

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**Вінницький національний медичний університет**

**імені М.І.Пирогова**

На правах рукопису

**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

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Усенко Олександр Юрійович

доктор медичних наук, професор

**Вінниця – 2015**

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП .....</b>	<b>7</b>
<b>РОЗДІЛ 1.ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ .....</b>	<b>14</b>
1.1. Розповсюдженість захворювання на хронічний панкреатит .....	14
1.2. Діагностика та методи обстеження хворих на хронічний панкреатит ...	16
1.3. Класифікація хронічних панкреатитів.....	21
1.4. Сучасні підходи і методи хірургічного лікування хворих на хронічний панкреатит .....	24
1.5. Найближчі та віддалені результати оперативних втручань при хронічному панкреатиті. Оцінка якості життя пацієнтів .....	35
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>40</b>
2.1. Експериментальне обґрунтування застосування інгібіторів СОХ-2при лікуванні ускладнених форм хронічного панкреатиту .....	40
2.1.1 Характеристика тест-систем (експериментальні тварини)....	40
2.1.2 Моделювання хронічного панкреатиту .....	41
2.1.3 Методика фарбування гістологічних препаратів .....	43
2.2. Матеріали клінічних досліджень .....	44
2.3. Методи оцінювання якості життя хворих, оперованих з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту .....	54

2.4. Гістологічне інтраопераційне дослідження підшлункової залози.....	57
2.5. Застосування інтраопераційної панкреатовірсунгографії .....	58
2.6. Статистична обробка результатів .....	62

<b>РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ (РОФЕКОКСИБ) У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМИ ФОРМАМИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ.....</b>	<b>68</b>
---	-----------

<b>РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ .....</b>	<b>74</b>
--	-----------

4.1. Клінічна діагностика (скарги, анамнез та дані об'єктивного обґрунтування хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту)..	74
4.2. Інструментальні методи діагностики до- та інтраопераційні .....	77
4.2.1 Рентгенологічне обстеження .....	77
4.2.2 Ультразвукове обстеження при діагностиці ускладнених форм хронічного панкреатиту .....	81
4.2.3 Комп'ютерна томографія при діагностиці ускладнених форм хронічного панкреатиту .....	83
4.2.4 Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія при діагностиці ускладнених форм хронічного панкреатиту .....	87
4.2.5 Інтраопераційна панкреатовірсунгографія .....	90
4.2.6 Ангіографія.....	92

<b>РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ .....</b>	<b>96</b>
---	-----------

5.1. Покази до оперативного лікування та передопераційна підготовка.....	96
5.2. Особливості способу вибору хірургічного лікування з урахуванням панкреатовірсунгографії. Етапні хірургічні втручання .....	103
5.3. Післяопераційне ведення хворих ускладненими формами хронічного панкреатиту з використанням інгібіторів СОХ-2 .....	140
5.4. Найближчі результати лікування хворих на ускладнені форми хронічного панкреатиту .....	146
<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....</b>	<b>148</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>154</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>156</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>157</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

**БДА** – білідигестивний анастомоз

**БП** – біліарний панкреатит

**ВАШ** – візуально-аналогова шкала

**ВХ** – виразкова хвороба

**ВСДК** – великий сосочок дванадцятипалої кишки

**ГЄА** – гастроєюнальний анастомоз

**ГП** – гострий панкреатит

**ГПП** – головна панкреатична протока

**ДПК** – дванадцятипала кишка

**ЕПСТ** – ендоскопічна папілосфінктеротомія

**ЕРХПГ** – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія

**ЕТН** – ендотрахеальний наркоз

**ЖКХ** – жовчнокам'яна хвороба

**ЖП** – жовчна протока

**ЗЖП** – загальна жовчна протока

**КТ** – комп'ютерна томографія

**КЯЖ** – критерій якості життя

**ПГА** – панкреатогастроанастомоз

**ПДА** – панкреатодуоденоанастомоз

**ПДР** – панкреатодуоденальна резекція

**ПЄА** – панкреатоєюноанастомоз

**ПЕА** – панкреатоентероанастомоз

**ПЗ** – підшлункова залоза

**СП** – спадковий панкреатит

**ТК** – травний канал

**УЗД** – ультразвукова діагностика

**ФЕГДС** – фіброезофагогастроуденоскопія

**ХП** – хронічний панкреатит

**ЦД** – цукровий діабет

**ЦДА** – цистодуодено анастомоз

**ЯЖ** – якість життя

**ЯМРТ** – ядерно-магнітно-резонансна томографія

**GSRP** – опитувач Gastrointestinal Symptom Rating Scale

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Хронічний панкреатит – за частотою виникнення, етіологією та патогенезом, важкістю клінічного перебігу, складнощами діагностики і незадовільними результатами лікування займає одне з провідних місць серед захворювань органів системи травлення [4, 19, 49].

Систематичне збільшення кількості хворих хронічним панкреатитом відмічається в усіх країнах світу [10, 12, 70]. Темп та рівень життя сучасної людини, характер харчування, вживання алкоголю, хронічний стрес – все це тільки незначна частина факторів, що впливає на розвиток багатьох захворювань, у тому числі й хронічного панкреатиту.

За останні два десятиріччя, згідно даних ВООЗ, спостерігається тенденція до зростання захворюваності населення на хронічний панкреатит, у тому числі збільшується кількість хворих на ускладнені форми. У світі розповсюдженість хронічного панкреатиту складає від 26,5 до 50 випадків на 100 тис. населення. Частота хронічного панкреатиту серед населення різних країн коливається від 0,2 до 0,68% [25, 112].

Значний ріст захворюваності на хронічний панкреатит, часті рецидиви, тимчасова непрацездатність та інвалідизація хворих визначають соціально-економічну значимість цієї хвороби [1, 49, 58, 71]. В Україні темпи росту частоти патології підшлункової залози є найвищими серед показників усіх захворювань системи травлення. За останні 7 років розповсюдженість захворювань підшлункової залози збільшилась на 118,6%, захворюваність – на 91,5% [2, 23, 154].

Проблема лікування хворих на ускладнені форми хронічного панкреатиту є досить складною, тому широко дискутується, як серед терапевтів так і хірургів [3, 50, 53].

Поєднання хронічного панкреатиту з іншою патологією органів травлення (хронічним гастродуоденітом, холециститом, гепатитом, виразковою та

гастроезофагальною рефлюксною хворобою) призводить до збільшення кількості рецидивів та зменшення ефективності його лікування [17, 66].

Питання діагностики та лікування хронічного панкреатиту є одним з найскладніших в абдомінальній хірургії [9, 73, 79, 86]. Неухильне зростання числа хворих з даною патологією, розвиток рецидивів, збільшення кількості післяопераційних ускладнень, які досягають 21,7%, обумовлено відсутністю єдиної хірургічної доктрини у комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит [32, 104, 106, 121].

Не дивлячись на існування різних методів діагностики, ще не визначені конкретні діагностичні критерії оцінки стану паренхіми і протокової системи підшлункової залози, позапечінкових жовчних шляхів, суміжних органів, а також поза очерединної клітковини хворих на хронічний панкреатит. Це має важливе значення для визначення показів до оперативного лікування і можливості комплексної корекції виявлених змін [16, 127, 152].

Таким чином, збільшення кількості хворих на ускладнені форми хронічного панкреатиту, чисельні морфологічні зміни підшлункової залози при них, відсутність єдиного погляду щодо оптимальних термінів та раціонального способу оперативного втручання при даному захворюванні, спрямованих на максимальне збереження функції підшлункової залози, зменшення клінічних проявів ускладнених форм хронічного панкреатиту та кількості післяопераційних ускладнень, а також поліпшення якості життя оперованих хворих, дають підстави вважати актуальним розробку і впровадження алгоритму хірургічної і медикаментозної профілактики розвитку ускладнень після операцій у хворих на хронічний панкреатит.

Враховуючи все вище сказане, актуальність даної проблеми очевидна і навіть невеликий внесок у її вирішення є дуже цінним для покращення результатів лікування пацієнтів з ускладненими формами 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 удосконалення новітніх технологій в хірургічному лікуванні та профілактиці післяопераційних ускладнень у хворих з захворюваннями органів черевної та грудної порожнини» №0113U007692.

Тема дисертаційного дослідження затверджена на засіданні вченої ради Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова.

**Мета дослідження:** покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів із ускладненими формами хронічного панкреатиту з урахуванням прогресування розвитку морфологічних змін у підшлунковій залозі, а також панкреато-дуоденальній зоні.

Відповідно до мети дисертації вирішувалися такі **задачі 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.** Для розв'язання поставлених задач у дослідженні використовувались такі методи: загально-клінічні, інструментальні (ультразвукова діагностика органів черевної порожнини (ОЧП); рентгенографія, -скопія ОЧП; фіброезофагогастродуоденоскопія; комп'ютерна томографія ОЧП; ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія; інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія; гістологічне дослідження), лабораторні (альфа амілаза крові; еластаза-1 у калі протягом 72 год, 6 міс, 1 рік; біохімічні показники крові), методи математичної обробки емпіричних даних та їх статистичного аналізу – непараметричний Т-критерій Вілкоксона, кореляційний аналіз за г-критерієм Спірмена (для опрацювання експериментальних даних і встановлення кількісних та якісних залежностей між явищами, що досліджуються).

**Наукова новизна одержаних результатів дослідження:**

- експериментально доведено ефективність застосування інгібіторів СОХ-2 на розвиток фіброзних змін у підшлунковій залозі при ускладнених формах хронічного панкреатиту (патент України на корисну модель №91646);

- вперше для профілактики загострень і морфологічних змін в підшлунковій залозі, після операції в клініці з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту експериментально обґрунтовано і використано препарати інгібітори СОХ-2 (рофекоксиб);

- вперше запропонований та впроваджений в практику новий метод діагностики протоки підшлункової залози, нориць підшлункової залози, а також сполучення кіст із головною панкреатичною протокою (інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія, патент України на корисну модель №101656);

- запропоновані і впроваджені етапні хірургічні втручання при хронічному панкреатиті. В остаточному виборі методики операції при хронічному панкреатиті використані результати інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дослідження доповнюють та деталізують дані, щодо особливостей перебігу ускладнених форм хронічного панкреатиту, дають можливість запідозрити приховані ускладнення, передбачити інтраопераційні труднощі, визначити оптимальний об'єм оперативного втручання та 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 зміни в протоковій системі, сполучення рідинних утворень з протокою, наявність та чітку локалізацію деструкції протоки (внутрішньочеревна чи заочеревинна частина підшлункової залози). Метод дозволяє вибрати найбільш ефективний спосіб хірургічного лікування ускладненої форми хронічного панкреатиту.

Експериментально створено модель хронічного панкреатиту на щурах та доведено, що застосування нестероїдного протизапального препарату, рофекоксибу, який є високоселективним інгібітором COX-2 у комплексній терапії хронічного панкреатиту, може покращити морфо-функціональний стан підшлункової залози, що є експериментальним обґрунтуванням доцільності включати його в комплексне лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту (патент України на корисну модель №91646);

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

**Особистий внесок дисертанта.** Мета та завдання дослідження визначені автором. Автор самостійно підібрав та проаналізував наукову і патентно-інформаційну літературу за темою дисертації, провів статистичне опрацювання

результатів. Планування напрямів досліджень, обговорювання їх результатів, формулювання висновків здійснено за участю керівника.

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

Автором виконано весь обсяг експериментальних досліджень, пов'язаних зі створенням експериментальної моделі хронічного панкреатиту, у щурів лінії Wistar, та застосуванням інгібіторів COX-2 з метою профілактики загострення хронічного панкреатиту. Здобувач самостійно дослідив топографо-анатомічні особливості підшлункової залози у щурів.

Дисертант самостійно провів формування груп обстежуваних хворих, ретроспективний аналіз медичних карт доопераційну підготовку хворих та догляд за ними в післяопераційному періоді. Особисто проводив інтраопераційну пункційну панкреатовірсунгографію та трактував одержаний результат за запропонованою методикою.

Автором доведена перевага нових методів діагностики, у порівнянні з традиційними. Визначені найбільш значущі діагностичні критерії та покази до виконання оперативного втручання. Разом із науковим керівником приймав участь у оперативних втручаннях та виконував певні етапи.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на: «XVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м.Тернопіль, 2012); «IV міжнародному науковому конгресі «Advances in Pharmacology and Pathology of the digestive Tract» (м.Київ, 2012); засіданні асоціації хірургів Хмельницької області (м.Хмельницький, 2013-2014); «V міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених» (м.Вінниця, 2014); на засіданні Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 2015); конференції

гастроентерологів та хірургів «Пам'яті Чорнобрового» (м.Хмельницький, 2015); «XXIII з'їзді хірургів України» (м.Київ, 2015).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, в тому числі 5 статей у фахових виданнях, затверджених у МОН України та 1 – у закордонному фаховому виданні, 2 з них – у наукометричних виданнях, 6 – у матеріалах конференцій та тез, отримано два патенти України на корисну модель.

**Структура та обсяг 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.

## РОЗДІЛ І

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Розповсюдженість захворювання на хронічний панкреатит

За останні 30 років у світі та, зокрема, на теренах нашої держави спостерігається двократний приріст кількості хворих на ХП. Захворюваність на первинний ХП у Європі становить 10-50 на 100000 населення [39, 43, 123]. Хоча реальна захворюваність, особливо у країнах пострадянського простору, значно більша, що зумовлено якістю життя та культурою харчування. Не вчасна госпіталізація часто призводить до запущеності процесу та, як наслідок, розвитку цукрового діабету, а у деяких випадках злоякісного переродження ПЗ [43, 57, 66, 74].

Розповсюдженість ХП в Росії та Україні за останні 10 років збільшилось у тричі. Крім того, слід звернути увагу, що дане захворювання істотно помолодшало. Середній вік встановлення діагнозу знизився з 50 до 39 років, а серед підлітків частота виявлення зросла у 4 рази [15, 25, 28].

Хронічний панкреатит (ХП) – це безперервне або рецидивуюче запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ), що характеризується прогресуючими та незворотніми морфологічними змінами і призводить до постійного больового синдрому та погіршення функції ПЗ [29, 83, 101]. Також ХП характеризується, як доброякісний запальний процес, що спричинює виражений больовий синдром, розвиток цукрового діабету, стеаторею, втрату маси тіла, що в цілому призводить до зниження якості життя хворих з ХП. Протягом перебігу хвороби відбувається розвиток екзо- та ендокринної недостатності [101, 116].

Алкогольний панкреатит у наші дні перейшов на перше місце, залишивши за собою панкреатит пов'язаний з гепатобіліарною системою, і становить до 80% причин виникнення ХП [14, 103, 155, 157]. Крім цього, у розвитку ХП велику роль відіграє харчування. Вживання жирної, смаженої і копченої їжі може бути

причиною ХП та може викликати його загострення. Іншими причинами є інфекції, травми, кісти ПЗ, стан після операції на органах черевної порожнини [5, 7, 13, 47, 70].

Нестерпний біль, який виникає внаслідок протокової гіпертензії, а також біліарна гіпертензія, дуоденальна непрохідність, зовнішні або внутрішні нориці ПЗ, а також панкреатичний асцит є прямими показами до оперативного втручання. Метою хірургічного втручання при ХП є зниження больового синдрому та збереження екзо- та ендокринної функції [48, 64, 71, 75, 76].

Результати в пізній післяопераційний період часто незадовільні через прогресування екзо- та ендокринної недостатності, як після резекційних (панкреатодуоденальна резекція), дуоденозберігаючих (операція Beger), дренажних (операція Partington - Rochelle) операцій, так і після комбінованих втручань (операція Frey) [29, 83, 101, 116]. Все частіше ХП ускладнюється внутрішніми норицями (9%) з послідувачим асцитом та плевритом. Причиною таких результатів є прогресування фіброзу ПЗ, а не недостатність оперативного лікування, яке проводиться за різними методиками [34, 52, 80, 117].

Не дивлячись на прогрес, досягнутий за останні роки в питаннях діагностики, лікування та прогнозу розвитку захворювання, ХП залишається складною задачею хірургічної панкреатології та загрозою для життя хворих. Значна частота розвитку ХП, який супроводжується втратою працездатності та інвалідацією людей найбільш працездатного віку, смертність від ХП робить проблему лікування тяжких ускладнених форм ХП соціально значимою.

У зв'язку з вище наведеним та недостатньо ефективними методами терапевтичного лікування ХП, важливою проблемою сучасної панкреатології є пошук нових методів лікування ХП. Одним з перспективних напрямків корекції може бути застосування нестероїдних протизапальних засобів для профілактики рецидиву захворювання, та покращення якості життя після операції.

## 1.2 Діагностика та методи обстеження хворих на хронічний панкреатит

Діагностика ХП є досить складною у зв'язку з важкодоступністю розташування заочеревинно ПЗ, складною диференційною діагностикою, а також поєднанням симптомів з іншими захворюваннями ПЗ.

Існує досить велика кількість методів діагностики ХП, проте, жоден з них не є на 100% інформативним. Також слід зазначити, що більшість з цих методів пов'язані з важкістю їх проведення, дискомфортом для самого пацієнта, а також високою вартістю проведення, що в теперішній час є досить вагомим для нашого населення [3, 10, 37, 47, 50, 62, 66, 112, 161].

Переважає більшість авторів основною скаргою пацієнтів, що страждають на хронічний панкреатит, вважають нестерпний біль, що проявляється на ранніх етапах розвитку захворювання та супроводжує протягом життя [63, 64, 71, 75, 82, 84, 88, 105, 113, 121].

С.Ф. Багненко (2000) [4] тільки у 2% хворих спостерігав без больову форму перебігу ускладненого ХП.

На думку більшості авторів стандартні загальноклінічні методи лабораторної діагностики не є інформативними і не несуть суттєвої цінності для діагностики. Як правило, в більшості випадків вони є не зміненими, і лише у 20% пацієнтів спостерігається незначний лейкоцитоз та підвищення ШОЕ [6, 11, 30, 36].

Більш достовірними методами діагностики є тести, що свідчать про порушення внутрішньо- та зовнішньосекреторної функцій ПЗ. Методи дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ поділяються на: інвазивні та неінвазивні.

До інвазивних відносять тести прямої стимуляції ПЗ з використанням секретина, холецистокініна та церуліна. Це інтубаційні тести з інтубацією дванадцятипалої кишки (ДПК), прямою канюляцією ПЗ, а також тест Лунда.



Інвазивні методи діагностики є досить ефективними та максимально достовірними, проте, попри складність застосування та важкість переносимості пацієнтами, не знайшли широкого застосування серед пересічних лікарень.

До неінвазивних тестів відносять дихальні та оральні тести, визначення активності ферментів в калі, крові, а також сечі. Простота проведення забезпечила широке розповсюдження даних діагностичних методів [6, 11, 30, 36].

За даними О.О. Шалімова і співавторів (2000) [43] при одноразовому дослідженні підвищення активності амілази в сироватці крові та сечі виявлено не більше, ніж у 40% пацієнтів. У першу добу після госпіталізації пацієнта з приводу загострення ХП гіперамілаземію виявили у 75-85% спостережень. У зв'язку з цим рівень активності амілази варто визначати не менше 2 разів.

Великої уваги заслуговує визначення еластази в калі. Метод заснований на використанні високо специфічних моноклональних антитіл до панкреатичної еластази. Діагностична чутливість та специфічність при ХП більше 90% та зручність для пацієнта роблять цей метод майже ідеальним тестом, «золотим стандартом» діагностики порушення екзокринної функції ПЗ [36, 43, 76, 91].

Також простим методом для визначення панкреато-екзокринної недостатності (ПЕН) є визначення кількості фекального жиру. При дотриманні дієти пацієнтами, що включає в себе 100г жиру. Якщо визначається понад 9г жиру у фекаліях свідчить про ПЕН. Також для ХП характерною є поліфекалія (понад 400г калу на добу) [43, 45, 83, 101, 116].

Проте не слід забувати, що стеаторея може виникати і при інших патологіях, таких як хронічний коліт [41, 45].

При дослідженні внутрішньосекреторної функції ПЗ, найбільше уваги приділяють вмісту у крові панкреатичного поліпептиду, інсуліну, С-пептиду, глюкагону, соматостатину, а також рівню глюкози в крові та сечі в нормі та після навантаження глюкозою чи аргініном [43, 83, 101, 116].

Проте, тільки при максимально комплексному застосуванні вищевказаних обстежень, можна з більшою вірогідністю стверджувати про достовірність отриманих результатів.

До сьогодні основну роль в діагностиці ХП грають променеві діагностичні методи, що дозволяють візуалізувати ПЗ, її паренхіму, вірсунгову протоку, а також стан внутрішньопанкреатичної частини холедоха [47, 50, 70, 112, 142].

Певне значення при діагностиці ХП має рентгенологічне обстеження черевної порожнини з контрастуванням просвіту шлунка та ДПК. Метод є досить простим та доступним в усіх медичних закладах. Дозволяє верифікувати конкременти протоки ПЗ, а також вогнища запалення ПЗ. Проте, за даними більшості авторів, наявність конкрементів можна виявити лише у 30% пацієнтів, а у пацієнтів із важкою формою вони виявляються до 75% [3, 6, 31, 70, 112].

Одним з найбільш доступніших та інформативніших методів візуалізації ПЗ залишається УЗД ОЧП. За даними низки авторів, УЗД дозволяє достовірно діагностувати ХП у 62-82% хворих, а при кістозних змінах ПЗ ця планка підіймається до 90%, в залежності від локалізації та розмірів кіст [137, 142, 143, 160]. Так, слід пам'ятати про можливість застосування ендоскопічної УЗД, а також інтраопераційної УЗД, що інколи впливає на подальший перебіг оперативного втручання. Ендоскопічна УЗД усуває деякі недоліки стандартної сонографії. Завдяки застосуванню ендоскопічного датчика через задню стінку шлунка і дванадцятипалу кишку є можливість отримати більше інформації про структуру капсули і перетинок кісти її контурів, стан протокової системи ПЗ, що також сприяє більш прицільній біопсії і діагностичній пункції кісти. Вчені стверджують, що при наявності кісти ПЗ діаметром менше 3 см з допомогою ендоскопічної УЗД можливо більш точно, чим при КТ та УЗД, визначити локалізацію, число, структуру і розмір утворень.

Важливим методом діагностики ХП є КТ. Вона дозволяє отримати достовірну інформацію про розміри, форму, структуру ПЗ, розміри та зміни в протоці ПЗ, наявність псевдокіст та кіст, а також кальциноза ПЗ [36, 50, 62, 142].

За даним авторів, про клінічну цінність КТ свідчить можливість у 21% відмовитись від запланованого оперативного втручання, а у 42% – змінити раніше заплановану тактику лікування.

За даними С.Ф. Багненко та співавторів [4] проведення КТ дозволяє у 86,4% пацієнтів правильно встановити діагноз ХП.

Цінність виконання МРТ дещо вища, ніж КТ. Деякі автори перед проведенням вводять пацієнтам секретин, що дозволяє виявити анатомічні варіанти протокової системи ПЗ (Matos 1997). В останній час за допомогою МРТ виявляють аномалію протокової системи майже настільки чітко, як при проведенні ЕРХПГ [ЕРХПГ Reinhold, Bret 1996]. Використання даного дослідження дозволяє отримати зображення ПЗ значно чіткіше та якісніше, ніж при використанні КТ, причому без введення контрастної речовини.

ЕРХПГ розглядається багатьма авторами як досить інформативний та чутливий метод діагностики ХП. Він успішно застосовується вже понад 40 років. Цей метод дає можливість отримати детальне рентгенографічне зображення протокової системи ПЗ, а також її патологічних змін [123, 133].

ЕРХПГ дозволяє встановити типи морфологічних змін головного панкреатичного протоку підшлункової залози, згідно з Кембріджською класифікацією, а також встановити патологію ембріонального розвитку ПЗ, що також є однією з причин розвитку ХП.

С.Ф. Багненко [4] вважає, що навіть при інтраопераційній ревізії ПЗ, неможливо отримати ту інформацію, яку дає нам ЕРХПГ. За даними автора чутливість методу становить 72%, а специфічність 82%.

ЕРХПГ, а також інтраопераційна панкреатовірсунгографія–методи, що дозволяють визначити наявність невеликих кіст ПЗ, що сполучаються з протокою.

Проте, у даного дослідження є і недоліки. Висока вірогідність ретроградного інфікування псевдокіст та протокової системи ПЗ, що обумовлює виникнення важких ускладнень. Найбільш небезпечне з них – деструктивний

панкреатит, що виявляють після дослідження у 22-60% пацієнтів з псевдокістами ПЗ. Існує термін ПЕП (після ЕРХПГ панкреатити), що виникають у 14% пацієнтів. Саме тому, враховуюче вищесказане, (негативні наслідки), а також важкість перенесення та функціональну складність проведення даної процедури— не робить його «золотим стандартом» серед інструментальних методів обстеження. Виникнення холангіту є одним із ускладнень ЕРХПГ.

Значно рідше при діагностиці ХП використовують ангіографію. За допомогою даного інвазивного методу виявляють вогнищеві враження та зміни ПЗ. Уданий час ангіографію використовують при судинних змінах у суміжних з ПЗ органах та магістральних гілок черевного відділу аорти [51, 62, 76]. При повторних оперативних втручаннях з приводу ХП формуються аневризми близько розташованих судин та тих, що приймають участь в кровопостачанні ПЗ, а також виникають кровотечі в просвіт анастомозу (після резекуючих та дренажних операцій), що призводить до хронічної постгеморагічної анемії. У цих випадках виконання ангіографії є золотим стандартом для постановки діагнозу.

Деякі автори з метою діагностики ХП застосовують радіонуклідні методи діагностики (панкреатосцинтиграфія, панкреатоангіосцинтиграфія). Ці методи використовують для оцінки функціонального стану ПЗ, а також в якості орієнтирного способу визначення об'єму і важкості враження її паренхіми [77, 85].

Інтраопераційна панкреатовірсунгографія.

Для діагностики нориць ПЗ дуже важливим є виконання фістулографії з введенням рентгенконтрастної рідини, що дозволяє виявити її у 85%.

Підбиваючи підсумки, щодо діагностичних методів, слід звернути увагу на інтраопераційну панкреатовірсунгографію. Метод діагностики, що має переваги усіх попередніх методів, а саме, дає повну картину щодо протоку ПЗ, як Вірсунга так і Санторінівого, наявності кіст, що сполучаються з протокою,

виявлення стенозу ДПК та холедоха, а також можливість діагностувати пошкодження протоки ПЗ або наявності внутрішньої нориці ПЗ.

За ствердженням багатьох авторів, комплексне використання методів діагностики ХП дозволяє у 92-99% хворих встановити локалізацію, розповсюдженість та характер морфологічних змін у ПЗ та вибрати найбільш ефективний метод хірургічного лікування [47, 51, 53, 55, 76, 149, 159].

### **1.3 Класифікація хронічного панкреатиту**

Класифікація ХП широко обговорюється та вивчається вченими у світі. Запропоновано близько 50 класифікацій ХП. В основі більшості з них лежать такі критерії як: етіологія, патогенез, морфологія, клінічні дані та ускладнення даного захворювання. Саме тому, досить важко створити єдину класифікацію, що буде відповідати даним критеріям [30, 44, 58].

Однією із широковживаних класифікацій ХП, є класифікація, прийнята на Другому міжнародному симпозиумі з проблеми панкреатиту (Марсель, 1983). Перевагою цієї класифікації є її практична направленість. Виділяють дві основні форми захворювання: паренхіматозний та обструктивний ХП.

За морфологічними ознаками: ХП із дифузним або сегментарним фіброзом; ХП з локальним фіброзом, або без нього; ХП з кальцифікацією або без неї; хронічний обструктивний панкреатит [30].

О.Г. Скипенко та співавтори виділяють ускладнені форми ХП у відповідності з класифікацією прийнятою на 10-й Міжнародній зустрічі панкреатологів [Ніцца, 1988].

#### **1. Ускладнення з боку ПЗ:**

- потовщення протоки ПЗ (більше 5мм);
- вірсунголітіаз і кальциноз ПЗ;
- кіста ПЗ;
- нориця ПЗ (зовнішня, внутрішня).

2. Ускладнення з ураженням суміжних органів:

- стиснення дистального відділу холедоха;
- стиснення ДПК;
- синдром поза печінкової порталльної гіпертензії.

В Міжнародній класифікації хвороб і причин смертності 10-го перегляду (МКХ-10) в рубрику ХП включає: алкогольний панкреатит; інші форми ХП: інфекційний, безперервно рецидивуючий; кісти ПЗ; псевдокісти ПЗ; інші уточненні захворювання ПЗ: атрофія, літіаз, фіброз, цироз, некроз: асептичний, жировий; панкреатична стеаторея [58].

Проте найбільш зручною та широкоживаною залишається класифікація О.О. Шалімова (1997):

1. Фіброзний ХП без порушення прохідності протоки ПЗ.
2. Фіброзний ХП з дилатацією протоки ПЗ та гіпертензією підшлункового соку в ній.
3. Фіброзно-дегенеративний ХП:
  - Калькульозний з наявністю у протоках та паренхімі ПЗ кальцинатів, вираженою внутрішньопротоковою гіпертензією та атрофією ацинарної тканини;
  - Псевдотуморозний – нерідко при цьому запально-дегенеративному процесі ПЗ є схожість з пухлиноподібним утворенням;
  - Фіброзно-кістозний – виражені морфологічні зміни в ПЗ із утворенням ретенційних кіст, псевдокіст та зовнішніх нориць ПЗ;
  - Фіброзно-дегенеративний із залученням сусідніх органів та порушенням їх функціональності (5).

Дана класифікація зручна в практичній діяльності хірургів та гастроентерологів, так як дозволяє вибрати потрібний метод лікування ХП.

Існує сучасна класифікація Buchler (2009) [67], у якій запропоновано стадійну систему класифікації ХП, враховуючи як клінічні прояви захворювання, так і результати методів інвазивної та неінвазивної візуалізації.

Щодо анатомічних змін протоки ПЗ, застосовується класифікація Nealon-Walser (2002). Згідно якої:

- тип I (нормальний проток при відсутності зв'язку з порожниною кісти);
- тип II (нормальний ГПП із зв'язком з порожниною псевдокісти);
- тип III (нормальний ГПП із стриктурою при відсутності зв'язку із порожниною кісти);
- тип IV (нормальний ГПП із стриктурою та зв'язком з порожниною кісти);
- тип V (нормальний ГПП із «обривом на протязі»);
- тип VI (розширення вірсунгової протоки різної протяжності без зв'язку із порожниною кісти);
- тип VII (розширення вірсунгової протоки різної протяжності, де є зв'язок із порожниною кісти).

*Табл. 1.1. Кембріджська класифікація ХП  
(за даними ЕРХПГ):*

Типи морфологічних змін протоки ПЗ	Вираження змін у протоковій системі ПЗ
I	Незначні
II a	Локальні в області головки
II b	Сегментарні в області хвоста
III	Дифузні, «ланцюг озер»
IV	Сегментарна обструкція в області голівки
V	Повна стриктура в області голівки

Таким чином, вивчивши та проаналізувавши дані класифікації, можна з більшою вірогідністю стверджувати, що найбільш актуальними класифікаціями для проведення оперативного втручання є ті, у яких чітко описані функціональні та анатомічні зміни ПЗ (Шалімова, Кембріджська та Марсельська). Для консервативного лікування застосовується класифікація, що відображає

фізіологічні відхилення, а також клінічні прояви захворювання на різних етапах розвитку (класифікація Buchler).

#### **1.4 Покази до хірургічного лікування та методи хірургічного лікування**

ХП характеризується частими рецидивами, нестерпним болем та іншими симптомами такими як: діарея, стеаторея та розвиток цукрового діабету, що розвиваються внаслідок екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ. Найбільш суттєві зміни стану здоров'я спостерігаються у хворих на ХП у період рецидиву захворювання, при прогресуванні порушень функцій ПЗ, коли виникає комплекс змін, які зумовлені розвитком стійкого больового та диспепсичного синдромів [63, 65, 78, 104, 109, 119, 127, 130, 147, 158]. Якість життя хворих на ХП значно знижена (до 65%) в порівнянні з практично здоровою групою населення як за показниками фізичного, так і психічного здоров'я. Зниження ЯЖ хворих залежить від довготривалості перебігу захворювання, частоти виникнення загострень та ускладнень ХП. На показник ЯЖ значно впливає тяжкість перенесених атак ГП [49, 59, 83, 120, 121, 129]. Крім визначення ефективності лікування, оцінювання ЯЖ при ускладненому ХП також може мати прогностичне значення, наприклад, при виникненні рецидиву захворювання. Деякі дослідники вважають, що при довготривалому перебігу ХП ЯЖ повинна неухильно знижуватися [83, 129]. При цьому більшість досліджень виконано після хірургічного лікування ХП [59, 83, 120, 130, 147, 158].

Але на думку низки авторів, важливість визначення ЯЖ зумовлена в першу чергу тими обставинами, які аналізуючи ЯЖ хворих у динаміці лікування та в залежності від способу лікування, не завжди вдається встановити пряму кореляцію між тяжкістю перебігу захворювання та рівнем ЯЖ, який здебільшого визначається суб'єктивним уявленням пацієнта про стан свого здоров'я, його реальні та вдавані наслідки [59, 121].



Нестерпний біль є найбільш важливим показом до хірургічного лікування у хворих з ХП [48, 63, 71, 75, 81, 82]. Вищеперераховані скарги та клінічні ознаки ХП суттєво погіршували ЯЖ пацієнтів, що є одним з найголовніших критеріїв якості та ефективності лікування ускладнених форм ХП.

Метою хірургічного лікування є зниження інтенсивності болю та збереження функції ПЗ [63, 76, 84, 153]. Хірургія при ХП забезпечує тривале зниження больового синдрому, а також покращує якість життя у післяопераційному періоді з нижчим рівнем захворюваності та смертності у порівнянні з консервативним лікуванням [63, 109, 119, 127, 130].

