

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ
імені О. О. ШАЛІМОВА»**

СУХОДОЛЯ СЕРГІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК 001.895:[617.542+617.55]:616–089.168

**ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ
ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

14.01.03 – хірургія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук професор **УСЕНКО Олександр Юрійович**, ДУ
«Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН
України, директор

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук професор **ЛУРІН Ігор Анатолійович**, Головний
департамент з питань гуманітарної політики Адміністрації Президента України,
відділ охорони здоров'я, завідувач

доктор медичних наук професор **КОВАЛЬСЬКА Інна Олександрівна**,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, кафедра
загальної хірургії № 1, професор

Захист відбудеться «___» _____ 2016 р. о ___ годині на засіданні
спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 при ДУ «Національний інститут хірургії та
трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Героїв
Севастополя, 30).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Національний інститут
хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України (03680, м. Київ,
вул. Героїв Севастополя, 30).

Автореферат розісланий «___» _____ 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук



Литвиненко О.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічний панкреатит (ХП) за частотою виникнення, етіологією та патогенезом, тяжкістю клінічного перебігу, складнощами діагностики, незадовільними результатами лікування посідає одне з провідних місць серед захворювань органів травної системи (М. Е. Ничитайло, 2013; R. Pezzilli, 2012).

Збільшення кількості хворих на хронічний панкреатит відзначають в усіх країнах світу (Н. Б. Губергриц, 2007; О. О. Шалімов, 2000; J. G. D'Haese, 2014). За останні роки, за даними ВООЗ, спостерігають тенденцію до збільшення захворюваності населення на хронічний панкреатит, у тому числі частоти ускладнених форм. У світі частота виявлення хронічного панкреатиту становить від 26,5 до 50 на 100 тис. населення, у різних країнах – від 0,2 до 0,68% (А. В. Іпатов, 2007; Є. Я. Склярів, 2010; М. Е. Ничитайло, 2013).

Висока захворюваність, частота рецидивів, тимчасова втрата працездатності, інвалідизація хворих визначають соціально–економічне значення проблеми (Z. Liao, 2013; D. Yadav, 2011). В Україні темпи збільшення частоти виявлення захворювань підшлункової залози є найвищими з усіх захворювань травної системи. За останні роки поширення захворювань підшлункової залози (ПЗ) збільшилось на 118,6%, захворюваність – на 91,5% (О. О. Кирилова, 2011; Ю. М. Степанов, 2013; В. А. Туманський, 2013).

Проблема лікування хворих з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту досить складна, широко обговорюється терапевтами й хірургами (М. Е. Ничитайло, 2013; Л. С. Бабінець, 2014; Т. Кекк, 2012).

Питання діагностики й лікування хронічного панкреатиту є одним з найскладніших в абдомінальній хірургії (Б. А. Минько, 2001; K. Bachmann, 2011). Неухильне збільшення кількості хворих, виникнення рецидивів, частота післяопераційних ускладнень, що становить 21,7%, зумовлені відсутністю єдиної хірургічної доктрини лікування хворих з приводу хронічного панкреатиту (Т. Кекк, 2010; K. Bachmann, 2013;).

Незважаючи на існування різних методів діагностики (Ro, УЗД, МСКТ, МРТ, ЕРХПГ), не визначені конкретні діагностичні критерії оцінки стану паренхіми і протокової системи підшлункової залози, позапечінкових жовчних проток, суміжних органів, а також клітковини позаочеревинного простору у хворих на хронічний панкреатит. Це має важливе значення для обґрунтування показань до оперативного лікування і можливостей комплексної корекції виявлених змін (М. Е. Ничитайло, 2013; А. Kwek, 2013; D. C. Whitcomb, 2008; S. T. Amann, 2013; V. Brimienè, 2011).

Таким чином, збільшення кількості хворих, у яких діагностують ускладнені форми хронічного панкреатиту, виражені морфологічні зміни підшлункової залози, відсутність єдиного погляду на оптимальні строки та раціональні способи оперативного втручання, спрямовані на максимальне збереження функції підшлункової залози, зменшення клінічних проявів ускладнених форм хронічного панкреатиту та частоти післяопераційних ускладнень, а також поліпшення якості життя оперованих хворих, дають підстави вважати актуальними розробку і

впровадження алгоритму хірургічної та медикаментозної профілактики ускладнень після операцій з приводу хронічного панкреатиту.

Отже, актуальність проблеми не викликає сумніву, і навіть невеликий внесок у її розв'язання є дуже цінним для покращення результатів лікування пацієнтів з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри хірургії № 1 ВНМУ ім. М. І. Пирогова: «Розробка і вдосконалення новітніх технологій в хірургічному лікуванні та профілактиці післяопераційних ускладнень у хворих з захворюваннями органів черевної та грудної порожнини» (номер державної реєстрації 0113U007692).

Тема дисертаційного дослідження затверджена на засіданні вченої ради Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (протокол № 6 від 19.02.15).

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів оперованих з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту шляхом вивчення патоморфологічних змін у підшлунковій залозі.

Відповідно до поставленої мети сформульовані такі завдання дослідження:

1. Створити модель хронічного панкреатиту, спровокованого L–аргініном, обґрунтувати доцільність застосування фармакологічного засобу, що сприяє уповільненню прогресування фіброзних змін у підшлунковій залозі.

2. Впровадити методику виконання та оцінити ефективність інтраопераційної панкреатовірсунгографії у виборі способу операції.

3. Проаналізувати ефективність та вдосконалити методи оперативних втручань з приводу хронічного панкреатиту з огляду на частоту хірургічних ускладнень, спричинених подальшими незворотніми морфологічними змінами у підшлунковій залозі.

4. Вивчити ефективність використання препарату рофекоксиб для профілактики рецидиву хронічного панкреатиту у віддаленому післяопераційному періоді шляхом аналізу якості життя хворих за опитувальником MOS SF–36.

5. Проаналізувати безпосередні й віддалені результати лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту.

Об'єкт дослідження: ускладнені форми хронічного панкреатиту.

Предмет дослідження: лікування хворих з приводу ускладненого хронічного панкреатиту з огляду на морфологічні зміни тканини підшлункової залози, діагностика прогресування фіброзу підшлункової залози, інструментальні методи діагностики, визначення якості життя оперованих хворих.

Методи дослідження: загальноклінічні; інструментальні (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; рентгенографія, –скопія; гастрофіброскопія, комп'ютерна томографія; ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія); гістологічне дослідження; лабораторні (активність альфа–амілази в крові; еластази–1 у калі; біохімічні показники крові); для опрацювання експериментальних даних, встановлення кількісних і якісних залежностей між ознаками.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. У дисертаційній роботі експериментально доведено вплив інгібіторів COX-2 на уповільнення прогресування фіброзних змін у підшлунковій залозі за ускладнених форм хронічного панкреатиту.

Вперше для профілактики загострення захворювання і прогресування морфологічних змін у підшлунковій залозі після операцій з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту експериментально обґрунтовано доцільність використання інгібітора COX-2 рофекоксибу.

Удосконалені та впроваджені етапні хірургічні втручання з приводу хронічного панкреатиту. При остаточному виборі методики операції з приводу хронічного панкреатиту використані результати інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії.

Вперше запропонований і впроваджений у практику новий метод діагностики змін протоки підшлункової залози, нориць підшлункової залози, а також сполучення кіст з протокою підшлункової залози (інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія).

