаючи на статистично значиму

різницю ($p=0,04$, $\alpha=0,05$), був підвищений лише у пацієнтів із ожирінням. Зниження рівня альбуміну менше 32г/л зареєстровано в двох порівнюваних групах ($25,79\pm 2,47$ порівняно із $28,81\pm 2,21$; $p=0,001$, $\alpha=0,05$). У пацієнтів із ожирінням відмічаємо вищий рівень глюкози в 1,5 рази в порівнянні із контрольною групою ($p=0,001$, $\alpha=0,05$).

Таблиця 4.3.

Основні лабораторні показники осіб із гострим панкреатитом

Показник ($Me\pm SD$)	Пацієнти із ожирінням (n=260)	Пацієнти із нормальною масою тіла (n=222)	p
Лейкоцити ($*10^9$ /л)	15,81±2,64	12,05±2,49	0,03
Гемоглобін (г/л)	106±4,73	102±5,29	0,55
Аланінамінотрансфераза (АЛТ, од/л)	53,41±7,73	53,45±8,60	0,99
Аспартатамінотрансфераза (АСТ, од/л)	63,8±7,52	57,2±5,98	0,58
Креатинін (мкмоль/л)	151,26±7,56	116,56±8,08	0,03
Сечовина (ммоль/л)	11,75±2,69	7,87±2,73	0,04
Альбумін (г/л)	25,79±2,47	28,81±2,21	0,03
Глюкоза (ммоль/л)	10,46±2,15	6,75±2,01	0,001
Кальцій (ммоль/л)	1,01±0,35	1,00±0,24	0,52
СРБ (мг/л)	165±11,63	64,65±10,73	0,01
Прокальцитонін (нг/мг)	4,1±0,64	2,4±0,71	0,01
Інтерлейкін-1	23,5±1,21	10,3±0,92	0,01
Інтерлейкін-6	29,7±1,14	12,4±0,86	0,01

Рівень інтерлейкіну-1 у пацієнтів із ожирінням був вищим у 2,3 рази в порівнянні із групою порівняння ($p=0,01$, $\alpha=0,05$); інтерлейкін-6 був вищим у 2,4

рази відповідно ($p=0,01$, $\alpha=0,05$). У групі дослідження зареєстровано підвищення рівня прокальцитоніну у 1,7 рази в порівнянні із контрольною групою ($p=0,01$, $\alpha=0,05$). За допомогою множинної регресії виявлено позитивний взаємозв'язок між індексом маси тіла і

- рівнем лейкоцитів ($r=0,128$; $p=0,038$);
- рівнем С-реактивного білку ($r=0,18$; $p=0,003$);
- рівнем інтерлейкіну-1 ($r=0,14$; $p=0,034$);
- рівнем інтерлейкіну-6 ($r=0,27$; $p=0,004$);

Результати аналізу фактичного матеріалу щодо залежності тяжкості перебігу гострого панкреатиту від наявності, чи відсутності ожиріння представлені на рисунку 4.3. Встановлено, що 171 (35,48%) пацієнт мали легкий перебіг гострого панкреатиту, тоді як у 210 (43,57%) був помірної тяжкості перебіг, а в 101 (20,95%) виявлено тяжкий його перебіг. Пацієнти з ожирінням мали статистично більший відсоток випадків важкого перебігу гострого панкреатиту (85 (32,69%) порівняно із 16 (7,21%); $p=0,01$). Частота помірної тяжкості перебігу гострого панкреатиту не мала статистично значимої різниці в двох порівнюваних групах (102 (39,23%) порівняно із 108 (48,65%); $p>0,05$). Що ж стосується легкого перебігу гострого панкреатиту, то у пацієнтів з нормальною масою тіла він зустрічається частіше, ніж у пацієнтів з ожирінням (98 (44,14%) порівняно із 73 (28,08%); $p=0,01$).

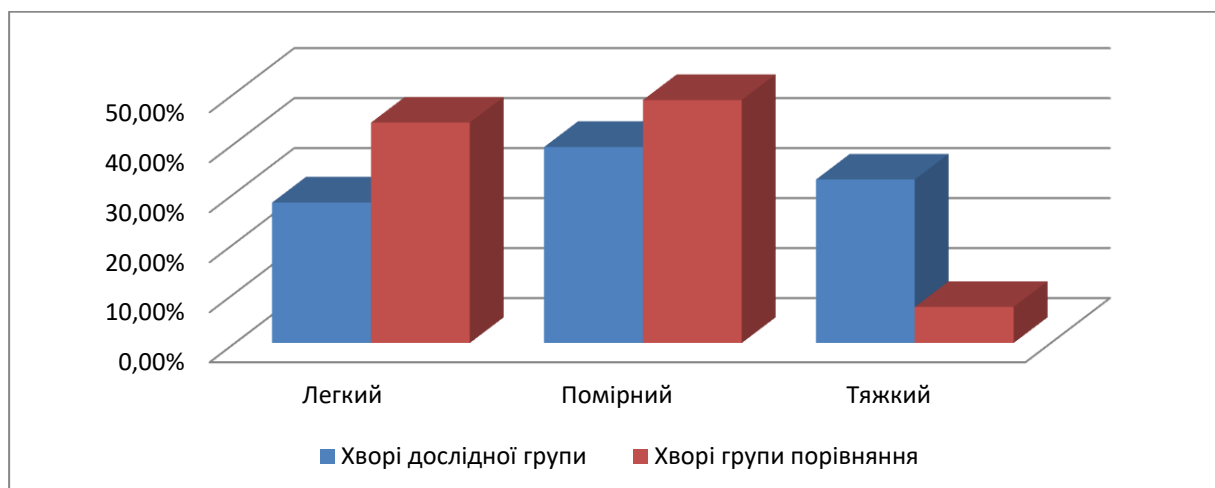


Рисунок 4.3. Перебіг гострого панкреатиту .

Тяжкість перебігу гострого панкреатиту визначали за допомогою індексу тяжкості КТ (CTSI). Даний індекс складається із шкали Balthazar та оцінки панкреатичного некрозу. Показник становив суму балів: 0-3 бали – легкий перебіг; 4-6 – помірний перебіг гострого панкреатиту; 7-10 – тяжкий перебіг. Окрім того, тяжкість перебігу захворювання був досліджений за допомогою шкали APACHE II, тяжким перебігом гострого панкреатиту за даною шкалою вважається при сумі балів більше 8. У пацієнтів із ожирінням показник важкого перебігу гострого панкреатиту згідно шкали був на 1,31 бала вищим, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла ($p=0,001$; $\alpha=0,05$) (табл.4.4.). Індекс CTSI важкого панкреатиту у дослідній групі був на 0,51 бала вищим, ніж в контрольній групі ($8,16\pm 0,63$ порівняно із $7,65\pm 0,55$; $p=0,001$; $\alpha=0,05$). Індекс CTSI легкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням становив $2,6\pm 0,64$ бала, помірною перебігу - $5,58\pm 1,07$ бала.

Таблиця 4.4.

Оцінка тяжкості перебігу гострого панкреатиту

Перебіг гострого панкреатиту	Індекс CTSI		р	APACHE II		р
	Пацієнти із нормальною масою тіла (n=222)	Пацієнти із ожиріння (n=260)		Пацієнти із нормальною масою тіла (n=222)	Пацієнти із ожиріння (n=260)	
легкий	$1,96\pm 0,74$	$2,6\pm 0,64$	0,001	$3,27\pm 0,81$	$4,04\pm 0,98$	0,001
Помірний	$4,48\pm 0,66$	$5,58\pm 1,07$	0,001	$6,04\pm 0,76$	$6,81\pm 0,42$	0,001
тяжкий	$7,65\pm 0,55$	$8,16\pm 0,63$	0,001	$7,98\pm 1,28$	$10,29\pm 2,35$	0,001

Ступінь важкості гострого панкреатиту представлено у вигляді номінальної шкали, яка мала три категорії (1 – легкий перебіг, 2 – помірний перебіг, 3 – тяжкий перебіг). За допомогою кореляційного аналізу за Спірменом встановлено позитивний взаємозв'язок між ступенем ожиріння та тяжкістю перебігу гострого панкреатиту у ($r=0,48$; $p=0,001$; $\alpha=0,05$). При I ступені ожиріння було зареєстровано обернений зв'язок ($r= -0,76$; $p=0,001$; $\alpha=0,05$). Це свідчить про те,

що I ступені ожиріння у пацієнтів переважає легкий ступінь важкості. При II ступені ожиріння встановлено слабкий кореляційний зв'язок між двома змінними ($r=0,33$; $p=0,004$; $\alpha=0,05$). У пацієнтів із III ступенем ожирінням констатовано сильний кореляційний зв'язок із ступенем важкості гострого панкреатиту ($r=0,85$ $p=0,001$; $\alpha=0,05$). На підставі кореляційно-регресійного аналізу залежності змінної ступеня тяжкості гострого панкреатиту від $IMT > 40 \text{ кг/м}^2$ та врахуванням поправки визначено коефіцієнт детермінації – $R^2=0,72$; $p=0,001$. Це свідчить про те, що із 95% ДІ у близько 72% пацієнтів із величиною $IMT > 40 \text{ кг/м}^2$ пояснюється тяжкий перебіг гострого панкреатиту.

За допомогою кореляційного аналізу за Спірменом також встановлено кореляції між тяжкістю перебігу гострого панкреатиту та

- статтю ($r=0,03$; $p=0,62$);
- віком ($r=0,14$; $p=0,03$);
- метаболічним синдромом ($r=0,13$; $p=0,03$);
- величиною ОТ ($r=0,41$; $p=0,01$);
- концентрацією глюкози в плазмі крові ($r=0,01$; $p=0,86$);
- концентрацією кальцію в плазмі крові ($r=0,02$; $p=0,96$);
- часткою ЖТ в організмі ($r=0,23$; $p=0,01$);
- масою жирової тканини ($r=0,25$; $p=0,01$);
- рівнем лейкоцитів ($r=0,15$; $p=0,013$);
- рівнем С-реактивного білку ($r=0,14$; $p=0,02$).

В залежності від тяжкості перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів наявні ускладнення локального чи системного характеру (табл.4.5). Пацієнти із ожирінням мали більшу частку локальних ускладнень, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла ($p=0,03$; $\alpha=0,05$). Частка системних ускладнень у пацієнтів із ожирінням збільшена на 0,2 в порівнянні із контрольною групою ($p=0,01$; $\alpha=0,05$). Згідно останнього перегляду класифікації Атланти 2016 виділяють два типи гострого панкреатиту: інтерстиціальний едематозний (ІЕП) та некротичний панкреатит (ГНП) (табл.4.5.).

Таблиця 4.5.

Частота ускладнень та типи гострого панкреатиту

Характеристика	Пацієнти із ожирінням (n=260)	Пацієнти з норм масою тіла(n=222)	p
Кількість місцевих ускладнень	0,8±0,9	0,6±0,9	0,03
Кількість системних ускладнень	0,5±0,9	0,3±0,6	0,01
Інтестиціальний едематозний панкреатит (ІЕП), n (%):	117 (45,00%)	82 (36,94%)	>0,05
Перипанкреатичне скупчення рідини, n (%):	106 (40,9%)	71 (32,0%)	0,04
- асептичне	38 (14,7%)	36(16,2%)	>0,05
- інфіковане	68 (26,2%)	35 (15,8%)	0,01
Псевдокісти, n (%):	11 (4,2%)	11 (4,9%)	>0,05
- асептичні, n (%)	5 (1,9%)	5 (2,2%)	>0,05
інфіковані, n (%)	6 (2,3%)	6 (2,7%)	>0,05
Некротичні зміни, n (%):	70(26,9%)	42 (18,9%)	0,04
Паренхіми підшлункової залози, n (%):	5 (1,92%)	4 (1,80%)	>0,05
- асептичний, n (%)	2 (0,77%)	2(0,77%)	>0,05
- інфікований n (%)	3 (1,35%)	2 (0,90%)	>0,05
Перипанкреатичної клітковини, (n, %):	13 (5,00%)	11(4,95%)	>0,05
- асептичний, n (%)	5 (1,92%)	5 (2,25%)	>0,05
- інфікований, n (%)	8 (3,08%)	6 (2,70%)	>0,05
Комбінований некроз паренхіми та перипанкреатичної клітковини, n (%)	33 (12,69%)	15 (6,76%)	0,01
- асептичний, n (%)	8 (3,08%)	5 (2,25%)	>0,05
- інфікований, n (%)	25 (9,62%)	10 (4,52%)	0,01
Обмежений некроз, n (%):	19 (7,31%)	12 (5,41%)	>0,05
- асептичний, n (%)	2 (0,77%)	6 (2,70%)	>0,05
- інфікований, n (%)	17 (6,54%)	6 (2,70%)	0,02

Досліджуючи та ретроспективно аналізуючи типи гострого панкреатиту, ІЕП констатовано у 117 (45,00%) пацієнтів із ожирінням, при порівнянні із контролем, даний показник не несе статистично значимої різниці ($p > 0,05$; $\alpha = 0,05$). Натомість, некротичні зміни та ГНП виявлено у 70 (26,9%) хворих із ожирінням, а у групі порівняння даний показник був на 8% нижчим ($p = 0,04$; $\alpha = 0,05$). Зареєстрована статистично значима різниця між порівнюваними групами серед комбінованого інфікованого некрозу паренхіми та перипанкреатичної клітковини (25 (9,62%) порівняно із 10 (4,52%); $p = 0,01$; $\alpha = 0,05$) та обмеженого інфікованого некрозу (17 (6,54%) порівняно із 6 (2,70%); $p = 0,02$; $\alpha = 0,05$). Асептичний перебіг чи наявність інфікування було підтверджено бактеріологічним методом. Забір матеріалу для дослідження здійснювався пункційно під контролем УЗД. В пацієнтів із ожирінням інфікування констатовано в середньому на $10,02 \pm 2,14$ добу, натомість у пацієнтів із нормальною масою тіла виявлено ріст на $14,27 \pm 1,54$ добу ($p = 0,01$; $\alpha = 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням статистично більший відсоток тяжкого перебігу захворювання ($p = 0,01$; $\alpha = 0,05$), виявлено позитивний взаємозв'язок між індексом маси тіла і рівнем лейкоцитів ($r = 0,128$; $p = 0,038$), а також із рівнем С-реактивного білку ($r = 0,18$; $p = 0,003$). Слід також відмітити, що у пацієнтів із ожирінням рівень інтерлейкін-1 збільшується в 2,3 рази ($p = 0,01$; $\alpha = 0,05$), а рівень інтерлейкін-6 – в 2,4 рази ($p = 0,01$; $\alpha = 0,05$). Статистично значима різниця збільшення рівня цитокінів у пацієнтів із ожирінням свідчить про посилену протеазну відповідь та «цитокінову бурю», що є початковою точкою не зворотної ланцюгової реакції. У пацієнтів із III ступенем ожирінням констатовано сильний кореляційний зв'язок із ступенем важкості гострого панкреатиту ($r = 0,85$ $p = 0,001$; $\alpha = 0,05$). Серед інтестиціального едематозного типу панкреатиту у порівнюваних групах відсутня статистично значима різниця ($p > 0,05$; $\alpha = 0,05$). Некротичні зміни та ГНП виявлено у 70 (26,9%) хворих із ожирінням ($p = 0,04$; $\alpha = 0,05$), окрім того, у них відбувається раннє інфікування на $10,02 \pm 2,14$ добу ($p = 0,01$; $\alpha = 0,05$).

4.3 Вплив ожиріння на результати лікування осіб із гострим панкреатитом

Виконуючи оцінку впливу ожиріння на лікування осіб із гострим панкреатитом, було встановлено, що комплексне лікування проводилось згідно останніх рекомендацій та алгоритмів без врахування обтяжуючого чинника. В нашому випадку ожиріння та ІМТ відповідно. Перебуваючи на стаціонарному лікуванні пацієнти отримували консервативне лікування, що включало в себе проведення інфузійної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної (за умови інфікування) терапії.

Консервативно було проліковано 225 (46,68%) хворих: 125 (48,08%) пацієнтів із ожирінням та 100 (45,05%) із нормальною масою тіла (табл.4.6.). Це були переважно пацієнти із легким та помірним перебігом гострого панкреатиту. Оперативному лікуванню підлягало 257 (53,31%) осіб. Статистично значима різниця між двома порівнюваними групами відсутня (135 (51,92%) порівняно із 122 (54,95%); $p > 0,05$; $\alpha = 0,05$).

Таблиця 4.6.

Особливості лікування пацієнтів із гострим панкреатитом

Характеристика	Пацієнти із ожирінням (n=260)	Пацієнти з нормальною масою тіла (n=222)	p
Без хірургічного лікування	125 (48,08%)	100 (45,05%)	>0,05
Проведено хірургічне лікування	135 (51,92%)	122 (54,95%)	>0,05
- відкрито	54 (40,0%)	65 (53,28%)	0,035
- мініінвазивно	81 (60,0%)	57 (46,72%)	0,035

Ретроспективний аналіз виявив, що відкритим способом було прооперовано 119 (24,69%) пацієнтів. Серед осіб із ожирінням було на 13,28% менше виконано

відкритих оперативних втручань, ніж у групі порівняння ($p=0,035$; $\alpha=0,05$). Мініінвазивні оперативні втручання були виконані у 138 (28,63%) осіб. В дослідній групі констатовано в 1,42 рази більше мініінвазивних оперативних втручань, ніж в контрольній групі ($p=0,035$; $\alpha=0,05$).