Загальноприйнятими показами до оперативного лікування залишаються:

- Нестерпний больовий синдром;
- Кальциноз ПЗ і конкременти протоки ПЗ з вираженим больовим синдромом;
- Порушення прохідності і ектазія протоки ПЗ;
- Виникнення обтураційної жовтяниці й холангіта за рахунок стиснення загальної жовчної протоки;
- Стиснення та порушення прохідності ДПК;
- Сегментарна портальна гіпертензія за рахунок стиснення і тромбоза вен басейна ворітної вени;
- Формування кіст ПЗ;
- Вторинний ХП, обумовлений жовчнокам'яною хворобою, пенетруючою гастродуоденальною виразкою, дуоденостазом;
- Відсутність ефекту консервативної терапії;
- Неможливість до операції виключити наявність злоякісного утворення.

Загальноприйнято вважати, що при первинному ХП показано виконання прямого втручання на ПЗ. Тоді як при вторинному – операції на жовчовивідних шляхах та інших суміжних органах [101, 108, 109, 119].

Як відмічають автори, нерідко виникає необхідність у виконанні комбінованих втручань [70, 72, 78, 87]. За ствердженням Frulloni L [97, 98] хірургічна денервація є неефективною як перша лінія лікування.

Проте С.Ф. Багненко та співавтори [4] на основі аналізу трьохрічного досвіду встановили, що у 67% хворих на ХП з зовнішньосекреторною недостатністю функції ПЗ після виконання стовбурової ваготомії, її показники стабілізувались, а у 33% - зник цукровий діабет.

Р.М. Евтихов та співавтори [19] узагальнили результати виконання задньостовбурової ваготомії у 446 хворих на ХП. Гарні результати відмічені у 41%, погані – у 17,9%, в основному при ураженні голівки ПЗ. При локалізації патологічного процесу в хвості ПЗ у 82,9% прооперованих відмічені позитивні результати.

Більшість авторів при хірургічному лікуванні хворих з фіброзним панкреатитом без протокової гіпертензії і дилатації протоки ПЗ віддають перевагу виконанню операцій на суміжних органах, ураження яких призвело до виникнення ХП. Метою даних втручань є – усунення порушення прохідності жовчовивідних шляхів чи ДПК [20, 21, 24, 26, 35].

Показами до проведення оперативних втручань на жовчовивідних шляхах є:

- Холангіогенний панкреатит, коли внаслідок ураження жовчного міхура, жовчних протоків та сосочка ДПК, виникають вторинні патологічні зміни в ПЗ.

- Первинний ХП, для якого характерна поява тубулярного стенозу дистального (внутрішньо панкреатичного) відділу загальної жовчної протоки [24, 26, 35, 69]. При наявності холецистолітіаза, холедохолітіаза більшість авторів вважає доцільним застосовувати малоінвазивні методи лікування: лапараскопічна холецистектомія, холедохолітотомія [69, 79, 87].

За даними О.О. Шалімова та співавторів [42] частота післяопераційних ускладнень при виконанні холедоходуоденостомії низька – 2,1%, а летальність наближається до 0.

Проте Г.А.Клименко та співавтори [24] після проведення такого втручання спостерігали до 7% ускладнень, а летальність складала до 6%.

На думку М.В. Данілова та співавторів [16] при вираженій деформації та звуженні ДПК краще віддати перевагу накладанню холедохоєюностомії на довгій ізольованій петлі тонкої кишки з накладанням міжкишкового анастомозу за Ру.

При ХП, обумовленому папілостенозом чи закупорці конкремента в великому сосочку ДПК багато хірургів виконують трансдуоденальну папілосфінктеротомію [24, 33, 35]. Розвиток малоінвазивних технологій відкрив можливість виконання ЕПСТ, який є малотравматичним втручанням, що дозволяє в повному об'ємі досягнути мети.

Причиною виникнення ХП може бути непрохідність ДПК, її дивертикул, гастродуоденальна виразка [19, 24, 43].

Певні складності виникають при лікуванні хворих з ХП, що виник внаслідок пенетруючої виразки ДПК. Деякі автори в даній ситуації віддають перевагу виконанню селективної проксимальної ваготомії. За даними Koninger та співавторів [109], після такого оперативного втручання рецидив виразки спостерігався тільки у 3% хворих.

Поряд з цим, С. Varnet та співавтори вважають, що найкращим методом попередження рецидиву виразки є ваготомія у поєднанні з гемірезекцією шлунка.

У даний час більш актуальною та складнішою проблемою є лікування фіброзного ХП з протоковою гіпертензією та дилатацією протоки ПЗ, частота якого складає понад 30% [52, 80, 117]. При декомпресії протокової системи найбільш розповсюдженим дренажним втручанням є повздожня панкреатикоєюностомія Charles V. Piestow (1958 р.). Коли деформація та

панкреатичні озера чергуються на достатньо довгому відрізку Вірсунгової протоки, тільки шляхом повздожньої панкреатоєюностомії можна забезпечити вільний відтік панкреатичного соку, ліквідувати його застій та гіпертензію. При даній методиці протоку ПЗ розтинається на максимально можливу довжину, та накладається поздовжній панкреатоєюноанастомоз з попередньою сформованою за Ру петлею тонкої кишки. При цьому спроможність анастомозу та ефективність даного оперативного втручання напряму залежить від довжини даного анастомозу, відповідно від його дренажної здатності [24, 26, 54, 93, 94, 110].

Поряд з операцією Пестова, при ускладнених формах ХП використовували метод каудальної панкреатоєюностомії, запропонований Merlin K. du Val та R.Zollinger (1954 р.). Операція складається із резекції хвоста ПЗ та формуванні анастомозу між проксимальною частиною ПЗ, яка залишилася, та петлею тонкої кишки. ПЗ після проведення даного оперативного втручання дрениється в дистальному напрямку через панкреатоєюноанастомоз. Недоліком цієї операції є те, що дрениється досить малий відрізок Вірсунгової протоки, залишаючи можливість тим самим евакуювати конкременти з протоки та виконати повноцінну декомпресію при порушенні фізіологічної анатомії протоки [46,48]. Frey та співавтори [93, 94] після дистальної резекції 80-95% тканини ПЗ повідомляють про зникнення або значне зменшення вираженості больового синдрому в період спостереження 6-9 років у 75-80% пацієнтів. Натомість, за даним Ю.П.Нестеренка позитивні віддалені результати відмічались тільки у 20% пацієнтів.

Ретроградну декомпресію ГПП можна поєднувати з ліквідацією перешкоди відтоку панкреатичного секрету в ділянці ВДС за допомогою папілосфінктеротомії чи вірсунгопластики. Проте не слід забувати про можливість виникнення кровотеч під час даних маніпуляцій [35, 43, 87, 104].

У літературі широко обговорюється проблема вибору хірургічної тактики при калькульозному ХП. Існують прибічники, що віддають перевагу як внутрішньому дрениванню протоки, так і резекції ПЗ [55, 56, 61, 65, 68].

На думку більшості вчених, основним методом оперативного лікування хворих з фіброзно-дегенеративним калькульозним ХП є резекція ПЗ.

Виділяють різні варіанти резекції ПЗ: проксимальні (панкреатодуоденальна та дуоденозберігаюча), дистальні (хвоста, геміпанкреатектомія, субтотальна), тотальну дуоденопанкреатектомію, операції при кістах (псевдокістах), серед яких і радикальне видалення кісти (псевдокісти).

Панкреатодуоденальна резекція (ПДР) або операція А.О. Whipple (1956) в багатьох клініках є операцією вибору при больовій формі ХП та вираженому запальному інфільтраті в голівці ПЗ. Незважаючи на значний об'єм видаленої тканини ПЗ та суміжних з нею органів, операція А.О. Whipple в різних модифікаціях є більш функціонально обґрунтованою, ніж субтотальна резекція ПЗ, тому що при цьому зберігається збагачений острівковою тканиною дистальний відділ [55, 146]. Данні літератури про результати ПДР в її класичному варіанті різняться. Деякі хірурги відмічають позитивний болезнижуючий ефект ПДР, та порівняно невелику післяопераційну летальність (6,2%), благоприємні віддалені результати, та відновлення працездатності у 90% хворих [9, 107, 108, 109 ].

За спостереженнями Trawerso та співавторів [147], після виконання ПДР у 105 хворих з калькульозним ХП у віддаленому періоді больовий синдром був усунутий у 89%, у 48% - виник цукровий діабет, у 43% - відмічалась стеаторея.

Варіантів реконструкції після ПДР запропоновано багато. Найбільш часто в реконструктивному етапі класичної операції використовують формування панкреатоєюнального (ПЄА) та білідигестивного анастомозів (БДА) на відключеній петлі тонкої кишки за Ру окремо від гастроєюнального анастомозу (ГЄА) [55]. Досить складним є формування кукси ПЗ при ПДР. Вибір методу визначається станом паренхіми, діаметром та товщиною ГПП, місцевими

анатомічними умовами, а також практичними навичками хірурга [55, 107, 147, 148].

Техніка пілорозберігаючої ПДР відрізняється від класичного варіанту втручання в збереженні кровопостачання пілоричного відділу шлунка та ДПК, для чого необхідно зберегти праву шлункову артерію, частину гілок правої та лівої шлунково-ободової артерій. ДПК необхідно перетинати не нижче від воротаря. Реконструктивний етап операції може бути виконаний у двох варіантах: на двох кишкових петлях та на одній кишковій петлі [107, 108, 109]. Остаточний етап як класичної, так і пілорозберігаючої ПДР включає назоінтестинальне введення зонду для декомпресії та ентерального зондового харчування, а також адекватне дренивання ділянки оперативного втручання в черевній порожнині.

Навіть пілорозберігаючі варіанти цього втручання не є фізіологічними та, ліквідуючи больовий синдром, знижують якість життя (ЯЖ) хворих за рахунок виникнення демпінг-синдрому, синдрому мальабсорбції, хронічного холангіту та ін. [59, 83, 120, 121, 129]. Тому при больовому ХП із запальним інфільтратом у голівці ПЗ, а також деяких вроджених вадах будови ПЗ, усе частіше використовують дуоденозберігаючі резекції голівки ПЗ. У 1976 р. Н.Вегер відвів голівці ПЗ роль «пейсмейкеру» болю при ХП.

Дуоденозберігаючі резекції голівки ПЗ є сучасним органозберігаючим різновидом проксимальної резекції ПЗ при переважному ураженні голівки [107, 108, 109]. Найбільш розповсюдженою дуоденозберігаючою операцією при ХП із переважним ураженням голівки є операція Н.Г.Вегер (1980 р.), яка передбачає широку та об'ємну резекцію голівки ПЗ та різні модифікації в залежності від особливостей ураження тіла та хвоста залози й ускладнень захворювання. Широка резекція голівки ПЗ дозволяє ліквідувати запальний процес, запобігти розвитку ускладнень ХП та досягти задовільних віддалених результатів лікування [53, 94, 107, 109].

A.Schwarz та співавтори [135, 136] порівнювали результати виконання у хворих із кальцинозом ПЗ оперативні втручання за Бегером та ПДР за Whipple. Усунення болю відмічено у 89% та 72% прооперованих. Післяопераційна летальність склала 0,6% та 3,2%, летальність у віддаленому періоді склала – 8,4% та 22%, частота «хірургічного діабету» - 2% та 17,6%. На основі аналізу отриманих результатів автори вважають операцію Бегера методом вибору при хірургічному лікуванні пацієнтів з фіброзно-дегенеративним ураженням голівки ПЗ.

Субтотальна дуоденозберігаюча резекція голівки ПЗ без перетину ПЗ– «Бернська модифікація операції Бегера». На відміну від операції Бегера при Бернському її варіанті тканина перешийка та тіла залози не відділяється від ворітної вени, а ПЗ не перетинається. Після резекції голівки ПЗ, яка виконується так, як і при операції Бегера, із залишком 5–8 мм панкреатичної тканини вздовж її стінки, щоб не порушити кровообіг, утворюється одна порожнина, яка й анастомозується з петлею тонкої кишки, яка виділена за Ру [94, 107, 109].

Модифікацією операції Бегера можна вважати також втручання, при яких не формується проксимальний панкреатоентероанастомоз (ПЕА) у зв'язку з малим об'ємом голівки ПЗ, яка залишилась, а реконструкція закінчується накладанням ПЕА або панкреатогastroанастомозу (ПГА) зі зрізом тіла ПЗ [53].

Операція Frey технічно близька до повздовжньої панкреатоєюностомії, але доповнена резекцією вентральної частини тканини голівки ПЗ. Показаннями до її виконання є глибоке розташування протоків та псевдокіст у збільшеній голівці ПЗ без залучення сусідніх органів [92, 93, 94, 134]. При наявності стриктур на протязі протоки корпокаудального відділу, операція завершується накладанням повздовжнього ПЕА [68, 69, 89]. Узагальнивши досвід виконання, О.О.Шалімов та співавтори [43] відмітили її достатньо високу ефективність. Больвий синдром усунутий у 88% прооперованих, післяопераційні ускладнення виникли у 19%. На думку авторів, при гарній техніці виконання операції, летальних наслідків не спостерігали.

J.R.Izbicki та співавтори [110] приводять данні рандомізованого дослідження ефективності оперативного лікування за Бегером та Фреєм. На думку авторів, обидва втручання в рівній мірі надійні в усуненні больового синдрому (ефективність 90-95%) і поліпшення якості життя пацієнтів.

Вказані дослідники також проаналізували результати застосування операцій за Фреєм та ПДР із збереженням пілоруса [55, 107]. Дослідження відмітили ефективність обох методів. Однак частота госпітальних ускладнень склала 19,4% після операції Фрея та 53,3% - після пілороззберігаючої ПДР. Якість життя покращилась відповідно у 71 та у 43% пацієнтів.

Операція T.Takada. При цьому варіанті максимально повно відсікається голівка ПЗ від схилу ДПК із обов'язковим збереженням дорсальної дуоденопанкреатичної артеріальної дуги, яка разом із дрібними судинами забезпечує кровопостачання стінки кишки та загальної ЖП, а також відділення інтрапанкреатичної частини холедоуху. Відновлюючий етап здійснюється шляхом утворення анастомозу дистальної кукси із ДПК з обов'язковим введенням у ГПП трубки для дренивання, яка проводиться крізь шлунок для зовнішнього відведення панкреатичного соку [106].

Резекція дистального відділу ПЗ є поширеним різновидом операцій на цьому органі при ХП. Необхідно розрізняти два різновиди цих втручань: дистальну резекцію як самостійне (чи основне) втручання на ПЗ, та як перший етап при накладанні панкреатодуоденоанастомозу.

Дистальну резекцію ПЗ в якості самостійної операції з погляду М.В.Данілова та В.Д.Федорова (1995 р.), доцільно використовувати у тих окремих випадках ускладненого ХП, коли патологічний процес обмежується виключно дистальною половиною ПЗ, у той час як її голівка незмінена та є нормальною за даними до- та інтраопераційного огляду й пальпації, а також КТ. Подібні форми «лівобічного» ХП, які часто ускладнюються утворенням кіст та нориць, виникають унаслідок перенесеного панкреонекрозу чи тупої травми



живота та ПЗ, після чого настає звуження або облітерація ГПП за звичай в ділянці перешийка ПЗ [16].

Необхідно зауважити, що спроби використання дистальної резекції ПЗ при дифузному ХП з розрахунком на подальше поліпшення перебігу патологічного процесу в залишку залози під впливом видалення «основного вогнища», як правило, не завершуються успішно [158].

У той же час, видалення значної частки острівкового апарату створює небезпеку розвитку або прогресування наявного ЦД при збереженні чи ускладненні симптомів перебігу ХП [65, 144]. Об'єм дистальної резекції ПЗ, яка виконується в якості єдиного оперативного втручання при ХП, визначається розповсюдженістю ураження ПЗ та її протокової системи. Лінія перетину проходить зазвичай за перешийком ПЗ, або на 3–4 см дистальніше, при цьому розріз проходить крізь проксимальну частину тіла залози [60, 78, 158]. Субтотальна резекція ПЗ є одним із різновидів дистальної резекції залози, однак відзначається видаленням практично всієї функціонуючої тканини органу. При виконанні субтотальної резекції видаляють єдиним блоком селезінку, хвіст, тіло та більшу частину голівки ПЗ разом із її гачкоподібним відростком, залишаючи лише невеликий острівок (5%) тканини залози, який безпосередньо розташовується біля медіальної стінки низхідної частини ДПК. При цьому виді оперативного втручання закономірна практично повна втрата екзо- та ендокринної функції ПЗ, та це виправдовується лише при тотальному її ураженні, зазвичай, у практично фінальній стадії ХП, коли розвиток захворювання призводить до повної або практично повної втрати зовнішньосекреторної функції органу та важкого перебігу ЦД [83, 101, 116].

Тотальна дуоденопанкреатектомія виконується хворим з фінальною стадією ускладнених форм ХП. При цьому способі оперативного втручання виконуються відповідні етапи проксимальної та дистальної резекції ПЗ. Реконструктивний етап екстирпації ПЗ є менш складним, ніж при ПДР, тому що

включає лише створення БДА, а також гастро- або дуоденоєюноанастомозу [59, 60, 65, 78, 116].

Операції, спрямовані на денервацію ПЗ, практично скасовані у зв'язку з їх низькою ефективністю. Обмежене використання денервуючих втручань застосовують для зменшення больового синдрому у хворих з пухлинами ПЗ IV стадії [75, 81].

При кістах ПЗ виконуються наступні оперативні втручання: резекція ураженої ділянки ПЗ, або екстирпація кісти можлива лише при невеликих справжніх кістах ПЗ, які локалізуються загалом у дистальних відділах залози [25, 70, 102, 138]. При несправжніх кістах, стінки яких утворені сусідніми органами, подібні операції виконати неможливо. Найбільш частіше при псевдокістах використовують різні дренажні операції [35, 70, 128, 138]. При кістах ПЗ, розташованих у хвостовій ділянці ПЗ, можливе виконання через шлункову цисгастротомію, яка містить у собі створення сполучення між кістою та шлунком [56], у тому числі – ендоскопічним шляхом [35, 61, 69, 123, 138, 142, 151].

При невеликих кістах, які локалізовані в голівці ПЗ, можливе виконання трансдуоденальної цистодуоденостомії. При великих кістах, які беруть початок із тіла та голівки ПЗ, показано накладення цистоєюноанастомозу або цисто-ПСА на відключеній за Ру петлі порожньої кишки [35, 63, 69].

При розривах кісти, ускладнених перитонітом, септичним станом, зумовленим нагноєнням кісти, показана операція марсупіалізації – зовнішнє дренажування кісти шляхом підшивання її стінок до парієтальної очеревини та шкіри [14, 25, 35].

В.Н.Клименко та співавтори [24] стверджують, що новим напрямком в хірургічному лікуванні ХП може стати паренхімозберігаюча операція з повною панкреатичною та біліарною протоковою гіпертензією. Авторами пропонується поздовжня тотальна панкреатовірсунгодуоденопапілотомія з поздовжньою панкреатоєюнодуоденостомією за Ру. Дана операція повністю усуває

панкреатичну протокову гіпертензію, шляхом повного розсічення головної панкреатичної протоки, починаючи від хвоста ПЗ і далі через весь масив тіла та голівки ПЗ, а також задньомедіальної стінки ДПК. Запропонованим методом виконано 38 оперативних втручань. Автори стверджують, що якість життя хворих на ХП у віддаленому періоді після запропонованої операції за усіма шкалами міжнародного опитувальника MOS SF- 36 достовірно кращі у порівнянні з оперативними втручаннями резекційного типу.

Враховуючи той факт, що морфологічні зміни при ХП не мають зворотного розвитку, можна стверджувати про прогнозовані хірургічні ускладнення ХП. Різні ускладнення ХП динамічні в часі, тому їх хірургічна корекція можлива та ефективна тільки за допомогою етапних операцій, які можуть бути на початку дренуючими, а закінчитись різними варіантами резекцій ПЗ. Для різних клініко-морфологічних форм ХП потрібно використовувати різні оперативні втручання, мета яких зовнішнє або внутрішнє дренування протоків і кіст, обхідні білідигестивні анастомози, різні види резекуючих операцій (дистальна та проксимальна резекція, ПДР).[63, 76, 84, 108, 119].

### **1.5 Найближчі та віддалені результати оперативних втручань при хронічному панкреатиті. Оцінка якості життя.**

Більшість авторів у якість життя пацієнта включає три основні фактори: суб'єктивне відчуття благополуччя, фізичне здоров'я та достаток [49, 59, 83, 129].

Опитувач SF-36 (автор – J.E.Ware, 1992) був створений з метою задоволення мінімальних психометричних стандартів, які необхідні для порівняння у групах. При цьому опитування повинне вимірювати загальне здоров'я, тобто ті складові здоров'я, які не є специфічними для вікових груп, визначених захворювань або програм лікування. Цей метод призначений для вивчення усіх складових ЯЖ. Для створення цього опитувальника дослідниками

MOS з понад 40 концепцій здоров'я були відібрані тільки 8, адже їх вивчення довело, що вони є найбільш визначеними у практичній діяльності в популяційних дослідженнях і найбільш частіше підлягають впливу захворювання та лікування. Аналіз цих 8 концепцій показав, що вони відображають складові характеристики здоров'я, які включають функцію та дисфункцію, стрес та благополуччя, об'єктивні та суб'єктивні оцінки, позитивні та негативні самооцінки загального стану здоров'я. Експериментальна версія опитувальника була створена в 1988 р., а в 1990 р. – стандартна форма опитувальника [1]. Російськими дослідниками Міжнародного Центру дослідження якості життя (МІЦДЯЖ, м.Санкт-Петербург) у 1998 р. була створена російськомовна версія опитувальника SF-36, яка використовувалася для вивчення ЯЖ у 2114 мешканців м.Санкт-Петербурга. Результати досліджень вказали на підвищене узгодження з характеристиками якості даних опитувань, які проводилися в інших країнах. Російськомовна версія опитувальника SF-36 має надійні психометричні якості та є прийнятною для проведення популяційних досліджень ЯЖ серед населення.

L.Buhler та співавтори [68] проаналізували віддалені (термін від 4 міс до 18 років) результати виконання резекції ПЗ у 123 хворих, а також дренажних операцій – у 35 хворих з приводу ХП. Біль усунутий у 71% спостережень після резекуючих втручань і в 42% - дренажних. Після резекції ПЗ у 56% пацієнтів виник цукровий діабет, але це суттєво не вплинуло на функцію шлунково-кишкового тракту та якість життя хворих.

G.H.Sakorafas [134] узагальнив результати хірургічного лікування 484 пацієнтів з ХП. Після дренажних операцій ускладнення виникали у 8% з них, після резекції ПЗ – у 23%; післяопераційна летальність склала відповідно 0% та 1,9%. Для усунення больового синдрому більш ефективною виявилась резекуюча операція – у 89% пацієнтів у період 6,5 років.

За спостереженням Y. Issa та співавторів [106] після виконання дренажних операцій у пацієнтів з ХП навіть при розширеній протоці біль усувався тільки у

50% спостережень. Автори вважають, що постійний абдомінальний біль та наявність ускладнень з ураженням сусідніх органів є показом до виконання резекції ПЗ.

Поряд із тим, за даними Z. Yin та співавторів [159], виконання дренажних операцій сприяло усуненню болю у 70% пацієнтів, попереджало прогресування порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ. На думку автора дренажування забезпечує гарний болезнижуючий ефект як при фіброзному ХП без розширення протоки ПЗ, так і з протоковою гіпертензією.

За даними H.G.Veger та співавторів [53] після виконання дуоденозберігаючої резекції голівки ПЗ у 504 пацієнтів з ускладненим ХП через 14 років у 72% з них якість життя складала від 90 до 100 балів, у 18% - менше 80 балів.

K. Vachmann та співавтори [55] оцінили ЯЖ 323 пацієнтів після виконання ПДР з приводу ХП. Фізичне, психологічне та соціальне благополуччя відмічено відповідно 78,79% та 81% пацієнтів.

J. Koninger та співавтори [109] оцінювали ЯЖ 25 пацієнтів до операції та через 6 та 18 міс після виконання дуоденозберігаючої резекції голівки ПЗ. Вираженість больового синдрому оцінювали за розробленою шкалою, в якій враховували умовні дози анальгетиків, необхідних для його усунення. Біль усунений у 95% пацієнтів. Через 18 міс. стан прооперованих, працездатність, емоційне та соціальне благополуччя, глобальна ЯЖ склали відповідно 44%, 50%, 50%, 60% та 67%.

С.Ф.Багненко та співавтори [4] розробили оригінальний опитувальник, адаптований для хворих ХП, який уміщає 5 груп питань, орієнтованих на оцінку різних сторін життєдіяльності пацієнта: фізична працездатність, психічний стан, соціальна адаптація, інтенсивність больового синдрому, важкість диспепсій.

Дані про ЯЖ після проведення оперативного втручання при ХП зустрічаються не досить часто, а їх результати інтерпретувати досить важко у зв'язку з тим, що при опитуванні застосовують досить різні та не специфічні

анкети. Нещодавно у Голландському звіті було проаналізовано 155 пацієнтів прооперованих з приводу ХП, де застосовувались затверджені анкети із середнім періодом спостереження у 5-6 років. Всього було виконано 111 резекцій та 44 дренажних оперативних втручання. При цьому 57 пацієнтів мали серйозні ускладнення, а внутрішньо лікарняна летальність складала 1-3%. Після операцій кількість пацієнтів, що потребувала анальгетиків була істотно знижена. Проте в цілому, якість життя після проведеного оперативного втручання залишається низькою. Це обумовлено з уже сформованим способом життя (вживання алкоголю та паління, неякісне харчування) та супутніми захворюваннями. Пацієнти, що були обрані для проведення панкреатичного дренивання мали кращі показники якості життя, чим ті, яким виконувалась резекція. Нажаль, більшість пацієнтів продовжували вживати алкоголь задля вгамування болювого синдрому [129].

У наведеному огляді літератури проаналізовано весь спектр діагностичних можливостей, що використовуються при постановці діагнозу ХП. Проте, незважаючи на це, пацієнти з ХП потрапляють у хірургічне відділення з ускладненими та занедбаними формами.

Існує велика кількість втручань на ПЗ від найпростіших – малоінвазивних, до довготривалих багатоетапних операцій. Незважаючи на це, аналізуючи віддалені результати та ЯЖ пацієнтів, розуміємо, що проблема є не вирішеною. Так як виникають чисельні ускладнення та прогресування хвороби, що в свою чергу призводить до втрати працездатності населення.

Залишається не вивченим напрямок попередження прогнозованих ускладнень ХП, а також післяопераційної медикаментозної підтримки, що мала б вплив на сповільнення розвитку фіброзних змін у ПЗ, які пов'язані з прогресуванням хвороби.

Виходячи з цього витікає необхідність відпрацювання потреби своєчасної, ранньої до та інтраопераційної діагностики стану ПЗ, обґрунтування показів до вчасного та найбільш ефективного оперативного втручання, удосконалення

методики оперативних втручань та застосування післяопераційної терапії, як профілактики рецидиву хвороби.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Експериментальна частина дослідження

##### 2.1.1. Характеристика тест-систем (експериментальні тварини)

У дослідженнях використані тварини розведення віварію Навчально-наукового центру «Інституту біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Тварин утримували в умовах акредитованого віварію згідно із «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». Прилади, що використовувалися для наукових досліджень, підлягали метрологічному контролю.

Експерименти проведені на 60 щурах-самцях лінії Wistar масою 180-230 г. згідно дотримання нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи 1997 року, Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, загальним етичним принципам експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 року), інших міжнародних угод та національного законодавства у цій галузі. Всі роботи зі щурами проводились відповідно до Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [22] та у відповідності з етичними нормами і правилами роботи з лабораторними тваринами (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, Washington DC, 1996).

Вибір даного виду тварин зумовлений тим, що вони належать до всеїдних ссавців і, таким чином, процеси травлення, а також процеси ураження та регенерації тканин шлунково-кишкового тракту, мають спільні з людиною



особливості [22]. За добу до початку експерименту щури не отримували їжі, але мали вільний доступ до води.

У кожній із полікарбонатних кліток, розміром для щурів 550x350x180 мм, з кришками із оцинкованої сталі і скляними поїлками для води утримувалися по 7 тварин. Для підстилки використовували тирсу листяних порід дерев (не хвойні рослини).

У приміщенні для утримання тварин підтримувалися наступні умови: температура – 20-25°C, вологість – 50-55%, 12-годинний світловий день.

Щурам згодовували стандартний корм для лабораторних тварин. Доступ до води – необмежений.

Всі тварини, відібрані для експерименту, були піддані ветеринарному огляду, акліматизації протягом п'яти днів, після чого розділені методом рандомізації на групи, пронумеровані і відповідним чином позначені.

### *2.1.2. Моделювання хронічного панкреатиту*

Нами були використані загальновідомі та доступні методики моделювання ХП на щурах [34].

Тварини були розділені на 3 групи. Щурам I групи (інтактний контроль) внутрішньоочеревинно (в/о) вводили фізіологічний розчин (плацебо) в об'ємі 0,4 мл. ХП у щурів II та III груп викликали 21-денним введенням L-аргініну (100 мг/100г, в/о в об'ємі 0,4 мл). Щурам II групи після закінчення введення L-аргініну упродовж 14-ти днів в/о вводили плацебо (фізіологічний розчин). Щурам III групи після закінчення введення L-аргініну упродовж 14-ти днів вводили рофекоксиб в дозі 5 мг/кг, в/о. Впродовж експерименту аналізували приріст маси тіла в усіх групах щурів та рівень виживання.

Через 35 днів від початку експерименту щурів всіх груп евтаназували летальною дозою уретану (3 г/кг, внутрішньоочеревинно).

Таким чином, 21-денне введення L-аргініну призводило до розвитку

фіброзу в тканині ПЗ. Панкреатичні зірчасті клітини (ПЗК) відіграють важливу роль у розвитку фіброзних змін ПЗ при ХП. В нормі функція цих клітин полягає у підтримці нормальної анатомії ПЗ [34]. Велика кількість факторів, таких як етанол та його метаболіти, церелуїн, L-аргінін, дибутилін дихлорид, запускають каскад арахідонової кислоти, активується циклооксигеназний тип розвитку запалення (COX-1, COX-2) внаслідок чого виділяються запальні цитокіни, простагландини, тромбоксан A<sub>2</sub>, що призводить до активації ПЗК і синтезу білків, екстрацелюлярного матриксу, що викликає фіброзні зміни ПЗ, навіть після припинення дії панкреатит-провокуючих факторів [52]. Підвищення рівня COX-2, були виявлені в тканині ПЗ у щурів та мишей з ХП [139]. Продуктом синтезу COX є простагландини, в основному простагландин E<sub>2</sub>, який впливає аутокринним та паракринним способом.

Що стосується механізму дії протизапальної НПЗП, то він пов'язаний із пригніченням ними активності циклооксигенази II (COX) – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти і, як наслідок, зниженням синтезу простагландинів (ПГ). На початку 90-х років ХХ ст. Дж. Вейном було встановлено, що в організмі одночасно існує дві ізоформи ферменту COX – COX-1 (конститутивна) і COX-2 (індукована). Вони мають різні функції: COX-1 відповідає за синтез ПГ, що беруть участь у захисті слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, регуляції функції тромбоцитів і ниркового кровотоку, а другий ізофермент (COX-2) бере участь у синтезі ПГ при запаленні. Терапевтичний ефект НПЗП реалізується за рахунок гальмування активності COX-2, а основні побічні ефекти з'являються при інгібуванні COX-1. Протизапальна дія НПЗП також пов'язана з гальмуванням перекисного окиснення ліпідів, стабілізацією лізосомальних мембран, гальмуванням процесів утворення макроергічних зв'язків у процесах окисного фосфорилування, гальмуванням агрегації нейтрофілів, пригніченням синтезу, взаємодією з рецепторами, інактивацією інших медіаторів запалення (брадикінін, лімфокіни, лейкотрієни, фактори комплементу та ін.).

Зважаючи на вищевикладене, у нашій роботі з усього арсеналу НПЗП ми обрали денебол (рофекоксиб), який є високоселективним інгібітором COX–2.

### *2.1.3. Методика фарбування гістологічних препаратів*

Біопсійний матеріал ПЗ піддослідних тварин був досліджений за допомогою морфологічних методів, для чого його видаляли відразу після смерті кожного щура. ПЗ фіксували у 10%-му розчині нейтрального формаліну упродовж 1-2 діб. Далі піддавали зневодненню у розчинах етилового спирту зростаючих концентрацій (70%, 80%, 90%, 96% – по одній добі у кожному розчині), просвітленню у діоксані (0,5-2 год.) та хлороформі (1 год.), просочуванню 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 завтовшки до 5 мкм виготовляли на мікротомі.

Препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином за Бьомером. Для цього зрізи ПЗ піддавали депарафінуванню (хлороформ, 5 хв.), проведенню у спиртах зменшуваних концентрацій (96%, 90%, 80%, 70% – до 5 хв.), промивали у дистильованій воді (до 5 хв.), забарвлювали гематоксиліном Бьомера (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. Далі зрізи зневоднювали у розчинах етилового спирту зростаючих концентрацій (80%, 90%, 96% – по 1-2 хв.), просвітлювали у діоксані та хлороформі (по 3-5 хв.) та заключали під покривне скельце у бальзам.

Гістологічні препарати аналізували при збільшенні мікроскопа x100. Кольорові мікрофотографії отримували за допомогою цифрової фотокамери та мікроскопа.

## 2.2. Матеріали клінічних досліджень

Дана дисертаційна робота базується на ретроспективному та проспективному аналізі результатів хірургічного лікування 176 хворих на ускладнені форми ХП, розподілених згідно класифікації М. Buchler та співавт. (2009 р.): критерії залучення – хворі зі стадіями В та С на ХП.