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження доповнюють та деталізують дані щодо особливостей перебігу ускладнених форм хронічного панкреатиту, дають можливість припустити наявність прихованих ускладнень, прогнозувати інтраопераційні труднощі, визначити можливий обсяг оперативного втручання, покращити результати у віддаленому післяопераційному періоді.

Розроблена та впроваджена в клінічну практику нова методика інтраопераційної пункційної діагностики стану протокової системи підшлункової залози, що дає можливість ефективніше діагностувати її зміни, сполучення рідинних утворень з протокою підшлункової залози, наявність та чітку локалізацію деструкції протоки (у дорзальній та вентральній частині підшлункової залози). Метод дозволить обрати найбільш ефективний спосіб хірургічного лікування з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту.

В експерименті на щурах створено модель хронічного панкреатиту, доведено, що застосування нестероїдного протизапального засобу рофекоксибу – високоселективного інгібітора COX-2 – у комплексній терапії хронічного панкреатиту сприяє покращенню морфофункціонального стану підшлункової залози, що є експериментальним обґрунтуванням доцільності включення препарату в комплекс лікування хворих з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним дослідженням здобувача. Дисертант самостійно визначив мету і завдання дослідження. Автор самостійно проаналізував сучасну наукову літературу за темою дисертації, провів патентно-інформаційний пошук, статистичне опрацювання результатів. Планування напрямку дослідження, обговорення його результатів, формулювання висновків здійснені за участю наукового керівника.

Дисертант особисто брав участь у розробці та впровадженні нового методу інтраопераційної діагностики протокової гіпертензії при ускладнених формах хронічного панкреатиту. За допомогою наукового керівника здобувач удосконалив існуючі способи хірургічного лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту.

Автор самостійно виконав весь обсяг експериментальних досліджень, пов'язаних з створенням моделі хронічного панкреатиту у щурів та застосуванням інгібітора СОХ–2 з метою профілактики загострення хронічного панкреатиту, проаналізував топографоанатомічні особливості підшлункової залози у тварин.

Дисертант самостійно сформував групи хворих, здійснив ретроспективний аналіз медичних карт, доопераційну підготовку хворих та догляд за ними після операції. Особисто проводив інтраопераційну пункційну панкреатовірсунгографію та інтерпретував одержані результати за запропонованою методикою.

Разом з науковим керівником здобувач брав участь у виконанні оперативних втручань, здійснював певні етапи. Особисто виконав операцію поздовжньої панкреатоєюностомії (операцію Пестова) у 12 хворих. Експериментальне моделювання хронічного панкреатиту у щурів та подальше вивчення впливу інгібітора СОХ-2 проведене у навчально–науковому центрі "Інститут біології" на базі Національного університету імені Тараса Шевченка.

Розроблені методи з позитивним ефектом впроваджено в практичну діяльність хірургічного відділення Хмельницької обласної лікарні.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертаційної роботи викладені й обговорені на: XVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2012); IV міжнародному науковому конгресі «Advances in Pharmacology and Pathology of the Digestive Tract» (Київ, 2012); V міжнародній науково–практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2014); науково–практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 2015); конференції гастроентерологів та хірургів «Пам'яті Чорнобрового» (Хмельницький, 2015); XXIII з'їзді хірургів України (Київ, 2015).

Публікації за темою дисертації. За матеріалами дисертації опубліковані 14 наукових праць, в тому числі 5 – у фахових виданнях, затверджених ДАК України, 2 з них – у наукометричних виданнях, 1 – у зарубіжному (англомовному) фаховому виданні; 5 – у матеріалах конференцій та з'їздів, 1 стендова доповідь на зарубіжній конференції. Отримані 2 патенти України на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 175 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 49 рисунками, 14 таблицями. Список використаних джерел літератури містить 161 посилання, в тому числі 46 - кирилицею, 115 - латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Експерименти проведені на 60 щурах–самцях лінії Wistar масою тіла 180–230 г з дотриманням нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи (1997), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей, загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001), інших міжнародних угод та національного законодавства у цій галузі. Всі роботи з тваринами проводили

відповідно до Закону України від 21.02.06 № 3447–IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та відповідно до етичних норм і правил роботи з лабораторними тваринами.

Вибір виду тварин зумовлений тим, що вони належать до всеїдних ссавців і, таким чином, процеси травлення, а також ураження й регенерації тканин травної системи мають спільні з людиною особливості. Щурів годували стандартним кормом для лабораторних тварин. За добу до початку експерименту щурам не давали їжі, проте, вони мали вільний доступ до води.

Всі тварини, взяті в експеримент, пройшли ветеринарний огляд, акліматизацію протягом 5 діб, після чого розділені методом рандомізації на групи.

Клінічна частина роботи основана на результатах обстеження й хірургічного лікування 176 пацієнтів з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту. Оперативні втручання виконували у період з 2009 по 2015 р. Пацієнти розподілені на дві групи: група порівняння (102 хворих), що вивчалася ретроспективно та основну (74 хворих) групу. У пацієнтів групи порівняння виконували оперативні втручання за класичною методикою, без індивідуального підходу до змін протокової системи підшлункової залози та без проведення модифікованої підтримувальної терапії у післяопераційному періоді. Пацієнтам основної групи інтраопераційно здійснювали пункційну панкреатовірсунгографію з подальшим вибором найбільш доцільного методу оперативного втручання. Також у комплекс стандартної терапії включали препарати інгібітори СОХ–2 з метою профілактики прогресування хвороби.

Методика моделювання у щурів ХІІ, спровокованого L–аргініном, та подальшого застосування інгібітора СОХ–2 (рофекоксиб). Тварини розподілені на 3 групи. Щурам І групи (інтактний контроль) вводили ізотонічний розчин натрію хлориду (плацебо) в об'ємі 0,4 мл. ХІІ у щурів ІІ і ІІІ груп моделювали шляхом введення L–аргініну (100 мг/100 г, внутрішньоочеревинно в об'ємі 0,4 мл) протягом 21 доби. Щурам ІІ групи після закінчення введення L–аргініну упродовж 14 днів вводили плацебо; щурам ІІІ групи – рофекоксиб в дозі 5 мг/кг. Під час експерименту аналізували зміну маси тіла у щурів усіх груп, показники виживання а також патоморфологічні зміни тканини підшлункової залози. Через 35 діб щурів виводили з експерименту шляхом введення летальної дози уретану (3 г/кг внутрішньоочеревинно).

Таким чином, протягом 21 доби моделювали виникнення фіброзу у тканині ПЗ. Численні фактори, зокрема, етанол та його метаболіти, церелуїн, L–аргінін, дибутилін дихлорид, запускають каскад арахідонової кислоти, що зумовлює активацію циклооксигеназного типу формування запалення (СОХ–1, СОХ–2) внаслідок чого виділяються запальні цитокіни, простагландини, простагландини, тромбоксан А₂, це спричиняє активацію ПЗК і синтез білків екстрацелюлярного матриксу, фіброзні зміни у ПЗ навіть після припинення впливу панкреатит–провокуючих чинників. Підвищення активності СОХ–2, були виявлені в тканині ПЗ у щурів при ХІІ. Продуктом синтезу СОХ є простагландини, в основному простагландин Е₂, що впливає аутокринним та паракринним шляхом.

