

ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ХІРУРГІЇ ТА  
ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О. ШАЛІМОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**ХОМЯК АНДРІЙ ІГОРОВИЧ**

УДК 616.37 + 616.34] – 089.12 – 089.15

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОБҐРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ  
ПАРАДУОДЕНАЛЬНОГО (GROOVE) ПАНКРЕАТИТУ**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

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

А.І. Хомяк

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:

Генеральний директор ННЦХТ

ім. О.О. Шалімова,

Академік НАМН України

проф. Усенко О.Ю.

Київ-2024

## АНОТАЦІЯ

*Хомяк Андрій Ігорович.* Обґрунтування тактики хірургічного лікування парадуоденального (groove) панкреатиту. – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина». – Державна установа «Національний центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена покращенню результатів хірургічного лікування хворих на парадуоденальний панкреатит із застосуванням дуоденум-зберігаючих резекцій підшлункової залози (ДЗРПЗ) та панкреатодуоденектомії.

Згідно з визначенням UEG Consensus Guidelines (2017 р.) хронічний панкреатит - це прогресуюче запальне захворювання підшлункової залози, що характеризується незворотними морфологічними змінами, втратою секреторної паренхіми залози і заміщенням її фіброзною тканиною, що призводить до втрати ендокринної та екзокринної функції органу. Відповідно до останніх даних захворюваність на хронічний панкреатит зростає, що пов'язане з споживання алкоголю та поліпшенням методів діагностики. Показник захворюваності в країнах Європи та США становить приблизно 9,62/100,000 (95% СІ 7,86–11,78).

Парадуоденальний (groove) панкреатит - окрема форма хронічного панкреатиту, що характеризується хронічним запаленням, фіброзними змінами та рубцюванням парадуоденальної зони. Захворюваність на парадуоденальний панкреатит чітко не визначена. За повідомленнями деяких авторів частота парадуоденального панкреатиту складає від 2,7% до 24,5% у пацієнтів, яким була виконана панкреатодуоденектомія з приводу хронічного панкреатиту. Не існує консенсусу щодо оптимальної тактики лікування пацієнтів з цією окремою формою хронічного панкреатиту. Всі наявні дані здебільшого представлені ретроспективними окремими дослідженнями з малою вибіркою, що суперечать один одному. Для хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту запропоновані та використовуються такі хірургічні втручання, як дуоденум-зберігаючі резекції

підшлункової залози, резекція ДПК зі збереженням підшлункової залози, панкреатодуоденектомія (з та без збереження пілорусу) та резекція головки підшлункової залози з сегментарною резекцією ДПК (операція Nakaо). Велика кількість авторів для хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту надають перевагу панкреатодуоденектомії, проте така радикальна тактика може бути не виправданою у всіх випадках парадуоденального панкреатиту.

За аналогією з хірургічним лікуванням класичного хронічного панкреатиту з переважним ураженням головки підшлункової залози для лікування парадуоденального панкреатиту використовуються ДЗРПЗ, такі як операції Фрея та Бегера, Бернська методика. При застосуванні таких оперативних втручань виконується резекція запальних тканин головки підшлункової залози, які є основою болювого синдрому та спричиняють ускладнення (компресія навколишніх органів та судин) та формується панкреатоєюноанастомоз для вільного відтоку панкреатичного соку. Дані оперативні втручання можуть бути більш доцільними для лікування категорії хворих з парадуоденальним панкреатитом. Проте, на даний момент не існує переконливих даних, щоби переконливо б свідчили про перевагу однієї з методик. На сьогодні не вивчені переваги та недоліки хірургічних процедур, що застосовуються для лікування парадуоденального панкреатиту, у тому числі їх безпосередні та віддалені результати.

На базі ДУ “Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова” проведено дослідження, в основу якого покладені результати клінічного обстеження, діагностики, хірургічного лікування, у тому числі ендоскопічних втручань, та патоморфологічного дослідження 148 хворих з парадуоденальним панкреатитом у період з 2014-2020 роки. Пацієнти були включені до дослідження після планової госпіталізації у стаціонар для персоналізованого лікування парадуоденального панкреатиту після надання інформованої згоди на обробку персональних даних та плану лікування. До дослідження були включені пацієнти, що проходили консервативне (48 пацієнтів), ендоскопічне (22 пацієнти) та відкрите хірургічне лікування (78 пацієнтів) парадуоденального панкреатиту. Консервативне лікування включало неінвазивні

методи, такі як інфузійна терапія та протизапальні засоби. Пацієнти включені до групи ендоскопічних втручань отримували лікування з використанням мініінвазивних втручань під контролем ЕУС та ЕРХПГ. Хірургічні втручання склалися з ДЗРПЗ та панкреатодуоденектомій. Діагноз парадуоденального панкреатиту базувався на патогістологічному дослідженні хірургічного матеріалу та/або характерному радіологічному вигляді разом з його клінічними особливостями та даними спостереження. Діагностичні алгоритми включали збір анамнезу, клінічний огляд, УЗД, КТ та МРТ з та без МРХПГ, а також ендоскопічну ультрасонографію та ЕРХПГ для уточнення діагнозу та планування лікування.

Основою дослідження стали пацієнти для лікування яких застосовувались відкриті хірургічні втручання. Відповідно до поставлених у дослідженні задач пацієнтів було поділено на 2 групи: пацієнти, яким було виконано ДЗРПЗ (62 пацієнти), та пацієнти, яким виконали панкреатодуоденектомію (16 пацієнтів). Пацієнтам в групі ДЗРПЗ виконували такі модифікації оперативних втручань, як операції Фрея, Бегера та операція за Бернською методикою. У групі панкреатодуоденектомій виконували модифікації за Kausch-Whipple та Traverso-Longmire. Після операцій проводились лабораторні та інструментальні дослідження, патоморфологічне вивчення препаратів та додаткові радіологічні методи обстеження за необхідності. Патоморфологічні особливості захворювання вивчали на препаратах після панкреатодуоденектомій. Тяжкість ускладнень оцінювали за класифікацією Clavien-Dindo. Контроль больового синдрому оцінювався за шкалою Izbicki, що враховує частоту нападів болю, їх інтенсивність, час непрацездатності та використання анальгетиків. Медіана періоду спостереження становила 59 місяців. Дані аналізували за допомогою IBM SPSS Statistics 29.0. Використовувалися t-тест для незалежних вибірок, тести Колмогорова-Смірнова та Манна-Уїтні, хі-квадрат тест Пірсона та тест Вілкоксона для порівняння пов'язаних зразків.

Встановлені та досліджені патоморфологічні особливості парадуоденального панкреатиту. Парадуоденальний панкреатит за патоморфологічними ознаками поділяється на кістозну, солідну та змішану форми. Дані патоморфологічні форми

мають характерні мікроскопічні особливості та корелюють з клінічним перебігом захворювання. Кістозна форма характеризується наявністю кістозних змін стінки ДПК та підшлункової залози, тоді як солідна форма має більш виражені фіброзні зміни і гіпертрофію брунерівських залоз. Змішана форма представляє собою поєднання характеристик обох інших форм, з ознаками як кістозної, так і солідної перебудови тканин. Дані патоморфологічні форми корелювали з клінічним перебігом захворювання, гострий початок хвороби був більш характерний при кістозній формі захворювання, 60% проти 25% та 0% при солідній та змішаній формах відповідно (різниця достовірна,  $p=0.023$ ). Лише при кістозній формі парадуоденального панкреатиту показами до операції були компресія ДПК та загальної жовчної протоки. Пацієнтів з неможливістю виключити злякисне новоутворення не було. Тоді як при солідній і змішаних формах у нашій когорті хворих не спостерігалось компресії структур, які були б показом до оперативного втручання. У той самий час серед пацієнтів з солідною та змішаною формами були пацієнти з неможливістю виключення злякисного новоутворення.

Усього було виконано 62 ДЗРПЗ пацієнтам з парадуоденальним панкреатитом. Операція Фрея була виконана у 54 пацієнтів (87.1%), Бернська методика застосована у 6 пацієнтів (9.7%) та операція Бегера виконана у 2 випадках (3.2%). Згідно з нашими даними ДЗРПЗ є безпечним та ефективним втручанням при парадуоденальному панкреатиті. Дані втручання можуть бути показані, як пацієнтам з наявністю рефрактерного больового синдрому, так і пацієнтам з ускладненнями парадуоденального панкреатиту, такими як стеноз жовчних протоків та стеноз ДПК. Після перенесеного оперативного втручання середній період спостереження склав 62.3 місяці (діапазон 23-95 місяців). Відмічалось значне зниження частоти нападу болю, 23 бали проти 79.4 бали до операції в середньому ( $p<.001$ ), що приблизно відповідає декільком нападам болю на рік. При цьому інтенсивність цих нападів також значно зменшилась, за ВАШ – 16.7 балів проти 75.8 балів до ДЗРПЗ ( $p<0.001$ ). Потреба в анальгетиках та час непрацездатності також зменшилися, 1.6 балів проти 15.4 балів та 3.4 бали проти 36.6 балів, відповідно. Загальний показник шкали болю після операції склав 11.2

проти 51.8 балів ( $p < 0.001$ ). Загальна частота ускладнень (14.5%) та тривалість перебування у стаціонарі (10.8 днів), що спостерігалися нашому дослідженні відповідає даним літератури та нашому досвіду застосування ДЗРПЗ у пацієнтів з класичним голівчатим хронічним панкреатитом.

Панкреатодуоденектомія була виконана 16 пацієнтам. Усього виконано 10 модифікацій із збереженням пілорусу за Traverso-Longmire та 6 панкреатодуоденектомій за Kausch-Whipple. Найбільш частим безпосереднім показом до операції у групі панкреатодуоденектомій був рефрактерний больовий синдром – 10 пацієнтів (62.5%), що не відрізнялось від групи ДЗРПЗ (64.5%,  $p = 0.88$ ). У групі панкреатодуоденектомій неможливість виключити злякисне новоутворення було безпосереднім показом до операції у 4 пацієнтів (25%). Через ризик онкології, серед пацієнтів у групі ДЗРПЗ таких випадків не було. Інша ситуація з портальною гіпертензією, що була показом до втручання у 3 пацієнтів (4.8%) групи ДЗРПЗ та не була показом до виконання панкреатодуоденектомії у нашій когорті. У групі панкреатодуоденектомій після операції відзначалось значне та статистично достовірне покращення показників болю за Izbicki. Частота больового синдрому знизилася з 84.6 балів до 21 балу, що приблизно відповідає нападам болю декілька разів на рік ( $p < 0.001$ ). Знизилася також інтенсивність нападів болю, що виражається в показниках ВАШ, 75.5 балів до операції та 9.7 балів після (максимум – 100 балів,  $p < 0.001$ ). Необхідність прийому анальгетиків знизилася майже до 0 та склала 0.69 балів після операції (ацетилсаліцилова кислота відповідає 1 балу,  $p < 0.001$ ). Показник непрацездатності зменшився з 44.2 балів до 13.5 балів, що відповідає <1 тижня непрацездатності на рік ( $p < 0.001$ ). Загальна оцінка больового синдрому зменшилась з 56.8 балів до 11.3 балів ( $p < 0.001$ ). Значне зниження показників за шкалою Izbicki у групі панкреатодуоденектомій після операції говорить про ефективність даного втручання в лікуванні парадуоденального панкреатиту, що неодноразово було підтверджено іноземними публікаціями.

При порівнянні показників больового синдрому після операції у групі панкреатодуоденектомій з групою ДЗРПЗ, не було виявлено переваги у групі

панкреатодуоденектомій, як у загальному значенні шкали Izbicki так і у індивідуальних її показниках. Так, частота больового синдрому після операції склала 21.2 балів у групі панкреатодуоденектомій та 23 бали у групі ДЗРПЗ ( $p=0.71$ ). ВАШ інтенсивності болю відповідала 9.7 балам у групі панкреатодуоденектомії та 16.6 у групі ДЗРПЗ, проте ця різниця не досягла статистичної достовірності ( $p=0.14$ ). За показником анальгетики також не було виявлено різниці, 0.7 балів проти 1.6 балів у групі ДЗРПЗ ( $p=0.45$ ). При цьому статистично достовірно нижчим був показник непрацездатності у групі ДЗРПЗ, 3.4 бали проти 13.5 балів у групі панкреатодуоденектомій ( $p=0.01$ ). Загальний показник шкали Izbicki був 11.3 балів для панкреатодуоденектомії та 11.2 балів для ДЗРПЗ, різниця не достовірна ( $p=0.98$ ). Частота післяопераційних ускладнень Clavien-Dindo  $\geq 2$  склала 37.5%, тривалість п/о перебування у стаціонарі 15.1 днів, смертність відсутня. Загальна оцінка больового синдрому за Izbicki зменшилась з 56.8 балів до 11.3 балів ( $p<0.001$ ).

Таким чином, встановлено, що парадуюденальний панкреатит за патоморфологічними ознаками поділяється на кістозну, солідну та змішану форми, які корелюють з його клінічними характеристиками. Основними показами до відкритого хірургічного втручання є рефрактерний больовий синдром, стеноз зовнішньопечінкових жовчних проток, стеноз дванадцятипалої кишки, портальна гіпертензія, а також неможливість виключення злоякісного новоутворення. ДЗРПЗ є безпечними та ефективними втручаннями при парадуюденальному панкреатиті. Використання ДЗРПЗ дозволило значно покращити показники контролю больового синдрому у пацієнтів з парадуюденальним панкреатитом. Панкреатодуоденектомія, не зважаючи на високу ефективність, не має переваг над ДЗРПЗ для лікування парадуюденального панкреатиту. Частота післяопераційних ускладнень та тривалість перебування у стаціонарі була достовірно вищою серед пацієнтів яким була виконана панкреатодуоденектомія у порівнянні з ДЗРПЗ. Дані результати свідчать проти концепції тотального використання панкреатодуоденектомій при парадуюденальному панкреатиті. Панкреатодуоденектомія має своє місце у лікуванні парадуюденального панкреатиту та повинна використовуватись у

пацієнтів з неможливістю виключення злоякісного новоутворення, невдачу попередніх хірургічних методів лікування або наявності анатомічних особливостей що унеможливають виконання ДЗРПЗ.

**Ключові слова:** парадуоденальний панкреатит, groove панкреатит, хронічний панкреатит, покази до операції, патоморфологічні форми парадуоденального панкреатиту, кістозна форма, солідна форма, змішана форма, хірургічне лікування, дуоденум-зберігаючі резекції підшлункової залози, операція Фрея, операція Бегера, Бернська методика, панкреатодуоденектомія, рефрактерний больовий синдром, шкала Izbicki, ускладнення, Clavien-Dindo, ефективність.



## SUMMARY

*Khomiak Andrii.* Justification for the surgical management strategy of paraduodenal (groove) pancreatitis. – Qualification work in manuscript form. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – “Medicine”. – State Institution “O.O. Shalimov National Center for Surgery and Transplantology ” NAMN of Ukraine, Kyiv, 2024.

This dissertation is dedicated to improving the outcomes of surgical treatment for patients with paraduodenal pancreatitis using duodenum-preserving pancreatic resections and pancreatoduodenectomy.

According to the UEG Consensus Guidelines (2017), chronic pancreatitis is a progressive inflammatory disease of the pancreas characterized by irreversible morphological changes, loss of pancreatic parenchyma, and its replacement with fibrous tissue, leading to loss of endocrine and exocrine functions. Recent data indicates a rising incidence of chronic pancreatitis, associated with alcohol consumption and improved diagnostic methods. The incidence rate in Europe and the USA is approximately 9.62/100,000 (95% CI 7.86–11.78).

Paraduodenal (groove) pancreatitis is a distinct form of chronic pancreatitis characterized by chronic inflammation, fibrotic changes, and scarring in the groove region. The exact incidence of paraduodenal pancreatitis is not clearly defined. According to some reports, the frequency of paraduodenal pancreatitis ranges from 2.7% to 24.5% in patients who have undergone pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis. There is no consensus on the optimal treatment strategy for patients with this specific form of chronic pancreatitis. Existing data is largely derived from retrospective studies with small sample sizes, which are often contradictory.

Various surgical interventions have been proposed and used for the surgical treatment of paraduodenal pancreatitis, including duodenum-preserving pancreatic resections, duodenal resection with preservation of the pancreas, pancreatoduodenectomy (with or without pylorus preservation), and pancreatic head resection with segmental duodenal resection (Nakao operation). Many authors prefer pancreatoduodenectomy for

the surgical treatment of paraduodenal pancreatitis; however, this radical approach may not be justified in all cases.

Similar to the surgical treatment of classical chronic pancreatitis predominantly affecting the pancreatic head, duodenum-preserving pancreatic resections such as Frey's operation, Beger's operation, and Berne's procedure are used for treating paraduodenal pancreatitis. These surgical interventions involve resection of inflammatory tissues in the pancreatic head, which are the cornerstone of the pain and cause complications (compression of surrounding organs and vessels), and formation of a pancreatojejunostomy to ensure the free outflow of pancreatic juice. These surgical interventions may be more appropriate for treating patients with paraduodenal pancreatitis. However, there is currently no convincing data to clearly indicate the superiority of one method over another. The advantages and disadvantages of the surgical procedures used for treating paraduodenal pancreatitis, including their immediate and long-term outcomes, have not been studied thoroughly.

A study was conducted, which analyzed the results of clinical examinations, diagnostics, surgical treatments, including endoscopic interventions, and pathomorphological studies of 148 patients with paraduodenal pancreatitis treated in "O.O. Shalimov National Center for Surgery and Transplantology" from 2014 to 2020. Patients were included in the study following planned hospitalization for personalized treatment of paraduodenal pancreatitis and providing informed consent for the processing of personal data as well as treatment consent. The study included patients who underwent conservative (48 patients), endoscopic (22 patients), and open surgical treatments (78 patients) for paraduodenal pancreatitis. Conservative treatment involved non-invasive methods such as infusion therapy and anti-inflammatory therapy. Patients in the endoscopic intervention group received treatment using minimally invasive procedures under EUS and ERCP control. Surgical interventions included duodenum-preserving pancreatic resections and pancreatoduodenectomies. The diagnosis of paraduodenal pancreatitis was based on a pathohistological examination of surgical material and/or characteristic radiological findings along with its clinical features and observational data. Diagnostic algorithms included history taking, clinical examination, ultrasound, CT, and

MRI with and without MRCP, as well as endoscopic ultrasonography and ERCP for diagnosis clarification and treatment planning.

The study focused on patients who underwent open surgical interventions. According to the study's objectives, patients were divided into two groups: those who underwent duodenum-preserving pancreatic resections (DPPHR) (62 patients) and those who underwent pancreatoduodenectomy (16 patients). In the DPPHR group, modifications of surgical interventions such as Frey's operation, Beger's operation, and Berne's procedure were performed. In the pancreatoduodenectomy group, modifications such as Kausch-Whipple and Traverso-Longmire were performed. Postoperative evaluations included laboratory and instrumental studies, pathomorphological examination of specimens, and additional radiological examinations as necessary. Pathomorphological features of the disease were studied on specimens following pancreatoduodenectomies. The severity of complications was assessed using the Clavien-Dindo scale. Pain control was evaluated using the Izbicki scale, which considers pain attack frequency, intensity, time of incapacity, and analgesic use. The median follow-up period was 59 months. Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics 29.0. The t-test for independent samples, Kolmogorov-Smirnov and Mann-Whitney tests, Pearson's chi-square test, and Wilcoxon test were used to compare related samples.

Pathomorphological features of paraduodenal pancreatitis were identified and studied. Based on pathomorphological signs, paraduodenal pancreatitis is classified into cystic, solid, and mixed forms. These pathomorphological forms have distinct microscopic features and correlate with the clinical course of the disease. The cystic form is characterized by the presence of cystic changes in the wall of the duodenum and pancreas, while the solid form shows more pronounced fibrotic changes and hypertrophy of Brunner's glands. The mixed form represents a combination of characteristics from both the cystic and solid forms, with features of both cystic and solid tissue remodeling. These pathomorphological forms correlated with the clinical course of the disease, with acute onset being more common in the cystic form (60%) compared to 25% and 0% in the solid and mixed forms, respectively (the difference is statistically significant,  $p=0.023$ ). Only in the cystic form of paraduodenal pancreatitis the compression of the

duodenum and common bile duct were indications for surgery. There were no patients with an inability to rule out malignant tumors. In contrast, in the solid and mixed forms in our cohort, no compressive symptoms were observed that would indicate the need for surgical intervention. At the same time, among patients with solid and mixed forms, there were patients with an inability to rule out malignant tumors during the preoperative workup.

A total of 62 duodenum-preserving pancreatic resections (DPPHR) were performed in patients with paraduodenal pancreatitis. Frey's operation was performed in 54 patients (87.1%), the Berne's procedure was used in 6 patients (9.7%), and Beger's operation was performed in 2 cases (3.2%). According to our data, DPPHR is a safe and effective intervention for paraduodenal pancreatitis. These procedures are indicated for patients with refractory pain as well as those with complications of paraduodenal pancreatitis such as bile duct stenosis and duodenal stenosis. Following the surgical intervention, the mean follow-up period was 62.3 months (range 23-95 months). A significant reduction in pain attack frequency was noted, with an average score of 23 compared to 79.4 before surgery ( $p<0.001$ ), which roughly corresponds to only a few pain attacks per year. The intensity of these attacks also decreased significantly, with a visual analogue scale (VAS) score of 16.7 compared to 75.8 before DPRP ( $p<0.001$ ). The need for analgesics and time off work also decreased, with scores of 1.6 versus 15.4 and 3.4 versus 36.6, respectively. The overall pain scale score after the operation was 11.2 compared to 51.8 ( $p<0.001$ ). The overall complication rate (14.5%) and hospital stay duration (10.8 days) observed in our study align with literature data and our experience with DPPHR in patients with classic head-predominant chronic pancreatitis.

Pancreatoduodenectomy was performed in 16 patients. A total of 10 modifications with pylorus preservation by Traverso-Longmire and 6 pancreatoduodenectomies by Kausch-Whipple were performed. The most common immediate indication for surgery in the pancreatoduodenectomy group was refractory pain syndrome, affecting 10 patients (62.5%), which was not significantly different from the DPPHR group (64.5%,  $p=0.88$ ). In the pancreatoduodenectomy group, the inability to rule out a malignant tumor was an immediate indication for surgery in 4 patients (25%). Due to the risk of malignancy and

necessity to perform a radical resection, there were no such indications in the DPPHR group. On the other hand, portal hypertension was an indication for intervention in 3 patients (4.8%) in the DPPHR group but was not an indication for pancreatoduodenectomy in our cohort. In the pancreatoduodenectomy group, marked and statistically significant improvement in pain scores according to Izbicki scale were noted. The frequency of pain decreased from 84.6 to 21, roughly corresponding to pain attacks a few times a year ( $p<0.001$ ). The intensity of pain attacks, measured by VAS, decreased from 75.5 before surgery to 9.7 after (maximum 100,  $p<0.001$ ). The need for analgesics decreased nearly to zero, with a score of 0.69 after surgery (acetylsalicylic acid corresponds to 1 point,  $p<0.001$ ). The disability score decreased from 44.2 to 13.5, equivalent to less than 1 week of incapacity per year ( $p<0.001$ ). The overall pain score decreased from 56.8 to 11.3 ( $p<0.001$ ). The significant reduction in Izbicki scale scores in the pancreatoduodenectomy group after surgery demonstrates the effectiveness of this intervention in treating paraduodenal pancreatitis.

Comparing the postoperative pain metrics between the pancreatoduodenectomy group and the DPPHR group, no positive difference was found in the pancreatoduodenectomy group, neither in the overall Izbicki scale score nor in its individual components. Specifically, the frequency of pain attacks after surgery was 21.2 in the pancreatoduodenectomy group and 23 in the DPPHR group ( $p=0.71$ ). VAS intensity scores were 9.7 in the pancreatoduodenectomy group and 16.6 in the DPPHR group, but this difference did not reach statistical significance ( $p=0.14$ ). No difference was found in the analgesic requirement, with scores of 0.7 versus 1.6 in the DPRP group ( $p=0.45$ ). However, the disability score was statistically significantly lower in the DPPHR group, with scores of 3.4 compared to 13.5 in the pancreatoduodenectomy group ( $p=0.01$ ). The overall Izbicki scale score was 11.3 for pancreatoduodenectomy and 11.2 for DPPHR, with no significant difference ( $p=0.98$ ). The frequency of postoperative complications Clavien-Dindo  $\geq 2$  was 37.5%, and the duration of postoperative hospital stay was 15.1 days, with no mortality observed. The overall Izbicki pain score decreased from 56.8 to 11.3 ( $p<0.001$ ).

In conclusion, paraduodenal pancreatitis is classified pathomorphologically into cystic, solid, and mixed forms, which correlate with its clinical characteristics. The main indications for open surgical intervention include refractory pain syndrome, stenosis of extrahepatic bile ducts, stenosis of the duodenum, portal hypertension, and the inability to rule out a malignant tumor. DPPHR is a safe and effective intervention for paraduodenal pancreatitis. The use of DPPHR significantly improves pain control metrics in patients with paraduodenal pancreatitis. Although pancreatoduodenectomy is highly effective, it does not offer advantages over DPPHR in the treatment of paraduodenal pancreatitis. The rate of postoperative complications and hospital stay duration were significantly higher among patients who underwent pancreatoduodenectomy compared to DPPHR. These results argue against the concept of total reliance on pancreatoduodenectomy for paraduodenal pancreatitis. Pancreatoduodenectomy has its place in the treatment of paraduodenal pancreatitis and should be used in patients with an inability to rule out a malignant tumor, failure of previous surgical methods, or anatomical features that preclude the use of DPPHR.

**Keywords:** paraduodenal pancreatitis, groove pancreatitis, chronic pancreatitis, indications for surgery, pathomorphological forms of paraduodenal pancreatitis, cystic form, solid form, mixed form, surgical treatment, duodenum-preserving pancreatic resections, Frey's operation, Beger's operation, Berne's procedure, pancreatoduodenectomy, refractory pain syndrome, Izbicki scale, complications, Clavien-Dindo, effectiveness.

## НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Usenko O, Kopchak V, Khomiak I, **Khomiak A**, Malik A: Results of surgical treatment of paraduodenal (groove) pancreatitis. – Clin. surgery – 2018. – №11. – P. 5-8.
2. **Khomiak A.**: Paraduodenal (groove) pancreatitis: contemporary approach to the diagnosis and surgical treatment. – Clin. surgery – 2019. – Vol. 86 No 8., – P. 76-80.
3. Usenko O., Kopchak V., Khomiak I., **Khomiak A.**, Malik A.: Duodenum-preserving pancreatic head resections for surgical treatment of paraduodenal pancreatitis. Herald of Pancreatic Club – 2020. – Vol 49, No 4, P. 51-54.  
<https://doi.org/10.33149/vkp.2020.04.04>
4. Usenko O, Khomiak I, **Khomiak A**, Malik A, Kropelnytskyi V, Krol M. Duodenum-preserving pancreatic head resection or pancreatoduodenectomy for the surgical treatment of paraduodenal pancreatitis: a retrospective cohort study. Langenbecks Arch Surg 408, 178 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02917-1>
5. Usenko O, Khomiak I, **Khomiak A**, Kropelnytskyi V, Savytska I, Malik A, Krol M. Paraduodenal pancreatitis: pathological characteristics of the disease and correlation with the clinical course. Herald of Pancreatic Club – 2022. – Vol 54, No 1, P. 39-45. doi: 10.33149/vkp.2022.01.05

## ТЕЗИ НАУКОВИХ ДОПОВІДЕЙ

1. Usenko O, Khomiak I, **Khomiak A**, Malik A. Modern approaches to the surgical management of groove pancreatitis. // Pancreatology. – 2018. – Vol. 18., N 4S – P. S105.
2. Usenko O, Khomiak I, **Khomiak A**, Malik A: Duodenum-preserving pancreatic head resection for paraduodenal (groove) pancreatitis treatment. – Pancreatology. – 2019. – Vol. 19., – P. s123.

3. **Khomiak A**, Usenko O, Khomiak I, Malik A: Surgical treatment of paraduodenal (groove) pancreatitis. – HPB – 2020. – Vol 22, S2, P. S410.
4. Usenko O, **Khomiak A**, Khomiak I, Kopchak V, Rotar O, Malik A: Pancreatoduodenectomy and Duodenum-Preserving Pancreatic Head Resection for Surgical Treatment of Paraduodenal Pancreatitis: Comparison of Outcomes – Pancreatology – 2020. – Vol 20, S1, P. S173.  
<https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.07.333>
5. Usenko O, Khomiak I, **Khomiak A**, Rotar O, Malik A, Krol M: Pancreatoduodenectomy for surgical treatment of paraduodenal pancreatitis, Pancreatology, Volume 21, Supplement 1, 2021, Page S33,  
<https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.05.090>.
6. Usenko O, Khomiak I, Khomiak A, Tereshkevich I, Rotar O, Malik A: Duodenum-preserving surgical approach to the treatment of paraduodenal pancreatitis, HPB, Volume 23, Supplement 1, 2021, Page S218,  
<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.11.548>.
7. Usenko O, Khomiak I, **Khomiak A**, Kopchak V, Kropelnytskyi V, Malik A, Krol M. (2022). Duodenum-Preserving Pancreatic Head Resection or Pancreatoduodenectomy for the Surgical Treatment of Paraduodenal Pancreatitis: A Retrospective Cohort Study. HPB, Volume 24(Supplement 1), S352.  
<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.05.747>
8. Khomiak I, Tereshkevich I, Rotar O, **Khomiak A**. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and treatment of paraduodenal pancreatitis, Pancreatology, Volume 23, Supplement 1, 2023, Page e70-71

## ПАТЕНТИ УКРАЇНИ

1. Patent 119143 Ukraine. The way of pancreaticojejunostomy formation / I. Khomiak, O. Duvalko, V. Trachuk, **A. Khomiak**. Published – 11.09.2017.
2. Patent 129817 Ukraine. The way of pancreaticojejunostomy formation / I. Khomiak, O. Duvalko, V. Trachuk, **A. Khomiak**. Published – 12.11.2018.



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП	15
<b>РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ</b>	<b>21</b>
1.1 Сучасні погляди на визначення, епідеміологію та етіологію хронічного панкреатиту	
1.2 Класифікація хронічного панкреатиту	
1.3 Діагностика хронічного панкреатиту	
1.4 Парадуоденальний панкреатит	
1.5 Лікування хронічного панкреатиту	
1.6 Особливості лікування парадуоденального панкреатиту	
1.7 Резюме	
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	<b>51</b>
2.1 Дизайн дослідження. Визначення досліджуваних груп хворих	
2.2 Методи дослідження	
2.2.1 Передопераційне обстеження хворих	
2.2.2 Методи відкритого хірургічного лікування	
2.2.3 Післяопераційні методи обстеження	
2.3 Статистична обробка та аналіз даних	
2.4 Клінічна характеристика груп	
<b>РОЗДІЛ 3. ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМ ПАРАДУОДЕНАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА КОРЕЛЯЦІЯ З КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ</b>	<b>75</b>
<b>РОЗДІЛ 4. ДУОДЕНУМ-ЗБЕРІГАЮЧІ РЕЗЕКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ЛІКУВАННІ ПАРАДУОДЕНАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТУ</b>	<b>92</b>

<b>РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯННЯ БЕЗПОСЕРЕДНІХ ТА</b>	<b>105</b>
<b>ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА</b>	
<b>ПАРАДУОДЕНАЛЬНИЙ ПАНКРЕАТИТ З ВИКОРИСТАННЯМ</b>	
<b>ДУОДЕНУМ-ЗБЕРІГАЮЧИХ РЕЗЕКЦІЙ ПІДШЛУНКОВОЇ</b>	
<b>ЗАЛОЗИ ТА ПАНКРЕАТОДУОДЕНЕКТОМІЇ</b>	
<b>ВИСНОВКИ</b>	<b>124</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b>	<b>127</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	<b>128</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВАШ – візуально-аналогова шкала

ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я

ДЗРПЗ – дуоденум-зберігаюча резекція підшлункової залози

ДПК – дванадцятипала кишка

ЗЖП – загальна жовчна протока

ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія

ЕУС – ендоскопічна ультрасонографія

ЗСН – зовнішньо-секреторна недостатність

КТ – комп'ютерна томографія

МРТ –магнітно-резонансна томографія

МРХПГ – магнітно-резонансна холангіопанкреатографія

НАМН – Національна Академія Медичних Наук

ОЧП – органи черевної порожнини

ПГПТ – первинний гіперпаратиреоїдизм

УЗД – ультразвукове дослідження

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Проблема хронічного панкреатиту надзвичайно актуальна в сучасній хірургічній панкреатології. Показник захворюваності в країнах Європи та США становить приблизно 9,62/100,000 (95% CI 7,86–11,78; Xiao AY et. al., 2016). Захворюваність на хронічний панкреатит невпинно зростає через збільшення вживання алкоголю та покращення методів діагностики.

Парадуоденальний (groove) панкреатит - окрема форма хронічного панкреатиту, що характеризується хронічним запаленням, фіброзними змінами та рубцюванням парадуоденальної зони (Adsay NV et. al., 2004). Захворюваність на парадуоденальний панкреатит чітко не визначена. За повідомленнями деяких авторів частота парадуоденального панкреатиту складає від 2,7% до 24,5% у пацієнтів, яким була виконана панкреатодуоденектомія з приводу хронічного панкреатиту (Carvalho D et. al., 2016).

Парадуоденальний панкреатит характеризується залученням в запальний процес панкреатодуоденальної ділянки. У 1980-х роках почали з'являтися наукові роботи, що описували схожий патологічний процес (Holstege A et.al, 1985). Для назви патологічного процесу використовувалися такі терміни, як “кістозна дистрофія гетеротопічної підшлункової залози”, “кістозна трансформація стінки ДПК” “міоаденоматоз стінки дванадцятипалої кишки” або “парадуоденальна кіста”, “гамартома підшлункової залози” або “гамартома брунерівських залоз”, “псевдопухлина” та інші менш поширені назви. Тим не менше, скоро стало зрозуміло, що всі ці терміни описують один і той самий патологічний процес. Після ретельного патоморфологічного вивчення, N. Adsay та співавтори в 2004 році запропонували об'єднати всі ці назви у термін “парадуоденальний панкреатит” (Adsay NV et. al., 2004).

Клінічна картина парадуоденального панкреатиту може значно відрізнятися (Kim JD et.al., 2011). Частина пацієнтів мають клінічні прояви характерні для гострого панкреатиту, тоді як інші мають скарги, які відповідають клініці

хронічного панкреатиту. Нерідко парадуоденальний панкреатит маніфестує як новоутворення периампулярної зони або як дуоденальна непрохідність. В випадку коли захворювання перебігає “гостро” пацієнти скаржаться на сильний біль в животі, нудоту, блювання та уповільнене випорожнення шлунку. На противагу цьому у пацієнтів з симптоматикою “хронічного” перебігу відмічається наявність жовтухи (як результату стенозування та формування стриктур дистального відділу позапечічкових жовчних протоків), хронічна втрата маси тіла, загальна слабкість. Цей варіант клінічних проявів характерний для новоутворень периампулярної зони і змушує проводити ретельну диференційну діагностику парадуоденального панкреатиту та пухлинних утворень. Тривалість клінічних проявів парадуоденального панкреатиту до звернення за медичною допомогою зазвичай становить 3-6 місяців, проте описані випадки значно швидшого та повільнішого прогресування симптомів.

Лікування парадуоденального панкреатиту є невирішеною проблемою сучасної панкреатології (Casetti et.al., 2009). Існує декілька напрямів лікування парадуоденального панкреатиту: консервативна терапія та модифікація способу життя, ендоскопічні методики та відкриті хірургічні втручання. Більшість авторів сходяться на думці, що показами до хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту є невдача консервативних та ендоскопічних методів лікування, виникнення ускладнень та неможливість виключення злоякісного процесу.

Для хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту запропоновані та використовуються такі хірургічні втручання, як дуоденум-зберігаючі резекції підшлункової залози, резекція ДПК зі збереженням підшлункової залози, панкреатодуоденектомія (з та без збереження пілорусу) та резекція головки підшлункової залози з сегментарною резекцією ДПК (операція Nakao). Хоча велика кількість авторів для хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту застосовують здебільшого панкреатодуоденектомію, така радикальна тактика може бути не виправданою для лікування доброякісного захворювання (Casetti et.al., 2009).

За аналогією з хірургічним лікуванням класичного хронічного панкреатиту із переважним ураженням головки підшлункової залози для лікування парадуоденального панкреатиту використовуються дуоденум-зберігаючі резекції підшлункової залози. Прикладом таких операцій є операції Фрея та Бегера, Бернська методика тощо. При застосуванні таких оперативних втручань виконується резекція запальних тканин головки підшлункової залози, які є основою болювого синдрому та які спричиняють ускладнення (компресія навколишніх органів і судин), та формується панкреатоєюноанастомоз для налагодження відтоку панкреатичного соку. Такі хірургічні методики можуть бути більш доцільними для лікування категорії хворих з парадуоденальним панкреатитом, зважаючи на показники ефективності, які відповідають панкреатодуоденектомії та мають нижчий рівень ускладнень. Проте, на даний момент не існує переконливих даних, щоби переконливо свідчили про перевагу однієї з методик.

На сьогодні не існує консенсусу щодо оптимальної тактики лікування пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом. Всі наявні дані здебільшого представлені ретроспективними окремими дослідженнями з малою вибіркою, що суперечать один одному. Не вивчені переваги та недоліки хірургічних процедур, що застосовуються для лікування парадуоденального панкреатиту, у тому числі їх безпосередні та віддалені результати.

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

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної роботи відділу хірургії підшлункової залози та жовчовивідних проток Державної установи «Національний центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» Національної академії медичних наук України за темою: «Розробити комплексну лікувально-діагностичну програму для пацієнтів з кістозними новоутвореннями підшлункової залози» (номер державної реєстрації 0123U103131, строки виконання 2024–2026 рр.).

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи є покращення діагностики, безпосередніх та віддалених результатів лікування парадуоденального панкреатиту шляхом розробки та впровадження нових хірургічних методів

лікування та обґрунтування оптимальної хірургічної тактики у хворих на парадуоденальний панкреатит.

#### **Завдання дослідження:**

1. Визначити клінічні та інструментальні критерії для діагностики парадуоденального панкреатиту.
2. Вивчити патоморфологічні особливості різних форм парадуоденального панкреатиту.
3. Визначити покази до застосування ендоскопічних втручань під контролем ендоскопічної ультрасонографії у лікуванні парадуоденального панкреатиту.
4. Встановити оптимальні показання до відкритого хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту.
5. Порівняти безпосередні результати дуоденум-зберігаючих резекцій підшлункової залози та панкреатодуоденектомії у хворих на парадуоденальний панкреатит.
6. Вивчити віддалені результати хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту при застосуванні різних видів оперативних втручань.

#### **Наукова новизна одержаних результатів.**

- Вперше виділені кістозна, солідна та змішана патоморфологічні форми парадуоденального панкреатиту та проведена кореляція їх з перебігом захворювання.
- Вперше визначені покази до застосування ендоскопічних втручань під контролем ендоскопічної ультрасонографії у лікуванні парадуоденального панкреатиту.
- На основі проведеного дослідження розроблені та впроваджені покази, щодо відкритого хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту.
- На основі нашого клінічного матеріалу нами вперше порівняні безпосередні та віддалені результати панкреатодуоденектомії та дуоденум-зберігаючих резекцій підшлункової залози при парадуоденальному панкреатиті.

- Розроблено та впроваджено нові способи формування панкреатоєюностомій при виконанні панкреатодуоденектомії та оформлено відповідні патенти на винахід.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

На базі Державної установи «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України проведено аналіз лікування парадуоденального панкреатиту із застосуванням панкреатодуоденектомії та дуоденум-зберігаючих резекцій підшлункової залози. Встановлено, що використання дуоденум-зберігаючих резекцій має порівнювальні результати контролю болю за шкалою Izbicki при значному зниженні рівня ускладнень та скорочення часу перебування в лікарні порівняно з панкреатодуоденектомією. Це підтверджує їх ефективність і можливість застосування як оптимального варіанту хірургічного лікування для пацієнтів із цією складною патологією.

Вперше проведені патоморфологічні дослідження та диференційовано форми парадуоденального панкреатиту з метою підвищення точності діагностики та оптимізації підходів до персоналізованого лікування. Було розроблено класифікацію парадуоденального панкреатиту згідно з характерними мікроскопічними особливостями та відповідним клінічним перебігом. Виділено кістозну, солідну та змішану форми парадуоденального панкреатиту. Розроблена класифікація надає можливість вибрати оптимальну стратегію лікування для кожної форми, що сприяє підвищенню ефективності транскутанних УЗ-контрольованих, ендоскопічних та хірургічних втручань.

Продемонстрована ефективність ендосонографічних втручань у лікуванні парадуоденального панкреатиту, що дозволяє усунути клінічні прояви захворювання. Вони можуть застосовуватись, як перший етап для подальшого відкритого оперативного втручання, а також, як остаточне мініінвазивне лікування.

Результати дослідження можуть бути застосовані в навчальних курсах для



підвищення кваліфікації лікарів та студентів вищих медичних навчальних закладів. Також дані отриманні під час дослідження можуть бути використані для створення клінічних протоколів по діагностиці та спеціалізованому хірургічному лікуванню пацієнтів з парадуюденальним панкреатитом.

Результати роботи впроваджені в роботу Державної установи «Національний центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України та можуть бути впроваджені в роботу інших клінік хірургічного профілю.

### **Особистий внесок здобувача.**

Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел, анкетування пацієнтів. Самостійно провів ретроспективний аналіз медичних карток, екстракцію даних та брав особисту участь у лікуванні хворих на парадуюденальний панкреатит. Статистичний аналіз отриманих результатів автор здійснив самостійно. Автором написані всі розділи роботи та підготовлені наукові матеріали до публікацій. Разом з науковим керівником визначено цілі дослідження, проведено аналіз результатів дослідження та сформульовані висновки.

### **Апробація результатів дисертації.**

Основні положення роботи викладені та обговорені на 50-й зустрічі European Pancreatic Club (Німеччина, Берлін, 2018); 13-му Конгресі European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (Нідерланди, Амстердам, 2019); 51-й зустрічі European Pancreatic Club (Норвегія, Берген, 2019); 14-му Конгресі International Hepato-Pancreato-Biliary Association (Віртуальна зустріч, 2020); 52-й зустрічі European Pancreatic Club (Франція, Париж, Віртуальна зустріч, 2020); 53-й зустрічі European Pancreatic Club (Італія, Верона, Віртуальна зустріч, 2021); 54-та зустріч European Pancreatic Club (Україна, Київ, Віртуальна зустріч, 2022); 15-му Конгресі International Hepato-Pancreato-Biliary Association (США, Нью Йорк, 2022); 55-й зустрічі European Pancreatic Club (Австрія, Альпбах, 2023).

### **Публікації.**

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць та 2 патенти України. 4 статті опубліковано в наукових фахових журналах України. 1 стаття

опублікована в закордонному науковому журналі, Langenbeck's Archives of Surgery. 8 тез опубліковано в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація представлена українською мовою на 161 сторінці та складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, з яких 291 викладені латиницею. Дисертація ілюстрована 40 рисунками та 13 таблицями.

# РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

## 1.1 Сучасні погляди на визначення, епідеміологію та етіологію хронічного панкреатиту

Не зважаючи на стрімкий розвиток медицини, захворювання підшлункової залози залишаються маловивченими і складними у діагностиці та лікуванні (1). Хронічний панкреатит - це прогресуюче запальне захворювання підшлункової залози, що характеризується незворотними морфологічними змінами, втратою секреторної паренхіми залози і заміщенням її фіброзною тканиною, що призводить до втрати ендокринної та екзокринної функції органу (2). Захворюваність на хронічний панкреатит невпинно зростає через збільшення вжитку алкоголю та покращення методів діагностики (3-5).

Основний симптом хронічного панкреатиту - це біль (6). Біль може мати постійний характер або ж з'являтися у вигляді гострих періодичних нападів. Саме больовий синдром призводить до частих госпіталізацій пацієнтів з хронічним панкреатитом, що нерідко потребують інвазивних методів лікування. В додачу до цього такі ускладнення захворювання, як зовнішньо-секреторна недостатність підшлункової залози, панкреатогенний діабет, місцеві ускладнення та психосоціальні проблеми завдають значних збитків системі охорони здоров'я і спричиняють збільшення кількості непрацездатного населення в цілому та зокрема серед осіб молодого віку (1).

Епідеміологічні дані про захворюваність та поширеність хронічного панкреатиту представлені низкою публікацій, дані яких не завжди узгоджуються один з одним. Це пов'язано з розбіжностями в популяціях, що вивчалися та вибором методологічних підходів до досліджень (7). Наявні дані про захворюваність знаходяться в межах від 4/100,000 в Великобританії та США до 13,4/100,000 в Фінляндії (5, 8). Показники з інших країн Європи знаходяться в цьому проміжку: 10/100,000 у Данії, 5/100,000 у Польщі, 6,4/100,000 у Німеччині, 7,8/100,000 у Чехії та 7,7/100,000 у Франції (3, 9-12). Останній мета-аналіз, що

об'єднав найбільш якісні джерела з США, Швеції та Данії говорить про рівень захворюваності на хронічний панкреатит в 9,62/100,000 (95% CI 7,86–11,78) (13).

Щодо поширеності хронічного панкреатиту в літературі існують наступні дані: 17/100,000 у Польщі, 26,4/100,000 у Франції, 36,9/100,000 у Японії та 41,76/100,000 у США (8, 10, 14-16) Смертність від хронічного панкреатиту складає 0,09/100,000 (95% CI 0,02–0,47) (13).

Серед наведених у літературі епідеміологічних даних спостерігаються тенденції до збільшення захворюваності на хронічний панкреатит. Це здебільшого пов'язують з покращенням рівня епідеміологічних досліджень та кращих методів діагностики. Проте, такі дані можуть свідчити про фактично більший рівень поширеності хронічного панкреатиту, ніж описаний в літературі (16). Поширеність хронічного панкреатиту найбільша серед чоловіків віком від 45 до 74 років, а захворюваність у чоловіків вдвічі більша ніж у жінок (8). Деякі дослідження говорять про меншу роль чиннику алкоголю в структурі захворюваності хронічним панкреатитом в США та Японії у порівнянні з Європейською популяцією (17). Інші виділяють куріння не тільки як один з найважливіших етіологічних чинників, а й як звичку, що значно пришвидшує прогресування захворювання та смертність від хронічного панкреатиту (18-21).

В західному світі домінуючим етіологічним чинником хронічного панкреатиту вважається споживання алкоголю і за даними літератури такі пацієнти складають 50-84% випадків. Наступна найбільша група пацієнтів - це ідіопатичний хронічний панкреатит, що складає до 28% випадків. Генетичний компонент у цієї групи пацієнтів може бути причиною у 45%. Спадковий хронічний панкреатит за визначеннями Comfort та Steinberg присутній у 1-4% пацієнтів. Інші випадки хронічного панкреатиту серед інших рідкісних причин пов'язують з аутоімунним хронічним панкреатитом та хронічним панкреатитом через гіперпаратиреоїдну гіперплазію (22-27).

Не дивлячись на те, що надмірне споживання алкоголю можна вважати незалежним етіологічним чинником хронічного панкреатиту, тільки 5% осіб з надмірним споживанням алкоголю хворіють хронічним панкреатитом (28, 29).

Наразі наявна велика кількість ретроспективних досліджень з достатньою кількістю даних, що свідчать про зв'язок споживання алкоголю з хронічним панкреатитом (5, 30-35). В дослідженні Р. Levy в 1995 році вдалося встановити логарифмічну залежність між відносним ризиком розвитку хронічного панкреатиту та кількістю алкоголю, що вживається. Мінімальне вживання алкоголю у кількості 80 г (у перерахунку до кількості етилового спирту) в період від 6 до 12 років вважається фактором ризику для хронічного панкреатиту. Вид алкогольних напоїв, що вживається не має значення. Проходить приблизно  $18 \pm 11$  років від початку надмірного вживання алкоголю до розвитку хронічного панкреатиту. Поширеність хронічного панкреатиту корелює з кількістю вживання алкоголю в популяції (31, 36, 37).

Куріння пришвидшує прогресування хронічного панкреатиту і може вважатися незалежним фактором ризику. В проспективних дослідженнях, що включали до 695 учасників, було підтверджено, що куріння призводить до погіршення больового синдрому та кальцифікацій (18-21, 38-45). Навіть при відмові від вживання алкоголю, куріння спричиняє швидше прогресування хронічного панкреатиту (38, 39). Дослідження D. Yadav опубліковане в 2009 році свідчить про те що пацієнти, які не вживають алкоголь, але мають 21-35 пачкороків мають підвищений ризик розвитку хронічного панкреатиту ( $p < 0.05$ , відношення шансів 3.26) (45).

Первинний гіперпаратиреоїдизм (ПГПТ) може призводити до хронічного панкреатиту з наявністю або без кальцифікацій. В літературі наявні серії клінічних випадків з пацієнтами з ПГПТ, в яких спостерігається значне підвищення розвитку панкреатиту (як хронічного, так і гострого). Приблизно 1% пацієнтів з хронічним панкреатитом мають ПГПТ і 12% пацієнтів з ПГПТ також мають хронічний панкреатит. Так, за даними літератури, пацієнти з ПГПТ мають 28-кратний ризик розвитку хронічного панкреатиту (23, 26).

Спадковий хронічний панкреатит пов'язують з локусом на хромосомі 7q35, згідно досліджень опублікованих в 1996 році (46, 47). Наступні генетичні аналізи виявили зв'язок мутацій в гені трипсिनогену PRSS1 з розвитком хронічного

панкреатиту (47). Дані з міжнародного реєстру EURO-PAC підтверджують зв'язок хронічного панкреатиту з мутаціями в гені трипсиногену (48). Трипсиноген - ключова молекула в патогенезі панкреатиту. Щонайменше 66% пацієнтів з спадковим хронічним панкреатитом мають мутації гену PRSS1. Мутації в гені катіонного трипсиногену призводять до хронічного панкреатиту з пенетрантністю до 80% і аутосомно-домінантним типом успадкування. Поширеність спадкового панкреатиту складає 0,3/100,000 (46-55).

Носії мутацій в гені SPINK1 мають схильність до ідіопатичного (спорадичного) хронічного панкреатиту. Так, мета-аналіз 2431 пацієнтів основної групи і 4857 контрольної групи, визначив збільшення ризику розвитку хронічного панкреатиту (відношення шансів 11,0) у пацієнтів з мутаціями N34S у гені, що кодує інгібітор серинової протеази, тип 1 за Kazal (SPINK1). Мутації гену SPINK1 присутні у 30% пацієнтів з ідіопатичним хронічним панкреатитом, для порівняння у здорової популяції він зустрічається у 1-2% людей (56, 57).

У всіх серіях досліджень опублікованих дотепер говориться про підвищений ризик розвитку ідіопатичного хронічного панкреатиту за наявності мутацій в гені трансмембранного регулятора провідності при муковісцидозі (CFTR), навіть за відсутності клінічних проявів муковісцидозу. Муковісцидоз, хвороба з аутосомно-рецесивним типом успадкування і захворюваністю 1:2500, характеризується, серед іншого, панкреатичною недостатністю та хронічними захворюваннями легень. Патологія підшлункової залози при муковісцидозі може характеризуватись як повною втратою екзокринної та ендокринної функції, так і відносно нормальним функціонуванням органу. Рецидивуючі епізоди панкреатиту спостерігаються у 1-2% пацієнтів з інтактною функцією залози, але майже відсутні при зовнішньо-секреторній недостатності. Серед пацієнтів з ідіопатичним хронічним панкреатитом 25% - 30% є носіями мутацій гену CFTR, для порівняння серед здорового населення цей показник складає 15%. Тому, мутації гену CFTR вважаються фактором ризику розвитку ідіопатичного хронічного панкреатиту. У порівнянні з здоровим населенням, пацієнти з ідіопатичним хронічним панкреатитом мають в два рази більше молекулярних змін в гені CFTR (58-63) .

Обструкція головної панкреатичної протоки, яка викликана посттравматичними стриктурами, псевдокістами, кальцифікатами або пухлинами може призводити до хронічного панкреатиту (64). Дисфункцію сфінктера Одді також пов'язують з хронічним панкреатитом у невеликої групи пацієнтів. За даними дослідження із 100 учасниками, захворюваність на хронічний панкреатит у пацієнтів з дисфункцією сфінктера Одді була вищою (відношення шансів 4,6) у порівнянні з здоровим населенням (65).

Немає однозначної думки з приводу того, чи спричиняє роздвоєння підшлункової залози (*pancreas divisum*) хронічний панкреатит через відносну обструкцію відтоку панкреатичного соку через маленький дуоденальний сосочок. Роздвоєння підшлункової залози досить частий анатомічний варіант, що зустрічається приблизно у 7% людей на розтинах. Під час ембріогенезу, на етапі з'єднання вентральної і дорзальної частин підшлункової залози, замість однієї - формуються дві окремі протокові системи (66). Незважаючи на велику поширеність роздвоєння підшлункової залози, більшість носіїв цієї анатомічної особливості не мають жодних скарг та клінічних проявів. Також, деякі дослідження свідчать про однакову захворюваність на хронічний панкреатит серед населення з та без роздвоєння підшлункової залози (67). Тому, наразі думка більшості авторів така, що наявність роздвоєння підшлункової залози без присутності інших факторів ризику не призводить до виникнення хронічного панкреатиту (25).

В південній Індії та інших частинах тропіків зустрічається тропічний панкреатит, де він є найбільш частою причиною розвитку хронічного панкреатиту. Найчастіше хворіють діти, які часто помирають в молодому віці від екзокринної та ендокринної недостатності. Мутації гену *SPINK1* були ідентифіковані у частини пацієнтів з тропічним панкреатитом (68, 69).

Визначення етіології хронічного панкреатиту клінічно важливо. Перебіг захворювання та ризик виникнення раку підшлункової залози залежить від етіології захворювання. Так, наприклад, дослідження показують, що втрата екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози та поява кальцифікацій трапляються за коротший період часу у пацієнтів з алкогольним хронічним

панкреатитом у порівнянні з іншими причинами захворювання. В такому разі, відмова від алкоголю може значно знизити швидкість прогресування захворювання, полегшити больовий синдром і сприяти частковому відновленню зовнішньо-секреторної функції. У пацієнтів з генетичною схильністю вік початку захворювання зазвичай значно менший, а поширеність екзокринної та ендокринної недостатності вища, ніж у інших етіологічних груп. Серед таких пацієнтів високий ризик виникнення аденокарциноми підшлункової залози. Так, у мета-аналізі йдеться про 69-кратне підвищення ризику раку підшлункової залози у групі з генетичною схильністю, порівняно з 13-кратним збільшенням ризику у інших етіологій хронічного панкреатиту. Ранній початок та більша тривалість захворювання – основні причини підвищення ризику аденокарциноми підшлункової залози у таких пацієнтів (48, 70-74).

## **1.2 Класифікація хронічного панкреатиту**

Класифікація хронічного панкреатиту має велике значення для розробки та впровадження стратегій діагностики та лікування. Це пов'язано з тим, що такі алгоритми не можуть покладатися лише на ступінь морфологічних змін підшлункової залози, а також повинні враховувати клінічні та функціональні показники разом із даними, які отримують в результаті радіологічних методів обстеження.

На даний момент не існує загальноприйнятої класифікації хронічного панкреатиту. Це пов'язано з тим, що ефективність будь-якої класифікації необхідно перевіряти в проспективних рандомізованих клінічних дослідженнях, беручи до уваги результати лікування з використанням запропонованої класифікації, рівень ускладнень та смертності. Наразі жодна з існуючих систем класифікації хронічного панкреатиту не була належним чином верифікована (41). Існує багато систем класифікації хронічного панкреатиту, на даний момент використовуються наступні класифікації:

1. Класифікація Манчестер
2. Класифікація ABC
3. M-ANNHEIM



#### 4. TIGAR-O

#### 5. Класифікація Rosemont

Класифікація Манчестер бере до уваги дані, які отримують під час радіологічних методів обстеження та клінічні ознаки хронічного панкреатиту. За класифікацією Манчестер пацієнти поділяються на три ступені тяжкості: легкий, середній та термінальний. Для встановлення діагнозу за шкалою Манчестер, незалежно від тяжкості перебігу необхідне радіологічне підтвердження хронічного панкреатиту. До уваги також беруться такі показники, як інтенсивність болю, вид знеболюючих та частота їх прийому, стан ендокринної та зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, а також наявність ускладнень хронічного панкреатиту (75).

Система класифікації ABC була запропонована у 2002 році. У цій класифікації найбільшого значення надають функціональному стану підшлункової залози, використовують для його оцінки клінічні показники і прості лабораторні тести, такі як глюкозо-толерантний тест, рівень глюкози у сироватці крові та фекальний хімотрипсин і/або фекальна еластаза (76, 77).

Система M-ANNHEIM враховує етіологію, стадію, тяжкість і клінічні ознаки хронічного панкреатиту, а також пропонує діагностичні критерії хронічного панкреатиту (78, 79). Для визначення етіологічної складової пацієнти поділяються на наступні категорії: зловживання алкоголем (A), нікотин (N), фактори харчування (N), спадкові фактори (H), еферентні фактори панкреатичної протоки (E), імунологічні фактори (I) та будь-які інші рідкісні і метаболічні фактори (M). Клінічні стадії за класифікацією M-ANNHEIM можуть бути поділені на асимптоматичну фазу (стадія 0) та симптоматичну фазу (стадії I, II, III, IV). Для визначення стадії за даною класифікацією користуються такими показниками, як наявність чи відсутність екзокринної та ендокринної недостатності підшлункової залози, вираженість та частота болю. Кожна стадія також дає можливість визначити наявність чи відсутність серйозних ускладнень. Тяжкість хронічного панкреатиту за M-ANNHEIM визначається за допомогою відповідної шкали оцінювання клінічних показників пацієнтів. Дана шкала оцінює за шкалою від 0 до 4 такі

показники: наявність болю, препарати необхідні для аналгезії, хірургічні втручання, зовнішньосекреторна недостатність, ендокринна недостатність, морфологічний стан підшлункової залози (за допомогою методів візуалізації), наявність серйозних ускладнень. Відповідно до результату за шкалою, виділяють наступні ступені тяжкості: 0-5 балів – легкий ступінь тяжкості (А), 6-10 балів – помірний ступінь тяжкості (В), 11-15 балів – середній ступінь тяжкості (С), 16-20 балів – виражений ступінь тяжкості (D), >20 балів – тяжкий ступінь тяжкості (E).

Деякі керівництва радять використання системи TIGAR-O, яка поділяє пацієнтів відповідно до етіології захворювання та включає в себе 6 груп: токсичний/метаболічний, ідіопатичний, генетичний, аутоімунний хронічний панкреатит, рецидивуючий гострий панкреатит та обструктивні групи. Кожна група містить підгрупи, для уточнення етіологічного чинника (80).

Класифікація Rosemont була розроблена для діагностики хронічного панкреатиту за допомогою ендоскопічної ультрасонографії (ЕУС). Використовуються паренхіматозні та протокові ЕУС критерії для підвищення чутливості та специфічності методу (81).

### **1.3 Діагностика хронічного панкреатиту**

Діагностика хронічного панкреатиту базується на клінічних даних, даних радіологічних методів обстеження та функціональних тестів підшлункової залози. У пацієнтів з хронічним панкреатитом морфологічна характеристика залози не завжди корелює з її функціональним станом та клінічними проявами, тому необхідно підходити до діагностики з врахуванням кожного показнику окремо (25).

Після клінічного огляду та збору анамнезу в першу чергу необхідно використовувати трансабдомінальне ультразвукове дослідження (УЗД) черевної порожнини. Це доступний та розповсюджений метод обстеження, що може бути повторений без ризику перевищення рівню радіаційного опромінювання та шкідливого впливу внутрішньовенних контрастних агентів (25, 82, 83).

Наявність кальцифікацій в паренхімі підшлункової залози та протоковій системі є патогномонічною ознакою хронічного панкреатиту (14, 84, 85). Кальцифікації виявляють приблизно у 40% пацієнтів (14, 84, 85). На УЗД

кальцифікації більше 2 мм візуалізуються як гіперехогенні вогнища з тінню. Режим кольорового доплерівського сканування дозволяє виявити навіть дрібніші кальцифікати (86, 87). До УЗД ознак хронічного панкреатиту також відносять розширення головної панкреатичної протоки та її аномалії (83). Зміну в розмірах підшлункової залози не можна розцінювати як специфічну ознаку хронічного панкреатиту, так як зменшена у розмірах атрофічна підшлункова залоза може зустрічатись серед здорових осіб старшого віку (88). При хронічному панкреатиті середнього та тяжкого ступенів тяжкості панкреатична ехотекстура зазвичай гетерогенна. На ранніх етапах захворювання морфологічні зміни, що можуть бути виявлені за допомогою УЗД відсутні або дуже незначно виражені (83, 89).

За допомогою УЗД також можуть бути візуалізовані такі ускладнення хронічного панкреатиту, як псевдокісти, псевдоаневризми, гострі скупчення рідини та загострення хронічного панкреатиту (14, 83, 90). Окрім діагностичного застосування, УЗД використовують для УЗ-контрольованих лікувальних втручань, таких, як біопсії або дренивання (91).

Не зважаючи на стрімкий розвиток технології УЗД за останні 10 років, на даний момент існує обмежена кількість досліджень, що порівнювали б УЗД з іншими радіологічними методами. В останній мета-аналіз, який присвячений діагностичній цінності різних радіологічних методів обстеження, були включені 10 досліджень, що вивчали метод УЗД. Чутливість та специфічність УЗД (67%/98%) були нижчі у порівнянні з комп'ютерною томографією (75%/91%) та ЕУС (82%/91%) (92). Також до недоліків УЗД відноситься залежність від спеціаліста та погана візуалізація підшлункової залози у пацієнтів з надмірною масою тіла та наявністю газу в шлунку або кишківнику (83, 93).

У випадку, якщо результати УЗД-дослідження негативні або неоднозначні, але клінічні дані вказують на наявність хронічного панкреатиту, використовується ендоскопічна ультрасонографія (25). ЕУС вважається найбільш чутливим (чутливість – 81%) методом діагностики хронічного панкреатиту, особливо на ранніх стадіях захворювання (94, 95). Для діагностики хронічного панкреатиту за допомогою ЕУС розроблені відповідні діагностичні критерії, що покращують

специфічність та чутливість методу. Критерії поділяються на паренхіматозні та протокові. Класифікація Rosemont визначає ЕУС критерії хронічного панкреатиту та їхню значимість (81).

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) раніше вважалася методом вибору при відсутності кальцифікацій та УЗ-ознак хронічного панкреатиту. Проте, у порівняльних дослідженнях ЕУС досягала схожих з ЕРХПГ результатів чутливості та специфічності (96, 97). Більш того, існують дослідження, де ЕУС виявилася кращою за ЕРХПГ, особливо в діагностиці ранніх стадій хронічного панкреатиту (95, 98, 99). Також у дослідженні G. Sica (1999 р.) говориться про дуже хорошу кореляцію результатів ЕРХПГ та магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (100). Більшість авторів вважають, що через високий ризик ускладнень (1,6-15,7%, середній рівень ускладнень 4%) діагностичні ЕРХПГ мають бути замінені менш інвазивними методами з рівноцінною діагностичною ефективністю (81, 96, 97, 101, 102). Останні керівництва UEG та S3 говорять про недоцільність використання ЕРХПГ з діагностичною метою, що звужує спектр застосування методу виключно до інтервенційної ендоскопічної ретроградної панкреатографії (25, 41).

Комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) це методики, що широко застосовуються у діагностиці хронічного панкреатиту. В мета-аналізі Y. Issa 2017 року, що був присвячений вивченню діагностичної цінності різних методів у діагностиці хронічного панкреатиту, чутливість КТ склала 75%, МРТ – 78%, специфічність 91% та 96% відповідно (92). Вважається, що КТ – найкращий метод діагностики внутрішньопрокових кальцифікацій (83, 103-105). В дослідженні S. Anderson в 2009 році чутливість портальної фази КТ для визначення внутрішньопрокових кальцифікацій була на рівні 83-100%, а специфічність приблизно відповідала 100% (106). З іншого боку протокова система підшлункової залози, яка включає її патологічні зміни при хронічному панкреатиті (розширення, стриктури, зміни в бокових гілках), візуалізується краще на МРХПГ (107).

Зовнішньосекреторна недостатність (ЗСН) підшлункової залози – це функціональна недостатність підшлункової залози, що характеризується недостатньою секрецією панкреатичних ферментів та бікарбонату. Основними причинами зовнішньосекреторної недостатності є хронічний панкреатит, аденокарцинома підшлункової залози та резекції підшлункової залози. Відомо, що існує кореляція між морфологічними змінами підшлункової залози при хронічному панкреатиті та її функцією (25, 41). Проте у 25% пацієнтів з хронічним панкреатитом дані методів візуалізації суперечать тяжкості екзокринної недостатності (108-110). Навіть з використанням ЕУС, як найчутливішого методу візуалізації морфологічних змін підшлункової залози, нормальна ЕУС картина не завжди означає нормальну екзокринну функцію органу (108, 111).

Для діагностики зовнішньосекреторної недостатності найчастіше користуються тестом з визначенням фекальної еластази 1(ФЕ1). Тест з ФЕ1 широко розповсюджений, простий та неінвазивний метод визначення ЗСН підшлункової залози (25, 41, 112, 113). Відомо, що чим нижчий вміст ФЕ1 у зразку калу, тим більша ймовірність ЗСН. Проте, згідно даним літератури та клінічним рекомендаціям, тест з ФЕ1 не здатен виключити ЗСН легкої та середньої форми тяжкості (114).

Дихальний тест з  $^{13}\text{C}$ -змішаними тригліцеридами є альтернативою тесту з ФЕ1. Він використовується, як для діагностики ЗСН, так і для моніторингу ефективності замісної ферментної терапії (115-117). Модифікації тесту дозволяють визначати ЗСН легкої та середньої ступеней тяжкості (117, 118). Недоліками методу є невисока специфічність (хибно позитивні результати при мальабсорбції інших етіологій) та його досить обмежена розповсюдженість (117).

Так, діагностика хронічного панкреатиту вимагає сукупності клінічних показників, даних, які отримані в результаті радіологічних методів обстеження та показників функціонального стану підшлункової залози (41).

#### **1.4 Парадуоденальний панкреатит**

Парадуоденальний (groove) панкреатит був вперше описаний в 1970 році (119). Ця окрема форма хронічного панкреатиту характеризується залученням в

запальний процес панкреатодуоденальної ділянки (120). В 1980-х роках почали з'являтися наукові роботи, що описували схожий патологічний процес. Для назви патологічного процесу використовувалися такі терміни, як “кістозна дистрофія гетеротопічної підшлункової залози”, “кістозна трансформація стінки ДПК” “міoadеноматоз стінки дванадцятипалої кишки” або “парадуоденальна кіста”, “гамартома підшлункової залози” або “гамартома брунерівських залоз”, “псевдопухлина” та інші менш поширені назви (121-150). Тим не менше, скоро стало зрозуміло, що всі ці терміни описують один і той самий патологічний процес. Після ретельного патоморфологічного вивчення N. Adsay в 2004 році було запропоновано об'єднати всі ці назви у термін “парадуоденальний панкреатит” (121).

З патоморфологічної точки зору терміни “кістозна дистрофія стінки ДПК” та “парадуоденальна/дуоденальна кіста” є некоректними для назви парадуоденального панкреатиту (133, 142, 147, 148). Хоча кістозні зміни й присутні у великій кількості пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом, далеко не всі випадки цього захворювання супроводжуються появою кіст (121). Термін “кістозна дистрофія гетеротопічної підшлункової залози” виник через наявність панкреатичних часточок у стінці ДПК (так звана гетеротопія підшлункової залози) (130, 131, 137). Проте термін кістозна, як було сказано раніше, не завжди відображає сутність процесу, а панкреатичні часточки у нормі присутні в ділянці маленького сосочка ДПК. Як правило, панкреатичні елементи, при парадуоденальному панкреатиті поєднані з підшлунковою залозою, що не дозволяє говорити про справжню гетеротопію (121).

Groove панкреатит – одна з найбільш розповсюджених назв парадуоденального панкреатиту. Цей термін виник через часте залучення в запальний процес анатомічної ділянки панкреатодуоденальної борозни (pancreaticoduodenal groove) між підшлунковою залозою, дванадцятипалою кишкою та загальною жовчною протокою (124, 126, 132, 135, 143-146, 150). Проте насправді більшість патологічних змін сконцентровані в стінці ДПК у ділянці маленького дуоденального сосочка. Більш того, запальний процес при

парадуоденальному панкреатиті майже ніколи не обмежується ділянкою groove та часто поширюється на загальну жовчну протоку, головку підшлункової залози тощо (121).

Тому у 2004 році у роботі N. Adsay і G. Zamboni було вирішено об'єднати всі ці терміни у один – парадуоденальний панкреатит. Термін парадуоденальний було вжито через переважання запальних змін у стінці ДПК та області groove, але з можливим поширенням процесу на підшлункову залозу та загальну жовчну протоку. При переважанні захворювання у стінці ДПК та ділянці groove, термін панкреатит вживається, тому що патологічний процес містить ацинарні часточки та протоки панкреатичного типу з патоморфологічними змінами, які характерні для алкогольного хронічного панкреатиту (121).

На даний момент найбільш точно визначення парадуоденального панкреатиту можна сформулювати так: парадуоденальний панкреатит – форма хронічного панкреатиту, що характеризується хронічним запаленням підшлункової залози, фіброзними змінами та рубцюванням другої частини дванадцятипалої кишки (ДПК) та області groove (120, 121, 151).

Клінічна картина парадуоденального панкреатиту може значно відрізнятися. Частина пацієнтів мають клінічні прояви характерні для гострого панкреатиту, тоді як інші мають скарги, які відповідають клініці хронічного панкреатиту. Нерідко парадуоденальний панкреатит маніфестує як новоутворення периампулярної зони або як дуоденальна непрохідність. В випадку коли захворювання перебігає “гостро” пацієнти скаржаться на сильний біль в животі, нудоту, блювання та уповільнене випорожнення шлунку. На противагу цьому у пацієнтів з симптоматикою “хронічного” перебігу відмічається наявність жовтухи (як результату стенозування та формування стриктур дистального відділу позапечінкових жовчних протоків), хронічна втрата маси тіла, загальна слабкість. Цей варіант клінічних проявів характерний для новоутворень периампулярної зони та змушує проводити ретельну диференційну діагностику парадуоденального панкреатиту та пухлинних утворень. Тривалість клінічних проявів парадуоденального панкреатиту до звернення за медичною допомогою зазвичай

становить 3-6 місяців, проте описані випадки значно швидшого та повільнішого прогресування симптомів (152-155).

На даний момент в літературі не існує єдиних підходів до класифікації парадуоденального панкреатиту. В 1991 році V. Becker та U. Mischke класифікували “groove” панкреатит на 3 види: “чистий groove панкреатит”, “сегментарний панкреатит головки підшлункової залози” та “хронічний панкреатит з залученням ділянки groove” (124). Радіологічна класифікація відрізняється від запропонованої та виділяє два види захворювання. “Чиста форма” характеризується локалізацією процесу в ділянці groove без ураження головки підшлункової залози. “Сегментарна форма” передбачає ураження ділянки groove та головки підшлункової залози з її патологічними змінами (фіброз, утворення кіст) (152, 156-158). Обидві класифікації мають свої недоліки, в першу чергу тому що опираються на застарілі назви парадуоденального панкреатиту, що ставить під сумнів досконале розуміння процесу авторами.

Радіологічну картину парадуоденального панкреатиту на мультиспіральній комп'ютерній томографії описують по різному в залежності від форми захворювання згаданих вище. В чистій формі захворювання радіологічні знахідки можуть варіюватися від слабо вираженого запалення жирової клітковини між ДПК та головкою підшлункової залози до наявності запальних м'яких тканин з рідинними включеннями в панкреатодуоденальній борозді. Ці м'які тканини зазвичай мають листоподібну криволінійну форму півкола та найкраще візуалізуються на коронарних зрізах (154, 159). При мультифазному КТ ці м'які тканини зазвичай найкраще контрастуються у відстрочену фазу, що пов'язано з їх фіброзними змінами. Нерідко відзначають потовщення медіальної стінки дванадцятипалої кишки (найкраща візуалізація в коронарній проекції) та наявність маленьких кіст в потовщеній стінці ДПК та власне ділянці groove (135).

При сегментарній формі парадуоденального панкреатиту пухлиноподібно-збільшена головка підшлункової залози часто перешкоджає гарній візуалізації панкреатодуоденальної борозди. Це робить радіологічну діагностику цієї форми парадуоденального панкреатиту надзвичайно складною, а диференційну



діагностику її з пухлинами периампулярної зони на основі даних багатозрізової комп'ютерної томографії (БЗКТ) майже неможливою (154).

Незалежно від форми парадуоденального панкреатиту ретроперитоненальні запальні зміни, що наявні при гострому інтерстиційному набряковому панкреатиті зазвичай відсутні. Рідина в периренальному просторі візуалізується вкрай рідко а дифузні запальні зміни зазвичай мінімально виражені (135, 154, 159, 160). При обох формах захворювання загальна жовчна протока зазвичай погано візуалізується, а просвіт її часто звужений. В більшості випадків її звуження поступове, без нерівностей та загострень. Панкреатична протока також часто поступово звужується у напрямку до головки підшлункової залози. При довготривалому перебігу хвороби через звуження панкреатичної протоки та порушення відтоку панкреатичного соку можуть розвиватися радіологічні зміни характерні для традиційного хронічного панкреатиту. До них відносяться поява панкреатичних кальцифікацій, розширення панкреатичної протоки в тілі та хвості підшлункової залози, а також її зміни з формуванням дрібних псевдокіст ("намиста") (135, 154, 159, 160).

Картина парадуоденального панкреатиту на МРТ багато в чому повторює таку на БЗКТ. Листоподібні м'які тканини у формі півкола в ділянці панкреатодуоденальної борозди підсилюються у віддаленій фазі контрастування через наявність фіброзу, але дещо гіпоінтенсивні на T1-зважених зображеннях. Інтенсивність контрастування цих м'яких тканин на T2-зважених зображеннях може відрізнитися в залежності від інтенсивності запалення. В гостру фазу запалення через наявність набряку та рідини м'які тканини є гіперінтенсивним на T2-зважених зображеннях, але з часом через збільшення фіброзного компоненту зображення стає гіпоінтенсивним (134, 154, 156, 157).

Залучення у процес паренхіми підшлункової залози при сегментарній формі парадуоденального панкреатиту добре візуалізується на МРТ як прогресивна втрата інтенсивності T1 сигналу в голівці підшлункової залози, як результат атрофії та фіброзу паренхіми. Медіальна стінка ДПК залучається в запальний процес при чистій та сегментарній формах парадуоденального панкреатиту. На МРТ це

візуалізується як потовщення медіальної стінки ДПК і множинні T2 гіперінтенсивні кісти в стінці ДПК та панкреатодуоденальній борозді (134, 154, 156, 157).

МРХПГ дозволяє добре оцінити аномалії дистального відділу загальної жовчної протоки та панкреатичної протоки, які часто виглядають стенозованими у ділянці ампули великого дуоденального сосочка. Тубулярний стеноз холедоха та формування стриктур у дистальному його відділі можуть спричиняти збільшення жовчного міхура, який часто описують як “бананоподібний” жовчний міхур. Для визначення аномалій в ділянці панкреатодуоденальної борозди на МРХПГ можна користуватись методом визначення відстані між ампулою та просвітом ДПК, яка зазвичай збільшена через наявність м'яких тканин у ділянці панкреатодуоденальної борозди та потовщення стінки ДПК (100, 107, 134, 154, 156, 157).

Вигляд парадуоденального панкреатиту на традиційній трансабдомінальній та ендоскопічній ультрасонографії погано описаний в літературі, не зважаючи на велику розповсюдженість методу ЕУС в наш час. При обох варіантах УЗД парадуоденальний панкреатит візуалізується схожим чином, а його УЗ-картина залежить від гостроти та тривалості перебігу захворювання. В ранню стадію захворювання, коли в першу чергу переважає запальний компонент (а не фіброзний), на ультрасонографії візуалізується гіпоехогенне потовщення панкреатодуоденальної борозди та стінки ДПК. Крім вищевказаних знахідок при сегментарній формі захворювання можна візуалізувати гіпоехогенну гетерогенну головку підшлункової залози. При хронічному перебігу, при великій кількості фіброзного компоненту, гіпоехогенне потовщення панкреатодуоденальної борозди стає гіперехогенним. При переважанні фіброзного компоненту змінюється й УЗ-зображення головки підшлункової залози (при сегментарній формі) та потовщеної стінки ДПК, які також стають гіперехогенними (154, 161). На ЕУС часто візуалізується звуження загальної жовчної протоки. Також Санторінієва протока, яку зазвичай легко візуалізувати при ЕУС у пацієнтів без парадуоденального панкреатиту, стає майже непомітною (155). Роль ЕРХПГ в діагностиці

парадуоденального панкреатиту незначна. Єдина важлива знахідка на ЕРХПГ це звуження загальної жовчної протоки, яке майже неможливо диференціювати від стенозу холедоха при пухлинних утвореннях периампулярної ділянки (154, 155, 162).

Диференційна діагностика парадуоденального панкреатиту з пухлинними утвореннями периампулярної ділянки залишається складною клінічною задачею (94, 163). Певній категорії пацієнтів через неможливість виключити пухлинні утворення виконують радикальні хірургічні втручання (153). Серед таких пацієнтів найчастіше випадки злоякісних новоутворень, що походять з ділянки панкреатодуоденальної борозди або щільно прилягають до неї та не спричиняють класичної для аденокарциноми обструкції загальної панкреатичної протоки, її обриву на візуалізуючих методах обстеження чи атрофії залози дистальніше місця обструкції. Проте на відміну від парадуоденального панкреатиту аденокарцинома підшлункової залози, як правило, не спричиняє кістозних змін та набагато частіше інфільтрує органи заочеревинного простору, в тому числі спричиняє інвазію судинних структур. При аденокарциномі не спостерігається характерне для парадуоденального панкреатиту потовщення медіальної стінки ДПК. Крім того деякі дослідники вказують на те, що накопичення контрасту на БЗКТ або МРТ має більш плямистий та гетерогенний характер при парадуоденальному панкреатиті, на відміну від рівномірного та гіподенсивного при аденокарциномі підшлункової залози (134, 154, 156, 157, 159, 164).

Ендоскопічна ультрасонографія – один з найважливіших методів обстеження у диференційній діагностиці парадуоденального панкреатиту. Біопсія під ЕУС контролем вважається найбільш надійним тестом для підтвердження злоякісного новоутворення (114). В загальній популяції діагностична цінність (чутливість) методу за даними різних авторів становить від 80% до 95% (165-170). Проте, за наявності супутнього хронічного панкреатиту чутливість методу знижується до 50-75% (171-175).

Слід також диференціювати гострий перебіг парадуоденального панкреатиту з гострим панкреатитом, що вторинно вражає панкреатодуоденальну борозду.

Парадуоденальний панкреатит майже не спричиняє запальних змін та скупчень рідини заочеревинно та навіть при сегментарній формі зазвичай вражається лише головка підшлункової залози. На противагу цьому гострий набряковий панкреатит вражає значну частину паренхіми підшлункової залози та характеризується перипанкреатичними скупченнями рідини аж до периренального простору. Також підвищення рівня сироваткової ліпази та амілази не характерні для парадуоденального панкреатиту і є важливою діагностичною ознакою (103, 135, 154, 159, 160).

### **1.5 Лікування хронічного панкреатиту**

На сучасному етапі розвитку медицини лікування хронічного панкреатиту відбувається покроково, з використанням консервативних методів лікування на початкових етапах захворювання до хірургічних втручань при ускладнених формах або випадках, де інші підходи не були ефективними. В умовах відсутності лікувальних препаратів, що впливають на патогенетичні механізми хронічного панкреатиту консервативна терапія спрямована на знеболення, замісну ферментну терапію, модифікацію способу життя та, за можливості, ліквідацію етіологічного чиннику. При невдачі консервативної тактики лікування наступним кроком є мінімально інвазивні хірургічні втручання. Відкриті хірургічні втручання використовуються в останню чергу, зокрема за наявності ускладнень та неконтрольованого больового синдрому (41, 132, 176, 177).

Після встановлення діагнозу хронічного панкреатиту пацієнтам рекомендована відмова від куріння та вживання алкоголю, призначаються знеболюючі препарати для контролю больового синдрому. Оперізуючий біль в верхній частині живота є характерним клінічним проявом хронічного панкреатиту та за даними літератури його поширеність серед пацієнтів з хронічним панкреатитом становить 50-85%. Для знеболення Всесвітньою організацією охорони здоров'я були запропоновані так звані "сходи" для вибору препаратів покроково, в залежності від інтенсивності болю. З покращенням розуміння механізмів больового синдрому при хронічному панкреатиті для анальгезії почали

застосовуватися нові групи препаратів, серед них селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, прегабалін тощо (41, 132, 178-185).

Замісна ферментна терапія є важливою складовою у лікуванні хронічного панкреатиту. Дані про зменшення больового синдрому при використанні замісної ферментної терапії залишаються неоднозначними. Проте достовірно відомо про позитивний вплив ферментної терапії на діарею, синдром мальабсорбції та втрату маси тіла, при відсутності серйозних побічних ефектів. Ферментні препарати, захищені капсулою, призначаються мінімум на 6-8 тижнів, після чого можуть бути відмінені за відсутності клінічного ефекту. Ферменти необхідно призначати разом з інгібіторами протонної помпи для запобігання руйнівного впливу шлункового соку на ферментний препарат (186-195).

Було запропоновано та вивчено багато інших медикаментозних та неінвазивних методів лікування. Серед них антиоксиданти, аналоги соматостатину тощо. Результати досліджень таких методів лікування неоднозначні або підтверджують неефективність таких засобів, тому використання цих препаратів не є рекомендованими для лікування хронічного панкреатиту (196-202). Прикладом є останнє рандомізоване клінічне дослідження (дослідження ANTICIPATE), що вивчало використання антиоксидантів для лікування больового синдрому при хронічному панкреатиті та показало відсутність клінічного ефекту у порівнянні з плацебо (203). Такі методики як акупунктура та транскутанна електрична стимуляція нервів вивчалися в середині 1980-х років та також показали свою неефективність (204).

Покращення розуміння патогенезу хронічного панкреатиту та технологічний розвиток зробили можливим застосування ендоскопічних мінімально інвазивних методик для лікування хронічного панкреатиту. Дані літератури свідчать про перевагу хірургічних методів лікування над ендоскопічними в довгостроковій перспективі для усунення больового синдрому, синдрому мальабсорбції та відновлення маси тіла. Проте багато авторів вважають, що ендоскопічні методики мають своє місце у лікуванні хронічного панкреатиту, зокрема для лікування ускладнень хронічного панкреатиту, у пацієнтів які є поганими кандидатами для

хірургічних втручань через супутні захворювання або як тимчасова міра перед остаточним хірургічним лікуванням.

Ендоскопічні мінімально інвазивні методики у лікуванні хронічного панкреатиту застосовуються для дилатації та стентування стриктур загальної панкреатичної протоки, фрагментації і екстракції конкрементів вірсунгової протоки та для дренування панкреатичних псевдокіст. До таких методик відносять ендолюмінальні втручання під контролем ЕУС та ЕРХПГ (25, 41, 205-207).

Панкреатичні стриктури виникають через постійне запалення або наявність вірсунголітіазу. Найкращими кандидатами для лікування за допомогою ендоскопічних методик є пацієнти з симптоматичною одиничною стриктурою. В таких випадках застосовується ендоскопічна дилатація стриктури та стентування загальної панкреатичної протоки. Пацієнти, які мають множинні стриктури по ходу Вірсунгової протоки та спричиняють її зміни за типом “намиста” погано піддаються лікуванню за допомогою ендотерапії. Кількість стриктур, їх розташування та довжина впливають на ефективність ендотерапії (208-212).

Обструкція головної панкреатичної протоки кальцифікатами спричиняє внутрішньопротокову гіпертензію та вірсунгоектазію дистальніше місця обструкції, що перешкоджає нормальному потраплянню панкреатичного соку у просвіт кишківника та викликає больовий синдром. Немає сумнівів щодо необхідності видалення таких конкрементів. Для фрагментації конкрементів використовується екстракорпоральна літотрипсія з або без ендоскопічної літоекстракції фрагментів кальцифікату. Її недоліком є неможливість фрагментації великих кальцифікатів, тому для лікування останніх в літературі описано ефективне застосування лазерної літотрипсії. За даними літератури ефективність ендотерапії при лікуванні вірсунголітіазу становить 72% з стійким покращенням симптомів у 68% пацієнтів (206, 207, 213-226).

Внутрішньопротокова гіпертензія, розрив відгалужень головної панкреатичної протоки (branching type ducts) та загострення хронічного панкреатиту можуть призводити до формування псевдокіст підшлункової залози. За даними літератури таке ускладнення розвивається у 20-40% пацієнтів з

хронічним панкреатитом. Загальноприйнятими показами до дренивання хронічних панкреатичних псевдокіст є наявність симптомів, виникнення ускладнень (інфікування, кровотеча або розрив) або комресія навколишніх органів (шлунку, ДПК, жовчних протоків тощо). За останніми рекомендаціями, незалежно від розміру, лікування неускладнених та безсимптомних панкреатичних псевдокіст не є доцільним. Тривалість наявності псевдокісти та її розмір не корелюють з можливістю її спонтанного розрішення (при хронічному панкреатиті така можливість в середньому становить менше 10%) та ризиком виникнення ускладнень (227-230).

Хронічні панкреатичні псевдокісти можуть бути дреновані ендоскопічно, перкутанно та за допомогою відкритих хірургічних втручань. Перкутанні дренивання панкреатичних псевдокіст згідно останніх рекомендацій не повинні застосовуватись, окрім окремих випадків, коли пацієнт не є кандидатом для ендоскопічних чи хірургічних втручань (227, 231-233).

Для дренивання панкреатичних псевдокіст в просвіт кишківника використовуються два підходи: транспапілярне та трансмуральне дренивання. Транспапілярне дренивання можливе лише в випадку сполучення псевдокісти з головною панкреатичною протокою, яке зустрічається у 40-66% всіх панкреатичних псевдокіст. Ці дві методики порівнювалися у трьох нерандомізованих дослідженнях, які включали всього 173 пацієнти. У порівнянні з трансмуральним транспапілярне дренивання частіше використовувалося для дренивання псевдокіст меншого розміру та мали менший ризик виникнення ускладнень (1,8% проти 15,4%), при цьому не поступаючись в ефективності у довгостроковій перспективі (25, 41, 228, 231, 234-239).