Всі дослідження були узгоджені з етичною комісією ВНМУ імені М.І. Пирогова та ХОКЛ.

Хворих було прооперовано в хірургічній клініці Комунального закладу охорони здоров'я «Хмельницька обласна клінічна лікарня», яка є клінічною базою кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету, за період з 2009 по 2015 рр.

Усі пацієнти були розділені на дві групи, зіставлені по статі та віку. Розподіл хворих заснований на різних підходах до діагностично-лікувальної тактики у цих групах.

Реалізація мети дослідження здійснювалась у двох напрямках. Проведений ретроспективний аналіз результатів лікування 102 хворих (58%) на ускладнені форми ХП за період 2009-2012рр. Для проведення проспективного аналізу відібрані 74 хворих (42%) – основна група за період 2012-2015рр.

Основною причиною виникнення ХП у 130 (74%) хворих був алкоголь; у 40 (23 %) – був біліарний; у 6 (3 %) – ідіопатичний ХП. Розподіл хворих за віком та статтю наведені на рис. 2.1 та 2.2.

Обтяжуючим чинником виникнення захворювання було зловживання алкоголем, яке відмічено у 130 (74%) хворих. Внаслідок токсичної дії алкоголю частина клітин ПЗ гине і поступово заміщується сполучною тканиною. Процес може протікати як поступовий, сповільнений, на тлі фіброзної проліферації тканини ПЗ з наступною її дегенерацією і появою кальцинозних відкладень у ділянках нефункціонуючої тканини, або як ланцюг періодичних нападів гострого панкреатиту з тими ж наслідками.

Іншою причиною виникнення фіброзної дегенерації тканини ПЗ із утворенням конкрементів є ураження жовчевивідних шляхів.

Рефлюкс інфікованої жовчі в протоку ПЗ, обумовлений різними причинами (ЖКХ, холедохолітаз, стенозуючий папіліт, гельмінтоз та ін.) призводить до виникнення гострого панкреатиту. При загибелі клітин ацинарної тканини або епітеліальних клітин протокової системи виникає дегенерація тканини ПЗ, що призводить до утворення муцинозних-бактеріальних зліпків, згодом інкрустуються солями панкреатичного секрету з утворенням кальцифікатів.

Білярний панкреатит був наслідком жовчекам'яної хвороби у 19 (10,8%) пацієнтів, хронічного холангіту - у 10 (5,6%), виразкової хвороби ДПК - у 8 (4,5%). У 3 (1,7%) пацієнтів причиною хвороби став вроджений муковісцидоз. У 10 (5,6%) хворих на фіброзно-дегенеративний панкреатит з утворенням конкрементів в тканині ПЗ стало наслідком перенесених раніше ідіопатичних нападів гострого панкреатиту.

Поява кальцифікатів в протоках ПЗ різного діаметру, в свою чергу, визначала вираженість симптомів і клінічні ознаки захворювання.

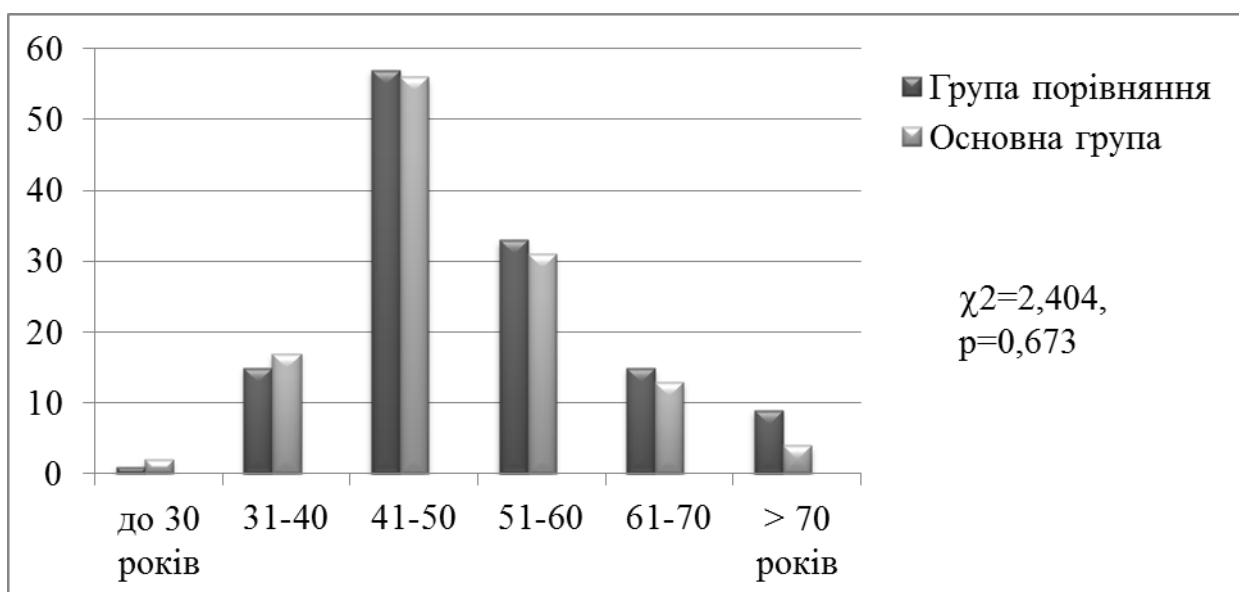


Рис. 2.1. Розподіл хворих на ХП за віком.

Дані, наведені на рис. 2.2 та 2.3, свідчать, що серед оперованих хворих більшість чоловіків – 67,3 %, жінок було 32,7 %, серед яких віком до 50 років було 58,5 % (103 хворих), тобто більшість оперованих пацієнтів – люди працездатного віку, що свідчить про соціальній аспект проблеми, яка розглядається.

Тривалість захворювання пацієнтів, на ускладнені форми ХП становила від 2 до 10 років. Більшість пацієнтів переносили неодноразові атаки гострого панкреатиту, що в результаті сприяло виникненню хронізації процесу з усіма наступними ускладненнями. Усі пацієнти періодично отримували консервативне лікування у гастроентеролога, що тимчасово полегшувало їх стан, проте не сприяло одужанню і не зупиняло наростання екзо- та ендокринної недостатності ПЗ. 20% пацієнтів мали групу інвалідності (II, III), що було пов'язано з частковою втратою працездатності, а також із суттєвим зниженням ЯЖ.

До ускладнених форм ми відносили ХП, який виник у хворих внаслідок гострого або хронічного запалення ПЗ, що зумовило виражені морфологічні зміни її паренхіми та протокової системи.

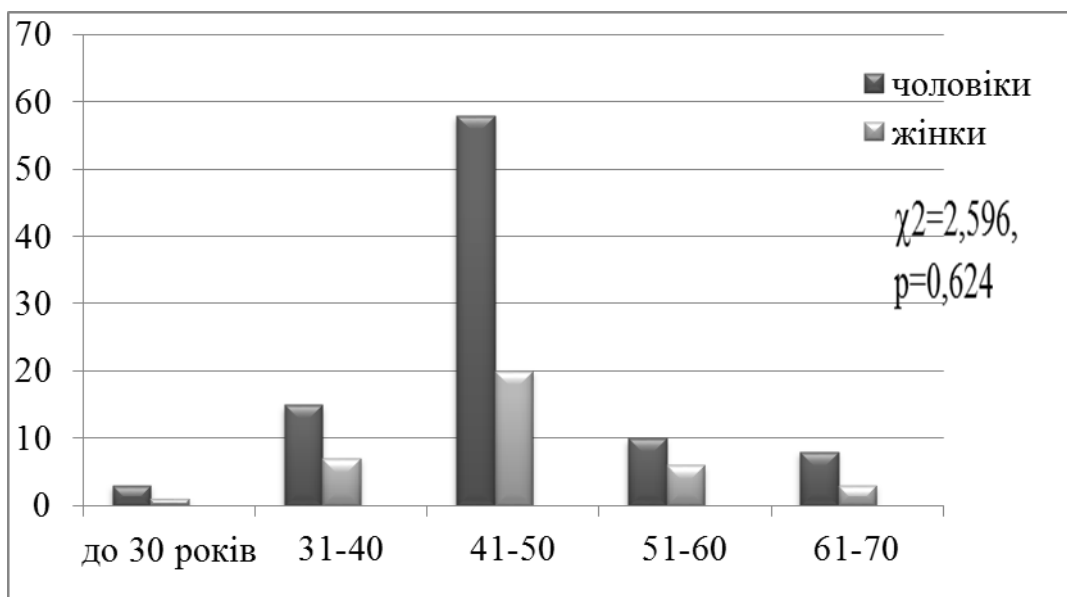


Рис. 2.2. Розподіл хворих на ХП за статтю.

У своєму дослідженні ми використали класифікацію, яку розробили М. Buchler та співавт., запропонувавши стадійну систему класифікації ХП, яка враховує як клінічні прояви захворювання, так і результати методів неінвазивної та інвазивної візуалізації (табл. 2.1). Запропонувавши у 2009 р. нову класифікацію ХП, М. Buchler та співавт. [67] у якості прототипу обрали систему оцінки тяжкості цирозу печінки за Child–Pugh, враховуючи повідомлення про подібність механізмів фіброзу в печінці та ПЗ.

Таблиця 2.1

**Критерії, які враховані в класифікації ХП М. Buchler та співавт.**

<b>Етіологічні фактори</b>	Алкогільний ХП; обтураційний ХП; лікарський ХП; спадковий ХП; аутоімунний ХП; тропічний ХП; на тлі муковісцидозу; ідіопатичний.
<b>Клінічні ознаки</b>	Біль; наявність атаки гострого панкреатиту; стеаторея; цукровий діабет.
<b>Ускладнення</b>	Обструкція жовчної протоки або стеноз з холестазом і жовтяницею; дуоденальна обструкція або стеноз з клінічними проявами; судинна обструкція або стеноз з клінічними проявами чи морфологічними ознаками портальної гіпертензії або гіпертензії селезінкової вени; наявність кіст та псевдокіст у ПЗ; наявність панкреатичної фістули; панкреатогенний асцит; інші ускладнення.
<b>Інструментальні критерії</b>	Зміни в протоковій системі: нерівність контуру просвіту головної панкреатичної протоки або її гілок, дефекти наповнення, камені, стриктури, розширення протоки >3 мм; паренхіматозні зміни: загальне або локальне збільшення залози, наявність кіст, кальцифікатів, гетерогенність структури.

**Стадія А.** ХП виявляється лише при початкових проявах захворювання, коли ще відсутні ускладнення та не мають клінічних проявів порушення екзокринної та ендокринної функцій (немає стеатореї, цукрового діабету).

Однак, при цьому вже можуть виявлятися субклінічні ознаки захворювання (наприклад, порушення толерантності до глюкози та зниження екзокринної функції без стеатореї).

**Стадія В** визначається у пацієнтів із виявленими ускладненнями захворювання, але без ознак стеатореї чи цукрового діабету.

**Стадія С** є кінцевою стадією ХП, коли наявність фіброзу призводить до клінічних проявів екзокринної та ендокринної недостатності, при цьому ускладнення можуть бути не діагностованими: С1 – пацієнти з ендокринним розладом; С2 – наявність екзокринних порушень; С3 – наявність екзо- та ендокринних порушень та/або ускладнень ХП.

Загалом, 95 (54 %) пацієнтів, з обох груп, відносились до стадії В перебігу ХП та 81 (46%) – до стадії С перебігу ХП, серед них: С1–16 (9 %); С2 – 37 (21 %); С3 – 28 (16 %) із 176 хворих, що приймали участь у дослідженні (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

#### Розподіл хворих за клінічними групами

Стадія ХП	Період дослідження		Усього	%
	Перший	Другий		
В	56	39	95	54
С	46	35	81	46
Усього	102	74	176	100,0

$$\chi^2=0,009, p=0,923$$

Для припущення, що у хворого є ХП, необхідна наявність одного з таких симптомів: біль, періодичні атаки ГП, стеаторея, цукровий діабет або наявність ускладнень захворювання.



Для оцінювання інтенсивності больового синдрому використовувалася десятибальна аналогова шкала, запропонована J.J. Vonica у 1990 р. (рис. 2.3). При цьому хворому самостійно пропонується оцінити вираженість болю шляхом зазначення цифри на шкалі, яка наведена нижче.

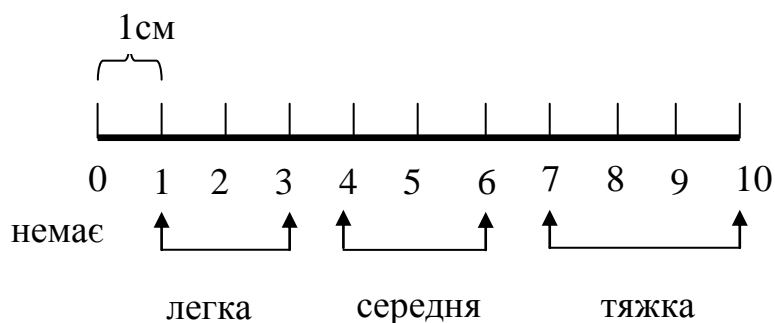


Рис. 2.3. Візуально аналогова шкала болю.

Біль спостерігався у 100 % випадків, атаки гострого панкреатиту – у 29 %, порушення екзокринної функції ПЗ – у 45,3 %, у 9,1 % хворих, які аналізуються відмічалось підвищення рівня глюкози крові, у 16 % найбільш важких пацієнтів з ХП спостерігались одночасні порушення екзо- та ендокринної функцій ПЗ (рис. 2.4).

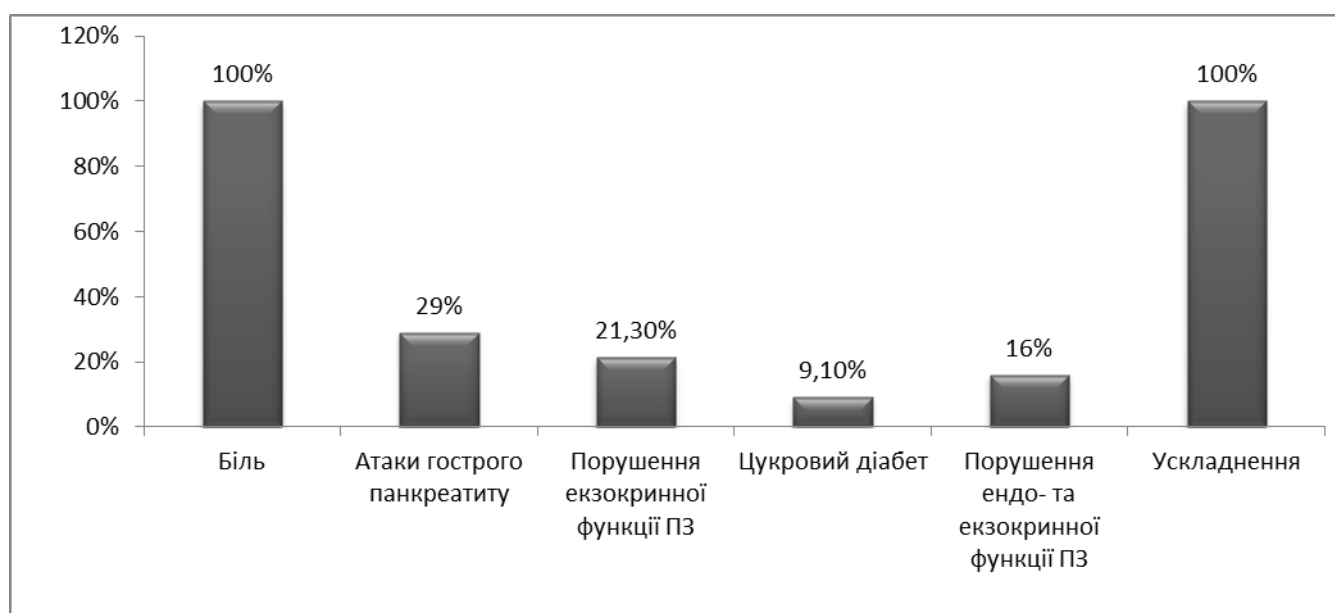


Рис. 2.4. Клінічні прояви ХП.

Ускладнення ХП відзначені у всіх 176 хворих, які аналізувались. Характер ускладнень наведений на Рис. 2.5. Найбільш часто виявлялися механічна жовтяниця у 53 (30 %) з 176 хворих та псевдокісти ПЗ – 45 (25,5 %). Кальцифікація ПЗ та вірсунголітіаз спостерігались у 25 (14 %), стеноз дванадцятипалої кишки – у 21 (12%), регіональний портальний блок – у 14 (8 %), панкреатична нориця – 18 (10,2%) хворих.

Певна кількість пацієнтів (29%) зверталась із раніше проведеними оперативними втручаннями. У 20 пацієнтів були проведені холецистектомії, у зв'язку з наявністю ЖКХ; 22 пацієнтам виконували зовнішнє дренажування кісти ПЗ, у 6 з них у подальшому сформувалась панкреатична нориця; 10 пацієнтів були оперовані з приводу гострого некротичного панкреатиту. Як видно з таблиці 2.3 з приводу ускладнених форм ХП поздовжня панкреатоєюностомія виконана у 66 (37,5%) хворих, показаннями до неї були протокова гіпертензія та виражений больовий синдром.

Таблиця 2.3

### Оперативні втручання, виконані з приводу ХП

Операція	Кількість хворих		Ускладнення	Померли
	абс.	%		
Поздовжня панкреатоєюностомія (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	-
Дренажування 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.

Всі вищеперераховані ускладнення є прогнозованими, так як у процесі прогресування ХП задіяні всі органи біліопанкреатодуоденальної зони. Дані ускладнення відносяться до стадії С критеріїв класифікації ХП M.Buchler, і потребують обов'язкової хірургічної корекції. Певна категорія пацієнтів, маючи ускладнення, чи періоди загострення ХП, не звертається за допомогою, і тим самим зменшує свої шанси до повернення задовільних показників якості життя.

Своє відтермінування пацієнти мотивують ятрофобією (фобією перед лікарями), а також недостатнім фінансовим забезпеченням. Також слід пам'ятати, що у певного відсотка пацієнтів присутня алкогольна енцефалопатія.

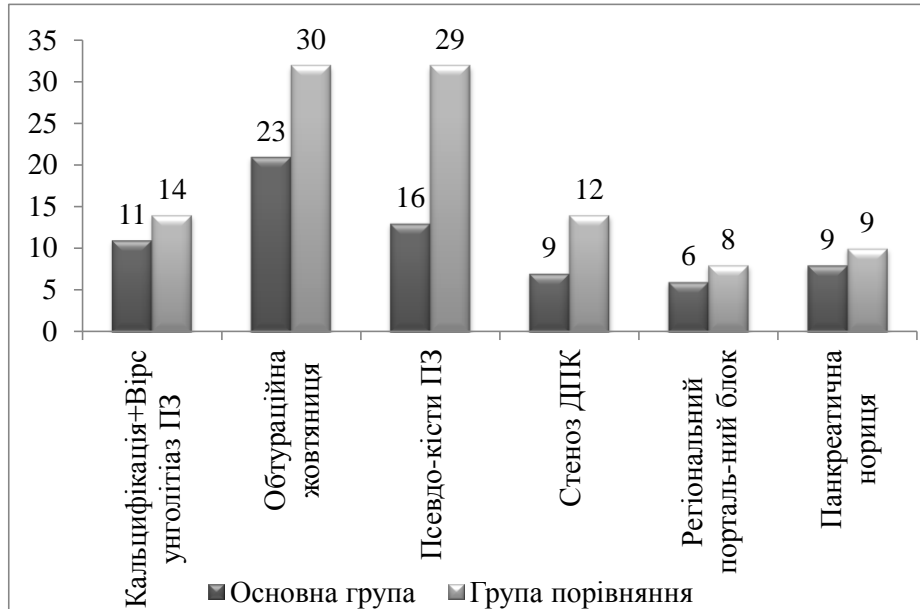


Рис. 2.5. Ускладнення, що виникали у пацієнтів з ХП.  $\chi^2=1,312$ ,  $p=0,859$

Враховуючи незначне покращення стану прооперованих пацієнтів, з приводу ускладнених форм ХП, та подальшого прогресування даного захворювання, вважали за необхідне медикаментозну підтримку у ранньому та пізньому післяопераційному періоді. Експериментально на лабораторних щурах (лінії Вістар) із змодельованим ХП, нами було доведено ефективність препарату інгібітора СОХ-2, а саме препарату рофекоксиб. У основній групі щурів, у порівнянні з контрольною, була мінімальна летальність та більша маса тіла. Рівень ферментів у щурів із ХП під впливом рофекоксибу суттєво зростав у порівнянні з щурами з ХП без лікування: амілази на 193% ( $p<0,05$ ), панкреатичної амілази – 246% та ліпази – 411% ( $p<0,05$ ). Отримані результати свідчать про часткове відновлення екзокринної функції ПЗ в групі щурів, що отримували лікування НПЗП. Так як даний препарат пройшов реєстрацію, та є у

вільному продажі, було прийнято рішення додати його до стандартної післяопераційної терапії.

Ефективність запропонованого лікування визначалась шляхом вимірювання екзокринної недостатності ПЗ, як найбільш достовірного показника наявності ХП. На сьогодні найефективнішим та абсолютно специфічним для ПЗ є визначення фекальної еластази-1.

Таблиця 2.4

### Рівень копрологічної еластази-1

Група дослідження	Показники лікування		
	до лікування	після 6 міс.	після 12 міс.
Контрольна (n=15)	141±14,86	135,1±15,74*	133±15,89*
Основна (n=24) + рофекоксиб	137,1±15,96	191,1±16,24*	192,4±16,36*

Примітка. \*– достовірно з контролем ( $p < 0,05$ ).

#### Рівень копрологічної еластази-1:

<150 – важкий ступінь недостатності;

150-250 – середній ступінь недостатності;

>250 – легкий ступінь недостатності (ближче до норми).

Людська панкреатична фекальна еластаза 1 (E1) залишається незмінною протягом проходження через кишечник. Тому її вміст у фекаліях відображає екзокринну функцію ПЗ.

На відміну від загальноприйнятних лабораторних параметрів діагностики захворювань ПЗ– активності хімотрипсину в фекаліях, панкреатична еластаза 1 має такі переваги:

- E1 абсолютно специфічна для підшлункової залози.
- Оскільки, E1 стабільна протягом проходження через кишечник, вміст фекальної еластази 1 відображає секреторні можливості підшлункової залози (діагноз або виключення зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності).

- Визначення E1 добре корелює із «золотим стандартом»– секретин-панкреозимін та секретин-церулеїн інвазивними тестами.
- Індивідуальні варіації E1 незначні.
- Замісна терапія не впливає на визначення E1. Моноклональні антитіла, що використовуються в тесті, не мають перехресної реакції з еластазами тварин, які містяться у ферментних препаратах.

Як свідчать наведені дані, хворі з контрольної групи не мали покращення екзокринної функції ПЗ. Пацієнти, з основної групи, котрі після оперативного втручання отримували підтримуючу терапію запропонованим препаратом почували себе значно краще, прибавили у вазі, що й підтверджують показники покращення екзокринної функції ПЗ (мінімальне значення показника, що вивчався– склало 155 мкг/г калу).

Враховуючи зростання показників екзокринної функції ПЗ, функціонування ШКТ покращилось, що сприяло набору маси тіла прооперованих пацієнтів із основної групи.

*Таблиця.2.5. Приріст маси тіла.з ускладненими формами ХП.*

Група дослідження	Показники маси тіла		
	до операції	після операції	після лікування 6 міс
Контрольна (n=15)	72±13,4*	70±13,5*	69±12,7*
Основна (n=24)	68±11,9*	69±14,6*	75±12,1*

Примітка. \*– достовірно з контролем (p<0,05).

### **2.3. Методи оцінювання якості життя хворих, оперованих з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту**

Для адекватного оцінювання віддалених результатів хірургічного лікування хворих на ускладнені форми ХП у терміни від 1 до 7 років з різними об'ємами оперативних втручань на ПЗ використовували адаптовані опитувачі SF-36 (J.E.Ware, 1992 р.) та GSRS (I.Wiklund, 1998 р.) у 176 хворих, які враховували мінімальні психометричні стандарти, що необхідні для групових порівнянь. Опитувач SF-36 – система, яка має три рівні оцінювання ЯЖ: питання; 8 шкал, кожна з яких вміщує від 2 до 10 підпунктів; два сумарних вимірювання, якими об'єднуються шкали. З 36 пунктів, що наведені в опитувачі, 35 використовувалися для обробки балів за 8 шкалами (табл. 2.6). Кожний пункт враховувався при обробці балів тільки однієї зі шкал.

*Таблиця 2.6. Структура міжнародного опитувача якості життя.*

### Структура опитувача SF-36

Показники	Шкали	
Фізичне здоров'я	ФА	Фізична активність
	РФФ	Рольове фізичне функціонування
	Б	Біль
	ЗЗ	Загальне здоров'я
Психічне здоров'я	ЖЗ	Життєздатність
	СА	Соціальна активність
	РЕФ	Рольове емоційне функціонування
	ПЗд	Психічне здоров'я

Фізична активність (**ФА**) – об'єм повсякденного фізичного навантаження, який не був обмежений станом здоров'я. Цей критерій був прямим – чим вище був показник, тим більше було фізичне навантаження, яке на думку респондента, він міг виконати.

Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (**РФФ**) – ступінь обмеження повсякденної діяльності проблемами здоров'я. Цей критерій був

зворотнім – чим вище був показник, тим менше, на думку респондента, проблеми зі здоров'ям обмежували його повсякденну діяльність.

Біль (**Б**) – оцінювання об'єму суб'єктивних больових відчуттів, які відчував респондент за останні 4 тижні. Цей критерій був зворотнім – чим вище був показник, тим менше больових відчуттів зазнавав респондент.

Загальне здоров'я (**ЗЗ**) – оцінювало загальний стан здоров'я на момент опитування. Критерій визначався як прямий, тобто чим вище був показник, тим краще був стан здоров'я респондента.

Життєздатність (**ЖЗ**) – оцінювання стану життєвого тону за останні 4 тижні. Цей критерій був прямим, тобто чим вище був показник, тим більше часу респондент відчував себе бадьорим та повним сил.

Соціальна активність (**СА**) – оцінювання об'єму соціальних зв'язків. Прямий критерій: чим вище був показник, тим вища, на думку респондента, була його соціальна активність за останні 4 тижні.

Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (**РЕФ**) – ступінь обмеження повсякденної діяльності емоційними проблемами. Критерій зворотній – чим вище був показник, тим менше, на думку респондента, емоційний стан обмежував його повсякденну діяльність.

Психічне здоров'я (**ПЗд**) – оцінювання стану ментальної сфери. Критерій зворотній – чим вище був показник, тим більше часу респондент відчував себе спокійним та задоволеним впродовж останніх 4 тижнів.

Опитувач GSRS складається з 15 пунктів, які включають 6 шкал: абдомінальний біль, рефлюкс-синдром, діарейний синдром, диспепсичний синдром, синдром закріпів, шкала сумарного вимірювання. Показники шкал коливалися в межах від 1 до 7, більш високі значення відповідали найвираженішим симптомам та біль низькій ЯЖ хворих. Опитування SF-36 та GSRS проводилися у стаціонарі при поступленні, а також шляхом добровільного листування з хворими у віддаленому післяопераційному періоді, що дозволяло нам простежити якісні зміни ЯЖ пролікованих пацієнтів.



## 2.4. Гістологічне інтраопераційне дослідження підшлункової залози

У передопераційному періоді тонко-голкову пункційну біопсію тканини ПЗ для верифікації діагнозу не виконували у зв'язку з відсутністю обладнання та загрози виникнення післяманіпуляційних ускладнень.

Інтраопераційно пацієнтам 140 (80%) виконували експресбіопсію фіброзно зміненої ПЗ або частини резектованого органу в залежності від виконаного оперативного втручання. У 6 (4.3%) було виявлено аденокарциному, що було показом до виконання ПДР.



Рис.2.6. Інтраопераційна біопсія тканини ПЗ.

Біопсійні шматочки фіксували в 10%-му розчині нейтрального формаліну. Після загальноприйнятої «проводки» матеріалу, шматочки заливали в парафін. Вибірково робили серійні зрізи та ступеневі зрізи товщиною 4 – 6 мкм. Отримані зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Крім цього використовували ШИК+Хейл реакцію, посріблення, фарбування за Слінченком.

Дослідження проводили на світловому мікроскопі. Фотографування та морфометричний аналіз проводили за допомогою цифрової фотокамери та комп'ютерної програми.

## **2.5. Застосування інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії**

Інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія – інвазивний метод діагностики протокової системи ПЗ, а також гепатобіліарної системи. У доступній нам літературі, ми не знаходили інформації про інтраопераційну пункційну панкреатовірсунгографію, тому метод був описаний та отримано патент на корисну модель №101656.

Дослідження інформативне для діагностики та виявлення нориць ПЗ, сполучення кіст ПЗ з протокою ПЗ, анатомічні зміни протоки ПЗ, що дозволило обрати найбільш оптимальний метод оперативного лікування, а також попередити рецидив захворювання.

Після проведення лапаратомії, розкриття чепцевої сумки шляхом пересічення шлунково-ободової зв'язки і візуалізації ПЗ, остання мобілізується таким чином, щоб диференціювався проток на всьому протязі. Після пальпаторного обстеження ПЗ, голкою катетеризують останній в середній третині або у місці найбільшого випинання (Рис. 2.7).

Як правило при протоковій гіпертензії ми отримуємо дебіт соку під значним тиском, інколи до 400 мм вод.ст. Виконуємо декомпресію соку у кількості введеного контрасту, для запобігання ще більшої гіпертензії. Далі вводимо 20 мл 25% -30% водорозчинної контрастної рідини розведеної порівно із 0.5% новокаїном та сандостатин 0.1мг/мл, з наступною інтраопераційною рентгенографією органів черевної порожнини (Рис. 2.8).

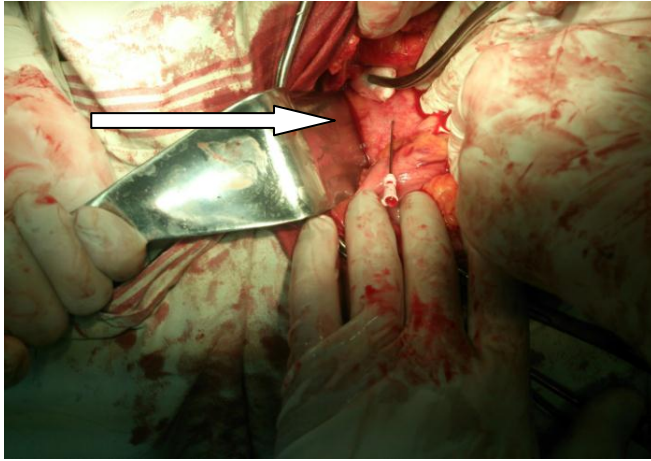


Рис.2.7. Катетеризація протоки ПЗ та декомпресія.

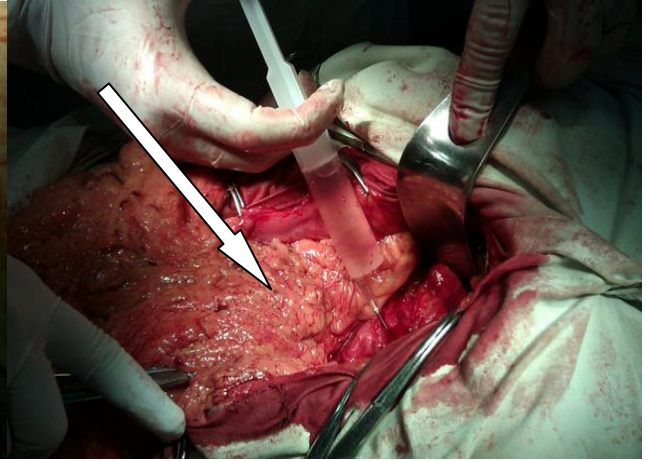


Рис.2.8. Введення контрасту.

При правильному виконанні даного обстеження ми отримуємо контрастовану протоку ПЗ на всьому протязі (Рис. 2.9), візуалізуються панкреатичні озера, чітко конкременти, наявність сполучення з кістою (Рис.2.10), або вихід контрастної речовини за межі протоки ПЗ, що свідчить про наявність нориці. У нашому дослідженні ми спостерігали, як внутрішньо очеревинні нориці, що проявлялись панкреатичним асцитом, так і позаочеревинні нориці, що провокували виникнення гідротораксу. В плевральну порожнину панкреатичний сік, як правило, потрапляв через діафрагмальні, або аортальні ворота. Як правило, у 50% випадків спостерігалась лівобічна панкреатична нориця, а двобічна та правобічна діагностувалася у 25% пацієнтів із внутрішніми панкреатоплевральними норицями.

Також при фіброзних змінах головки ПЗ спостерігається стеноз дванадцятипалої кишки, що підтвердить відсутність контрасту в наступній, гастростаз, а також значно збільшений у розмірах шлунок.

Після виконання інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії, не зважаючи на пункції та введення сторонніх речовин в протоку, ми не спостерігали приступів гострого панкреатиту. Це пояснюється передопераційною профілактикою загострення хронічного панкреатиту, а також значними фіброзними змінами тканини ПЗ. Наявність значного фіброзу, а також

кальцинатів дрібних проток попереджують загострення панкреатиту, і тим самим, дають нам більше можливостей для маніпуляції на ураженому органі.



Рис. 2.9. Контрастована та дилатована протока ПЗ.



Рис. 2.10. Контрастована та дилатована протока ПЗ.