Методика інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії. Після входження у велику чепцеву сумку шляхом розсічення шлунково–ободової зв'язки

мобілізували ПЗ. Як правило, у більшості пацієнтів за ускладненого ХП існує протокова гіпертензія, тому пальпаторно виявити протоку ПЗ не складно. Відзначають її випинання, при пальпації – незначну флюктуацію чи пролабування. Якщо це не вдається зробити пальпаторно, протоку ПЗ можна пунктувати чи здійснити поперечні косі розрізи. Далі виконували пункцію та забирали панкреатичний сік в об'ємі, що приблизно відповідатиме об'єму введеної контрастної речовини. Попередньо лікар–анестезіолог внутрішньовенно вводив 200мкг октреостатину для попередження загострення панкреатиту. Водорозчинну контрастну речовину (тріомбрас 76%) розводили 0,5% розчином новокаїну у співвідношенні 1 : 1. Розчин вводили в протоку шприцем, поступово натискаючи на поршень. Як правило для результативної панкреатовірсунгографії вистачало 20мл контрасту. Через 1 хв проводили інтраопераційну рентгенографію, –скопію. Метод новий, нами отримано патент на корисну модель № 101656 Україна.

Методика визначення екзокринної функції ПЗ після операції. Екзокринну функцію ПЗ оцінювали шляхом визначення активності еластази–1 у калі, що сьогодні вважають «золотим стандартом» у діагностиці недостатності екзокринної функції ПЗ. Специфічність тесту становить 94%, а чутливість 93%. Виділяють три ступеня її недостатності (легкий, середній та тяжкий). Пацієнтам основної групи у комплексі базової підтримувальної терапії призначали рофекоксиб у дозі 50 мг тричі на добу протягом 6 міс. Активність еластази–1 визначали до оперативного втручання, а також через 6 міс.

Гістологічне дослідження. Матеріал ПЗ дослідних тварин для морфологічного дослідження забирали відразу після загибелі щурів. ПЗ фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну упродовж 1–2 діб, зневоднювали у розчинах етилового спирту зростаючої концентрації, просвітлювали у діоксані (0,5–2 год) та хлороформі (1 год), просочували сумішшю парафіну з хлороформом 1:1 (до 2 год при температурі 37°C) та чистим парафіном (2 год при температурі 56°C), після чого заливали у чистий розплавлений парафін. Парафінові зрізи ПЗ товщиною до 5 мкм виготовляли з допомогою санного мікротома, фарбували гематоксиліном та еозином за Бюмером, для чого зрізи ПЗ депарафінували (хлороформом, 5 хв), проводили у спиртах зменшеної концентрації, промивали у дистильованій воді (до 5 хв), забарвлювали гематоксиліном Бюмера (до 5 хв), промивали у проточній холодній водопровідній воді (10–15 хв). Зрізи дофарбовували 0,5% водним або спиртовим розчином еозину, після чого промивали у дистильованій воді. Зрізи зневоднювали у розчинах етилового спирту зростаючої концентрації, просвітлювали у діоксані та хлороформі (по 3–5 хв) та заключали у бальзам під покривне скельце.

Гістологічні препарати аналізували при збільшенні мікроскопа $\times 100$. Кольорові мікрофото отримували за допомогою цифрової фотокамери та мікроскопа.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0 для Windows. Для оцінки кількісних показників визначали середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), для всіх наявних вибірок даних перевірена гіпотеза нормальності розподілу (за критерієм Колмогорова–Смирнова). Якщо гіпотезу нормальності відкидали, показник вірогідності p обчислювали на основі рангового непараметричного критерію Манна

– Уїтні. В інших ситуаціях обчислення проводили за допомогою критерію Ст'юдента і парного t–критерію. Кореляційний зв'язок між невеликими вибірками встановлювали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r), між параметрами – на основі лінійного кореляційного аналізу. Критичний рівень вірогідності нульової статистичної гіпотези p приймали рівним 0,05 (С. Гланц, 1998).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати експериментальних досліджень. В експерименті створено модель ХП у щурів шляхом введення L–аргініну протягом 21 доби (рис. 1).

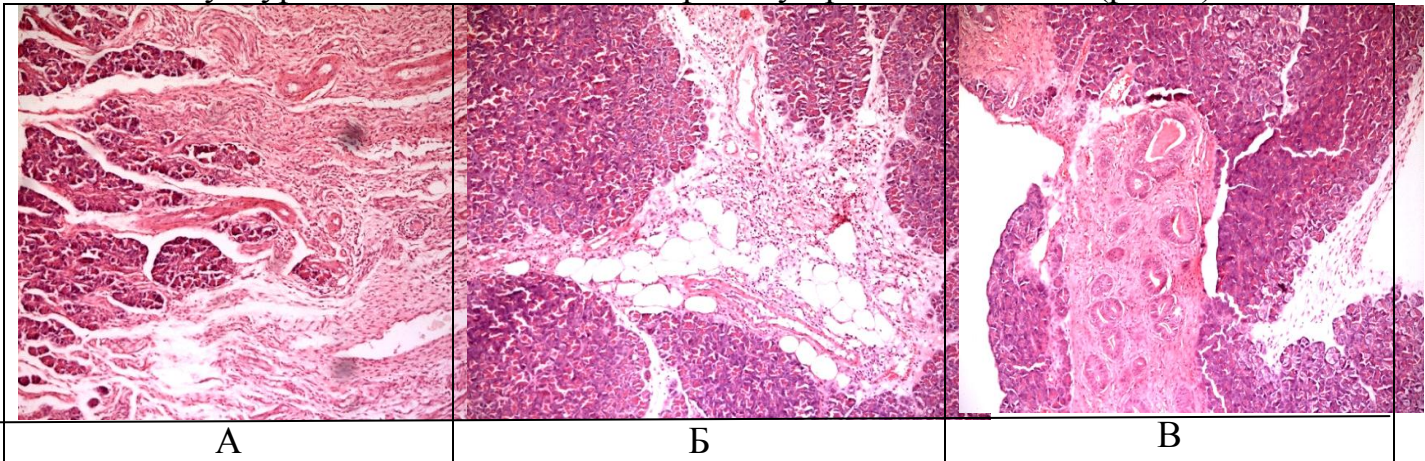


Рис. 1. Мікрофото. Моделювання ХП (n=40). А – фіброзні і запальні зміни; Б – розростання міжчасточкової фіброзної тканини, її помірна поліморфноклітинна інфільтрація, вогнищевий ліпоматоз; В – аденома протоки ПЗ з вираженою фіброзною стромою, повною обтурацією просвіту фіброзною тканиною з залозами, дисплазією залоз низького ступеня. Забарвлення гематоксиліном та еозином за Бьомером. Зб. $\times 100$.

Щурам II групи по закінченні введення L–аргініну впродовж 14 діб вводили плацебо (ізотонічний розчин натрію хлориду); щурам III групи – рофекоксиб в дозі 5 мг/кг, внутрішньоочеревинно. Через 2 тижні застосування рофекоксибу, за даними морфологічного дослідження, підтверджене уповільнення подальшого прогресування фіброзних змін тканини ПЗ. Фіброзні зміни у тканині ПЗ у тварин II групи помірно виражені (рис. 2).