Відомий той факт, що будь-яке оперативне втручання може ускладнитися в післяопераційному періоді. Найбільш поширеними ускладненнями в післяопераційному періоді у пацієнтів з гострим панкреатитом є параколічна флегмона, ерозивна кровотеча, товсто кишкові нориці. Ми відмічаємо збільшення відсотку ускладнень у пацієнтів із ожирінням, в порівнянні із пацієнтами з нормальною масою тіла ($R^2 = 0,9884$; $p=0,04$; $\alpha=0,05$) (рис.4.4).

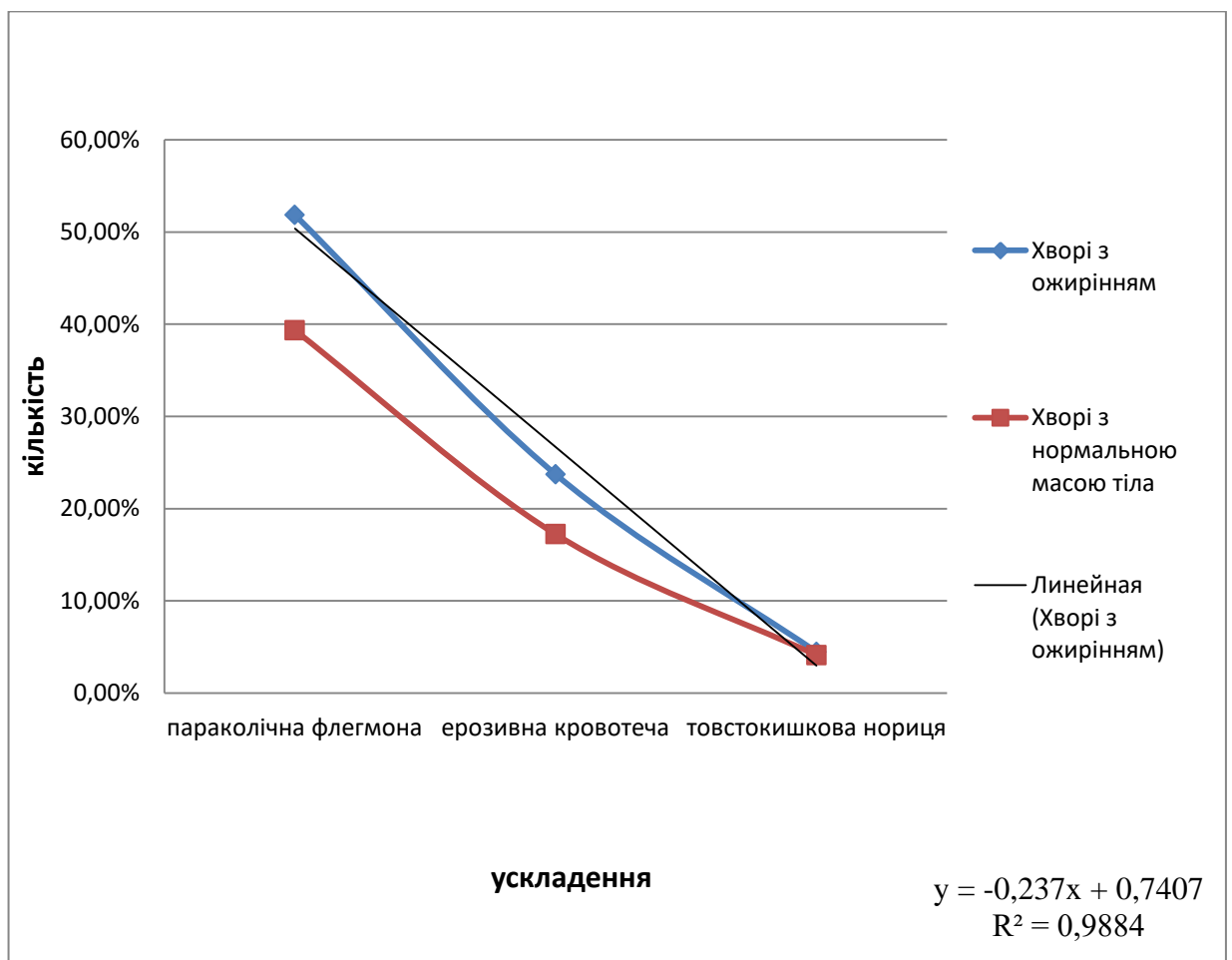


Рисунок 4.4. Післяопераційні ускладнення

Пацієнти із ожирінням перебувають довше в стаціонарі, в порівнянні із пацієнтами, що мали нормальну масу тіла. Крім того, у них відмічалось

збільшення вдвічі ліжко-дня у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) ($5,8 \pm 0,8$ порівняно із $2,7 \pm 0,5$ дні, $p=0,01$; $\alpha=0,05$) (табл.4.7.)

Таблиця 4.7.

Ліжко-день стаціонарного перебування пацієнтів та рівень смертності.

Характеристика	Пацієнти із ожирінням (n=260)	Пацієнти з нормальною масою тіла(n=222)	p
Ліжко-день загальний	37,4±2,8	25,5±2,3	0,01
Ліжко-день у ВРІТ	5,8±0,8	2,7±0,5	0,01
Рівень смертності	42 (16,15%)	21 (9,46%)	0,03
- прооперовані	30 (11,5%)	14 (6,3%)	0,04
- не оперовані	12 (4,65%)	7 (3,16%)	>0.05

У пацієнтів із ожирінням ліжко-день має багато факторіальний вплив. Згідно рангового дисперсійного аналізу Крускала-Уолліса середнє значення ліжко-дня залежить як від тяжкості перебігу ($H=15,676$; $p=0,004$; $\alpha=0,05$), так і від ступеня ожиріння ($H=51,356$; $p=0,001$; $\alpha=0,05$). Найбільш вагомий вплив на тривалість ліжко-дня згідно суми рангів має тяжкий перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів із III ступенем ожирінням. Середнє значення ліжко-дня у пацієнтів становило $56,67 \pm 5,84$ дні.

Досліджуючи рівень смертності, слід відмітити, що основною причиною смерті був розвиток прогресуючою полі органної недостатності 30 (6,3%), тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – 15 (3,1%) та ДВЗ-синдром 18 (3,7%). При цьому у пацієнтів із ожирінням майже в півтори рази вищий рівень смертності, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла (42 (16,15%) порівняно із 21(9.46%); $p=0,03$; $\alpha=0,05$).

Детальніше проводячи аналіз летальності, ми відмітили зростання рівня смертності у пацієнтів із ожирінням при збільшенні індексу маси тіла, дані дві

змінні мають сильний позитивний кореляційний зв'язок ($r=0,9434$; $p=0,001$; $\alpha=0,05$) (рис.4.5.). На підставі кореляційно-регресійного аналізу залежності змінної рівня смертності від ІМТ та врахуванням поправки визначено коефіцієнт детермінації – $R^2=0,89$; $p=0,001$. Це свідчить про те, що із 95% ДІ величина ІМТ у близько 89% пацієнтів пояснює рівень смертності серед пацієнтів із гострим панкреатитом.

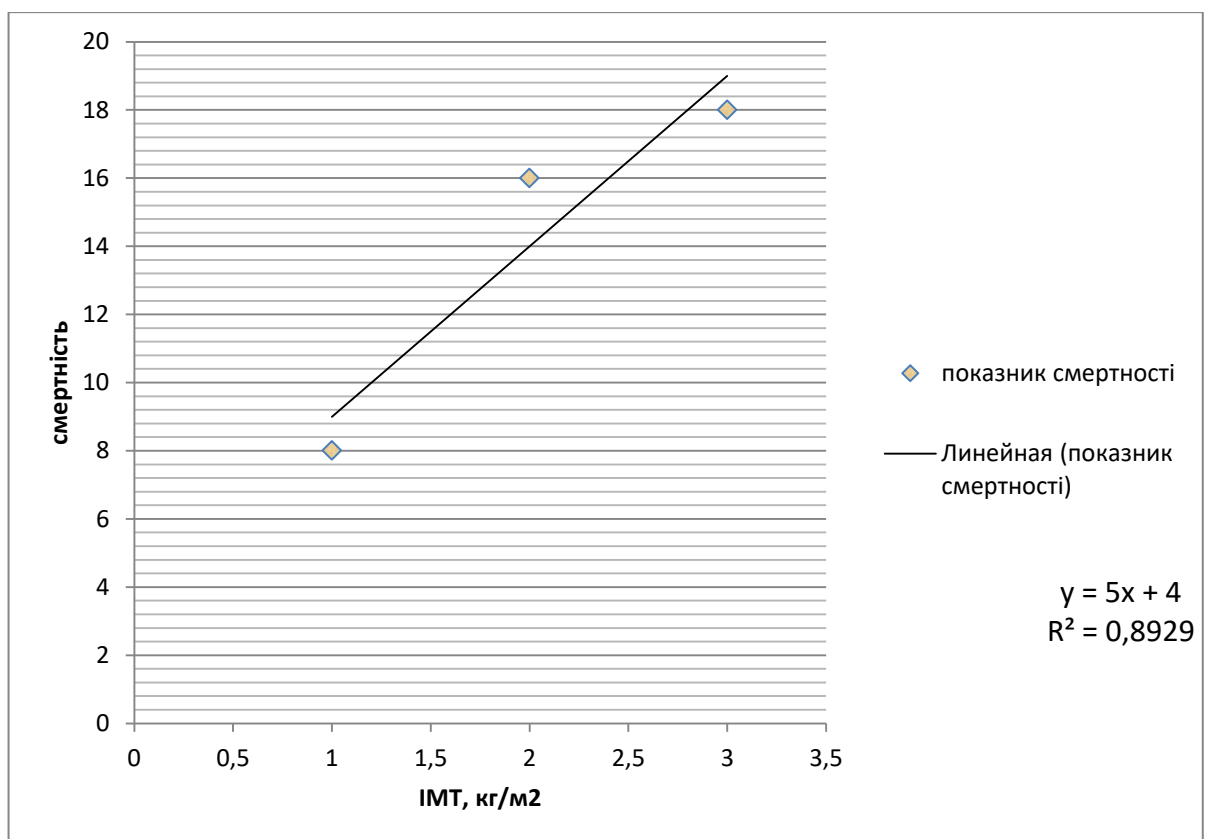


Рисунок 4.5. Рівень смертності у пацієнтів із ожирінням

Таким чином, консервативне лікування легкого перебігу гострого панкреатиту у порівнюваних групах не різниться ($p>0,05$; $\alpha=0,05$). Збільшення частки мініінвазивних оперативних втручань в 1,42 рази у пацієнтів із ожирінням ($p=0,035$; $\alpha=0,05$) не викликає зменшення післяопераційних ускладнень ($R^2 = 0,9884$; $p=0,04$; $\alpha=0,05$). Наявність персистуючої органної недостатності у поєднанні із ожирінням збільшує в 2,15 рази термін перебування пацієнтів у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ($p=0,01$; $\alpha=0,05$). У пацієнтів із

ожирінням в півтори рази вищий рівень летальності ($p=0,03$; $\alpha=0,05$) та сильний позитивний кореляційний зв'язок із збільшенням ІМТ ($r=0,9434$; $p=0,001$; $\alpha=0,05$). Виявлення статистично значимої різниці серед порівнюваних груп вимагає додаткового дослідження та удосконалення алгоритму лікування пацієнтів важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням.

4.4. Особливості лікування важкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням

Керуючись даними ретроспективного аналізу, лікування гострого панкреатиту вимагає покращення, особливо це стосується важкого перебігу гострого панкреатиту. З метою удосконалення тактики лікування у пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту використовувалась “step-up approach” методика. Враховуючи патогенез захворювання, наявність «цитокінового вибуху» та раннє інфікування жирової тканини, було запропоновано доповнення до базового курсу інфузійної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної (за умови інфікування) терапії препаратами інгібітора протеїнази та лактатом Рінгера протягом перших 5-ти днів з моменту захворювання.

Улінастатін є полівалентним інгібітором протеїнази, інгібує маркери запалення, трипсин, секрецію прозапальних цитокінів, стабілізує лізосомальну мембрану та скорочує виробництво вільних кисневих радикалів. Препарат вводився дозою 200 000 МО шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години 3 рази на добу протягом 5 днів. На 10 добу здійснювалась діагностична тонкоголкава пункція під контролем УЗД з метою контролю флори. Первинним етапом оперативного втручання було дренивання під контролем УЗД. Вторинним етапом оперативного втручання, в разі необхідності, лапароскопічна ретроперитонеальна некректомія (ретроперитонеальний відеоасистований дебридмент - VARD). Відкрите оперативне втручання виконувалось у випадку розвитку абдомінального компартмент-синдрому.

Для спростування або підтвердження гіпотези серед пацієнтів із важким гострим панкреатитом та ожирінням рандомізовано було виділено дві групи. До першої групи, що нараховувала 18 пацієнтів, ми віднесли осіб, яким виконувалась “step-up approach” методика (дослідна). У другій групі, загальна кількість яких становила 18 пацієнти, виконувався стандартний алгоритм лікування (порівняння). У групі порівняння ресусцитація проводилась базовим курсом інфузійної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної (за умови інфікування) терапії без використання улінастатину та Рінгер лактату. Як і в групі дослідження первинним етапом було дренування під контролем УЗД. Вторинним етапом було оперативне втручання в об’ємі традиційної серединної лапаротомії із формуванням лапаростоми.

Апробація гіпотези здійснювалась контролем прокальцитону та С-реактивного білку, інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 в часовому проміжку 24 години, 48 годин, 10 днів, 15 днів, 30 днів, 45 та 60 днів. Вибір показників прокальцитоніну та СРБ було здійснено шляхом розрахунку відносного ризику, так як рівень СРБ >200мг/л свідчив про збереження важкого перебігу захворювання (RR=2,07; 95% ДІ=1,65-2,59; p=0,01), а збільшення рівня прокальцитоніну >1,8 нг/мг являлося предиктором розвитку інфікування (RR=2,27; 95% ДІ=1,083-4,769; p=0,02).

Застосування улінастатину протягом перших 5-ти днів у дослідній групі дозволило знизити рівень інтерлейкін-1 з $23,64 \pm 4,13$ до $8,71 \pm 2,49$ пг/мл (p=0,001; $\alpha=0,05$), інтерлейкін-6 – з $29,72 \pm 4,27$ до $12,43 \pm 2,36$ пг/мл (p=0,001; $\alpha=0,05$). Базовий курс інфузійної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної (за умови інфікування) терапії доповнений Улінастатіном та Рінгер-лактатом у пацієнтів дослідної групи зменшив прояви дисфункції органів чи прогресування поліорганної недостатності протягом 5-ти днів (табл. 4.8.)

Таблиця 4.8.

Зменшення проявів дисфункції органів протягом 5-ти днів

Дисфункція органів	Дослідна група (n=18)		Контрольна група (n=18)		Критерій Фішера, р
	із дисфункцією органів (день 1) (n)	із зменшенням проявів дисфункції органів (день 5) (n (%))	із дисфункцією органів (день 1) (n)	із зменшенням проявів дисфункції органів (день 5) (n)	
Дихальна	17	8 (47,83%)	15	2 (13,33%)	0,02
Серцево-судинна	13	7 (56,25%)	10	3 (27,27%)	0,24
Ниркова	5	5 (100%)	5	2 (40%)	0,06
печінкова	13	2 (18,75%)	11	2 (18,18%)	1
коагулопатія	17	14 (83,33%)	16	2 (12,5%)	0,0001

Зміни проявів дисфункції органів чи прогресування поліорганної недостатності з 1-го до 5-го дня захворювання також відображені в зміні відповідних лабораторних параметрів. У дослідній групі було зареєстровано покращення показників у вигляді регресії (табл.4.9.).

Таблиця 4.9.

Зміни лабораторних показників з 1-го до 5-го дня захворювання

Показники	дні	Дослідна група (середнє±σ)	Контрольна група (середнє±σ)
PaO ₂ /FiO ₂	День 1	135±27	188±71
	День 5	260±117	122±33,8
Креатинін (ммоль/л)	День 1	148,5±61,9	150,3±70,7
	День 5	132,6±79,6	203,3±88,4

Продовження табл.4.9			
Загальний білірубін (мкмоль/л)	День 1	66,7±47,9	35,9±18,8
	День 5	49,6±44,5	51,3±34,2
Лейкоцити (10 ⁹ /л)	День 1	19±5,3	17,6±3,5
	День 5	14,3±4,9	21,9±5,5
Тромбоцити (10 ⁹ /л)	День 1	68±12	82±26
	День 5	126±35	66±29
Протромбіновий час (сек)	День 1	19,2±1,6	17,4±2,3
	День 5	14,8±2	18,9±3,7

Серед пацієнтів, у яких проводилась ресусцитація базовим курсом терапії без застосування Рінгер лактату та улінастатину, констатовано зростання рівня запалення та посилення циклічної бурі протягом перших 5-ти днів. Рівень інтерлейкіну-1 підвищився з 23,45±4,21 до 28,28±3,24пг/мл ($p=0,001$; $\alpha=0,05$), інтерлейкіну-6 – з 28,65±4,21 до 36,48±3,24пг/мл ($p=0,001$; $\alpha=0,05$). При цьому у пацієнтів групи порівняння відмічалось наростання дисфункції органів чи прогресування поліорганної недостатності. Лише виконання тонкоіголкової біопсії під контролем УЗД на 10-ту добу та отримання позитивного бактеріального дослідження дозволило застосовувати антибактеріальні препарати. Рівень СРБ збільшився з 246,44±109,84 до 291,06±94,21 мг/л ($p=0,001$; $\alpha=0,05$) (рис. 4.6).