Дане дослідження виконане у 50 пацієнтів із ускладненими формами ХП. Як правило, ці пацієнти не вперше зверталися по допомогу до лікувального закладу. Протягом тривалого часу вони відмічали рецидиви, а також погіршення загального стану, що супроводжувалось посиленням больового синдрому, втратою маси тіла та, у 20%, виникнення цукрового діабету. У дослідженні приймали участь 82 пацієнта з наявними кістами (головки, тіла та хвоста) ПЗ, що були поділені на 2 групи:

I група–32 (39%) пацієнти, яким було виконано зовнішнє або внутрішнє (цистодуоденоанастомоз з виключенням на Ру петлі) дренивання.

II група – 50 (61%) пацієнтам проводилась інтраопераційна пункційна панкреатовірсунографія, що дозволила виявити 37 пацієнтів з кістою, що

сполучається з протокою та значною протоковою гіпертензією. Вищевказаним пацієнтам було виконано: повздовжня панкреатоцистосюностомія – операція Пестова 27 (73%), операція Фрея 7 (19%), операція Бегера 3 (8%). Термін спостереження за пацієнтами від 6 до 24міс.

Табл.2.7. Пацієнти з рідинними утвореннями різної локалізації.



У першій групі, з часом, виникли рецидиви - у 20 пацієнтів (62,5%): посилювався больовий синдром, виникали загострення хронічного панкреатиту. У 5 (15%) сформувалася зовнішня нориця ПЗ. У другій групі рецидивів 2 (4%) після операції Пестова (внутрішня нориця ПЗ), що з часом самоліквідувалась, у решти хворих відмічалось значне покращення якості життя, згідно опитувальника MOS SF-36.

Інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія дала можливість визначити стан протокової системи і, в залежності від цього, застосувати

найбільш ефективний метод оперативного втручання. За інформативністю діагностики патології панкреатогепатобіліарної системи подібний до ЕРХПГ, проте, даний метод є більш безпечним та простішим у виконанні.

Застосування запропонованої тактики дозволяє попередити рецидиви та покращити якість життя прооперованих пацієнтів.

Таким чином, вважаємо, що інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія є доцільним та ефективним інвазивним методом дослідження протокової системи ПЗ у пацієнтів з ускладненими формами ХП, що дозволяє застосувати найбільш ефективний метод оперативного лікування.

## **2.6. Статистична обробка результатів**

Всі кількісні та якісні показники, зареєстровані в журналі досліджень, підлягали статистичній обробці. Статистичну та математичну обробку результатів дослідження проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась із застосуванням стандартних статистичних програм «STATISTICA 6.0» за допомогою комп'ютерної техніки Windows.

У дослідженні застосовано такі основні методи: варіаційний аналіз (розподіл хворих із ускладненими формами ХП), за віком та статтю, соціальним станом, терміном госпіталізації у хірургічне відділення, ступенем важкості захворювання та іншими ознаками, передбаченими програмою збору матеріалів. Застосовувались також епідеміологічні методи (визначення достовірності обчислених показників шляхом обчислення їх похибок; визначення достовірності і різниці між показниками в групах, що порівнюються шляхом обчислення критеріїв Стюдента ( $t$ ); кореляційний аналіз (розрахунок коефіцієнта кореляції Пірсона).

Необхідна для дослідження інформація отримана шляхом копіювання необхідних даних із основних форм офіційної медико-статистичної інформації («Медичної карти стаціонарного хворого – ф.003/о», «Статистичних карт вибулого із стаціонару» (ф.066/о), «Лікарського свідоцтва про смерть» - ф.106/о.).

Всі отримані показники (відносні та середні величини) оцінювали з метою визначення їх достовірності. Оцінка достовірності відносних величин (показників госпіталізованої захворюваності, лікарняної летальності) проводилась шляхом обчислення їх похибки ( $m\%$ ) за формулою для великого числа спостережень:

$$m\% = \pm t \sqrt{\frac{P \cdot q}{n}}, \text{ де}$$

t–критерій достовірності;

P– величина показника, для якого визначається похибка;

q– величина, обернена показнику = 100-P;

n– число одиниць спостереження.

Результат вважався достовірним, якщо частка від ділення показника на його похибку ( $\frac{P}{m}$ ) дорівнювала 2 і більше. Критерій достовірності (t)=2 свідчив, що результат, отриманий у вибірковій сукупності, в 95,5% випадків відрізнявся від результату генеральної сукупності на 2m. Тобто, ймовірність безпомилкового прогнозу (P) складала 95,5%. Цей результат вважається прийнятим для статистичних досліджень у галузі медицини.

Оцінку достовірності пересічних величин (пересічна тривалість лікування хворих з ускладненими формами ХП, пересічний вік хворих та середні показники основних параметрів крові у пацієнтів) проводили шляхом обчислення їх похибки ( $m_m$ ) за формулою для великого числа спостережень:

$$m_m = t \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \text{ де}$$

- t – критерій достовірності;  
 $\sigma$  – пересічне квадратичне відхилення;  
 n – число одиниць спостереження.

Оцінка достовірності проводилась як у випадку відносних величин, так і для визначення суттєвої різниці між показниками в різних групах (вікових, статевих, соціальних та груп хворих з ускладненими формами ХП) проводили оцінку достовірності різниці між показниками. Для відносних величин обчислювали t(критерій Стьюдента) за формулою:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 * m_2^2}}, \text{ де}$$

$P_1$  і  $P_2$  – значення показників у двох групах, що порівнюються;

$m_1$  і  $m_2$  – похибки показників.

Для середніх величин критерій t обчислювали за формулою:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 * m_2^2}}, \text{ де}$$

$M_1$  і  $M_2$  – значення середніх величин у двох групах, що порівнюються;

$m_1$  і  $m_2$  – похибки середніх показників.

Виявлення взаємозв'язків між явищами (ознаками) є важливим елементом попереднього аналізу результатів дослідження. Для оцінки взаємозв'язку служить коефіцієнт кореляції (r), основою обчислення якого є ступінь відхилення від середніх величин. Коефіцієнт кореляції обчислювали за формулою:

$$r = \frac{\sum d_1 * d_2}{\sqrt{\sum d_1^2 * d_2^2}}, \text{ де}$$



$d_1$ —відхилення від середньої одної величини ( $x$ ),  $d_2$ —відхилення від середньої іншої величини ( $y$ ).

Величина коефіцієнта кореляції ( $r$ ) може коливатись від нуля до одиниці. При  $r = 0$  роблять висновок, що зв'язку між явищами не існує, при  $r^{\circ} = 1$ , між явищами спостерігається повний зв'язок (пряма пропорційна залежність). Якщо коефіцієнт кореляції лежить в діапазоні від 0,75 до 0,95, то це свідчить про сильний ступінь лінійного зв'язку між параметрами. У випадку  $0,4 < r < 0,7$ — зв'язок між явищами середньої сили, при  $r < 0,4$ , як правило, вважають, що лінійний зв'язок між параметрами слабкий або його виявити не вдалося.

Коефіцієнт кореляції може бути позитивним або негативним. Позитивний знак свідчить про прямий кореляційний зв'язок, негативний – про зворотній.

Кореляційна залежність буває прямолінійною, коли зі збільшенням або зменшенням однієї ознаки рівномірно і пропорційно зростає, або спадає інша, і криволінійною, коли збільшення або зменшення параметрів проходить нерівномірно і непропорційно.

Обчислені коефіцієнти кореляції оцінювали за допомогою визначення їх достовірності і величини досягнутого рівня значимості. Коефіцієнт кореляції вважали достовірним при  $p \leq 0,05$ , що є прийнятною межею статистичної значимості.

Шляхом застосування методу експертних оцінок аналізували якість надання медичної допомоги хворим із ускладненими формами ХП, оцінювали відповідність лікувально-діагностичного процесу вимогам «Державних соціальних нормативів надання медичної допомоги дорослому населенню в стаціонарах за спеціальністю «хірургія», розділ «Оперції на органах травлення та черевної порожнини». Експертним оцінкам підлягали первинні медичні документи – медичні карти стаціонарних хворих (ф.0,03/о), які лікувались з приводу ускладнених форм ХП в лікувально-профілактичних закладах Хмельницької області за період 2009-2015рр.. Історії хвороб аналізували на предмет відповідності формулювання і шифрування клінічного діагнозу вимогам

МКХ-10, відповідності стандартам проведених діагностичних обстежень, виду та обсягу оперативних втручань, та інших лікувальних заходів, критерієм якості (бажані результати лікування), середньої тривалості лікування. Відбір медичних карт стаціонарного хворого проводився із архівів медичних закладів Хмельницької області за вказаний період. Обсяг первинних матеріалів для дослідження становив 176 медичних карт стаціонарних хворих із ускладненими формами ХП. Експертна оцінка вибраних історій хвороб проводилась сумісно із завідувачами відділень та заступниками головних лікарів з лікувальної роботи медичних закладів.

Обробка результатів дослідження проводилась на IBM-сумісних комп'ютерах.

Таким чином, використання сучасних методів дослідження та статистичної обробки результатів дослідження дозволило нам отримати достовірні дані, які були покладені в основу наукового обґрунтування та вивчення ускладнень форм ХП, а також вибору оптимальної хірургічної тактики лікування даних пацієнтів в залежності від ступеня ускладнення ХП.

Проаналізувавши та удосконаливши існуючі методики оперативного лікування нами була запропонована нова методика оперативного лікування хворих з даною патологією.

**За матеріалами розділу опубліковано такі наукові роботи:**

1. Суходоля А. І. 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 // Харківська хірургічна школа. - 2013. - № 2. - С. 85-88.

2. Доопераційна та інтраопераційна тактика при хронічному панкреатиті: матеріали «XVI конгресу студентів та молодих вчених» (Тернопіль 23-25 квітня 2012 р.) / МОЗ України, Тернопільський ДМУ імені І.Я.Горбачевського, 2012. – 387 с.

3. Суходоля С. А., Петрушенко В. В. Діагностика та лікування хронічного панкреатиту / Суходоля С. А, Петрушенко В. В. Український науково медичний молодіжний журнал / МОЗ України. – К.: ТОВ «Видавництво «КІМ»», 2013. - № 2. – С. 11.

4. Sukhodolya S. EXPERIMENTAL EVIDENCE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS EFFICACY IN THE CHRONIC PANCREATITIS TREATMENTS / S. Sukhodolya, V. Petrusenko, T. Falalyeyeva, T. Beregova. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine, 2014.

5. Суходоля А.І. 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 // Харківська хірургічна школа. - 2015. - № 4. - С. 42-45.

6. Пат. 91646 Україна, А61К 31/00. Спосіб профілактики загострення хронічного панкреатиту / С. А. Суходоля (Україна), В. В. Петрушенко (Україна), Т. М. Фалолєєва (Україна) - № u201401701; Заявл. 21.02.14.; Опубл. 10.07.14. Бюл. №13.

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

### РОЗДІЛ 3.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКОСЕЛЕКТИВНИХ ІНГІБІТОРІВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ II У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Нами було проаналізовано наукову літературу, статті, експериментальні та клінічні дослідження. У нашій країні моделюванням ХП на щурах із подальшим застосуванням інгібіторів COX-2 не займався ніхто. В науковій вітчизняній літературі є лише кілька робіт про ефективність застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) при ХП, проте автори не дослідили цілісної картини морфо-функціонального стану ПЗ, а зосередилися на впливі НПЗП на запальні процеси в ПЗ [34]. Загалом це були роботи терапевтичного напрямку.

В іноземних джерелах було знайдено дві наукові роботи з університетської клініки м.Цюріх [124]. Вченими було змодельовано ХП у щурів із використанням L-аргініну, а також дибутиліндихлориду. Секційно було підтверджено запальні зміни та розвиток фіброзу ПЗ, як ознаки ХП. Основна група отримувала інгібітор COX-2. Експеримент підтвердив вплив рофекоксибу на запальні зміни та сповільнення розвитку фіброзу ПЗ. Експеримент довів, що міграція макрофагів залежить від COX-2 [130].

Тому в даному підрозділі вивчено вплив рофекоксибу на прогресування фіброзних змін ПЗ у щурів з експериментальним хронічним панкреатитом, викликаним L-аргініном.

Встановлено, що маса тіла щурів всіх експериментальних груп до початку експерименту в середньому становила  $193,4 \pm 2,7$  грам. Маса щурів контрольної групи впродовж 35 днів збільшилась на 14% ( $p < 0,05$ ) (рис.3.1). В контрольній групі тварин спостерігалось 100% виживання щурів.

У щурів II групи, яким впродовж 21-ого дня вводили L-аргінін (100 мг/100г, в/о), а наступні 14 днів вводили фізіологічний розчин маса тіла була знижена у порівнянні з контрольною групою на 21% ( $p < 0,05$ ). В цій групі

спостерігалася 30% летальність (6 щурів), що було наслідком важкої форми ХП. Аналогічні показники смертності та втрату ваги щурів з експериментальним ХП спостерігали і інші дослідники [130].

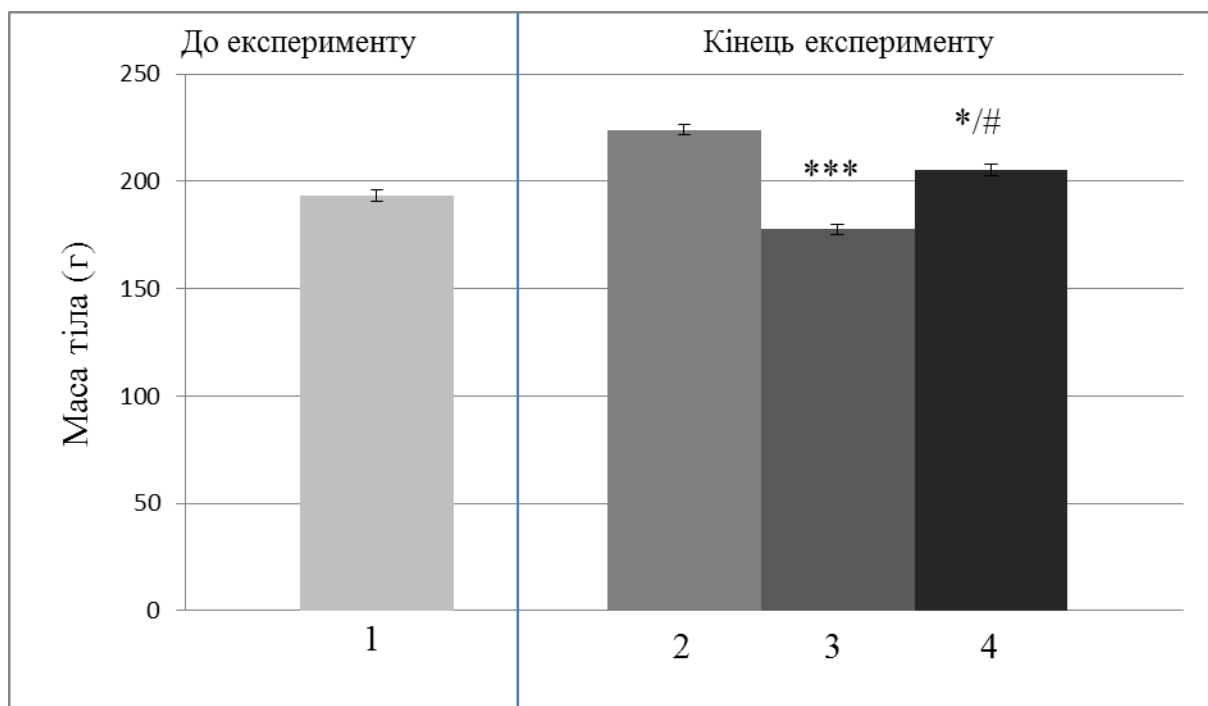


Рис. 3.1. Маса тіла тварин за умов експериментального ХП, викликаного L-аргініном (100 мг/100г, в/о,) 21 доба та лікувального введення (14 діб) рофекоксиб (5 мг/кг, в/о):

- 1 – щурі всіх груп до експерименту (n=60);
- 2 - інтактний контроль (n=20);
- 3 – хронічний панкреатит (n=20);
- 4 - хронічний панкреатит + рофекоксиб (n=20).

У тварин III групи з ХП та 14-ти денним лікуванням рофекоксибом (5 мг/кг, в/о) призводило до того, що маса тіла була більша на 16% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою ХП без лікування (рис. 3.1). В основній групі був зафіксований лише один летальний випадок, що становить 5% від цієї групи щурів (рис. 3.2).

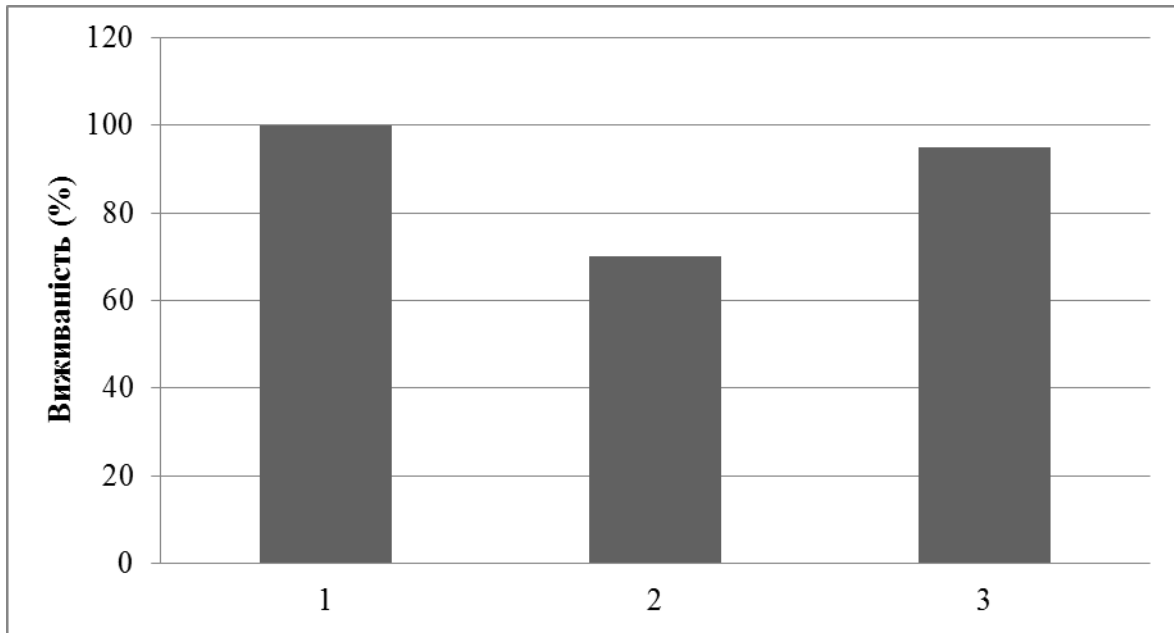


Рис. 3.2. Вживаність тварин за умов експериментального ХП, викликаного L-аргініном (100 мг/100г, в/о, 21 доба) та лікувального введення (14 діб) рофєкоксиб (5 мг/кг, в/о):

- 1 – інтактний контроль (n=20);
- 2 – хронічний панкреатит (n=20);
- 3– хронічний панкреатит + рофєкоксиб (n=20).

У тварин всіх груп аналізували показники ферментів (амілаза, панкреатична амілаза, ліпаза), що характеризують стан ПЗ. В контрольній групі досліджувані показники в сироватці крові були в межах норми. Концентрація ферментів в сироватці крові щурів з ХП була знижена у порівнянні з контрольною групою, а саме амілаза - на 61% ( $p < 0,001$ ), амілаза панкреатична – на 66,8% ( $p < 0,001$ ) та ліпаза – на 80,6% ( $p < 0,001$ ). Зниження ферментативної активності у щурів II групи підтверджує розвиток екзокринної недостатності ПЗ. Рівень ферментів у щурів з ХП під впливом рофєкоксибу суттєво зростав у порівнянні з щурами з ХП без лікування: амілази на 193% ( $p < 0,05$ ), панкреатичної амілази – 246% та ліпази – 411% ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.1). Отримані результати свідчать про часткове відновлення екзокринної функції ПЗ в групі щурів, що отримували лікування НПЗП.

Табл.3.1.Рівень ферментів у сироватці крові (од/л) у щурів різних експериментальних груп.

Показники / Групи тварин	Амілаза	Панкреатична Амілаза	Ліпаза
Контроль	61±4,80	22±1,51	17,5±1,53
Хронічний панкреатит	24,2±3,20*	7,3±1,67*	3,4±1,60*
Хронічний панкреатит + Рофекоксиб	46,8±6,88*/#	18±2,29*/#	14±1,91*/###

Примітка: \* -  $p < 0,05$  щодо контролю, # -  $p < 0,05$  ### -  $p < 0,001$  щодо хронічного панкреатиту.

Гістологічний аналіз тканини ПЗ щурів контрольної групи показав, що ПЗ мала типову будову. Ацинуси екзокринної частини ПЗ нормальної будови, ациноцити мали конічну форму та виражену полярність - апікальну (зимогенну) та базальну (гомогенну) зони. У базальній частині ациноцитів розміщені ядра з чітко окресленими ядерцями (рис. 3.3).

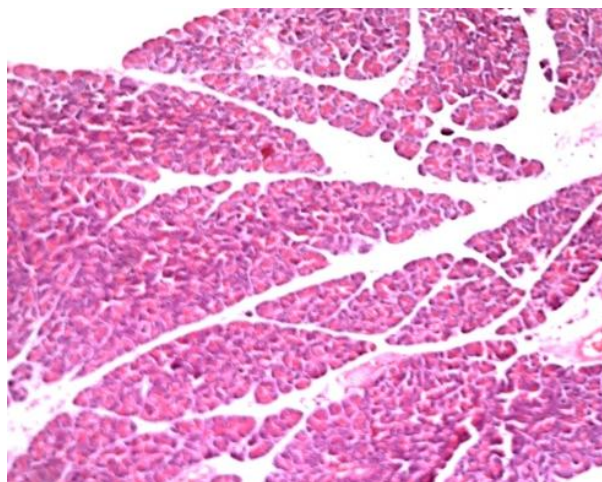


Рис. 3.3. Підшлункова залоза контрольної групи щурів. Заб. гематоксиліном-еозином. Зб. x100.

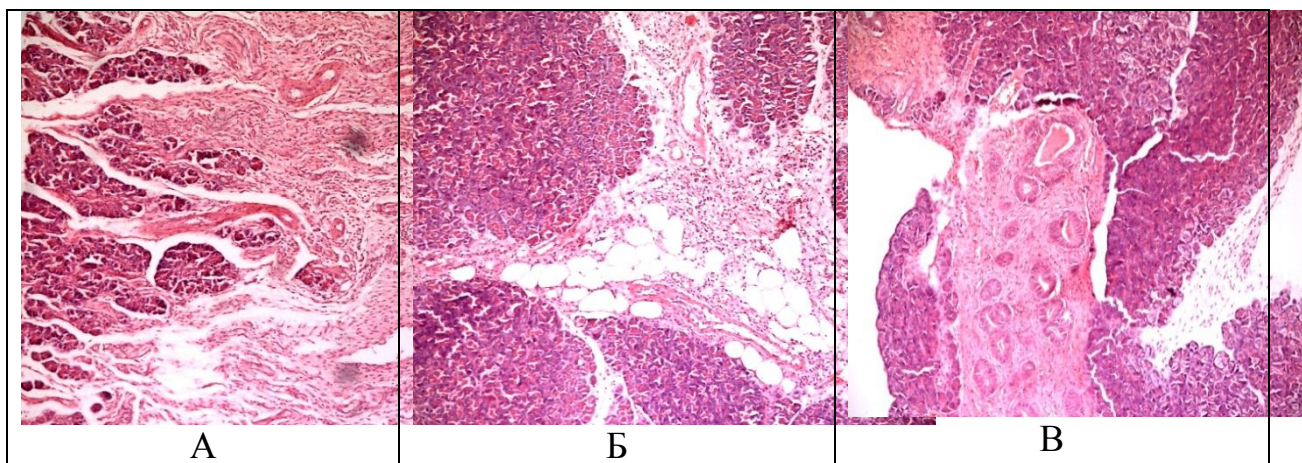


Рис.3.4. Мікрофото. Моделювання ХП (n=40). А – фіброзні і запальні зміни; Б – розростання міжчасточкової фіброзної тканини, її помірна поліморфноклітинна інфільтрація, вогнищевий ліпоматоз; В – аденома протоки ПЗ з вираженою фіброзною стромою, повною обтурацією просвіту фіброзною тканиною з залозами, дисплазією залоз низького ступеня. Забарвлення гематоксиліном та еозином за Бьомером. Зб.  $\times 100$ .

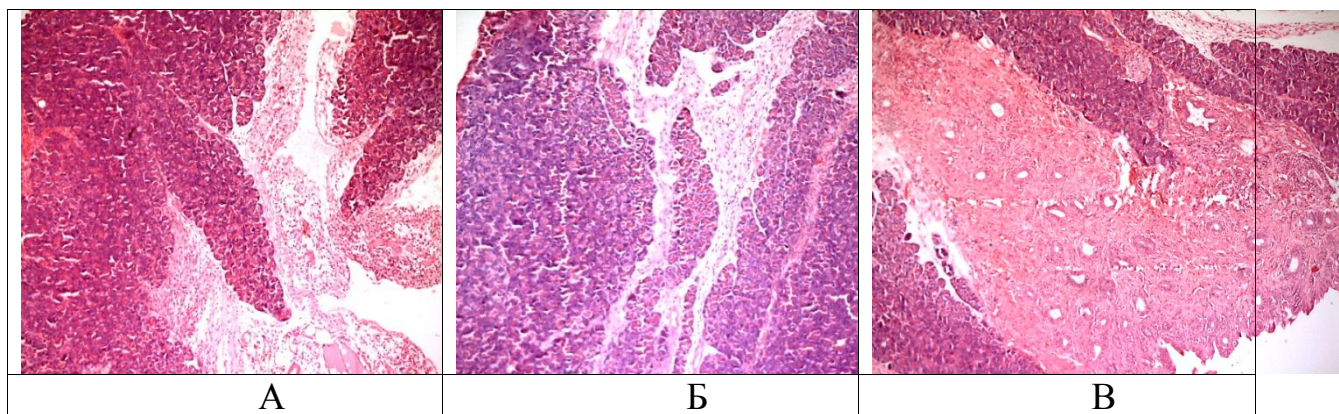


Рис.3.5. Мікрофото. Тканина ПЗ після експерименту (n=20). А – помірна поліморфноклітинна інфільтрація міжчасточкової фіброзно-зміненої тканини ПЗ; Б – помірна поліморфноклітинна інфільтрація міжчасточкової фіброзно-зміненої тканини ПЗ; В – аденома протоки ПЗ з переважанням фіброзно-зміненої строми. Забарвлення гематоксиліном та еозином за Бьомером. Зб.  $\times 100$ .



Двотижневе застосування рофекоксибу у щурів з ХП призвело до покращення стану ПЗ. В цій групі відмічалася помірна поліморфно-клітинна інфільтрація міждолькової фіброзної тканини (помірні запальні зміни) (рис. 3.5 А, Б). Були наявні міждолькові вивідні протоки без патологічних змін і міждолькові вивідні протоки з потовщеною стінкою, наявністю залоз (по типу формування аденоми) в фіброзній тканині потовщеної стінки (рис. 3.5 В). Кількість аденом була значуще меншою ( $p < 0,05$ ), ніж у II групі.

Отримані результати показали, що двотижневе лікування Рофекоксибом щурів з ХП, викликаним 21-денним введенням L-аргініну, зменшило показник летальності на 25%, запобігало надмірній втраті маси тіла тварин, припиняло прогресування фіброзу та покращувало функціональний стан ПЗ. Таким чином, застосування нестероїдного протизапального засобу рофекоксибу, який є високоселективним інгібітором COX-2 у комплексній терапії ХП може покращити морфо-функціональний стан ПЗ, що є експериментальним обґрунтуванням доцільності включення препарату в комплексне лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту.

**За матеріалами розділу опубліковано такі наукові роботи:**

1. В.В. Петрушенко. Новий підхід до лікування хронічного панкреатиту, викликаного L-аргініном у щурів / В.В. Петрушенко, С.А. Суходоля, Т.М. Фалалєєва, Т.В. Берегова Клінічна хірургія: науково-практичний журнал/ МОЗ України; Асоціація хірургів України. - К.: ТОВ "Ліга-Інформ", 2013. - N 12. - С. 69-72 (Шифр КУ5/2013/12).

2. Sergij Sukhodolya, Tetyana Falalyeyeva, Olena Kuryk, Victoriya Petrusenko, Tetyana Bereгова Evidence of use: A selective COX-2 inhibitor in the treatment of experimental chronic pancreatitis induced by Dibutyltin dichloride // Curr Issues Pharm Med Sci., 2015 Vol. 28, No. 2, Pages 131-135.

## РОЗДІЛ 4

### ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

#### 4.1. Клінічна діагностика

Діагностика ХП, особливо його ускладнених форм, багатогранна і включає аналіз скарг пацієнта, характерного анамнезу, об'єктивних даних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

У скаргах хворих із ускладненими формами ХП больовий синдром займає провідне місце і спостерігається у 97% пацієнтів. В усіх хворих на ХП, які обстежувались, спостерігали рецидивуючий або постійний біль, який не мав чіткої локалізації, виникав у верхньому чи середньому відділах живота з частою іррадіацією в спину, іноді оперізуючого характеру.

У 92,2% хворих біль був постійним, що підсилювався після прийому їжі, у 7,5% – нападаподібним. Найбільш інтенсивний біль був у пацієнтів із фіброзним та фіброзно-дегенеративним кальцифікуючим ХП, яким для зниження больового синдрому застосовували сильнодіючі ненаркотичні анальгетики та наркотичні засоби.

Ще однією, досить вагомою скаргою хворих із ускладненою формою ХП є значна втрата маси тіла до кількох десятків кілограмів. Найчастіше даний симптом спостерігали у хворих із псевдокістою ПЗ (62,4%) та фіброзним ХП (57,8%) від їх загальної кількості. Пацієнти із зовнішньою панкреатичною норицею втрачали до 50% маси тіла. Це пов'язано з зовнішнім дебітом та втратою панкреатичного соку, понад 500мл. на добу. Як наслідок відбувалися розлади травлення із порушенням всмоктування, що супроводжувалось постійними проносами. У пацієнтів із важкими формами фіброзного ХП

розвивалась часткова дуоденальна непрохідність, гастро-дуоденостаз, що було причиною блювоти та відрази до їжі.

Клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у вигляді нудоти, блювання спостерігались у 100 (57%) хворих, що посилювались після порушень в дієті та вживання алкоголю. Метеоризм, розлади випорожнення були присутні в 65 (37%) хворих, що проявлялися стійкими закрепками або дуже рідким стулом.

Синдром біліарної гіпертензії з її клінічними проявами (шкірний свербіж, жовтяниця та ін.) спостерігалися у 22% хворих, що аналізувалися.

Асцит, зумовлений розвитком вторинної портальної гіпертензії, спостерігався у 12 (7%) хворих, а його прояв був зумовлений компресією мезентерико-портального тракту запально-фіброзними змінами ПЗ.

Панкреатичний асцит спостерігався у 7 хворих (4%), як наслідок дефекту цілісності протоки ПЗ. Даний дефект, як правило, виникав у наслідок неодноразового загострення ХП, панкреонекрозу або ж при травмі ПЗ. Таким чином формувалася нориця ПЗ: -внутрішня (черевна, панкреато-плевральна); -зовнішня, що призводила до великої втрати секрету ПЗ, і як наслідок – виснаження пацієнта.

При дебіті підшлункового соку більше 400мл. на добу, усунення панкреатичної нориці в обов'язковому порядку, повинно вирішуватись оперативним лікуванням, шляхом формування панкреато-ентеро анастомозу, чи фістуло-ентеро анастомозу, попередньо візуалізувавши його під час проведення фістулографії.

У 58 (33,7%) хворих спостерігалися симптоми ураження ЦНС, що клінічно проявлялися астеничним синдромом, розладами сну та пам'яті, що посилювались за мірою прогресування алкоголізму.

Стандартні лабораторні дослідження крові та сечі, що включали біохімічне дослідження крові, не мали суттєвого самостійного впливу при постановці діагнозу. Незначний лейкоцитоз, підвищення активності амілази у крові,

збільшення ШОЕ відмічені у хворих до початку лікування, не були специфічними ознаками ХП. Дані лабораторних обстежень також не дозволяли стверджувати про справжні зміни у ПЗ. Проте, опитування хворого, вичерпність зібраного анамнезу в комплексі з результатами лабораторних та інструментальних методів обстеження значно розширюють уяву про характер захворювання, важкість патологічних змін, що в подальшому визначає правильну тактику лікування.

Серед лабораторних показників найбільш інформаційним та доступним є визначення фекальної еластази-1, що висвітлює наявність екзокринної недостатності ПЗ, що є наслідком ускладненого ХП. Метод заснований на використанні високоспецифічних моноклональних антитіл до панкреатичної еластази. Він володіє високою чутливістю та специфічністю при ХП (до 90%) [35, 43].

При порівнянні з іншими лабораторними методами вміст панкреатичної еластази при ХП знижується до рівня 150 мкг/г. та менше. При цілому ряді інших захворювань, кількість її в калі не змінюється.

Визначення амілази у крові, або ж сечі, є більш актуальним для гострого панкреатиту, а також при загостренні хронічного, так як при тривалому перебігу важкого хронічного панкреатиту цей показник наближується до норми.

Серед багаточисельних способів, що рекомендовані для оцінки внутрішньосекреторної функції ПЗ та її порушень при ХП, найбільш інформативним є визначення рівня глюкози в крові та сечі, як початкового рівня, так і після функціонального навантаження глюкозою (глюкозотолерантний тест), радіоімунологічне визначення гормонів – інсуліну, С-пептиду, глюкагону.

У 80% хворих на ХП на різних стадіях хвороби спостерігається зниження толерантності до вуглеводів, а у 20% виявляють ознаки цукрового діабету [131].