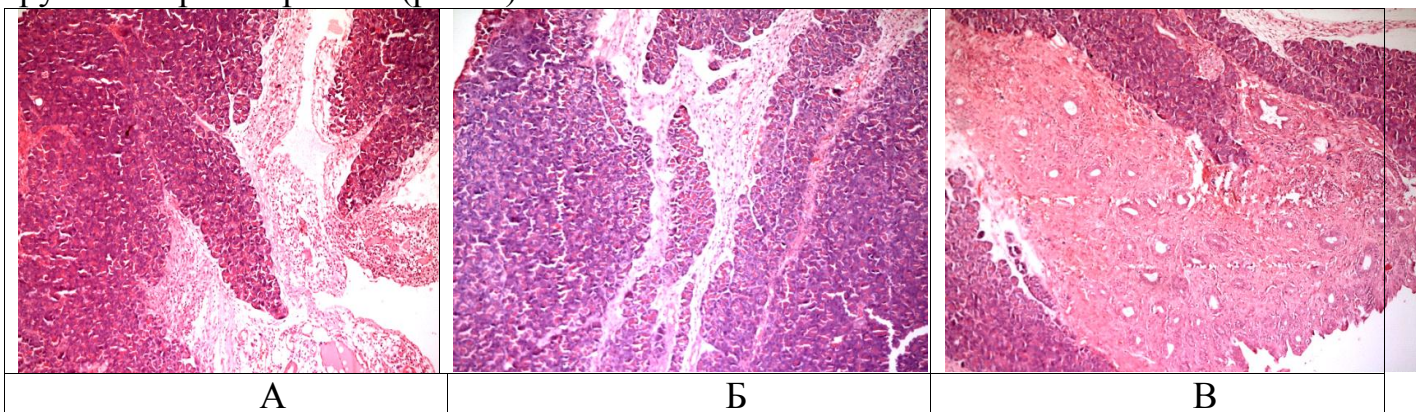


Рис. 2. Мікрофото. Тканина ПЗ після експерименту (n=20). А – помірна поліморфноклітинна інфільтрація міжчасточкової фіброзно–зміненої тканини

ПЗ; Б – помірна поліморфноклітинна інфільтрація міжчасточкової фіброзно-зміненої тканини ПЗ; В – аденома протоки ПЗ з переважанням фіброзно-зміненої стромы. Забарвлення гематоксиліном та еозином за Бюмером. Зб. $\times 100$.

Через 35 діб всі тварини виведені з експерименту шляхом введення летальної дози уретану (3 г/кг внутрішньоочеревинно).

Під час експерименту аналізували показники виживання та збільшення маси тіла щурів усіх груп (рис. 3, 4).

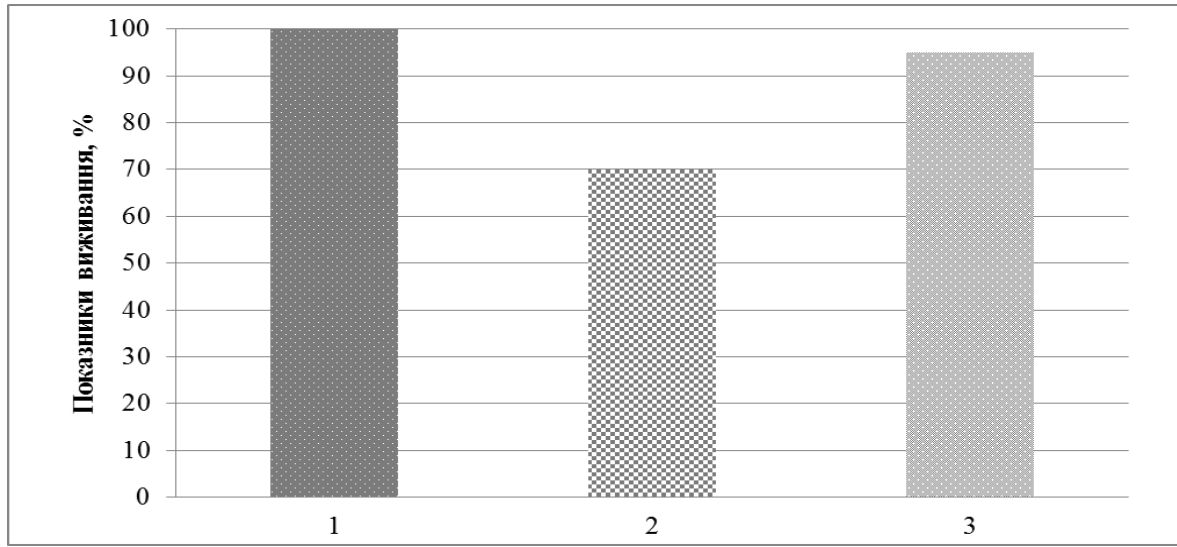


Рис. 3. Показники виживання щурів в експерименті. 1 – інтактний контроль (n=20); 2 – ХП (n=20); 3 – ХП + рофекоксиб (n=20).

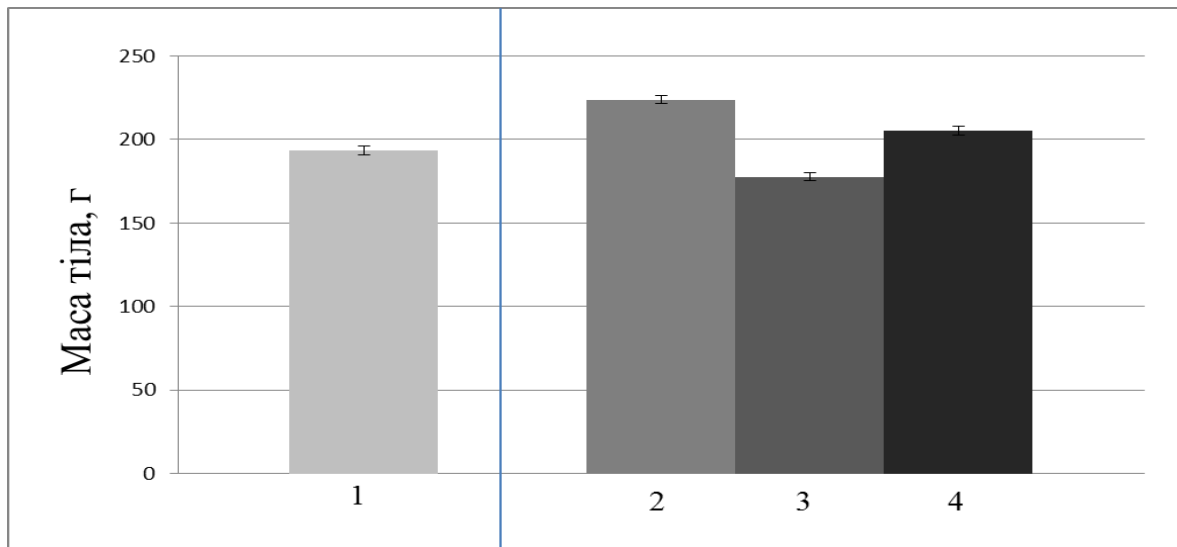


Рис. 4. Збільшення маси тіла щурів в експерименті. 1 – щурі всіх груп до початку експерименту (n=60); 2 – інтактний контроль (n=20); 3 – ХП (n=20); 4 – ХП + рофекоксиб (n=20).