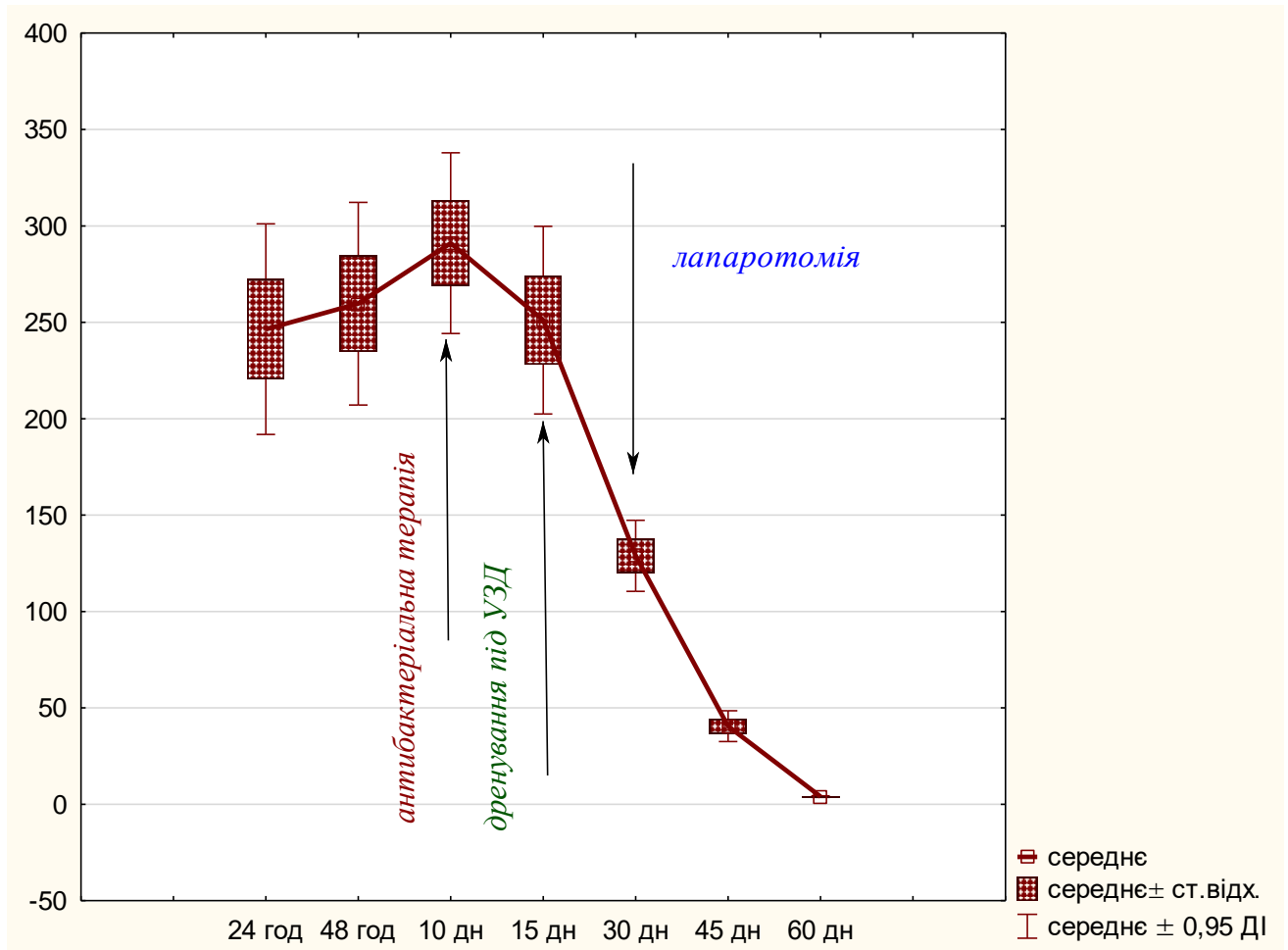


Рисунок 4.6 Динаміка зміни середніх значень рівня С-реактивного білку у групі порівняння

Рівень прокальцитоніну зріс на 0,59 нг/мг ($2,73 \pm 0,74$ порівняно із $3,32 \pm 0,90$; $p=0,006$; $\alpha=0,05$) (рис. 4.7). Пік рівня запалення припадає на 10 добу захворювання. Уже на 15 добу зареєстровано зниження рівня СРБ на 41 мг/л ($291,06 \pm 94,21$ порівняно із $251,11 \pm 97,92$ мг/л; $p=0,001$; $\alpha=0,05$). В результаті ефективної антибактеріальної терапії також констатовано зниження рівня прокальцитоніну в 1,82 рази ($3,32 \pm 0,90$ порівняно із $1,83 \pm 0,39$ нг/мг; $p=0,001$; $\alpha=0,05$). Виконання дренування зони інфікування під контролем УЗД сприяло зниженню в 1,96 рази рівня СРБ ($251,11 \pm 97,91$ порівняно із $128,89 \pm 37,08$ мг/л; $p=0,001$; $\alpha=0,05$). Після проведеного першого етапу оперативного втручання рівень прокальцитоніну знижувався поступово – на 30-ту добу становив $1,07 \pm 0,29$ нг/мг. Навіть після проведеного відкритого оперативного втручання у

пацієнтів групи контролю показник прокальцитоніну становив $0,55 \pm 0,11$ нг/мг, що на $0,05$ нг/мг вище норми, а рівень СРБ на $35,5$ мг/л вище норми.

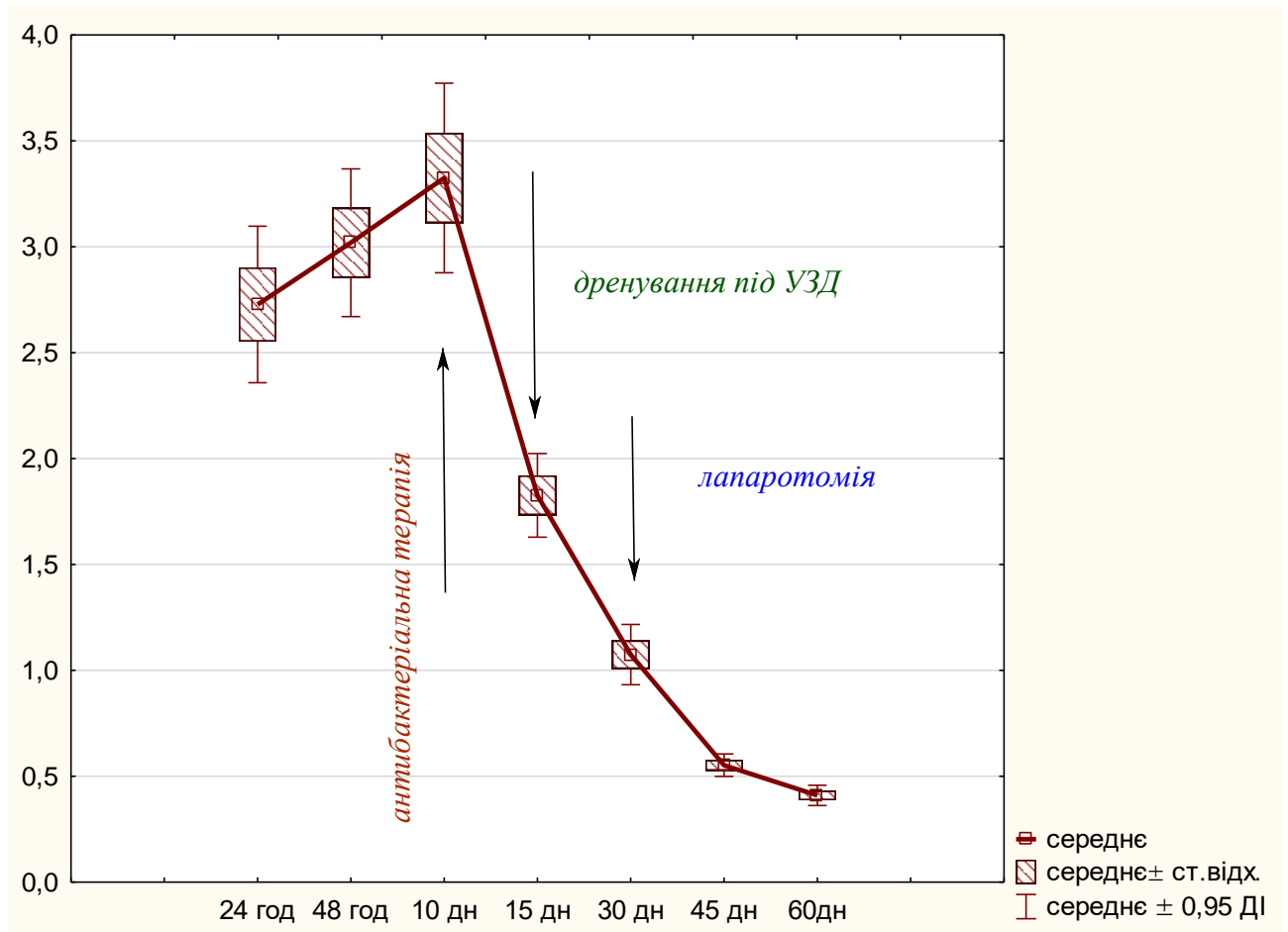


Рисунок 4.7. Динаміка зміни середніх значень рівня прокальцитоніну у групі порівняння.

У групі дослідження пік рівня прокальцитоніну констатовано на 2-гу добу (рис. 4.8). Застосування доповнення базового курсу терапії ресусцитацією розчином Рінгера-лактату в поєднанні із улінастатіном в перші 5 днів сприяло зниженню рівня показника в 1,8 разів ($2,89 \pm 0,88$ порівняно із $1,8 \pm 0,23$ нг/мг; $p=0,001$; $\alpha=0,05$). При наявності рідинного компоненту на контрольній пункції, що здійснювалась на 10-ту добу, інфікування відсутнє, росту не виявлено. Доповнення до базового курсу терапії із застосуванням улінастатіну та Рінгера-лактату сприяє подовженню терміну асептичного перебігу захворювання. Нормалізація показника зареєстровано на 45 добу ($0,35 \pm 0,12$ нг/мг).

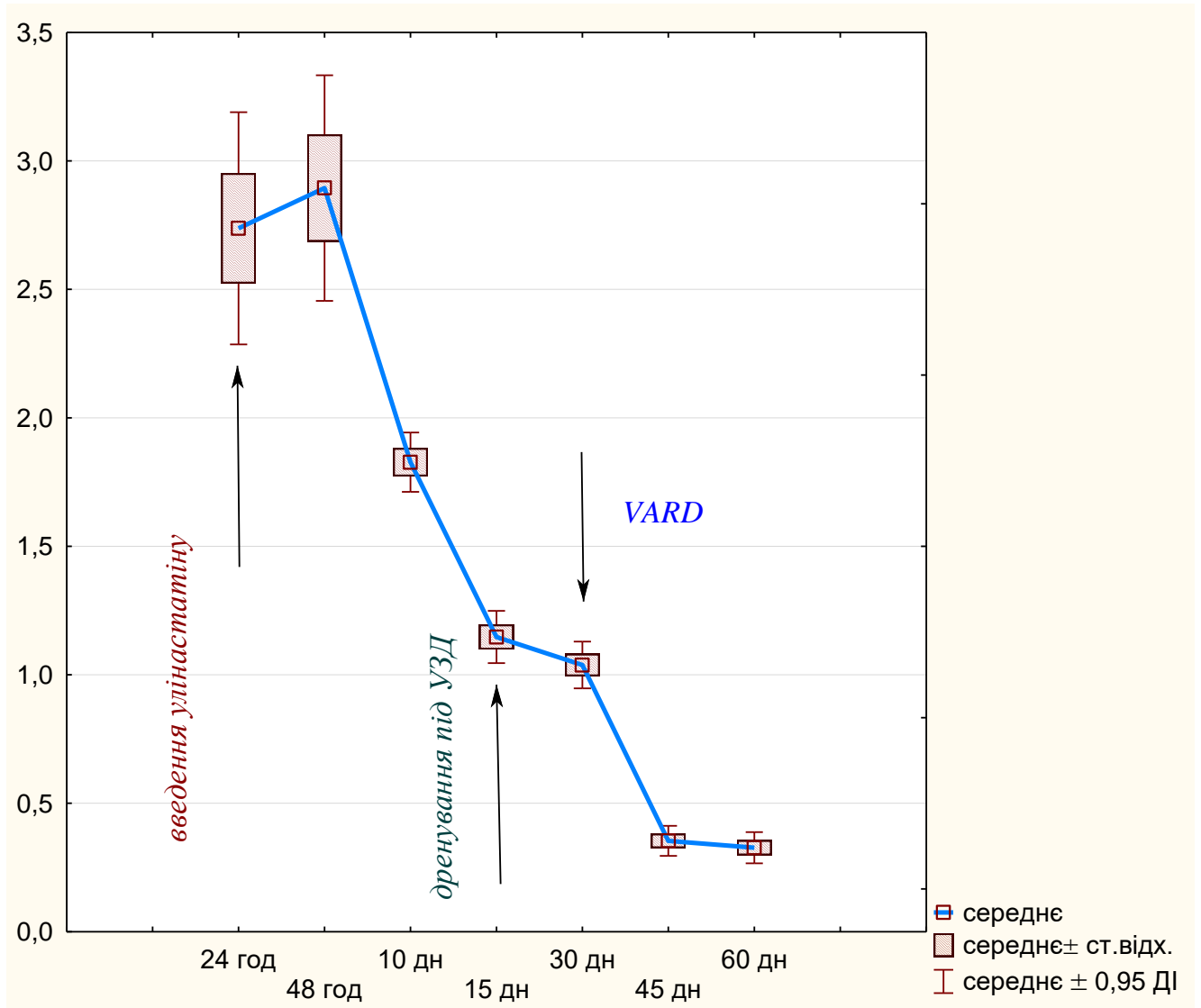


Рисунок 4.8. Динаміка зміни середніх значень рівня прокальцитоніну у дослідній групі

Ескалаційна методика лікування мала позитивний вплив на рівень СРБ (рис. 4.9). Застосування улінастатіну та Рінгера-лактату знизило рівень СРБ на 41,68 ($267,28 \pm 114,11$ порівняно із $225,6 \pm 84,9$ мг/л; $p=0,01$; $\alpha=0,05$). Дренування під контролем УЗД зменшило в 1,76 разів рівень СРБ ($251,1 \pm 97,92$ порівняно із $107,4 \pm 41,76$ мг/л; $p=0,01$; $\alpha=0,05$). Виконання VARD сприяло зниженню рівня показника до $18,17 \pm 11,29$ мг/л, проте рівень СРБ все ще залишався вище норми. Нормалізація показника була зареєстрована лише на 60 добу (СРБ= $3,93 \pm 0,82$ мг/л).