## 4.2. Інструментальні методи діагностики до та інтраопераційні

### 4.2.1 Рентгенологічне обстеження

Рентгенологічне обстеження проведено у 67 (38%) хворих із ускладненими формами ХП. Дане обстеження починали з оглядової рентгенографії органів черевної порожнини.

У 15 (22%) хворих були виявлені вогнища обвапнення в паренхімі та конкременти в протоках ПЗ. При рентгенконтрастному обстеженні шлунково-кишкового тракту у 18 (27%) хворих були виявлені об'єктивні ознаки об'ємного збільшення голівки ПЗ, а також деформація ДПК. При даній патології спостерігалась розширена ДПК та збільшені розміри шлунку, як наслідок дуодено-гастро стазу.

Збільшення об'єму ПЗ при ХП призводить до збільшення розвороту і звуженню просвіту підкови ДПК, зміщенню донизу дуодено-ентерального вигину, збільшенню ретрогастрального простору (у нормі при боковому просвічуванні = 5 см.). Приблизно у 60% хворих виникає синдром Фростберга – поява над і під великим дуоденальним сосочком симетричних втиснень, що створюють на внутрішній стінці низхідної частини ДПК картину, що нагадує перевернуту у протилежний бік цифру «3».

Застосування рентгенологічного обстеження інформативне при підозрі на плеврит, що виникає при наявності внутрішньої панкреатоплевральної нориці, як одного з ускладнень ХП (рис.4.2.1.1).

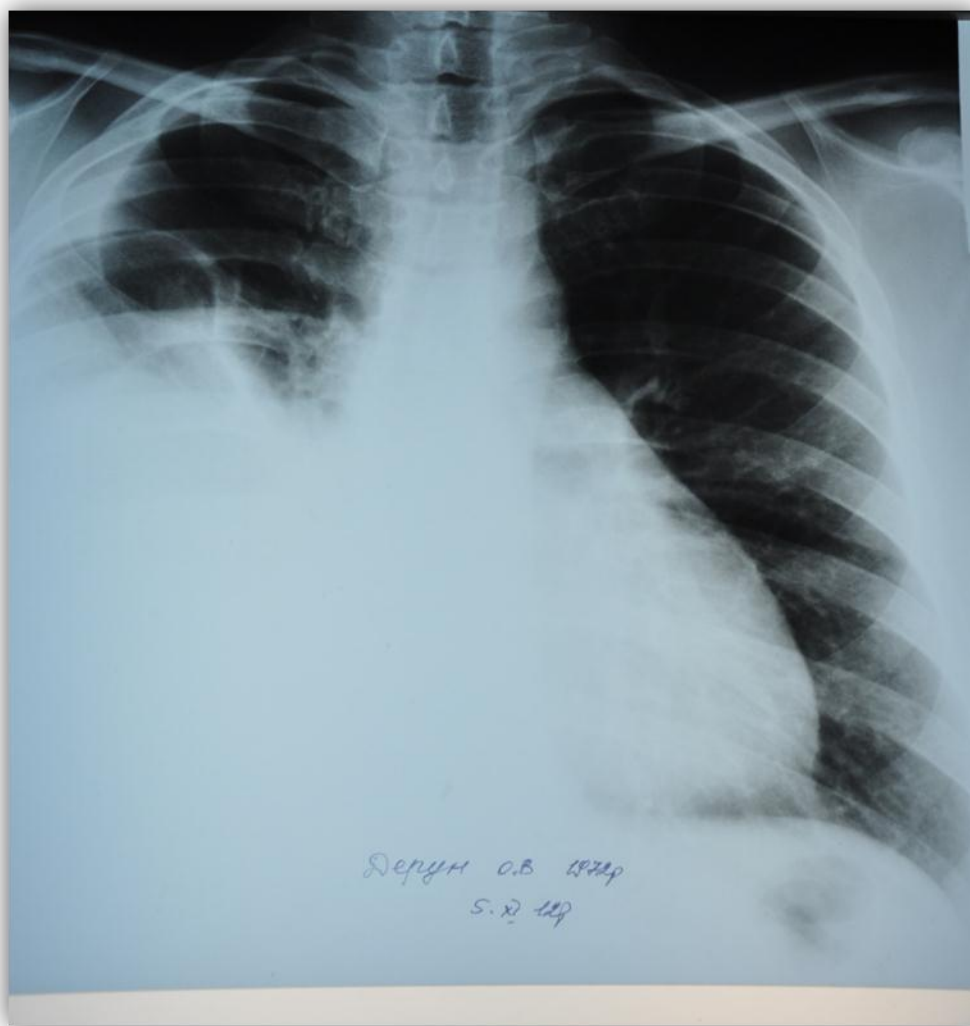


Рис.4.2.1.1. Оглядова рентгенографія органів грудної клітки хворої Д., у якої наявна внутрішня панкреато-плевральною норицею.

1972 р.н.; Мед. карта №1247 Правобічний плеврит при панкреатоплевральній нориці при ХП. У більшості випадків при наявній внутрішній панкреатичній нориці в заочеревинний простір, соку підшлункової залози простіше потрапити через аортальні чи діафрагмальні ворота у ліву плевральну порожнину. Але дана пацієнтка мала саме правобічний плеврит, внаслідок панкреатичної нориці, що зустрічається рідше, майже з такою ж частотою як і двобічний.

У хворих з зовнішньою норицею ПЗ, за даними рентген-контрастної фістулопанкреатографії, визначається наявність сполучення нориці з протокою

ПЗ, протяжність норицевого ходу, його розгалуженість, наявність запливів (рис. 4.3.1.2).



Рис. 4.2.1.2. Фістулографія хворого І. 1968р.н., що підтверджує зовнішню панкреатичну норицю.

Мед.карта №4347 – візуалізується норицевий хід та протока підшлункової залози: деформована з конкрементами та порушенням цілісності. Пацієнт після перенесення загострення ХП, панкреонекрозу. Як правило, у таких пацієнтів формується стійка зовнішня панкреатична нориця із значним дебітом соку,

понад 400мл на добу, що поступово, протягом кількох місяців призводить до втрати маси тіла, значного виснаження, і у деяких випадках, до летального наслідку. Сформована стійка зовнішня панкреатична нориця, є абсолютним показом до оперативного усунення шляхом формування панкреатоєюноанастомозу.

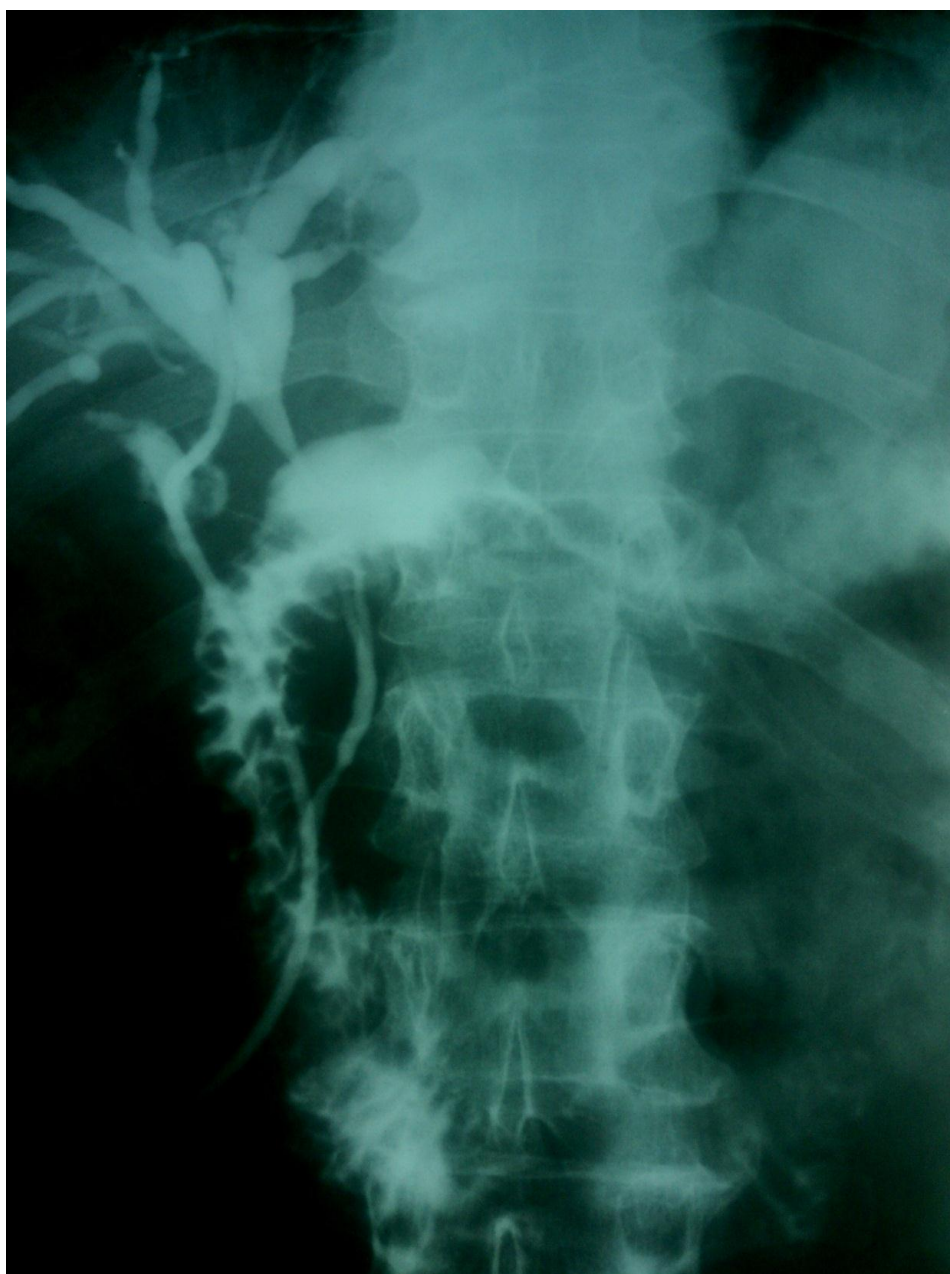


Рис. 4.2.1.3. Холангіографія – візуалізація печінкового дерева, а також головної панкреатичної протоки.



Таким чином, будучи одним з найдавніших методів інструментальної діагностики, рентгенологічне дослідження органів черевної порожнини, не втратило своєї актуальності і сьогодні, та дозволяє отримати інформацію про зміни як в самій ПЗ так і прилеглих органах.

#### *4.2.2 Ультразвукове обстеження при діагностиці ускладнених форм ХП*

Основним із найбільш доступних та безпечних методів неінвазивної інструментальної діагностики ураження ПЗ при ХП є УЗД. Ультразвукове обстеження виконувалось у 176 (100%) пацієнтів.

Загальнодоступний та безпечний метод УЗД дозволяє у короткі терміни отримати дані про топографоанатомічні взаємовідносини ПЗ та оточуючих її органів, верифікувати патологічний процес, визначити його тривалість та важкість. При довготривалому перебігу ХП з'являється все більше ділянок з посиленою ехо-щільністю та залоза стає «білою». Кальцифікація ПЗ свідчить про тяжкість та довготривалість перебігу ХП. Кальцифікуючий ХП зустрічався у 21 (30%) хворих основної групи у вигляді кальцинозу паренхіми ПЗ та вірсунголітіазу. Кальцинати в паренхімі, як правило, мають вигляд яскравих гіперехогенних крапель, які при розмірах більше 1мм. дають невиразну акустичну тінь (рис 4.2.2.1).

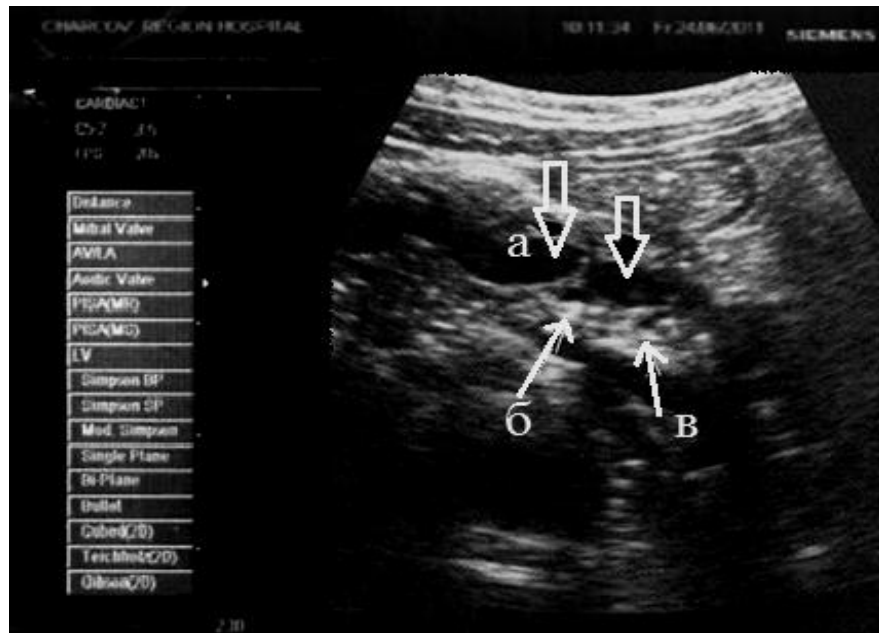


Рис 4.2.2.1 Ехограма хворого П. 1974р.н Мед.карта №3734 на ускладнений ХП: а – псевдокіста голівки ПЗ; б – кальцинаты в паренхімі ПЗ; в – розширена протока Вірсунга.

Досить значну роль відіграє диференціація протоки ПЗ. У багатьох випадках при відсутності дилатації, її верифікувати неможливо, так як ширина не перевищує 2-3мм, а також через майже однакову щільність тканини ПЗ та вмісту її протоки.

Проте, при фіброзному та фіброзно дегенеративному ХП на фоні розширеної протоки ПЗ та ущільнення тканини органа, протока стає візуально помітною, деформується її просвіт, формуючи, так звані панкреатичні озера, а також кальцинати у самій протоці.

Панкреатичні кісти ПЗ мали вигляд округлих рідинних утворень, розташованих у межах ПЗ чи безпосередньо прилягаючи до неї. Як правило, вони мали чіткі контури та межі (рис 4.2.2.2). Під час спостереження динаміки сполучення кісти з протокою, наступна може спорожнюватись та, відповідно, змінюватись в розмірах, не порушуючи цілісність капсули.



Рис. 4.2.2.2. Розширена протока ПЗ. Хворий Н. 1963 р.н. Мед. карта №1897; a – стінка кістки; b – розширена вірсунгова протока.

Основною ехографічною ознакою псевдокісти були наявність ехо-негативного утворення із чітким контуром та ехо-позитивною стінкою.

Таким чином, у нашому дослідженні УЗД було одним з основних методів неінвазивної інструментальної діагностики ураження ПЗ, що має високу діагностичну цінність. Використання УЗД у 150 (85%) хворих дозволило достовірно підтвердити діагноз ХП. У тих випадках, коли за допомогою УЗД не можливо було провести диференційну діагностику з пухлинними ураженнями ПЗ застосовували МСКТ органів черевної порожнини.

#### 4.2.3 КТ обстеження при діагностиці ускладнених форм ХП

Комп'ютерна томографія є високоінформативним методом обстеження, який дозволяє за надзвичайно короткий час оцінити стан більшості органів людини.

Метод КТ дає змогу отримати зображення підшлункової залози, нині він вважається методом вибору при підозрі на ХП. Згідно з типовими критеріями, на КТ розміри підшлункової залози такі: головка – 23 мм, перешийок – 19 мм, тіло – 20 мм і хвіст – 15 мм. Сучасні апарати для КТ дають змогу візуалізувати панкреатичну протоку більш ніж у 70% пацієнтів. На комп'ютерній томограмі її діаметр у нормі коливається від 2 до 4 мм з помилкою в 1–2 мм через особливості цифрової обробки інформації.

КТ дає змогу виявити морфологічні зміни, характерні для важкого ХП, однак зміни структури при помірному або середньої важкості захворюванні перебувають за межами діагностичних можливостей цієї технології, тому від'ємний результат обстеження ще не означає того, що захворювання немає. Точність коливається у межах 59–95% залежно від типу томографа і критеріїв діагнозу. Це обстеження показане для виявлення ускладнень перед планованим хірургічним або ендоскопічним лікуванням.

За даними КТ панкреатичну протоку вважають розширеною в разі її ширини в ділянці головки понад 5 мм і понад 2 мм в ділянці тіла чи хвоста.

Цим методом легко виявляють вогнища атрофії або збільшення підшлункової залози. Чутливість у виявленні атрофії вища, ніж при виконанні УЗД. На думку про ХП наводить дилатація протоки і кальцифікація у зоні збільшення залози, щодо виявлення кальцифікатів її чутливість вища, ніж УЗД чи рентгенографії. У разі загострення ХП відзначають облітерацію перипанкреатичної жирової клітковини, що супроводжується поганою візуалізацією контуру підшлункової залози. Облітерація клітковини навколо верхньої брижової артерії може бути як при ХП, так і при раку підшлункової залози. При ураженні загальної жовчної протоки при ХП остання візуалізується як розширена, з конусоподібним звуженням на кінці, тоді як при пухлині вона різко «обірвана». Загалом диференціація псевдотуморозного збільшення підшлункової залози і злоякісної пухлини часто утруднена. Судинні ускладнення краще візуалізуються при введенні контрасту: в артеріальній фазі –

псевдоаневризми, а у вензній – тромбоз ворітної або селезінкової вени та вензні коллатералі.

Метод КТ (МСКТ) застосований у 176 (100%) хворих із ускладненими формами ХП. Його використовували для оцінки форми, розмірів, структури ПЗ та її взаємовідносини з навколишніми органами й тканинами, стану зовнішньопечінкових ЖП, ДПК, ПЗ, перипанкреатичної жирової клітковини та регіонарних лімфатичних судин та для диференційної діагностики пухлинних і не пухлинних змін у ПЗ.

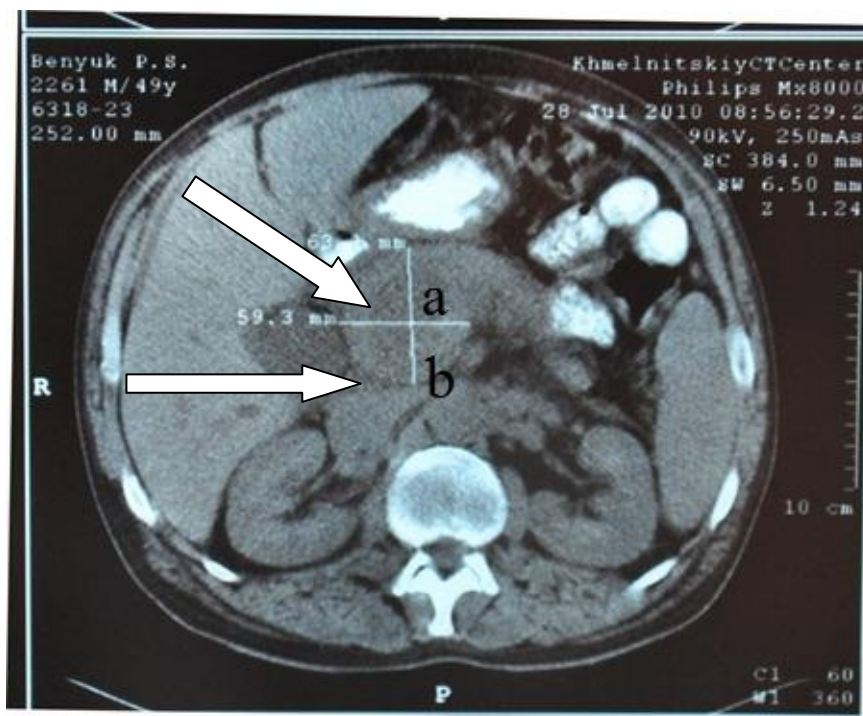


Рис. 4.2.3.1. СКТ хворого Б. 1965 р.н. Мед. карта №2261 на хронічний панкреатит: а – переважне ураження голівки ПЗ; б – стеноз ДПК.

Чутливість та специфічність МСКТ значною мірою коливається у залежності від стадії захворювання та складає, за літературними даними, 80–90% [47, 50, 62, 70, 85, 118]. При дослідженні враховували розміри ПЗ, щільність тканини, контур, локалізацію, стан ГПП та ЗЖП, наявність кіст та псевдокіст, стан ДПК та суміжних органів, що впливало на подальший вибір хірургічного

лікування хворих. Так, у хворих виявляли різні форми ураження ПЗ та розвиток ускладнень ХП (рис. 3.8–3.11).

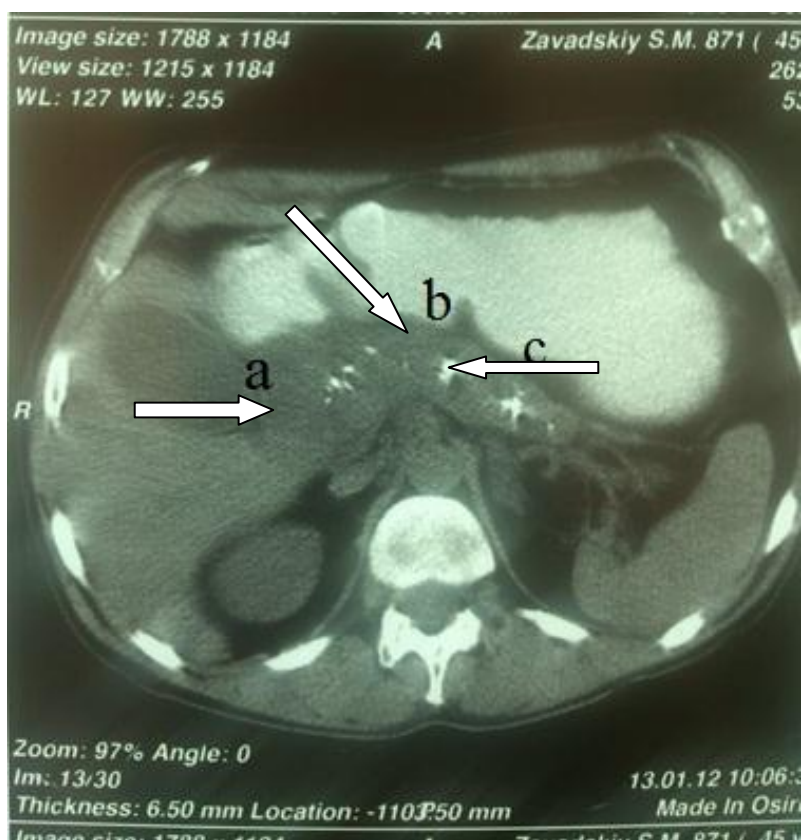


Рис. 4.2.3.2. СКТ хворого 3. 1964 р.н. Мед.карта №3275 на хронічний алкогольний панкреатит, стадія С: а – кістозні порожнини в голівці ПЗ; б – кальцифікати в паренхімі ПЗ; с – розширення протоки Вірсунга.

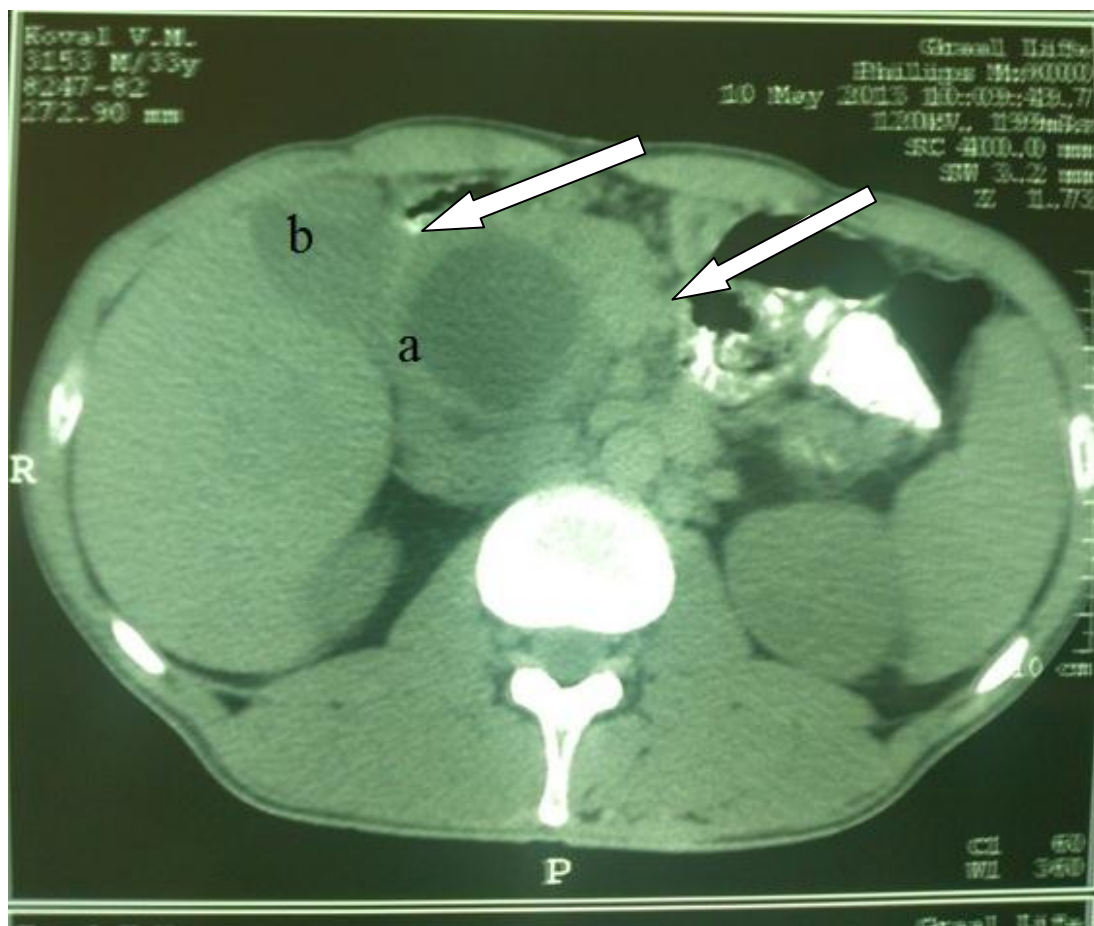


Рис. 4.2.3.3. СКТ хворого К. 1980 р.н. ХП з кістозним ураженням головки ПЗ (а), та блокованим жовчним міхуром (b).

#### 4.2.4. ЕРХПГ при діагностиці ускладнених форм ХП

Метод ЕРХПГ дає можливість найточніше візуалізувати протокову систему підшлункової залози і вважається стандартним для діагностики ХП. Однак він не дає змоги оцінити стан паренхіми залози, гістологічно доведений ХП може супроводжуватися нормальною картиною панкреатикографії. Для інтерпретації панкреатограми розроблено кілька класифікацій, наприклад Кембриджські критерії. Відзначено позитивну кореляцію стану протокової системи на панкреатикограмі з результатами тестів для прямої оцінки функції залози. Проблемними аспектами є висока вартість обстеження, його інвазивність і певний ризик висхідного холангіту та ятрогенного панкреатиту, оскільки для

якісної панкреатограми необхідно щільно заповнити контрастом усю протокову систему залози.

На більш ранніх стадіях розвитку ХП контрастуються бокові відгалуження панкреатичної протоки і їх зміни: дилатація без стенозу, дилатація із стенозом, розміщеним нижче, нерівність стінок протоки, дефекти наповнення у просвіті, зумовлені білковими корками або кальцифікатами. Кількість контрастованих бокових відгалужень може зменшуватися локально або на всьому протязі залози внаслідок оклюзії проток. На пізніх стадіях захворювання аналогічні зміни найбільш виражені в головній панкреатичній протоці: дилатація, сегментарні стриктури, дефекти наповнення, протока може набувати вигляду намиста або «ланцюжка озер». Характерним є конусоподібне звуження дистального відділу розширеної протоки внаслідок перипротокового фіброзу. Можна також виявити невеликі (1–2см) порожнини в паренхімі. Контраст може також заповнити псевдокісти (які сполучаються з протокою) і виявити нориці між ними і травним каналом. Проте незважаючи на вищеперераховані переваги, слід пам'ятати про такі ускладнення: після ЕРХПГ гострий панкреатит (7-30%), а також кровотеча, що виникає при розсіченні великого дуоденального сосочка, що виникає під час проведення даної маніпуляції.

Незважаючи на високу інформативність методу, диференціація ХП і пухлин підшлункової залози та фатерового сосочка часом дуже утруднена, особливо, якщо за наявності пухлини є ще супутній ХП.

Для дослідження порушення прохідності ГПП, зв'язку з нею псевдокісти ПЗ, верифікації характеру біліарної гіпертензії при ХП у 20 (15%) хворих застосовували ЕРХПГ, ефективність використання якої була високою. При використанні було можливе виявлення розширення та деформації ГПП, стриктур, обвапнення протоків та зміни жовчовивідної системи: холедохолітиаз, стеноз ВСДК та їх сполучення, тубулярний стеноз загальної ЖП (рис. 4.1).



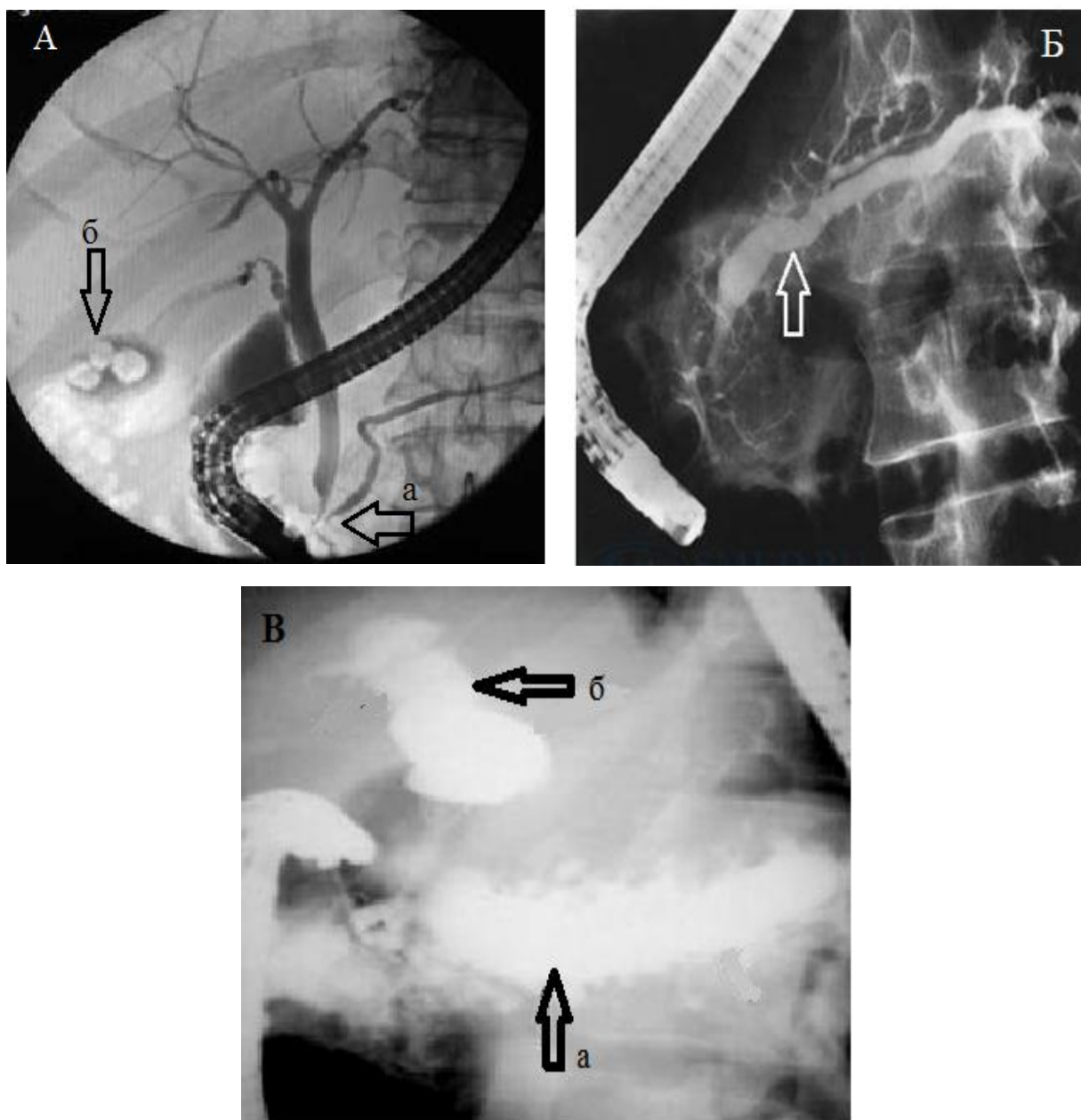


Рис. 4.2.4.1. ЕРХПГ при ХП: А – тубулярний стеноз холедоха (а) з наявністю конкрементів у жовчному міхурі (б); Б – розширення протоки Вірсунга більше 7 мм (стрілка); В – розширення протоки Вірсунга (а) та холедоха (б).

Як ми бачимо, що ЕРХПГ є досить ефективним та інформативним методом доопераційної діагностики ускладнень ХП. Застосування даного методу дає нам

змогу попередньо визначитись з оперативним втручанням та бути готовим до різних ускладнень, що можуть виникнути під час операції.