За результатами дослідження, застосування рофекоксибу у щурів при ХП сприяло зменшенню летальності на 25%, запобігало надмірній втраті маси тіла тварин, припиняло прогресування фіброзу, покращувало функціональний стан ПЗ.

Таким чином, застосування нестероїдного протизапального засобу, що є високоселективним інгібітором COX-2, у комплексній терапії ХП забезпечує покращення морфофункціонального стану ПЗ, що обґрунтовує доцільність його включення у комплекс лікування ускладнених форм ХП. Отримано патент України на корисну модель № 91646.

Результати клінічних досліджень. З метою діагностики нориць (внутрішньоочеревинних та черевноплевральних) ПЗ, протокової гіпертензії, сполучення протоки ПЗ з кістою ми впровадили спосіб інтраопераційної діагностики змін протокової системи ПЗ (рис. 5). У дослідження включені 82 пацієнти, у яких виявлені кісти (головки, тіла, хвоста) ПЗ які розподілені на дві групи.

У 32 (39%) пацієнтів (група порівняння) здійснене зовнішнє або внутрішнє (цистодуоденоанастомоз, цистогastroанастомоз) дренажування кіст ПЗ. У 50 (61%) пацієнтів (основна група) проведена інтраопераційна пункційна панкреатівірсунгографія, це дозволило у 37 з них виявити кісту, що сполучалася з протокою ПЗ (рис. 6) та значну протокову гіпертензію.

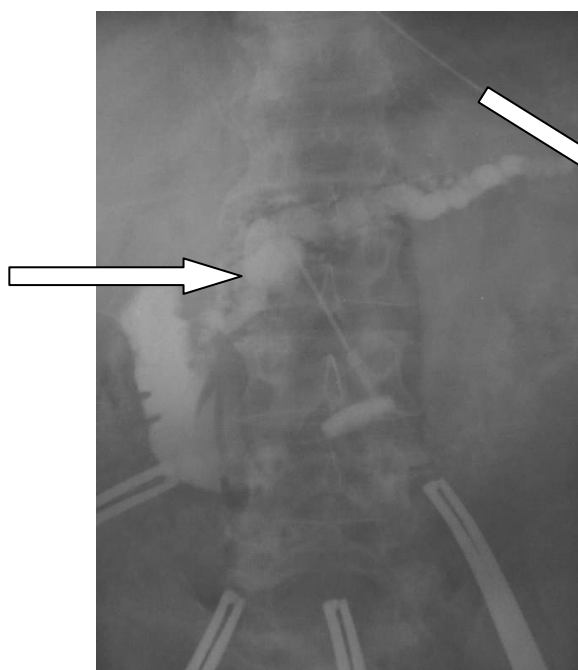


Рис. 5. Контрастована розширена протока ПЗ.

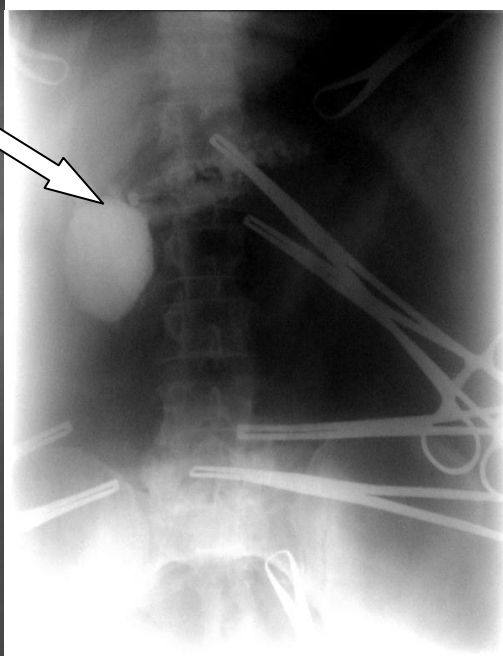


Рис. 6. Розширена протока ПЗ сполучається з порожниною кісти.

Поздовжня панкреатодуоденостомія (операція Пестова) виконана у 27 (73%) пацієнтів, операція Фрея – у 7 (19%), операція Бегера – у 3 (8%). Тривалість спостереження від 6 до 24 міс.

Так як у пацієнтів групи порівняння протокова гіпертензія не ліквідовувалась, у 20 (62,5%) пацієнтів з часом виникли рецидиви, збільшилася інтенсивність болювого синдрому, відзначене загострення ХП, у 5 (15%) – сформувалася

зовнішня нориця ПЗ. В основній групі, рецидив після операції Пестова виник у 2 (4%) хворих (внутрішня нориця ПЗ), що з часом зникла, у решти – відзначали поліпшення якості життя за даними опитувальника MOS SF–36.

Проведення інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії дало можливість визначити стан протокової системи ПЗ і, залежно від цього, застосувати найбільш ефективний метод оперативного втручання. За інформативністю діагностики захворювань органів панкреатогепатобіліарної зони метод зіставний з ендоскопічною ретроградною холангіопанкреатографією, проте, він більш безпечний та простий у виконанні. Слід пам'ятати, що ці методи не є конкуруючими, а доповнюють один одного під час встановлення діагнозу.

Застосування запропонованої тактики дозволило попередити виникнення рецидивів та покращити якість життя оперованих пацієнтів.

Таким чином, інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія є інформативним та ефективним інвазивним методом дослідження протокової системи ПЗ у пацієнтів за ускладнених форм ХП, що дозволила застосувати найбільш ефективний метод оперативного лікування у конкретного пацієнта.

Оперативні втручання, виконані в період дослідження. З приводу ускладнених форм ХП поздовжня панкреатоеюностомія виконана у 66 (37,5%) хворих, показаннями до неї були протокова гіпертензія та виражений больовий синдром (табл. 1).

Таблиця 1

Оперативні втручання, виконані з приводу ХП

Операція	Кількість хворих		Ускладнення	Померли
	абс.	%		
Поздовжня панкреатоеюностомія (операція Пестова)	66	37,5	Неспроможність швів анастомозу, зовнішня нориця ПЗ – 4	2 (3%)
Фрея	16	9	-	-
Бегера	4	2	Холангіт–1, пневмонія – 1	-
Панкреатодуоденальна резекція (за Whipple)	17	10	Гастростаз – 2, зовнішня нориця ПЗ – 2	1 (5%)
Сегментарна та дистальна резекція ПЗ	7	4	Зовнішня нориця – 1	-
Дренування кісти (зовнішнє, внутрішнє)	50	28	Тривала нориця ПЗ з значним дебітом – 13	3 (6%)
Операції з приводу панкреатичного асцити, плевриту	7	4	Інфікування та післяопераційний перитоніт – 2, емпієма – 1	1 (14%)
Операції з приводу зовнішньої нориці ПЗ	9	55	Часткова неспроможність швів анастомозу – 2	-
Загалом...	176	100	29 – 16,5%	7 (5,3%)