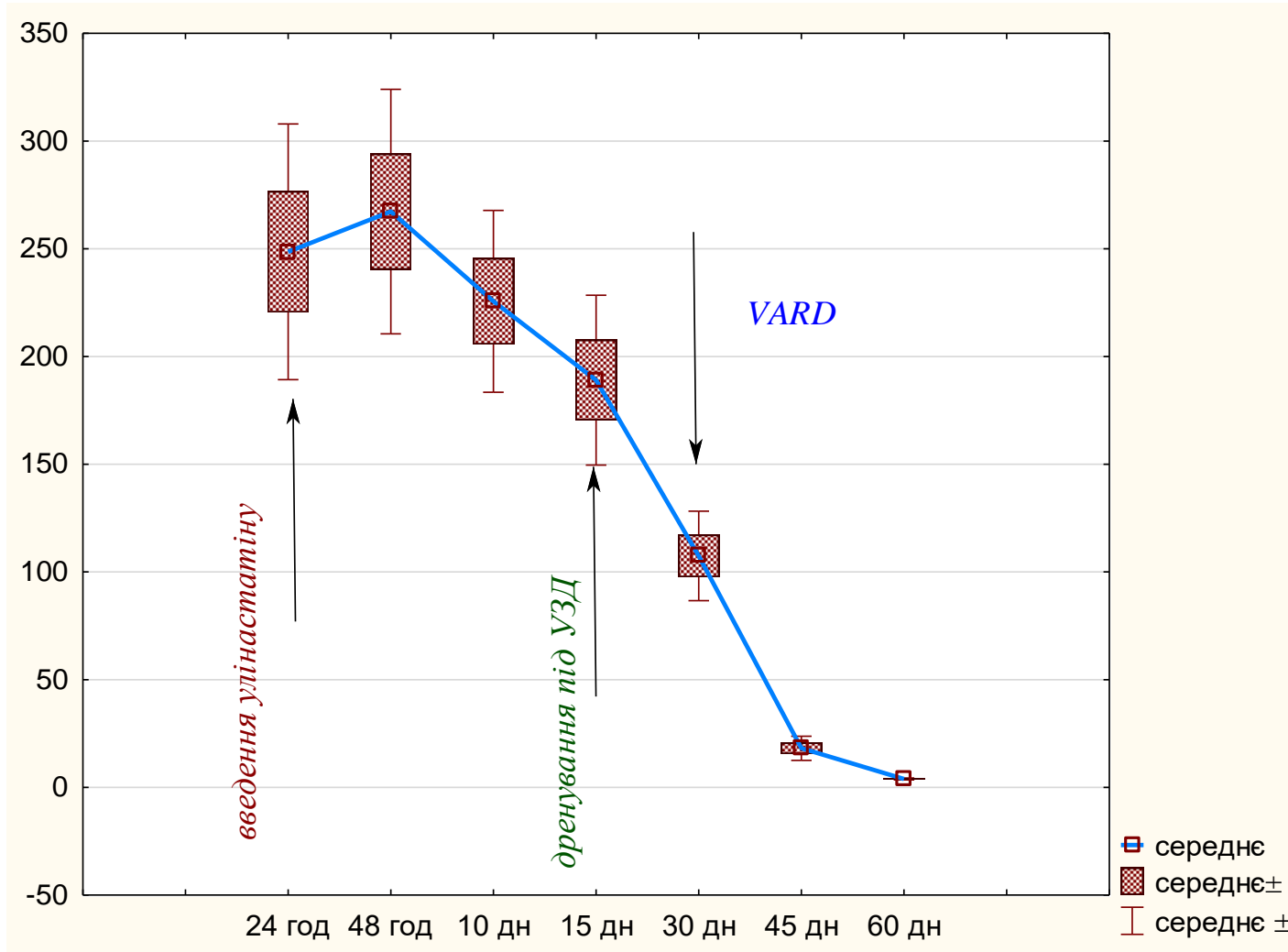


Рисунок 4.9. Динаміка зміни середніх значень рівня С-реактивного білку у дослідній групі.

Таким чином, наявність двох незалежних вибірок дає можливість здійснити оцінку ефективності результатів лікування. Виявлено статистично значиму різницю рівня прокальцитоніну у порівнюваних групах на 10-ту добу (1,83 порівняно із 3,32 нг/мг; $p=0,001$; $\alpha=0,05$), на 15-ту добу (1,15 порівняно із 1,83 нг/мг; $p=0,001$; $\alpha=0,05$) та на 45-ту добу (0,35 порівняно із 0,55 нг/мг; $p=0,001$;

$\alpha=0,05$) (рис. 4.10.). Дані показники підтверджують ефект ескалаційного методу лікування шляхом зниження ризику рівня інфікування. Про ефективність у доповненні базового курсу лікування улінастатіном та ресусцитації Рінгером-лактат у пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням свідчить статистично значима різниця рівня СРБ у порівнюваних групах на 10-ту добу ($p=0,035$; $\alpha=0,05$) (рис.4.11). Застосування у групі дослідження VARD, як вторинного етапу оперативного, являється менш травматичним, але водночас дієвим методом ($p=0,001$; $\alpha=0,05$).

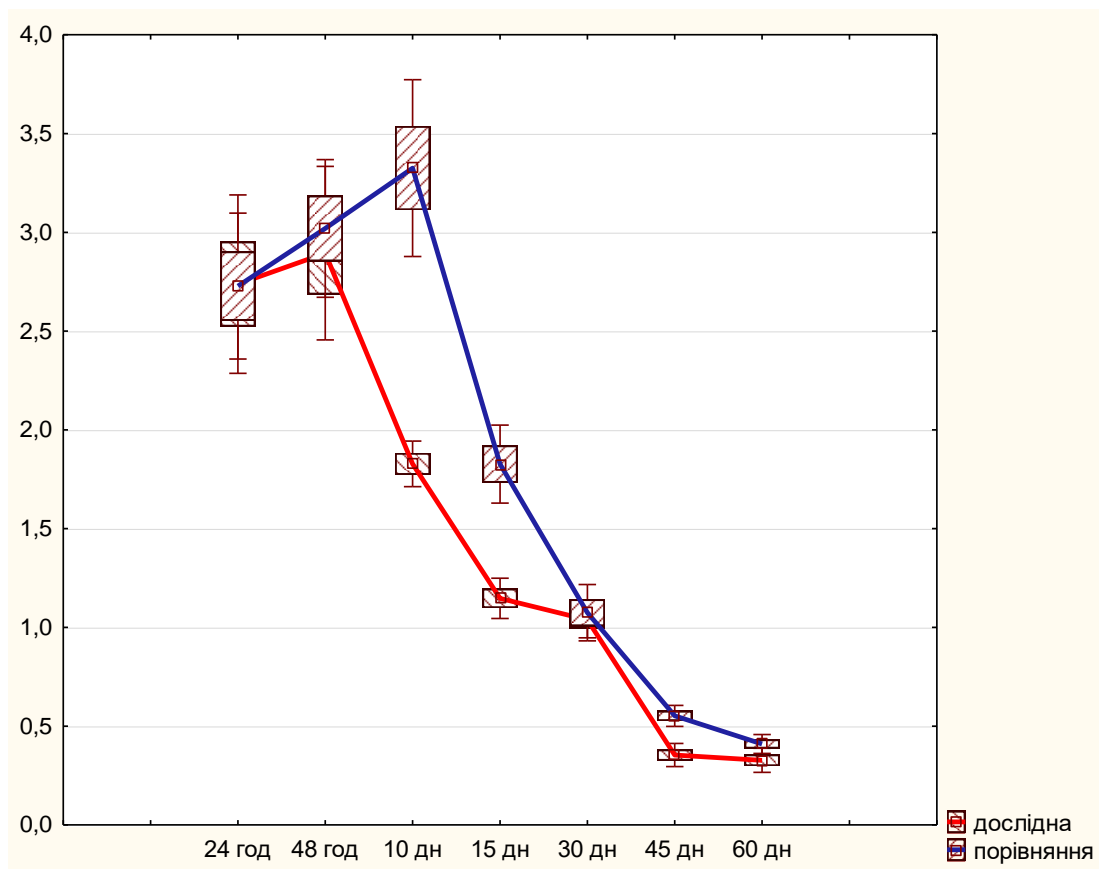


Рисунок 4.10. Порівняння динаміки рівня прокальцитоніну серед пацієнтів із ожирінням

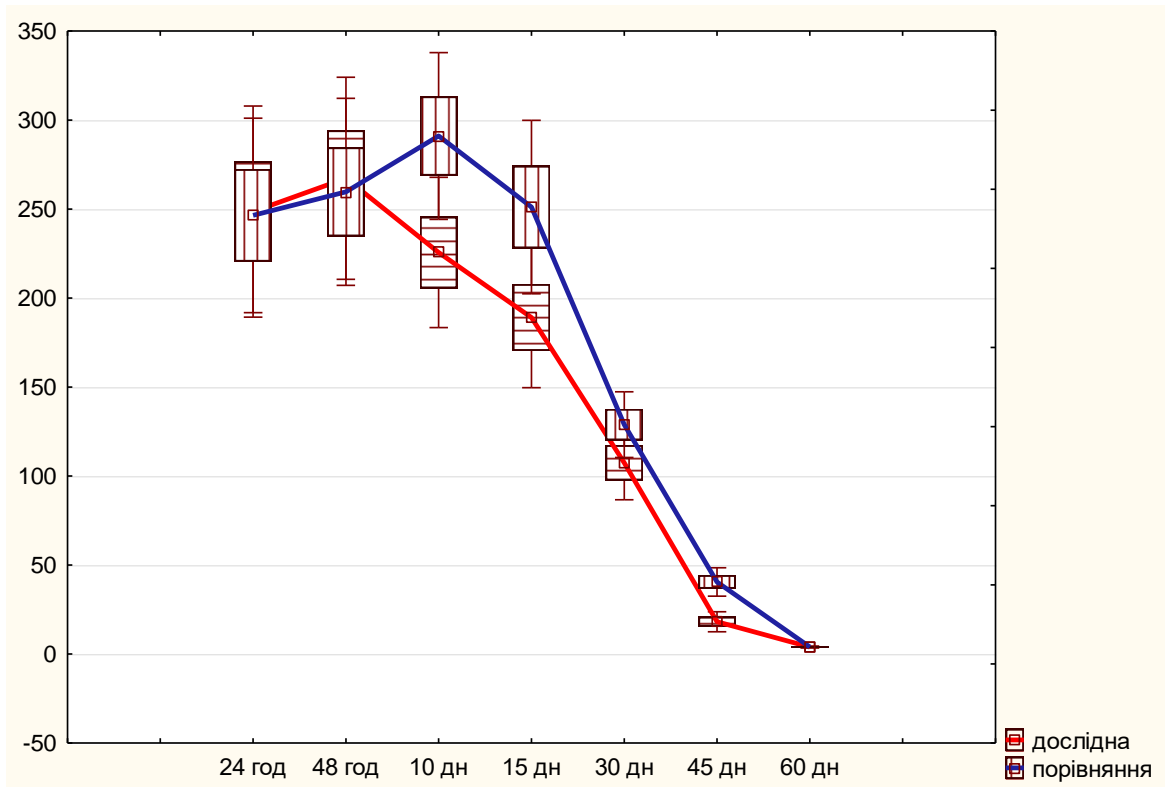


Рисунок 4.11. Порівняння динаміки рівня СРБ серед пацієнтів із ожирінням

Не менш важливим для оцінки впливу того чи іншого методу на результат лікування є наявність та оцінка ускладнень в післяопераційному періоді. Для проведення порівняння двох методик було використано міжнародну класифікацію Clavien-Dindo (табл. 4.10). В групі дослідження загальна кількість ускладнень становила 6 (33,33%), в групі порівняння – 13 (72,22%) випадків ($\chi^2=4,012$; $p=0,04$), що свідчить про позитивний вплив “step-up approach” методики шляхом зменшення кількості післяопераційних ускладнень.

Таблиця 4.10.

Класифікація Clavien-Dindo післяопераційних ускладнень у пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням.

Клас Clavien-Dindo	“Step-up approach” методика (n=18)	Традиційна методика (n=18)	p
I	-	-	-
II	2 (11,11%)	0	>0,05
III a	-	-	>0,05
III b		6 (33,33%)	0,03*
IV a	1 (5,56%)	1 (5,56%)	>0,05
IV b	-	-	-
V	3 (16,67%)	6 (33,33%)	>0,05

Серед ускладнень II класу у пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту було зареєстровано панкреатичну норицю, виражена гіпо- та диспротеїнемія, що коригувалась переливанням колоїдів та парентеральним харчуванням. Виконання VARD дозволяє зменшити кількість ускладнень IIIb, що вимагають повторних оперативних втручань під загальною анестезією, з 33,33% до 0% ($p=0,03$; $\alpha=0,05$). При відкритому оперативному втручанні збільшення ускладнень класу III b пов’язане із збільшенням частки ерозивних кровотеч та параколярних флегмон.

Ускладнення V класу розцінюється як негативний результат лікування. Це дає можливість здійснити оцінку ефективності лікування «до» - «після» при застосування однієї із методик. Використовуючи тест Мак-Немара, в групі дослідження констатовано ефективне лікування методикою “step-up approach” ($\chi^2=5,4$; $p=0,021$). У групі контролю тест Мак-Немара був статистично не значимий ($\chi^2=0,091$; $p=0,764$), що свідчить про неефективність застосування традиційної методики лікування у пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням.

Тривалість перебування у стаціонарі корелює із наявністю післяопераційних ускладнень. При використанні методики “step-up approach” тривалість перебування в стаціонарі становила $49,7 \pm 4,2$ ліжко-дні, натомість у групі порівняння – $56,67 \pm 5,84$ ліжко-дні ($p=0,01$; $\alpha=0,05$). Збільшення тривалості перебування у стаціонарі пов’язане із післяопераційними ускладненнями класу Clavien-Dindo III b та IV a. Ускладнення IV a класу передбачає перебування пацієнтів у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Серед пацієнтів групи дослідження тривалість ліжко-дня перебування у ВРІТ становила $8,3 \pm 2,6$ дні, на відміну від групи порівняння, де показник склав $11,3 \pm 3,2$ ліжко-дні ($p=0,01$; $\alpha=0,05$).

Отже, про ефективність доповнення до базового курсу терапії у пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням свідчить статистично значима різниця рівня СРБ у порівнюваних групах на 10-ту добу ($p=0,035$; $\alpha=0,05$). Застосування у групі дослідження VARD, як вторинного етапу оперативного, являється менш травматичним, але водночас дієвим методом ($p=0,03$; $\alpha=0,05$), що зменшує загальну кількість ускладнень ($\chi^2=4,012$; $p=0,04$). Оцінка «до» - «після» виявила ефективність лікування методикою “step-up approach” ($\chi^2=5,4$; $p=0,021$).

4.5 Алгоритм комплексного лікування пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням

Проблема комплексного лікування гострого панкреатиту завжди гострого стояла як серед гастроентерологів, так і серед хірургів. Каменем спотикання завжди було доцільність застосування того чи іншого методу. Не дивно, що сама класифікація Атланта-92 була тричі переглянута, останній перегляд класифікації Атланта-12 у 2016 році. У 2018 році Американська гастроентерологічна асоціація та у 2019 Всесвітня асоціація невідкладної хірургії створюють рекомендації [118-120] що до тактики лікування гострого панкреатиту, які змінюють нашу клінічну

практику, використовуючи при цьому більш консервативний підхід до інфікованого некрозу із затримкою оперативного втручання. Незважаючи на це, відмічаємо декілька «білих плям» у знаннях щодо тактики гострого панкреатиту. Поточні докази не мають чітких «за» чи «проти» щодо користі Рінгеру-лактату в порівнянні із 0,9% розчином натрію хлорид. В рекомендаціях чітко вказано ступінь доказовості А щодо застосування антибактеріальної терапії у пацієнтів із важким перебігом гострого некротичного інфікованого панкреатиту та не рекомендується профілактичне застосування антибактеріальної терапії у всіх пацієнтів із гострим панкреатитом. Проте залишається відкритим питання щодо ролі застосування інгібітора протеїнази (улінастатину) в специфічних групах пацієнтів (в тому числі із ожирінням) із прогнозованим тяжким перебігом гострого некротичного інфікованого панкреатиту. Таким чином, відсутність урахування в рекомендаціях специфічних груп пацієнтів, особливо у пацієнтів із ожирінням, та наявність «білих плям» щодо тактики гострого панкреатиту спонукало нас до створення лікувального алгоритму. Важливими аспектами запропонованої лікувальної тактики у пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням є:

1. Пацієнти із ожирінням мають високий ризик розвитку тяжкого перебігу гострого панкреатиту та розвитку ускладнень.
2. У пацієнтів із ожирінням особлива увага приділяється I фазі гострого панкреатиту.
3. У пацієнтів із ожирінням та тяжким перебігом при наявності ризику інфікування та цитокинової бурі показана ресусцитація розчином Рінгера-лактат та застосування улінастатину протягом перших 5-ти днів від моменту захворювання.
4. Застосування ескалаційної «step-up approach» методики у пацієнтів із тяжким перебігом.

5. Відкрита лапаротомія показана лише у пацієнтів із важким перебігом та абдомінальним компартмент-синдромом за відсутності ефекту від «step-up approach» методики.

Ми приділяємо особливу увагу I фазі гострого перебігу, яка є точкою активації протеазного вибуху та медіаторів запалення, що призведуть до незворотних змін. Активна тактика дозволяє попередити розвиток таких подій. Проведення ресусцитації розчином Рінгера-лактат, в порівнянні із фізіологічним розчином натрію хлорид, дозволяє не лише зменшити рівень СРБ ($225,6 \pm 84,9$ в порівнянні із $291,06 \pm 94,21$ мг/л, $p=0,035$; $\alpha=0,05$) але й впливає порушення кислото-основної рівноваги. У випадку із тяжким перебігом гострого панкреатиту розчин Рінгера-лактат зменшує прояви метаболічного ацидозу, в порівнянні із фізіологічним розчином (рН крові становив $7,31 \pm 0,04$ в порівнянні із $7,26 \pm 0,05$, $p=0,002$, $\alpha=0,05$; концентрація бікарбонатів HCO_3^- становила $21,01 \pm 0,92$ в порівнянні із $19,36 \pm 1,24$ ммоль/л, $p=0,001$, $\alpha=0,05$). Доповнення терапії застосуванням улінастатину у пацієнтів із ожирінням та тяжким перебігом важкого панкреатиту дозволяє лише посилити ефект лікування. Вчасно виконана дезінтоксикація зменшує системне запалення, збільшуючи шанси виживання пацієнтів.