Щодо трансмурального дренивання псевдокіст, два рандомізовані клінічні дослідження порівняли методику тільки з контролем рентгену із дрениваннями під контролем рентгену та ендоскопічної ультрасонографії (240, 241). Таке порівняння показало перевагу застосування ЕУС-контрольованого дренивання, що відображалось у більшій частоті успішних дренивань. Дренивання були успішними навіть у випадках без інтралюмінального випинання псевдокісти, яке наявне тільки

у половини випадків. Згідно мета-аналізу M. Lerch (2009 р.) та співавторів які розглядали результати дренувань 1126 пацієнтів, успіх процедури трансмурального дренування панкреатичних псевдокіст знаходиться на рівні 79,2%. Проте результати новіших досліджень говорять про навіть вищий відсоток успішних дренувань – більше 85%, що дозволяє порівнювати їх з відкритими хірургічними втручаннями. Щодо інших показників, смертність оцінюють на рівні 0,2%, частота рецидивів становить 7,6%, а рівень ускладнень – 12,6% (25, 30, 238, 240-244).

На противагу існуючій покроковій стратегії лікування хронічного панкреатиту в літературі починає з'являтися велика кількість доказів щодо переваги відкритих хірургічних втручань в ранній період захворювання. Зокрема, при такому підході відмічається покращення контролю больового синдрому та краща екзокринна функція залози. Медикаментозне лікування больового синдрому при хронічному панкреатиті зазвичай не приносить довготривалого результату, а в більшості пацієнтів розвивається наркотична залежність. Дослідження говорять про те, що від 40-75% пацієнтів з хронічним панкреатитом потребуватимуть відкритого хірургічного втручання в певний період захворювання. Патофізіологічні дослідження показали, що тривалі періоди болю пов'язують з сенсibiliзацією периферичних та центральних нервових волокон. Внаслідок цього розвивається стан, що описують як “хибне коло”, при якому біль підтримує сам себе. Крім цього, експериментальні дослідження показують, що ранні відкриті хірургічні втручання зупиняють подальше прогресування хвороби (25, 38, 41, 70, 176, 177, 245).

Класичними показами до відкритого хірургічного втручання є больовий синдром, рефрактерний до інших видів терапії, стеноз загальної жовчної протоки та дуоденальна непрохідність, що не корегуються мінімально-інвазивними методами, компресія судинних структур з порушенням кровоплину, а також неможливість виключення злоякісного процесу. Основною метою хірургічного втручання є полегшення больового синдрому з максимальним збереженням паренхіми підшлункової залози (25, 41, 177, 179).



На даний момент існує невелика кількість досліджень, що вивчали оптимальний час для проведення відкритого хірургічного втручання при хронічному панкреатиті, але дані які наявні, свідчать про перевагу оперативного лікування в ранній період захворювання (179). Дослідження W. Nealon і J. Thompson (1993 р.) говорить, що рання декомпресія загальної панкреатичної протоки у пацієнтів з хронічним панкреатитом сповільнює втрату ендокринної та екзокринної функції підшлунковою залозою (246). I. Ihse та співавтори у 1990 р. зробили такі ж висновки у пацієнтів з обструкцією та дилатацією Вірсунгової протоки (247, 248). В останньому дослідженні говориться, що відкрите хірургічне втручання у період до 3-х років від початку симптомів, з менш ніж 5 попередніми ендоскопічними процедурами та відсутністю доопераційного вживання опіоїдів для анальгезії є незалежними факторами асоційованими з кращим полегшенням больового синдрому (249). Схожі результати були отримані N. van der Gaag та співавторами в 2012 році, які показали що доопераційне щоденне вживання опіоїдів та більш ніж 5 попередніх ендоскопічних процедур асоційовані з персистуючим тяжким больовим синдромом, а якість життя у таких пацієнтів значно нижча порівняно з загальною популяцією (250, 251).

Перші спроби лікування больового синдрому при хронічному панкреатиті за допомогою хірургічних втручань були зроблені у 19-му столітті та були спрямовані на дренажування головної панкреатичної протоки за допомогою панкреатостомії або резекції лівого анатомічного сегмента підшлункової залози (252, 253). С. Puestow та W. Gillesby в 1958 році були першими, хто об'єднав резекцію лівого сегмента підшлункової залози з повздовжнім розкриттям головної панкреатичної протоки і формуванням анастомозу з тонким кишківником (254). Через 2 роки (1960 р.) P. Partington і R. Rochelle опублікували роботу з описом так званої модифікованої процедури Puestow-Gillesby, яка принципово відрізнялась відсутністю резекції лівого сегмента залози та розширенням повздовжнього розкриття панкреатичної протоки (255). Ця хірургічна техніка в наші дні відома як процедура Partington-Rochelle або повздовжня панкреатикосюностомія. Вона продовжує успішно використовуватися, особливо у пацієнтів з розширення головної панкреатичної

протоки більше 7 мм та демонструє низькі показники смертності та ускладнень (179). Ця дренуюча процедура забезпечує тривале та стійке усунення больового синдрому щонайменше у 60-70% пацієнтів, хоча деякі автори говорять навіть про 98% у певних груп пацієнтів (256, 257).

Дренуючі хірургічні втручання зазвичай є неефективними у пацієнтів без розширення загальної панкреатичної протоки. Вважається, що больовий синдром у таких пацієнтів викликаний нейропатичними змінами у голівці підшлункової залози (179). Задовго до того як ці нейропатичні зміни були досліджені та описані, голівку підшлункової залози ідентифікували як ключовий елемент у розвитку больового синдрому через найбільший вміст запальних тканин у ній (258). Через це було запропоновано декілька варіантів резекції головки підшлункової залози. Стандартна процедура Kausch-Whipple, що передбачає радикальну резекцію головки підшлункової залози, видалення ДПК, жовчного міхура й антрального відділу шлунку, почала використовуватися на початку ХХ сторіччя для лікування злякисних новоутворень головки підшлункової залози та периампулярної зони в подальшому також почала використовуватися для резекції запальних тканин головки підшлункової залози. Пізніше, у 1978 році, модифікована версія з збереженням пілорусу була запропонована L. Traverso та W. Longmire (259). Ця операція Traverso-Longmire показала високу ефективність у лікуванні больового синдрому, стійка та довготривала відсутність болю досягається у 90% пацієнтів (260, 261). При тяжкому хронічному панкреатиті з ураженням всієї паренхіми підшлункової залози, може розглядатися тотальна панкреатектомія. Смертність та частота післяопераційних ускладнень знаходиться приблизно на рівні процедури Traverso-Longmire, а якість життя вважається в цілому задовільною (262). Керуючись думкою, що видалення антрального відділу шлунку, ДПК та загальної жовчної протоки це занадто агресивна лікувальна тактика для доброякісної хвороби, Hans-Günther Beger в 1972 році запропонував дуоденум-зберігаючу резекцію підшлункової залози. При операції Бегера перешийок підшлункової залози перетинається над порталною веною, а головка та гачкоподібний відросток обережно видаляються зі збереженням інтрапанкреатичного відділу загальної

жовчної протоки та ДПК (258). П'ятнадцять років потому (1987 р.) С. Frey та співавтори описали органо-зберігаючу модифікацію процедури Бегера, що передбачала висічення запальних тканин з паренхіми головки підшлункової залози (декортікацію) та широке розкриття загальної панкреатичної протоки з панкреатікоєюностомією. Операцію Фрея часто називають технічно легшою ніж Бегера через менший об'єм резекції, відсутність необхідності перетинати залозу над порталною веною та простіший реконструктивний етап (263). Пізніше, у 1990 році, процедура Бегера була модифікована Markus W. Büchler, така операція зараз відома як Бернська методика. За Бернською методикою виконують обмежену резекцію головки підшлункової залози з панкреатікоєюностомією по латеральній поверхні головки підшлункової залози (264, 265). В 1998 році J. Izbicki запропонував варіант з V-подібною резекцією передньої поверхні підшлункової залози; в наш час така техніка застосовується рідко, але деякі автори вважають її виправданою у пацієнтів з панкреатичною протокою малого діаметру (266). Центральна сегментарна резекція підшлункової залози з реконструкцією на петлі кишки, виключеної за Roux, була запропонована M. Müller та співавторами у 2006 році для хірургічного лікування фокального хронічного панкреатиту; при застосуванні такої техніки смертність та частота ускладнень знаходяться на рівні інших резекцій (267).

Коли мова йде про перевагу однієї з вищеописаних технік, наявні дані літератури часто є неоднозначними. В рандомізованому клінічному дослідженні присвяченому хірургічному лікуванню хронічного панкреатиту за авторством I. Klempa (1995 р.) були порівняні процедура Whipple та операція Бегера. Дослідження показало, що пацієнти, які входили до групи операції Бегера після хірургічного лікування мали менш виражений больовий синдром, кращу ендокринну функцію підшлункової залози, меншу кількість ліжко-днів та швидше набирали масу тіла (268). Схожі результати були опубліковані в 1995 році M. Büchler та співавторами, які порівнювали дуоденум-зберігаючі резекції головки підшлункової залози (ДЗРПЗ) з пілорус-зберігаючою панкреатодуоденектомією. Знову ж таки після ДЗРПЗ відмічалася перевага у полегшенні больового синдрому,

відновленні маси тіла, толерантності до глюкози та секреції інсуліну (264). Два рандомізованих клінічних дослідження порівнювали панкреатодуоденектомію з збереженням пілорусу з операцією Фрея; обидва показали однакову ефективність в плані полегшення больового синдрому. Крім того, вони показали що операція Фрея відповідала кращому показнику якості життя, хоча показники ендокринної та екзокринної функції були схожі (266, 269, 270). J. Köninger та співавтори (2008 р.) говорять про перевагу процедури Büchler (Бернської методики) над операцією Бегера відносно ліжко-дня та тривалості оперативного втручання (271). Нещодавнє рандомізоване дослідження Kesck та співавторів, опубліковане у 2012 році говорить про відсутність різниці між збереженням ДПК та її видаленням (панкреатодуоденектомією) для хірургічного лікування хронічного панкреатиту, вважаючи обидві методики ефективними у довго- та короткотривалій перспективі (272). Опубліковане в 2017 році перше мультицентрове рандомізоване клінічне дослідження, що порівнювало ДЗРПЗ з панкреатодуоденектомією також свідчить про ефективність обох підходів у лікуванні хронічного панкреатиту та відсутність переваг однієї з процедур, яка б виражалася у індексі якості життя, смертності чи частоті ускладнень (273). При порівнянні операцій Бегера та Фрея деякі автори говорять про перевагу першої в полегшенні больового синдрому при більшій частоті післяопераційних ускладнень. В той же час вважається, що операція Фрея має меншу частоту післяопераційних ускладнень, але гірше дозволяє контролювати біль (274).

Таким чином, будь-яка із вищеописаних процедур має своє місце у хірургічному лікуванні хронічного панкреатиту. Перевага одній чи іншій процедурі повинна надаватися відповідно до ступеню та локалізації ураження підшлункової залози, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта. Дані вищенаведених досліджень потрібно сприймати з обережністю, маючи на увазі, що біль при хронічному панкреатиті сам по собі має тенденцію до зниження, підтверджуючи теорію “вигорання” підшлункової залози при хронічному панкреатиті (25, 41, 179, 273-275).

## **1.6. Особливості лікування парадуоденального панкреатиту**

Лікування парадуоденального панкреатиту є невирішеною проблемою сучасної панкреатології. Не існує консенсусу, щодо оптимальної тактики лікування пацієнтів з цією окремою формою хронічного панкреатиту. Всі наявні дані здебільшого представлені ретроспективними окремими дослідженнями з малою вибіркою, що суперечать один одному. Не визначено ані оптимального методу хірургічного лікування, ні чітких показів та часу для хірургічних втручань (121, 135, 151, 153-155, 158, 159).

Існує декілька напрямів лікування парадуоденального панкреатиту: консервативна терапія та модифікація способу життя, ендоскопічні методики та відкриті хірургічні втручання. Певні автори, подібно до лікування класичного хронічного панкреатиту пропонують застосовувати покрокову тактику ведення хворих з парадуоденальним панкреатитом. У нещодавньому дослідженні М. Arvanitakis та співавтори (2014 р.) говорять про те, що покрокова стратегія є ефективним та безпечним підходом до лікування такої категорії пацієнтів. Проте, в даному дослідженні прямо не порівнювали покроковий підхід з хірургічним лікуванням та не визначили конкретного алгоритму лікування захворювання. Тому потрібно більше даних та якісних досліджень для визначення оптимальної стратегії лікування парадуоденального панкреатиту (121, 151-153, 155, 158, 242, 276, 277).

Консервативна терапія при парадуоденальному панкреатиті багато в чому повторює таку при класичному хронічному панкреатиті та має симптоматичний характер. Для лікування больового синдрому застосовуються анальгетики відповідно до “сходинок знеболення” ВООЗ. Показана модифікація способу життя з відмовою від паління та вживання алкоголю, пацієнтам призначається дієта. В деяких випадках через стеноз ДПК повноцінне ентеральне харчування неможливе, такі пацієнти харчуються парентерально. Застосування соматостатину та його пролонгованих аналогів також описано в літературі з хорошими результатами в контролі больового синдрому. В літературі є згадки про застосування інгібіторів протонної помпи в комплексній терапії парадуоденального панкреатиту. В цілому консервативна терапія є малоефективною при парадуоденальному панкреатиті, а

роль та місце препаратів певних груп, лікувальна тактика є невивченими (25, 41, 151-153, 242, 274, 276, 277).

Ендоскопічні методики широко застосовуються в лікуванні парадуоденального панкреатиту та мають свої переваги й недоліки. Серед ендоскопічних методів, що використовуються для лікування захворювань є папілосфінктеротомія, дилатація та стентування стриктур головної панкреатичної та додаткової панкреатичних проток, стентування загальної жовчної протоки, стентування ДПК при її стенозі, а також дренажування панкреатичних псевдокіст. Найбільш часто застосовуються на практиці дренажування панкреатичних псевдокіст та ендоскопічне стентування Санторінієвої протоки через маленький дуоденальний сосочок. Дренажування псевдокіст є ефективним методом при симптоматичних псевдокістах парадуоденальної ділянки. В літературі є дані, що свідчать про значне поліпшення больового синдрому в коротко- та довготривалій перспективі після процедури ендоскопічного стентування додаткової панкреатичної протоки при парадуоденальному панкреатиті. Проте, у ендотерапії є ряд недоліків, серед них висока частота рецидивів та ризик ускладнень при порушенні функції стентів. Також недостатньо даних, що надійно свідчили б про безпеку та ефективність таких методів у довгостроковій перспективі. Навіть в короткостроковій перспективі успіх ендоскопічних методів може варіювати від 37,5% до 80% відсотків. Через це багато авторів вважають консервативні та ендоскопічні методи лікування проміжним етапом для стабілізації стану пацієнта та корекції функцій органів та систем перед остаточним хірургічним лікуванням. Також ендоскопічні та консервативні підходи можуть бути остаточною стратегією лікування у пацієнтів з найлегшими формами парадуоденального панкреатиту або у групі хворих, що є «поганими» кандидатами для відкритих хірургічних процедур через супутню патологію (25, 41, 151-153, 155, 158, 161, 242, 274, 276-283).

Більшість авторів сходяться на думці, що показами до хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту є невдача консервативних та ендоскопічних методів лікування, виникнення ускладнень та неможливість виключення злякисного процесу. Для хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту

запропоновані та використовуються такі хірургічні втручання, як дуоденум-зберігаючі резекції підшлункової залози, резекція ДПК зі збереженням підшлункової залози, панкреатодуоденектомія (з та без збереження пілорусу) та резекція головки підшлункової залози з сегментарною резекцією ДПК (операція Nakaо). Хоча велика кількість авторів для хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту застосовують здебільшого панкреатодуоденектомію, така радикальна тактика може бути не виправданою для лікування доброякісного захворювання. Панкреатодуоденектомія є ефективним втручанням для лікування парадуоденального панкреатиту, що виражається у гарних показниках контролю больового синдрому та відновлення маси тіла у післяопераційному періоді. Проте, за даними літератури, при застосуванні панкреатодуоденектомії з та без збереження пілорусу ризик виникнення ускладнень вищий ніж у органно-зберігаючих операцій (126, 151-153, 155, 158, 278, 279, 281-287).

За аналогією з хірургічним лікуванням класичного хронічного панкреатиту з переважним ураженням головки підшлункової залози для лікування парадуоденального панкреатиту використовуються дуоденум-зберігаючі резекції підшлункової залози. Прикладом таких операцій є операції Фрея та Бегера, Бернська методика тощо. При застосуванні таких оперативних втручань виконується резекція запальних тканин головки підшлункової залози, які є основою больового синдрому та спричиняють ускладнення (компресія навколишніх органів та судин) та формується панкреатоеюноанастомоз для налагодження відтоку панкреатичного соку. Такі хірургічні методики можуть бути більш доцільними для лікування категорії хворих з парадуоденальним панкреатитом, зважаючи на показники ефективності які відповідають панкреатодуоденектомії та нижчий рівень ускладнень. Проте, на даний момент не існує переконливих даних, що переконливо б свідчили про перевагу однієї з методик (155, 258, 263, 265, 288).

Описано застосування резекції ДПК із збереженням підшлункової залози для лікування парадуоденального панкреатиту. Використання таких методик обумовлено патоморфологічними даними про концентрацією патологічних змін

при парадуоденальному панкреатиті в ділянці маленького дуоденального сосочка та в стінці ДПК. В дослідженні, що включало 62 пацієнти з парадуоденальним панкреатитом, описано застосування таких операцій з високою ефективністю (289). За даними дослідників ефективність резекцій ДПК з збереженням підшлункової залози склала 90%, тоді як при панкреатодуоденектоміях цей показник становив 80%; обидва методи мали задовільні показники відновлення маси тіла в післяопераційному періоді. Хоча дане дослідження й говорить про високу ефективність методики, воно має свої недоліки, такі як відсутність рандомізації та інформації, щодо процесу розподілення пацієнтів по групах, мала вибірка пацієнтів у групах порівняння (289, 290).

В літературі існують дані про застосування резекції головки підшлункової залози з сегментарною резекцією ДПК, так званою операцією Накао, яка вперше була описана для лікування інтрапанкреатичних муцинозних неоплазій підшлункової залози. При такому втручанні виконується резекція 5-7 см другої порції ДПК в ділянці виходу маленького та великого дуоденального сосочків та зберігаються перша, третя та невелика частина другої частини ДПК. Реконструктивний етап включає виконання панкреатогастростомії та дуодено-дуоденального анастомозу. Роль та місце таких процедур у лікуванні парадуоденального панкреатиту наразі невідома та повинна бути вивчена в майбутніх дослідженнях (289).

### **1.7. Резюме**

Проблема тактики хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту надзвичайно актуальна в сучасній хірургічній панкреатології. Не існує єдиної класифікації, багато авторів досі вживають некоректну термінологію у відношенні даного захворювання. Не визначено чітких показів та немає єдиної думки, щодо вибору методу хірургічного лікування. Покращення алгоритмів діагностики, розробка та вдосконалення класифікації захворювання, визначення оптимального часу та місця хірургічних та мінімально інвазивних методів у лікуванні парадуоденального панкреатиту, дасть змогу покращити результати лікування даної когорти пацієнтів.



## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Дизайн дослідження. Визначення досліджуваних груп хворих

Для вирішення поставлених у дослідженні завдань, нами проаналізовані результати лікування 148 пацієнтів з парадуюденальним панкреатитом, які лікувалися в ННЦХТ ім О.О. Шалімова у період з 2014 по 2020 роки (рис 2.1). До дослідження були включені пацієнти, що проходили консервативне, ендоскопічне чи хірургічне лікування парадуюденального панкреатиту. Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім О.О. Шалімова є високоспеціалізованим лікувальним закладом у централізованій системі охорони здоров'я України, що дало змогу нам зібрати та проаналізувати велику кількість випадків такого рідкісного захворювання, як парадуюденальний панкреатит.

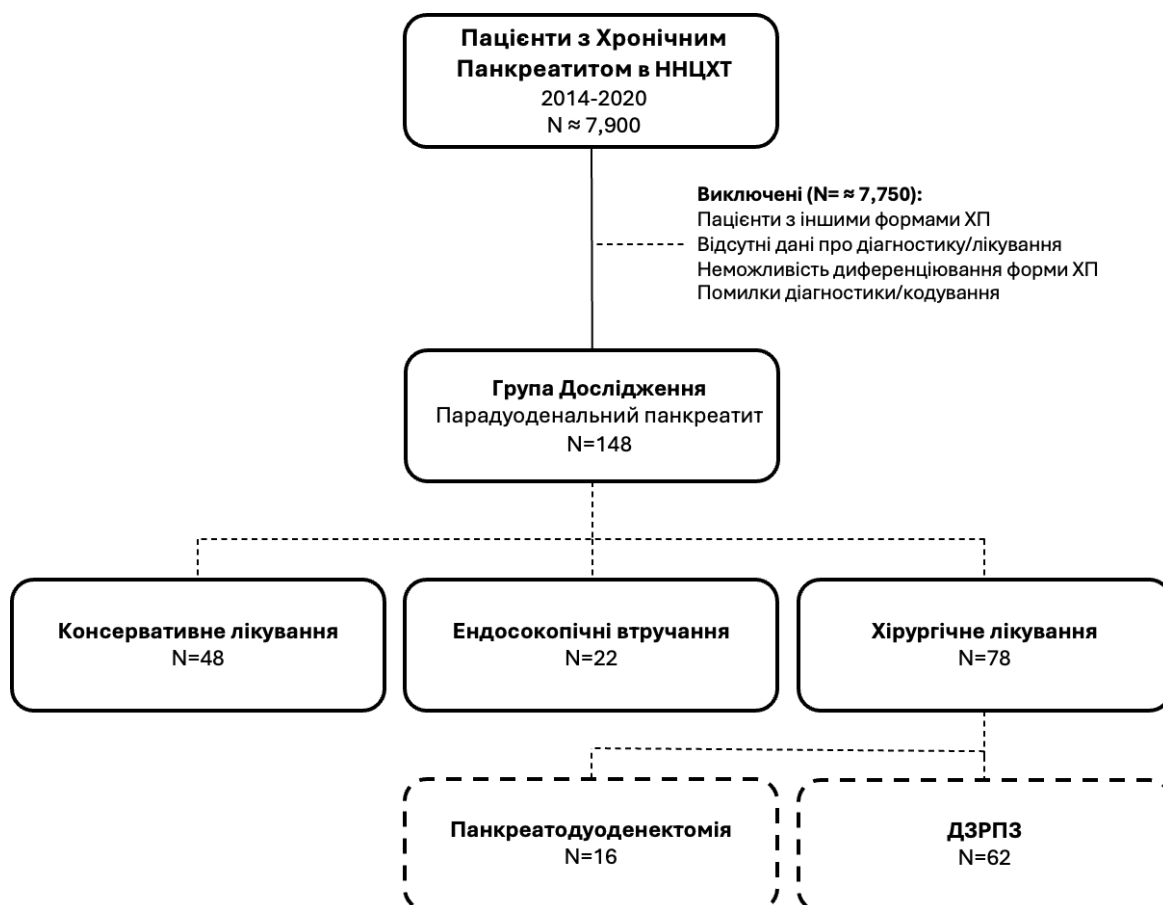


Рисунок 2.1. Дизайн дослідження та досліджувані групи

До групи пацієнтів, що проходили консервативне лікування були включені пацієнти з парадуоденальним панкреатитом, що у період дослідження були госпіталізовані та проліковані в умовах стаціонару і отримували неінвазивні методи лікування (рис 2.2). До такого медикаментозного лікування відносили: корекцію харчування, антибіотикотерапію, інфузійну дезінтоксикаційну та протизапальну терапію, медикаментозні засоби, що направлені на зниження кислотності шлунку, та інші симптоматичні препарати.

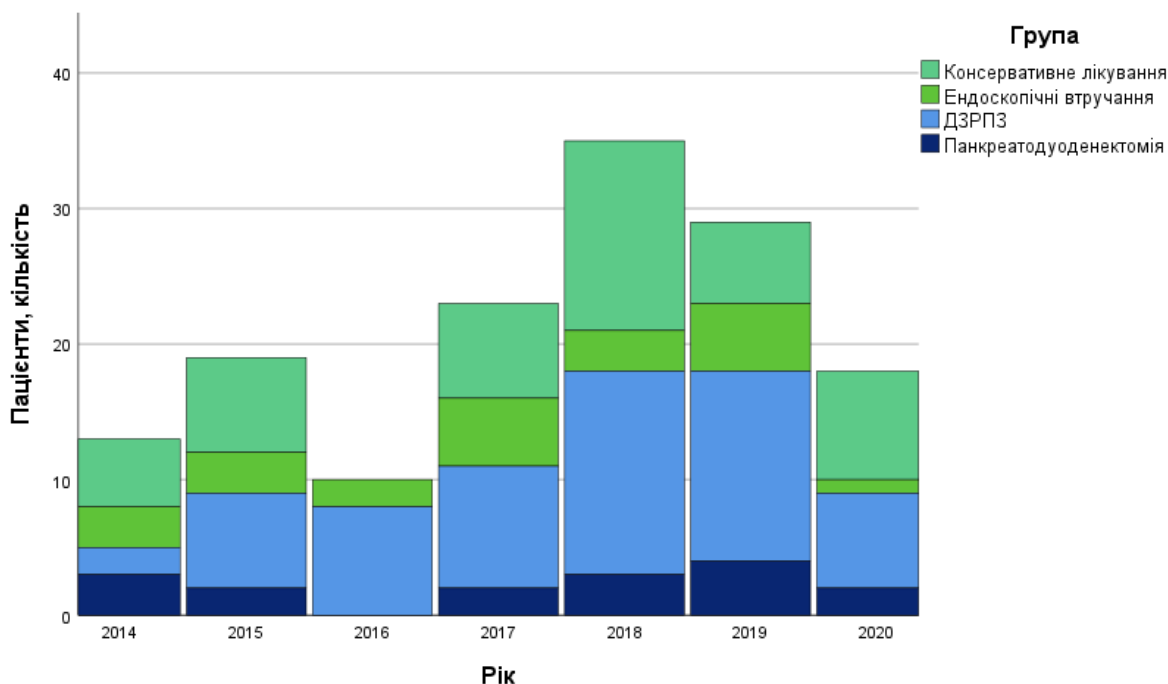


Рисунок 2.2. Методи лікування парадуоденального панкреатиту, розподіл за роками по групах

Група пацієнтів, яким проводили ендоскопічне лікування, включала хворих, де були виконані ендоскопічні втручання для усунення симптомів та ускладнень парадуоденального панкреатиту. До таких ендоскопічних втручань відносили, зокрема процедури під контролем ультрасонографії, такі як Ендо-УЗД контрольовані пункції і дренажування кіст ДПК, ділянки “groove” та головки підшлункової залози. Цистодуоденостомії під контролем ендосонографії також відносили до цієї групи. Іншими важливими ендоскопічними втручаннями, які були включені до даної групи були ЕРХПГ у поєднанні з

папілосфінктеродуоденотомією, балонною дилатацією жовчних та панкреатичних проток, а також стентуванням жовчних шляхів, головної та додаткової панкреатичних проток. Важливо відмітити, що хоча великій кількості пацієнтів для уточнення діагнозу виконувалась біопсія підозрілих утворень під контролем ендосонографії, такі втручання самі по собі не були критерієм для включення до даної групи, так як їх основною метою була діагностика, а не лікування парадуюдального панкреатиту.

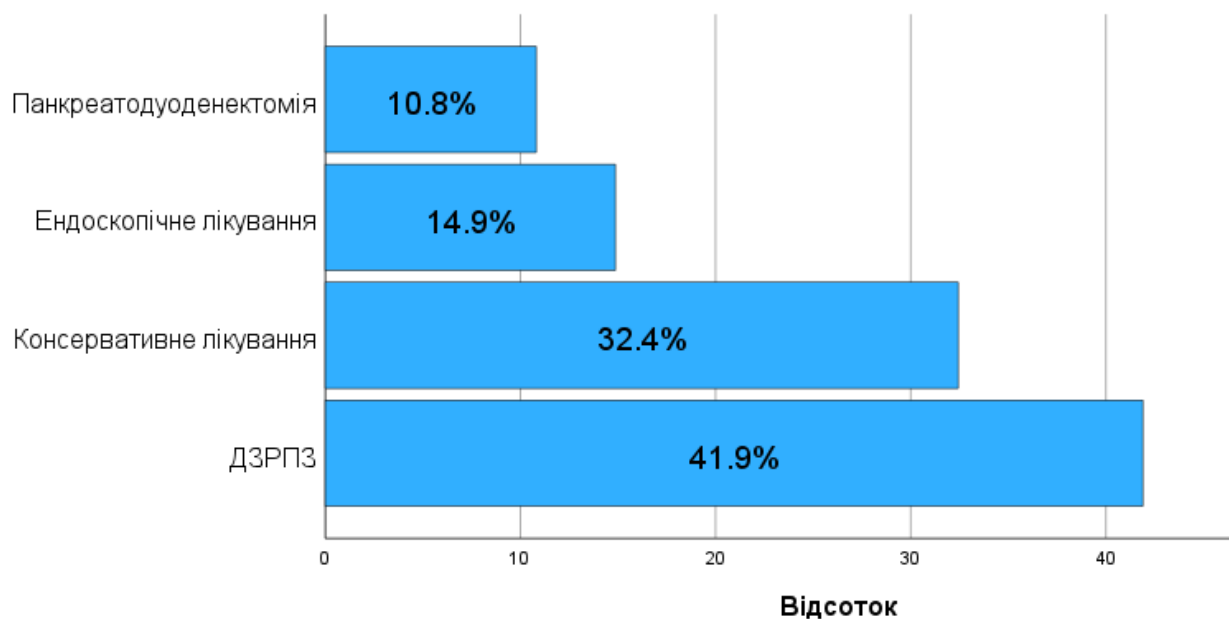


Рис. 2.3. Розподіл пацієнтів за методами лікування парадуюдального панкреатиту

Пацієнти, що були включені до групи відкритого хірургічного лікування були прооперовані з використанням дуоденум-зберігаючих резекцій підшлункової залози або різновидів панкреатодуоденектомій (рис 2.3). До підгрупи ДЗРПЗ входили пацієнти, яким були виконані такі операції, як операції Фрея, Бегера та оперативне втручання за Бернською методикою. При виконанні панкреатодуоденектомії, використовувались методики із збереженням пілорусу та без. Визначення показів до оперативного втручання та деталі операцій наведені далі.

## 2.2. Методи дослідження

### 2.2.1. Передопераційне обстеження хворих

Діагноз парадуоденального панкреатиту ґрунтувався на патоморфологічному дослідженні хірургічного матеріалу та/або характерних радіологічних ознаках разом з його клінічними особливостями та даними перебігу захворювання. У разі підозри на злоякісне новоутворення, в доопераційному періоді, результати обстежень пацієнтів виносилися на обговорення міждисциплінарної онкологічної комісії, до складу якої входили хірурги, радіологи, онкологи, патоморфологи та гастроентерологи.

Передопераційне обстеження пацієнтів починалося з ретельного збору скарг, анамнезу хвороби та історії щодо попередньо отриманого лікування та з'ясування супутніх захворювань. Після цього виконувався клінічний об'єктивний огляд та фізикальне обстеження пацієнта. Серед можливих скарг, зокрема фіксували наявність больового синдрому, нудоту, блювання, загальну слабкість, втрату маси тіла та наявність симптомів жовтяниці. Гострота початку хвороби визначалась тривалістю симптомів захворювання. При клінічній картині, коли симптоми проявлялися та наростали раптово, в період менше 30 днів, початок рахувався гострим. Хронічний початок хвороби фіксувався при тривалому перебігу захворювання, більше 30 днів, коли симптоми наростали поступово, зазвичай протягом декількох місяців. Особлива увага приділялася історії попереднього вживання тютюну та алкоголю. Зловживання алкоголем визначалось, як споживання  $> 80$  г/день протягом одного року чи більше, розраховане за формулою  $= 0,79 \times \text{вміст алкоголю} \times \text{мл спожитого} / 100$ . Історія куріння документувалась, коли пацієнт палив будь-яку кількість цигарок на регулярній основі протягом щонайменше одного року.

Після збору анамнезу та фізикального обстеження, хворим виконували УЗД органів черевної порожнини (Рис 2.4). УЗД – це простий та доступний метод обстеження при парадуоденальному панкреатиті що дозволяє візуалізувати потовщення панкреатодуоденальної борозди та стінки ДПК, кістозні утворення, розширення панкреатичної протоки та її аномалії. Недоліками методу є нижча у

порівнянні з КТ та ЕУС чутливість, особливо у пацієнтів з надмірною масою тіла, та залежність від оператора.



Рисунок 2.4. УЗД зміни стінки ДПК та панкреатодуоденальної борозди з запаленням м'яких тканин та кистозними включеннями при парадуоденальному панкреатиті

Усім пацієнтам у ході передопераційного обстеження була виконана КТ органів черевної порожнини (рис 2.5). КТ є методом вибору початкової діагностики хронічного панкреатиту після виконання УЗД. КТ є високочутливим методом дослідження, що поступається у чутливості лише МРТ та ЕУС, дорожчим та у випадку ЕУС інвазивним методам дослідження. Типову картину чистої форми парадуоденального панкреатиту на КТ ОЧП диференціювали як запалення тканин у ділянці “groove” між ДПК та головкою підшлункової залози, потовщення стінки ДПК та наявність маленьких кіст в стінці ДПК та ділянці “groove”. При сегментарній формі парадуоденального панкреатиту додатково спостерігалася

пухлиноподібна збільшена головка підшлункової залози, що у деяких випадках перешкождала візуалізації парадуоденальної борозди. Також при сегментарній формі могли спостерігатись ознаки більш типові для класичного хронічного панкреатиту, такі як дифузне розширення головної панкреатичної протоки та наявність кальцинатів у паренхімі залози. Незалежно від форми парадуоденального панкреатиту ретроперитонеальні запальні зміни, рідина в периренальному просторі та дифузні запальні зміни візуалізувались вкрай рідко. Через радіологічну схожість, диференційна діагностика пухлин периампулярної ділянки та парадуоденального панкреатиту на КТ часто була ускладнена, особливо при сегментарній формі парадуоденального панкреатиту. У випадку неоднозначної КТ-картини застосовували МРТ та ЕУС з можливою біопсією утворень.



Рисунок 2.5. КТ зміни стінки ДПК та панкреатодуоденальної борозди з запаленням м'яких тканин та кістозними включеннями при парадуоденальному панкреатиті

МРТ діагностика застосовувалась при нетиповій картині парадуоденального панкреатиту на КТ та УЗД або за наявності підозри на злоякісне новоутворення (рис 2.6). Характерними ознаками чистої форми парадуоденального панкреатиту на МРТ були потовщення медіальної стінки ДПК і множинні T2 гіперінтенсивні кісти в стінці ДПК та панкреатодуоденальній борозді. Перевагами МРТ над КТ є вища чутливість та специфічність методу. Також МРТ з МРХПГ дозволяло добре оцінити протокову систему підшлункової залози та жовчні протоки без ускладнень, що пов'язані з ЕРХПГ.

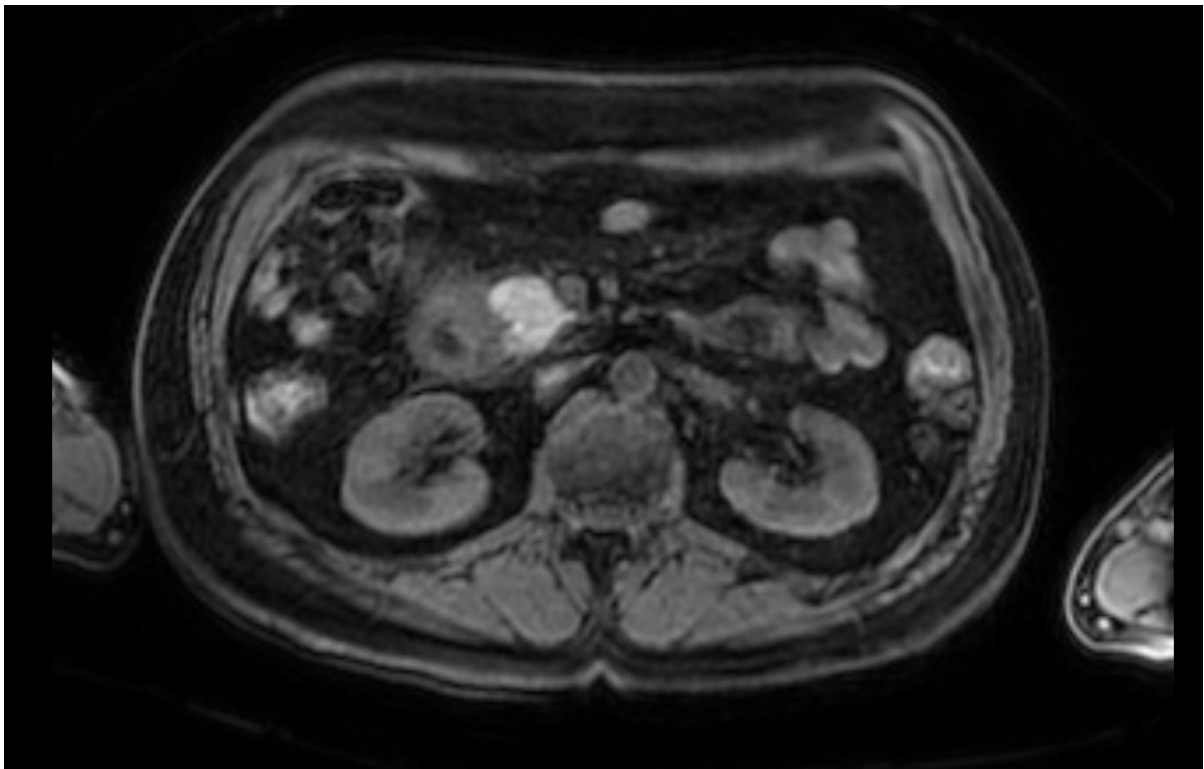


Рисунок 2.6. МРТ зміни стінки ДПК та панкреатодуоденальної борозди з запаленням м'яких тканин та кістозними включеннями при парадуоденальному панкреатиті

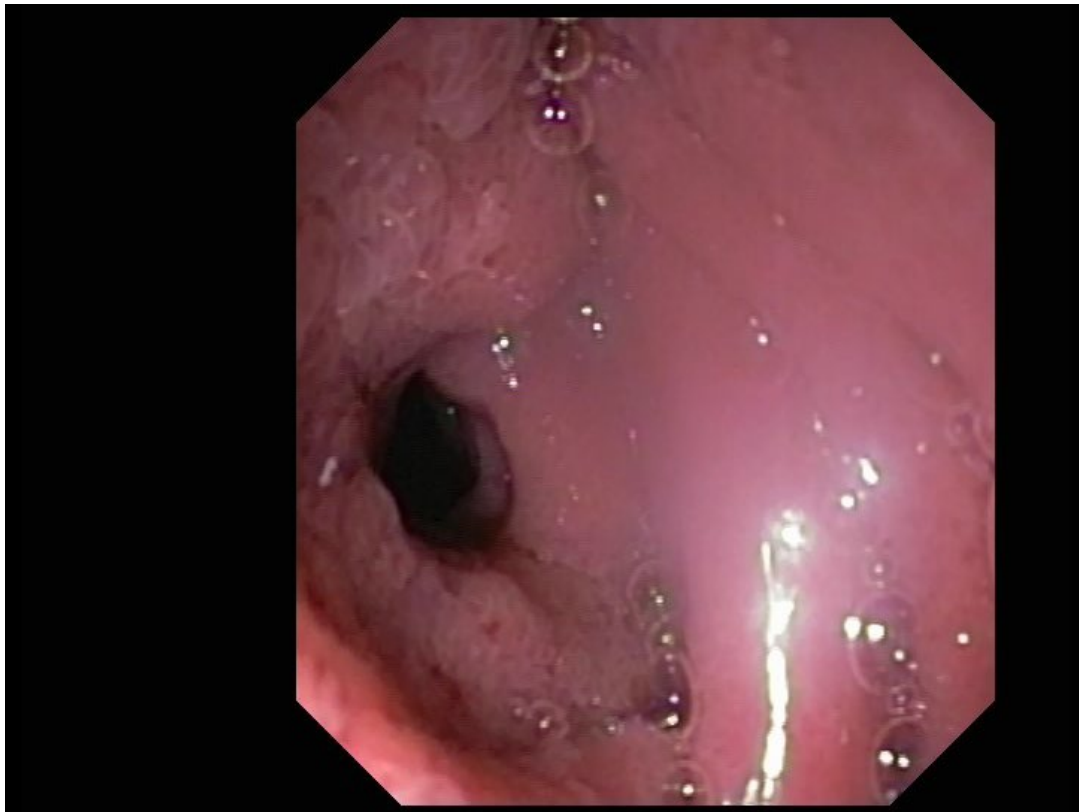


Рисунок 2.7. Ендоскопічні зміни медіальної стінки ДПК при парадуоденальному панкреатиті, звуження просвіту стінки ДПК

Ендоскопічна ультрасонографія – надзвичайно важливий метод діагностики парадуоденального панкреатиту, що рахується найбільш чутливим та специфічним (рис 2.7, 2.8, 2.9). Дане дослідження дозволяло не лише з високою точністю діагностувати характерні ознаки парадуоденального панкреатиту, але й під його контролем одразу виконувати діагностичні (біопсія) та терапевтичні втручання. При ендоскопічній порції дослідження оцінювали морфологічний вигляд медіальної стінки ДПК. Характерними ендоскопічними ознаками були запалення медіальної стінки ДПК з можливими кістозними змінами, нерівномірність контуру стінки з звуженням просвіту ДПК, ригідність тканин в ділянці великого та маленького сосочка ДПК.

У нашій когорті пацієнтів, діагностичними критеріями парадуоденального панкреатиту на ендосонографії були гіпоехогенне потовщення панкреатодуоденальної борозди та стінки ДПК з або без наявності кістозних елементів. На пізніх стадіях парадуоденального панкреатиту УЗ зображення могло



змінюватись на гіперехогенне через переважання фіброзного компоненту. При сегментарній формі парадуоденального панкреатиту візуалізували гіпоехогенну гетерогенну та збільшену головку підшлункової залози.