#### *4.2.5. Інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія*

Ще одним із інвазивних інтраопераційних методів діагностики, що дозволяє в повній мірі визначитися з методом оперативного втручання є інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія. У доступній нам літературі, ми не знаходили інформації про інтраопераційну пункційну панкреатовірсунгографію, тому метод був описаний нами, та отримано патент на корисну модель (Пат. 101656 України, А61В 17/34. Спосіб інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії./ С.А.Суходоля). Дослідження інформативне для діагностики та виявлення нориць ПЗ, сполучення кіст ПЗ з протокою ПЗ, анатомічних змін протоки ПЗ, що дозволить обрати найбільш оптимальний метод оперативного лікування, а також попередити рецидив захворювання. Пункційна ПВГ виконана у 67 (38%) пацієнтів. За допомогою запропонованого методу, маємо можливість візуалізувати протоки ПЗ, гепатобіліарне дерево, а також сполучення рідинних утворень з протоковою системою, візуалізувати внутрішні нориці ПЗ. Даний метод є абсолютно безпечним, виконується інтраопераційно та є досить чутливим та специфічним.

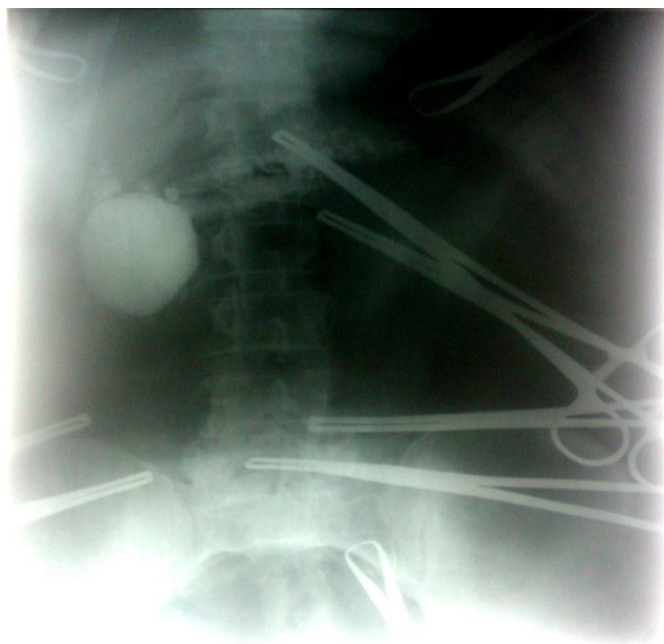


Рис 4.2.5.1. Інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія з розширеною протокою ПЗ та псевдо кістою, що сполучається з ним.



Рис 4.2.5.2. Інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія з розширеною протокою ПЗ (панкреатичні озера) та з пасажем в ДПК.

Слід зауважити, що інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія та ЕРХПГ не є конкуруючими методами діагностики ускладнених форм ХП. Вони,

в певній мірі, можуть доповнювати один одного, та давати ще більше інформації хірургу для визначення найбільш актуального та доцільного методу оперативного втручання.

З метою профілактики виникнення гострого панкреатиту перед введенням контрастної рідини ми виконували декомпресію протоки ПЗ щоб не створювати ще більшу гіпертензію. Контрастну рідину порівно розводили з 0,5 % новокаїном та сандостатин 0,1мг/мл. Перед виконанням маніпуляції лікар-анестезіолог з профілактичною метою в/в вводив 0,2 мг/мл. сандостатину. Враховуючи застосовану нами профілактику, випадків гострого панкреатиту, після виконання інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії ми не спостерігали.

Натомість ЕРХПГ досить часто супроводжується кровотечами з розсіченого сосочка, а також до 16 % виникнення пост ЕРХПГ панкреатитів, що негативно впливає на подальший розвиток хвороби, а також віддалені результати лікування.

#### *4.2.6. Ангіографія*

Інколи характер ускладнень, виявлених у хворих на ХП, настільки різноманітний, що використання вищевказаних обстежень (УЗД, КТ, ФЕГДС, ЕРХПГ) не завжди забезпечує повної інформації про захворювання.

Ангіографічні знахідки при ХП залежать від тривалості та важкості захворювання. Судинні зміни з'являються не раніше, ніж через 2 роки після початку захворювання. Відзначають звивистість панкреатичних судин. При тривалому захворювання головні інтрапанкреатичні артерії і їх гілки мають намистоподібний вигляд, де чергуються ділянки звуження і дилатації.

При тривалому ХП з вогнищевим фіброзом відзначають тривалу затримку контрастної речовини, при дифузному фіброзі кількість судин і кумуляція контрасту зменшується. Можна відзначити також ураження великих судин, які проходять поряд з підшлунковою залозою: звуження селезінкової артерії,

селезінкової та верхньої брижової вени, порто-портальні шунти і варикозне розширення вен шлунку. Найчастіше виявляють звуження селезінкової вени – у 20–50% пацієнтів з ХП. При звуженні селезінкової артерії треба проводити диференціальну діагностику з атеросклеротичним ураженням: при атеросклерозі уражена судина звивиста, звужена нерівномірно.

Загалом ангіографія є методом резерву для обстеження пацієнтів із судинними ускладненнями ХП. При виявленні псевдоаневризми можна виконати її емболізацію.

Низка критеріїв допомагає відрізнити судинні зміни при ХП від змін при пухлині підшлункової залози. При раку сегмент звуження судини короткий, судини мають різкі повороти і згини, їх контури зубчасті, нерівні. Васкулярні зміни при ХП більш дифузні, а при пухлині – вогнищеві, із збідненням судинного рисунка.

Ангіографічне обстеження в комплексі діагностичних обстежень при ускладнених формах ХП виконано у 3 (1,8%) хворих. Ефективність дослідження в діагностиці ускладнень ХП склала 79%. Ангіографію виконували з використанням трансфеморального доступу за Сельдингером. При наявності у хворих ознак хронічної анемії, а також шлунково-кишкової кровотечі встановити діагноз з допомогою раніше перерахованих методів не вдавалося.

В зв'язку з цим, у 2 (1,2%) хворих з ускладненими формами ХП виконана целіакографія, при якій у хворих з псевдо кістами виявлено кровотечу в порожнину кісти, а у 1 (0,6%) хворого з фіброзно-дегенеративним панкреатитом після операції Пестова - кровотеча з протоки ПЗ в просвіт кишки Ру-петлі (рис 4.4.1).

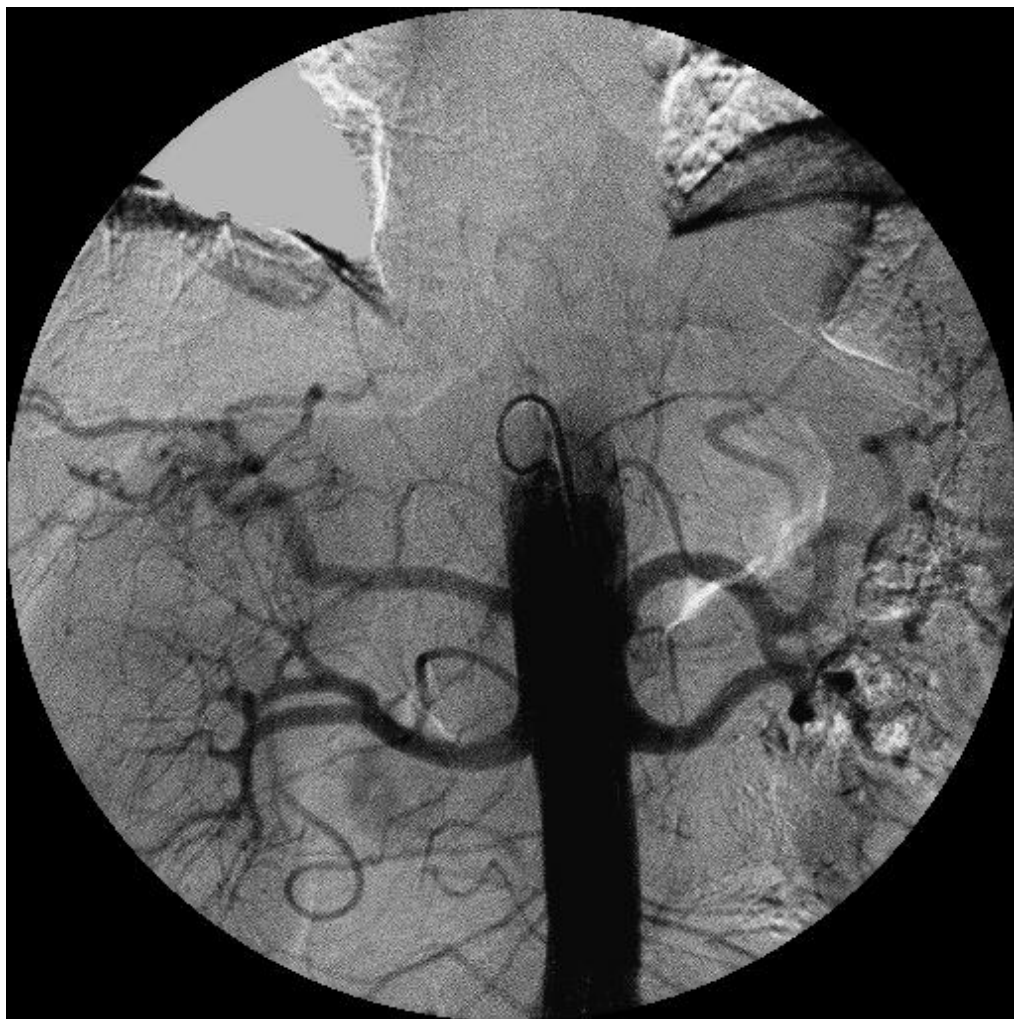


Рис. 4.2.6.1. Целіакографія. Кровотеча в просвіт псевдо кісти ПЗ. Хворий Б. 1966р.н мед. карта №3578.

Вірсунгорагія – погана прогностична ознака у хворих на ХП. При встановленні такого діагнозу необхідні особливі умови та уміння, котрі не завжди наявні в звичайній лікарні, а важкість кровотечі та її інтенсивність інколи вимагає невідкладної хірургічної допомоги.

Враховуючи наявність широкого спектру, як інвазивних, так і неінвазивних методів обстеження, пацієнтів з захворюванням ПЗ, лікарі мають можливість вчасно та точно встановити діагноз. Це дає змогу приймати рішення про терміновість та радикалізм майбутнього лікування. Лікування повинно проводитись таким чином щоб максимально зберегти екзокринну та ендокринну

функції ПЗ, та покращити якість життя пацієнтів. Слід пам'ятати, що у деяких  
українських хворих пацієнтів оперативне втручання виконується практично на не  
функціонуючій фіброзно зміненій залозі, що лише незначно та тимчасово  
покращує стан пацієнта.

## РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ ХП

### 5.1. Покази до оперативного лікування та передопераційна підготовка

ХП характеризується частими рецидивами, нестерпним болем та іншими симптомами такими як: діарея, стеаторея та розвиток цукрового діабету, що розвиваються внаслідок екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ. Як наслідок, сильні напади болю призводить до частоті госпіталізації та зниження якості життя пацієнтів.

Метою хірургічного лікування є зниження інтенсивності болю та збереження функції ПЗ. Оперативне лікування при ХП забезпечує тривале зниження больового синдрому, а також покращує якість життя у післяопераційному періоді з нижчим рівнем захворюваності та смертності у порівнянні з консервативним лікуванням.

Ускладнені форми ХП являються окремими формами, що виникли у хворих внаслідок гострого чи хронічного запалення ПЗ, що обумовило грубі морфологічні зміни протокової системи та паренхіми органа.

Загальноприйнятими показами до оперативного лікування залишаються:

- Виражений больовий синдром ми спостерігали у 105 (59%), хоча майже усі джерела літератури стверджують наявність 100% больового синдрому у пацієнтів з ускладненими формами ХП;
- Кальциноз ПЗ і конкременти протоки ПЗ із вираженим больовим синдромом були наявні у 25 (14,5%) пацієнтів, що підтверджено КТ. Кальциноз був периферійний та протоковий;
- Порушення прохідності і ектазія протоки ПЗ відмічалась у 135 (76%) пацієнтів, що є характерним саме при ускладнених формах ХП;
- Виникнення обтураційної жовтяниці і холангіта за рахунок стиснення загальної жовчної протоки наявне у 53 (30%) пацієнтів, що розвивалась як



наслідок тубулярного стенозу холедоха так і при компресії жовчовивідних шляхів рідинними утвореннями ПЗ;

- Стиснення та порушення прохідності ДПК нами діагностовано у 21 (12%) пацієнта;
- Сегментарна портальна гіпертензія за рахунок стиснення і тромбозу судин басейна ворітної вени спостерігалась у 14 (8%) пацієнтів;
- Формування кіст ПЗ шляхом УЗД та КТ було діагностовано у 82 (47%) пацієнтів, що у більшості випадків спричиняло компресію суміжних органів, та призводило до виникнення механічної жовтяниці, а також гастро-дуодено стазу;
- Формування зовнішньої панкреатичної нориці, що не піддається консервативному лікуванню було підтверджено у 9 (5%) пацієнтів. Серед них 7 (78%) оперовані раніше з приводу загострення ХП, панкреонекрозу, а у 2 (22%) сформувалася зовнішня панкреатична нориця після оперативного втручання з приводу травми ПЗ;
- Відсутність ефекту консервативної терапії;
- Неможливість до операції виключити наявність злоякісного утворення у 17 (10%) пацієнтів з наявністю змін у голівці ПЗ було показом до проведення ПДР.

Нестерпний біль є найбільш важливим показом до хірургічного лікування у хворих з ХП [63, 64, 71, 75, 76, 81, 82, 126]. Інтенсивність болю була різною і, як правило, залежала від важкості ураження ПЗ.

Порушення прохідності протоки ПЗ, навіть, без вираженого больового синдрому було не благоприємною прогностичною ознакою у хворих із ускладненими формами ХП. Незалежно від причини виникнення порушення прохідності протоки, це призводило до формування внутрішньої протокової гіпертензії, що в свою чергу призводило до загибелі клітин ПЗ та заміщенням їх сполучною тканиною. У зв'язку з цим, знижувалась дренажна властивість ПЗ.

Наявність сформованої псевдокісти в тканині ПЗ також є показом до оперативного втручання. Накопичення агресивного панкреатичного соку в порожнині кісти призводило до ерозії судин в її стінці та, як наслідок, ерозивної

кровотечі. У нашому дослідженні дане ускладнення ми спостерігали у трьох (1,7%) хворих.

Також, кісти великих розмірів, схильні до інфікування, виникнення гнійного запалення. Крім того, псевдокіста ПЗ може стати причиною порушення функціонування суміжних із ПЗ органів. Стиснення патологічно зміненими тканинами ПЗ жовчних протоків, обумовлювало виникнення обтураційної жовтяниці. Стиснення ДПК – її непрохідності, стиснення ворітної вени – портальну гіпертензію. Всі дані ускладнення потребували хірургічної корекції, що відображені у Табл.5.1.

Вірсунголітіаз є однією з причин обструкції та виникнення внутрішньо протокової гіпертензії. Міграція дрібних конкрементів із протоки ПЗ до дуоденального сосочка може призвести до запалення тканини ПЗ та до виникнення панкреонекрозу. Все це дозволяє враховувати наявність конкрементів у протоковій системі ПЗ, показом до проведення радикального оперативного лікування.

Зовнішня панкреатична нориця, що не ліквідувалась сучасними методами консервативного лікування, спостерігалось у 9 (5,5%) пацієнтів і мала великий дебіт (більше 400 мл/добу), вимагала виконання якомога швидшого оперативного втручання через загрозу виникнення різноманітних ускладнень. Нориця є постійними воротами для інфікування ПЗ, постійна мацерація шкіри в місці зовнішнього отвору інколи спричиняє виникнення флегмони. Тривалі втрати панкреатичного секрету обумовлювали недостатність зовнішньо секреторної функції ПЗ, виснаження пацієнта з загрозою смерті.

При окремих формах хронічного індуративного панкреатиту, навіть при повному доопераційному обстеженні, відповідно до прийнятих стандартів, неможливо виключити наявність пухлини ПЗ. Слід відмітити, що і при виконанні інтраопераційної експрес-біопсії отримували великий відсоток хибно-позитивних або від'ємних результатів.

Ми вважали вірогідність наявності пухлинного процесу одним із показів до виконання оперативного втручання.

Усі виконані операції в пацієнтів групи порівняння та основної групи віднесені до категорії найбільш травматичних і довготривалих оперативних втручань. Основні напрямлення передопераційної підготовки ґрунтувалися на клінічних проявах конкретно кожного хворого.

Проте загальними принципами були наступні:

- Усунення больового синдрому;
- Відновлення показників гомеостазу;
- Попередження виникнення гострих запальних змін в ПЗ;
- Профілактика можливих ускладнень з залученням суміжних органів.

Своєю задачею у визначенні показів до операцій, ми ставили мету виконання її раніше – до розвитку незворотних змін у ПЗ, які мають прямий негативний вплив на результати будь-яких оперативних втручань

Для усунення больового синдрому призначали анальгетики та спазмолітики (анальгін 50% по 2 мл, баралгін 5 мл, спазмалгон по 2 – 5 мл внутрішньом'язево чи внутрішньовенно, трамадол по 2 мл, кетанов по 2,0 мл внутрішньом'язево).

Деяким пацієнтам 35 (20%) з вираженим больовим синдромом, що не купувався анальгетиками, призначали наркотичні препарати (промедол 1% по 1 мл, омнопон 2% по 1мл внутрішньом'язево чи внутрішньовенно). Для усунення спазму сфінктера Одді, відновлення відтоку панкреатичного соку і зменшення вираженості больового синдрому призначали периферичні М-холінолітики (атропін 1% по 1мл внутрішньом'язево, платифілін 1% 1мл внутрішньовенно 2 рази на добу).

Відновлення показників гомеостазу починали з нормалізації добового вживання білків, жирів та вуглеводів. Усім хворим призначалось харчування у відповідності з рекомендаціями дієтолога, стіл №5 до операції, хворим із ЦД – стіл №9.

В умовах недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ хворим призначали ферментні препарати (мезим форте по 2 таблетки 3 рази на добу під час їжі або креон 10000 по 1 капсулі 3 рази на добу під час їжі чи одразу після неї). Як відомо, усі ферментні препарати проявляють активність у лужному середовищі, саме тому одночасно призначались антацидні препарати (альмагель, альмагель-а, маалокс по 1 столовій ложці 3 рази на добу). Для попередження виникнення стресових чи гепатогенних ерозивно-виразкових змін слизової оболонки шлунка і ДПК призначали H<sub>2</sub>-блокатори гістамінових рецепторів (рантак 50 мг 3 рази на добу, квамател 20 мг 3 рази на добу), а також інгібітори протонної помпи (пантопразол, нексіум, барол по 20 мг 2 рази на добу).

При наявності у пацієнтів важких порушень білкового чи електролітного обміну внутрішньовенно вводили розчини амінокислот (гепасол, амінол, аміносол по 500 мл на добу) та готові білкові препарати (альбумін, плазма), а також сольові розчини (розчин Рінгера-Локка 0,4-1 л на добу).

Досить часто перебіг ХП у пацієнтів супроводжувався порушенням функціонування суміжних з ПЗ органів. У пацієнтів із супутньою виразковою хворобою шлунка і ДПК при наявності ерозивно-виразкового процесу в шлунку проводили противиразкову терапію. Призначали препарати вісмута (Де-нол по 1 таблетці 3 рази на добу за 30 хвилин до їжі), ІІІ (пантопразол, нексіум, лансопразол по 1 таблетці 20 мг 2 рази на добу вранці та ввечері).

При лабільному перебігу хронічного процесу в ПЗ, наявності факторів, що провокують запальні зміни в тканині ПЗ, проводили активну профілактику таких станів. Перш за все усували емоційно-психічні фактори стресу, призначаючи транквілізатори та седативні препарати (персен, седуксен). При появі ознак загострення панкреатиту хворим проводили інтенсивну терапію. Встановлювали назогастральний зонд для промивання шлунку холодними розчинами, давали велику кількість холодного пиття, внутрішньовенно вводили інгібітори ферментів (гордокс, контрикал), а також октреостатин. Кращий ефект від даного

препарату досягається шляхом введення 0,1 мг п/ш 3 рази на добу, а також 0,1 мг 2 рази на добу внутрішньовенно разом із інфузійною терапією.

Дана патологія є однією із найскладніших серед захворювань ШКТ, що не піддається консервативному лікуванню. А довготривалість післяопераційного періоду та дороговартість лікування часто призводило до психічних розладів та депресивних станів.

У зв'язку з цим, усім пацієнтам проводилась психологічна підготовка до операції, орієнтація на можливий більш важкий перебіг післяопераційного періоду, ймовірність утворення зовнішньої нориці, а також багатоетапність оперативних втручань. З першого дня госпіталізації призначалась дієта із достатнім вмістом білків та вітамінів. За день до оперативного втручання меню обмежувалось рідкими стравами. Перед операцією кишечник готувався комбінованою методикою, шляхом застосування очисних клізм у поєднанні з безшлаковою дієтою.

Усім пацієнтам у передопераційному періоді виконували повний скринінг, як інструментальний, так і лабораторний. По можливості, ми намагалися стабілізувати та максимально наблизити до норми біохімічні показники крові.

Визначення копрологічної еластази-1 у основній та у групі порівняння виконували двічі. У групі порівняння визначення проводились до виконання оперативного втручання, та у віддаленому післяопераційному періоді.

Зважаючи на асоціальний стан певної кількості пацієнтів, нам не завжди вдавалось прослідкувати, та визначити ЯЖ пацієнтів і рівень копрологічної еластази-1 у віддаленому післяопераційному періоді.

*Табл. 5.1. Клініко-лабораторна характеристика хворих з ХП ( $M \pm \sigma$ ).*

Показник	Стадія ХП				p
	B	C1	C2	C3	
Вік	43,12±7,93	42,67±6,58	44,93±7,33	43,79±8,74	0,87
Чол/жін.	63/32	11/5	25/12	19/9	–

Алкогольний ХП	70	14	19	27	–
ХП іншої етіології	22	13	7	4	–
Лейкоцити крові, × 10 <sup>9</sup> /л	7,11±1,9	7,31±1,2	6,89±1,86	7,14±1,32	0,92
Амілаза крові, г/год×л	24,6±4,3	25,7±3,6	23,7±4,1	24,8±3,9	0,61
Загальний білок, г/л	64,5±4,3	65,2±5,2	63,1±4,2	62,1±4,6	0,27
Загальний білірубін, мкмоль/л	42,4±5,8	45,2±5,2	44,8±4,9	46,7±5,3	0,14
АЛТ крові, нмоль/с×л	84,2±4,3	85,7±3,2	87,8±3,34	86,7±3,8	0,76
АСТ крові, нмоль/с×л	95,4±3,1	97,2±3,6	96,5±2,9	98,1±2,8	0,91
Глюкоза крові, ммоль/л	5,2±0,9	9,2±0,6	5,4±0,7	10,2±0,1	0,00
Креатинін крові, ммоль/л	0,065±0,003	0,068±0,002	0,069±0,003	0,066±0,002	0,00
Еластаза-1, мкг/г калу	191,1±16,7	161,5±15,3	93,5±17,2	61,5±11,4	0,00

За результатами нашого дослідження, ми бачимо, що співвідношення чоловіків та жінок, із ускладненими формами ХП, становить приблизно 1:3. Кількість чоловіків серед оперованих хворих становила – 67,3%, жінок було 32,7%, серед яких віком до 50 років було 58,5% (103 хворих), тобто більшість оперованих пацієнтів – люди працездатного віку, що свідчить про соціальній аспект проблеми, яка розглядається. Показники амілази та діастази сечі у більшості випадків були у межах норми або не значно перевищували її. Отримані дані можна пояснити тим, що збільшені у кілька разів показники амілази та діастази є більш характерними для гострого панкреатиту, або загострень ХП.

В усіх стадіях ХП, не залежно від статі та віку, ми спостерігали виражену гіпопротеїнемію. Особливо це проявлялось у пацієнтів із зовнішніми панкреатичними норицями. Механічна жовтяниця виявлялася у 53 (30 %) з 176 хворих. У частини пацієнтів діагностувалась обтураційна жовтяниця, що виникала внаслідок тубулярного стенозу інтрапанкреатичної частини холедоха,

фіброзно-зміненою тканиною ПЗ. Також жовтяниця спостерігалась при кістозних утвореннях голівки та тіла ПЗ, що спричинювали компресію зовнішньопечінкових жовчних шляхів. У 9,2% пацієнтів спостерігали наявний цукровий діабет. Майже усі пацієнти відносились до стадії С3 ХП, так як у ній зосереджені пацієнти з вираженою екзо-, та ендокринною недостатністю ПЗ. Наявність екзокринної недостатності, яка діагностувалась шляхом визначення копрологічної еластази-1, діагностували майже в усіх пацієнтів. Лише пацієнти з стадією В ХП, мали показники екзокринної недостатності, що знаходились на межі норми.

## **5.2. Особливості способу хірургічного лікування з урахуванням пункційної панкреатівірсунгографії. Етапні хірургічні втручання.**

Обсяг і характер оперативних втручань у хворих на ХП залежав від ступеня й характеру патологічних змін у ПЗ, суміжних органах, а також важкості стану хворих і наявності супутніх захворювань.

Фактори, що мали вплив на вибір методу операції:

- тип ХП;
- вираженість морфологічних змін, особливо голівки ПЗ;
- розповсюдженість фіброзу на мезентерико-портальний тракт;
- стан головної панкреатичної протоки;
- наявність ускладнень: механічна жовтяниця, стеноз ДПК, вторинна портальна гіпертензія, рак ПЗ, кровотеча та ін.;
- ступінь проявів екзокринних та ендокринних порушень ПЗ;
- наявність супутніх захворювань та їх вираженість.

Уже до кінця ХІХ століття вчені обґрунтовано припускали, що медикаментозне лікування хворих на ХП не здатне ліквідувати морфологічний субстрат даного захворювання - фіброз паренхіми ПЗ та каміння-утворення, а також попередити розвиток ускладнень. У 70-ті роки ХХ століття Н.Вегер

висунув гіпотезу, що «пейсмейкером» панкреатичного болю при ХП є голівка ПЗ, а не тільки протокова гіпертензія [94].

Висунута ним гіпотеза підтвердилася такими дослідженнями: у 30 % хворих фіброз початково локалізується в голівці ПЗ. При цьому причиною клінічних проявів є протокова гіпертензія (~60 %) та нейро-гормональна ішемія (~40 %); зірчасті клітини ПЗ («Stellate cells») на початку розвитку ХП мігрують до осередків некрозу ПЗ, трансформуються в міофіброласти, які продукують колагенові волокна (джерело фіброзу) [52].

Наявність переважного ураження голівки ПЗ при ускладненнях ХП у вигляді стенозу загальної ЖП та ДПК, значно дилатованої та структурно зміненої протоки ПЗ, множинних дрібних псевдокіст і абсцесів голівки, а також ознак стиснення мезентерико-портального тракту, формування зовнішньої та внутрішньої нориць ПЗ були показами до виконання різних варіантів оперативних втручань. У табл. 5.1 відображені усі оперативні втручання, ускладнення та летальність, що виконувались нами протягом усього періоду дослідження. Вони повністю відповідають усім сучасним світовим стандартам по виконанню оперативних втручань пацієнтам із ускладненими формами ХП.

*У табл. 5.2. Види оперативних втручань при ХП виконаних нами у період з 2009-2015рр.*

#### **Оперативні втручання, виконані з приводу ХП**

Операція	Кількість хворих		Ускладнення	Померли
	абс.	%		
Поздовжня панкреатоєюностомія (операція Пестова)	66	37,5	Неспроможність швів анастомозу, зовнішня нориця ПЗ – 4	2
Фрея	16	9	-	-
Бегера	4	2	Холангіт–1, пневмонія – 1	-
Панкреатодуоденальна резекція (за Whipple)	17	10	Гастростаз – 2, зовнішня нориця ПЗ – 2	1



Сегментарна та дистальна резекція ПЗ	7	4	Зовнішня нориця – 1	-
Дренування кісти (зовнішнє, внутрішнє)	50	28	Тривала нориця ПЗ з значним дебітом – 13	3
Операції з приводу панкреатичного асцити, плевриту	7	4	Інфікування та післяопераційний перитоніт – 2, емпієма – 1	1
Операції з приводу зовнішньої нориці ПЗ	9	5,5	Часткова неспроможність швів анастомозу – 2	-
Загалом...	176	100	29 – 16,5%	7 (5,3%)

Покази до виконання того чи іншого методу оперативного втручання при лікуванні ускладнених форм ХП ставились на основі повного спектру доопераційних обстежень, але остаточний вибір приймався після виконання інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії, що дозволяло зупинитися на найбільш оптимальному методі.

*Таблиця 5.3. Характер проведених оперативних втручань у пацієнтів з виконаною інтраопераційною панкреатовірсунгографією, що мали рідинні утворення різної локалізації.*

Оперативні втручання	Група порівняння n=32 (39%)		Основна група n=50 (61%)	
	кількість	%	кількість	%
Операція Пестова	-	0	27	54
Операція Фрея	-	0	7	14
Операція Бегера	-	0	3	6
Зовнішнє дренування кісти ПЗ	20	62,5	9	18
Цисто-ентероанастомоз	9	28	3	6
Гастро-ентероанастомоз	3	9,5	1	2

Дана група складалася з 82 (47%) пацієнтів, що мали рідинні утворення ПЗ різноманітної локалізації. У доопераційному періоді виконаний весь спектр діагностичних обстежень, що дало змогу це підтвердити.

В основній групі, що складалася з 50 (61%) пацієнтів виконувалась інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія за допомогою запропонованого та запатентованого нами методу (Пат. 101656 України, А61В 17/34. Спосіб інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії./ С.А.Суходоля). Ми встановили, що у 37 (74%) пацієнтів кіста ПЗ сполучалася з протокою та наявною значною внутрішньою протоковою гіпертензією. При спробі виконання зовнішнього дренивання кісти, що сполучається із протокою ПЗ, з більшою вірогідністю, призвело б до формування зовнішньої панкреатичної нориці та подальшого прогресування хвороби. Саме тому, в основній групі пацієнтів виконувались розширені дрениючі та комбіновані оперативні втручання на ПЗ. Серед даних оперативних втручань виконано 27 (54%) операцій Пестова (ППЄС), що дозволило нам дренивати розширену протоку ПЗ із декомпресією кісти та формувати ППЄС на Ру-петлі.

При фіброзній зміні паренхіми ПЗ в усіх її відділах, розширення протоки ПЗ на усьому її протязі, операцією вибору вважали ППЄС.

Після мобілізації ПЗ та ДПК за Кохером розтинали шлунково-ободову зв'язку і мобілізували передню поверхню ПЗ від голівки до хвоста. Виконували ревізію ПЗ візуально і пальпаторно, оцінювали розташування і протяжність розширеної протоки ПЗ.

Пунктували протоку ПЗ (Рис 5.1) із використанням шприца (фіз.розчин + новокаїн + гідрокортизон), визначали точне розташування та глибину проходження протоки в тканині ПЗ.

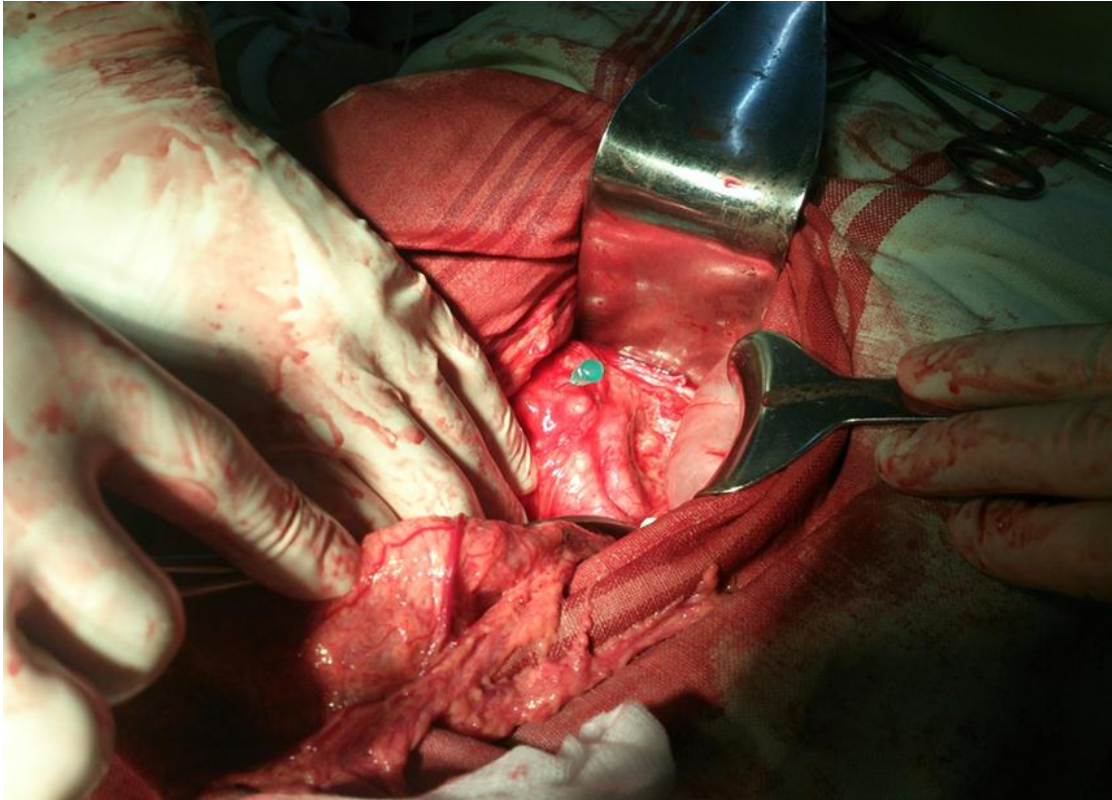


Рис. 5.1. Пункція протоку ПЗ з наявною гіпертензією.

Далі виконували інтраопераційну пункційну панкреатовірсунгографію з використанням водорозчинного контрасту для встановлення ступеня ураження протокової системи після проведення лапаратомії, розкриття чепцевої сумки шляхом пересічення шлунково-ободової зв'язки і візуалізації ПЗ, остання мобілізується таким чином, щоб диференціювалась протока на всьому протязі. Після пальпаторного обстеження ПЗ, голкою катетеризують останній в середній третині або у місці найбільшого випинання.