Приймаючи до уваги вище перелічене, нами запропонований алгоритм заходів, що необхідні в лікувальній тактиці пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням (рис. 4.12)

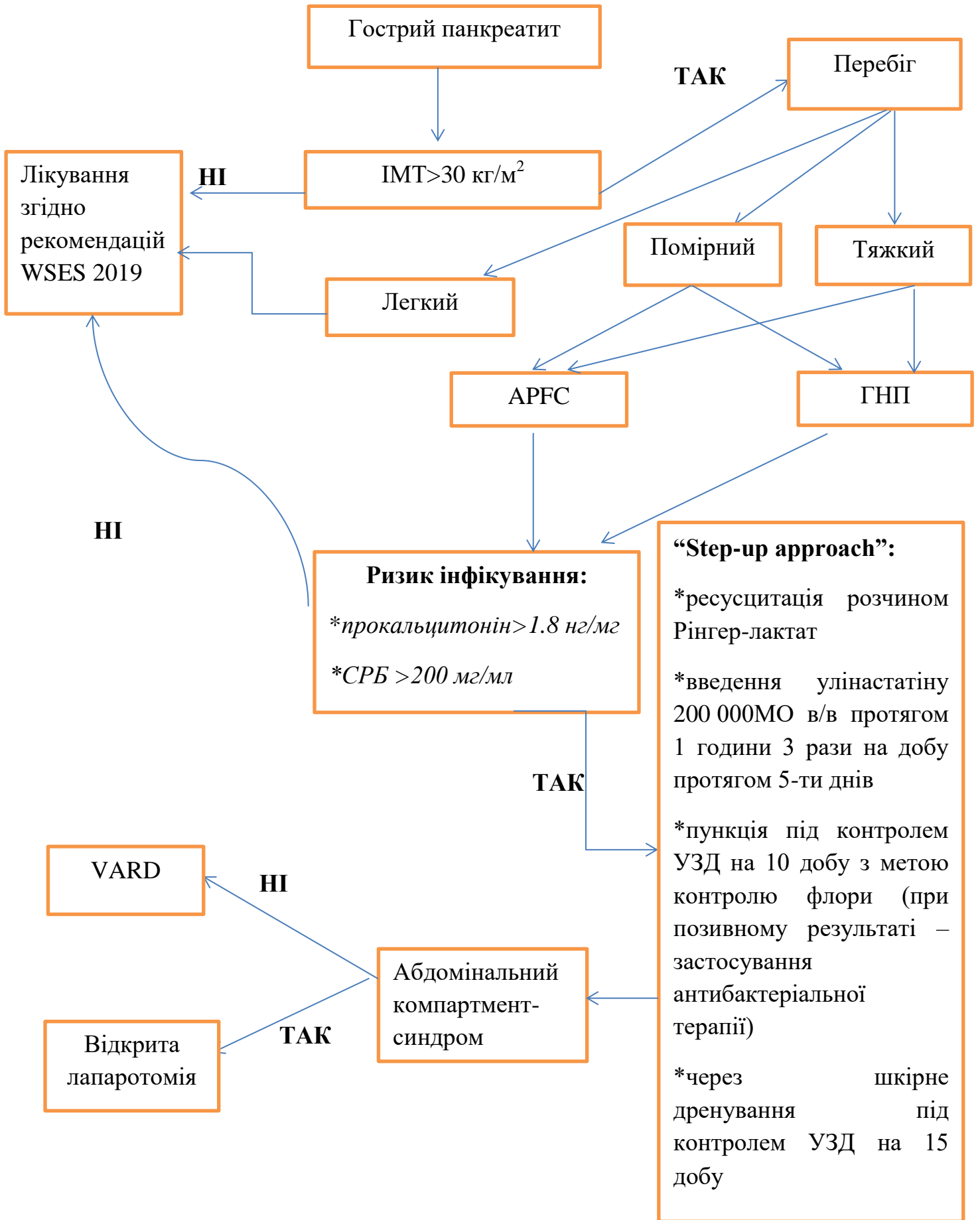


Рисунок 4.12. Діагностично-лікувальний алгоритм при гострому панкреатиті та ожирінні.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. А.Б.Кебкало, О.В. Ткачук, А.О Рейті. Особливості клінічних показників, перебігу та ускладнень гострого панкреатиту у хворих із коморбідним ожирінням. Львівський клінічний вісник. 2019, 2 (26)-3(27): 16-23. doi: 10.25040/lvk2019.02.016.

2. Kebkalo A., Tkachuk O., Reyti A.: Features of course of acute pancreatitis in patients with obesity; Polish Journal of Surgery 2019: 91 (6): 21-26. doi: 10.5604/01.3001.0013.4147.

3. Ткачук О.В., Кебкало А.Б. Особливості ранньої ресусцитації та впливу улінастатину на важкий перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020, Т24, №3:449-454. DOI:10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-13.

4. Ткачук О.В., Кебкало А.Б. Особливості лікування тяжкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів з ожирінням. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 1 (73) 2021:17-24. DOI: 10.30978/CEES-2021-1-17.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Протягом останнього десятиліття захворюваність та поширеність ожиріння зросли в усьому світі; зокрема, ожиріння стає епідемією, яка зачіпає значну частину населення та поєднується із іншими захворюваннями, що призводить до проблем охорони здоров'я, соціальних та економічних питань. Ожирінням – це метаболічне захворювання, пов'язане зі скороченням тривалості життя, зниженням якості життя та збільшення витрат на охорону здоров'я для національних систем охорони здоров'я. Такі міркування наочно демонструють необхідність дослідження, яке враховує всі проблеми, особливо пов'язані з екстреною хірургією. Наразі ожиріння визнано одним із важливих факторів розвитку захворювань жовчно вивідної системи, в тому числі гострого холециститу та гострого панкреатиту. Поєднання ожиріння з такими екстреними патологіями вимагає чітко складеної програми діагностики та алгоритму лікування, при цьому пацієнти із ожирінням становлять особливу когорту населення. Саме тому найважливішим напрямом вирішення проблеми є дослідження та поліпшення результатів діагностики та лікування гострої гепатобіліарної патології у хворих із ожирінням. Цьому сприяє модифікація та удосконалення існуючих способів лікування гострого холециститу та гострого панкреатиту з врахування ІМТ, перебігу захворювання, комплаєнтність вибраного методу лікування.

З метою оптимізації ведення хворих із гострою гепатобіліарною патологією та ожирінням вирішено:

1. Провести порівняльний ретроспективний аналіз клінічного перебігу, результатів лікування гострого холециститу у пацієнтів із ожирінням та нормальною масою тіла.

2. Провести порівняльний ретроспективний аналіз клінічного перебігу, результатів лікування гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням та нормальною масою тіла.
3. Визначити основні предиктори та несприятливі прогностичні фактори виникнення ускладнень у пацієнтів із гострим панкреатитом або холециститом на фоні ожиріння.
4. Оптимізувати тактику діагностики та лікування хворих із гострим холециститом або панкреатитом та ожирінням, оцінити їх клінічну ефективність.
5. Розробити діагностично-лікувальні алгоритми у хворих із гострим панкреатитом або холециститом на тлі ожиріння.

Основні задачі нашого дослідження полягали у попередженні ускладнень у пацієнтів із ожирінням, покращенні результатів лікування гострого холецистити та панкреатиту шляхом розробки диференційованих підходів до вибору методу хірургічного втручання. Для досягнення поставлених задач застосовувався комплексний підхід оцінки стану пацієнта, тривалість захворювання до госпіталізації, вік хворого, етіологічні фактори, особливості клінічного перебігу, наявність супутньої патології.

У дослідженні проаналізовано перебіг периопераційного періоду у 1063 пацієнтів із гострою гепатобіліарною патологією, які знаходились на лікуванні у хірургічному відділенні Комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київської обласної клінічної лікарні» в період з 2011 по 2021 рік, використовуючи проспективне та ретроспективне когортне дослідження. Поєднання ожиріння та гострої гепатобіліарної патології було у 571 пацієнта, серед них 275 пацієнтів із гострим холециститом та 296 пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням.

Досліджуючи вплив ожиріння на клінічний перебіг гострого холецистити, у пацієнтів виявлено бурхливий розвиток запальної відповіді. Доказом цього є позитивний кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та рівнем лейкоцитів

($r=0,85$; $p=0,001$), а також тяжкістю запалення жовчного міхура ($r=0,20$; $p=0,003$). Згідно з дослідженнями авторів [96-99], рівень запалення корелює із ожирінням та периопераційним періодом. Виявлено, що запальна реакція та рівень лейкоцитів нарастає в перші шість годин та знижується через 48 годин ($p<0.001$; $\alpha=0,05$). Окрім того, автори описують цитокиновий спектр як пери-, так і постопераційному періоді, відмічаючи у своїх роботах вищий рівень прозапальних цитокінів у пацієнтів із ожирінням на відміну від пацієнтів із нормальною масою тіла при гострому холециститі ($p<0.001$; $\alpha=0,05$). Зокрема, рівень ІЛ-6 підвищувався через 24 та 48 годин після операції, тоді як у пацієнтів без ожиріння значне підвищення спостерілось лише через 48 годин після операції ($p<0.01$; $\alpha=0,05$; $p<0.001$; $\alpha=0,05$).

Прояв запальної відповіді було підтверджено характером запалення жовчного міхура, адже гострий катаральний холецистит було діагностовано 30,91% пацієнтів із ожирінням, флегмонозний – у 51,18%, гангренозний – у 18,91% хворих. Серед супутньої соматичної патології у пацієнтів із гостри холециститом та ожирінням було зареєстровано цукровий діабет 2 типу у 26,44% пацієнтів, артеріальну гіпертензію у 15,38%, дисліпідемію у 21,63%, варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок – у 14,42% осіб.

Wong та автори [105, 106] стверджують, щор пацієнти із ожирінням були молодшими, ніж пацієнти без ожиріння (Me 45 і 48,5 років; $p<0,001$) і мали вищу поширеність діабету (13,5% проти 6,5%; $p=0,034$). Вища класифікація ASA ($p<0,001$) і бали оцінки операцій спотсерігались в групі пацієнтів із ожирінням (76,3% проти 40,6%, $p<0,001$), які частіше мали розтягнення жовчного міхура (19,9% проти 11,2%, $p=0,03$) та утворення каменів у жовчному міхурі (23,1% проти 11,8%; $p=0,007$) у порівнянні з групою без ожиріння.

Статистичний аналіз впливу ожиріння на клінічний перебіг гострого панкреатиту виявив, що у пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням статистично більший відсоток тяжкого перебігу захворювання ($p=0,01$; $\alpha=0,05$). Легкий перебіг гострого панкреатиту зафіксували у 24,66% пацієнтів. Помірний перебіг був у 34,46%, а тяжкий перебіг захворювання – у 40,88% осіб. Рівень лейкоцитів у пацієнтів із ожирінням в середньому становив $15,81 \pm 2,64 \cdot 10^9/\text{л}$, СРБ

– $165 \pm 11,63$ мг/мл. Виявлено позитивний взаємозв'язок між індексом маси тіла і рівнем лейкоцитів ($r=0,128$; $p=0,038$), а також із рівнем С-реактивного білку ($r=0,18$; $p=0,003$). У пацієнтів із III ступенем ожирінням констатовано сильний кореляційний зв'язок із ступенем важкості гострого панкреатиту ($r=0,85$ $p=0,001$; $\alpha=0,05$). Згідно оцінки за шкалою APACHE II у пацієнтів тяжкого перебігу отримано $10,29 \pm 2,35$ балів. Некротичні зміни та ANP виявлено у 26,9% хворих із ожирінням ($p=0,04$; $\alpha=0,05$), окрім того, у них відбувається раннє інфікування на $10,02 \pm 2,14$ добу ($p=0,01$; $\alpha=0,05$). Дані авторів [110-112] проводили аналіз логістичної регресії, який стверджує, що ІМТ був незалежним фактором ризику тяжкості гострого панкреатиту ($p=0,035$). Комбіноване визначення ІМТ, лейкоцитів, кальцію в сироватці крові є прогностичними чинними тяжкості гострого панкреатиту.

Оцінка результатів лікування у пацієнтів із ожирінням мала гірші результати в порівнянні із пацієнтами, що мали нормальну масу тіла. «Золотим» стандартом лікування гострого холециститу вважається лапароскопічна холецистектомія. Однак у пацієнтів із ожирінням відмічалось збільшення тривалості оперативного втручання до $91,3 \pm 0,65$ хвилин. Частота конверсій зростала із збільшенням індексу маси тіла (ІМТ). У пацієнтів із ІМТ 30-34,9 кг/м² було виконано 5,26% конверсій, тоді як із ІМТ ≥ 40 кг/м² частота конверсій збільшилась до 15,94% випадків. Серед ускладнень найбільший відсоток становили інфікування ран – 5,77%, не менш вагомим ускладненням було пошкодження холедоха, частка якого становила 1,92%. Farkas та ін [93, 95-97], що 7,1% пацієнтів із ожирінням потребували переходу на відкриту операцію, а у 6,2% розвинулися ускладнення. Швидкість конверсії була подібною серед усіх груп ІМТ ($p=0,036$), як і частота ускладнень ($p=0,483$). Діабет був фактором ризику конверсії, тоді як вік >65 років був фактором ризику ускладнень.

У пацієнтів із гострим панкреатитом ми також виявили негативний вплив ожиріння на результати лікування. Адже серед пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням консервативно зареєстровано значну частку післяопераційних ускладнень. Значну частку у 51,85% становила параколярна флегмона, ерозивна

кровотеча була зареєстрована у 23,70%, товсто кишкова норія - у 4,10% осіб. Показник рівня смертності у 16,15% серед пацієнтів із ожирінням показує, що дана патологія в комор бідності із ожирінням – виклик діяльності практикуючого лікаря. Driedger та ін [130-135] стверджують, що 25% пацієнтів із гострим панкреатитом потребували інтенсивної терапії. Середня тривалість часу між появою симптомів панкреатиту та оперативним втручанням становила 60 днів. 39% некрозів було інфіковано. Післяопераційна захворюваність і смертність становили 38%.

Отже, виходячи із даних клінічного перебігу та результатів лікування, ми не можемо застосовувати традиційні підходи лікування гострого холециститу та панкреатиту у пацієнтів із ожирінням. Серед особливостей лікування гострого холециститу у пацієнтів із ожирінням нами було запропоновано проведення «модифікованої» ЛХЕ. Модифікована ЛХЕ ефективна при II та III ступені ожиріння ($p=0,001$; $\alpha=0,05$). Виконання модифікованої лапароскопічної холецистектомії дозволило скоротити тривалість операції на $19,01\pm 0,41$ хвилини, попереджує розвиток метаболічного ацидозу $pH\ 7,39\pm 0,03$ ($p=0,001$; $\alpha=0,05$), $pCO_2\ 5,05\pm 0,36$ ($p=0,02$; $\alpha=0,05$), зменшуючи ризик розвитку гіперкоагуляції. Представлений діагностично-лікувальний алгоритм для хворих із гострим холециститом та ожирінням з використанням модифікованих технологій та врахуванням індивідуального підходу дозволив зменшити ускладнення IVa класу з 15,62% до 0% ($p=0,04$; $\alpha=0,05$) та загальної кількості післяопераційних ускладнень з 31,25% до 6,25% ($p=0,02$; $\alpha=0,05$). Тривалість перебування в стаціонарі скоротилась на $1,6\pm 1,0$ ліжко-дні ($p=0,048$; $\alpha=0,05$).

Натомість, запропонований діагностично-лікувальний алгоритм для хворих із гострим панкреатитом та ожирінням був розроблений із урахуванням ІМТ, тяжкості та фазності перебігу. Дотримання даного алгоритму дозволило сприяє зменшенню ускладнень IIIb класу з 33,33% до 0% ($p=0,03$; $\alpha=0,05$), тривалісті ліжко-дня перебування у ВРІТ з $11,3\pm 3,2$ ліжко-дні з $8,3\pm 2,6$ дні ($p=0,01$; $\alpha=0,05$), скоротити перебування хворого в стаціонарі на $6,97\pm 1,64$ ліжко-дні.

Серед пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням ми виявили, що найгірший прогноз щодо виживання мають пацієнти із тяжким перебігом гострого панкреатиту. Саме тому у таких пацієнтів було запропоновано «step-up approach» методику із включенням ранньої ресусцитації розчином Рінгера-лактат та антибактеріальної терапії в перші 48 годин. Застосування есклаційної методики лікування дозволяє нам знизити рівень запалення, що в подальшому дозволить зменшити кількість ускладнень. Рівень прокальцитоніну зменшився при цьому в 1,8 разів, а рівень СРБ зменшився на 41,68мг/мл. Покрокове застосування методики у пацієнтів із тяжким перебігом гострого панкреатиту дозволило зменшити кількість ускладнень на 22,22%. Отримавши позитивний результат лікування у пацієнтів із тяжким перебігом гострого панкреатиту, нами був розроблений вдосконалений алгоритм лікування для хворий із гострим панкреатитом та ожирінням з урахуванням ІМТ, тяжкості та фазності перебігу. Дотримання даного алгоритму дозволило дозволити сприяє зменшенню ускладнень Шв класу з 33,33% до 0% ($p=0,03; \alpha=0,05$), тривалості ліжко-дня перебування у ВРІТ з $11,3 \pm 3,2$ ліжко-дні з $8,3 \pm 2,6$ дні ($p=0,01; \alpha=0,05$), скоротити перебування хворого в стаціонарі на $6,97 \pm 1,64$ ліжко-дні.