У ранньому післяопераційному періоді ускладнення виникли у 4 (6%) хворих, померли 2 внаслідок тромбоемболії легеневої артерії. Операція Фрея здійснена у 16 (9%) пацієнтів, в 11 (69%) з них – класичним шляхом, у 5 (31%) – у модифікації міні Фрея. Післяопераційних ускладнень не було, всі пацієнти живі. У пацієнтів за наявності грубих морфологічних змін ПЗ, компресії судин басейну ворітної вени у ділянці головки ПЗ виконували операцію Бегера. Після операції в 1 пацієнта виник холангіт, в 1 – госпітальна пневмонія. Пацієнтам за переважного ураження головки ПЗ, протокової та біліарної гіпертензії, у яких під час інтраопераційної експрес-діагностики не вдалося виключити злоякісне ураження, виконано панкреатодуоденальну резекцію, у 12 (6,8%) – класичну за Whipple, у 5 (2,8%) – пілорозберігальну у модифікації Longmire–Traverso. Після операції за даними імуногістохімічного дослідження у 6 (35%) пацієнтів підтверджено наявність аденокарциноми. Ускладнення у вигляді гастростазу, часткової неспроможності швів панкреатоентероанастомозу з незначним підтіканням панкреатичного соку виникли у 2 пацієнтів, усунуті консервативно у найближчому післяопераційному періоді. Один пацієнт помер. Сегментарна та дистальна резекція ПЗ виконана у 7 (4%) пацієнтів з приводу фіброзних змін та наявності рідинних утворень у дистальній частині ПЗ. Формували анастомоз кінець у бік за типом Duval або наглухо зашивали кінець ПЗ. В одного пацієнта утворилася зовнішня нориця ПЗ, яка зникла самостійно.

У 50 (28%) пацієнтів здійснювали дренування кіст ПЗ, як зовнішнє так і внутрішнє. Зовнішнє дренування застосоване у хворих групи порівняння, у 13 з них це зумовило формування тривалої зовнішньої нориці ПЗ, для усунення якої здійснювали повторні оперативні втручання.

З приводу панкреатичного асцити та плевриту у 7 (4%) пацієнтів виконані багатоетапні оперативні втручання. Пацієнтів часто протягом тривалого часу лікували у терапевтичних відділеннях за невстановленого діагнозу та ознак асцити. Асцит виявився панкреатичним, спричинений деструкцією протоки ПЗ та формуванням внутрішньої нориці ПЗ. Під час операції не вдалося візуалізувати норицю, тому здійснене дренування черевної порожнини з формуванням зовнішньої нориці ПЗ, яку з часом переводили в керовану норицю, що підтверджене даними фістулографії. Наступний етап передбачав усунення нориці шляхом формування панкреатоентероанастомозу або панкреатофістулоентероанастомозу.

Один пацієнт помер, у двох після операції виник перитоніт.

У пацієнтів, яких оперували з приводу гострого некротичного панкреатиту панкреонекрозу в анамнезі, сформувалася стійка повна зовнішня нориця ПЗ внаслідок деструкції протоки ПЗ в області шийки з дебітом панкреатичного соку понад 500 мл на добу. Оперативні втручання виконані у 9 (5,5%) таких хворих. Норицю усували шляхом мобілізації дистальної частини ПЗ з формуванням панкреатоентероанастомозу та зашиванням проксимальної частини ПЗ. Після операції виникла одна часткова неспроможність швів панкреатоентероанастомозу з підтіканням панкреатичного соку, ліквідувалась самостійно.

Оскільки, навіть, при застосуванні нових підходів до лікування ускладнених форм ХП, процес у тканині ПЗ, з великою вірогідністю прогресуватиме, що буде

показанням до виконання етапних оперативних втручань. Для полегшення здійснення повторних операцій ми вдосконалили метод формування Ру–петлі (рис.7), залишаючи її прогнозовано довшою – до 70–80 см. Повторні операції з залишенням довшої петлі виконані у 12 хворих. Це дало змогу нам ліквідувати наслідки прогресування ХП у віддаленому післяопераційному періоді. При розростанні фіброзних тканин, у ділянці голівки ПЗ, виникали стеноз виходу із шлунка, а також механічна жовтяниця, внаслідок тубулярного стенозу холедоха. Враховуючи наявну залишену Ру-петлю ми формували обхідний гастроентеро, а також холедохоентеро анастомози, без зайвих втрат часу.

При формуванні панкреатоентероанастомозу ми акцентували увагу на евакуації конкрементів та прохідності протоки всьому протязі.

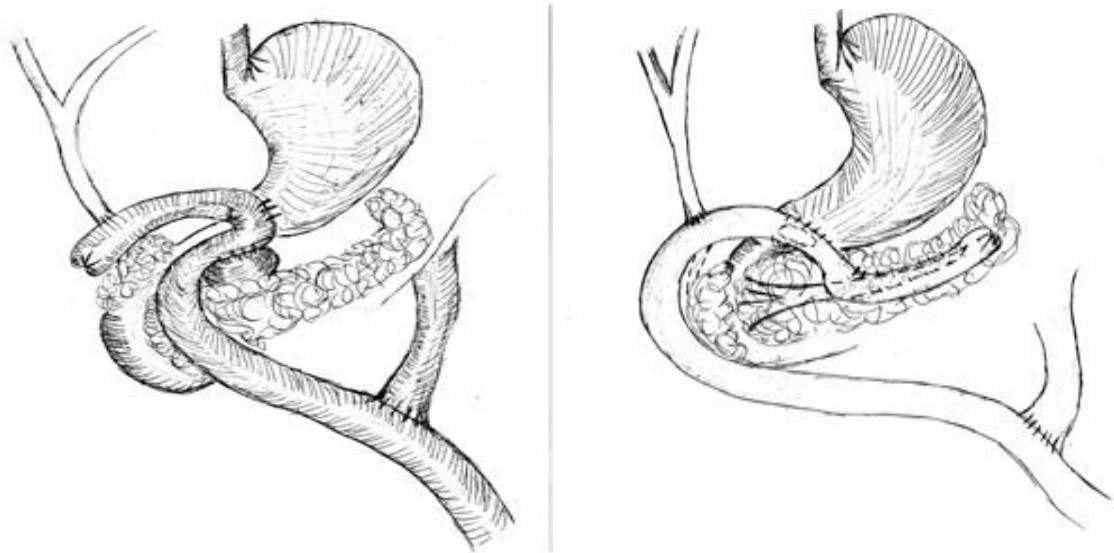


Рис. 7. Схема нових способів етапних оперативних втручань.

Післяопераційний моніторинг стану пацієнтів основної групи та групи порівняння. По завершенні оперативного втручання пацієнтам основної групи у комплексі стандартної замісної терапії додатково застосовували запропонований нами препарат інгібітор СОХ–2 (рофєкоксиб) у дозі 50 мг тричі на добу протягом 6 міс з метою профілактики загострення ХП уповільнення формування фіброзних змін у тканині ПЗ.

Для оцінки екзокринної функції ПЗ визначали активність еластази–1 в калі (табл. 2).

Таблиця 2

Активність еластази-1 основної та групи порівняння

Строки визначення показника	Величина показника в групах, мкг Од в 1 г калу (M±m)	
	порівняння (n=15)	основній (n=24)
До лікування	141,2±14,42	135,1±12,72*
Через 6 міс	137,1±15,32	191,1±16,32*

Примітка. * – різниця показників у пацієнтів двох груп достовірна відносно таких у групі порівняння (p<0,05). Те ж у табл. 3.

За активності еластази–1 в калі менше 150 мкг Од в 1 г калу відзначали тяжку недостатність екзокринної функції ПЗ; 150–250 мкг Од в 1 г – середньої тяжкості; понад 250 мкг Од в 1 г – легку (ближче до норми).

Отримані результати свідчили про ефективність застосування інгібіторів СОХ–2 у післяопераційному періоді як підтримувальної терапії.