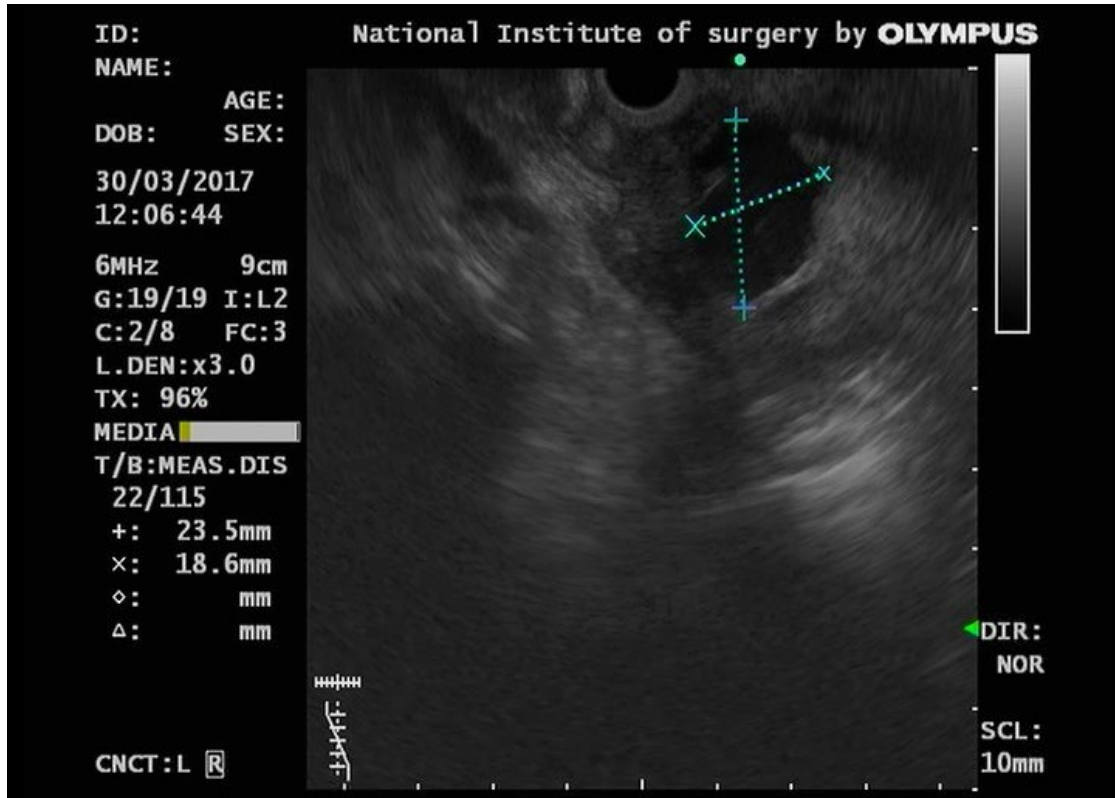


Рисунок 2.8. Ендосонографічні зміни медіальної стінки ДПК, кіста ДПК при парадуоденальному панкреатиті

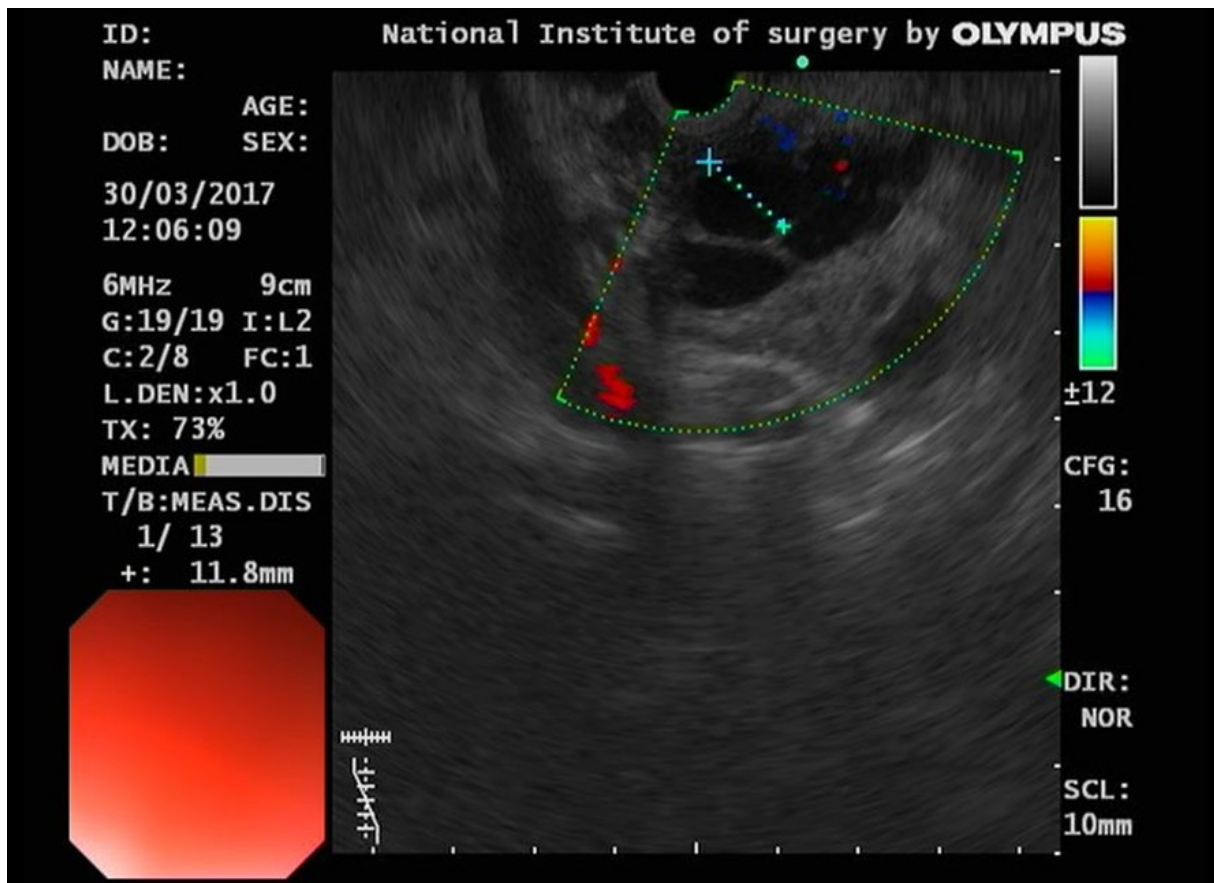


Рисунок 2.9. Ендосонографічні зміни з кістами медіальної стінки ДПК та ділянки панкреатодуоденальної борозди при парадуоденальному панкреатиті



Рисунок 2.10. Тубулярний стеноз загальної жовчної протоки на ЕРХПГ при парадуоденальному панкреатиті

ЕРХПГ дослідження також широко застосовувалось у нашій когорті хворих, здебільшого як допоміжний метод, часто при диференційній діагностиці з злоякісними новоутвореннями. При ЕРХПГ дослідженні у пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом часто візуалізували дистальне звуження головної панкреатичної протоки та тубулярний стеноз загальної жовчної протоки (Рис 2.10). Проте найбільше значення ЕРХПГ мало при виконанні ендоскопічних оперативних втручань, таких як папілосфінктертомія з стентуванням жовчної чи панкреатичної проток.

### **2.2.2. Методи відкритого хірургічного лікування**

Серед різноманітних методів лікування парадуоденального панкреатиту, наше дослідження фокусувалось саме на відкритих хірургічних втручаннях. Відкриті оперативні втручання були показані пацієнтам з рефрактерним больовим синдромом при невдачі консервативних та ендоскопічних методів лікування. Дана

тактика базувалась на сучасних поглядах, коли хірургічне лікування виконують відносно рано, для кращих віддалених результатів контролю больового синдрому, а також максимального збереження ендо- та екзокринної функції підшлункової залози. Іншими показами до хірургічного втручання були стеноз загальної жовчної протоки, дуоденальна непрохідність та компресія судинних структур з порушенням кровотоку, що не корегувались за допомогою медикаментозного та мінімально інвазивного лікування. Окремим показом до хірургічного втручання також була неможливість виключення злякисного процесу периампулярної ділянки при доопераційному обстеженні. Пацієнтам виконувалась панкреатодуоденектомія або одна з модифікацій ДЗРПЗ.

Серед модифікацій ДЗРПЗ виконували операції Фрея, Бегера та операції за Бернською методикою. Найчастіше в нашій когорті пацієнтів виконувалася операція Фрея, що включала ретельну і ґрунтовну декортикацію головки підшлункової залози з широким розкриттям головної панкреатичної протоки над головкою підшлункової залози. У разі виконання операції Фрея дренивання здійснювалось шляхом панкреатоєюностомії з петлею кишки, яка виключена за РУ. Операція Фрея часто технічно легша ніж Бегера через менший об'єм резекції, відсутність необхідності перетинати залозу над воротною веною та простіший реконструктивний етап. Тим не менше, операція Фрея технічно ускладнена/неможлива при відсутності достатнього розширення головної панкреатичної протоки, що часто може спостерігатися на ранніх етапах захворювання. У таких випадках використовували операцію Бегера або операцію за Бернською методикою.

При виконанні операції Бегера видаляли головку і гачкоподібний відросток підшлункової залози після пересічення підшлункової залози на рівні порталльної вени. Дане втручання вимагало технічно складної дисекції, збереження дванадцятипалої кишки та внутрішньопанкреатичної частини загальної жовчної протоки. Операція за Бернською методикою є відомою модифікацією операції Бегера, яку описав Маркус В. Бюхлер у 2001 році, що складається з лише часткової резекції головки підшлункової залози. При виконанні операції за Бернською

методикою, виконували широку резекцію головки підшлункової залози без повного пересічення паренхіми залози. Ця методика дозволяла виконати повне висічення фіброзних тканин, майже, як при операції Бегера, але із значно меншою технічно складною дисекцією. Іншою перевагою даного втручання є те, що, на противагу операції Фрея, її могли використовувати у пацієнтів із нерозширеною головною панкреатичною протокою.

При панкреатодуоденектомії виконували модифікації операцій за Kausch-Whipple та Traverso-Longmire. Стандартна процедура Kausch-Whipple передбачала радикальну резекцію головки підшлункової залози, ДПК, жовчного міхура й антрального відділу шлунку. Модифікована версія даного втручання за L. Traverso та W. Longmire передбачала збереження пілорусу. Операція за Traverso-Longmire згідно даних літератури, так як і за Kausch-Whipple має високу ефективність у лікуванні больового синдрому з стійкою та довготривалою відсутністю болю у 90% пацієнтів, а також порівнювані онкологічні результати (важливо у разі підозри злякисного новоутворення).

Вибір хірургічного підходу, а саме панкреатодуоденектомія чи ДЗРПЗ базувався на ступені запалення та анатомічних особливостях захворювання, а також рішенні хірурга чи результатах консиліуму. Винятком були випадки, коли доопераційно неможливо було надійно виключити злякисне новоутворення периампулярної ділянки, нами виконувалась панкреатодуоденектомія, як єдиний доцільний метод лікування.

### **2.2.3. Післяопераційні методи обстеження**

У післяопераційному періоді виконували необхідні лабораторні та інструментальні дослідження, патоморфологічне дослідження препарату та, за необхідності (діагностика та лікування ускладнень) додаткові радіологічні методи обстеження. Для оцінки тяжкості післяопераційних ускладнень використовували класифікацію за Clavien-Dindo (табл. 2.1).

Ступінь тяжкості	Опис
<b>I</b>	Будь-яке відхилення від нормального післяопераційного періоду без потреби хірургічного, ендоскопічного чи радіологічного втручання. До можливих засобів лікування відносять: медикаменти (протирвотні, протизапальні, анальгетики, діуретики) та фізіотерапія
<b>II</b>	Ускладнення, що вимагають лікування за допомогою медикаментів не вказаних при ускладненнях I ступеню. Переливання препаратів крові, антибіотики та тотальне парентеральне харчування також входять до даного класу
<b>III</b>	Ускладнення, що вимагають хірургічного, ендоскопічного чи радіологічного втручання
IIIa	Втручання під регіональною або місцевою анестезією
IIIb	Втручання під загальною анестезією
<b>IV</b>	Втручання, що загрожують життю та вимагають інтенсивної терапії чи лікування у відділенні реанімації
IVa	Недостатність одного органу
IVb	Мультиорганна недостатність
<b>V</b>	Смерть пацієнта

Таблиця 2.1. Класифікація тяжкості післяопераційних ускладнень за Clavien-Dindo.

При гістологічних дослідженнях вивчали препарати 11 пацієнтів (в середньому 10 слайдів на випадок). Верифікація патогістологічного діагнозу виконувалася згідно з запропонованими раніше критеріями (121). Додаткові ознаки, які були вивчені, включали наявність мікроабсцесів, ретенційних кіст та псевдокіст, розширених протоків, перидуктального лімфоплазматичного запалення, судинних змін (фіброз інтими), перифлебиту, наявність

інтралюмінальних або інтраепітеліальних нейтрофілів в головній панкреатичній протоці. Зміни в тканині підшлункової залози та ділянці groove вивчалися окремо. Всі патоморфологічні зразки переглядалися ізольовано від клінічної картини пацієнта та порівнювалися з останньою на наступних етапах дослідження.

Біологічний матеріал для досліджень (видалені під час операційних втручань ділянки ДПК та підшлункової залози) фіксували в 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну, потім ущільнювали у парафіні за загально прийнятою схемою. Виготовляли зрізи товщиною 5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлооптичного мікроскопу Leica DM500, фотодокументування здійснювали фотокамерою Leica ICC50 HD.

#### **2.2.4. Оцінка больового синдрому та довготривале спостереження.**

Контроль больового синдрому у пацієнтів, яким було виконане відкрите оперативне втручання оцінювався за допомогою шкали болю за Izbicki (291). Шкала Izbicki, розроблена для пацієнтів з хронічним панкреатитом, оцінює частоту нападів болю, ступінь вираженості болю за допомогою візуально-аналогової шкали, час непрацездатності, пов'язаний з болем, а також бере до уваги анальгетики, які пацієнт приймає для полегшення болю (табл. 2.2).

Показник шкали болю розраховувався на основі відповідей, що варіювалися від 0 (відсутність болю) до 100 (сильний, інвалідизуючий біль). Пацієнти яким була виконана ДЗРПЗ або панкреатодуоденектомія після виписки зі стаціонару проходили спостереження для оцінки припинення болю. Пацієнти по телефону самостійно повідомляли про інтенсивність болю, частоту, пов'язану з захворюванням нездатність працювати та використання знеболюючих медикаментів. Після визначення вищезгаданих показників були вираховані загальне значення шкали болю, що відповідає середньому арифметичному чотирьох показників. Медіана періоду спостереження становила 59 місяців (45.3-79 IQR).

<b>Шкала болю за Izbicki</b>	
	Бали
<b>Частота нападів болю</b>	
Щодня	100
Декілька разів на тиждень	75
Декілька разів на місяць	50
Декілька разів в рік	25
Немає	0
<b>ВАШ<sup>1</sup></b>	
Немає болю	Уявний максимум болю
0 балів	100 балів
<b>Анальгетики</b>	
Морфін	100
Бупренорфін	80
Петидін	20
Трамадол	15
Метамізол	3
Ацетилсаліцилова кислота	1
<b>Час непрацездатності, пов'язаний з болем</b>	
Постійно	100
≤1 року	75
≤1 місяцю	50
≤1 тижня	25
Немає	0
<sup>1</sup> ВАШ – візуально-аналогова шкала	

Таблиця 2.2. Шкала для оцінки больового синдрому при хронічному панкреатиті за Izbicki.



## **2.3 Статистична обробка та аналіз даних**

Аналіз даних проводився за допомогою програми IBM SPSS Statistics 29.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Розподіл змінних у роботі представлено як середнє значення із стандартним відхиленням або медіану із зазначенням міжквартильного розмаху (IQR). Оскільки точність подальших статистичних тестів залежить від типу розподілу даних, проводилася перевірка на нормальність за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Змінні, що демонстрували нормальний розподіл, були аналізовані з використанням t-тесту для незалежних вибірок. Для даних, що не відповідали критеріям нормального розподілу, застосовувалися непараметричні методи: тест Колмогорова-Смірнова та тест Манна-Уїтні. Для порівняння двох та більше пропорцій категоріальних показників використовувався тест хі-квадрат Пірсона. Цей тест є стандартним вибором для аналізу категоріальних даних і дозволяє оцінити, чи є значущі відмінності в частотах між групами. Для порівняння пов'язаних зразків, таких, як показник больового синдрому за Izbicki до та після оперативного втручання, застосовувався тест Вілкоксона. Межею статистичної значущості вважався рівень р-значення  $<0,05$ .

## **2.4 Клінічна характеристика груп**

До групи пацієнтів що отримували консервативне лікування в умовах стаціонару увійшло 46 пацієнтів з парадуюденальним панкреатитом (табл 2.3). Їх середній вік становив  $46.7 \pm 11.9$  роки (рис 2.11), пацієнти були здебільшого чоловічої статі – 44 пацієнти (93.6%, рис 2.12). Усього 82.4% пацієнтів зловживали алкоголем та 71.4% палили. Більшість відмічали хронічний перебіг захворювання, а саме хронічний початок хвороби відмічався у 36 пацієнтів (80%) проти 9 пацієнтів (20%) з гострим початком захворювання (рис 2.13). Найбільш частими початковими симптомами хвороби були біль (91.1%) та загальна слабкість (60%). Втрату ваги відмічали у 18 пацієнтів (40%). Радіологічно чиста форма парадуюденального панкреатиту була діагностована у 22 пацієнтів (48.9%), сегментарна у 23 пацієнтів (51.1%, рис 2.18). Усього 12 пацієнтів (31.6%) мали підозру на злоякісне новоутворення периампулярної ділянки під час обстеження.

		Група									
		Консервативне лікування		Ендоскопічні втручання		ДЗРПЗ		ПД		Всього	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Вік, роки (середній)		46.7		45.1		46.4		45.3		46.2	
Стать	Жінки	3	6.4%	3	13.6%	6	9.7%	3	18.8%	15	10.2%
	Чоловіки	44	93.6%	19	86.4%	56	90.3%	13	81.3%	132	89.8%
Початок хвороби	Хронічний	36	80.0%	15	68.2%	53	85.5%	11	68.8%	113	79.6%
	Гострий	9	20.0%	7	31.8%	9	14.5%	5	31.3%	29	20.4%
Зловживання алкоголем	Ні	3	17.6%	2	16.7%	10	16.1%	5	31.3%	20	18.7%
	Так	14	82.4%	10	83.3%	52	83.9%	11	68.8%	87	81.3%
Паління	Ні	4	28.6%	1	16.7%	20	32.3%	5	31.3%	30	30.6%
	Так	10	71.4%	5	83.3%	42	67.7%	11	68.8%	68	69.4%
Біль	Ні	4	8.9%	2	9.1%	1	1.6%	1	6.3%	8	5.5%
	Так	41	91.1%	20	90.9%	61	98.4%	15	93.8%	137	94.5%
Нудота/Блювання	Ні	25	55.6%	12	54.5%	29	46.8%	6	40.0%	72	50.0%
	Так	20	44.4%	10	45.5%	33	53.2%	9	60.0%	72	50.0%
Загальна слабкість	Ні	18	40.0%	4	18.2%	26	41.9%	8	53.3%	56	38.9%
	Так	27	60.0%	18	81.8%	36	58.1%	7	46.7%	88	61.1%
Жовтяниця	Ні	41	91.1%	17	77.3%	56	90.3%	13	81.3%	127	87.6%
	Так	4	8.9%	5	22.7%	6	9.7%	3	18.8%	18	12.4%
Втрата ваги	Ні	27	60.0%	14	63.6%	39	62.9%	9	60.0%	89	61.8%
	Так	18	40.0%	8	36.4%	23	37.1%	6	40.0%	55	38.2%
Форма захворювання	Сегментарна	23	51.1%	5	22.7%	46	74.2%	12	75.0%	86	59.3%
	Чиста	22	48.9%	17	77.3%	16	25.8%	4	25.0%	59	40.7%
Підозра на злоякісність	Ні	26	68.4%	13	65.0%	61	98.4%	10	62.5%	110	80.9%
	Так	12	31.6%	7	35.0%	1	1.6%	6	37.5%	26	19.1%

Таблиця 2.3. Клінічна характеристика хворих за групами

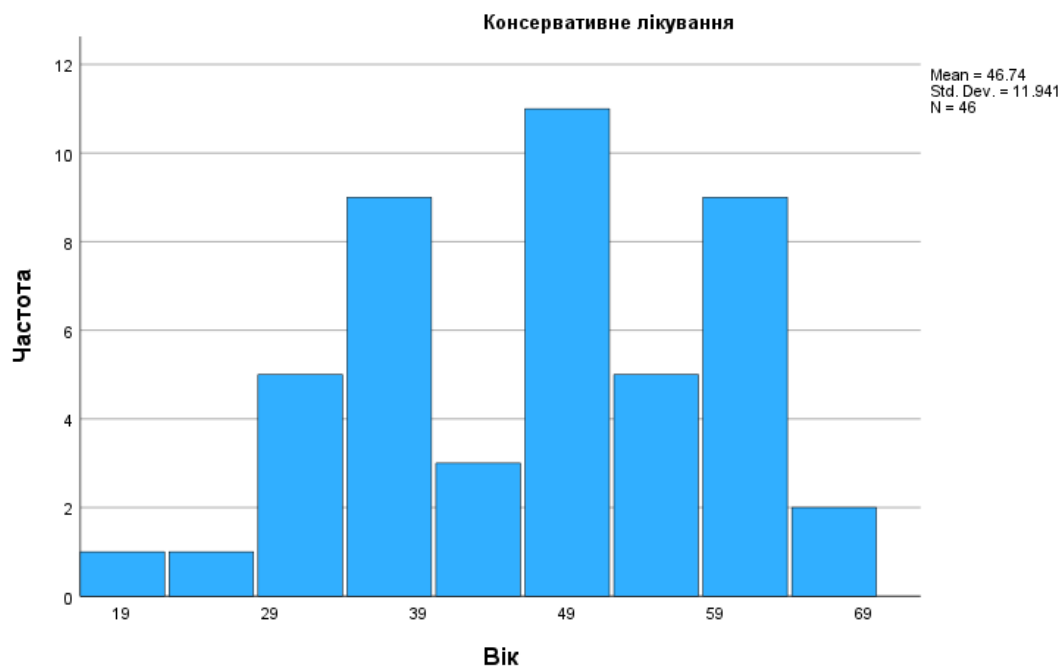


Рисунок 2.11. Розподіл за віком у групі консервативного лікування

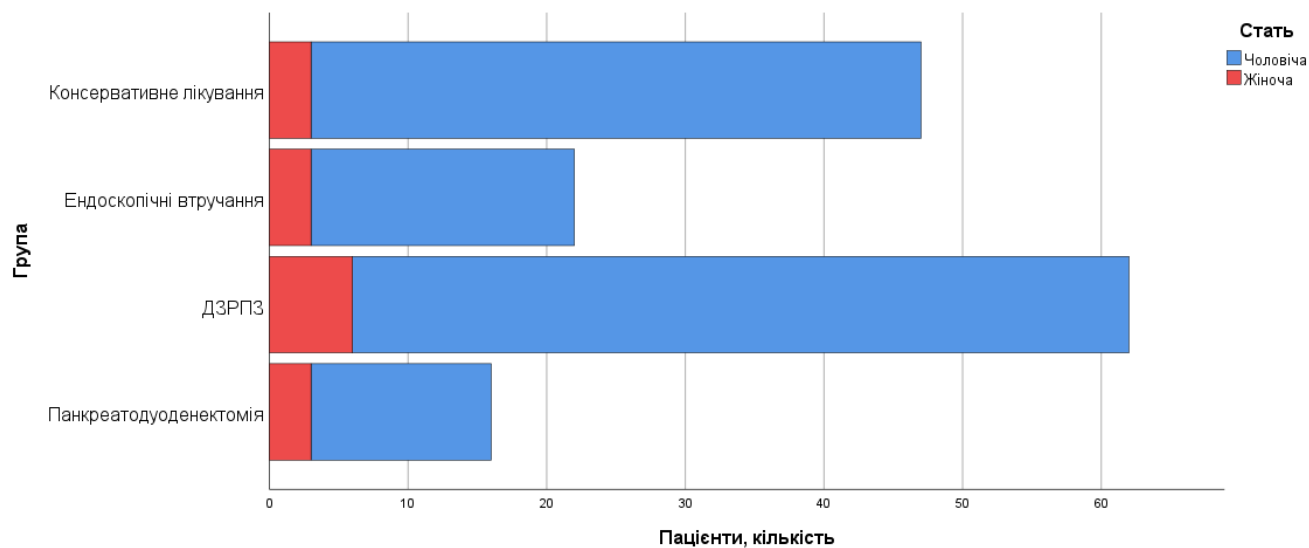


Рисунок 2.12. Розподіл за статтю у групах

До групи пацієнтів з ендоскопічними методами лікування увійшло 22 пацієнти, яким були виконані ендоскопічні втручання під контролем ЕУС або ЕРХПГ. Середній вік пацієнтів даної групи склав  $45.1 \pm 12.8$  роки (рис 2.14). Усього 19 пацієнтів (86.4%) були чоловічої статі, 83.3% пацієнтів даної групи зловживали

алкоголем та палили. Гострий початок захворювання відмічали у 7 пацієнтів (31.8%), тоді як у 15 пацієнтів (68.2%) початок хвороби був хронічний. Найчастішими симптомами хвороби були біль, 20 пацієнтів (90.9%) та загальна слабкість, 18 пацієнтів (81.8%). Втрату ваги відмічали усього 8 пацієнтів (36.4%), у 5 пацієнтів 22.7% на момент обстеження спостерігалася жовтяниця. Чисту форму парадуоденального панкреатиту було діагностовано у 17 пацієнтів (77.3%) згідно даних радіологічних методів обстеження. Підозру на злоякісне новоутворення мали 7 пацієнтів (35.0%) на етапі обстеження.

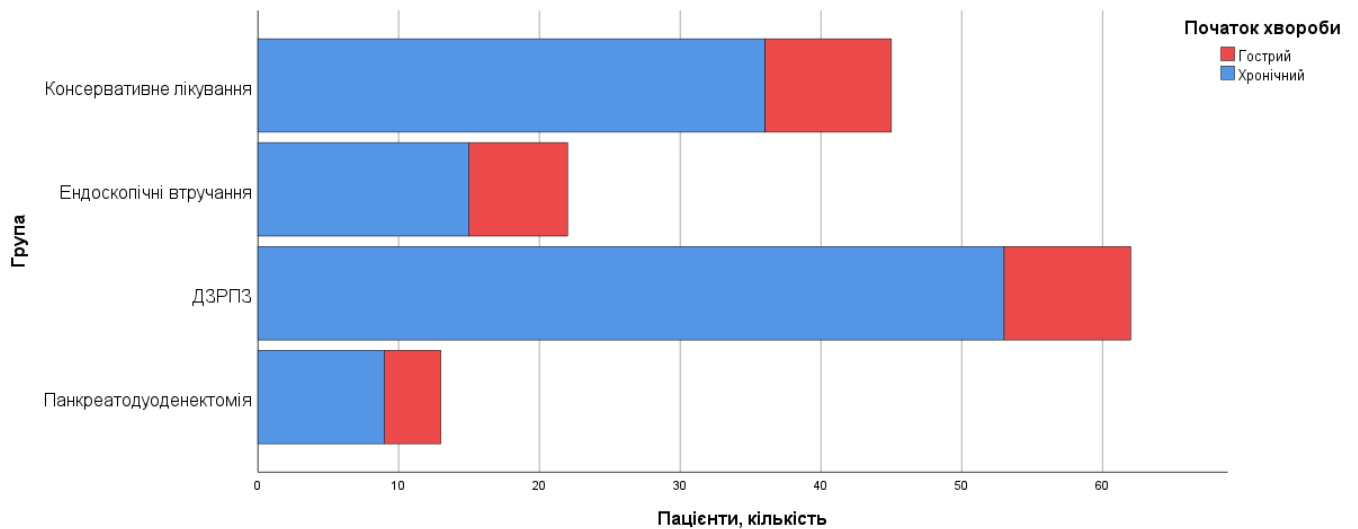


Рисунок 2.13. Гострий/хронічний перебіг захворювання за групами

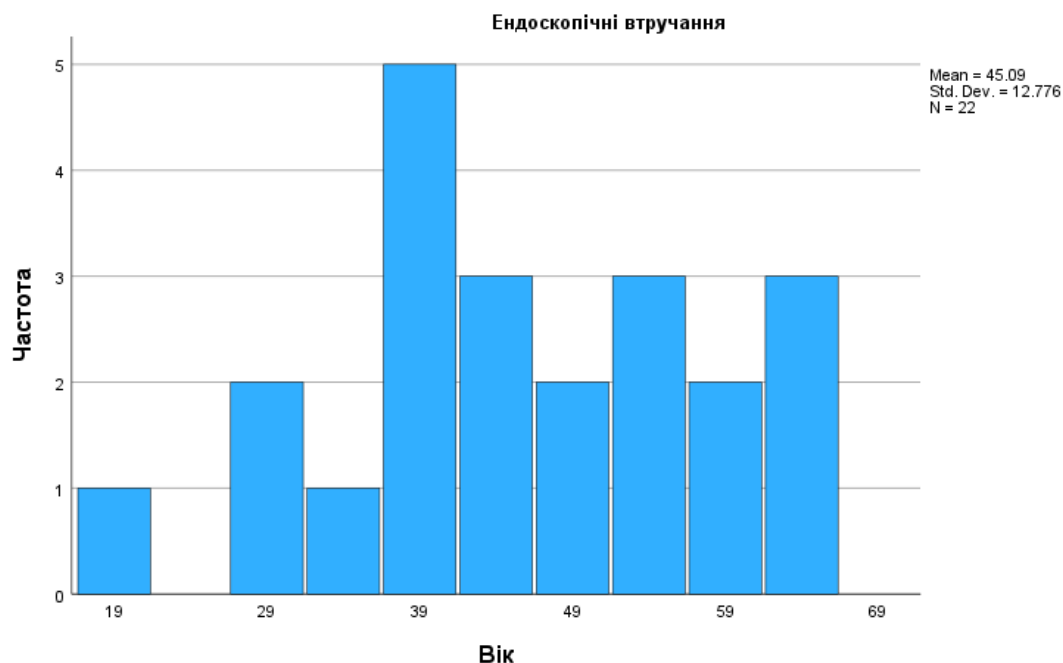


Рисунок 2.14. Розподіл за віком у групі ендоскопічних втручань

До групи дуоденум-зберігаючих резекцій підшлункової залози увійшло 62 пацієнта з середнім віком  $46.4 \pm 9.6$  роки (рис 2.15). Більшість були чоловічої статі, 56 пацієнтів (90.3%). Усього 52 пацієнтів (83.9%) зловживали алкоголем та 42 пацієнти (67.7%) палили тютюнові вироби. Хронічний початок захворювання відмічали 53 пацієнтів (85.5%), у 9 пацієнтів (14.5%) початок був гострим. Переважна більшість, 61 пацієнт (98.4%) мали виражений больовий синдром, як основний симптом захворювання. Втрату ваги відмічали 23 пацієнти (37.1%), симптоми жовтяниці були присутні у 6 пацієнтів (9.7%). За допомогою радіологічних методів обстеження, чиста форма парадуюденального панкреатиту діагностована у 16 пацієнтів (25.8%). Лише у одного пацієнта даної групи (1.6%) була підозра на наявність злоякісного процесу на доопераційному етапі. Після дообстеження, злоякісна пухлина була виключена, що дозволило виконати ДЗРПЗ.

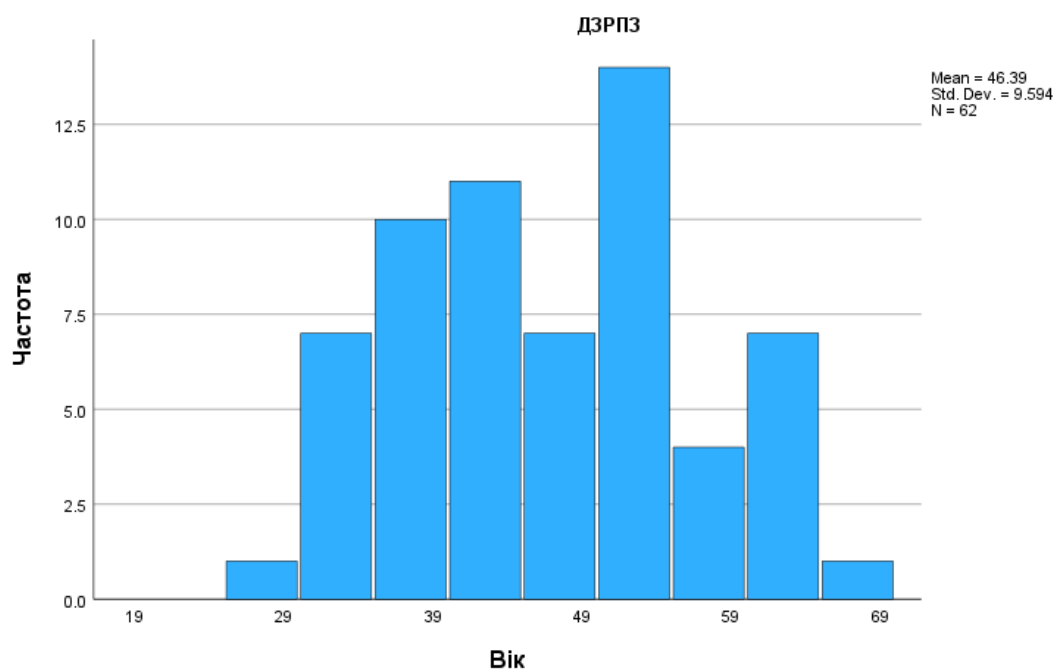


Рисунок 2.15. Розподіл за віком у групі ДЗРПЗ

Панкреатодуоденектомія, в різних модифікаціях, була виконана у 16 пацієнтів. Середній вік хворих даної групи становив  $45.3 \pm 8.9$  роки (рис 2.16), 13 пацієнтів (81.3%) були чоловіками. Одинадцять хворих (68.8%) зловживали алкоголем та палили. Гострий початок захворювання відмічався у 4 пацієнтів (30.8%). Больовий синдром мали 15/16 пацієнтів (93.8%), 9 пацієнтів (60%) мали нудоту та блювання, 6 пацієнтів (40%) відмічало втрату ваги, у 3 пацієнтів (18.8%) були симптоми жовтяниці. Всього 4 пацієнтам (25%) було встановлено радіологічно чисту форму парадуоденального панкреатиту. У 6 пацієнтів (37.5%) даної групи на етапі обстеження була підозра на злоякісне новоутворення і у 3 пацієнтів (18.8%) злоякісне новоутворення не вдалося виключити на доопераційному етапі.

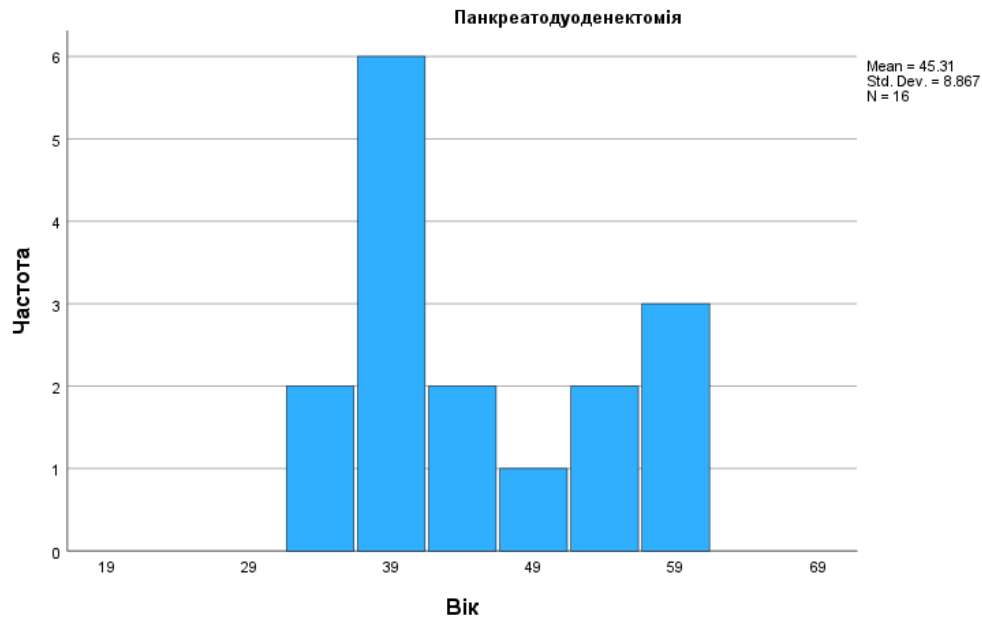


Рисунок 2.16. Розподіл за віком у групі Панкреатодуоденектомія

Серед досліджуваних груп прослідковуються певні закономірності. Так, пацієнти з парадуоденальним панкреатитом це здебільшого чоловіки (49.8%), вікова категорія яких молодше 50 років (62%, рис 2.17). Більшість досліджуваних пацієнтів (81.3%) зловживали алкоголем та палили (62.4%).

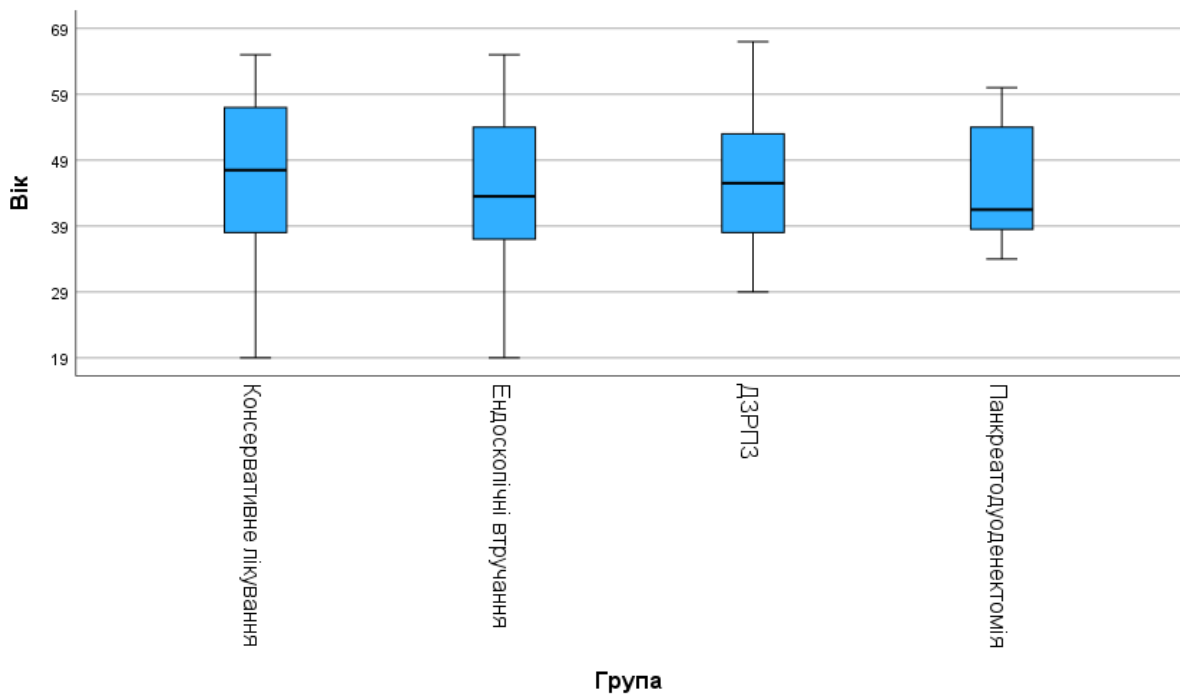


Рисунок 2.17. Порівняння віку пацієнтів у досліджуваних групах

Серед груп у дослідженні не було статистично значущої різниці у розподілі за віком та статтю ( $p>0.05$ ). Частота зловживання алкоголем та паління не відрізнялася між групами. Також не було виявлено статистично достовірної різниці у характері початку хвороби та симптомах, таких як наявність болювого синдрому, загальної слабкості, нудоти/блювання, втрати ваги чи симптомів жовтяниці.

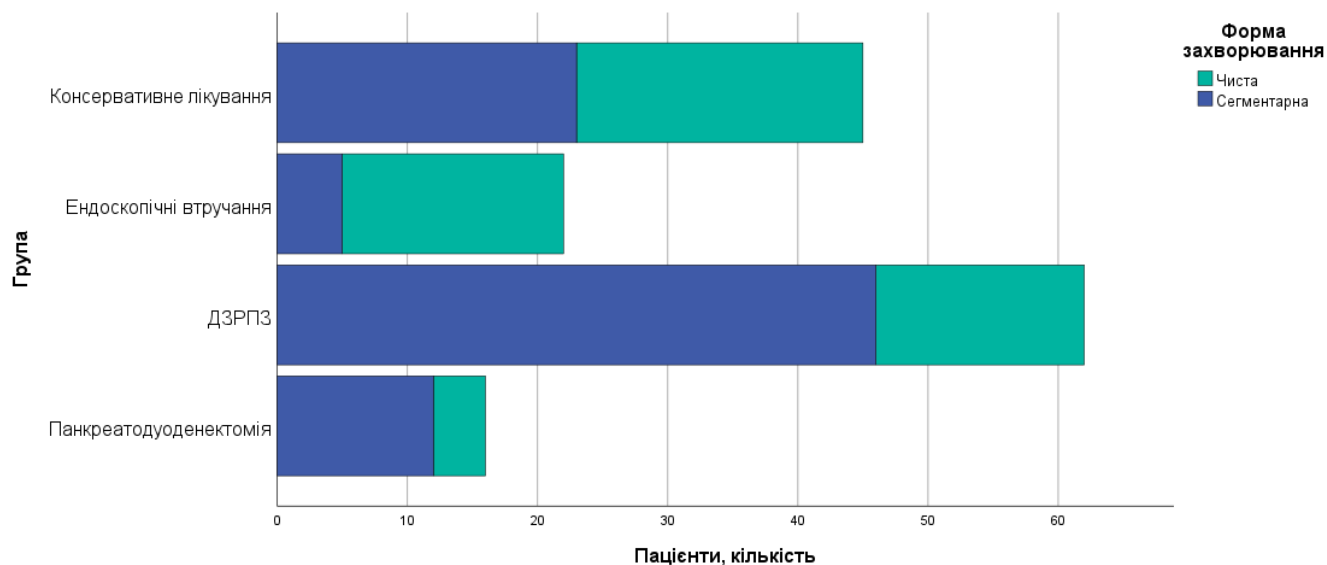


Рисунок 2.18. Радіологічні форми парадуоденального панкреатиту у досліджуваних групах

Була виявлена статистично значима ( $p<0.001$ ) менша кількість хворих з підозрою на злоякісне новоутворення серед пацієнтів у групі ДЗРПЗ у порівнянні з іншими групами. Це частково може бути пояснене недоцільністю виконання органозберігаючих резекцій підшлункової залози пацієнтам з ризиком онкології.

Також достовірна різниця ( $p<0.001$ ) була виявлена у формі захворювання. Так, у групі ендоскопічних втручань частка чистої форми парадуоденального панкреатиту була більшою (77.3%) у порівнянні з консервативною групою (48.9%), ДЗРПЗ (25%) та панкреатодуоденектомією (40.7%). При цьому важливо відмітити, що різниці у формі між групами, що отримували традиційне відкрите втручання не було виявлено. Це дозволяє припустити, що чиста форма захворювання ймовірно передуює сегментарній формі з її більш дифузними змінами паренхіми та протокової системи. Також, ймовірно, що консервативна терапія або ендоскопічні мінімально



інвазивні втручання більш доцільні та частіше використовувалися для чистої форми захворювання на більш ранніх етапах перебігу хвороби, тоді як відкриті хірургічні втручання розглядались для пацієнтів з більш пізніми рисами парадуоденального панкреатиту.