Таким чином, нами обґрунтовано основні особливості діагностики та лікування у пацієнтів із гострим холециститом та панкреатитом на фоні коморбідного ожиріння. Доведена ефективність розроблений алгоритмів ведення пацієнтів із даним патологіями. Удосконалено та модифіковано спосіб хірургічного втручання у пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням. Пропонується новий підхід до I фази лікування тяжкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням. Вважаємо, що застосування запропонованих нами методик, на фоні патогенетично обґрунтованого алгоритму, дозволяють досягнути найкращих результатів у лікуванні гострої гепатоліліарної патології у пацієнтів із ожирінням.

Основні положення та результати дослідження, рекомендовані до впровадження у практичну діяльність комунального закладу Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня», доводять ефективність застосування

розробленої методики ведення хворих при ожиріння та гострій хірургічній патології.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено новий підхід до вирішення актуального наукового завдання покращення результатів діагностики та лікування гострої гепатопанкреатобіліарної патології у хворих із ожирінням, шляхом диференційованого патогенетично обґрунтованого алгоритму вибору методу хірургічного втручання.

1. Результати ретроспективного аналізу клінічного перебігу гострого холецистити при ожирінні виявили позитивний кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та рівнем лейкоцитів ($r=0,85$; $p=0,001$), а також глибиною патоморфологічних змін жовчного міхура ($r=0,20$; $p=0,003$). Виявлено, що ожиріння погіршує результати лікування гострого холецистити, сприяючи збільшенню тривалості оперативного втручання ($p=0,001$; $\alpha=0,05$), Частота конверсій збільшувалась в 3,03 рази із збільшенням індексу маси тіла ($p=0,046$, $\alpha=0,05$).

2. Згідно з фактичними даними ретроспективного аналізу у пацієнтів із гострим панкреатитом та ожирінням на 25,48% більше тяжкого перебігу захворювання ($p=0,01$; $\alpha=0,05$), виявлено позитивний взаємозв'язок між індексом маси тіла і рівнем лейкоцитів ($r=0,128$; $p=0,038$). У пацієнтів із III ступенем ожиріння констатовано сильний кореляційний зв'язок із ступенем важкості гострого панкреатиту ($r=0,85$ $p=0,001$; $\alpha=0,05$). Гострий некротичний панкреатит виявлено у 70 (26,9%) хворих із ожирінням ($p=0,04$; $\alpha=0,05$), окрім того, у них відбувалось раннє інфікування на $10,02 \pm 2,14$ добу ($p=0,01$; $\alpha=0,05$). Наявність персистуючої органної недостатності у поєднанні із ожирінням збільшує в 2,15 рази термін перебування пацієнтів у ВРІТ ($p=0,01$; $\alpha=0,05$). У пацієнтів із ожирінням в півтори рази вищий рівень летальності ($p=0,03$; $\alpha=0,05$) та сильний позитивний кореляційний зв'язок із збільшенням ІМТ ($r=0,9434$; $p=0,001$; $\alpha=0,05$).

3. У пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням визначено наступні предиктори ризику хірургічних післяопераційних ускладнень:

- чоловіча стать (RR=9,714; OR=21,33; 95% ДІ=1,375-68,61; p=0,01);
- вік старше 60 років (RR=1,231; OR=1,242; 95% ДІ=0,213-7,109; p>0,05);
- підвищений рівень СРБ (RR=7,388; OR=8,379; 95% ДІ=1,027-68,359; p=0,02);
- підвищений рівень ІЛ-6 (RR=4,515; OR=5,205; 95% ДІ=1,045-19,516; p=0,01);
- підвищений рівень ІЛ-1 (RR=1,368; OR=1,398; 95% ДІ=0,342-5,472; p>0,05).

У випадку гострого панкреатиту та ожиріння тяжкість перебігу пов'язана з масою жирової тканини ($r=0,25$; $p=0,01$); рівнем лейкоцитів ($r=0,15$; $p=0,013$); рівнем С-реактивного білку ($r=0,14$; $p=0,02$), ускладнення пов'язані із розвитком раннього інфікування. Серед неспецифічних предикторів інфікування є підвищений рівень СРБ >200 мг/л (RR=2,07; 95% ДІ=1,65-2,59; $p=0,01$).

4. Доведено, що виконання модифікованої лапароскопічної холецистектомії дозволило скоротити тривалість операції на $19,01 \pm 0,41$ хвилини ($p=0,001$; $\alpha=0,05$), попереджує розвиток метаболічного ацидозу рН $7,39 \pm 0,03$ порівняно із $7,20 \pm 0,005$ ($p=0,001$; $\alpha=0,05$), рСО₂ $5,05 \pm 0,36$ порівняно із $6,03 \pm 0,38$ ($p=0,02$; $\alpha=0,05$), зменшуючи ризик розвитку гіперкоагуляції та тромбоутворення.

У пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням виявлено ефективність доповнення інгібітора протеїнази до базового курсу лікування, про це свідчить статистично значима різниця рівня СРБ у порівнюваних групах на 10-ту добу ($p=0,035$; $\alpha=0,05$). Застосування у групі дослідження VARD, як наступного етапу лікування, являється менш травматичним, але водночас дієвим методом ($p=0,001$; $\alpha=0,05$), що зменшує загальну кількість ускладнень ($\chi^2=4,012$; $p=0,046$).

5. Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм при гострому холециститі при ожирінні дозволив зменшити частоту післяопераційних ускладнень класу Clavien-Dindo IIIa та IIIb на 6,25% в дослідній групі, та ускладнень IV класу на 15,62%, при цьому тривалість перебування в стаціонарі скоротилася на $1,6 \pm 1,0$ ліжко-день ($p=0,048$; $\alpha=0,05$), що зменшує витрати на

лікування та є економічно вигідно. Діагностично-лікувальний алгоритм гострого панкреатиту при ожирінні сприяв зниженню ускладнень ШВ класу за Clavien-Dindo на 33,33% в дослідній групі. П'ятий клас розцінюється як негативний результат лікування. В групі дослідження констатовано ефективне лікування методикою “step-up approach” ($\chi^2=5,4$; $p=0,021$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Проводити діагностику гострого холециститу у пацієнтів із ожирінням шляхом мультидисциплінарного підходу із обчисленням індексу маси тіла, частки та маси жирової тканини, лабораторних методів із дослідженням цитокінів, коагулограми та інтраопераційних показників газів крові. Це дозволяє підвищити ефективність ранньої діагностики перебігу захворювання та запобігає розвитку ускладнень.

2. Враховувати при діагностиці гострого панкреатиту та ожиріння рівень С-реактивного білку >200 мг/мл, що дає можливість спрогнозувати не лише важкість перебігу гострого панкреатиту, а й виступає неспецифічним предиктором розвитку інфікування інфікування.

3. При гострому холециститі та ожирінні рекомендовано проводити модифіковану лапароскопічну холецистектомію, що сприяє скороченню тривалості оперативного втручання на $19,01 \pm 0,41$ хвилини ($p=0,001; \alpha=0,05$), зменшення ускладнень IVa класу на 15,62% та загальної кількості післяопераційних ускладнень з 31,25% до 6,25% ($p=0,02; \alpha=0,05$)

4. Лікування важкого перебігу гострого панкреатиту слід проводити із застосуванням ескалаційної схеми лікування, що включає в ранньому періоді доповнення до базового курсу інфузійної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної (за умови інфікування) терапії препаратами інгібітора протеїназ протягом перших 5 днів від початку захворювання та виконання в пізньому періоді ретроперитонеального відеоасистованого дебрідменту, що сприяє зменшенню ускладнень IIIb класу на 33,33% ($p=0,03; \alpha=0,05$), тривалості ліжко-дня перебування у ВРІТ з $11,3 \pm 3,2$ ліжко-дні з $8,3 \pm 2,6$ дні ($p=0,01; \alpha=0,05$).

Список використаних джерел

1. Zaccardi, Francesco et al. “Nonlinear association of BMI with all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 414,587 participants in prospective studies.” *Diabetologia* vol. 60,2 (2017): 240-248. doi:10.1007/s00125-016-4162-6
2. Falter, Tanja et al. “Prevalence of Overweight and Obesity, Its Complications, and Progression in a 10-Year Follow-Up in the Gutenberg Health Study (GHS).” *Obesity facts* vol. 17,1 (2024): 12-23. doi:10.1159/000533671
3. Jill J. Obesity and the Heart. *JAMA* 2013; 310(19): 2113
4. <http://www.who.int/>
5. Xu, Shufang et al. “Correlation of Differentially Expressed lncRNAs with Intestinal Flora Imbalance, Small Intestinal Permeability, and Glucose Uptake in T2DM Mice.” *Applied biochemistry and biotechnology*, 10.1007/s12010-024-04935-1. 28 Mar. 2024, doi:10.1007/s12010-024-04935-1
6. Ahmad, Manal Ali et al. “Association of the gut microbiota with clinical variables in obese and lean Emirati subjects.” *Frontiers in microbiology* vol. 14 1182460. 23 Aug. 2023, doi:1
7. Rizzetto, Lisa et al. “Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: The role of sex.” *Journal of autoimmunity* vol. 92 (2018): 12-34. doi:10.1016/j.jaut.2018.05.008
8. Hussain, Zahid, and Hyojin Park. “Inflammation and Impaired Gut Physiology in Post-operative Ileus: Mechanisms and the Treatment Options.” *Journal of neurogastroenterology and motility* vol. 28,4 (2022): 517-530. doi:10.5056/jnm22100
9. Flasbeck, Vera et al. “Microbiome composition and central serotonergic activity in patients with depression and type 1 diabetes.” *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 10.1007/s00406-023-01694-8. 17 Oct. 2023, doi:10.1007/s00406-023-01694-8

10. Roberfroid, Marcel et al. "Prebiotic effects: metabolic and health benefits." *The British journal of nutrition* vol. 104 Suppl 2 (2016): S1-63. doi:10.1017/S0007114510003363
11. Benedé-Ubieto, Raquel et al. "Breaking the barriers: the role of gut homeostasis in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)." *Gut microbes* vol. 16,1 (2024): 2331460. doi:10.1080/19490976.2024.2331460
12. Barakat, Ghinwa M et al. "Satiety: a gut-brain-relationship." *The journal of physiological sciences : JPS* vol. 74,1 11. 17 Feb. 2024, doi:10.1186/s12576-024-00904-9
13. Wu, Dan et al. "Combined effect of adiposity and elevated inflammation on incident type 2 diabetes: a prospective cohort study." *Cardiovascular diabetology* vol. 22,1 351. 20 Dec. 2023, doi:10.1186/s12933-023-02067-0
14. Parseus A, Sommer N, Sommer F, Caesar R, Molinaro A, Stahlman M, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut*. 2016. doi:10.1136/gutjnl-2015-310283
15. Munteanu, Camelia, and Betty Schwartz. "The Effect of Bioactive Aliment Compounds and Micronutrients on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease." *Antioxidants (Basel, Switzerland)* vol. 12,4 903. 10 Apr. 2023, doi:10.3390/antiox12040903
16. Krylov, D P et al. "Experimental Models for Studying Structural and Functional State of the Pathological Liver (Review)." *Sovremennyye tekhnologii v meditsine* vol. 15,4 (2023): 65-82. doi:10.17691/stm2023.15.4.06
17. Du Effenberger, Maria et al. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Intestinal Microbiome: An Inseparable Link." *Journal of clinical and translational hepatology* vol. 11,7 (2023): 1498-1507. doi:10.14218/JCTH.2023.00069
18. Fact sheet obesity and overweight. 03-01-2016; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#>; 2016
19. Chan, Pei-Chi, and Po-Shiuan Hsieh. "The Role and Regulatory Mechanism of Brown Adipose Tissue Activation in Diet-Induced Thermogenesis in Health and Diseases." *International journal of molecular sciences* vol. 23,16 9448. 21 Aug. 2022, doi:10.3390/ijms23169448

20. Shook, R P et al. "High respiratory quotient is associated with increases in body weight and fat mass in young adults." *European journal of clinical nutrition* vol. 70,10 (2016): 1197-1202. doi:10.1038/ejcn.2015.198
21. Kiani, Aysha Karim et al. "Clinical assessment for diet prescription." *Journal of preventive medicine and hygiene* vol. 63,2 Suppl 3 E102-E124. 17 Oct. 2022, doi:10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2753
22. Zampino, Marta et al. "Longitudinal Changes in Resting Metabolic Rates with Aging Are Accelerated by Diseases." *Nutrients* vol. 12,10 3061. 7 Oct. 2020, doi:10.3390/nu12103061
23. Collaboration, N.C.D.R.F. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390(10113):2627–42.
24. Li, Yihua et al. "Causal association between basal metabolic rate and risk of cardiovascular diseases: a univariable and multivariable Mendelian randomization study." *Scientific reports* vol. 13,1 12487. 1 Aug. 2023, doi:10.1038/s41598-023-39551-2
25. Kono, Hiroya et al. "Effects of Standing after a Meal on Glucose Metabolism and Energy Expenditure." *International journal of environmental research and public health* vol. 20,20 6934. 17 Oct. 2023, doi:10.3390/ijerph20206934
26. Henes, Sarah T et al. "Assessing Resting Metabolic Rate in Overweight and Obese Adolescents With a Portable Indirect Calorimeter: A Pilot Study for Validation and Reliability." *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* vol. 31,3 (2016): 355-61. doi:10.1177/0884533615603966
27. Elia, Marinos et al. "Techniques for the study of energy balance in man." *The Proceedings of the Nutrition Society* vol. 62,2 (2013): 529-37. doi:10.1079/pns2003255
28. Liu, Jiarui et al. "Leptin signaling and leptin resistance." *Medical review* (2021) vol. 2,4 363-384. 9 Aug. 2022, doi:10.1515/mr-2022-0017

29. Тутченко М. І., and Сусак Я. М.. "Гангренозний холецистит та його лапароскопічна корекція" Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії, vol. 13, no. 1 (41), 2013, pp. 175-176.
30. Шорустасова З.А., Хайдарова Р.Т. Аспекти метаболічного синдрому. *Meicus* 2017№3 (15): 116-117.
31. Просоленко К.О. Особливості діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічного синдрому. *Укр. терапев. журн.* 2010; 4:86-92.
32. Нейко В.Є., Вірстюк Н, Сенютович Н.Р. Зміни функціональної активності жовчного міхура і жовчовивідних шляхів у хворих на хронічний некаменевий холецистит на тлі ожиріння. *Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту.* 2009; 13 (1): 169-171.
33. Хворостінка В.М., Журавльова А.К. Стан біохімічних властивостей жовчі при дисфункціональних розладах біліарної системи у хворих на цукровий діабет 2 тип. *Укр. терапев. журн.* 2010;1:88-92.
34. Ханина Ю.С., Лобанов С.Л., Герасимов А.А. Стрессова реакція у пацієнтів після лапароскопічної холецистектомії в залежності від індексу маси тіла. *Ендоскопічна хірургія.* 2019;3: 44-46.
35. Ali, Sidra et al. "Prevalence of Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus Among Patients with Cholelithiasis: A Single-centered, Cross-sectional Study." *Cureus* vol. 10,4 e2444. 7 Apr. 2018, doi:10.7759/cureus.2444
36. Rebholz, Charlotte et al. "Genetics of gallstone disease." *European journal of clinical investigation* vol. 48,7 (2018): e12935. doi:10.1111/eci.12935
37. Даминова Л. Т., and Муминова С. У..Моторно-евакуаторна функція шлунку при цукровому діабеті. *Експериментальна та клінічна гастроентерологія* № 12 (172), 2019, pp. 95-100.
38. Modi, Srimy et al. "An Emerging Facet of Diabetes Mellitus: The Nexus of Gastrointestinal Disorders." *Cureus* vol. 13,9 e18245. 24 Sep. 2021, doi:10.7759/cureus.18245

39. Федів О. І., Марчук Ю.Ф., Волошина Л.О. Особливості ураження гепатобіліарної системи у хворих на цукровий діабет II тип. Бук. мед.вісн. 2008;12 (4): 126-131.
40. Ткачук О.Л., Пюрик М.В., Багрій М.М. Патоморфологічні особливості стінки жовчного міхура у хворих на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом. Архів клін. мед. 2011; 1:59-62.
41. Пархоменко К.Ю. Лапароскопічні симультантні операції у хворих з хіатальними грижами та жовчно-кам'яною хворобою. Харківська хірургічна школа, 2019; 2 (95): 72-76.
42. Хухліна О.С., Горбатюк І.Б., Антонів А.А. Морфофункціональний стан жовчного міхура при метаболічному синдромі. Клін. Анат. Операт. Хірургія. 2015; 9 (1): 81-85.
43. Camilleri, Michael et al. "Gastrointestinal Complications of Obesity." *Gastroenterology* vol. 152,7 (2017): 1656-1670. doi:10.1053/j.gastro.2016.12.052
44. Dobszai, Dalma et al. "Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis." *World journal of gastroenterology* vol. 25,6 (2019): 729-743. doi:10.3748/wjg.v25.i6.729
45. Garcia, Tiago Severo et al. "Pancreatic size and fat content in diabetes: A systematic review and meta-analysis of imaging studies." *PloS one* vol. 12,7 e0180911. 24 Jul. 2017, doi:10.1371/journal.pone.0180911
46. Noel, Pawan et al. "Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections." *Gut* vol. 65,1 (2016): 100-11. doi:10.1136/gutjnl-2014-308043
47. Zaman, Saif, and Fred Gorelick. "Acute pancreatitis: pathogenesis and emerging therapies." *Journal of pancreatology* vol. 7,1 (2024): 10-20. doi:10.1097/JP9.000000000000168
48. Khatua, Biswajit et al. "Obesity and pancreatitis." *Current opinion in gastroenterology* vol. 33,5 (2017): 374-382. doi:10.1097/MOG.0000000000000386

49. Baron, Todd H et al. “American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis.” *Gastroenterology* vol. 158,1 (2020): 67-75.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.064
50. Noel P, Patel K, Durgampudi C, et al. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut* 2016; 65:100–11.
51. Travers, Rebecca L et al. “Calorie restriction-induced leptin reduction and T-lymphocyte activation in blood and adipose tissue in men with overweight and obesity.” *International journal of obesity* (2005), 10.1038/s41366-024-01513-7. 27 Mar. 2024, doi:10.1038/s41366-024-01513-7
52. Zhu, ShuangJing, and Zhen Ding. “Acute pancreatitis and metabolic syndrome: genetic correlations and causal associations.” *Endocrine*, 10.1007/s12020-023-03584-4. 3 Nov. 2023, doi:10.1007/s12020-023-03584-4
53. Dawra, Saurabh et al. “Association between the Distribution of Adipose Tissue and Outcomes in Acute Pancreatitis: A Comparison of Methods of Fat Estimation.” *The Indian journal of radiology & imaging* vol. 33,1 12-18. 24 Nov. 2022, doi:10.1055/s-0042-1758201
54. Vandevijvere, Stefanie et al. “Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis.” *Bulletin of the World Health Organization* vol. 93,7 (2015): 446-56. doi:10.2471/BLT.14.150565
55. Ханина Ю.С., Лобанов С.Л. Лапароскопічна холецистектомія у хворих із надмірною масою тіла (патофізіологічні особливості післяопераційного періоду). *Далекосхідний медичний журнал*. 2007;4:105-107.
56. Стебунов С.С. Особливості лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із ожирінням. *Новини хірургії*. 2010;3(18):144-149.
57. Мамчич В.І., Чайка М.О. Класифікація гострого хоелциститу: етіопатогенетичні принципи побудови. *Вісник клубу панкреатологів*, 2019: 70-78.
58. Дудченко М.А. Особливості ендовідеолапароскопічного лікування літіазу у пацієнтів з метаболічним синдромом. *Хірургія України*. 2012; 4:89-93.