Ефективність лікування пацієнтів обох груп оцінювали на підставі аналізу якості їх життя за опитувальником MOS SF–36 (табл. 3). У теперішній час це найбільш достовірний метод оцінки якості життя пацієнтів. Як свідчать дані табл. 3, абсолютно по всіх показниках та критеріях якості життя пацієнтів основної групи краща, ніж пацієнтів групи порівняння. Це підтверджує ефективність запропонованих методик діагностики й лікування ускладнених форм ХП.

Таблиця 3

Показники якості життя оперованих пацієнтів

Критерії якості життя	Величина показника, балів (M ± m)		
	до операції	після операції в групах	
		порівняння (n=15)	основній (n=24)
Фізичне функціонування	71,6±1,6	73,0±3,5	75,1±3,2*
Рольове функціонування	44,1±3,1	55,0±4,4	68,4±2,4*
Інтенсивність болю	70,0±1,7	71,6±1,6	80,8±2,1*
Загальне здоров'я	46,4±1,9	52,7±3,3	59,6±2,6*
Життєва активність	47,4±1,1	49,6±1,7	60,1±1,3*
Соціальне функціонування	73,1±2,6	70,0±2,1	81,0±1,9*
Рольове (емоційне) функціонування	63,5±4,4	66,2±4,7	74,3±3,2*
Психічне здоров'я	54,3±1,3	59,8±2,7	67,2±1,5*

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить новий підхід до розв'язання актуального наукового завдання, що передбачає покращення результатів хірургічного лікування хворих, оперованих з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту, шляхом вчасного вибору адекватного методу оперативного втручання, а також інтенсивної медикаментозної підтримки у післяопераційному періоді. Крім стандартних методів інвазивної та неінвазивної діагностики, в ранній діагностиці хронічного панкреатиту оцінювали ступінь недостатності екзокринної функції підшлункової залози шляхом визначення активності еластази–1 в калі, а також застосовували інтраопераційну пункційну панкреатовірсунгографію, що дозволило виявити зміни структури тканини підшлункової залози для вибору найбільш доцільного та ефективного методу оперативного втручання.

1. Застосування інгібітора COX–2 (рофекоксиб) в експерименті на моделі хронічного панкреатиту, зумовленого L–аргініном, впливало на фіброгенез, сповільнювало формування внутрішнього та міждолькового фіброзу, що дозволило зберегти функціонуючу панкреатичну паренхіму. Отримані результати стали експериментальним обґрунтуванням можливості застосування нестероїдних протизапальних препаратів, а саме, високоселективних інгібіторів COX–2 у комплексі лікування хворих з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту.

2. Вдосконалений та індивідуалізований лікувально–тактичний підхід до лікування хворих з приводу ускладненого хронічного панкреатиту з застосуванням удосконалених методик оперативних втручань, що дозволило зменшити частоту виникнення післяопераційних ускладнень вдвічі.

3. Інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія в комплексній діагностиці дозволила диференціювати тип змін протокової системи підшлункової залози у хворих з ускладненим ХП та виявити у 64% стриктуру протоки, у 21% сполучення кісти з протокою ПЗ, у 4% наявність внутрішньої нориці ПЗ.

4. Екзокринна недостатність ПЗ корелює з важким ступенем фіброзу та компресійними ускладненнями ХП. Для покращення результатів хірургічного лікування хворих з протоковою гіпертензією, показання до виконання операції слід встановлювати раніше – до появи необоротних ускладнень.

5. Якість життя хворих, оперованих з приводу хронічного панкреатиту, після впровадження запропонованого комбінованого лікування (основна група) у віддаленому післяопераційному періоді за всіма шкалами опитувальника MOS SF–36 достовірно краще ($p < 0,05$), ніж у групі порівняння.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Етапні хірургічні втручання при ускладненому хронічному панкреатиті / А. І. Суходоля, В. В. Петрушенко, О. О. Підмурняк, О. В. Грищук, С. А. Суходоля, І. В. Чубар // Харк. хірург. школа. – 2013. – № 2. – С. 85 – 88.

2. Патофізіологічна роль ожиріння у розвитку захворювань підшлункової залози / І. В. Лещенко, В. Г. Шевчук, С. А. Суходоля, Т. М. Фалалєєва // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун–ту. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 499 – 505.

3. Новий підхід до лікування хронічного панкреатиту, викликаного L–аргініном у щурів / В. В. Петрушенко, С. А. Суходоля, Т. М. Фалалєєва, Т. В. Берегова / Клін. хірургія. – 2013. – № 12. – С. 69 – 72.

4. Ендокринна функція підшлункової залози у щурів за умов експериментального ожиріння / І. В. Лещенко, В. Г. Шевчук, О. А. Савченко, Т. М. Фалалєєва, С. А. Суходоля // Фізіол. журн. – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 41 – 48.

5. Evidence of use: A selective COX–2 inhibitor in the treatment of experimental chronic pancreatitis induced by Dibutyltin S. Sukhodolya, T. Falalyeyeva, O. Kuryk, V. Petrushenko, T. Beregova // Curr. Pharm. Med. Sci. – 2015. – Vol. 28, N 2. – P. 131 – 135.

6. Шляхи покращення результатів хірургічного лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту / А. І. Суходоля, В. В. Петрушенко, С. А. Суходоля, О. О.

Підмурняк, І. О. Козак, О. В. Коломієць // Харк. хірург. школа. – 2015. – № 4. – С. 42 – 45.

7. Пат. 91646 Україна. МПК А61К 31/00. Спосіб профілактики загострення хронічного панкреатиту / С. А. Суходоля, В. В. Петрушенко, Т. М. Фалалєєва (Україна). – № u201401701. – Заявл. 21.02.14; опубл. 10.07.14. Бюл. № 13.

8. Пат. 101656 Україна. МПК А61В 17/34. Спосіб інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії./ С. А. Суходоля, В. В. Петрушенко, А. І. Суходоля, О. В. Коломієць (Україна) – № u201502823. – Заявл. 27.03.15; опубл. 25.09.15. Бюл. №18.

9. Суходоля С. А. Доопераційна та інтраопераційна тактика при хронічному панкреатиті / С. А. Суходоля // Матеріали XVI конгр. студентів та молодих вчених (Тернопіль, 23–25 квіт. 2012 р.). – Тернопіль, 2012. – С. 387.

10. Sukhodolya S. Diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. Advances in pharmacology and pathology of the digestive tract – 2012 / S. Sukhodolya // 4th Intern. Sci. Conf. – Kiev, 2012.

11. Суходоля С. А. Діагностика та лікування хронічного панкреатиту / С. А. Суходоля, В. В. Петрушенко // Укр. наук.–мед. молодіж. журн. – 2013. – № 2. – С. 11.

12. Суходоля С. А. Застосування нестероїдних протизапальних засобів у лікуванні хронічного панкреатиту, викликаного L–аргініном, у щурів / С. А. Суходоля, В. В. Петрушенко // Матеріали 75–го міжнар. мед. конгр. молодих вчених (Донецьк, 24–26 квіт. 2013 р.). – Донецьк, 2013. – С. 49.

13. Experimental evidence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs efficacy in the chronic pancreatitis treatments / S. Sukhodolya, V. Petrushenko, T. Falalyeyeva, T. Beregova // National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, 2014. – Digestive Diseases and Sciences 08/2014; 59(8):1663-1663.