### **РОЗДІЛ 3. ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМ ПАРАДУОДЕНАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА КОРЕЛЯЦІЯ З КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ**

Довгий час не існувало єдиного терміну для опису парадуюденального панкреатиту. Різні автори використовували різну термінологію, як “кістозна дистрофія гетеротопічної підшлункової залози”, “кістозна трансформація стінки ДПК” “міoadеноматоз стінки дванадцятипалої кишки”, “парадуоденальна кіста”, “гамартома підшлункової залози” або найбільш відомий термін “groove панкреатит”. Відсутність єдиної термінології, що тривала досить довгий час ймовірно пояснюється рідкісністю захворювання та існуванням різних форм парадуюденального панкреатиту з переважанням солідного чи кістозних компонентів. Часто парадуюденальний панкреатит може нагадувати клінічну та патоморфологічну картину пухлинних утворень. Проте в 2004 році, на основі аналізу 21 препаратів після панкреатодуоденектомії з США та Італії, патоморфологами було запропоновано найбільш коректний з їх точки зору термін “парадуоденальний панкреатит”. Детальне патоморфологічне обґрунтування даного терміну та його порівняння з застарілими назвами представлено у розділі 1.4 “Парадуоденальний панкреатит”. З того часу саме термін парадуюденальний панкреатит зустрічається найчастіше для опису патологічного процесу та вважається найбільш коректним серед панкреатологічних центрів світового рівня.

На даний момент в літературі не існує патоморфологічної класифікації парадуюденального панкреатиту. При цьому, більшість авторів визнають, що захворювання має багато патоморфологічних проявів. Прикладом цього є ранні назви парадуюденального панкреатиту, частина з яких описують кістозні зміни, інші ж говорять про солідну, пухлиноподібну картину захворювання. Іншим прикладом наявності більше ніж одної форми парадуюденального панкреатиту є загальноприйнята радіологічна його класифікація, що виділяє чисту та сегментарну форми захворювання в залежності від ступеню поширеності процесу на головку підшлункової залози.

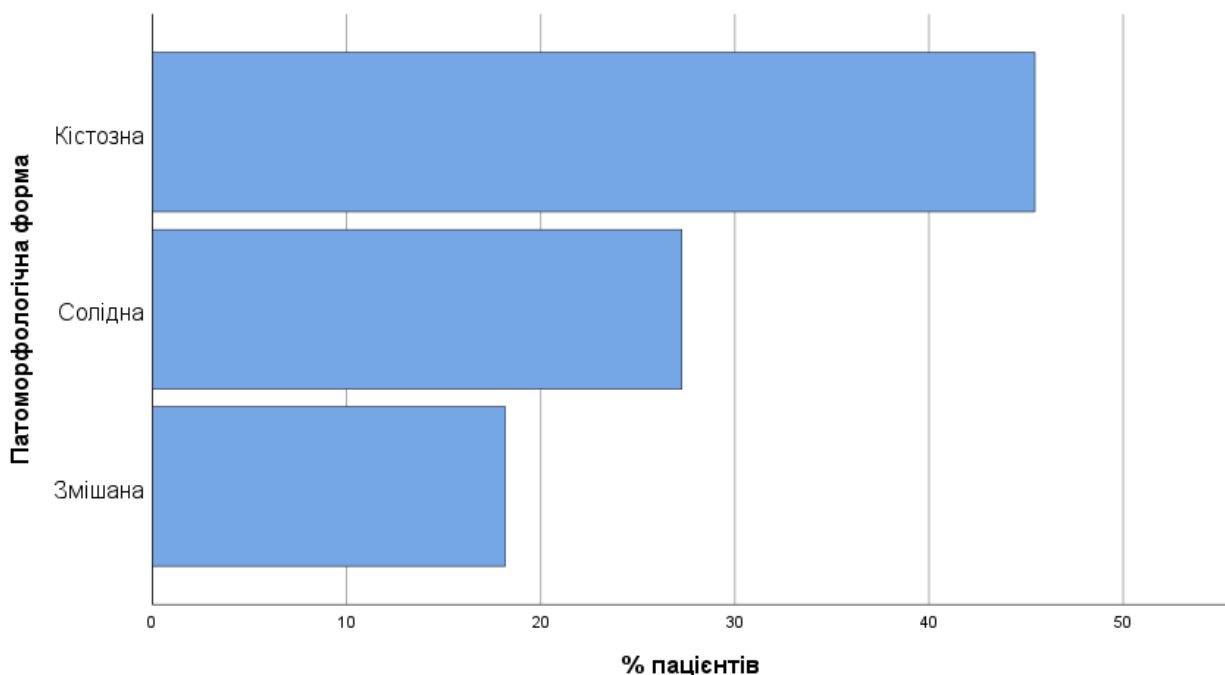


Рисунок 3.1. Розподіл пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом за формами

Клінічні форми парадуоденального панкреатиту також значно відрізняються одна від одної. Частина пацієнтів мають клінічні прояви характерні для гострого панкреатиту, тоді як інші мають скарги, які відповідають клініці хронічного панкреатиту. Нерідко парадуоденальний панкреатит маніфестує як новоутворення периампулярної зони або як дуоденальна непрохідність. У випадку, коли захворювання перебігає “гостро”, пацієнти скаржаться на сильний біль в животі, нудоту, блювання та уповільнене випорожнення шлунку. На противагу цьому у пацієнтів з симптоматикою “хронічного” перебігу відмічається наявність жовтухи (як результату стенозу та формування стриктур дистального відділу позапечінкових жовчних протоків), хронічна втрата маси тіла, загальна слабкість. Не зважаючи на різні клінічні прояви парадуоденального панкреатиту в літературі не описана кореляція клінічного перебігу з патоморфологічними ознаками захворювання.

Метою даного розділу дисертаційної роботи було вивчення патоморфологічних особливостей різних форм парадуоденального панкреатиту на

препаратах після панкреатодуоденектомії та співставлення відповідних патоморфологічних змін з клінічними формами захворювання.

Патоморфологічні особливості захворювання вивчали на 11 препаратах після панкреатодуоденектомії. Патогістологічні діагнози підтверджувались відповідно до раніше зазначених патоморфологічних критеріїв. Аналіз також охоплював додаткові характеристики, включаючи мікроабсцеси, ретенційні кісти та псевдокісти, дилатацію проток, перидуктальне лімфоплазмозитарне запалення, васкулярні зміни (інтимний фіброз), перифлебїт, а також наявність нейтрофілів у протоках підшлункової залози. Окремо вивчалися зміни в тканинах підшлункової залози та зоні groove. Патоморфологічні зразки перевірялися незалежно від клінічної картини пацієнтів, з подальшим порівнянням на наступних етапах дослідження.

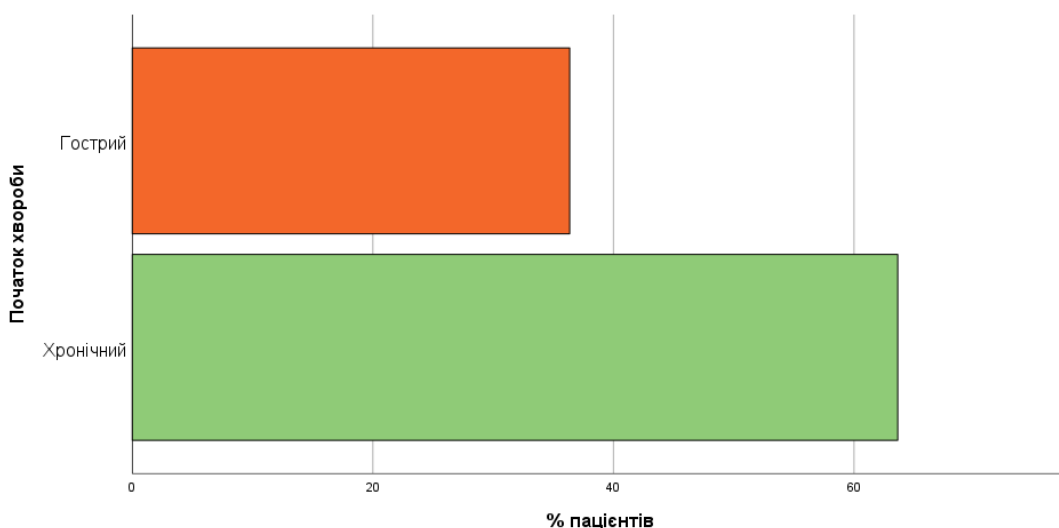


Рисунок 3.2. Розподіл пацієнтів яким виконано патоморфологічне дослідження за гостротою початку захворювання

Середній вік пацієнтів був 42 роки, 10 із них були чоловіками (90.9%, табл. 3.1). Дев'ять пацієнтів (81.8%) зловживали алкоголем чи палили. Гострий початок захворювання відмічали 4 пацієнтів (36.4%), хронічний перебіг захворювання спостерігався у 7 пацієнтів (63.6%, рис 3.1). Найчастішими симптомами на момент операції були біль – 10 пацієнтів (90.9%, рис 3.2), нудота та блювання – 6 пацієнтів

(54.5%), загальна слабкість – 5 пацієнтів (45.5%), втрата маси тіла – 4 пацієнти (40%) та жовтяниця – 2 пацієнти (18.2%).

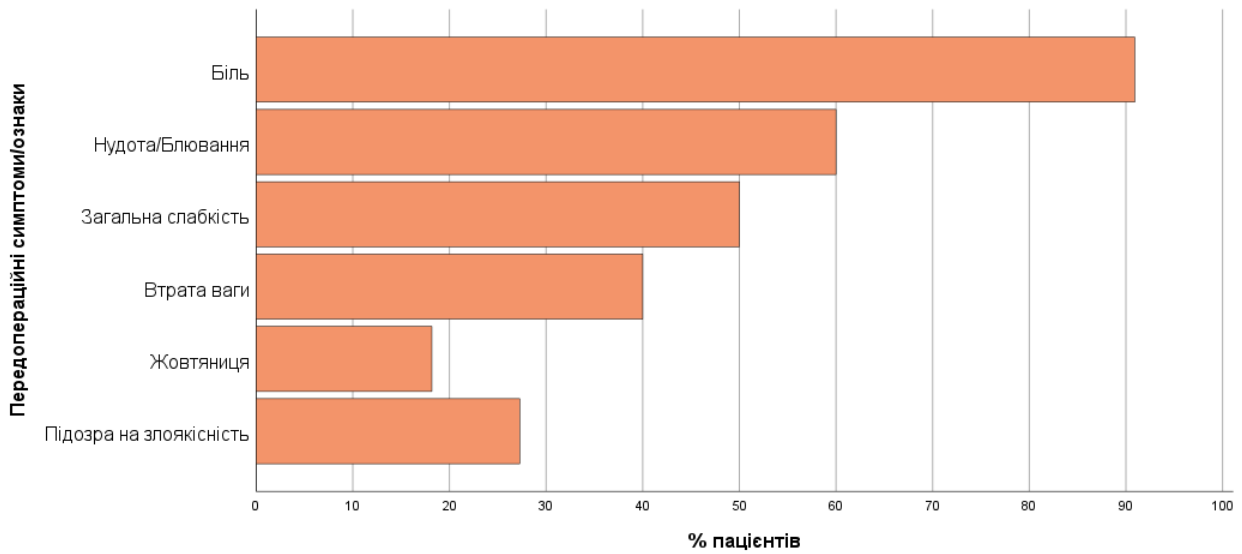


Рисунок 3.3. Передопераційні симптоми/ознаки пацієнтів яким виконано патоморфологічне дослідження

		Патоморфологічна форма							
		Кістозна		Солідна		Змішана		Всього	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Вік, роки (середній)		39		47		39.5		42	
Стать	Жінки	0	0.0%	1	25.0%	0	0.0%	1	9.1%
	Чоловіки	5	100.0%	3	75.0%	2	100.0%	10	90.9%
Початок хвороби	Хронічний	2	40.0%	3	75.0%	2	100.0%	7	63.6%
	Гострий	3	60.0%	1	25.0%	0	0.0%	4	36.4%
Зловживання алкоголем	Ні	0	0.0%	1	25.0%	1	50.0%	2	18.2%
	Так	5	100.0%	3	75.0%	1	50.0%	9	81.8%
Паління	Ні	1	20.0%	0	0.0%	1	50.0%	2	18.2%
	Так	4	80.0%	4	100.0%	1	50.0%	9	81.8%
Біль	Так	4	80.0%	4	100.0%	2	100.0%	10	90.9%
	Ні	1	20.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	9.1%
Нудота/Блювання	Так	2	50.0%	2	50.0%	2	100.0%	6	60.0%
	Ні	2	50.0%	2	50.0%	0	0.0%	4	40.0%
Загальна слабкість	Так	3	75.0%	2	50.0%	0	0.0%	5	50.0%
	Ні	1	25.0%	2	50.0%	2	100.0%	5	50.0%
Жовтяниця	Так	2	40.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	18.2%
	Ні	3	60.0%	4	100.0%	2	100.0%	9	81.8%
Втрата ваги	Так	2	50.0%	1	25.0%	1	50.0%	4	40.0%
	Ні	2	50.0%	3	75.0%	1	50.0%	6	60.0%
Підозра на злоякісність	Так	1	20.0%	1	25.0%	1	50.0%	3	27.3%
	Ні	4	80.0%	3	75.0%	1	50.0%	8	72.7%
Час до оперативного втручання, місяців (середній)		48.2		22.3		9.5		31.7	
Показ до оперативного втручання	Рефрактерний больовий синдром	3	60.0%	3	75.0%	1	50.0%	7	63.6%
	Стеноз ЗЖП	1	20.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	9.1%
	Стеноз ДПК	1	20.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	9.1%
	Злоякісне новоутворення?	0	0.0%	1	25.0%	1	50.0%	2	18.2%
Вид хірургічного втручання	Kausch-Whipple	1	20.0%	2	50.0%	1	50.0%	4	36.4%
	Traverso-Longmire	4	80.0%	2	50.0%	1	50.0%	7	63.6%

Таблиця 3.1. Клінічна характеристика пацієнтів за патоморфологічними формами парадуюденального панкреатиту

Найбільш частим показом до операції був рефрактерний больовий синдром – 7 пацієнтів (63.6%). Два пацієнти (18.2%) на доопераційному етапі мали діагноз злоякісного новоутворення периампулярної ділянки і панкреатодуоденектомія виконувалась з метою видалення пухлини та лікування “раку”.

У всіх випадках визначалось потовщення слизової оболонки з нодулярністю стінки дванадцятипалої кишки, здебільшого розташоване в місці впадіння додаткової панкреатичної протоки при відносно інтактному великому дуоденальному сосочку. Нодулярність ДПК створює вигляд тротуарної бруківки без очевидного виразкування (на противагу карцином, що інвазують ДПК) та знаходиться приблизно на 1 см проксимальніше великого дуоденального сосочка. На розрізі визначається фіброзний масив в районі додаткової панкреатичної протоки з трабекулярною структурою та наявними мікрокістозними змінами. Хоча зустрічаються випадки з більш гомогенно фіброзною структурою та випадки з сильно вираженим набряком. В більшості випадків наявні жовті плями, що відповідають тканині підшлункової залози. Детальніша макроскопічна характеристика представлена далі.

**Кістозна форма.** Кістозна форма парадуюденального панкреатиту була діагностована у 5 (45.4%) пацієнтів. Пацієнти з кістозною формою були чоловіками (100%) з середнім віком 39 років. Всі пацієнти з кістозною формою зловживали алкоголем та більшість були активними курцями (100% та 80% відповідно). Середня тривалість захворювання до оперативного втручання складала 48.2 місяці. Пацієнти з кістозною формою мали здебільшого гострий початок захворювання – 3 пацієнти (60%). У жодного пацієнта після повного доопераційного обстеження не було підозри на злоякісне новоутворення. Найбільш частим показом до операції був больовий синдром – 3 пацієнти (60%). У нашій когорті, лише у пацієнтів з даною формою парадуюденального панкреатиту стеноз ЗЖП – 1 пацієнт (20%), та стеноз ДПК – 1 пацієнт (20%), були безпосередніми показами до операції. Пацієнтам з цією формою виконали 4 панкреатодуоденектомії (80%) за Traverso-Longmire та одну (20%) за Kausch-Whipple.

При кістозній форма слизова оболонка ДПК була витончена, гіпотрофована, ворсинки на деяких ділянках були повністю зруйновані, дистрофічно змінений епітелій зберігався лише в криптах. В підслизовій оболонці відзначалась гіпертрофія брунерівських залоз з ущільненням прошарків між часточками залоз. В м'язовій оболонці порушувалась упорядкованість гладком'язових волокон, м'язові волокна були більш збережені під підслизовою оболонкою, частина волокон поздовжнього шару заміщувалась фіброзною тканиною. В м'язовій оболонці спостерігались вогнища переважно лімфоцитарної інфільтрації, поліморфноклітинна інфільтрація була дифузною. В фіброзній тканині, що сформувалась в поздовжньому шарі м'язової оболонки ДПК, були помітні кістозно розширені протоки та кісти з масами детриту, над цим прошарком в фіброзній тканині розташовувались кісти більшого розміру, що містили в середині відшарований епітелій (рис.3.3).

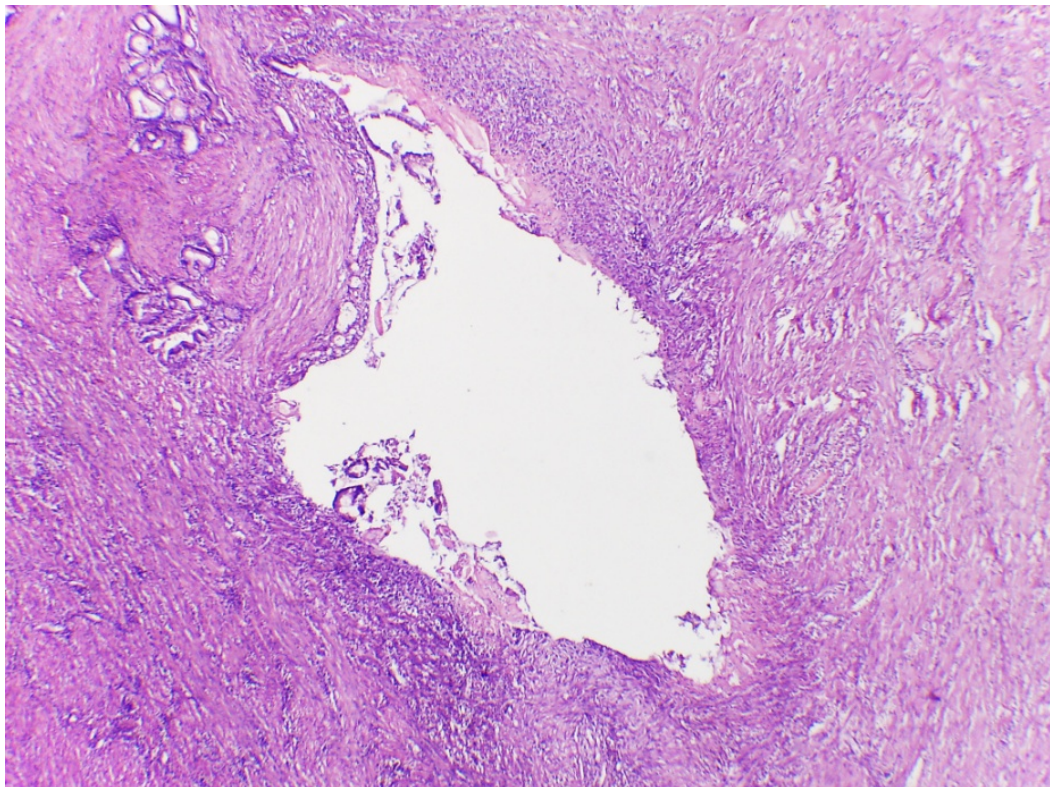


Рисунок 3.4. Кіста з відшарованим епітелієм в стінці ДПК. Гіперплазія та розширення проток. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 100.



При кістозній формі парадуоденального панкреатиту в фіброзній тканині, що сформувалась навколо підшлункової залози, виявляються вогнища некрозу з вогнищевою переважно лімфоцитарно-макрофагальною інфільтрацією. Ці вогнища оточувались щільною склерозованою тканиною, яка містила кісти. Кісти розташовувались переважно поза залозою в новоутвореній фіброзній тканині. В підшлунковій залозі відзначався перилобулярний фіброз строми. Крім того, іноді щільні прошарки сполучної тканини проростали в частки залози (частковий інтралобулярний фіброз). Інтралобулярна строма набрякала, в цитоплазмі екзокринних панкреатоцитів менш ніж в нормі була виражена зональність цитоплазми (розділення на гомогенну та зимогенну зони), на деяких ділянках зональність цитоплазми зовсім зникла. Цитоплазма панкреатоцитів деяких часток набувала «пінистого» виду (вакуолярна дистрофія). Острівці Лангерганса переважно малі, на деяких ділянках кількість їх значно збільшувалась. Спостерігалась гіперплазія епітелію протоків, вони набували звивистої форми, кістоподібно розширювались (рис.3.4), на деяких ділянках в них були помітні еозинофільні гомогенні маси (білковий секрет). На окремих ділянках просвіт міжчасточкових проток був заповнений кальцифікованим секретом. Сполучна тканина навколо проток ущільнювалась (перидуктальний фіброз), в ній відзначались невеликі скупчення лімфоїдних клітин (лімфоцитів, плазмоцитів) та макрофагів, крім того спостерігалась слабка або помірна дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація.

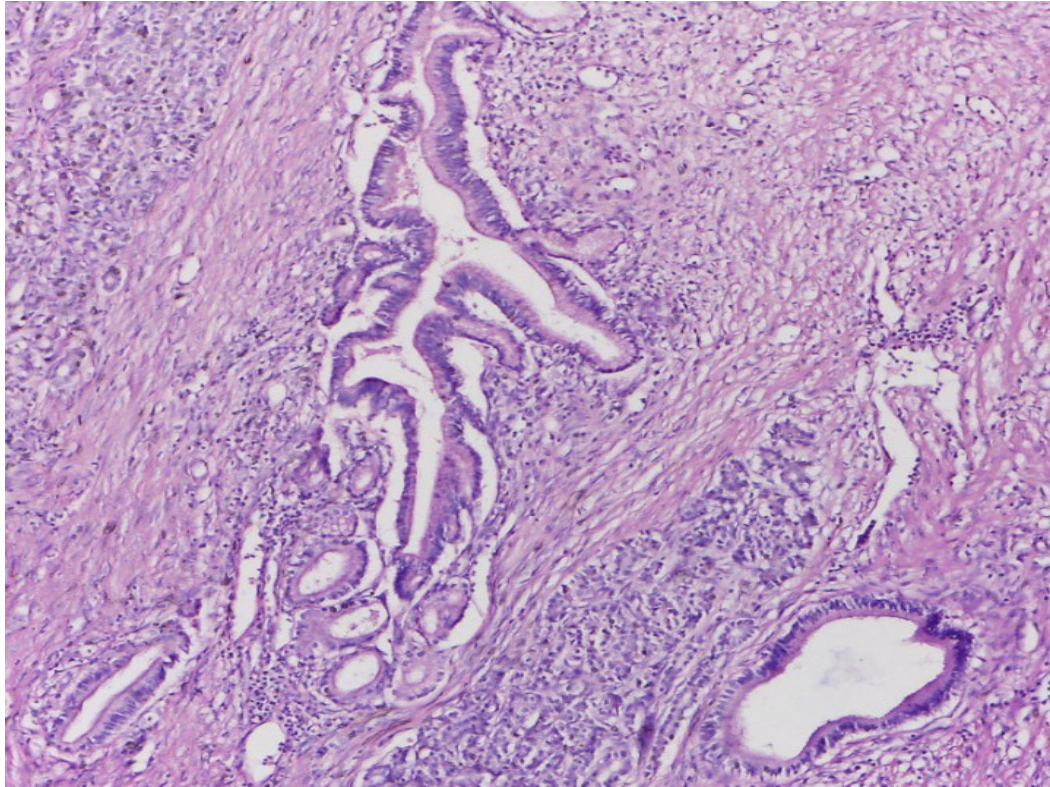


Рисунок 3.5. Фіброз строми підшлункової залози, розширення панкреатичних протоків. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 100.

Таким чином, особливістю кістозної форми парадуоденального панкреатиту було мультифокальне запалення фіброзної тканини навколо залози та ущільненої строми, наявність кіст та псевдокіст, переважно перилобулярний (навколочасточковий) фіброз, розширення протокової системи з гіперплазією епітелію, наявність в протоках конкрементів, ендокринна проліферація з утворенням додаткових острівців (можлива і ендокринна протокова проліферація).

**Солідна форма.** Солідна форма парадуоденального панкреатиту була виявлена у 4 пацієнтів (36.4%). Серед пацієнтів з солідною формою були здебільшого чоловіки (3 пацієнти, 75%) з середнім віком 47 років. Пацієнти з солідною формою також мали тенденцію до зловживання алкоголем та паління (75% та 100% відповідно). Тривалість захворювання до оперативного лікування у даній групі складала 22.3 місяці. Хронічний початок захворювання мали 3 пацієнти (75%). У одного пацієнта за даними доопераційних методів обстеження підозрювалось злоякісне новоутворення головки підшлункової залози, у цього ж пацієнта виключити злоякісне новоутворення на доопераційному етапі не вдалося

і це стало безпосереднім показом до операції. У решти пацієнти показом до операції був рефрактерний больовий синдром, 3 пацієнти (75%). Було виконано 2 панкреатодуоденектомії за Kausch-Whipple та 2 за Traverso-Longmire.

При солідній формі парадуоденального панкреатиту слизова оболонка ДПК також була гіпотрофована, зазнавала часткової руйнації. Ворсинки або не зберігались, фрагментувались, або були оголені, епітеліальна пластинка відшаровувалась, дистрофічно змінений епітелій відзначався лише в криптах. Власна пластинка слизової оболонки набрякала, була дифузно інфільтрована лімфоцитами, плазмоцитами, відзначалась підвищена кількість макрофагів. Частина брунерівських залоз була розташована над м'язовою пластинкою слизової оболонки, тобто входила до її складу. Ці залози поодинокі або утворювали тонкий прошарок та відкривались у крипти (рис. 3.5). В підслизовій оболонці дуоденальні (брунерівські) залози здебільшого мали ознаки гіперплазії і були розділені широкими прошарками фіброзної тканини з ознаками набряку, проте відзначались ділянки з поодинокими залозами та без них. М'язовий шар потовщувався як за рахунок збільшення кількості гладком'язових елементів, більша частина яких була дистрофічно змінена, так і за рахунок розростання ущільненої сполучної тканини та формування розширених залоз. М'язова оболонка була інфільтрована переважно лімфоцитами, плазмоцитами, відзначались також макрофаги та нейтрофільні гранулоцити. В фіброзній тканині, що частково заміщувала гладком'язові елементи, відзначались вогнищеві скупчення лімфоїдних клітин (лімфоцитів та плазмоцитів). В поверхневих шарах м'язової оболонки та у оточуючій фіброзній тканини були помітні невеликі багаточисельні розширені залози, а також ектопічні ацинарні структури підшлункової залози, відокремлені широкими прошарками фіброзної тканини.



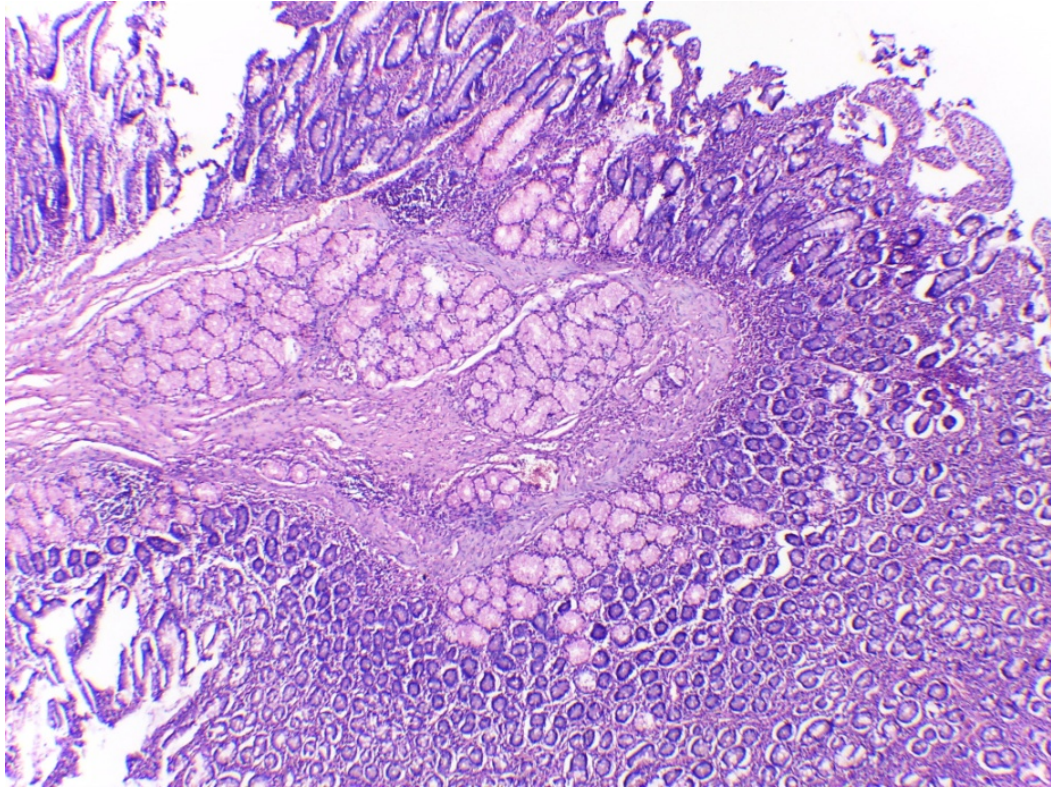


Рисунок 3.6. Слизова та підслизова оболонки ДПК при солідній формі парадуюденального панкреатиту. Брунерівські залози в слизовій оболонці.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 40.

При солідній формі парадуюденального панкреатиту в фіброзній тканині, яка оточувала підшлункову залозу, вогнища некрозу були відсутні, домінувала поліморфноклітинна інфільтрація з вогнищевою лімфоїдною (лімфоцитарною та плазмоцитарною) інфільтрацією (рис. 3.6). Паренхіма підшлункової залози переважно по периферії зазнавала виражених дегенеративних змін. В ній формувались широкі перилобулярні прошарки щільної фіброзної тканини, екзокринні панкреатоцити часточок залози, які були оточені цими прошарками, поступово зникали, заміщуючись фіброзною тканиною. Відзначались часточки, в яких панкреатоцити були майже відсутні, зберігалась лише інтралобулярна строма (атрофія паренхіми). Функціонально здатна паренхіма підшлункової залози знаходилась далеко від фіброзного прошарку, що оточував залозу та проростав в неї перилобулярно. На цих ділянках підшлункової залози виявлялись часточки, що зберігали свою гістоструктуру. Ендокринні клітини зазнавали помірних дистрофічних змін, лише в деяких випадках відзначалось невелике збільшення



панкреатичних острівців. Ендокринна проліферація була менш виражена, ніж при кістозній формі.

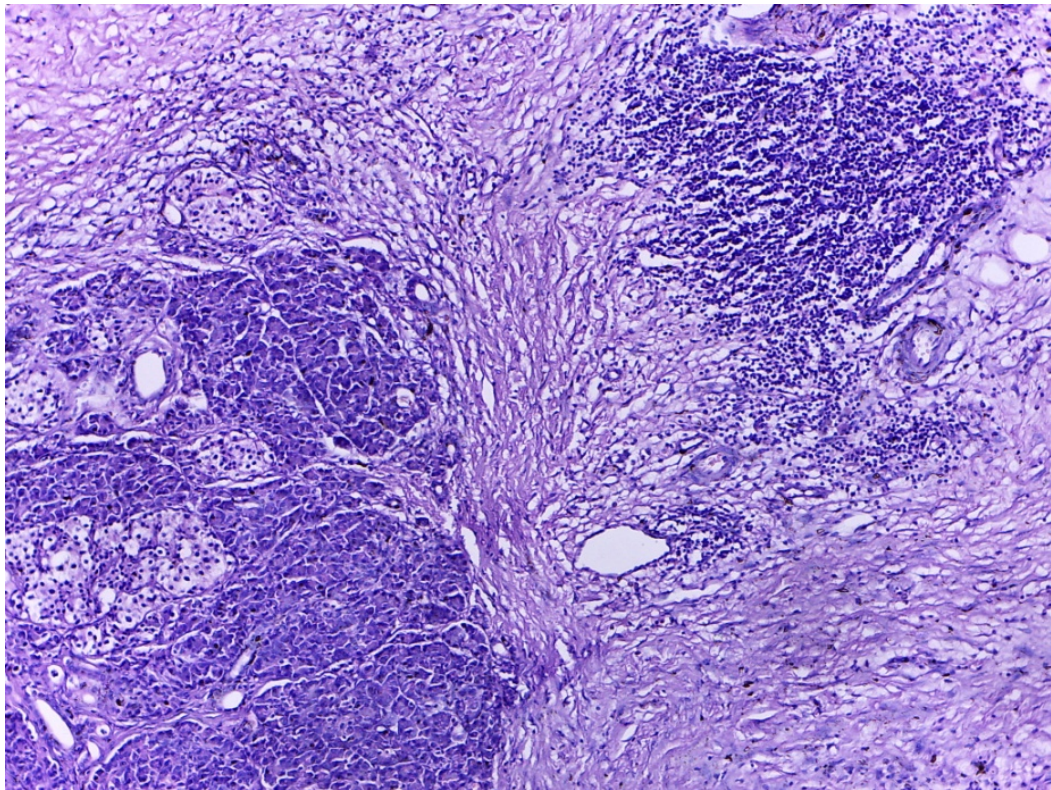


Рисунок 3.7. Вогнище лімфоїдної інфільтрації в фіброзній тканині підшлункової залози. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення 100.

Таким чином, при солідній формі парадуоденального панкреатиту в ДПК спостерігалась більш виражена руйнація ворсинок, ніж при кістозній, відзначалась переважно дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація сполучнотканинної строми, при кістозній переважала поліморфноклітинна з вогнищевою лімфоїдною (лімфоцитарною та плазмоцитарною) інфільтрацією. Також, при солідній формі в підслизовій оболонці брунерівські залози здебільшого були гіпертрофовані, проте відзначались ділянки з поодинокими залозами, або були зовсім відсутні, крім того, ці залози входили до складу слизової оболонки.

При солідній формі відзначався фіброз строми підслизової та особливо м'язової оболонок. При кістозній формі виникала кістозно-запальна перебудова стінки ДПК з формуванням кістозно розширених проток та кіст як в самій стінці кишки, так і в оточуючій фіброзній тканині.

**Змішана форма.** Пацієнтами з змішаною формою парадуоденального панкреатиту були 2 чоловіки (18.2%) з середнім віком 39.5 років. Один із них зловживав алкоголем та палили, середня тривалість захворювання до операції – 9.5 місяців. У одного пацієнта показом до операції був рефрактерний больовий синдром, у іншого неможливість виключити злоякісне новоутворення. Виконано 1 операцію Kausch-Whipple та одну Traverso-Longmire.

При змішаній формі парадуоденального панкреатиту слизова оболонка ДПК була витончена за рахунок зменшення довжини ворсинок, підвищеної десквамації епітелію з верхівок ворсинок, деякі ворсинки зовсім не мали епітеліальної пластинки, відзначались ділянки, на яких епітелій був збережений лише в криптах, власна пластинка ворсинок зберігалась, тобто руйнації ворсинок не відзначалось. Підслизова оболонка потовщувалась через гіперплазію брунерівських залоз, міжчасточкові прошарки сполучної тканини потовщувались, мали ознаки фіброзу, як у вище описаних випадках. Відмінністю була наявність на межі з м'язовою оболонкою лімфоплазмоцитарних інфільтратів, у вищеописаних випадках інфільтрація мала дифузний характер. М'язова оболонка значно потовщувалась переважно через набряк, строма була рясно інфільтрована нейтрофільними гранулоцитами, в меншій кількості лімфоцитами, відзначались макрофаги. Гладком'язові волокна циркулярного шару зазнавали виражених дистрофічних змін, деструкції та дезорганізації, частково заміщувались фіброзною тканиною. Між гладком'язовими волокнами розташовувались прошарки, що складались з клітин запального інфільтрату, прояви запалення були більш виражені. М'язові волокна поздовжнього шару відносно циркулярного більш збережені з проявами набряку цитоплазми міоцитів. В поздовжньому шарі м'язової оболонки спостерігались кістоподібно розширені залози (рис. 3.7).



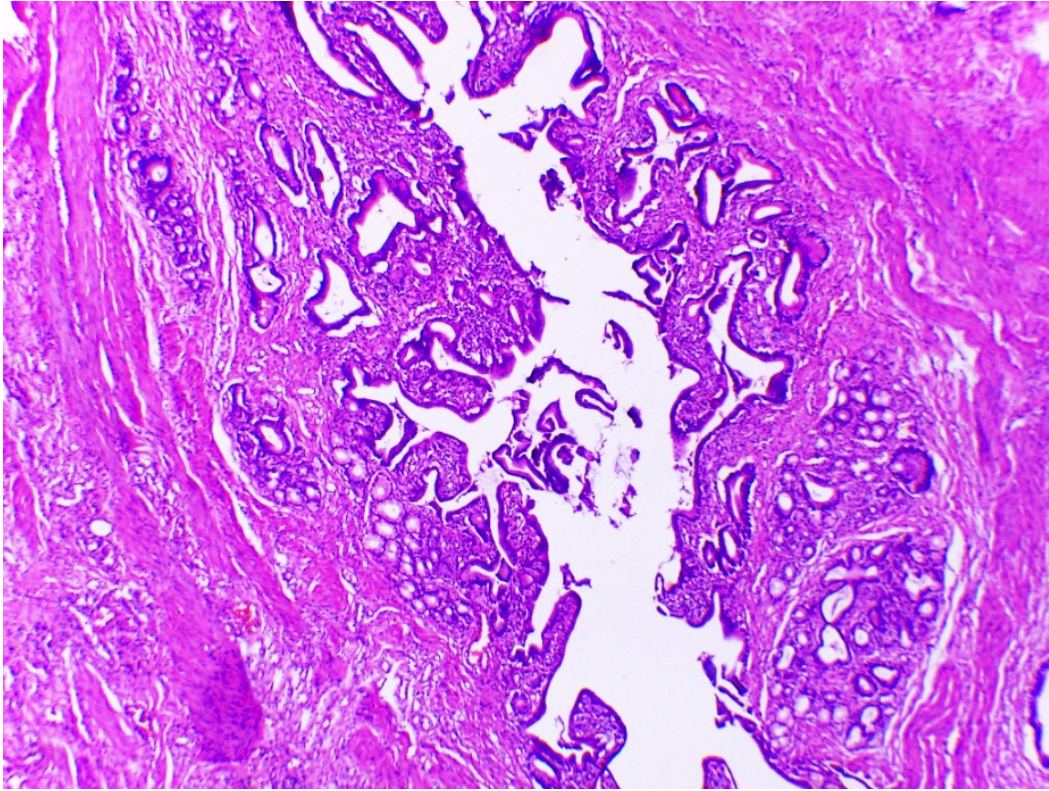


Рисунок 3.8. Гіперплазія та розширення протоків в м'язовій оболонці ДПК.  
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 100.

В фібррозній тканині, що оточувала підшлункову залозу, були помітні вогнища некрозу, дифузна та вогнищева перивазальна запальна інфільтрація. На деяких ділянках в цій тканині формувались невеликі поодинокі кісти. Колагенові волокна фіброзної тканини набрякали, мали вигляд майже гомогенних. Ацинарні структури підшлункової залози були оточені широкими прошарками фіброзної тканини, відзначався перилобулярний фіброз строми залози, прояви якого зменшувались з глибиною, панкреатичні протоки розширювались, були звивисті, на деяких ділянках відзначались ознаки дуктулярної гіперплазії (рис.3.8). Інтралобулярна строма набрякала, в цитоплазмі екзокринних панкреатоцитів значно зменшувалась зональність. Клітини панкреатичних острівців зазнавали дистрофічних змін.

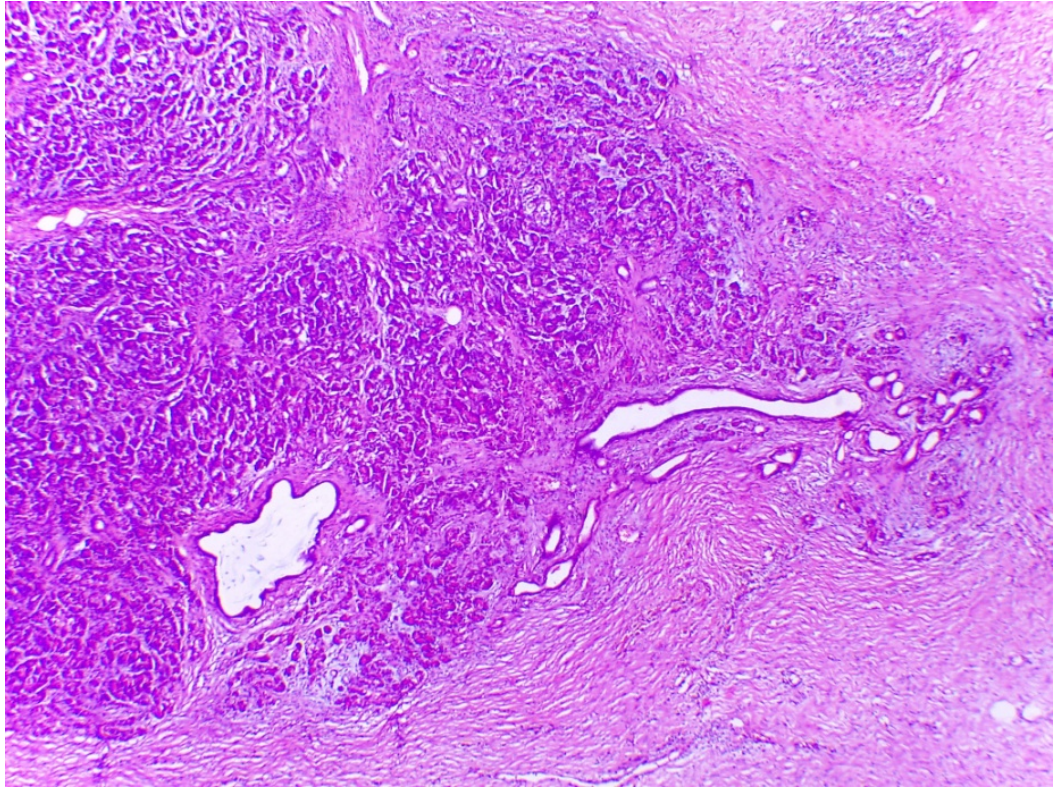


Рисунок 3.9. Підшлункова залоза з перилобулярним фіброзом строми та розширеними протоками. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення 40.

Таким чином, зміни стінки ДПК при змішаній формі парадуоденального панкреатиту подібні до таких при кістозній. Відмінністю цієї форми є відсутність великої кількості кіст, проте в складі м'язової оболонки відзначались ділянки з кістоподібно розширеними залозами. В фіброзній тканині, що оточувала підшлункову залозу, формувались поодинокі невеликі кісти. На відміну від кістозної форми в цій тканині спостерігались більш виражені прояви запалення з утворенням зон некрозу. Фіброз мав переважно вогнищевий характер, був нерівномірно виражений, як при солідній формі.



У даному розділі вивчені та описані патоморфологічні особливості парадуоденального панкреатиту на основі препаратів після панкреатодуоденектомії. Парадуоденальний панкреатит за патоморфологічними ознаками може бути поділений на кістозну, солідну та змішану форми (рис 3.9). Дані патоморфологічні форми мають характерні мікроскопічні морфологічні особливості та корелюють з клінічним перебігом захворювання. Кістозна форма характеризується наявністю кістозних змін стінки ДПК та підшлункової залози, тоді як солідна форма має більш виражені фіброзні зміни і гіпертрофію брунерівських залоз. Змішана форма представляє собою поєднання характеристик обох інших форм, з ознаками як кістозної, так і солідної перебудови тканин.