59. Lucocq, James et al. "Subtotal Cholecystectomy Results in High Peri-operative Morbidity and Its Risk-Profile Should be Emphasised During Consent." *World journal of surgery* vol. 46,12 (2022): 2955-2962. doi:10.1007/s00268-022-06737-0
60. Zhou, Anyi et al. "Effects of fast-track recovery programme on the surgical site wound infection in patients undergoing biliary stones surgery: A meta-analysis." *International wound journal* vol. 21,1 (2024): e14546. doi:10.1111/iwj.14546
61. Андрющенко В.П., Андрющенко Д.В. Особливості хірургічної тактики при поодиноких, множинних і поєднаних ускладненнях гострого холецистити. *Роботи Кримського державного мед. ун-ту ім. С.І. Георгієвського*. 2008; 144 (1): 3-6.
62. Terrone, Alfonso et al. "Percutaneous cholecystostomy in elderly patients with acute cholecystitis: a systematic review and meta-analysis." *Updates in surgery*, 10.1007/s13304-023-01736-9. 19 Feb. 2024, doi:10.1007/s13304-023-01736-9
63. Ata N., Kucukazman M., Yavuz B. et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. *Can. J. Gastroenterol.* 2015; 25 (5); 274-276.
64. Paajanen H., Suuronen S., Nordstrom P. et al. Laparoscopic versus open cholecystectomy in diabetic patients and post operative outcome. 2016; 25 (3): 764-770.
65. Байда В.Г., Свинтуновський М.Ю. Глікемія як індикатор стану організму та прогноз виживання пацієнта в критичних ситуації. *Мед. транспорту Укр.* 2014; 3:74-81.
66. Бучко О.Ю. Кияк Ю.Г. Вплив цукрового діабету 2 типу на морфофункціональні зміни гранулоцитів. *Наук. Вісник Ужгородського держ. ун-ту*. 2015; 38:68-71.
67. Філіпов Ю.О., Зигало Е.В. Оцінка надання медичної допомоги хворим на жовчнокам'яну хворобу за обсягом виконання клінічних протоколів у деяких областях України. *Мед. перспект.* 2015; 15 (4): 7-11.
68. Звягінцева Т.Д. Метаболічний синдром і органи травлення. *Сучасню мед. Технол.* 2010; 2: 110-114.
69. Kollre T., Kollerova J., Hlavaty T. et al. Cholelithiasis and marres of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J. Gastroenterol.* 2014; 47(2): 197-203.

70. Yener O., Aksoy F., Demir M. et al. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome. *Turk. J. Gastroenterol.* 2016; 21 (4): 411-415.
71. Sun H., Tang H., Jiang S. et al. Gender and metabolic differences of gallstone disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 15 (15): 1886-1891.
72. Lee H.K., Han H.S., Min S.K. The association between body mass index and the severity of cholecystitis. *Amer.J. Surg.* 2016; 197 (4): 455-458.
73. Ковальчук О.Л., Крива І.В., Сушко Ю.І. Підготовка хворих із супутньою артеріальною гіпертензією до лапароскопічної холецистектомії. *Шпит хірургія.* 2012; 3: 75-77.
74. Kohl B.A., Schwartz S. Surgery in patients with endocrine dysfunction. *Med. Clin. North. Amer.* 2013; 93(5):1031-1047.
75. Sabljak V., Kalezic N., Ivanovic B. et al. Modern concepts of preoperative preparation with thyroid gland disease. *Acta Chir. Iugosl.* 2014; 58(2): 103-108.
76. Sudhakaran, Sivakumar, and Salim R Surani. "Guidelines for Perioperative Management of the Diabetic Patient." *Surgery research and practice* vol. 2015 (2015): 284063. doi:10.1155/2015/284063
77. Varela J. E., Wilson S.E., Nguyen N.T. Laparoscopic surgery significantly reduced surgical-site infections compared with open surgery. *Surg. Endosc.* 2015; 24 (2):270-276.
78. Liang, Bo et al. "Safety and efficacy of antibiotic prophylaxis in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis." *Journal of gastroenterology and hepatology* vol. 31,5 (2016): 921-8. doi:10.1111/jgh.13246
79. Хацко В.В, Дудін О.М., Шаталов О.Д. та ін. Тромбоемболічні ускладнення в лапароскопічній хірургії. *Питання експериментальної та клінічної медицини: Зб. Статей Донецького нац.мед. у-ту ім. М. Горького.* 2010; 14 (1): 383-388.
80. Заремба Є.Х., Кінах М.В., Федішин Н.Р. Вік як фактор ризику тромбозів і тромбемболій. *Практ. Мед.* 2016; 4:91-94.

81. Коваль П.Б., Строкань А.М., Василенко Ю.А. Клінічні результати лапароскопічних холецистектомій у літніх пацієнтів на фоні ранньої післяопераційної гепаринотерапії. Шпит.хірургія. 2011; 4:51-55.
82. Матвійчук Б.О., Федішин Н.Р., Філюсь В.В. та ін.. Ризик венозного тромбоемболізму в пацієнтів загальної хірургії. Клін. анатомія операт. Хірургія. 2013; 9(4): 55-58.
83. Жаров О.В. Динаміка спланхнічного кровотоку гепатобіліарної зони при оперативному втручанні з використанням карбоксиперитонеуму. Мед. сьогодні завтра. 2010; 4: 125-128.
84. Topal A., Celik J.B., Tekin A. et all. The effects of 3 different intraabdominal pressures on the thromboelastografic profile during laparoscopic cholecystectomy. Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. 2014; 21(6): 434-438.
85. Павловський М.П., Коломійцев В.І., Гавпиш Я.І., Шахова Т.І. Малоінвазивне лікування хворих на гострий холецистит, ускладнений перитонітом і холангітом. Укр. Журн. Хірургії.2011; 4: 33-37.
86. Gurusamy K.S., Davsidson B. R. Surgical treatment of gallstones. Gastroenterol. Clin. North. Amer. 2015; 39 (2): 229-244.
87. Ничитайло М.Ю., Огородник П.В., Литвиненко О.М. та ін.. Особливості післяопераційних ускладнень в лапароскопічній хірургії. Клін. хірургія. 2016; 12: 5-8.
88. Chandio A., Timmons S., Majeed A. et all. Factors influencing the successful completion of laparoscopic cholecystectomy. J. Soc. Laparoendosc. Surg. 2015; 13 (4):581-586.
89. Ballal M., David G., Willmott S. et all. Conversion after laparoscopic cholecystectomy in England. Surg. Endosc. 2013; 23 (10):2338-2344.
90. Genc V., Sulaimanov M., Cipe G. et all. What necessitates the conversion to open cholecystectomy? A retrospective analysis of 5164 consecutive laparoscopic operations. Clinics. 2015; 66 (3):417-420.

91. J. van der Steeg H. J., Alexander S., Houterman S. et al. Risk factors for conversion during laparoscopic cholecystectomy – experiences from a general teaching hospital. *Scand. J. Surg.* 2016; 100 (3): 169-173.
92. Chang W.T, Lee K.T., Huang M. C. et al. The impact of body mass index on laparoscopic cholecystectomy in Taiwan: an oriental experience. *Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2013; 16 (5):648-654.
93. Farkas D.T., Moradi D., Moaddel D. et al. The impact of mass body index on outcomes after laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endosc.* 2016; 26 (4):964-969.
94. Hussain A. Difficult laparoscopic cholecystectomy: current evidence and strategies of management. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan.Tech.* 2016; 21 (4): 211-217.
95. Lee N.W., Collins J., Britt R., Britt L.D. Evaluation of preoperative risk factors for converting laparoscopic to open cholecystectomy. *Amer. Surg.* 2016; 78 (8):831-833.
96. Chandio A., Timmons S., Majeed A. et al. Factors influencing the successful completion of laparoscopic cholecystectomy. *J. Soc. Laparoendosc. Surg.* 2015; 13 (4):581-586.
97. Donkervoort S.C., Dijkman L.M., C.de Nes L et al. Outcome of laparoscopic cholecystectomy conversion: is the surgeon's selection needed? *Surg. Endosc.* 2016; 26 (8): 2360-2366.
98. Al Masri, Samer et al. "Predicting Conversion from Laparoscopic to Open Cholecystectomy: A Single Institution Retrospective Study." *World journal of surgery* vol. 42,8 (2018): 2373-2382. doi:10.1007/s00268-018-4513-1
99. Di Vita G., Patti R., Fama F. et al. Changes of inflammatory mediators in obese patients after laparoscopic cholecystectomy. *World J. Surg.* 2015; 34 (9): 2045-2050.
100. Nassar, Ahmad H M et al. "Operative Difficulty, Morbidity and Mortality Are Unrelated to Obesity in Elective or Emergency Laparoscopic Cholecystectomy and Bile Duct Exploration." *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* vol. 26,9 (2022): 1863-1872. doi:10.1007/s11605-022-05344-7

101. Zdichavsky M., Bashin Y.A., Blumenstock G et al. Impact of risk factors for prolonged operative time in laparoscopic cholecystectomy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 24 (9):1033-1038.
102. Губергріц Н.Б. Жовчнокам'яна хвороба в лекціях С.П. Боткіна. Університ. клініка. 2016; 4(1): 56-67.
103. Gurusamy K. S., Koti R., Samraj K., Davidson B. R. Abdominal lift for laparoscopic cholecystectomy (review). *Cochrane Libriry.* 2016; 5: 65.
104. Tuveri M., Borsezio V., Calo P.G. et al. Laparoscopic cholecystectomy in the obese: results with the traditional and fundus-first technique. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2016; 19 (6): 735-740.
105. Morais M, Faria G, Preto J, Costa-Maia J. Gallstones and Bariatric Surgery: To Treat or Not to Treat? *World J Surg.* 2016 Jul 13. PubMed PMID: 27412630.
106. Wong, Alixandra et al. "The impact of obesity on outcomes in patients undergoing emergency cholecystectomy for acute cholecystitis." *ANZ journal of surgery* vol. 92,5 (2022): 1091-1096. doi:10.1111/ans.17513
107. Russell, Thomas B, and Somaiah Aroori. "How we do it: Laparoscopic cholecystectomy in patients with severe obesity." *Turkish journal of surgery* vol. 37,4 413-416. 31 Dec. 2021, doi:10.47717/turkjsurg.2021.5452
108. Enami, Yuta et al. "Obesity is not a risk factor for either mortality or complications after laparoscopic cholecystectomy for cholecystitis." *Scientific reports* vol. 11,1 2384. 27 Jan. 2021, doi:10.1038/s41598-021-81963-5
109. Fakhoury, Hana M A et al. "Combined effect of age and body mass index on postoperative mortality and morbidity in laparoscopic cholecystectomy patients." *Frontiers in surgery* vol. 10 1243915. 23 Nov. 2023, doi:10.3389/fsurg.2023.1243915
110. Plassmeier, Lars et al. "Impact of Excess Body Weight on Postsurgical Complications." *Visceral medicine* vol. 37,4 (2021): 287-297. doi:10.1159/000517345
111. Yoon SB, Choi MH, Lee IS, et al. Impact of body fat and muscle distribution on severity of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17:188–193. [PubMed: 28190685]
112. Enami, Yuta et al. "Optimal Timing of Laparoscopic Cholecystectomy After Conservative Therapy for Acute Cholecystitis." *Cancer diagnosis & prognosis* vol. 3,5

- 571-576. 3 Sep. 2023, doi:10.21873/cdp.10256Sadr-Azodi O, Orsini N, Andren-Sandberg A, Wolk A. Abdominal and total adiposity and the risk of acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:133–139. [PubMed: 23147519]
113. Bao, Jianheng et al. “The choice of operation timing of laparoscopic cholecystectomy (LC) after percutaneous transhepatic gallbladder drainage (PTGBD) for acute cholecystitis: a retrospective clinical analysis.” *Annals of palliative medicine* vol. 10,8 (2021): 9096-9104. doi:10.21037/apm-21-1906
114. Patel, Krutika et al. “Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation.” *The American journal of pathology* vol. 185,3 (2015): 808-19. doi:10.1016/j.ajpath.2014.11.019
115. Schaffler A, Hamer O, Dickopf J. Admission resistin levels predict peripancreatic necrosis and clinical severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2474–2484. [PubMed: 20648005]
116. Pellegrini, James et al. “Impact of Obesity on Outcomes Associated With Acute Alcoholic Pancreatitis.” *Cureus* vol. 16,1 e51653. 4 Jan. 2024, doi:10.7759/cureus.51653
117. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102–111. [PubMed: 23100216]
118. Krishna, Somashekar G et al. “Morbid Obesity Is Associated With Adverse Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis: A Propensity-Matched Study.” *The American journal of gastroenterology* vol. 110,11 (2015): 1608-19. doi:10.1038/ajg.2015.343
119. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, et al., International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012; 41:1176–1194. [PubMed: 23086243]

120. Blaszczyk, Alecia M et al. “Class III obesity rather than metabolic syndrome impacts clinical outcomes of acute pancreatitis: A propensity score weighted analysis.” *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* vol. 20,7 (2020): 1287-1295. doi:10.1016/j.pan.2020.08.011
121. Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink MG, et al., Dutch Pancreatitis Study Group. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis? *Gut* 2013; 62:1475–1480. [PubMed: 22773550]
122. Devani, Kalpit et al. “Acute pancreatitis: Trends in outcomes and the role of acute kidney injury in mortality- A propensity-matched analysis.” *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* vol. 18,8 (2018): 870-877. doi:10.1016/j.pan.2018.10.002
123. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011; 3:107ra110.
124. Yang, Yuxin et al. “Laparoscopic necrosectomy for acute necrotizing pancreatitis: mesocolon-preserving approach and outcomes.” *Updates in surgery*, 10.1007/s13304-024-01773-y. 1 Mar. 2024, doi:10.1007/s13304-024-01773-y
125. Song, Yongcook, and Sang-Hoon Lee. “Recent Treatment Strategies for Acute Pancreatitis.” *Journal of clinical medicine* vol. 13,4 978. 8 Feb. 2024, doi:10.3390/jcm13040978
126. Troncone, Edoardo et al. “Indications, Techniques and Future Perspectives of Walled-off Necrosis Management.” *Diagnostics (Basel, Switzerland)* vol. 14,4 381. 9 Feb. 2024, doi:10.3390/diagnostics14040381
127. Timmermann, Lea et al. “Endoscopic and surgical treatment of necrotizing pancreatitis-a comparison of short- and long-term outcome.” *Langenbeck's archives of surgery* vol. 409,1 58. 12 Feb. 2024, doi:10.1007/s00423-024-03244-9
128. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2018;391:51–8.