14. Суходоля А. І. Повторні оперативні втручання з приводу ускладненого хронічного панкреатиту / А. І. Суходоля, В. В. Петрушенко, С. А. Суходоля // XXIII з'їзду хірургів України Зб. наук. робіт – Київ, Клін. хірургія, 2015. – С.748.

АНОТАЦІЯ

Суходоля С. А. Обґрунтування диференційованого підходу до хірургічного лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.03. – хірургія. – ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2015.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального наукового завдання – удосконалення діагностики і вибору ефективного хірургічного лікування пацієнтів з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту.

В експерименті на 60 щурах з модельованим хронічним панкреатитом, спровокованим введенням L–аргініну, доведена ефективність застосування інгібіторів СОХ–2 з метою профілактики рецидиву хронічного панкреатиту у післяопераційному періоді.

За результатами клінічних досліджень, проведених у 176 хворих, підтверджено ефективність запропонованої методики. Об'єктивним методом

післяопераційної діагностики ефективності запропонованих методик є визначення активності еластази-1 в калі.

Застосування розробленої інтраопераційної діагностики ураження протокової системи підшлункової залози, а саме, пункційної панкреатовірсунгографії, а також запропонованої медикаментозної підтримки у післяопераційному періоді забезпечило зменшення частоти ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, вираженості больового синдрому, а також покращення якості життя пацієнтів (за опитувальником MOS SF-36).

Ключові слова: підшлункова залоза, ускладнений хронічний панкреатит, інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія, етапні оперативні втручання, інгібітори СОХ-2.

АННОТАЦІЯ

Суходоля С. А. Обоснование дифференцированного подхода к хирургическому лечению осложненных форм хронического панкреатита. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03. – хирургия. ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, Киев, 2015.

Диссертация посвящена решению актуальной научной задачи – совершенствованию диагностики и выбору эффективного хирургического лечения пациентов по поводу осложненных форм хронического панкреатита.

В диссертационной работе в целях улучшения результатов хирургического лечения пациентов по поводу осложненных форм хронического панкреатита с учетом прогрессирования морфологических изменений в поджелудочной железе, а также панкреатодуоденальной зоне предложен новый метод интраоперационной диагностики нарушений в протоковой системе поджелудочной железы, что позволило выбрать наиболее адекватный метод оперативного вмешательства, а также новый препарат в дополнение к стандартной терапии в послеоперационном периоде. Разработан и внедрен метод интраоперационной пункционной панкреатовірсунгографії, что позволило визуализировать проток поджелудочной железы, его деформацию, конкременты, наличие свищей (внутрибрюшинных, забрюшинных), выявить сообщение протоков поджелудочной железы с кистой.

В эксперименте на 60 крысах моделировали хронический панкреатит путем внутрибрюшинного введения L-аргинина, доказана эффективность применения ингибиторов СОХ-2 в целях профилактики рецидива хронического панкреатита в послеоперационном периоде. По результатам исследования, применение рофекоксиба у крыс при ХП способствовало уменьшению летальности на 25%, предотвращало чрезмерной потере массы тела животных, прекращало прогрессирование фиброза, улучшало функциональное состояние ПЖ.

По результатам клинических исследований, проведенных у 176 больных, подтверждена эффективность предложенной методики. Объективным методом послеоперационной диагностики эффективности предложенных методик явилось

определение активности эластазы–1 в кале как показателя недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы.

Нами предложена и внедрена в практику методика формирования Ру-петли при панкреатоэнтероанастомозе. Мы предлагаем делать ее длиннее, до 80 см, вместо общепринятых 50 см. Так как изменения в ткани ПЖ будут продолжаться и прогрессировать, что повлечет за собой новые осложнения и усугубление общего состояния больного и, как правило, следующие этапные оперативные вмешательства. Механическая желтуха и стеноз выхода из желудка является следствием фиброзных изменений в головке ПЖ. Оставленная на предыдущей операции длинная Ру-петля позволит легко решить проблему путем формирования обходных гастроэнтеро- и холедохоэнтероанастомоза.

По завершении оперативного вмешательства пациентам основной группы в комплексе стандартной заместительной терапии дополнительно применяли предложенный нами препарат ингибитор СОХ-2 (рофекоксиб) в дозе 50 мг три раза в сутки в течение 6 мес с целью профилактики обострения ХП, замедления формирования фиброзных изменений в ткани ПЖ.

Применение разработанной интраоперационной диагностики нарушений протоковой системы поджелудочной железы, а также предложенной медикаментозной поддержки в послеоперационном периоде способствовало уменьшению частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде, выраженности болевого синдрома, а также улучшению качества жизни пациентов (по данным опросника MOS SF–36).

Ключевые слова: поджелудочная железа, осложненный хронический панкреатит, интраоперационная пункционная панкреатовирсунгография, этапные оперативные вмешательства, ингибиторы СОХ–2.

SUMMARY

Sukhodolya S. A. Argumentation of a differentiated approach for surgical treatment of complicated forms of chronic pancreatitis. – Manuscript.

Dissertation for the competition of a scientific degree of candidate of medical sciences for the specialty 14.01.03 – surgery. – National Institute of Surgery and Transplantology named after O. O. Shalimov NAMS of Ukraine, Kyiv, 2015.

The dissertation is devoted to solving the actual problem – improving diagnosis and selection of the most effective surgical treatment of patients for the complicated forms of chronic pancreatitis.

Experimental research was conducted on 60 male rats. Chronic pancreatitis was caused by 21 days administration of L–arginin, and after giving COX–2 inhibitors to prevent recurrence of chronic pancreatitis in the postoperative period.

Clinical studies of 176 patients showed the effectiveness of the proposed method. Objective method of diagnosis of postoperative effectiveness of the proposed methods is to determine the fecal elastase–1 activity.

Application of the developed intraoperative diagnostic of ductal system damage and support the proposed drug reduced the postoperative complications rate in the early postoperative period, pain syndrom, and improve quality of life by MOS SF–36.

Key words: pancreas, complicated chronic pancreatitis, intraoperative puncture
virsunhography, landmark surgery, COX-2 inhibitors.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ПЗ – підшлункова залоза

ХП – хронічний панкреатит

ЦД – цукровий діабет

ЦДА – цистодуодено анастомоз

ЯЖ – якість життя

GSRP – опитувач Gastrointestinal Symptom Rating Scale

СОХ-2 – інгібітор циклоксигенази 2

MOS SF-36 – опитувач якості життя

Підписано до видання 21.12.2015 р. Гарнітура Times New Roman. Кегль 11,7.
Формат 60x84/16. Папір офсетний фінський lumiset 80 гр/м².
Друк ризографічний. Друк обкладинки здійснено на лазерному апараті Konica-Minolta.
Фіз. друк. арк. 1,25. Умов. друк. арк. 1,16. Обл. видав. арк. 1,05. Тираж 100 шт.

Виготовлено у ТОВ «ВІННИЦЬКА МІСЬКА ДРУКАРНЯ»
м. Вінниця, вул. Р.Скалецького, 15.
Тел.: 53-50-23, факс 53-22-93, e-mail: vmdruk@gmail.com, www.vmdruk.com
Свідоцтво про державну реєстрацію суб'єкта видавничої діяльності
серія ВЦ № 24 від 20.08.2003 р.