Щодо клінічних проявів, гострий початок хвороби був більш характерний при кістозній формі захворювання, 60% проти 25% та 0% при солідній та змішаній формах відповідно (різниця достовірна,  $p=0.023$ ). Лише при кістозній формі парадуоденального панкреатиту показами до операції були компресія ДПК та загальної жовчної протоки, пацієнтів з неможливістю виключити злякисне новоутворення не було. Тоді як при солідній і змішаних формах у нашій когорті не спостерігалось компресії структур, які були б показом до оперативного втручання. У той самий час серед пацієнтів з солідною та змішаною формами були пацієнти з неможливістю виключення злякисного новоутворення.

Отримані дані можуть бути співставленні з радіологічною картиною та потенційно впливати на вибір оптимального методу лікування пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом. Запропонована класифікація може сприяти кращому розумінню патогенезу парадуоденального панкреатиту і відкриває нові перспективи для подальших досліджень, які допоможуть оптимізувати лікувальні стратегії.

## **РОЗДІЛ 4. ДУОДЕНУМ-ЗБЕРІГАЮЧІ РЕЗЕКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ЛІКУВАННІ ПАРАДУОДЕНАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

Дуоденум-зберігаючі резекції підшлункової залози (ДЗРПЗ) це вид хірургічних втручань для лікування хронічного панкреатиту, що передбачають видалення частини паренхіми головки підшлункової залози та реконструктивний етап з виконанням різновиду панкреатоєюностомії. Перша ДЗРПЗ була запропонована Hans-Günther Beger в 1972 році, як альтернатива процедурі Kausch-Whipple для лікування хронічного панкреатиту з переважним ураженням головки та без розширення головної панкреатичної протоки. Пізніше до групи ДЗРПЗ були включені операція Фрея, та модифікація операції Бегера, так звана Бернська методика. Ці втручання пізніше були досліджені та порівняні з варіантами панкреатодуоденектомії та показали не гіршу ефективність у лікуванні больового синдрому при потенційно нижчому рівні ускладнень.

На даний момент, у літературі використання ДЗРПЗ представлене дослідженнями з малою вибіркою або поодинокими клінічними випадками. Більшість авторів притримуються думки, що для лікування парадуоденального панкреатиту доцільно використовувати лише панкреатодуоденектомію. Така думка базується на судженні, що основні запальні зміни парадуоденального панкреатиту сфокусовані у ділянці панкреатодуоденальної борозди та стінці ДПК, а отже втручання суто на голівці підшлункової залози не дозволить досягти терапевтичного ефекту. Краще розуміння парадуоденального панкреатиту та форм захворювання дозволяє поставити під сумнів підхід з виключним використанням панкреатодуоденектомій. Так, при чистій формі парадуоденального панкреатиту із ізольованим запаленням панкреатодуоденальної борозди чи стінки ДПК виникає внутрішньопотокова гіпертензія у головній панкреатичній протоці, що за сучасними уявленнями патогенезу больового синдрому хронічного панкреатиту є однією з основних причин виникнення болю. При сегментарній формі парадуоденального панкреатиту, вторинні зміни головки підшлункової залози нагадують такі при класичному голівчастому панкреатиті з запаленням значної

частини або всієї головки підшлункової залози, дифузним розширення головної панкреатичної протоки та навіть з наявністю псевдокіст і кальцинатів у паренхімі залози. За обох форм парадуоденального панкреатиту використання ДЗРПЗ, за відсутністю протипоказів, зумовлене патофізіологічними та клінічними особливостями захворювання. Хоча дані втручання є операцією вибору для лікування хронічного панкреатиту, їх використання при парадуоденальному панкреатиті залишається дискусійним питанням сучасної панкреатології. Метою даного розділу нашого дослідження є вивчення безпечності, ефективності та віддалених результатів лікування пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом за допомогою ДЗРПЗ.

Демографічні характеристики даної групи представлено за видом оперативного втручання (табл. 4.1). Це переважно пацієнти чоловічої статі (90.3%) та відносно молодого віку, середній вік  $46.4 \pm 9.6$  роки. Переважна більшість зловживала алкоголем та палила тютюн. Сегментарну форму парадуоденального панкреатиту мали 46 пацієнтів (74.2%). Найбільш частим симптомом хвороби був виражений біль, що був присутній у 61 пацієнта (98.4%). Нудота та блювання спостерігалась у 33 пацієнтів (53.2%), загальна слабкість у 36 пацієнтів (58.1%) на момент госпіталізації. Середня тривалість симптомів захворювання до оперативного втручання у групі ДЗРПЗ склала 43 місяці (рис. 4.1).

		Вид хірургічного втручання							
		Операція Фрея (N=54)		Операція Бегера (N=2)		Бернська методика (N=6)		Всього	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Вік, роки (середній)		47.0		37.0		42.0		46.0	
Стать	Жінки	5	9.3%	0	0.0%	1	16.7%	6	9.7%
	Чоловіки	49	90.7%	2	100.0%	5	83.3%	56	90.3%
Початок хвороби	Хронічний	45	83.3%	2	100.0%	6	100.0%	53	85.5%
	Гострий	9	16.7%	0	0.0%	0	0.0%	9	14.5%
Зловживання алкоголем	Ні	7	13.0%	1	50.0%	2	33.3%	10	16.1%
	Так	47	87.0%	1	50.0%	4	66.7%	52	83.9%
Паління	Ні	16	29.6%	1	50.0%	3	50.0%	20	32.3%
	Так	38	70.4%	1	50.0%	3	50.0%	42	67.7%
Біль	Ні	1	1.9%	0	0.0%	0	0.0%	1	1.6%
	Так	53	98.1%	2	100.0%	6	100.0%	61	98.4%
Нудота/Блювання	Ні	25	46.3%	2	100.0%	2	33.3%	29	46.8%
	Так	29	53.7%	0	0.0%	4	66.7%	33	53.2%
Загальна слабкість	Ні	23	42.6%	2	100.0%	1	16.7%	26	41.9%
	Так	31	57.4%	0	0.0%	5	83.3%	36	58.1%
Жовтяниця	Ні	49	90.7%	2	100.0%	5	83.3%	56	90.3%
	Так	5	9.3%	0	0.0%	1	16.7%	6	9.7%
Втрата ваги	Ні	35	64.8%	2	100.0%	2	33.3%	39	62.9%
	Так	19	35.2%	0	0.0%	4	66.7%	23	37.1%
Підозра на злоякісність	Ні	53	98.1%	2	100.0%	6	100.0%	61	98.4%
	Так	1	1.9%	0	0.0%	0	0.0%	1	1.6%
Форма захворювання	Сегментарна	41	75.9%	2	100.0%	3	50.0%	46	74.2%
	Чиста	13	24.1%	0	0.0%	3	50.0%	16	25.8%
Час до оперативного втручання, місяців (середній)		44.0		65.0		26.0		43.0	
Показ до оперативного втручання	Рефрактерний больовий синдром	32	59.3%	2	100.0%	6	100.0%	40	64.5%
	Стеноз ЗЖП	14	25.9%	0	0.0%	0	0.0%	14	22.6%
	Стеноз ДПК	5	9.3%	0	0.0%	0	0.0%	5	8.1%
	Портальна гіпертензія	3	5.6%	0	0.0%	0	0.0%	3	4.8%
	Злоякісне новоутворення?	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

Таблиця 4.1 Хірургічні втручання та характеристика хворих у групі ДЗРПЗ, час та покази до операцій

Чисельні дослідження не виявили переваг одного з варіантів ДЗРПЗ. Доцільність використання певної модифікації у нашому дослідженні визначалась нами в залежності від анатомічних особливостей та форми парадуоденального панкреатиту. Операція Фрея застосовувалась найчастіше та була виконана у 54 пацієнтів (87.1%, рис 4.2). Безпосередніми показами до оперативного втручання серед пацієнтів, яким була виконана операція Фрея (рис 4.3), були рефрактерний больовий синдром (59.3%), стеноз загальної жовчної протоки (25.9%), стеноз ДПК (9.3%) та портальна гіпертензія (5.6%). Середнім часом від появи перших симптомів хвороби до виконання операції Фрея був період у 44 місяці.

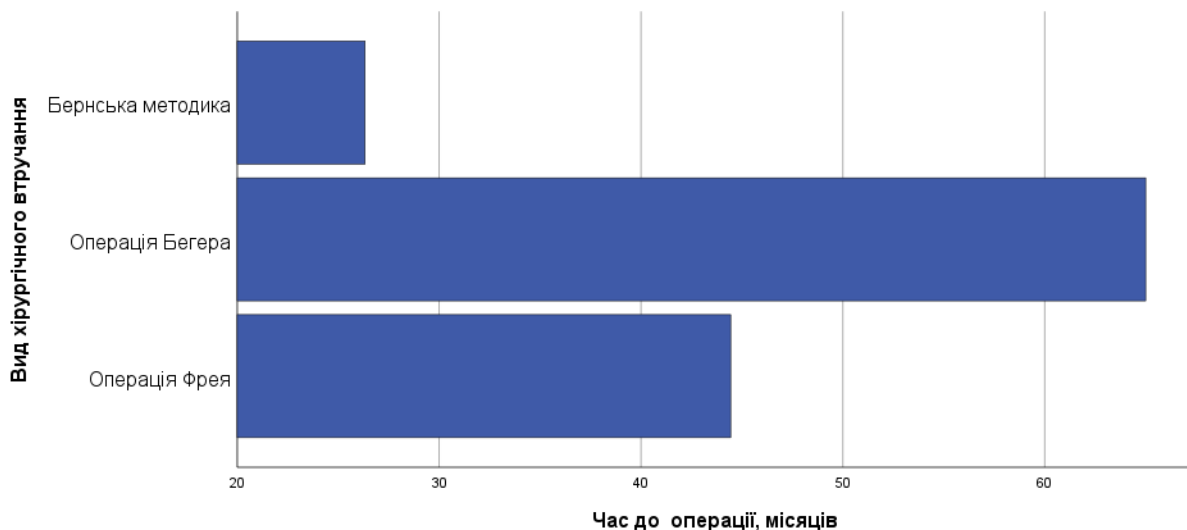


Рисунок 4.1. Часовий період до хірургічного втручання за видом ДЗРПЗ

Основними принципами операції Фрея при парадуоденальному панкреатиті є висічення запальних тканин у голівці підшлункової залози та оптимальне дренивання головної панкреатичної протоки (рис. 4.2). Ці складові даного оперативного втручання дозволяють усунути внутрішньопротокову гіпертензію у підшлунковій залозі та видалити запальні маси, що мають пухлиноподібний ефект із компресією, як протокової системи самої підшлункової залози, так і здавленням навколишніх органів таких як загальна жовчна протока, шлунок, ДПК, вени портальної системи та інші. Частіше за все виконання операції Фрея дозволяє

значно зменшити чи усунути біліарну та портальну гіпертензію, а також ефективно покращити або усунути стеноз ДПК. Інтраопераційно також дренивали кістозні утворення головки підшлункової залози, що не сполучалися з протоковою системою, та кісти ДПК, що ще більш ефективно дозволяло зменшити пухиноподібний тиск головки підшлункової залози на навколишні структури.

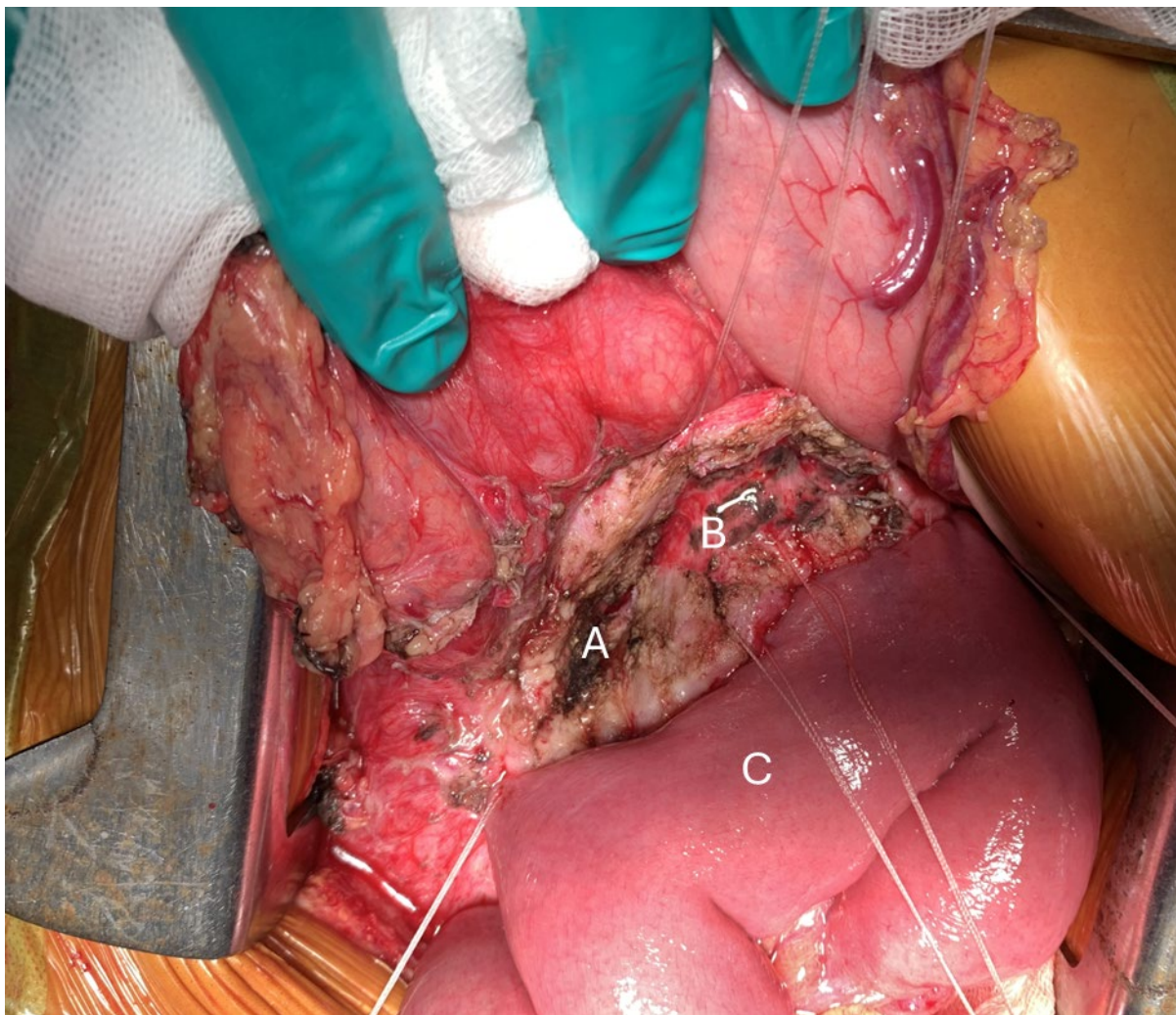


Рисунок 4.2. Операція Фрея, вид після декортикації голівки підшлункової залози та широкого розкриття головної панкреатичної протоки перед виконанням панкреатоєюностомії. А – голівка підшлункової залози, стан після декортикації фіброзних запальних тканин голівки підшлункової залози; В - головна панкреатична протока; С - петля кишки, виключена за Roux.

Перевагою операції Фрея є менша технічна складність в порівнянні з операцією Бегера чи Бернською методикою через відсутність необхідності повного

або майже повного видалення головки підшлункової залози. Відповідно потрібне виконання меншого об'єму дисекції з потенційно меншою крововтратою та тривалістю хірургічного втручання. При цьому, перевага даного виду хірургічного втручання є одночасно його недоліком, коли йдеться про можливість висічення усіх запальних тканин і усунення симптомів біліарної гіпертензії та стенозу ДПК. У нашій когорті хворих, коли симптоми захворювання, такі як обструктивна жовтяниця чи дуоденальна непрохідність, не усувалися після виконання операції Фрея, інтраопераційно нами приймалося рішення про виконання додаткових хірургічних методик. Серед таких втручань були формування гепатікоєюностомії чи гастроентероанастомозу на петлі кишки, виключеної за Roux. Серед пацієнтів, яким була виконана операція Фрея, гепатікоєюностомія була застосована у 8 пацієнтів (14.8%), гастроентеростомія у 2 пацієнтів (3.7%). У одного пацієнта (1.8%) персистуюча біліарна гіпертензія проявилася у післяопераційному періоді, йому було встановлено ендобіліарний стент, що дозволило досягти адекватного відтоку жовчі. Іншим недоліком операції Фрея є неможливість її виконання при нерозширеній головній панкреатичній протоці.

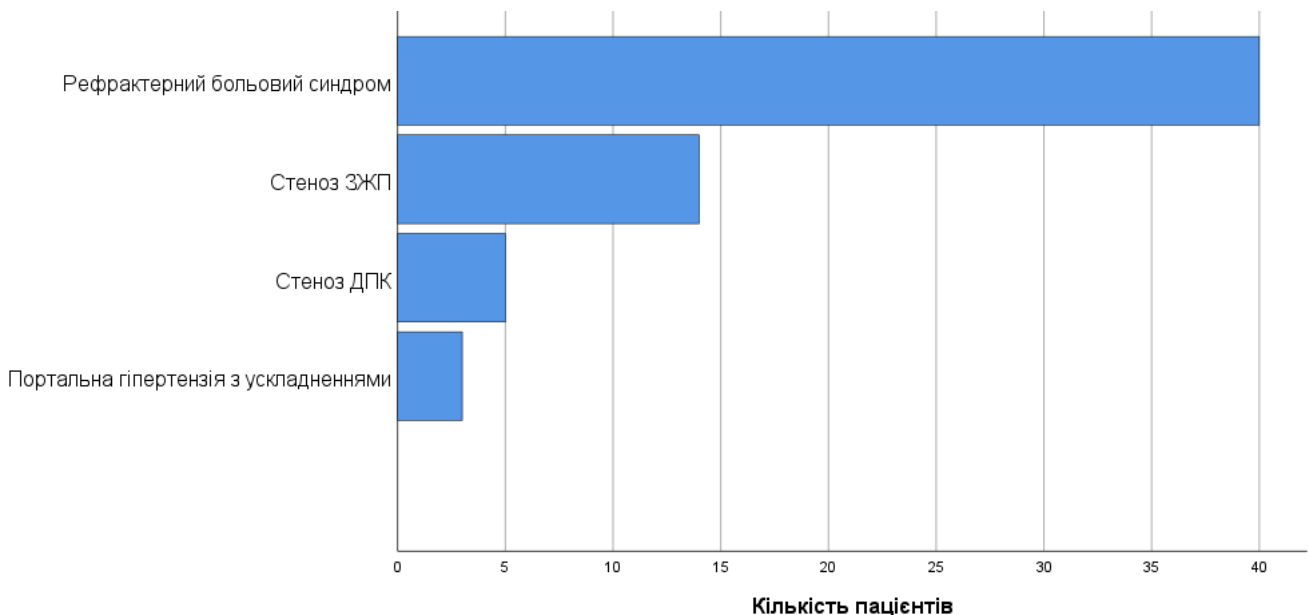


Рисунок 4.3. Основні покази до хірургічного втручання у групі ДЗРПЗ

При виконанні операції Фрея середня крововтрата склала 255 мл, а середній час хірургічного втручання був 273 хвилини (табл. 4.2). Серед пацієнтів, яким була виконана операція Фрея, загальна частота післяопераційних ускладнень склала 26.9%. Найчастішими ускладненнями були післяопераційна кровотеча, 4 пацієнта (6.5%), та внутрішньоабдомінальне скупчення рідини – 3 пацієнти (4.8%). Середня тривалість перебування у стаціонарі після операції склала 10.9 днів (рис. 4.4). Серед пацієнтів, яким була виконана операція Фрея, не було зафіксовано випадків внутрішньолікарняної смертності. Слід відмітити, що наше дослідження не мало мети порівняти види ДЗРПЗ при парадуюденальному панкреатиті, тому наведені дані про необхідність додаткових втручань, тривалість втручання, крововтрату та ускладнення серед видів ДЗРПЗ представлені описово. Їх потрібно інтерпретувати з обережністю через малу вибірку пацієнтів у групі операції Бегера та Бернської методики, а також через те, що часто різні види ДЗРПЗ були не взаємозамінними для конкретного пацієнта.

Перевагами операції Бегера та Бернської методики в свою чергу є можливість більш досконалого висічення запальних тканин у голівці підшлункової залози. Таким чином, можна повністю усунути пухлиноподібний ефект головки підшлункової залози на навколишні структури з усуненням відповідних симптомів. Також, серед переваг є те, що дані втручання можуть бути виконані пацієнтам з нерозширеною головною панкреатичною протокою.

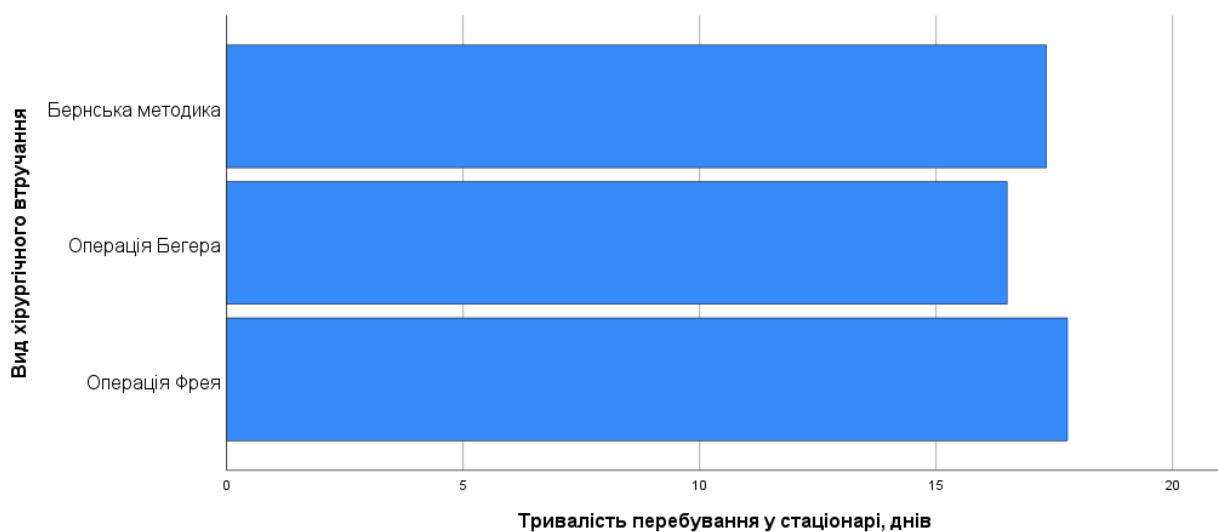


Рисунок 4.4. Тривалість перебування у стаціонарі за видом ДЗРПЗ



У нашій когорті хворих усього було виконано 6 операцій (9.7%) за Бернською методикою та 2 операції Бегера (3.2%). Менша частота застосування даних втручань може частково бути пояснена більшою технічною складністю, що зумовлена значно більшим об'ємом дисекції. У нашому дослідженні наявність рефрактерного больового синдрому було основним показом до операції у всіх випадках. Від початку симптомів захворювання до виконання оперативного втручання в середньому проходило 26 і 65 місяців для операції за Бернською методикою та операції Бегера відповідно.

Пацієнтам, яким були виконані операція Бегера та операція за Бернською методикою, не виконувались додаткові оперативні втручання, такі як гепатікоєюностомія чи гастроентеростомія. Середня тривалість оперативного втручання була 295 хвилин для операції за Бернською методикою та 350 хвилин для операції Бегера. Середня крововтрата склала 250 мл та 450 мл для операції за Бернською методикою та операцією Бегера відповідно. Середня тривалість перебування у стаціонарі склала 9.5 днів для операції Бегера та 10.3 дні для операції за Бернською методикою. Серед пацієнтів, яким виконали дані види хірургічного втручання, не було внутрішньолікарняної смертності.

		Вид хірургічного втручання							
		Операція Фрея		Операція Бегера		Бернська методика		Всього	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Післяопераційна кровотеча	Ні	50	92.6%	2	100.0%	6	100.0%	58	93.5%
	Так	4	7.4%	0	0.0%	0	0.0%	4	6.5%
Післяопераційна панкреатична фістула	Ні	54	100.0%	2	100.0%	6	100.0%	62	100.0%
	Так	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Внутрішньоабдомінальне скупчення рідини	Ні	51	94.4%	2	100.0%	6	100.0%	59	95.2%
	Так	3	5.6%	0	0.0%	0	0.0%	3	4.8%
Інфекція ділянки хірургічного втручання	Ні	54	100.0%	2	100.0%	5	83.3%	61	98.4%
	Так	0	0.0%	0	0.0%	1	16.7%	1	1.6%
Неспроможність біліарного анастомозу	Ні	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Так	1	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	100.0%
Всього п/о ускладнень	Ні	47	87.0%	2	100.0%	4	66.7%	53	85.5%
	Так	7	13.0%	0	0.0%	2	33.3%	9	14.5%
Тривалість перебування у стаціонарі п/о, днів (середня)		10.9		9.5		10.3		10.8	
Тривалість оперативного втручання, хвилин (середня)		273.3		350.0		295.0		279.8	
Крововтрата, мл (середня)		255.8		450.0		250.0		268.3	

Таблиця 4.2. Інтраопераційні характеристики та післяопераційні ускладнення (Clavien Dindo  $\geq 2$ ) у групі ДЗРПЗ за видом хірургічного втручання

За допомогою валідованої шкали болю при хронічному панкреатиті за Izbicki визначали показники больового синдрому у пацієнтів, яким виконувались ДЗРПЗ, до і після оперативного втручання. Детальний опис шкали наведений у матеріалах і методах (таблиця 2.2). Перед та післяопераційні показники порівнювались за допомогою непараметричного парного теста Вількоксона. Покращення больового синдрому фіксували за наявності статистично значущого ( $p < 0.05$ ) зменшення загального показнику болю (середнє арифметичне значення шкали).

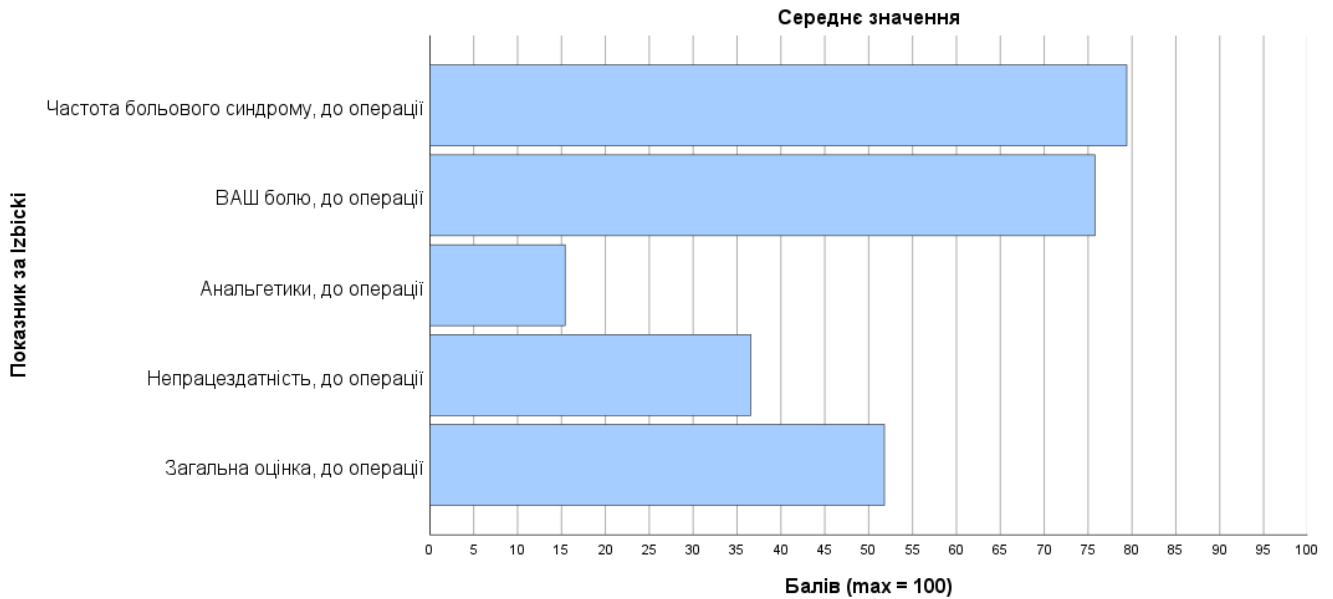


Рисунок 4.3. Показники болю за шкалою Izbicki до операції

Усього було зібрано дані про больовий синдром у 51 з 62 пацієнтів (82.3%), яким була виконана ДЗРПЗ. Інші пацієнти вважалися втраченими для спостереження. До операції пацієнти в середньому мали частоту больового синдрому, що відповідала 79.4 балам за шкалою Izbicki, для прикладу 75 балів – це напади болю декілька разів на тиждень, 100 балів - щодня. Щодо інтенсивності больового синдрому – середнє значення нападів болю згідно ВАШ було 75.8 балів (максимальна інтенсивність болю – 100 балів). Загальне значення шкали, що також брало до уваги необхідність прийому анальгетиків (15.4 бали) та непрацездатність (36.6 балів), склало 51.8 балів (рис 4.3).

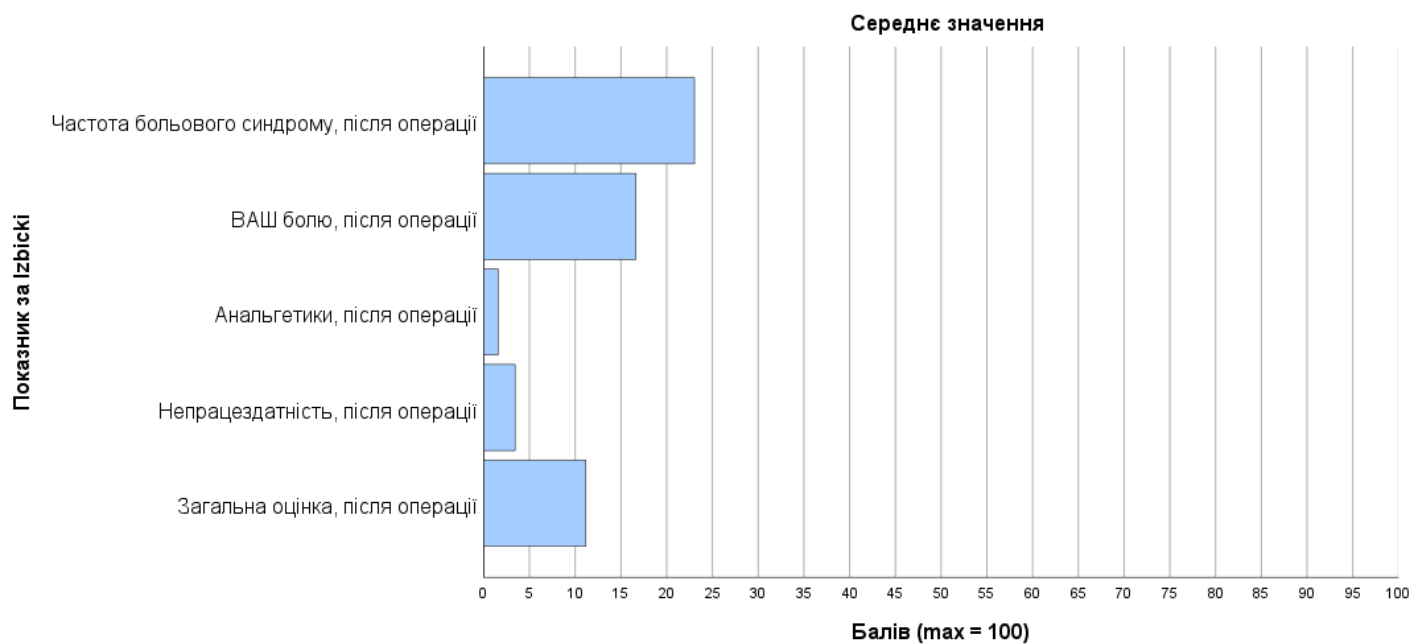


Рисунок 4.4. Показники болю за шкалою Izbički після операції

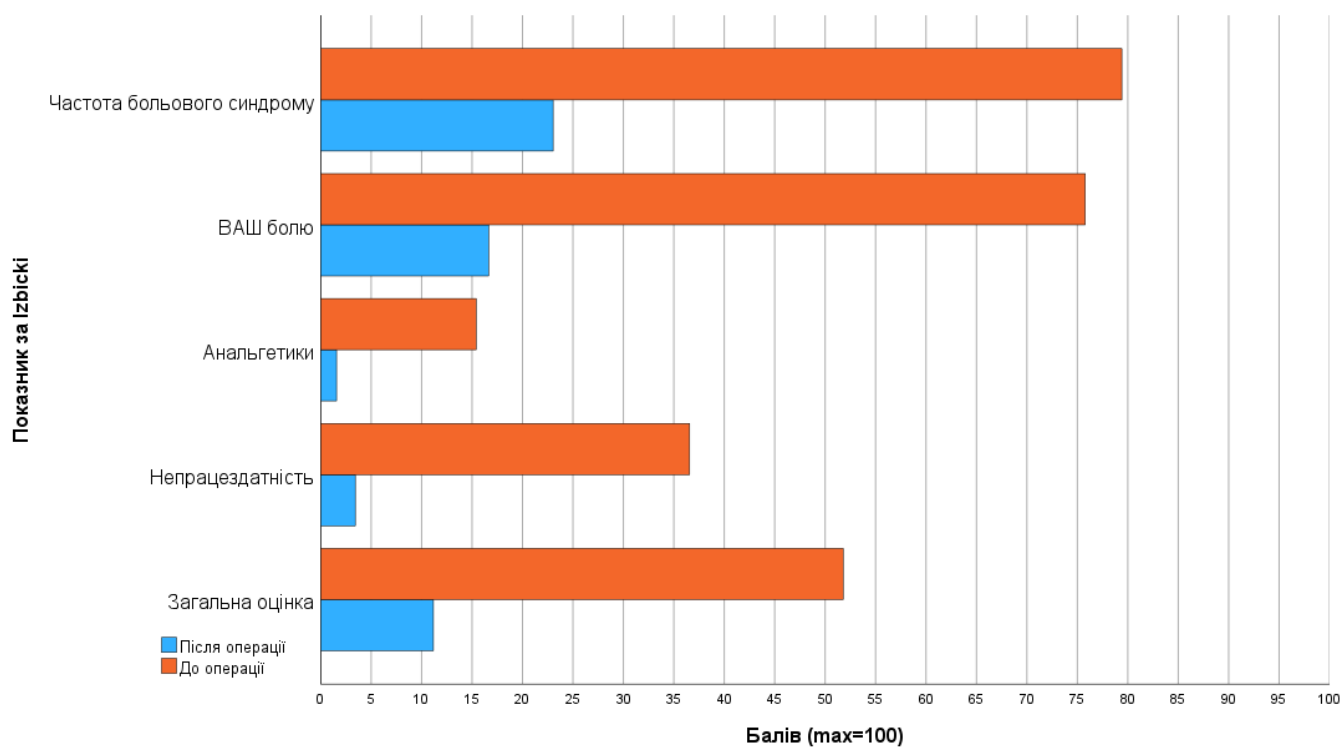


Рисунок 4.5. Порівняння показників болю за шкалою Izbički до та після операції

Після перенесеного оперативного втручання середній період спостереження склав 62.3 місяці (діапазон 23-95 місяців). Відмічалось значне зниження частоти нападу болю, 23 бали проти 79.4 бали до операції в середньому ( $p < 0.001$ , рис 4.4, 4.5), що приблизно відповідає декільком нападам болю на рік. При цьому інтенсивність цих нападів також значно зменшилась, за ВАШ – 16.7 балів проти 75.8 балів до ДЗРПЗ ( $p < 0.001$ ). Потреба в анальгетиках та час непрацездатності також зменшилися, 1.6 балів проти 15.4 балів та 3.4 бали проти 36.6 балів, відповідно. Загальний показник шкали болю після операції відповідав 11.2 проти 51.8 балів ( $p < 0.001$ , табл. 4.3).

	ДЗРПЗ				
	До операції		Після операції		p-значення
	Середнє значення	Стандартне відхилення	Середнє значення	Стандартне відхилення	
Частота больового синдрому	79.41	3.11	23.04	2.20	<.001
ВАШ болю	75.78	2.29	16.65	2.22	<.001
Анальгетики	15.41	2.49	1.57	0.57	<.001
Непрацездатність	36.57	2.75	3.43	1.22	<.001
Загальна оцінка	51.79	1.66	11.17	1.24	<.001

Таблиця 4.3. Порівняння показників болю за шкалою Izbicki (бали) до та після ДЗРПЗ

Отримані нами дані свідчать, що ДЗРПЗ є безпечним та ефективним втручанням при парадуюденальному панкреатиті. Дані втручання можуть бути показані, як пацієнтам з наявністю рефрактерного больового синдрому, так і пацієнтам з ускладненнями парадуюденального панкреатиту, такими як стеноз жовчних протоків та стеноз ДПК. Самі по собі дані втручання дозволяють усувати вищезгадані ускладнення у більшості випадків та, при необхідності, можуть бути виконані з додатковими хірургічними методиками, такими як гепатікоєюностомія чи ентєростомія. Види ДЗРПЗ повинні обиратись відповідно до показів та

індивідуалізовано, що враховує анатомічні та патофізіологічні особливості захворювання пацієнта.

Загальна частота ускладнень склала 14.5%, тривалість перебування в стаціонарі була 10.8 днів. При цьому використання ДЗРПЗ дозволило значно покращити контроль больового синдрому у пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом (оцінка шкали болю 11.2 проти 51.8 балів). Зниження частоти і інтенсивності больового синдрому, усунення необхідності використання наркотичних анальгетиків та зменшення часу непрацездатності були пов'язані з покращенням якості життя пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом.

## **РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯННЯ БЕЗПОСЕРЕДНИХ ТА ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПАРАДУОДЕНАЛЬНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ДУОДЕНУМ-ЗБЕРІГАЮЧИХ РЕЗЕКЦІЙ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПАНКРЕАТОДУОДЕНЕКТОМІЙ**

Ще на початку ХХ сторіччя головка підшлункової залози була ідентифікована, як ключовий елемент у патогенезі та перебігу хронічного панкреатиту. Через це процедуру Kausch-Whipple, яка на той час використовувалась, майже, виключно для хірургічного лікування злоякісних новоутворень периампулярної ділянки, почали використовувати для лікування хронічного панкреатиту. Дане радикальне хірургічне втручання передбачає видалення головки підшлункової залози, антрального відділу шлунку, ДПК, жовчного міхура та дистального відділу загальної жовчної протоки. У 1978 році була запропонована модифікація панкреатодуоденектомії за Traverso-Longmire, що передбачає збереження антрального відділу шлунку та пілоруса (рис. 5.1). Дана модифікація панкреатодуоденектомії мала менше розповсюдження порівняно з Kausch-Whipple методом через критику, пов'язану з начебто гіршими онкологічними результатами лікування. Майбутні дослідження показали схожі результати виживаності, коли операція застосовувалась згідно показів (наприклад, пухлини без інвазії шлунку, пілорусу), при потенційно нижчому рівні післяопераційних ускладнень, таких як гастростаз. Тим не менше, операція Traverso-Longmire при хронічному панкреатиті має набагато більше сенсу при відсутності підозри на злоякісне захворювання. На даний момент в літературі не існує переконливих доказів переваги Kausch-Whipple над Traverso-Longmire чи навпаки. У нашому дослідженні, відсутності протипоказів збереження пілорусу та шлунку, конкретний варіант панкреатодуоденектомії вибирався індивідуально для кожного пацієнта.

Наявні дані свідчать про відсутність переваги панкреатодуоденектомії над ДЗРПЗ при лікуванні хронічного панкреатиту з ймовірно нижчою частотою

післяопераційних ускладнень і кращою якістю життя при використанні ДЗРПЗ. Через це більшість хірургів вважають ДЗРПЗ та дренуючі процедури (Puestow) операцією вибору при хронічному панкреатиті. Важливо відмітити, що виконання панкреатодуоденектомії для певних категорій пацієнтів є найбільш доцільним втручанням. До таких, наприклад, можна віднести пацієнтів з неможливістю виключити злякисний процес та попередню невдачу лікування з використанням ДЗРПЗ. Також, виконання панкреатодуоденектомії на практиці застосовується при наявності ускладнень хронічного панкреатиту, коли ДЗРПЗ не усуває всіх симптомів захворювання та вимагає виконання додаткових процедур, таких як гепатікоєюностомія чи гастроеюностомія.



Рисунок 5.1. Кінцевий вигляд операції за Traverso-Longmire, дуоденоєюноанастомоз.

При парадуоденальному панкреатиті панкреатодуоденектомія набрала популярності, як основний метод лікування, серед багатьох панкреатологічних центрів. Однією з причин такої популярності методики є складність



диференційної діагностики парадуоденального панкреатиту та злоякісних новоутворень периампулярної ділянки, що в минулому, за відсутності усіх наявних сьогодні методів діагностики, ймовірно, схилило хірургів до виконання більш радикальних операцій. Іншою ймовірною причиною є наявність патологічних змін у стінці ДПК, у ділянці малого сосочку при парадуоденальному панкреатиті, які можуть приводити до кістозної трансформації ДПК та формування рубцевих змін парадуоденальної ділянки. Відповідно видалення ДПК, як частина панкреатодуоденектомії, вважалося чи не єдиним доцільним методом лікування. При цьому, краще розуміння парадуоденального панкреатиту та його форм, а також патофізіологічних механізмів больового синдрому, дозволило відійти від думки про виключне використання панкреатодуоденектомії для хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту та спонукало велику кількість хірургів шукати альтернативні методи. Використання ДЗРПЗ має патофізіологічне та клінічне підґрунтя, що описано у Розділі 4 дисертаційної роботи. При цьому, наш досвід показує що ДЗРПЗ є безпечним та ефективним втручанням при парадуоденальному панкреатиті. Метою даного розділу дисертаційної роботи було порівняння безпосередніх та віддалених результатів лікування парадуоденального панкреатиту з використанням панкреатодуоденектомії та ДЗРПЗ.