Як правило при протоковій гіпертензії ми отримуємо дебіт соку під значним тиском, інколи до 400 мм вод.ст. Далі вводимо 20 мл 25% - 30% водорозчинної контрастної рідини розведеної порівно із 0.5% новокаїном та сандостатин 0,1мг/мл, з наступною інтраопераційною рентгенографією органів черевної порожнини (Рис. 5.2).

При правильному виконанні даного обстеження ми отримуємо контрастовану протоку ПЗ на всьому протязі, візуалізуються панкреатичні озера, чітко конкременти, при наявності сполучення з кістою, або вихід контрастної речовини за межі протока ПЗ, що свідчить про наявність нориці.

Також при фіброзних змінах головки ПЗ спостерігається стеноз дванадцятипалої кишки, що підтвердить відсутність контрасту в наступній.

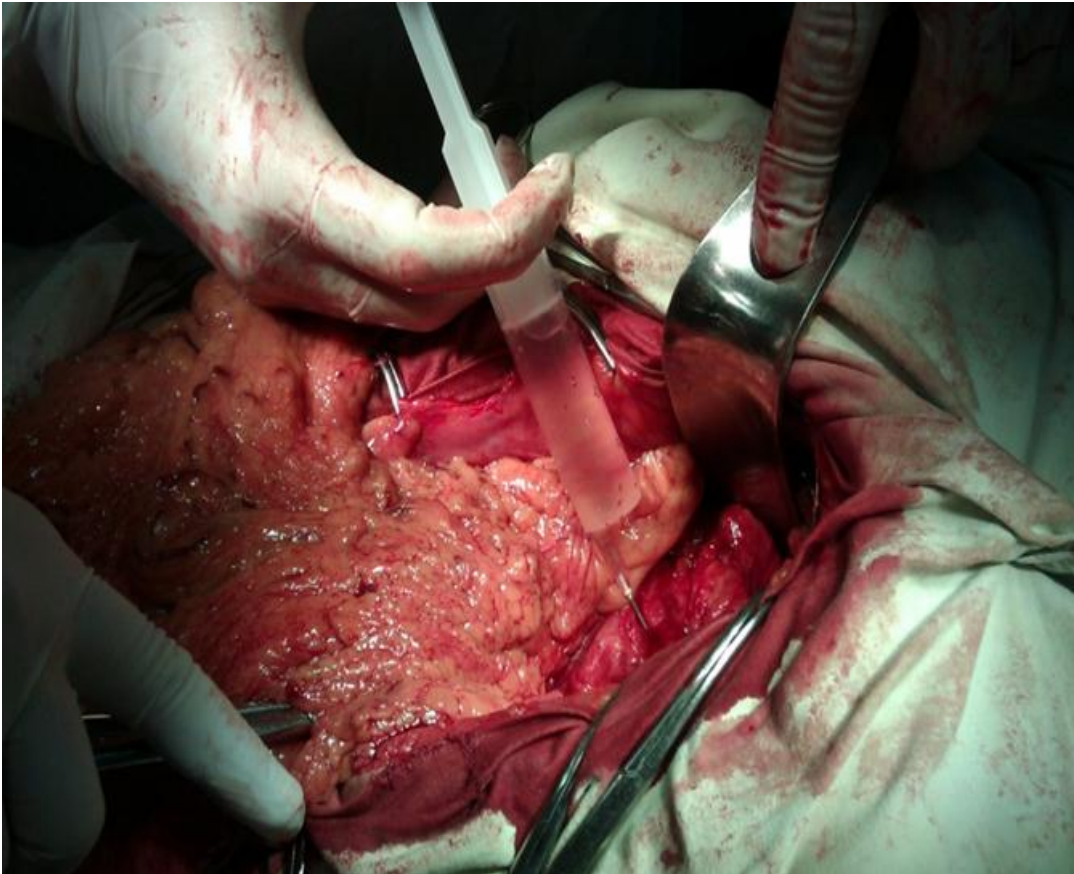


Рис.5.2. Виконання інтраопераційної пункційної панкреатовірсунографії у пацієнта з наявною внутрішньопротоковою гіпертензією ПЗ.



Рис 5.3.Значно розширена ГПП. Хв. Р. 44р. Мед. карта №1376.

На Рис.5.3. підтверджується наявність протокової гіпертензії та панкреатичних озер у наслідок фіброзних змін у голівці ПЗ та перешкоди відтікання соку ПЗ. Це є наслідком того, що у місці перешийка ПЗ, при з'єднанні вентральної та дорзальної її частки у результаті ембріонального розвитку (6-8 тижнів), є найвужча частина протоки ПЗ. При розвитку ХП фіброзні зміни

тканини, а також кальцинати протоки ПЗ обтурують її у місті перешийка, що й у подальшому призводить до розвитку внутрішньопротокової гіпертензії.

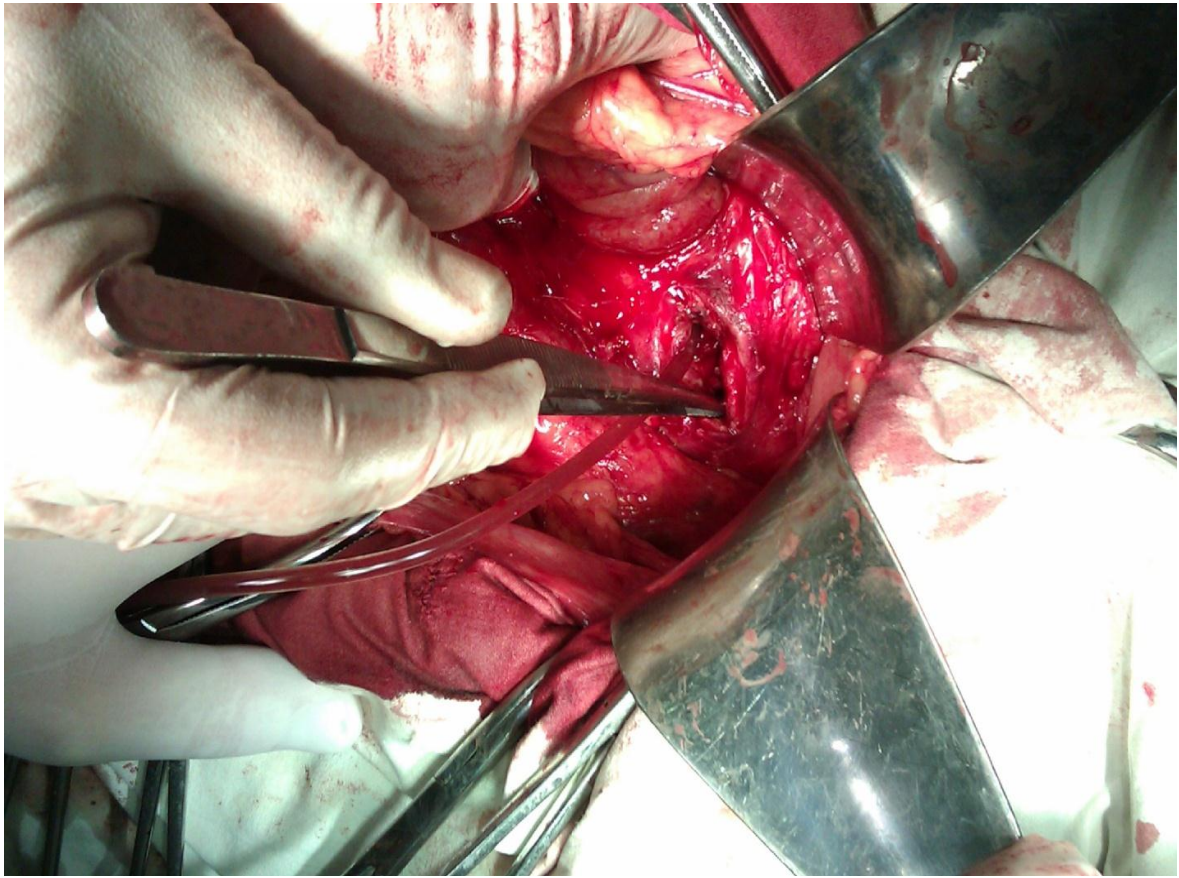


Рис.5.4. Наявна протокова гіпертензія, що підтверджується рівнем стовпчика рідини.

Після виконання інтраопераційної панкреатовірсунгографії та чіткого визначення локалізації протоки, виконували її розсічення. Шляхом внутрішньопротокового введення ПХВ дренажу виконували декомпресію, санацію та евакуацію дрібних конкрементів. Також ми переконувались у наявності чи відсутності пасажу в ДПК через ВДС шляхом виконання гідропроби.

У більшості випадків, після розкриття значно розширеної протоки ПЗ, та її декомпресії, ми спостерігали зниження дифузного підтікання крові з тканин, а також спадання вен суміжних органів.

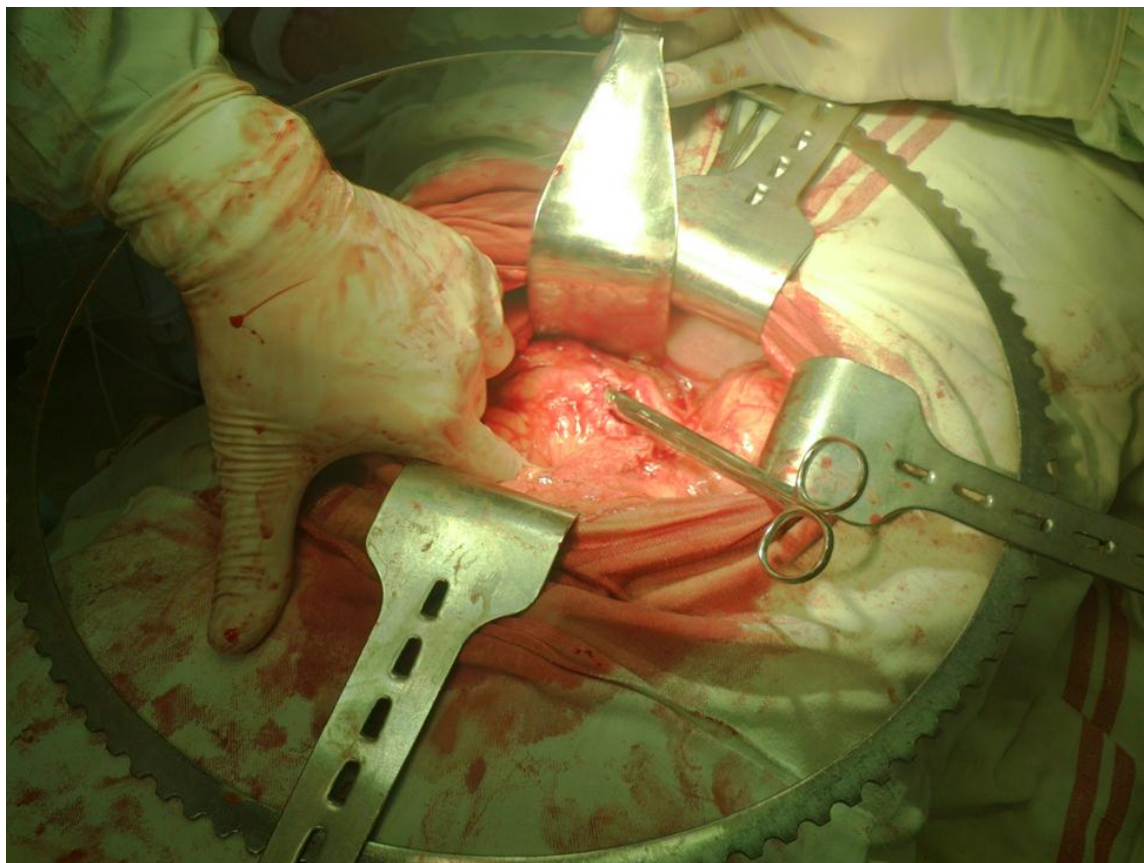


Рис 5.5. Ножиці в ГПП, що підтверджує його дилатацію внаслідок гіпертензії.

Потім поздовжньо відносно ПЗ скальпелем розкривали її протоку і брали краї рани на трималки. Як правило, в момент розкриття протоки ПЗ сік виливався в рану під високим тиском, що підтверджувало наявність внутрішньопротокової гіпертензії (рис 5.4).

Переважає більшість авторів стверджує про необхідність розсічення протоки ПЗ на всьому протязі для формування панкреатоентероанастомозу. Так, зокрема Клименко В.М. та співавтори, пропонують спосіб, що полягає у розкритті протоки ПЗ, від хвоста до голівки, а також ДПК. Ми частково підтримуємо ним запропонований спосіб, так як це технічно важко та не завжди виправдано з точки зору віддалених результатів. На нашу думку, переконавшись у прохідності протоки на всьому протязі, після евакуації конкрементів, що

діагностуються шляхом виконання панкреатовірсунгографії, інтраопераційної ревізії протоки зондом та пальпаторно, показів до повного розсічення протоки ПЗ, та ще більшої її травматизації, ми не бачимо.

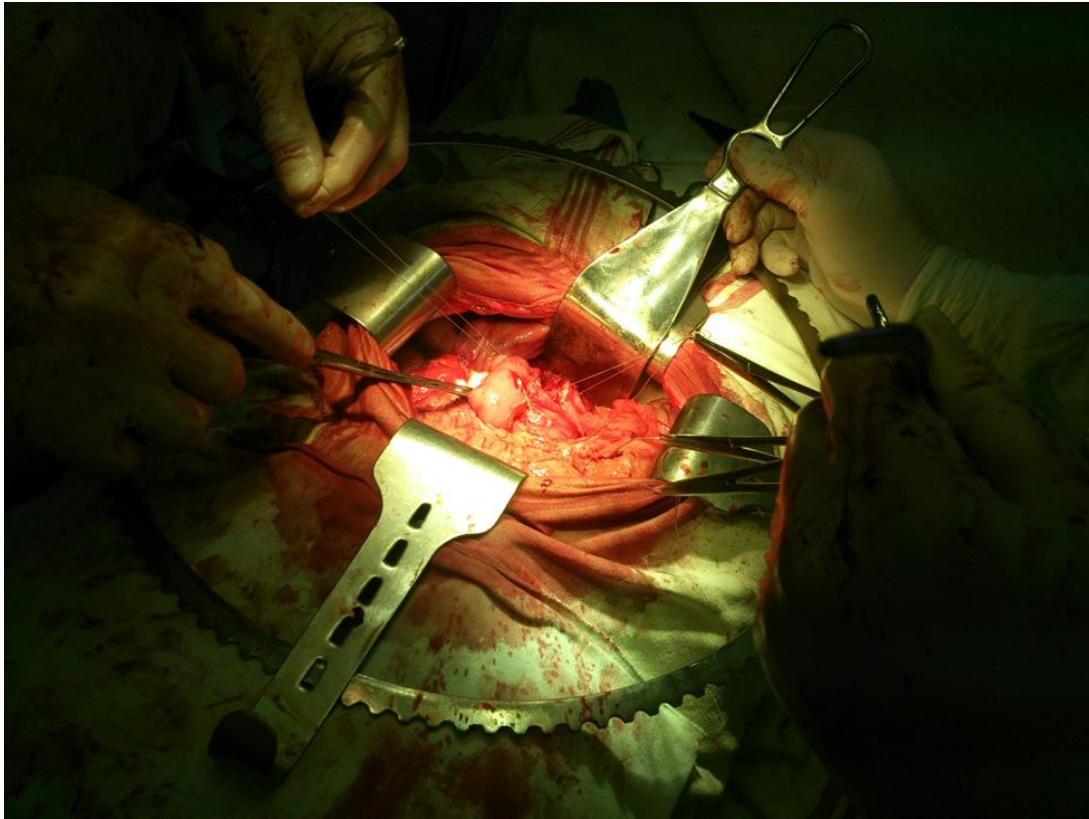


Рис 5.6. ГПП розсічено та взято на трималки.

Після цього спочатку в напрямку голівки ПЗ, а потім у бік хвоста широко розсікали протоку ПЗ, її прохідність та наявність конкрементів контролювали металічним зондом. Інтраопераційна пункційна панкреатовірсунгографія, а також тактильне відчуття дозволяло виявити локальні деформації та дилатацію протоки (рис 5.3), так звані ретенційні кісти або панкреатичні озера, що дозволяло визначити найбільш ефективну довжину формування анастомозу. Для виконання відновлювального етапу операції використовували виключену за Рупетлі ділянку тонкої кишки. Куксу підводили через вікно в брижі попереково-ободової кишки до ПЗ. Перший ряд швів накладали між тонкою кишкою та ПЗ, прошиваючи серозну оболонку кишки і тканину ПЗ, роблячи укол голкою на 1



см лінії розтину протоки ПЗ. Наклавши перший ряд швів, виконували розріз тонкої кишки паралельно лінії розрізу ПЗ, не перевищуючи її довжини. Другий ряд швів накладали на тонку кишку за лінією розрізу через усі оболонки (рис 5.7), захоплюючи слизову оболонку співставляючи її з слизовою оболонкою розсіченого протоку ПЗ.

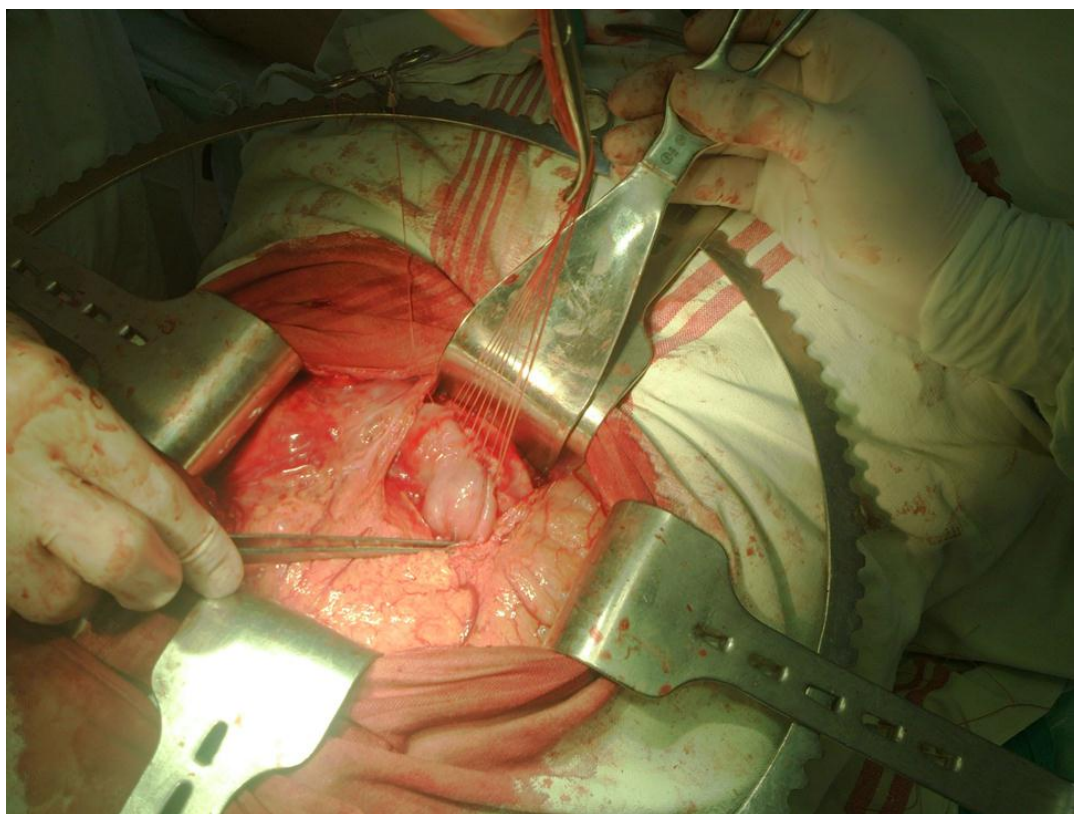


Рис 5.7. Накладання ПЕА.

Заключним етапом операції відновлювали прохідність кишківника, анастомозуючи проксимальну ділянку кукси тонкої кишки з дистальним, відступаючи від краю панкреатоеюноанастомозу не менше 70-80 см. Це дозволяє забезпечити успішність виконання етапних оперативних втручань, дозволяючи діяти на випередження на випадок подальших ускладнень, пов'язаних з прогресуванням ХП.

При формуванні ПСА притримувались наступних принципів:

- Протоку розкривали широко, щоб переконатися у її прохідності на всьому протязі, що анастомозується з кишкою.

- Ізольована для накладання анастомозу ділянка тонкої кишки повинна бути виключена на протязі не менше чим 70-80 см, що дозволяє попередити рефлюкс вмісту в зону анастомозу та можливість застосування даної петлі у наступних оперативних втручаннях при прогресуванні хвороби.

- При накладанні ПЄА захоплювали і співставляли слизові оболонки тонкої кишки і протоки ПЗ, що дозволяло попередити рубцювання анастомозу.

У разі наявності стриктури протоки ПЗ в одному місці (перешийок) розкриття протоки не виконували на всьому протязі для якомога меншої травматизації ПЗ. Після виконання інтраопераційної пункційної панкреатовірсунографії було діагностовано 20 (30%) пацієнтів із стриктурою тільки у ділянці перешийка. У таких пацієнтів ми не виконували дистальне розсічення протоки ПЗ, так як причиною (ахілесовою п'ятою гіпертензії) було саме звуження в ділянці перешийка. Ефективність даного оперативного втручання при ускладнених формах ХП досить висока та дозволяє ліквідувати внутрішню протокову гіпертензію, знизити больовий синдром та покращити ЯЖ хворих. Це підтвердилось у подальшому на клінічному результаті у 16 (80%) хворих.

У 10 (15%) пацієнтів із ХП, ускладненим механічною жовтяницею були виконані симультанні оперативні втручання, а саме: 5 (7,5%) холецистоентероанастомоз та 5 (7,5%) ХДА, у поєднанні із ППЄС.

У найближчому післяопераційному періоді у даної групи пацієнтів спостерігалось 5 (7,5%) ускладнень, а саме: 4 (6%) підтікання соку ПЗ із незначним дебітом, що ліквідувалось протягом 14 діб, та 1 (1,5%) нагноєння післяопераційної рани. Летальність склала 2 (3%) пацієнта в наслідок ТЕЛА.

Виконання дуоденозберігаючої субтотальної резекції голівки ПЗ (операція Н.Г.Вегер) проводять при наявності значної фіброзної «маси» та кістозних

утворень у голівці ПЗ, у випадках обов'язкового лабораторного та гістологічного підтвердження доброякісного характеру захворювання.

У хворих на хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит, ускладнений стенозом інтрапанкреатичної ділянки ЗЖП, який ми не могли усунути декомпресією й резекцією навколишньої панкреатичної тканини, нами у 3 (3,6%) хворих виконувалася модифікована методика операції Бегера, метою якої була профілактика ушкодження судин мезентерико-портального тракту та покращення ЯЖ хворих у післяопераційному періоді.

Спосіб виконували таким чином. В умовах ендотрахеального наркозу (ЕТН) виконували верхньо-серединну лапаротомію. При ревізії органів черевної порожнини приділяли особливу увагу збереженню кровопостачання ДПК, виділяли верхньобрижову вену нижче, якщо, можливо, і вище перешийка залози, після утворення під ним тунелю, брали на нитки-«трималки». При неможливості виділити мезентерико-портальний тракт у зв'язку з залученням його до процесу фіброзу, проводили повздовжній розтин тіла ПЗ зліва від мезентеріальних судин до візуалізації ГПП, розтинали її, вводили в її просвіт затискач і поступово при розкритому затискачі видаляли фіброзну тканину в ділянці перешийка голівки ПЗ, включаючи її дорзальну та вентральну ділянки, відступивши 5–8 мм від ДПК уздовж її стінки для того, щоб зберегти кровопостачання. Утворювали порожнину зі збереженням тонкого містка паренхіми над верхньою брижовою веною. ЗЖП у зоні розкриття і просвіту вшивали в загальну порожнину (Рис.5.8).

Реконструктивний етап операції виконували ізольованою за Ру петлею порожньої кишки, яку використовували для панкреатоентероанастомозу кінець у бік з дистальною частиною ПЗ і бік у бік із видаленою частиною голівки ПЗ, що залишилася з використанням монофіламентних ниток – 3,0 чи 4,0 та 3,0.

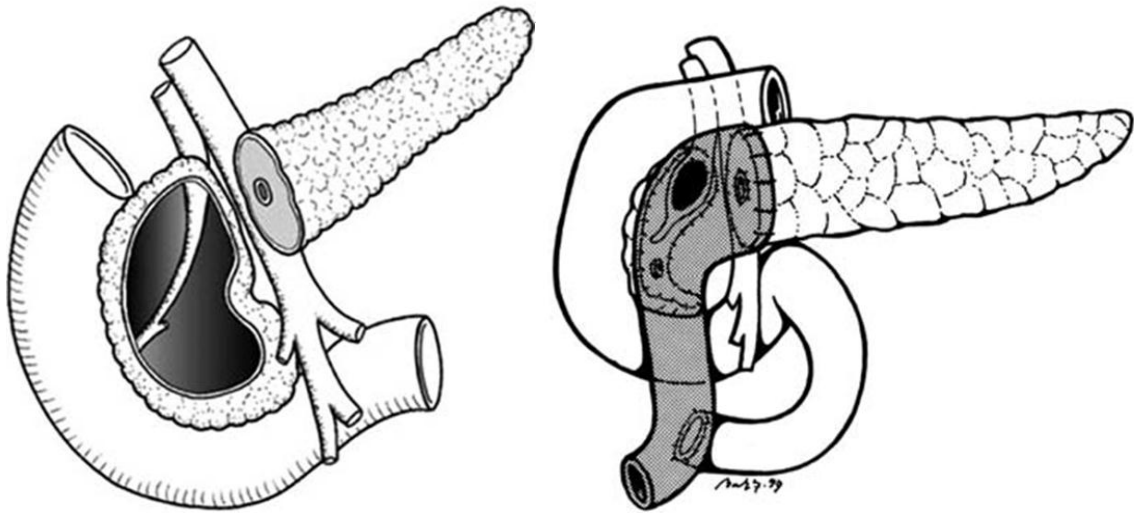


Рис. 5.8. Операція Бегера. Інвагінаційний ПЕА на Ру-петлі.

*Ефективність способу ілюструє такий приклад.*

Хворий Д., 39р. Мед. карта №4567 був госпіталізований до хірургічного відділення з приводу хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту, ускладненого кістою голівки ПЗ. Із анамнезу – зловживає алкоголем біля 7 років, біля 4 років хворіє на ХП. Неодноразово лікувався за місцем проживання. Обстежений. За даними УЗД та КТ у хворого ознаки хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту з переважним ураженням голівки ПЗ із її кістозно-фіброзною трансформацією, а також тубулярним стенозом холедоха з наявною під печінковою жовтяницею. Виконано операцію: субтотальна дуоденозберігаюча резекція голівки ПЗ за запропонованим способом.

Після обробки операційного поля за Пироговим виконано верхньо-серединну лапаротомію, мобілізацію ДПК за Кохером. При ревізії ПЗ фіброзно-дегенеративно змінена, у голівці ПЗ виявлено значну фіброзну масу, яка стискає мезентерико-портальний тракт. Попередньо наклали 2 шва-«трималки» на верхньому та нижньому краях тіла ПЗ зліва від мезентеріальних судин поряд із вірогідною лінією резекції. Розріз ПЗ у поперековому напрямку, ідентифікована ГПП, в яку введено затискач і зроблено розтин над судинами та субтотальне видалення голівки ПЗ, залишаючи 5–8 мм панкреатичної тканини вздовж стінки

ДПК та утворюючи порожнину зі збереженням тонкого містка паренхіми над верхньою брижовою веною. ЗЖП у зоні розкриття її просвіту вшивалася до загальної порожнини. Накладався анастомоз порожнини ПЗ із петлею тонкої кишки, виділеною за Ру. Гемостаз за перебігом операції. Дренування черевної порожнини з 2-х контрапертур, додатково підведено дренаж до ділянки анастомозу, накладено пошарово шви на рану. Бетадин. Асептичні пов'язки.

Перебіг післяопераційного періоду – без ускладнень. Виписаний із клініки на 14 добу. Обстежений через два тижні та через 1, 3, 6 місяців. Стан хворого задовільний. Хворий дотримується дієти, замісної терапії. У післяопераційному періоді пацієнт приймав запропонований препарат «Рофекоксиб» у дозі 150 мг/д. У доопераційному та післяопераційному періоді проводилось визначення еластази-1 у калі. Показники у післяопераційному періоді були якісно кращими, що підтверджувало покращення екзокринної функції ПЗ.

У 1 (25%) пацієнта у найближчий післяопераційний період виник холангіт. Ще у 1 (25%) пацієнта внаслідок тривалого післяопераційного періоду розвинулась пневмонія, що усунулась шляхом застосування антибіотикотерапії. Летальності у даній групі не було. Усі пацієнти з покращенням виписувались із стаціонару за місцем проживання.

Таким чином, використання запропонованого способу лікування хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту зменшило ризик ускладнень та покращило ЯЖ пацієнтів у післяопераційному періоді.

Резекцію вентральної частини голівки ПЗ за методикою Frey робили за наявності значної фіброзної «маси» в голівці ПЗ, при глибокому заляганні протоків кіст, наявності кіст у збільшеній голівці ПЗ, протокової гіпертензії та значної інфільтрації мезентерико-портального тракту у 16 (9%) хворих, у тому числі в 5 (3%) з них проводилось виконання у модифікації міні-Фрей.

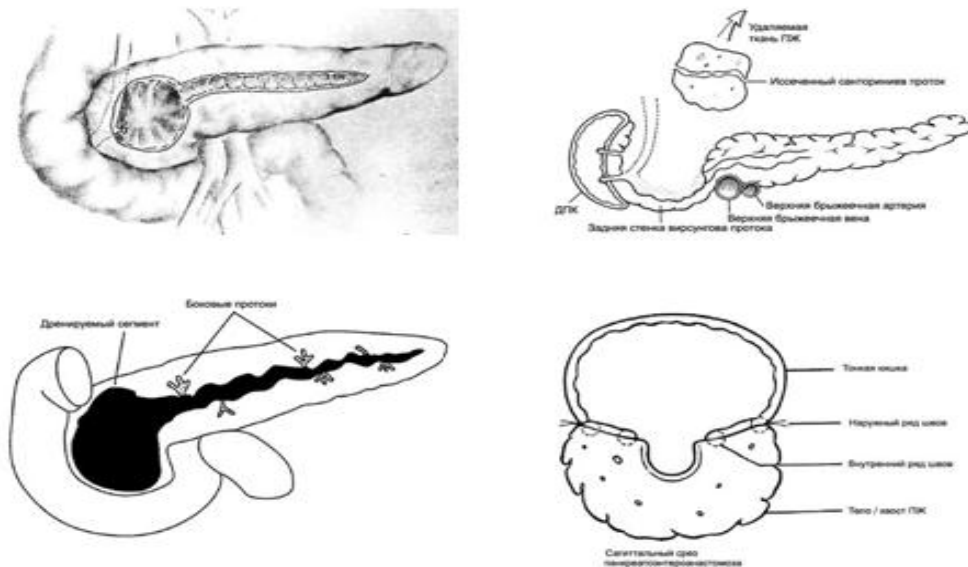


Рис.5.9. Схематичне зображення операції Фрея.

Дане оперативне втручання є комбінованим, так як виконується резекція голівки підшлункової залози, а також її дренивання шляхом накладання поздовжнього панкреатоєюноанастомозу на Ру-петлі.

Метою даного оперативного втручання є покращення декомпресії голівки підшлункової залози за рахунок розкриття всіх протоків підшлункової залози – головної, додаткової, крючковидного відростка, які інколи недостатньо дрениуються при виконанні поздовжньої панкреатоєюностомії. Дана операція також є методом вибору при рецидиві больового синдрому після поздовжньої панкреатоєюностомії.

Операція Фрея рекомендована хворим із стійким больовим синдромом, на фоні панкреатичної гіпертензії та наявності рідинних утворень у голівці ПЗ, що сполучається із протокою. Дана операція виконана у 16 хворих (9%).

Довжина анастомозу не завжди повинна бути максимально можливою, так як пишуть деякі автори, а лише забезпечувати повне дренивання та декомпресію протоки ПЗ, тому що від цього залежать віддалені результати та ускладнення (рецидив больового синдрому, виникнення чи наростання симптомів ЦД, а

також втрати маси тіла). Також слід звертати увагу на усунення стриктур та розкриття усіх кістозних утворень по ходу протоки ПЗ та її тканини.

Спосіб виконували таким чином. Перший етап операції—мобілізація панкреатодуоденального комплексу, така як при класичній ПДР. На цьому етапі велику увагу приділяли збереженню кровопостачання в ДПК, виділяли верхню брижову вену нижче перешийка ПЗ для запобігання її ушкодження. Наступним етапом операції – була резекція вентральної частини голівки ПЗ, розкриття кістозних порожнин, широкого повздожнього розкриття ГППі максимально до дистальної частини ПЗ та видалення конкрементів (за показами) та здійснення гемостазу. Після цього формували Ру–петлю на відстані 70-80 см від зв'язки Трейца та накладали ПЕА бік-у-бік дворядними вузловими швами. Ру–петлю формували свідомо дещо довшою, ніж описано у літературі. Даний метод дозволяє використати її у наступних оперативних втручаннях у разі прогресування ускладнень ХП, а саме розвиток механічної жовтяниці та стенозу виходу із шлунку. При цьому слід зауважити, що у певних випадках частина фіброзно зміненої тканини залози вздовж тіла залишалась, що дозволяло сформувати надійний ПЕА. Також слід зауважити, чим щільніше тканина залози, тим надійніший анастомоз.