129. Gurusamy KS, Belgaumkar AP, Haswell A, Pereira SP, Davidson BR. Interventions for necrotising pancreatitis. Cochrane upper GI and pancreatic diseases group. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 137: 201–53.
130. Driedger M, Zyromski NJ, Visser B, et al. Surgical transgastric necrosectomy for necrotizing pancreatitis—a single-stage procedure for walled-off pancreatic necrosis. *Ann Surg*. 2018; <https://doi.org/10.1097/SLA0000000000003048>. [Epub ahead of print]
131. Jaipuria J, Bhandari V, Chawla AS, Singh M. Intra-abdominal pressure: time ripe to revise management guidelines of acute pancreatitis? *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7:186–98.
132. effort to complete the COOL trial.” *World journal of emergency surgery : WJES* vol. 18,1 33. 11 May. 2023, doi:10.1186/s13017-023-00500-z
133. Leppäniemi, Ari et al. “2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis.” *World journal of emergency surgery : WJES* vol. 14 27. 13 Jun. 2019, doi:10.1186/s13017-019-0247-0
134. Prete, Francesco et al. “Retrospective Study of Indications and Outcomes of Open Abdomen with Negative Pressure Wound Therapy Technique for Abdominal Sepsis in a Tertiary Referral Centre.” *Antibiotics (Basel, Switzerland)* vol. 11,11 1498. 28 Oct. 2022, doi:10.3390/antibiotics11111498
135. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Faris PD, Ball CG, Kubes P, Tiruta C, et al. Active negative pressure peritoneal therapy after abbreviated laparotomy: the intraperitoneal vacuum randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2015;262:38–46
136. Atema JJ, Gans SL, Boermeester MA. Systematic review and meta-analysis of the open abdomen and temporary abdominal closure techniques in nontrauma patients. *World J Surg*. 2015;39:912–25.
137. Sartelli, Massimo et al. “WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections.” *World journal of emergency surgery : WJES* vol. 16,1 49. 25 Sep. 2021, doi:10.1186/s13017-021-00387-8

138. Coccolini F, Catena F, Montori G, Ceresoli M, Manfredi R, Nita GE, et al. IROA: the international register of open abdomen: an international effort to better understand the open abdomen: call for participants. *World J Emerg Surg.* 2015;10:37.
139. Roberts, Derek J et al. “The open abdomen in trauma, acute care, and vascular and endovascular surgery: comprehensive, expert, narrative review.” *BJS open* vol. 7,5 (2023): zrad084. doi:10.1093/bjsopen/zrad084
140. Bjorck M, Wanhainen A. Management of abdominal compartment syndrome and the open abdomen. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47:279 – 87.
141. De Keulenaer B, Regli A, De Laet I, Roberts D, Malbrain ML. What's new in medical management strategies for raised intra-abdominal pressure: evacuating intra-abdominal contents, improving abdominal wall compliance, pharmacotherapy, and continuous negative extra-abdominal pressure. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47:54 –62.
142. Hu, Parker et al. “Impact of initial temporary abdominal closure in damage control surgery: a retrospective analysis.” *World journal of emergency surgery : WJES* vol. 13 43. 15 Sep. 2018, doi:10.1186/s13017-018-0204-3
143. Chen Y, Ye J, Song W, Chen J, Yuan Y, Ren J. Comparison of outcomes between early fascial closure and delayed abdominal closure in patients with open abdomen: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:784056.
144. Report of a WHO consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organ Technical Report Series 894: Geneva; 2000.253.
145. Zhang, Cheng-Lei et al. “Nonalcoholic fatty pancreas disease: An emerging clinical challenge.” *World journal of clinical cases* vol. 9,23 (2021): 6624-6638. doi:10.12998/wjcc.v9.i23.6624
146. Kebkalo, O. Tkachuk, A. Reyti. Features of the course of acute pancreatitis in patients with obesity. *Pol Przegl Chir* 2019; 91 (6): 1-5. **DOI:** 10.5604/01.3001.0013.4147

147. Khatua, Biswajit et al. “Adipose saturation reduces lipotoxic systemic inflammation and explains the obesity paradox.” *Science advances* vol. 7,5 eabd6449. 29 Jan. 2021, doi:10.1126/sciadv.abd6449
148. de Oliveira, Cristiane et al. “Pancreatic triglyceride lipase mediates lipotoxic systemic inflammation.” *The Journal of clinical investigation* vol. 130,4 (2020): 1931-1947. doi:10.1172/JCI132767
149. Swinburn B.A., Sacks G, Hall K.D. [et al.] The global obesity pandemic: shaped by drivers and local environments. *Lancet*. 2011; 378:.804-814. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60813-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60813-1)
150. Topal A., Celik J.B., Tekin A. et al.: The effects of 3 difference intra-abdominal pressures on the thromboelastographic profile during laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.*, 2011; 21(6): 434– 438; doi: 10.1097/SLE.0b013e3182397863.
151. Varela J.E, Wilson S.E. Nguyen N.T.: Laparoscopic surgery significantly reduces surgical-site infections compared with open surgery. *Surg. Endosc.*, 2015; 24(2): 270–276; doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0569-1>.
152. Nychytailo M.Iu., Ohorodnyk P.V., Lytvynenko O.M.: Osoblyvosti pisliaoperatsiinykh uskladnen v laparoskopichnii khirurhii. *Klinichna. khirurhiia*. [Internet], 2012; 12: 5–8. Available from <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/issue/archive> [in Ukrainian].
153. Madhok, Brij et al. “Safety considerations in laparoscopic surgery: A narrative review.” *World journal of gastrointestinal endoscopy* vol. 14,1 (2022): 1-16. doi:10.4253/wjge.v14.i1.1
154. Wakabayashi G., Iwashita Y., Hibi T., Takada T., Strasberg S. et al.: Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 2018; 25(1): 73–86; <https://doi.org/10.1002/jhbp.517>.
155. Goonawardena J., Gunnarsson R., De Costa A.: Predicting conversion from laparoscopic to open cholecystectomy presented as a probability nomogram based on

preoperative patient risk factors. *Am J Surg.*, 2015; 210(3): 492–500; <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.04.003>.

156. Talukder, M I et al. “Evaluation of Preoperative Ultrasonography in Gall Stone Disease to Predict Technical Difficulties during Laparoscopic Cholecystectomy.” *Mymensingh medical journal : MMJ* vol. 27,4 (2018): 757-763.

157. Chauhan V.V., Shah B.A., Mahadik S.J., Videkar R.P.: “Evaluation of relationship of body mass index and severity of cholecystitis.” *Int. Surgery Journal.*, 2019; 6(3); doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20190570>.

158. Yeo C.J.: “Shackelford’s surgery of the alimentary tract.” 8th ed. Elsevier. Philadelphia, PA; 2018: 1.

159. Yokoe, Masamichi et al. “Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos).” *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* vol. 25,1 (2018): 41-54. doi:10.1002/jhbp.515

160. Cremer, K et al. “The effect of surgical strategy in difficult cholecystectomy cases on postoperative complications outcome: a value-based healthcare comparative study.” *Surgical endoscopy* vol. 36,7 (2022): 5293-5302. doi:10.1007/s00464-021-08907-y

161. Obuchi, Toru et al. “Impact of obesity on surgical outcome after single-incision laparoscopic cholecystectomy.” *Journal of minimal access surgery* vol. 14,2 (2018): 99-104. doi:10.4103/jmas.JMAS_13_17

162. Tkachuk O., Chanturidze A., Pashunskyi Y.,Reyti A., Kebkalo A.: Surgical treatment of acute cholecystitis in obese patients; *Polish Journal of Surgery* 2020: 92 (5): 37-42.

163. Naito, Shigetoshi et al. “The Safety of Laparoscopic Cholecystectomy in Super-elderly Patients: A Propensity Score Matching Analysis.” *Cureus* vol. 15,7 e42097. 18 Jul. 2023, doi:10.7759/cureus.42097

164. Navez B., Ungureanu F., Michiels M., Claeys D., Muysoms F. et al.”Surgical management of acute cholecystitis: results of a 2-year prospective multicenter survey in Belgium.” *Surg Endosc.*, 2012; 26: 2436–2445.

165. Iwashita Y., Hibi T., Ohyama T., Umezawa A., Takada T. et al. „Delphi consensus on bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: an evolutionary cul-de-sac or the birth pangs of a new technical framework?” *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2017; 24: 591–602; doi: 10.1002/jhbp.503.
166. Wakabayashi G., Iwashita Y., Hibi T., Takada T., Strasberg S.M. et al.: “Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis.” *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018; 25: 73–86; doi: 10.1002/jhbp.517.
167. Fortson, Benjamin L et al. “Pancreas volumes in pediatric patients following index acute pancreatitis and acute recurrent pancreatitis.” *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* vol. 24,1 (2024): 1-5. doi:10.1016/j.pan.2023.10.025
168. Mahyoub, Mueataz A et al. “Fatty infiltration of the pancreas: a systematic concept analysis.” *Frontiers in medicine* vol. 10 1227188. 22 Sep. 2023, doi:10.3389/fmed.2023.1227188
169. Phillips, Anna Evans et al. “Relationship of circulating levels of long-chain fatty acids to persistent organ failure in acute pancreatitis.” *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* vol. 325,3 (2023): G279-G285. doi:10.1152/ajpgi.00074.2023
170. Manizhashvili, Z, and N Lomidze. *Georgian medical news* ,303 (2020): 12-21.

ДОДАТКИ

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. А.Б. Кебкало, О.В. Ткачук, А.О. Рейті. Особливості клінічних показників, перебігу та ускладнень гострого панкреатиту у хворих із коморбідним ожирінням. Львівський клінічний вісник. 2019, 2 (26)-3(27): 16-23. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
2. Kebkalo A., Tkachuk O., Reyti A.: Features of course of acute pancreatitis in patients with obesity; Polish Journal of Surgery 2019: 91 (6): 21-26. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
3. О.В. Ткачук, А.А. Чантурідзе, А.О. Рейті, А.Б. Кебкало. Особливості перебігу гострого холецистититу у пацієнтів з ожирінням. Клінічна хірургія. 2019, 86 (11-12): 23-28. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
4. Tkachuk O., Chanturidze A., Pashunskyi Y., Reyti A., Kebkalo A.: Surgical treatment of acute cholecystitis in obese patients; Polish Journal of Surgery 2020: 92 (5): 37-42. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
5. Ткачук О.В., Кебкало А.Б. Особливості ранньої ресусцитації та впливу улінастатину на важкий перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020, Т24, №3:449-454. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
6. Ткачук О.В., Кебкало А.Б. Особливості лікування тяжкого перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів з ожирінням. Клінічна

ендокринологія та ендокринна хірургія. 1 (73) 2021:17-24.
(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру

7. Tkachuk O. Features of surgical treatment of acute cholecystitis in patients with obesity. 28th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Virtual Congress 23–26 June 2020, e-poster.
8. Tkachuk O. The effect of ulinastatin on the severe acute pancreatitis in obese patients. 17th IFSES World Congress of Endoscopic Surgery. 29th Annual Congress of the EAES 24-27 November, 2021 Barcelona, Spain, e-poster.
9. Tkachuk O. Treatment of severe acute pancreatitis in obese patients. International webinar on Obesity and Nutritional Health. December 15-16, 2021- Webinar, oral presentation.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕТРАЦІЇ

1. Tkachuk O. Features of surgical treatment of acute cholecystitis in patients with obesity. 28th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Virtual Congress 23–26 June 2020, e-poster, публікація тез.
2. Tkachuk O. The effect of ulinastatin on the severe acute pancreatitis in obese patients. 17th IFSES World Congress of Endoscopic Surgery. 29th Annual Congress of the EAES 24-27 November, 2021 Barcelona, Spain, e-poster, публікація тез.
3. Tkachuk O. Treatment of severe acute pancreatitis in obese patients. International webinar on Obesity and Nutritional Health. December 15-16, 2021- Webinar, oral presentation, публікація тез.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Наукова пропозиція для впровадження: «Оптимізація лікування пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням»
2. Установа-розробник: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна, 04112.
3. Автор: Ткачук Ольга Володимирівна
4. Джерело інформації про пропозицію: Ткачук О.В., Кебкало А.Б. Особливості ранньої ресусцитації та впливу улінастатину на важкий перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020, Т24, №3:449-454.
DOI:10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-13.
5. Впроваджено за термін 2019-2023 в лікувальний процес пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням в хірургічному відділенні КП «Волинська обласна клінічна лікарня»
6. Термін впровадження: 2019-2023рр.
7. Загальна кількість спостережень – 36 пацієнтів
8. Ефективність впровадження висвітлено в джерелі інформації (n.4): досягнення цільового рівня внутрішньолікарняної летальності з 69,6% до 16% ($p=0,0003; \alpha=0,05$), зменшення частки пацієнтів із поліорганною недостатністю з 73,9% до 24 % ($p=0,0005; \alpha=0,05$). тривалість ліжко-дня перебування у ВРІТ становила $8,3 \pm 2,6$ дні, на відміну від групи порівняння, де показник склав $11,3 \pm 3,2$ ліжко-дні ($p=0,01; \alpha=0,05$).
9. Зауваження, додатки: немає
10. Заключення: рекомендувати для впровадження в клінічну практику.
«01» квітня 2024

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор з хірургічної допомоги

Активация Windows
 Перейдіть до розділу "Настр
 Windows. Микола ГАЛЕЙ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Наукова пропозиція для впровадження: «Оптимізація надання хірургічної допомоги пацієнтам із гострим холециститом та ожирінням шляхом використання модифікованої лапароскопічної холецистектомії»
2. Установа-розробник: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна, 04112.
3. Автор: Ткачук Ольга Володимирівна
4. Джерело інформації про пропозицію: Tkachuk O., Chanturidze A., Pashunskyi Y., Reyti A., Kebkalo A.: Surgical treatment of acute cholecystitis in obese patients; Polish Journal of Surgery 2020; 92 (5): 37-42.
DOI: 10.5604/01.3001.0014.3580
5. Впроваджено за термін 2019-2023 в лікувальний процес пацієнтів із гострим холециститом та ожирінням в хірургічному відділенні КП «Волинська обласна клінічна лікарня»
6. Термін впровадження: 2019-2023рр.
7. Загальна кількість спостережень – 67 пацієнтів
8. Ефективність впровадження висвітлено в джерелі інформації (п.4): досягнення цільового скорочення тривалості оперативного втручання на $19,01 \pm 0,41$ хвилини ($p=0,001; \alpha=0,05$), зменшення ускладнень ІVa класу з 15,62% до 0% та загальної кількості післяопераційних ускладнень з 31,25% до 6,25% ($p=0,02; \alpha=0,05$)
9. Зауваження, додатки: немає
10. Заключення: рекомендувати для впровадження в клінічну практику.
«01» квітня 2024

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор з
Хірургічної допомоги

Активация Windows

Перейдіть до розділу "Настрої Windows".

Микола ГАЛЕЙ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Наукова пропозиція для впровадження: «Оптимізація лікування пацієнтів із важким перебігом гострого панкреатиту та ожирінням»
2. Установа-розробник: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна, 04112.
3. Автор: Ткачук Ольга Володимирівна
4. Джерело інформації про пропозицію: Ткачук О.В., Кебкало А.Б. Особливості ранньої ресусцитації та впливу улінастатину на важкий перебіг гострого панкреатиту у пацієнтів із ожирінням. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020, Т24, №3:449-454.
DOI:10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-13.
5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра ендоскопічної та роботизованої загальної і метаболічної хірургії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.
6. Термін впровадження: 2019-2023рр.
7. Форма впровадження: введено в навчальний процес у матеріали практичних, семінарських та лекційних занять кафедри ендоскопічної та роботизованої загальної і метаболічної хірургії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.
Затверджено на засіданні кафедри (протокол №3 від 12.03.2024)

Відповідальний за впровадження:

В.о завідувача кафедри ендоскопічної та
Роботизованої загальної і метаболічної хірургії
НУОЗ України імені П.Л. Шупика

Андрій КЕБКАЛО



ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший заступник директор пл.-кор. НАМН України
Д-мед.н. професор
Юрій ВДОВИЧЕНКО
202_р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Наукова пропозиція для впровадження: «Оптимізація надання хірургічної допомоги пацієнтам із гострим холециститом та ожирінням шляхом використання модифікованої лапароскопічної холецистектомії»
2. Установа-розробник: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна, 04112.
3. Автор: Ткачук Ольга Володимирівна
4. Джерело інформації про пропозицію: Tkachuk O., Chanturidze A., Pashunskyi Y., Reyti A., Kebkalo A.: Surgical treatment of acute cholecystitis in obese patients; Polish Journal of Surgery 2020: 92 (5): 37-42.
DOI: 10.5604/01.3001.0014.3580
5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра ендоскопічної та роботизованої загальної і метаболічної хірургії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.
6. Термін впровадження: 2019-2023рр
7. Форми впровадження: введено в навчальний процес у матеріали практичних, семінарських та лекційних занять кафедри ендоскопічної та роботизованої загальної і метаболічної хірургії.
Затверджено на засіданні кафедри (протокол №3 12.03.2024)

Відповідальний за впровадження:

В.о завідувача кафедри ендоскопічної та
Роботизованої загальної і метаболічної хірургії
НУОЗ України імені П.Л. Шупика

Андрій КЕБКАЛО