		Вид хірургічного втручання					
		Kausch-Whipple (N=6)		Traverso-Longmire (N=10)		Всього (N=16)	
		N	%	N	%	N	%
Вік, роки (середній)		45.3		45.3		45.3	
Стать	Жінки	2	33.3%	1	10.0%	3	18.8%
	Чоловіки	4	66.7%	9	90.0%	13	81.3%
Початок хвороби	Хронічний	5	83.3%	6	57.1%	11	68.8%
	Гострий	1	16.7%	4	42.9%	5	31.3%
Зловживання алкоголем	Ні	4	66.7%	1	10.0%	5	31.3%
	Так	2	33.3%	9	90.0%	11	68.8%
Паління	Ні	2	33.3%	3	30.0%	5	31.3%
	Так	4	66.7%	7	70.0%	11	68.8%
Біль	Ні	0	0.0%	1	10.0%	1	6.3%
	Так	6	100.0%	9	90.0%	15	93.8%
Нудота/Блювання	Ні	2	33.3%	4	44.4%	6	40.0%
	Так	4	66.7%	5	55.6%	9	60.0%
Загальна слабкість	Ні	2	33.3%	6	66.7%	8	53.3%
	Так	4	66.7%	3	33.3%	7	46.7%
Жовтяниця	Ні	6	100.0%	7	70.0%	13	81.3%
	Так	0	0.0%	3	30.0%	3	18.8%
Втрата ваги	Ні	3	50.0%	6	66.7%	9	60.0%
	Так	3	50.0%	3	33.3%	6	40.0%
Підозра на злоякісність	Ні	3	50.0%	8	80.0%	11	68.8%
	Так	3	50.0%	2	20.0%	5	31.3%
Форма захворювання	Сегментарна	5	83.3%	7	70.0%	12	75.0%
	Чиста	1	16.7%	3	30.0%	4	25.0%
Час до оперативного втручання, місяців (середній)		21.3		31.3		27.6	
Показ до оперативного втручання	Рефрактерний больовий синдром	2	33.3%	8	80.0%	10	62.5%
	Стеноз ЗЖП	1	16.7%	0	0.0%	1	6.3%
	Стеноз ДПК	0	0.0%	1	10.0%	1	6.3%
	Портальна гіпертензія	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Злоякісне новоутворення?	3	50.0%	1	10.0%	4	25.0%

Таблиця 5.1. Клінічна характеристика хворих у групі ПД, час до втручання та покази

Пацієнтам з парадуюденальним панкреатитом було виконано 16 панкреатодуоденектомій (табл. 5.1). Серед них 6 пацієнтам (37.5%) була виконана стандартна процедура Kausch-Whipple. Панкреатодуоденектомія із збереженням пілорусу за Traverso-Longmire була виконана 10 пацієнтам. Середній вік пацієнтів у групі панкреатодуоденектомій був 45.3 років, 13 пацієнтів (81.3%) були чоловічої статі. Усього 11 пацієнтів (68.8%) у групі палили чи зловживали алкоголем. Між пацієнтами групи ДЗРПЗ та панкреатодуоденектомії не було статистично значущої різниці (табл. 5.2) у віці – 46.4 проти 45.3 років ( $p=0.69$ ) та статі – 90.3% чоловіків проти 81.3% ( $p=0.31$ ). Також не було виявлено статистичної різниці у зловживанні алкоголем чи палінні між групами. Відсутність показників у базових демографічних параметрах робить порівняння груп більш достовірним з статистичної точки зору.

Серед пацієнтів групи панкреатодуоденектомій, гострий початок захворювання був відзначений у 31.3% пацієнтів, проти 14.5% пацієнтів у групі ДЗРПЗ, але різниця не була статистично достовірною ( $p=0.12$ ). Також, не відрізнялися між групами клінічні прояви захворювання, такі як: наявність болю ( $p=0.3$ ), загальної слабкості ( $p=0.42$ ), нудоти чи блювання ( $p=0.64$ ), жовтяниці ( $p=0.32$ ), та втрати маси тіла (0.84). Серед групи панкреатодуоденектомій було значно більше пацієнтів з підозрою на злоякісне захворювання на початкових етапах обстеження – 5 пацієнтів (31.3%) проти 1 (1.6%), різниця достовірна ( $p<0.001$ ).

		Вид хірургічного втручання						
		Панкреатодуоденектомія				Всього (N=78)		
		ДЗРПЗ (N=62)		(N=16)				
		N	%	N	%	N	%	p
Вік, роки (середній)		46.4		45.3		46.2		0.686
Стать	Жінки	6	9.7%	3	18.8%	9	11.5%	0.311
	Чоловіки	56	90.3%	13	81.3%	69	88.5%	
Початок хвороби	Хронічний	53	85.5%	11	68.8%	64	82.1%	0.12
	Гострий	9	14.5%	5	31.3%	14	17.9%	
Зловживання алкоголем	Ні	10	16.1%	5	31.3%	15	19.2%	0.171
	Так	52	83.9%	11	68.8%	63	80.8%	
Паління	Ні	20	32.3%	5	31.3%	25	32.1%	0.939
	Так	42	67.7%	11	68.8%	53	67.9%	
Біль	Ні	1	1.6%	1	6.3%	2	2.6%	0.295
	Так	61	98.4%	15	93.8%	76	97.4%	
Нудота/Блювання	Ні	29	46.8%	6	40.0%	35	45.5%	0.636
	Так	33	53.2%	9	60.0%	42	54.5%	
Загальна слабкість	Ні	26	41.9%	8	53.3%	34	44.2%	0.425
	Так	36	58.1%	7	46.7%	43	55.8%	
Жовтяниця	Ні	56	90.3%	13	81.3%	69	88.5%	0.311
	Так	6	9.7%	3	18.8%	9	11.5%	
Втрата ваги	Ні	39	62.9%	9	60.0%	48	62.3%	0.835
	Так	23	37.1%	6	40.0%	29	37.7%	
Підозра на злоякісність	Ні	61	98.4%	11	68.8%	72	92.3%	<0.001
	Так	1	1.6%	5	31.3%	6	7.7%	
Форма захворювання	Сегментарна	46	74.2%	12	75.0%	58	74.4%	0.947
	Чиста	16	25.8%	4	25.0%	20	25.6%	
Час до оперативного втручання, місяців (середній)		43.4		27.6		40.1		0.17
Показ до оперативного втручання	Рефрактерний больовий синдром	40	64.5%	10	62.5%	50	64.1%	0.881
	Стеноз ЗЖП	14	22.6%	1	6.3%	15	19.2%	0.139
	Стеноз ДПК	5	8.1%	1	6.3%	6	7.7%	0.808
	Портальна гіпертензія	3	4.8%	0	0.0%	3	3.8%	-
	Злоякісне новоутворення?	0	0.0%	4	25.0%	4	5.1%	-

Таблиця 5.2. Порівняння клінічних характеристик хворих у групі ПД та ДЗРПЗ, час до втручання та покази

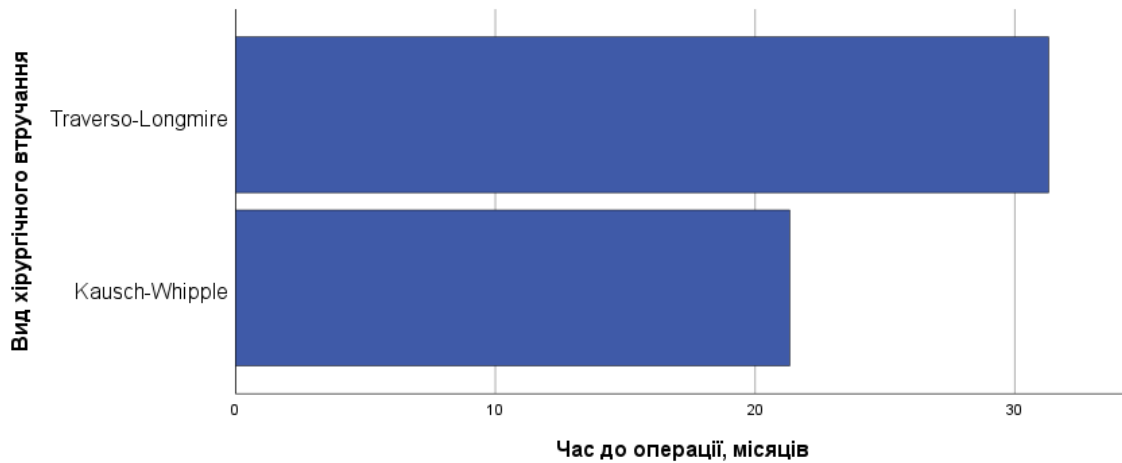


Рисунок 5.2. Час до хірургічного втручання за видом PD

Радіологічна чиста форма парадуоденального панкреатиту була виявлена у 4 пацієнтів (25%). Розподіл радіологічних форм захворювання не відрізнявся між групами ДЗРПЗ та панкреатодуоденектомії, 25.8% проти 25% ( $p=0.95$ ). Найбільш частим безпосереднім показом до операції у групі панкреатодуоденектомії був рефрактерний больовий синдром – 10 пацієнтів (62.5%), що не відрізнялось від групи ДЗРПЗ (64.5%,  $p=0.88$ ).

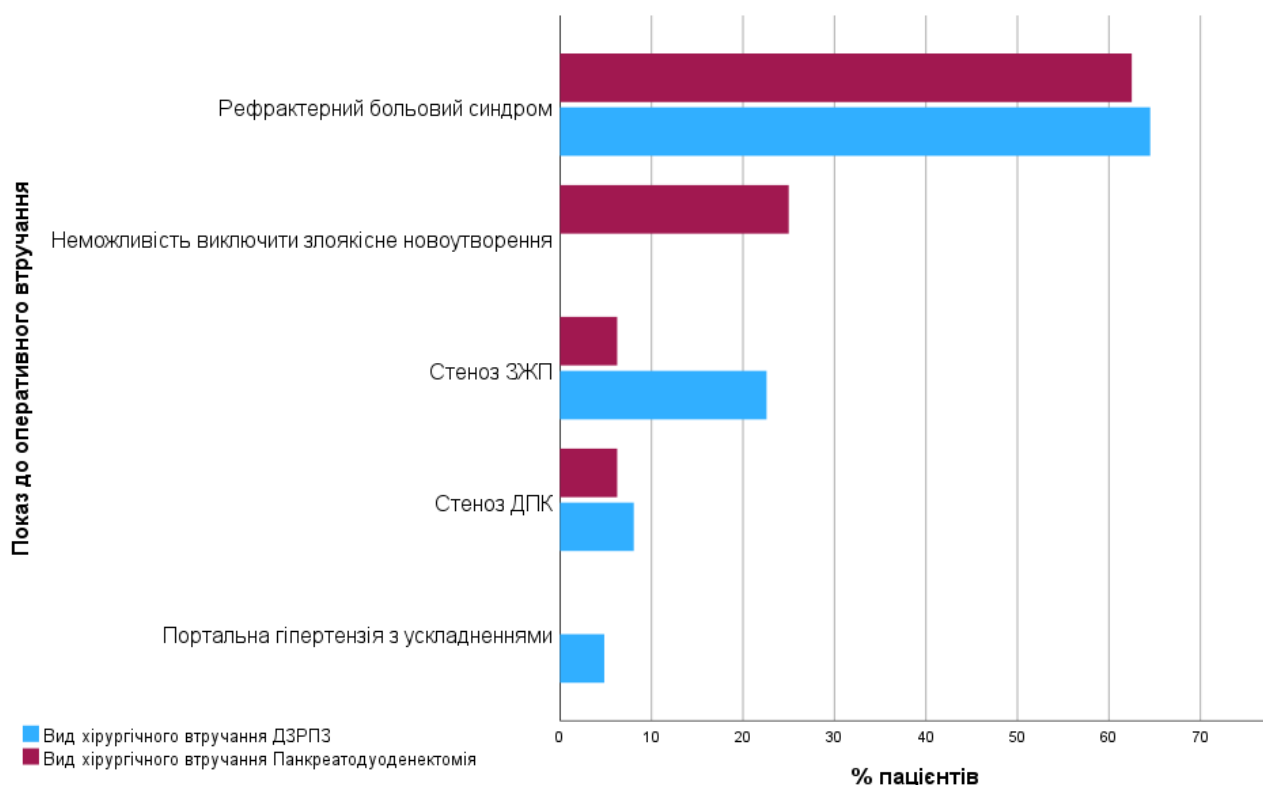


Рисунок 5.3. Основні покази до хірургічного втручання (за видом хірургічного втручання)

У групі панкреатодуоденектомії неможливість виключити злоякісне новоутворення було безпосереднім показом до операції у 4 пацієнтів (25%). Через ризик онкології, серед пацієнтів у групі ДЗРПЗ таких випадків не було (рис. 5.3). Інша ситуація з портальною гіпертензією, що була показом до втручання у 3 пацієнтів (4.8%) групи ДЗРПЗ та не була показом до виконання панкреатодуоденектомії у нашій когорті. Це найбільш імовірно пов'язано з високим ризиком інтраопераційних ускладнень, пов'язаних з пересіченням венозних колатералей при великому об'ємі дисекції, що вимагає панкреатодуоденектомія. При ДЗРПЗ об'єм необхідної дисекції зазвичай набагато менший, що дозволяє уникнути зайвих ризиків але при цьому усунути причину портальної гіпертензії – запальні тканини чи кістозні зміни в голівці підшлункової залози. Стеноз ЗЖП був показом до операції у одного пацієнта (6.3%) у групі

панкреатодуоденектомії та у 14 пацієнтів (22.6%) групи ДЗРПЗ, при цьому різниця не досягла статистичної достовірності ( $p=0.14$ ). Стеноз ДПК також був показом у одного пацієнта (6.3%), що статистично не відрізнялось від групи ДЗРПЗ (8.1%,  $p=0.81$ ).

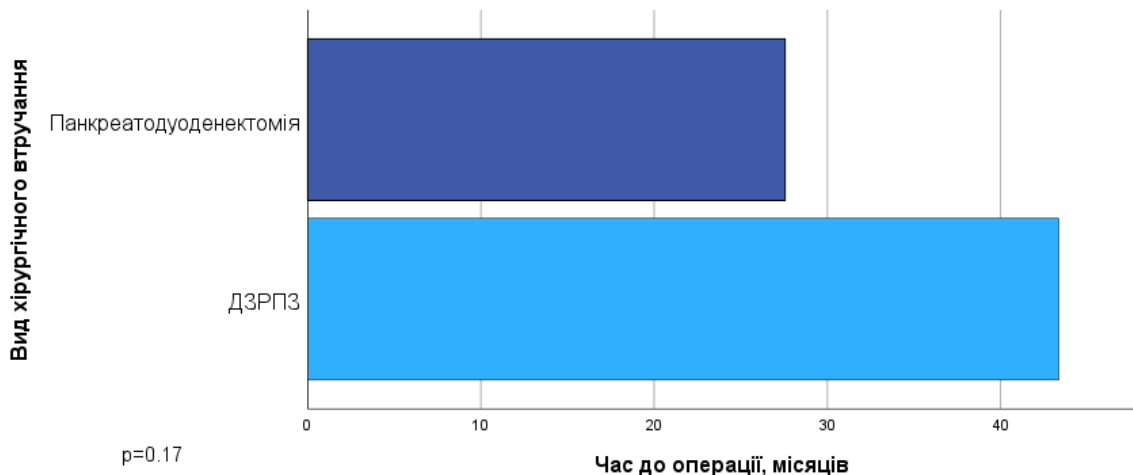


Рисунок 5.4. Порівняння часу до хірургічного втручання за видом операції

Час від діагнозу до оперативного втручання у пацієнтів, яким була виконано операцію Kausch-Whipple склав 21.3 місяці проти 31.3 місяці серед пацієнтів, яким виконували пілорус-зберігаючу модифікацію за Traverso-Longmire, різниця статистично не достовірна ( $p=0.45$ ). Середній час від діагнозу до виконання операції у групі панкреатодуоденектомії склав 27.6 місяців проти 43.3 місяців у групі ДЗРПЗ (рис. 5.4), проте ця різниця не досягла статистичної достовірності ( $p=0.17$ ).

В цілому, порівняння базових характеристик між групами панкреатодуоденектомії та ДЗРПЗ говорить про статистично вдалу групу порівняння. Відсутня різниця у демографічних показниках, гостроті презентації та клінічних симптомах між групами. Також відсутня достовірна різниця між формами захворювання та часом до оперативного втручання. Не було виявлено

різниці у показниках больового синдрому до операції. Наявна різниця між групами у показах, таких як неможливість виключити злоякісне новоутворення чи наявність портальної гіпертензії, підкреслює, що існує певна когорта пацієнтів, коли одне втручання доцільніше за інше.

Як обговорювалось раніше, у літературі немає переконливих доказів переваги модифікації Kausch-Whipple над Traverso-Longmire чи навпаки. Рандомізоване клінічне дослідження Kesk та співавторів, що вивчала панкреатодуоденектомію з збереженням пілорусу та класичну процедуру Kausch-Whipple у пацієнтів з хронічним панкреатитом, не виявило достовірної різниці у інтраопераційних показниках, рівнів післяопераційних ускладнень, тривалості госпіталізації чи довгострокових результатах. Наша робота не мала мети порівнювати дані хірургічні втручання, зокрема через досить малу вибірку (6 проти 10 пацієнтів), доцільність виконання одного з варіантів панкреатодуоденектомії визначалось для кожного індивідуального випадку. Проте, серед пацієнтів, яким була виконана модифікація Kausch-Whipple (6 пацієнтів) та Traverso-Longmire (10 пацієнтів), також не було виявлено статистично достовірної різниці у інтраопераційних параметрах (тривалість операції, крововтрата) та тривалості перебування в стаціонарі.



		Вид хірургічного втручання						
		ДЗРПЗ		Панкреатодуоденектомія		Всього		p
		N	%	N	%	N	%	
Післяопераційна кровотеча	Ні	58	93.5%	15	93.8%	73	93.6%	0.977
	Так	4	6.5%	1	6.3%	5	6.4%	
Післяопераційна панкреатична фістула	Ні	62	100.0%	14	87.5%	76	97.4%	-
	Так	0	0.0%	2	12.5%	2	2.6%	
Внутрішньоабдомінальне скупчення рідини	Ні	59	95.2%	14	87.5%	73	93.6%	0.265
	Так	3	4.8%	2	12.5%	5	6.4%	
Інфекція ділянки хірургічного втручання	Ні	61	98.4%	15	93.8%	76	97.4%	0.295
	Так	1	1.6%	1	6.3%	2	2.6%	
Неспроможність біліарного анастомозу	Ні	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	-
	Так	1	100.0%	0	0.0%	1	100.0%	
Всього п/о ускладнень	Ні	53	85.5%	10	62.5%	63	80.8%	0.38
	Так	9	14.5%	6	37.5%	15	19.2%	
Тривалість перебування у стаціонарі п/о, днів (середня)		10.8		15.1		11.7		0.005
Тривалість оперативного втручання, хвилин (середня)		279.8		380		298.8		0.001
Крововтрата, мл (середня)		268.3		457.1		304.1		0.039

Таблиця 5.3. Порівняння інтраопераційних характеристик та ускладнень (Clavien Dindo  $\geq 2$ ) між групами оперативних втручань

Інтраопераційні показники у групі панкреатодуоденектомії достовірно відрізнялись від ДЗРПЗ (табл. 5.3). Так, середня тривалість оперативного втручання була меншою у групі ДЗРПЗ, 279.8 хвилин проти 380 у групі панкреатодуоденектомії ( $p=0.001$ ). Крововтрата також була меншою у групі ДЗРПЗ 268.3 мл проти 457.1 мл при панкреатодуоденектомії ( $p=0.04$ ).

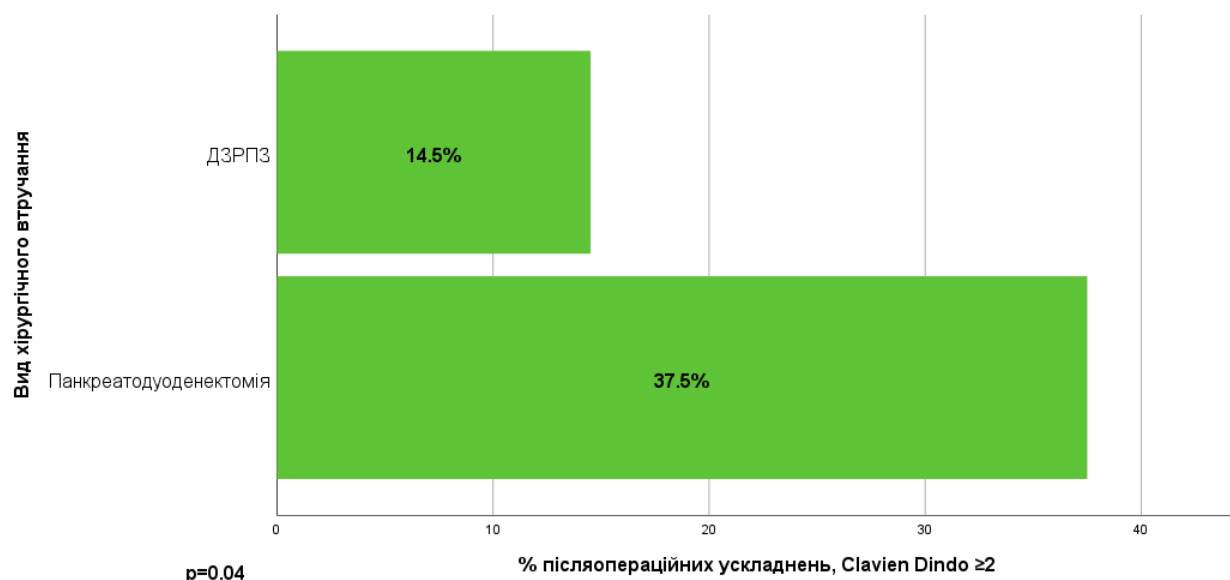


Рисунок 5.5. Порівняння частоти післяопераційних ускладнень (Clavien Dindo  $\geq 2$ ) у групах ДЗРПЗ та панкреатодуоденектомій

Серед післяопераційних ускладнень Clavien Dindo  $\geq 2$  у групі панкреатодуоденектомії найбільш часто зустрічались внутрішньоабдомінальне післяопераційне скупчення рідини – 2 випадки (12.5%) та післяопераційна панкреатична фістула, також 2 випадки (12.5%). Також серед ускладнень зустрічались 1 випадок (6.3%) післяопераційної кровотечі та інфекція ділянки хірургічного втручання у 1 пацієнта (6.3%). Загальна частота післяопераційних ускладнень Clavien Dindo  $\geq 2$  у групі панкреатодуоденектомії склала 37.5%. Важливо відмітити, що частота післяопераційних ускладнень у нашій когорті була достовірно вищою серед пацієнтів, яким була виконана панкреатодуоденектомія у порівнянні з ДЗРПЗ (рис. 5.5), 37.5% проти 14.5% ( $p=0.038$ ).

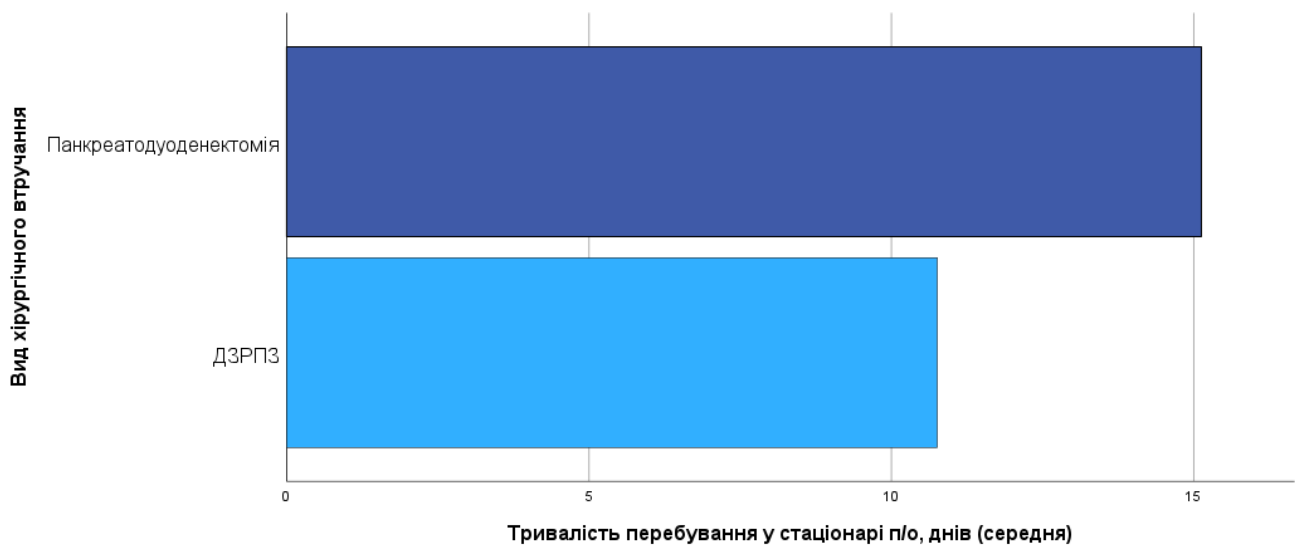


Рисунок 5.6. Тривалість перебування у стаціонарі за видом PD/DPPHR

Триваліше перебування у стаціонарі пацієнтів яким була виконана панкреатодуоденектомія, ймовірно, пов'язане з більшим об'ємом резекції, та вищою частотою післяопераційних ускладнень, що потребували більше часу на післяопераційну реабілітацію. У пацієнтів групи панкреатодуоденектомії середня тривалість перебування у стаціонарі після операції склала 15.1 день (рис. 5.6). Для порівняння у групі ДЗРПЗ цей показник становив 10.8 днів, різниця статистично достовірна ( $p=0.005$ )

	ДЗРПЗ		Панкреатодуоденектомія		p
	Середнє значення	Стандартне відхилення	Середнє значення	Стандартне відхилення	
Частота больового синдрому	79.41	3.11	84.62	5.32	0.442
ВАШ болю	75.78	2.29	75.54	3.02	0.959
Анальгетики	15.41	2.49	22.85	7.24	0.229
Непрацездатність	36.57	2.75	44.23	4.15	0.195
Загальна оцінка	51.79	1.66	56.81	3.37	0.181

Таблиця 5.4. Порівняння больового синдрому за шкалою Izbicki до операції у групах панкреатодуоденектомії та ДЗРПЗ

Серед пацієнтів групи панкреатодуоденектомії дані про больовий синдром до та після операції за шкалою Izbicki були зібрані у 13 (81.3%) пацієнтів. Середня тривалість спостереження за пацієнтами після операції склала 58.5 місяців. Цей показник не відрізнявся від групи ДЗРПЗ, у якій період спостереження становив 62.3 місяці ( $p=0.55$ ).

Результати за шкалою Izbicki були порівняні до та після оперативного втручання за допомогою непараметричного парного тесту Вількоксона для перевірки статистичної достовірності результатів. Окремо були порівняні доопераційні показники між групами панкреатодуоденектомії та ДЗРПЗ за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок, щоб пересвідчитись у наявності чи відсутності різниці показників больового синдрому до операції та визначити чи групи порівнювані. Післяопераційні показники за шкалою Izbicki були порівняні між групами ДЗРПЗ та панкреатодуоденектомії за допомогою того ж за допомогою t-критерію Стьюдента для визначення наявності різниці ефективності однієї з операцій при хірургічному лікуванні болю у пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом.

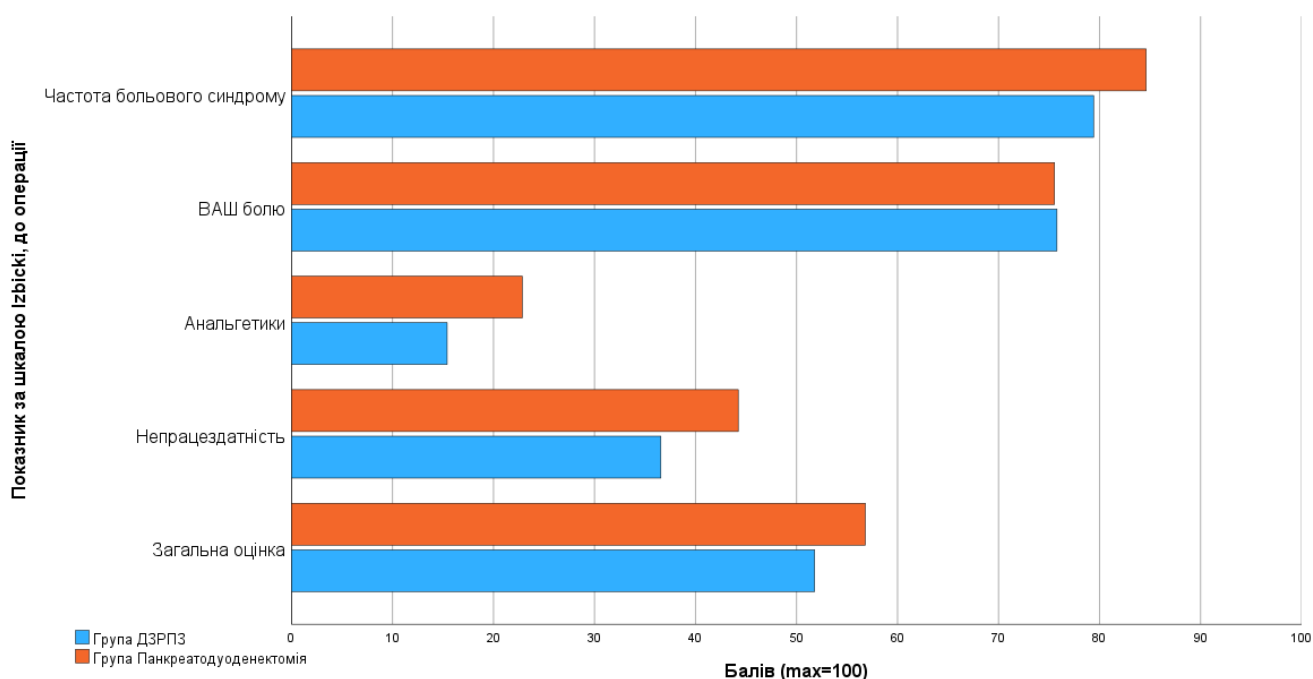


Рисунок 5.7. Показники болю за шкалою Izbicki до панкреатодуоденектомії

Загальний показник больового синдрому у групі панкреатодуоденектомії до операції становив 56.8 балів (табл. 5.4). Частота больового синдрому становила 84.6 балів, що приблизно відповідає нападам болю між “декілька разів на тиждень” та “щодня” за шкалою Izbicki. Середнє значення ВАШ інтенсивності больового синдрому становило 75.5 балів (максимум – 100 балів). По показнику “анальгетики” – середня оцінка до операції складала 22.85 балів та 44.23 балів за шкалою непрацездатності (приблизно дорівнює >1 тижня та <1 місяця непрацездатності на рік).

Не було виявлено статистично достовірної різниці між показниками шкали Izbicki між групами панкреатодуоденектомії та ДЗРПЗ у доопераційному періоді (таблс 5.4, рис. 5.7). Різниця до операції була відсутня у індивідуальних показниках шкали: частота больового синдрому – 84.6 проти 79.4 балів ( $p=0.44$ ), ВАШ болю – 75.5 проти 75.8 балів ( $p=0.96$ ), анальгетиках – 22.9 проти 15.4 балів ( $p=0.23$ ) та непрацездатності – 44.2 проти 36.6 балів ( $p=0.2$ ). Загальна оцінка до операції становила 56.8 балів для панкреатодуоденектомії та 51.8 балів для ДЗРПЗ, різниця не достовірна ( $p=0.18$ ). Відсутність різниці у передопераційних показниках говорить про хорошу порівнюваність груп, та, за наявності різниці ефективності втручань у післяопераційному періоді, про більшу ймовірність того що різниця в показниках спричинена різним ефектом операції, а не змішувальними змінними.

	Панкреатодуоденектомія				
	До операції		Після операції		p
	Середнє значення	Стандартне відхилення	Середнє значення	Стандартне відхилення	
Частота больового синдрому	84.62	5.32	21.15	4.78	<0.001
ВАШ болю	75.54	3.02	9.69	2.56	<0.001
Анальгетики	22.85	7.24	0.69	0.31	<0.001
Непрацездатність	44.23	4.15	13.46	6.08	<0.001
Загальна оцінка	56.81	3.37	11.25	2.53	<0.001

Таблиця 5.5. Порівняння показників болю за шкалою Izbicki (бали) до та після панкреатодуоденектомії

У групі панкреатодуоденектомії після операції відмічалось значне та статистично достовірне покращення показників болю за Izbicki (табл. 5.5). Частота больового синдрому знизилася з 84.6 балів до 21 балу, зо приблизно нападам болю декілька разів на рік ( $p<0.001$ ). Знизилася також інтенсивність нападів болю, що виражається в показниках ВАШ 75.5 балів до операції та 9.7 балів після (максимум – 100 балів,  $p<0.001$ ). Необхідність прийому анальгетиків знизилася майже до 0 та склала 0.69 балів після операції (ацетилсаліцилова кислота відповідає 1 балу,  $p<0.001$ ). Показник непрацездатності зменшився з 44.2 балів до 13.5 балів, що відповідає <1 тижня непрацездатності на рік ( $p<0.001$ ). Загальна оцінка больового синдрому зменшилась з 56.8 балів до 11.3 балів ( $p<0.001$ ).

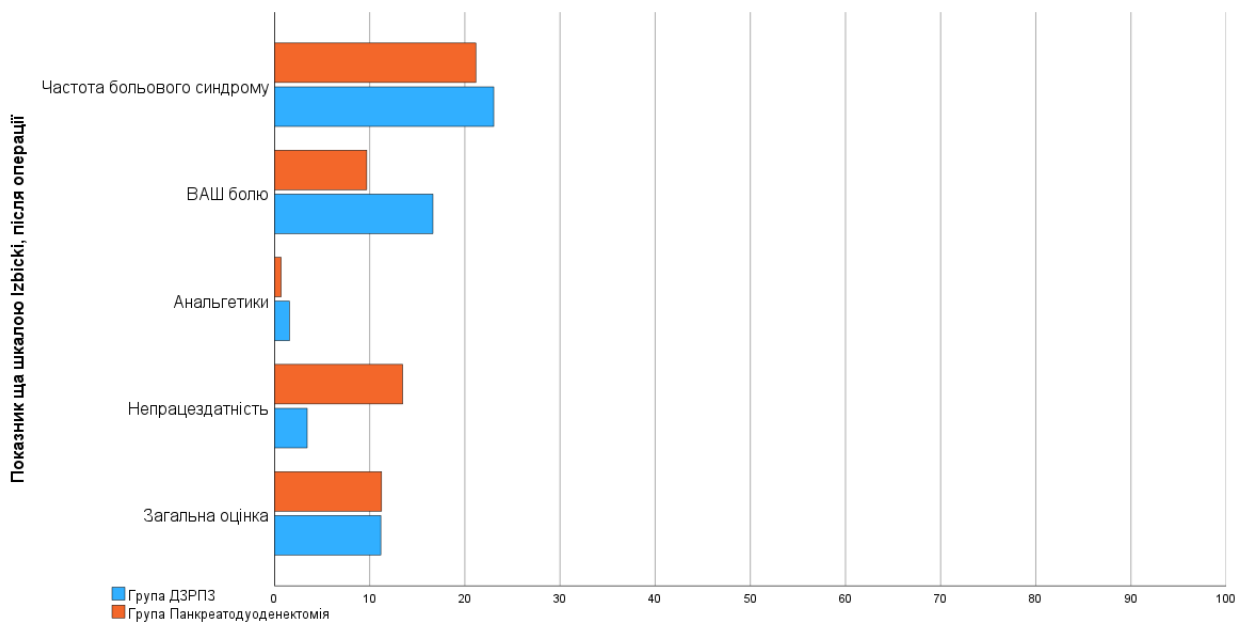


Рисунок 5.8. Показники болю за шкалою Izbicki після панкреатодуоденектомії

Значне зниження показників за шкалою Izbicki у групі панкреатодуоденектомії після операції говорить про ефективність даного втручання у лікуванні захворювання. Проте при порівнянні показників больового синдрому після операції у групі панкреатодуоденектомії з групою ДЗРПЗ, не було виявлено позитивної різниці у групі панкреатодуоденектомії (рис. 5.8, табл. 5.6), як у загальному значенні шкали Izbicki так і індивідуальних її показниках.

	ДЗРПЗ		Панкреатодуоденектомія		p
	Середнє значення	Стандартне відхилення	Середнє значення	Стандартне відхилення	
Частота больового синдрому	23.04	2.20	21.15	4.78	0.706
Ваш болю	16.65	2.22	9.69	2.56	0.136
Анальгетики	1.57	0.57	0.69	0.31	0.448
Непрацездатність	3.43	1.22	13.46	6.08	0.012
Загальна оцінка	11.17	1.24	11.25	2.53	0.977

Таблиця 5.6. Порівняння больового синдрому за шкалою Izbicki після операції у групах панкреатодуоденектомії та ДЗРПЗ

Так, частота больового синдрому після операції склала 21.2 балів у групі панкреатодуоденектомії та 23 бали у групі ДЗРПЗ ( $p=0.71$ ). ВАШ інтенсивності болю відповідала 9.7 балам у групі панкреатодуоденектомії та 16.6 у групі ДЗРПЗ, проте ця різниця не досягла статистичної достовірності ( $p=0.14$ ). За показником анальгетики також не було виявлено різниці, 0.7 балів проти 1.6 балів у групі ДЗРПЗ ( $p=0.45$ ). При цьому статистично достовірно нижчим був показник непрацездатності у групі ДЗРПЗ, 3.4 бали проти 13.5 балів у групі панкреатодуоденектомії ( $p=0.01$ ). Хоча обидва показники відповідають менше ніж 1 тижню непрацездатності на рік, пацієнти після ДЗРПЗ частіше вказували 0 як відповідь на дане питання, що означає повну працездатність на протязі року та може свідчити про кращу якість життя чи кращий функціональний стан пацієнтів порівняно з панкреатодуоденектомією. Загальний показник шкали Izbiicki був 11.3 балів для панкреатодуоденектомії 11.2 та 11.2 балів для ДЗРПЗ, різниця не достовірна ( $p=0.98$ ).

У підсумку, панкреатодуоденектомія це безпечне та ефективне втручання для пацієнтів з парадуденальним панкреатитом. У нашій когорті пацієнти з парадуденальним панкреатитом, яким була виконана панкреатодуоденектомія достовірно не відрізнялись від пацієнтів, що були прооперовані за допомогою ДЗРПЗ за демографічними показниками, шкідливими звичками, клінічним симптомами та ознаками, чи радіологічними формами захворювання. Групи не відрізнялись за часом від діагнозу та хірургічним лікуванням. Рефрактерний больовий синдром був найбільш частим показом до операції у обох групах, а його частка серед показів до втручання статистично не різнилась. Важливою достовірною різницею була наявність у групі панкреатодуоденектомії пацієнтів з неможливістю виключити злоякісні новоутворення периампулярної зони, що робило панкреатодуоденектомію їх операцією вибору, такі пацієнти були відсутні у групі ДЗРПЗ. Також не було достовірної різниці між передопераційними результатами шкали болю за Izbiicki, що дозволяє говорити про схожі показники болю між групами. Відсутність різниці у базових передопераційних показниках



вказує на вдалу порівнюваність даних груп та меншу ймовірність впливу неявних чи змішувальних змінних на результат.

Щодо основних довгострокових результатів лікування, панкреатодуоденектомія з великою статистичною достовірністю покращила післяопераційні показники больового синдрому за шкалою Izbicki у пацієнтів з парадуюденальним панкреатитом. Проте у порівнянні з ДЗРПЗ не було різниці у загальній оцінці шкали, частоті больового синдрому, його інтенсивності чи необхідності приймати анальгетики. При цьому різниця в працездатності хоч і, ймовірно, клінічно не значуща, була не на користь панкреатодуоденектомії. Ці результати говорять про відсутність переваги даного втручання у лікуванні основного симптому парадуюденального панкреатиту – больового синдрому.

Важливо підсумувати, що при відсутності різниці у ефективності контролю больового синдрому, панкреатодуоденектомія мала достовірно гірші інтраопераційні показники та безпосередні післяопераційні результати. Тривалість операції при панкреатодуоденектомії у нашій когорті була довшою, а крововтрата більшою у порівнянні з ДЗРПЗ. У післяопераційному періоді частота післяопераційних ускладнень була вищою. Це і довший період реабілітації після великого об'єму резекції, ймовірно, спричинило і достовірно триваліший період перебування у стаціонарі.

У висновку, панкреатодуоденектомія не зважаючи на високу ефективність, не має переваг над ДЗРПЗ для лікування парадуюденального панкреатиту. Панкреатодуоденектомія має вищу частоту післяопераційних ускладнень та триваліший період перебування у стаціонарі після операції. Дані результати свідчать проти концепції тотального використання панкреатодуоденектомії при парадуюденальному панкреатиті, що прийнята низкою іноземних авторів. Панкреатодуоденектомія має своє місце у лікуванні парадуюденального панкреатиту суворо за показами, що повинні визначатись індивідуально для кожного пацієнта.

## ВИСНОВКИ

1. Діагностика парадуоденального панкреатиту є комплексною задачею, яка базується на клінічних проявах, анамнезі та даних інструментальних методів дослідження. Пріоритетними інструментальними методами обстеження є використання КТ, МРТ, ЕУС та ЕРХПГ. ЕУС та ЕРХПГ дозволяють з високою точністю діагностувати характерні ознаки парадуоденального панкреатиту: запалення медіальної ділянки панкреатодуоденальної борозди з відповідними кістозними змінами, нерівномірність контуру стінки з звуженням просвіту ДПК, ригідність тканин в ділянці великого та маленького сосочка ДПК. За необхідності одночасно виконувалась біопсія під ЕУС-контролем.
2. В результаті проведеного патоморфологічного дослідження виділяємо кістозну, солідну та змішану форми парадуоденального панкреатиту. Кістозна форма (45.4%) характеризується наявністю кістозних змін стінки ДПК та підшлункової залози, тоді як солідна форма (36.4%) має більш виражені фіброзні зміни і гіпертрофію брунерівських залоз. Змішана форма (18.2%) представляє собою поєднання характеристик обох інших форм, з ознаками як кістозної, так і солідної перебудови тканин.
3. Патоморфологічні форми парадуоденального панкреатиту корелюють з клінічним перебігом. Гострий початок хвороби був більш характерний при кістозній формі захворювання, 60% проти 25% та 0% при солідній та змішаній формах відповідно (різниця достовірна,  $p=0.023$ ). Лише при кістозній формі парадуоденального панкреатиту показами до операції були компресія ДПК (9.1%) та загальної жовчної протоки (9.1%), пацієнтів з неможливістю виключити злоякісне новоутворення не було. У той самий час серед пацієнтів з солідною та змішаною формами були пацієнти (18.2%) з неможливістю виключення злоякісного новоутворення та не спостерігалось компресії структур, які були б безпосереднім показом до оперативного втручання.
4. Ендоскопічні втручання (під контролем ЕУС та ЕРХПГ) є ефективними та безпечними при парадуоденальному панкреатиті (застосовані у 14.9%

досліджуваних пацієнтів) та дозволяють усунути симптоми захворювання з покращенням стану пацієнтів. Покази до ендоскопічних втручань при парадуоденальному панкреатиті включають наявність кістозних утворень у стінці ДПК та периампулярній ділянці та наявність стенозу чи стриктури ЗЖП.

5. Показами до відкритого хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту є рефрактерний больовий синдром (64.1%), стеноз зовнішньопечінкових жовчних проток (19.2%), стеноз дванадцятипалої кишки (7.7%), портальна гіпертензія (3.8%), а також неможливість виключення злоякісного новоутворення (5.1%).

6. ДЗРПЗ є безпечним та ефективними хірургічними втручаннями у хворих на парадуоденальний панкреатит. Загальна частота післяопераційних ускладнень склала 14.5%, летальність 0%, тривалість перебування у стаціонарі була 10.8 днів. Використання ДЗРПЗ дозволило достовірно покращити показники контролю больового синдрому у пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом, оцінка шкали болю за Izbicki склала 11.2 проти 51.8 балів до операції ( $p < 0.001$ ).

7. Панкреатодуоденектомія є безпечним та ефективним втручанням при хірургічному лікуванні парадуоденального панкреатиту. Частота післяопераційних ускладнень за Clavien-Dindo  $\geq 2$  склала 37.5%, тривалість п/о перебування у стаціонарі 15.1 днів, летальність 0%. Загальна оцінка больового синдрому за Izbicki зменшилась з 56.8 балів до 11.3 балів ( $p < 0.001$ ).

8. При порівнянні віддалених результатів, а саме показників больового синдрому після операції, у групі панкреатодуоденектомії з групою ДЗРПЗ, не було виявлено позитивної різниці у групі панкреатодуоденектомії, як у загальному значенні за шкалою Izbicki, так і в індивідуальних її показниках. Частота больового синдрому після операції склала 21.2 балів у групі панкреатодуоденектомії та 23 бали у групі ДЗРПЗ ( $p = 0.71$ ). ВАШ інтенсивності болю відповідала 9.7 балам у групі панкреатодуоденектомії та 16.6 у групі ДЗРПЗ, проте ця різниця не досягла статистичної достовірності ( $p = 0.14$ ). За показником анальгетики також не було виявлено різниці, 0.7 балів проти 1.6 балів у групі ДЗРПЗ ( $p = 0.45$ ). Загальний показник шкали Izbicki був 11.3 балів

для панкреатодуоденектомії 11.2 та 11.2 балів для ДЗРПЗ, різниця не достовірна ( $p=0.98$ ).

9. Панкреатодуоденектомія не зважаючи на високу ефективність, не має переваг над ДЗРПЗ для лікування парадуоденального панкреатиту. Частота післяопераційних ускладнень була достовірно вищою серед пацієнтів, яким була виконана панкреатодуоденектомія у порівнянні з ДЗРПЗ, 37.5% проти 14.5% ( $p=0.038$ ). У пацієнтів групи панкреатодуоденектомії середня тривалість перебування у стаціонарі після операції склала 15.1 день проти 10.8 днів у групі ДЗРПЗ ( $p=0.005$ ). Дані результати свідчать проти концепції тотального використання панкреатодуоденектомії при парадуоденальному панкреатиті. Панкреатодуоденектомія повинна використовуватись у пацієнтів з неможливістю виключення злякисного новоутворення, невдачу попередніх хірургічних методів лікування або наявності анатомічних особливостей, що не дозволяють виконати ДЗРПЗ.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діагностика парадуоденального панкреатиту повинна базуватися на комплексному підході, що включає ретельний збір клінічного анамнезу та використання інструментальних методів дослідження. Ключові клінічні критерії включають наявність хронічного больового синдрому, симптоми, такі як нудота, блювання, загальна слабкість, втрата маси тіла та жовтяницю. Інструментальне обстеження має включати використання УЗД, КТ, МРТ, ЕУС (з можливою біопсією) та ЕРХПГ.
2. Показами до відкритого хірургічного лікування у пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом є: наявність рефрактерного больового синдрому, що не усувається іншими методами лікування, наявність клінічно значущої компресії загальної жовчної протоки/ДПК/судинних структур або неможливість виключення злоякісного новоутворення периампулярної зони.
3. Парадуоденальний панкреатит патоморфологічно повинен бути діагностований згідно з запропонованими патоморфологічними характеристиками, із виділенням окремих форм: кістозної, солідної чи змішаної.
4. У пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом за наявності показів до оперативного втручання перевагу слід надавати одній з модифікацій ДЗРПЗ, що дозволяє ефективно лікувати симптоми захворювання при прийнятному ризику післяопераційних ускладнень та хороших віддалених результатах.
5. Панкреатодуоденектомія повинна застосовуватись у пацієнтів з неможливістю виключення злоякісного новоутворення, невдачу попередніх хірургічних методів лікування або наявності анатомічних особливостей що унеможливають виконання ДЗРПЗ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hall TC, Garcea G, Webb MBA, Al-Leswas D, Metcalfe MS, Dennison AR. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2014/06/01;20(3).
2. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16(2):218-24.
3. Díte P, Starý K Fau - Novotný I, Novotný I Fau - Precechtelová M, Precechtelová M Fau - Dolina J, Dolina J Fau - Lata J, Lata J Fau - Zboril V, et al. Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic. (0954-691X (Print)).
4. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. (0017-5749 (Print)).
5. Johnson CD, Hosking S. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960-88. *Gut*. 1991;32(11):1401-5.
6. Bradley EL, 3rd. Long-term results of pancreatojejunostomy in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg*. 1987;153(2):207-13.
7. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-84.
8. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2192-9.
9. Andersen BN, Pedersen NT, Scheel J, Worning H. Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroenterol*. 1982;17(2):247-52.
10. Dzieniszewski J, Jarosz M, Ciok J. Chronic pancreatitis in Warsaw. *Mater Med Pol*. 1990;22(3):202-4.
11. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined German population. *Pancreatology*. 2002;2(5):469-77.

12. Lévy P, Barthet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30(6-7):838-44.
13. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45-55.
14. Alpern MB, Sandler MA, Kellman GM, Madrazo BL. Chronic pancreatitis: ultrasonic features. *Radiology*. 1985;155(1):215-9.
15. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, et al. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatology*. 2012;12(2):79-84.
16. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(5):345-54.
17. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol*. 2003;38(4):315-26.
18. Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, Vantini I, Uomo G, Maisonneuve P. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*. 2010;39(8):1205-10.
19. Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(3):266-73; quiz e27.
20. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Defining the role of smoking in chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(3):196-7.
21. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(9):1467-71.
22. Büchler MW. *Chronic pancreatitis : novel concepts in biology and therapy*. Oxford: Blackwell Science; 2002.

23. Carnaille B, Oudar C, Pattou F, Combemale F, Rocha J, Proye C. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust N Z J Surg.* 1998;68(2):117-9.
24. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology.* 1952;21(1):54-63.
25. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol.* 2015;53(12):1447-95.
26. Jacob JJ, John M, Thomas N, Chacko A, Cherian R, Selvan B, et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg.* 2006;76(8):740-4.
27. Pitchumoni CS. Chronic pancreatitis: a historical and clinical sketch of the pancreas and pancreatitis. *Gastroenterologist.* 1998;6(1):24-33.
28. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas.* 2002;25(4):411-2.
29. Yadav D, Eigenbrodt ML, Briggs MJ, Williams DK, Wiseman EJ. Pancreatitis: prevalence and risk factors among male veterans in a detoxification program. *Pancreas.* 2007;34(4):390-8.
30. Durbec JP, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion.* 1978;18(5-6):337-50.
31. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Ogawa M, Ohno Y. Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2622-7.
32. Maruyama K, Otsuki M. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: survey of male sobriety association members in Japan. *Pancreas.* 2007;34(1):63-5.
33. Sarles H, Cros RC, Bidart JM. A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases. *Digestion.* 1979;19(2):110-25.



34. Stigendal L, Olsson R. Alcohol consumption pattern and serum lipids in alcoholic cirrhosis and pancreatitis. A comparative study. *Scand J Gastroenterol.* 1984;19(5):582-7.
35. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L, et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci.* 1999;44(7):1303-11.
36. Lévy P, Mathurin P, Roqueplo A, Rueff B, Bernades P. A multidimensional case-control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1995;10(3):231-8.
37. Suda K, Shiotsu H, Nakamura T, Akai J, Nakamura T. Pancreatic fibrosis in patients with chronic alcohol abuse: correlation with alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(11):2060-2.
38. Ammann RW, Knoblauch M, Möhr P, Deyhle P, Largiadèr F, Akovbiantz A, et al. High incidence of extrapancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1980;15(4):395-9.
39. Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1999;116(5):1132-40.
40. Cavallini G, Talamini G, Vaona B, Bovo P, Filippini M, Rigo L, et al. Effect of alcohol and smoking on pancreatic lithogenesis in the course of chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1994;9(1):42-6.
41. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153-99.
42. Maisonneuve P, Frulloni L, Müllhaupt B, Faitini K, Cavallini G, Lowenfels AB, et al. Impact of smoking on patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2006;33(2):163-8.
43. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut.* 2005;54(4):510-4.

44. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Di Francesco V, et al. Pain relapses in the first 10 years of chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 1996;171(6):565-9.
45. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med.* 2009;169(11):1035-45.
46. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996;14(2):141-5.
47. Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, Sossenheimer MJ, Barua PS, Zhang Y, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology.* 1996;110(6):1975-80.
48. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(3):252-61.
49. Applebaum-Shapiro SE, Finch R, Pfützer RH, Hepp LA, Gates L, Amann S, et al. Hereditary pancreatitis in North America: the Pittsburgh-Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group Study. *Pancreatology.* 2001;1(5):439-43.
50. Elitsur Y, Chertow BC, Jewell RD, Finver SN, Primerano DA. Identification of a hereditary pancreatitis mutation in four West Virginia families. *Pediatr Res.* 1998;44(6):927-30.
51. Le Bodic L, Bignon JD, Raguénès O, Mercier B, Georgelin T, Schnee M, et al. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet.* 1996;5(4):549-54.
52. Le Bodic L, Schnee M, Georgelin T, Soulard F, Ferec C, Bignon JD, et al. An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1996;41(7):1504-10.
53. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Jooste V, Bouvier AM, Hammel P, Ruszniewski P, et al. Mortality rate and risk factors in patients with hereditary pancreatitis: uni- and multidimensional analyses. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(9):2312-7.

54. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*. 2009;58(1):97-103.
55. Simon P, Weiss FU, Sahin-Toth M, Parry M, Nayler O, Lenfers B, et al. Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg-122 --> Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen. *J Biol Chem*. 2002;277(7):5404-10.
56. Aoun E, Chang CC, Greer JB, Papachristou GI, Barmada MM, Whitcomb DC. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. *PLoS One*. 2008;3(4):e2003.
57. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2000;25(2):213-6.
58. Choudari CP, Imperiale TF, Sherman S, Fogel E, Lehman GA. Risk of pancreatitis with mutation of the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1358-63.
59. Cohn JA, Neoptolemos JP, Feng J, Yan J, Jiang Z, Greenhalf W, et al. Increased risk of idiopathic chronic pancreatitis in cystic fibrosis carriers. *Hum Mutat*. 2005;26(4):303-7.
60. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics*. 2005;115(4):e463-9.
61. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1857-64.
62. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339(10):645-52.
63. Weiss FU, Simon P, Bogdanova N, Mayerle J, Dworniczak B, Horst J, et al. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. *Gut*. 2005;54(10):1456-60.

64. Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW. Textbook of Gastroenterology: Wiley; 2011.
65. Tarnasky PR, Hoffman B, Aabakken L, Knapple WL, Coyle W, Pineau B, et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(7):1125-9.
66. Lehman GA, Sherman S. Pancreas divisum. Diagnosis, clinical significance, and management alternatives. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1995;5(1):145-70.
67. Delhaye M, Engelholm L, Cremer M. Pancreas divisum: congenital anatomic variant or anomaly? Contribution of endoscopic retrograde dorsal pancreatography. *Gastroenterology.* 1985;89(5):951-8.
68. Bhatia E, Choudhuri G, Sikora SS, Landt O, Kage A, Becker M, et al. Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterology.* 2002;123(4):1020-5.
69. Schneider A, Suman A, Rossi L, Barmada MM, Beglinger C, Parvin S, et al. SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh. *Gastroenterology.* 2002;123(4):1026-30.
70. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen JE. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology.* 2014;146(4):989-94.
71. Keim V, Bauer N, Teich N, Simon P, Lerch MM, Mössner J. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med.* 2001;111(8):622-6.
72. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Jr., Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(6):442-6.
73. Pfutzer RH, Schneider A. Treatment of alcoholic pancreatitis. *Dig Dis.* 2005;23(3-4):241-6.
74. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):349-58.

75. Bagul A, Siriwardena AK. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. *Jop*. 2006;7(4):390-6.
76. Büchler MW, Martignoni ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:93.
77. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: the ABC system. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(1):67-70.
78. He YX, Xu HW, Sun XT, Ye Z, Wang W, Lai XW, et al. Endoscopic management of early-stage chronic pancreatitis based on M-ANNHEIM classification system: a prospective study. *Pancreas*. 2014;43(6):829-33.
79. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(2):101-19.
80. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3):682-707.
81. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(7):1251-61.
82. Martínez-Noguera A, D'Onofrio M. Ultrasonography of the pancreas. 1. Conventional imaging. *Abdom Imaging*. 2007;32(2):136-49.
83. Remer EM, Baker ME. Imaging of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am*. 2002;40(6):1229-42, v.
84. Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas*. 1997;15(1):14-5.
85. Jones SN, Lees WR, Frost RA. Diagnosis and grading of chronic pancreatitis by morphological criteria derived by ultrasound and pancreatography. *Clin Radiol*. 1988;39(1):43-8.
86. Bertolotto M, D'Onofrio M, Martone E, Malagò R, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 3. Doppler imaging. *Abdom Imaging*. 2007;32(2):161-70.

87. Tsao TF, Kang RJ, Tyan YS, Gueng MK, Lee T, Lee SK. Color Doppler twinkling artifact related to chronic pancreatitis with parenchymal calcification. *Acta Radiol.* 2006;47(6):547-8.
88. Luetmer PH, Stephens DH, Ward EM. Chronic pancreatitis: reassessment with current CT. *Radiology.* 1989;171(2):353-7.
89. Siddiqi AJ, Miller F. Chronic pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR.* 2007;28(5):384-94.
90. Shawker TH, Linzer M, Hubbard VS. Chronic pancreatitis: the diagnostic significance of pancreatic size and echo amplitude. *J Ultrasound Med.* 1984;3(6):267-72.
91. Strobel D, Bernatik T, Blank W, Will U, Reichel A, Wüstner M, et al. Incidence of bleeding in 8172 percutaneous ultrasound-guided intraabdominal diagnostic and therapeutic interventions - results of the prospective multicenter DEGUM interventional ultrasound study (PIUS study). *Ultraschall Med.* 2015;36(2):122-31.
92. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(9):3820-44.
93. Shmulewitz A, Teefey SA, Robinson BS. Factors affecting image quality and diagnostic efficacy in abdominal sonography: a prospective study of 140 patients. *J Clin Ultrasound.* 1993;21(9):623-30.
94. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107(4):221-8.
95. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(4):507-11.
96. Nattermann C, Goldschmidt AJ, Dancygier H. [Endosonography in chronic pancreatitis. A comparative study of endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic sonography]. *Ultraschall Med.* 1992;13(6):263-70.

97. Nattermann C, Goldschmidt AJ, Dancygier H. Endosonography in chronic pancreatitis--a comparison between endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 1993;25(9):565-70.
98. Pungpapong S, Wallace MB, Woodward TA, Noh KW, Raimondo M. Accuracy of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis: a prospective comparison study. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(1):88-93.
99. Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, van Velse A, et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc*. 1998;48(1):18-25.
100. Sica GT, Braver J, Cooney MJ, Miller FH, Chai JL, Adams DF. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreatography in patients with pancreatitis. *Radiology*. 1999;210(3):605-10.
101. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1781-8.
102. Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 1998;48(1):11-7.
103. Kim DH, Pickhardt PJ. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am*. 2007;87(6):1341-58, viii.
104. Ly JN, Miller FH. MR imaging of the pancreas: a practical approach. *Radiol Clin North Am*. 2002;40(6):1289-306.
105. Matos C, Bali MA, Delhaye M, Devière J. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(1):157-78.
106. Anderson SW, Soto JA. Pancreatic duct evaluation: accuracy of portal venous phase 64 MDCT. *Abdom Imaging*. 2009;34(1):55-63.

107. Robinson PJ, Sheridan MB. Pancreatitis: computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2000;10(3):401-8.
108. Chowdhury R, Bhutani MS, Mishra G, Toskes PP, Forsmark CE. Comparative analysis of direct pancreatic function testing versus morphological assessment by endoscopic ultrasonography for the evaluation of chronic unexplained abdominal pain of presumed pancreatic origin. *Pancreas.* 2005;31(1):63-8.
109. Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, Lubbers H, Mahlke R, Stockmann F, et al. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1996;12(2):149-52.
110. Stevens T, Dumot JA, Zuccaro G, Jr., Vargo JJ, Parsi MA, Lopez R, et al. Evaluation of duct-cell and acinar-cell function and endosonographic abnormalities in patients with suspected chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(1):114-9.
111. Conwell DL, Zuccaro G, Purich E, Fein S, Vargo JJ, Dumot JA, et al. Comparison of endoscopic ultrasound chronic pancreatitis criteria to the endoscopic secretin-stimulated pancreatic function test. *Dig Dis Sci.* 2007;52(5):1206-10.
112. Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(10):1834-7.
113. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut.* 1996;39(4):580-6.
114. Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(2):79-83.
115. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):484-8.
116. Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2016;45(2):241-7.



117. Keller J, Meier V, Wolfram KU, Rosien U, Layer P. Sensitivity and specificity of an abbreviated (13)C-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(4):288-94.
118. Keller J, Brückel S, Jahr C, Layer P. A modified <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test detects moderate pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas.* 2011;40(8):1201-5.
119. Potet F, Duclert N. [Cystic dystrophy on aberrant pancreas of the duodenal wall]. *Arch Fr Mal App Dig.* 1970;59(4):223-38.
120. Muraki T, Kim GE, Reid MD, Mittal P, Bedolla G, Memis B, et al. Paraduodenal Pancreatitis: Imaging and Pathologic Correlation of 47 Cases Elucidates Distinct Subtypes and the Factors Involved in its Etiopathogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(10):1347-63.
121. Adsay NV, Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying "cystic dystrophy of heterotopic pancreas", "para-duodenal wall cyst", and "groove pancreatitis". *Semin Diagn Pathol.* 2004;21(4):247-54.
122. Aoun N, Zafatayeff S, Smayra T, Haddad-Zebouni S, Tohmé C, Ghossain M. Adenomyoma of the ampullary region: imaging findings in four patients. *Abdom Imaging.* 2005;30(1):86-9.
123. Beaulieu S, Vitte RL, Le Corguille M, Petit Jean B, Eugène C. [Endoscopic drainage of cystic dystrophy of the duodenal wall: report of three cases]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28(11):1159-64.
124. Becker V, Mischke U. Groove pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1991;10(3-4):173-82.
125. Bill K, Belber JP, Carson JW. Adenomyoma (pancreatic heterotopia) of the duodenum producing common bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc.* 1982;28(3):182-4.
126. Chatelain D, Vibert E, Yzet T, Geslin G, Bartoli E, Manaouil D, et al. Groove pancreatitis and pancreatic heterotopia in the minor duodenal papilla. *Pancreas.* 2005;30(4):e92-5.
127. Colardelle P, Chochon M, Larvol L, Palazzo L, Fléjou JF, Andrieu J. [Cystic dystrophy in an antro-duodenal heterotopic antroduodenal pancreas]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1994;18(3):277-80.

128. Cruickshank AH, Benbow EW. Pathology of the Pancreas: Springer London; 1995.
129. Fékété F, Noun R, Sauvanet A, Fléjou JF, Bernades P, Belghiti J. Pseudotumor developing in heterotopic pancreas. *World J Surg.* 1996;20(3):295-8.
130. Fléjou JF, Potet F, Molas G, Bernades P, Amouyal P, Fékété F. Cystic dystrophy of the gastric and duodenal wall developing in heterotopic pancreas: an unrecognised entity. *Gut.* 1993;34(3):343-7.
131. Glaser M, Roskar Z, Skalicky M, Krajnc I. Cystic dystrophy of the duodenal wall in a heterotopic pancreas. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114(23-24):1013-6.
132. Hasegawa S, Suzuki A, Sakai Y, Ohtsuka S, Suzuki M, Takasu N, et al. [A case of groove pancreatitis with fibromuscular proliferation]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2002;99(5):523-6.
133. Holstege A, Barner S, Brambs HJ, Wenz W, Gerok W, Farthmann EH. Relapsing pancreatitis associated with duodenal wall cysts. Diagnostic approach and treatment. *Gastroenterology.* 1985;88(3):814-9.
134. Irie H, Honda H, Kuroiwa T, Hanada K, Yoshimitsu K, Tajima T, et al. MRI of groove pancreatitis. *J Comput Assist Tomogr.* 1998;22(4):651-5.
135. Itoh S, Yamakawa K, Shimamoto K, Endo T, Ishigaki T. CT findings in groove pancreatitis: correlation with histopathological findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1994;18(6):911-5.
136. Izbicki JR, Knoefel WT, Müller-Höcker J, Mandelkow HK. Pancreatic hamartoma: a benign tumor of the pancreas. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(8):1261-2.
137. Leger L, Lemaigre G, Lenriot JP. [Cysts on heterotopic pancreas of the duodenal wall]. *Nouv Presse Med.* 1974;3(36):2309-14.
138. McFaul CD, Vitone LJ, Campbell F, Azadeh B, Hughes ML, Garvey CJ, et al. Pancreatic hamartoma. *Pancreatology.* 2004;4(6):533-7; discussion 7-8.
139. Noltenius H, Colmant HJ. [Excessive hyperplasia of the exocrine pancreatic tissue and Wernicke's encephalopathy (author's transl)]. *Med Klin.* 1977;72(50):2155-8.
140. Palazzo JP, Chang CD. Inflammatory pseudotumour of the pancreas. *Histopathology.* 1993;23(5):475-7.

141. Palitzsch KD, Back W, Raute M, Georgi M, Bode H, Usadel KH. [An unusual "tumor-like finding" between the head of the pancreas and the duodenal wall]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1990;115(13):496-500.
142. Procacci C, Graziani R, Zamboni G, Cavallini G, Pederzoli P, Guarise A, et al. Cystic dystrophy of the duodenal wall: radiologic findings. *Radiology.* 1997;205(3):741-7.
143. Seitz K, Rettenmaier G, Stolte M. [Groove pancreatitis--its pathological anatomy and sonographic findings]. *Ultraschall Med.* 1985;6(3):131-3.
144. Shudo R, Obara T, Tanno S, Fujii T, Nishino N, Sagawa M, et al. Segmental groove pancreatitis accompanied by protein plugs in Santorini's duct. *J Gastroenterol.* 1998;33(2):289-94.
145. Shudo R, Yazaki Y, Sakurai S, Uenishi H, Yamada H, Sugawara K, et al. Groove pancreatitis: report of a case and review of the clinical and radiologic features of groove pancreatitis reported in Japan. *Intern Med.* 2002;41(7):537-42.
146. Stolte M, Weiss W, Volkholz H, Rösch W. A special form of segmental pancreatitis: "groove pancreatitis". *Hepato-gastroenterology.* 1982;29(5):198-208.
147. Stolte M, Zink W, Schaffner O. [Duodenal wall cysts and diseases of the pancreas]. *Leber Magen Darm.* 1983;13(4):140-9.
148. Vankemmel M, Paris JC, Houcke M, Laurent JC, Burzynski A. [Paraduodenal cysts near Vater's ampulla and chronic pancreatitis]. *Med Chir Dig.* 1975;4(3):181-5.
149. Wu SS, Vargas HI, French SW. Pancreatic hamartoma with Langerhans cell histiocytosis in a draining lymph node. *Histopathology.* 1998;33(5):485-7.
150. Yamaguchi K, Tanaka M. Groove pancreatitis masquerading as pancreatic carcinoma. *Am J Surg.* 1992;163(3):312-6; discussion 7-8.
151. Casetti L, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Graziani R, Falconi M, et al. "Paraduodenal" Pancreatitis: Results of Surgery on 58 Consecutive Patients from a Single Institution. *World Journal of Surgery.* 2009;33(12):2014.
152. Kim JD, Han YS, Choi DL. Characteristic clinical and pathologic features for preoperative diagnosed groove pancreatitis. *J Korean Surg Soc.* 2011;80(5):342-7.

153. Manzelli A, Petrou A, Lazzaro A, Brennan N, Soonawalla Z, Friend P. Groove pancreatitis. A mini-series report and review of the literature. *Jop.* 2011;12(3):230-3.
154. Raman SP, Salaria SN, Hruban RH, Fishman EK. Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(1):W29-39.
155. Tezuka K, Makino T, Hirai I, Kimura W. Groove pancreatitis. *Dig Surg.* 2010;27(2):149-52.
156. Blasbalg R, Baroni RH, Costa DN, Machado MC. MRI features of groove pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(1):73-80.
157. Castell-Monsalve FJ, Sousa-Martin JM, Carranza-Carranza A. Groove pancreatitis: MRI and pathologic findings. *Abdom Imaging.* 2008;33(3):342-8.
158. Rebours V, Lévy P, Vullierme MP, Couvelard A, O'Toole D, Aubert A, et al. Clinical and morphological features of duodenal cystic dystrophy in heterotopic pancreas. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(4):871-9.
159. Kwak SW, Kim S, Lee JW, Lee NK, Kim CW, Yi MS, et al. Evaluation of unusual causes of pancreatitis: role of cross-sectional imaging. *Eur J Radiol.* 2009;71(2):296-312.
160. Perez-Johnston R, Sainani NI, Sahani DV. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis). *Radiol Clin North Am.* 2012;50(3):447-66.
161. Wronski M, Karkocha D, Slodkowski M, Cebulski W, Krasnodebski IW. Sonographic findings in groove pancreatitis. *J Ultrasound Med.* 2011;30(1):111-5.
162. Malde DJ, Oliveira-Cunha M, Smith AM. Pancreatic carcinoma masquerading as groove pancreatitis: case report and review of literature. *Jop.* 2011;12(6):598-602.
163. Akisik MF, Aisen AM, Sandrasegaran K, Jennings SG, Lin C, Sherman S, et al. Assessment of chronic pancreatitis: utility of diffusion-weighted MR imaging with secretin enhancement. *Radiology.* 2009;250(1):103-9.
164. Ishigami K, Tajima T, Nishie A, Kakihara D, Fujita N, Asayama Y, et al. Differential diagnosis of groove pancreatic carcinomas vs. groove pancreatitis: usefulness of the portal venous phase. *Eur J Radiol.* 2010;74(3):e95-e100.

165. Ardengh JC, Lopes CV, de Lima LF, de Oliveira JR, Venco F, Santo GC, et al. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *World J Gastroenterol.* 2007;13(22):3112-6.
166. Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2663-8.
167. Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz E, Lozano-Leon A, Abdulkader I, Larino-Noia J, Antunez J, et al. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. *World J Gastroenterol.* 2007;13(2):289-93.
168. Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz JE, Abdulkader I, Larino-Noia J, Eugenyeva E, Lozano-Leon A, et al. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1705-10.
169. Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(1):118-28.
170. Turner BG, Cizginer S, Agarwal D, Yang J, Pitman MB, Brugge WR. Diagnosis of pancreatic neoplasia with EUS and FNA: a report of accuracy. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(1):91-8.
171. Fritscher-Ravens A, Brand L, Knöfel WT, Bobrowski C, Topalidis T, Thonke F, et al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2768-75.
172. Krishna NB, Mehra M, Reddy AV, Agarwal B. EUS/EUS-FNA for suspected pancreatic cancer: influence of chronic pancreatitis and clinical presentation with or without obstructive jaundice on performance characteristics. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(1):70-9.

173. Takahashi K, Yamao K, Okubo K, Sawaki A, Mizuno N, Ashida R, et al. Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(1):76-9.
174. Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(5):728-36; quiz 51, 53.
175. Will U, Mueller A, Topalidis T, Meyer F. Value of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration (FNA) in the diagnosis of neoplastic tumor(-like) pancreatic lesions in daily clinical practice. *Ultraschall Med.* 2010;31(2):169-74.
176. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1998;115(3):763-4.
177. Ahmed Ali U, Issa Y, Bruno MJ, van Goor H, van Santvoort H, Busch OR, et al. Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:49.
178. Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM, Poley JW, van Goor H, Wilder-Smith OH. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *PLoS One.* 2012;7(8):e42096.
179. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Tieftrunk E, Friess H. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2014;16(6):512-21.
180. Giannopoulos S, Kosmidou M, Sarmas I, Markoula S, Pelidou SH, Lagos G, et al. Patient compliance with SSRIs and gabapentin in painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain.* 2007;23(3):267-9.
181. Graversen C, Olesen SS, Olesen AE, Steimle K, Farina D, Wilder-Smith OH, et al. The analgesic effect of pregabalin in patients with chronic pain is reflected by changes in pharmaco-EEG spectral indices. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(3):363-72.
182. Matsuzawa-Yanagida K, Narita M, Nakajima M, Kuzumaki N, Niikura K, Nozaki H, et al. Usefulness of antidepressants for improving the neuropathic pain-like state and pain-induced anxiety through actions at different brain sites. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(8):1952-65.

183. Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 2000;27(3):235-40.
184. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2011;141(2):536-43.
185. Olesen SS, Graversen C, Olesen AE, Frøkjær JB, Wilder-Smith O, van Goor H, et al. Randomised clinical trial: pregabalin attenuates experimental visceral pain through sub-cortical mechanisms in patients with painful chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(8):878-87.
186. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(11):2032-5.
187. Chauhan S, Forsmark CE. Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):323-35.
188. Fasanella KE, Davis B, Lyons J, Chen Z, Lee KK, Slivka A, et al. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(2):335-64, ix.
189. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21(1):104-8.
190. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1983;28(2):97-102.
191. Lieb JG, 2nd, Forsmark CE. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(7):706-19.
192. Malesci A, Gaia E, Fioretta A, Bocchia P, Ciravegna G, Cantor P, et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(4):392-8.
193. Mössner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion*. 1992;53(1-2):54-66.

194. Vecht J, Symersky T, Lamers CB, Masclee AA. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(8):721-5.
195. Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis--a review. *Pancreatology.* 2009;9(4):344-50.
196. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009;136(1):149-59.e2.
197. Kirk GR, White JS, McKie L, Stevenson M, Young I, Clements WD, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(4):499-503.
198. Lieb JG, 2nd, Shuster JJ, Theriaque D, Curington C, Cintrón M, Toskes PP. A pilot study of Octreotide LAR vs. octreotide tid for pain and quality of life in chronic pancreatitis. *Jop.* 2009;10(5):518-22.
199. Malfertheiner P, Mayer D, Büchler M, Domínguez-Muñoz JE, Schiefer B, Ditschuneit H. Treatment of pain in chronic pancreatitis by inhibition of pancreatic secretion with octreotide. *Gut.* 1995;36(3):450-4.
200. Shah NS, Makin AJ, Sheen AJ, Siriwardena AK. Quality of life assessment in patients with chronic pancreatitis receiving antioxidant therapy. *World J Gastroenterol.* 2010;16(32):4066-71.
201. Uden S, Bilton D, Nathan L, Hunt LP, Main C, Braganza JM. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1990;4(4):357-71.
202. Uden S, Schofield D, Miller PF, Day JP, Bottiglier T, Braganza JM. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6(2):229-40.
203. Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, Makin AJ, Shah NS. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology.* 2012;143(3):655-63.e1.



204. Ballegaard S, Christophersen SJ, Dawids SG, Hesse J, Olsen NV. Acupuncture and transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain associated with chronic pancreatitis. A randomized study. *Scand J Gastroenterol.* 1985;20(10):1249-54.
205. Nguyen-Tang T, Dumonceau JM. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):281-98.
206. Rösch T, Daniel S, Scholz M, Huibregtse K, Smits M, Schneider T, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy.* 2002;34(10):765-71.
207. Wilcox CM, Varadarajulu S. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis: an evidence-based review. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8(2):104-10.
208. Cremer M, Devière J, Delhaye M, Baize M, Vandermeeren A. Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients. *Endoscopy.* 1991;23(3):171-6.
209. Hirota M, Asakura T, Kanno A, Shimosegawa T. Endoscopic treatment for chronic pancreatitis: indications, technique, results. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(6):770-5.
210. Oza VM, Kahaleh M. Endoscopic management of chronic pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5(1):19-28.
211. Tringali A, Boskoski I, Costamagna G. The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(1):145-65.
212. Wilcox CM. Endoscopic therapy for pain in chronic pancreatitis: is it time for the naysayers to throw in the towel? *Gastrointestinal Endoscopy.* 2005;61(4):582-6.
213. Adamek HE, Jakobs R, Buttman A, Adamek MU, Schneider AR, Riemann JF. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Gut.* 1999;45(3):402-5.
214. Brand B, Kahl M, Sidhu S, Nam VC, Sriram PV, Jaeckle S, et al. Prospective evaluation of morphology, function, and quality of life after extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcific pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3428-38.

215. Brand B, Pfaff T, Binmoeller KF, Sriram PV, Fritscher-Ravens A, Knöfel WT, et al. Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of focal pancreatic lesions, confirmed by surgery. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(11):1221-8.
216. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, Cremer M. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology.* 1992;102(2):610-20.
217. Deviere J, Baize M, Vandermeeren A, Buset M, Delhaye M, Cremer M. Endoscopic stenting for biliary strictures. *Acta Gastroenterol Belg.* 1992;55(3):295-305.
218. Devière J, Devaere S, Baize M, Cremer M. Endoscopic biliary drainage in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 1990;36(2):96-100.
219. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, Vahedi K, Delhaye M, Hittelet A, et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut.* 2007;56(4):545-52.
220. Dumonceau JM, Devière J, Le Moine O, Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, et al. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest Endosc.* 1996;43(6):547-55.
221. Howell DA, Dy RM, Hanson BL, Nezhad SF, Broaddus SB. Endoscopic treatment of pancreatic duct stones using a 10F pancreatoscope and electrohydraulic lithotripsy. *Gastrointest Endosc.* 1999;50(6):829-33.
222. Kow AW, Wang B, Wong D, Sundeep PJ, Chan CY, Ho CK, et al. Using percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy for intrahepatic calculus in hostile abdomen. *Surgeon.* 2011;9(2):88-94.
223. Sherman S, Lehman GA, Hawes RH, Ponich T, Miller LS, Cohen LB, et al. Pancreatic ductal stones: frequency of successful endoscopic removal and improvement in symptoms. *Gastrointest Endosc.* 1991;37(5):511-7.
224. Sherman S, Ruffolo TA, Hawes RH, Lehman GA. Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts. *Gastroenterology.* 1991;101(4):1068-75.
225. Shim CS. How Should Biliary Stones be Managed? *Gut Liver.* 2010;4(2):161-72.

226. Yoo KS, Lehman GA. Endoscopic management of biliary ductal stones. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):209-27, viii.
227. Avula H, Sherman S. What is the role of endotherapy in chronic pancreatitis? *Therap Adv Gastroenterol.* 2010;3(6):367-82.
228. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(1):7-17.
229. Beckingham IJ, Krige JE, Bornman PC, Terblanche J. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg.* 1997;84(12):1638-45.
230. Kahaleh M, Shami VM, Conaway MR, Tokar J, Rockoff T, De La Rue SA, et al. Endoscopic ultrasound drainage of pancreatic pseudocyst: a prospective comparison with conventional endoscopic drainage. *Endoscopy.* 2006;38(4):355-9.
231. Grimm H, Meyer WH, Nam VC, Soehendra N. New modalities for treating chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 1989;21(2):70-4.
232. Smits ME, Badiga SM, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(5):461-7.
233. Smits ME, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. The efficacy of endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(3):202-7.
234. Barkin JS, Hyder SA. Changing concepts in the management of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc.* 1989;35(1):62-4.
235. Barthet M, Lamblin G, Gasmi M, Vitton V, Desjeux A, Grimaud JC. Clinical usefulness of a treatment algorithm for pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(2):245-52.
236. Binmoeller KF, Seifert H, Walter A, Soehendra N. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(3):219-24.
237. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Dominguez-Munoz JE, Poley JW, Arvanitaki M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2012;44(8):784-800.

238. Hookey LC, Debroux S, Delhaye M, Arvanitakis M, Le Moine O, Devière J. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(4):635-43.
239. Samuelson AL, Shah RJ. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(1):47-62.
240. Park DH, Lee SS, Moon SH, Choi SY, Jung SW, Seo DW, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. *Endoscopy.* 2009;41(10):842-8.
241. Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2008;68(6):1102-11.
242. Arvanitakis M, Delhaye M, Bali MA, Matos C, De Maertelaer V, Le Moine O, et al. Pancreatic-fluid collections: a randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc.* 2007;65(4):609-19.
243. Bang JY, Hawes R, Bartolucci A, Varadarajulu S. Efficacy of metal and plastic stents for transmural drainage of pancreatic fluid collections: a systematic review. *Dig Endosc.* 2015;27(4):486-98.
244. Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(38):614-21.
245. Lankisch PG. Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2001;1(1):3-14.
246. Nealon WH, Thompson JC. Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modified puestow procedure. *Ann Surg.* 1993;217(5):458-66; discussion 66-8.
247. Ihse I, Borch K, Larsson J. Chronic pancreatitis: results of operations for relief of pain. *World J Surg.* 1990;14(1):53-8.
248. Warshaw AL, Popp JW, Jr., Schapiro RH. Long-term patency, pancreatic function, and pain relief after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1980;79(2):289-93.

249. Ahmed Ali U, Nieuwenhuijs VB, van Eijck CH, Gooszen HG, van Dam RM, Busch OR, et al. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: a nomogram to predict pain relief. *Arch Surg.* 2012;147(10):925-32.
250. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3):Cd007884.
251. van der Gaag NA, van Gulik TM, Busch OR, Sprangers MA, Bruno MJ, Zevenbergen C, et al. Functional and medical outcomes after tailored surgery for pain due to chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2012;255(4):763-70.
252. Duval MK, Jr. Caudal pancreatico-jejunostomy for chronic relapsing pancreatitis. *Ann Surg.* 1954;140(6):775-85.
253. Link G. V. The Treatment of Chronic Pancreatitis by Pancreatostomy: A New Operation. *Ann Surg.* 1911;53(6):768-82.
254. Puestow CB, Gillesby WJ. Retrograde surgical drainage of pancreas for chronic relapsing pancreatitis. *AMA Arch Surg.* 1958;76(6):898-907.
255. Partington PF, Rochelle RE. Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. *Ann Surg.* 1960;152(6):1037-43.
256. González M, Herrera MF, Laguna M, Gamino R, Uscanga L, Robles-Díaz G, et al. Pain relief in chronic pancreatitis by pancreatico-jejunostomy. An institutional experience. *Arch Med Res.* 1997;28(3):387-90.
257. Greenlee HB, Prinz RA, Aranha GV. Long-term results of side-to-side pancreaticojejunostomy. *World J Surg.* 1990;14(1):70-6.
258. Beger HG, Büchler M, Bittner R. The duodenum preserving resection of the head of the pancreas (DPRHP) in patients with chronic pancreatitis and an inflammatory mass in the head. An alternative surgical technique to the Whipple operation. *Acta Chir Scand.* 1990;156(4):309-15.
259. Traverso LW, Longmire WP, Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;146(6):959-62.
260. Friess H, Berberat PO, Wirtz M, Büchler MW. Surgical treatment and long-term follow-up in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(9):971-7.

261. Müller MW, Friess H, Beger HG, Kleeff J, Lauterburg B, Glasbrenner B, et al. Gastric emptying following pylorus-preserving Whipple and duodenum-preserving pancreatic head resection in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 1997;173(4):257-63.
262. Müller MW, Friess H, Kleeff J, Dahmen R, Wagner M, Hinz U, et al. Is there still a role for total pancreatectomy? *Ann Surg.* 2007;246(6):966-74; discussion 74-5.
263. Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1987;2(6):701-7.
264. Büchler MW, Friess H, Müller MW, Wheatley AM, Beger HG. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 1995;169(1):65-9; discussion 9-70.
265. Müller MW, Friess H, Leitzbach S, Michalski CW, Berberat P, Ceyhan GO, et al. Perioperative and follow-up results after central pancreatic head resection (Berne technique) in a consecutive series of patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 2008;196(3):364-72.
266. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 1998;228(6):771-9.
267. Müller MW, Friess H, Kleeff J, Hinz U, Wente MN, Paramythiotis D, et al. Middle segmental pancreatic resection: An option to treat benign pancreatic body lesions. *Ann Surg.* 2006;244(6):909-18; discussion 18-20.
268. Klempa I, Spatny M, Menzel J, Baca I, Nustede R, Stöckmann F, et al. [Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation]. *Chirurg.* 1995;66(4):350-9.

269. Farkas G, Leindler L, Daróczy M, Farkas G, Jr. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391(4):338-42.
270. Strate T, Bachmann K, Busch P, Mann O, Schneider C, Bruhn JP, et al. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1406-11.
271. Köninger J, Seiler CM, Sauerland S, Wente MN, Reidel MA, Müller MW, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection--a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764). *Surgery.* 2008;143(4):490-8.
272. Keck T, Adam U, Makowiec F, Riediger H, Wellner U, Tittelbach-Helmrich D, et al. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study. *Surgery.* 2012;152(3 Suppl 1):S95-s102.
273. Diener MK, Bruckner T, Contin P, Halloran C, Glanemann M, Schlitt HJ, et al. ChroPac-trial: duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis. Trial protocol of a randomised controlled multicentre trial. *Trials.* 2010;11:47.
274. Yin Z, Sun J, Yin D, Wang J. Surgical treatment strategies in chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Arch Surg.* 2012;147(10):961-8.
275. Diener MK, Rahbari NN, Fischer L, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2008;247(6):950-61.
276. Arvanitakis M, Rigaux J, Toussaint E, Eisendrath P, Bali MA, Matos C, et al. Endotherapy for paraduodenal pancreatitis: a large retrospective case series. *Endoscopy.* 2014;46(7):580-7.
277. Levenick JM, Sutton JE, Smith KD, Gordon SR, Suriawinata A, Gardner TB. Pancreaticoduodenectomy for the treatment of groove pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(7):1954-8.

278. Isayama H, Kawabe T, Komatsu Y, Sasahira N, Toda N, Tada M, et al. Successful treatment for groove pancreatitis by endoscopic drainage via the minor papilla. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(1):175-8.
279. Laugier R, Renou C. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1998;30(5):566-70.
280. Patrìti A, Castellani D, Partenzi A, Carlini M, Casciola L. Pancreatic adenocarcinoma in paraduodenal pancreatitis: a note of caution for conservative treatments. *Updates Surg.* 2012;64(4):307-9.
281. Pezzilli R, Santini D, Calculli L, Casadei R, Morselli-Labate AM, Imbrogno A, et al. Cystic dystrophy of the duodenal wall is not always associated with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(39):4349-64.
282. Sunnapwar A, Prasad SR, Menias CO, Shanbhogue AK, Katre R, Raut A. Nonalcoholic, nonbiliary pancreatitis: cross-sectional imaging spectrum. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(1):67-75.
283. Triantopoulou C, Derveniz C, Giannakou N, Papailiou J, Prassopoulos P. Groove pancreatitis: a diagnostic challenge. *Eur Radiol.* 2009;19(7):1736-43.
284. Balakrishnan V, Chatni S, Radhakrishnan L, Narayanan VA, Nair P. Groove pancreatitis: a case report and review of literature. *Jop.* 2007;8(5):592-7.
285. Meesiri S. Groove pancreatitis: report of one case in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2009;92(11):1554-9.
286. Varma V, Gandhi V, Bheerappa N, Sastry RA. Groove pancreatitis mimicking pancreatic malignancy. *Indian J Gastroenterol.* 2008;27(2):86.
287. Viñolo Ubiña C, Morales Ruiz J, Heredia Carrasco C, Ruiz-Cabello Jiménez M, Villegas Herrera MT, Garrote Lara D. Groove pancreatitis with duodenal stenosis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102(1):59-60.
288. Frey CF, Mayer KL. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (beger procedure). *World J Surg.* 2003;27(11):1217-30.



289. Egorov V, Vankovich A, Petrov R, Starostina N, Butkevich A, Sazhin A, et al. Pancreas-Preserving Approach to “Paraduodenal Pancreatitis” Treatment: Why, When, and How? Experience of Treatment of 62 Patients with Duodenal Dystrophy. *BioMed research international*. 2014;2014:185265.
290. Nakao A. Pancreatic head resection with segmental duodenectomy and preservation of the gastroduodenal artery. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(20):533-5.
291. Bloechle C, Izbicki JR, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Quality of life in chronic pancreatitis, results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Pancreas*. 1995;11(1):77-85.