*Ефективність даного способу ілюструє такий приклад.*

Хворий С., 47 років. Мед. карта № 4355 госпіталізований до хірургічного відділення з приводу хронічного алкогольного фіброзно-дегенеративного панкреатиту, кісти ПЗ, хронічної механічної жовтяниці, хронічного гепатиту. Хворіє протягом 5 років, неодноразово лікувався за місцем проживання. Виконано обстеження. При УЗД та КТ – ознаки дифузної патології паренхіми печінки, гепатомегалія, розширені внутрішньо печінкові ходи, жовчний міхур значно збільшений в розмірах, ознаки хронічного фіброзно–дегенеративного панкреатиту, кіста голівки ПЗ, ознаки синдрому портальної гіпертензії, хронічного гепатиту. В черевній порожнині незначна кількість вільної рідини.

Загальний аналіз крові: ер.  $3,4 \times 10^{12}$  в 1 л, Нв 88 г/л, л.  $4,1 \times 10^9$  в 1 л, ШОЕ 3 мм/год.

Загальний аналіз сечі: відносна густина мінімальна, білок 0,198 г/л, цукор не визначався, лейкоцити 2–3 в полі зору, гіалінові циліндри – 2–3 в полі зору, слиз в невеликій кількості.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок 73 г/л, білірубін загальний 119,0 мкмоль/л, АлАТ 0,72 ммоль/, АсАТ 0,38 ммоль, калій 5 ммоль/л, натрій 140 ммоль/л. Рівень еластази-1 у калі 144 мкг Од/г.

Після обробки операційного поля, за Пироговим, виконана верхньо-середина лапаротомія. Проведений огляд органів черевної порожнини. У черевній порожнини до 600мл асцитичної рідини, помірне розширення вен портальної системи. Печінка збільшена, гладка, край закруглений, ПЗ за усією довжиною щільна, у голівці – кіста 6x5 см (рис 5.3), яка стискає ДПК. Жовчний міхур не функціонує, холедох до 2,0 см. Розкрита чепцева сумка шляхом перетину *lig.gastrocolicum*. Виконана мобілізація ДПК за Кохером. Пальпується значно розширена та напружена протока ПЗ. Виконано інтраопераційну пункційну панкреатовірсунгографію (рис 5.11).

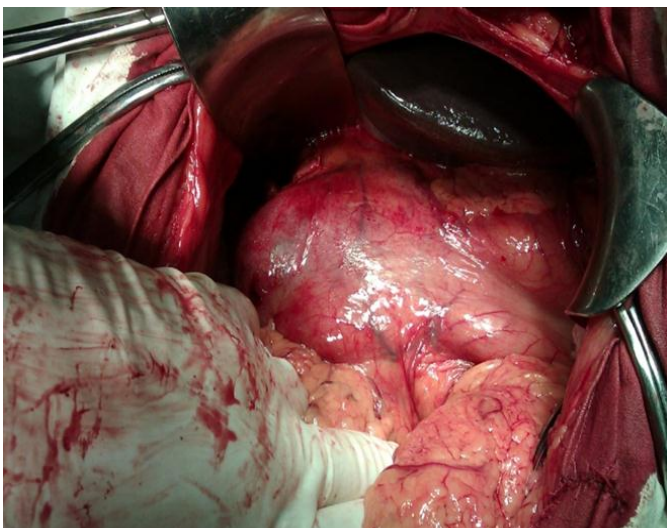


Рис 5.10 Кіста головки ПЗ.

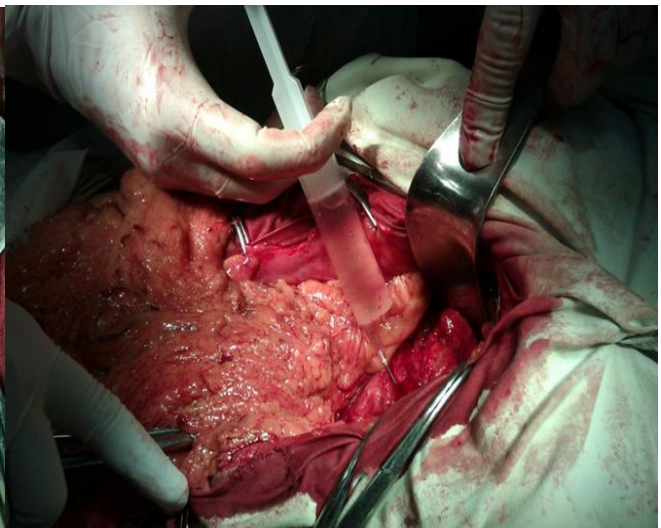


Рис 5.11 Пункція та інтраопераційна панкреатовірсунгографія ПЗ.





Рис.5.12. Панкреатовірсунографія ПЗ зі значно розширеним протоком ПЗ та сполученням з кістою. Пасаж в ДПК контрасту не спостерігається.

На знімку (рис 5.12) візуалізується значно розширена протока ПЗ із кальцинатами та панкреатичними озерами, а також рідинне утворення, що сполучається з протокою ПЗ. При цьому, контрастна речовина не потрапляє далі по ТК, що свідчить про компресію ДПК та не контрастує гепато-біліарне дерево, що підтверджує важкість перебігу даного захворювання. Виконана резекція вентральної частини голівки ПЗ, розкриті множинні порожнини кіст до 5 см у діаметрі (рис 5.16). Здійснено гемостаз.

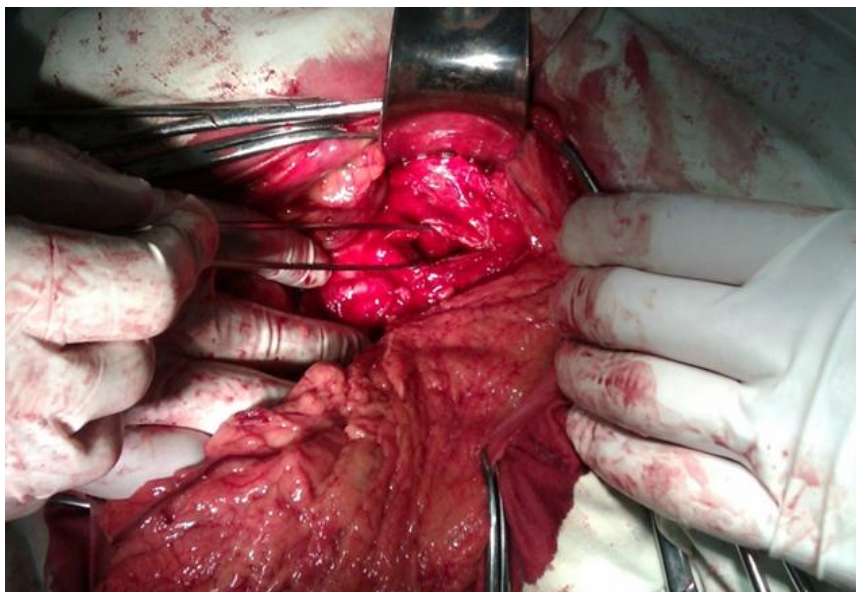


Рис 5.13. Розсічена розширена протока ПЗ. З неї евакуйовано кілька конкрементів.

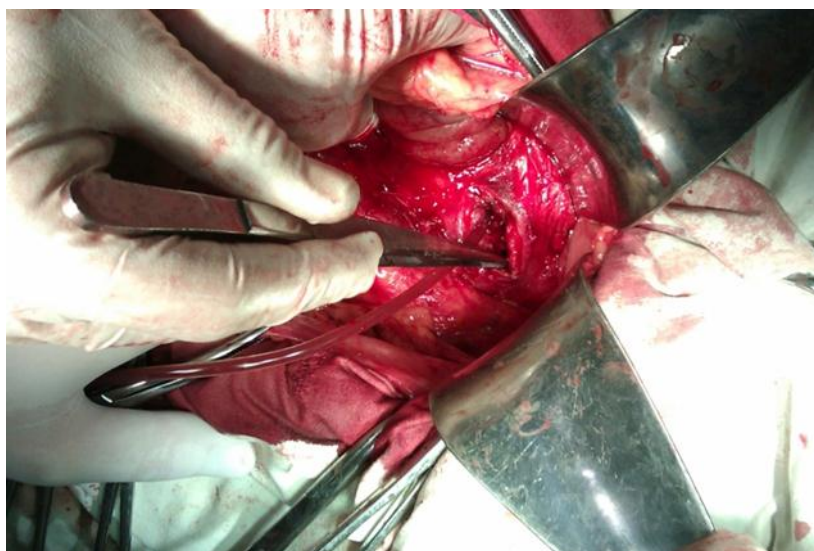


Рис.5.14. Канюльовано протоку ПЗ та декомпресовано під тиском вміст кісти.

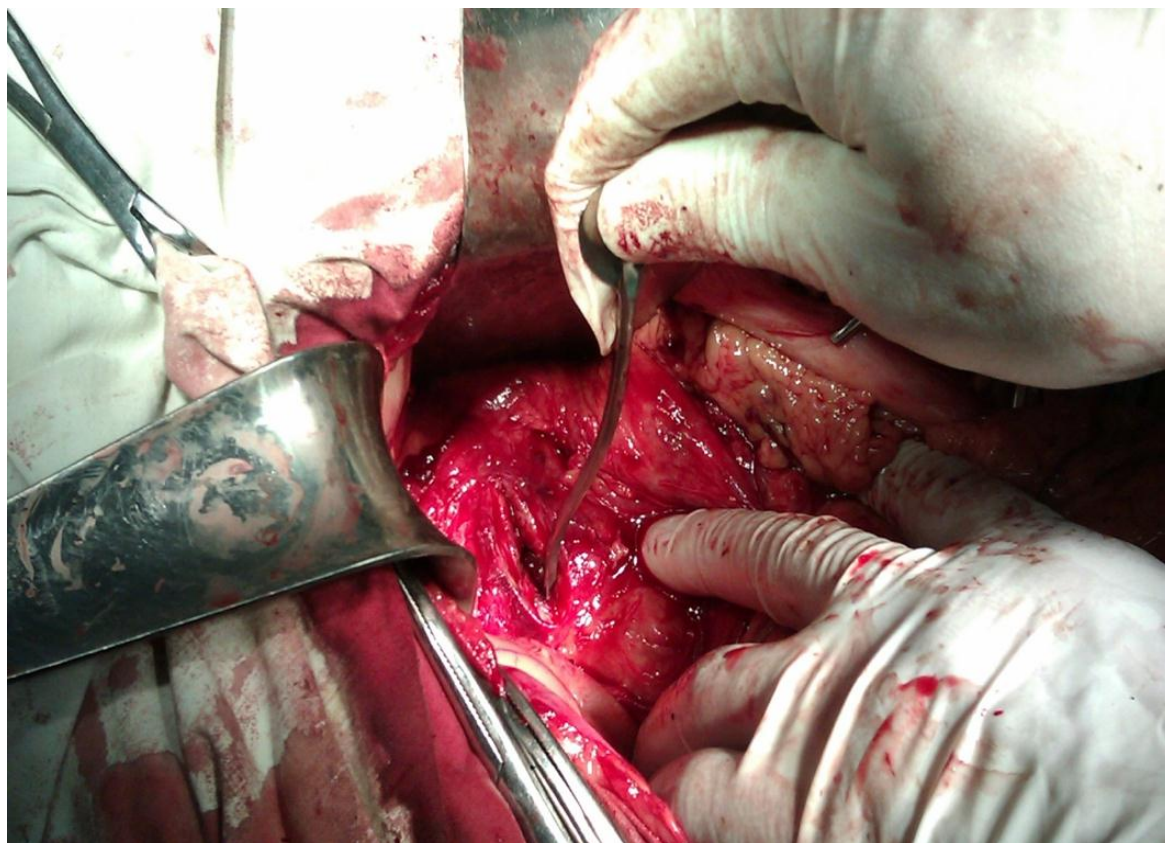


Рис.5.15. В проксимальному та дистальному напрямку заведено зонд та евакуйовано кілька конкрементів.

Ревізія жолобуватим зондом протоки ПЗ дозволяє нам переконатися у його прохідності. У більшості випадків при протоковій гіпертензії ми спостерігаємо вірсунголітиаз, що виникає внаслідок зміни консистенції соку ПЗ. Спочатку відбувається облітерація з послідуною обтурацією дрібних, протоків другого порядку. З часом кальцинати збільшуються та перекривають ГПП на різних її проміжках. Слід звернути у вагу, що не завжди необхідно «виривати» конкремент котрий міцно фіксований до стінки протоки. Під ним як правило вже сформований пролежень, що після евакуації конкременту призведе до утворення внутрішньої або позаочеревинної нориці. Жолобуватий зонд дозволяє безпечно розтинати передню стінку протоки, не хвилюючись випадково пошкодити задню стінку протоки ПЗ.

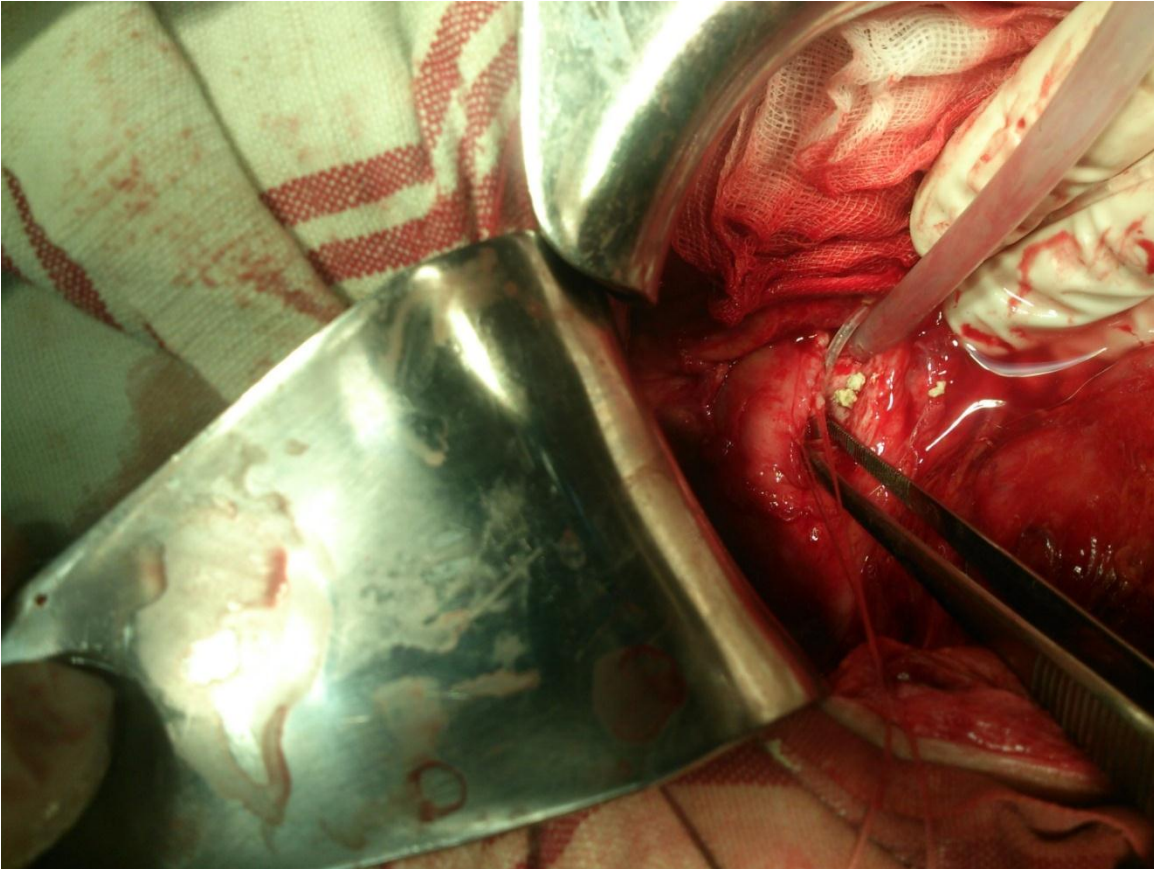


Рис.5.16. Кальцинати в протоці ПЗ.

Вільноплаваючі а також доступні конкременти необхідно евакуйовувати, так це є загрозою та причиною виникнення подальших ускладнень. Також видаляється фіброзно-змінена щільна тканина ПЗ, що вважається пейсмейкером болю. Тканина та стінки рідинних утворень висікаються до задньої стінки протоки ПЗ. Ми вважаємо, що незначну частину щільної, фіброзно-зміненої тканини необхідно залишати для подальшого формування панкреатоєюноанастомозу. Від цього залежить його надійність та ускладнення у найближчий післяопераційний період.

Перевага у виборі шовного матеріалу, враховуючи агресивність підшлункового соку, віддавалась «пролену» не розсмоктуючому синтетичному шовному матеріалу.

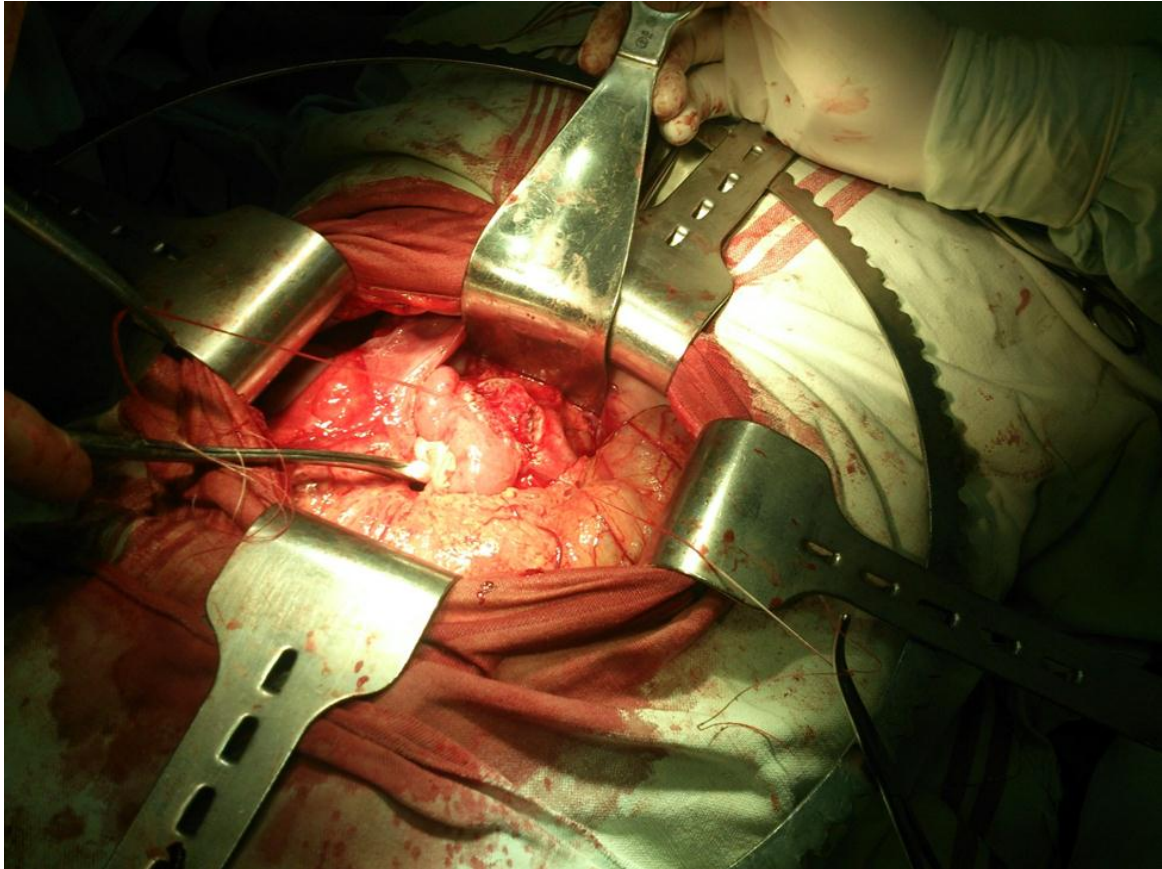


Рис.5.17. Резекція вентральної (голівки) ділянки ПЗ.

Додатково ретродуоденально до порожнини в голівці ПЗ заведено дренаж № 15 (рис 5.14) для декомпресії та відтоку вмісту рідинного утворення. Накладено ПЕА бік-у-бік (рис 5.20). Для відновлення пасажу жовчі по ТК накладено холедоходуоденоанастомоз з мобілізованою за Кохером ДПК. Безперервність ТК відновлена шляхом накладання ГЕА за Ру та ентероентероанастомозу за типом «кінець у бік». Трансназально в порожню кишку підведений зонд для декомпресії та харчування. Гемостаз за перебігом операції. Дренування правого підпечінкового простору та порожнини малого тазу трубками. Окремо трубчастий дренаж підведений до ділянки ПЕА.

Перебіг післяопераційного періоду - без ускладнень. Проводилася консервативна терапія, яка містила в собі протизапальні, знеболюючі засоби, спазмолітики, противиразкову терапію, низькомолекулярний гепарин

(фраксипарин), інфузійну терапію, а також запропонований нами інгібітор СОХ-2, як підтримуюча консервативна терапія у найближчому та віддаленому післяопераційному періоді. На 9 добу виконана фістулографія. Сполучення з ШКТ не виявлено. Виписаний зі стаціонару на 12 добу в задовільному стані.

Враховуючи прогресування хвороби на можливий розвиток стенозу сусідніх органів нами було розроблено та запатентовано новий метод формування панкреатоентероанастомозу на Ру петлі. Новизна полягає у формуванні Ру-петлі довшою до 70-80 см, ніж пропонують інші джерела, для корекції ускладнень під час наступних етапних оперативних втручань.

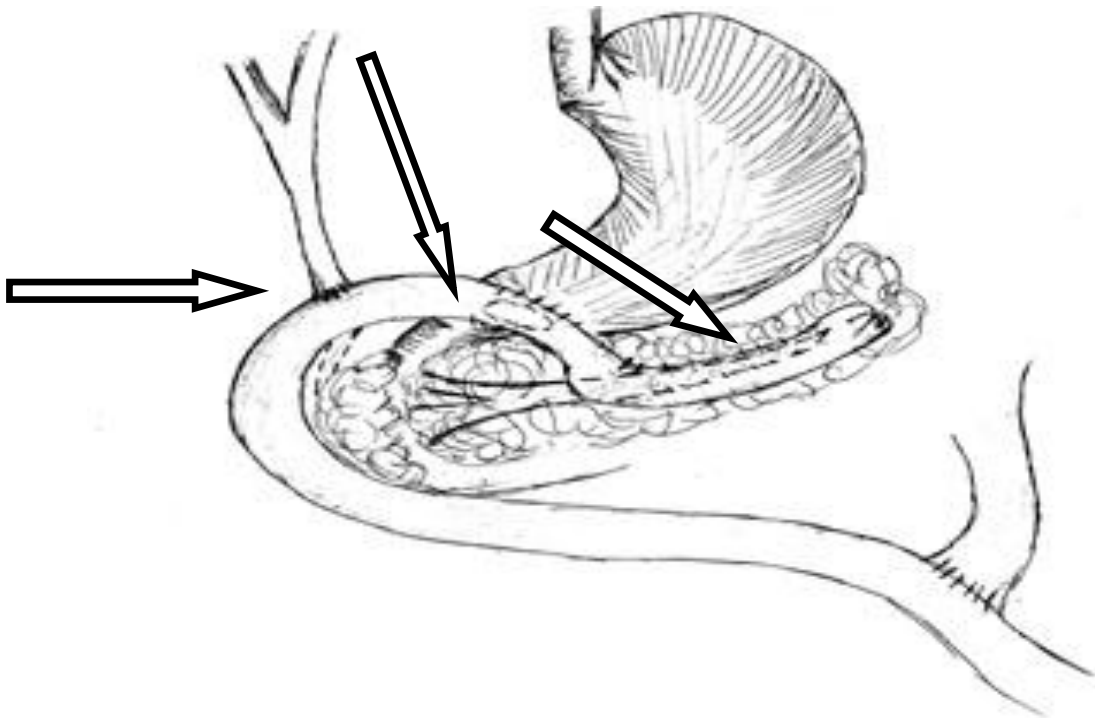


Рис.5.18. Хронічний панкреатит із компресією ДПК та холедоха. Схематичне зображення оперативного втручання з формуванням панкреатоентеро, холедохоентеро та гастроентероанастомозу на Ру-петлі.

У 10 (6%) прооперованих пацієнтів ми використали дану методику під час першого оперативного втручання, як симультанне оперативне втручання, при вже наявній механічній жовтяниці та стенозу виходу із шлунка. У віддаленому післяопераційному періоді 12 (7,0%) пацієнтів з раніше виконаною

операцією Пестова, звернулися з рецидивом, а саме тубулярним стенозом холедоха та дуоденостазом. Використовуючи залишену довшу Ру-петлю ми з успіхом ліквідували дані ускладнення.

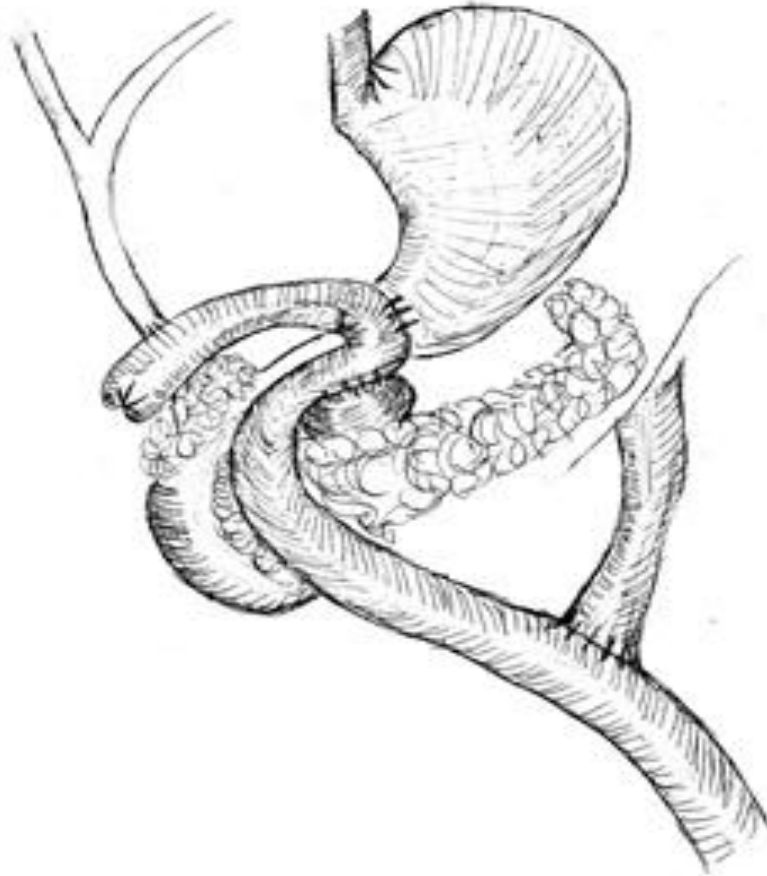


Рис.5.19. Кіста головки підшлункової залози з компресією ДПК.

На Рис. 5.18 та Рис. 5.19 схематично зображено структуру оперативного втручання при хронічному фіброзно-дегенеративному панкреатиті з внутрішньо-протоковою гіпертензією, а також стенозу ДПК та холедоха, як у наслідок розростання фіброзно зміненої тканини ПЗ так і компресією кістою. Даний метод є новим і підтверджує ефективність та виправданість етапних оперативних втручань. При наявності протокової гіпертензії, внаслідок морфологічних змін у голівці ПЗ виконується дрениуюча (операція Пестова), або комбінована (операція Фрея) операція, із формуванням повздожньої панкреатоеюностомії на Ру-петлі.

При цьому Ру-петля формується навмисно довшою (70-80 см) для прогнозованих етапних оперативних втручань. Як відомо, ХП прогресує, і кількість та об'єм фіброзних мас, з більшою вірогідністю, призведуть до компресії ДПК та тубулярного стенозу холедоха.

У подальшому довшу Ру-петлю ми зможемо використати для формування гастроентеро та гепатикоєюноанастомозу для усунення стенозу ДПК та механічної жовтяниці (Рис. 5.18 та Рис. 5.19).

Оглянутий через 1, 3 тижні, та 1, 3 та 6 місяців після операції. Також проведено оцінювання ЯЖ хворого за допомогою адаптованих опитувачів SF-36 та GSRS через 2 роки після операції. Стан хворого задовільний. Скарг немає. Виконано визначення вмісту Еластази-1 в калі -169 мкг Од/г, що свідчить про незначну екзокринну недостатність ПЗ. Помітне збільшення ваги на 8 кг. До лікування рівень еластази-1 був нижчий і складав 135,2 мкг Од/г. Хворий отримує замісну терапію, дотримується дієти, та продовжує систематично отримувати «Рофекоксиб» 150 мг/добу (50 мг 3р/добу по 1т.).

Таким чином, використання найбільш правильного способу хірургічного лікування, підтвердженого інтраопераційною панкреатовірсунгографією, хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту з переважним ураженням голівки ПЗ, ускладненим механічною жовтяницею, дозволило ліквідувати внутрішньопротокову гіпертензію (ПЗ та жовчної протоки), а також зменшити вірогідність розвитку синдрому «мальабсорбції» та запобігти новим атакам гострого панкреатиту, що позитивно вплинуло на ЯЖ хворого в ранньому та віддаленому післяопераційних періодах. Застосування додаткової підтримуючої терапії суттєво покращило віддалені результати та якість життя пацієнта.

Виявлені такі переваги при виконанні хворим операції Frey's та її запропонованої модифікації. При резекції вентральної голівки ПЗ видалялася частина її паренхіми разом із дегенеративно зміненими нервовими волокнами та внутрішньопаренхіматозними кальцинатами. При цьому досягалася адекватна декомпресія дрібних протоків голівки та гачкоподібного відростку ПЗ, а також



ставав можливим візуальний контроль повноти видалення конкрементів із дрібних протоків голівки та гачкоподібного відростка. При виконанні операції частково відсікалася фіброзно-змінена тканина голівки ПЗ «пейсмейкер» болю у хворих на ХП. Серед усіх 16 (100%) пацієнтів спостерігалось лише 1 (6,25%) ускладнення у вигляді розвитку гострого панкреатиту, що досить швидко купувався консервативною терапією. Летальності у даній групі пацієнтів не було.

У групі порівняння даного дослідження виконувались оперативні втручання без проведення інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії, що становило 32 (39%) пацієнти з наявним ХП та кістами різної локалізації. У 15 (47%) пацієнтів виконано зовнішнє дронування кісти. У 6 (40%) з них у післяопераційному періоді сформувалися зовнішні панкреатичні нориці. Протягом 2 місяців у 2 (33%) з них ліквідувались самостійно, а у 4 (67%) пацієнтів сформувалися нориці з значним дебітом понад 500мл, що потребувало усунення шляхом повторного оперативного втручання.

Цистоентероанастомоз виконано у 9 (28%) пацієнтів. У 2 (6,25%) кіста інтимно прилягала до задньої стінки шлунка, що було показом до формування цисто-гастро анастомозу. У 5 (15,7%) пацієнтів сформовано цисто-дуодено анастомоз. У контрольній групі кількість рецидивів склала 20 (62,5%). У цих пацієнтів посилювався больовий синдром, що підтверджувало подальший розвиток ХП. Спостерігалися ознаки прогресування екзокринної недостатності, втрата маси тіла. У 6 (30%) сформувалася зовнішня панкреатична нориця.

При ускладненому перебігу ХП у вигляді стенозу ДПК, непрохідності загальної жовчної протоки та неможливості виключити малігнізацію, у пацієнтів із наявними змінами у ПЗ, що викликали сумніви, виконували інтраопераційну експрес-біопсію зміненої тканини ПЗ. У 10 випадках біопсію виконували у кількох місцях для більш достовірних результатів. У 17 (10%) пацієнтів дослідження не змогло спростувати наявність злоякісного переродження ПЗ. Саме тому, у цих пацієнтів виконувалось ПДР. За класичною методикою

операція Whipple виконувалась у 12 (70,5%), а пілорозберігаюча за Longmire-Traversoy у 5 (29,5%) пацієнтів. Під час кожного оперативного втручання виконувалась експрес-діагностика тканин ПЗ по лінії відсічення. У трьох випадках були наявні злоякісні клітини, що змусило нас зробити рerezекцію. За даними Шалімова О.О. та співавт. [43] ризик виникнення злоякісного переродження ПЗ у пацієнтів з ХП у 5 разів вищий.

Після проведення імуногістохімічного дослідження тканини ПЗ прооперованих пацієнтів у 2 (12%) виявили аденокарциному та метастаз аденокарциноми у лімфатичному вузлі. У 2 (12%) пацієнтів виявили високодиференційований рак із формуванням сосочкових структур із Фатерового соска з проростанням у ДПК. У 2 (12%) пацієнтів діагностували низькодиференційовану аденокарциному ПЗ. Летальність була в одному випадку, викликана ТЕЛА.

Для покращення міцності та надійності панкреатоентероанастомозів при ПДР ми використовували вдосконалений спосіб формування інвагінаційного панкреатоентероанастомозу та фіксування кількома вузловими швами 5-0 безпосередньо панкреатичної протоки ПЗ, з мінімальним розсіченням стінки кишки безпосередньо напроти протоки, який дозволив знизити вірогідність післяопераційних ускладнень. Діаметр отвору в кишці співпадав отвору протоки.

Спосіб виконували таким чином. Після виконання верхньо-серединної лапаротомії та ревізії органів черевної порожнини, широко розкривали чепцеву сумку, шляхом розтину шлунково-ободової зв'язки. Виконували мобілізацію ДПК за Кохером від гепатодуоденальної зв'язки до нижньогоризонтальної частини максимально за напрямком до дуоденального переходу. Голівку ПЗ разом із ДПК, широко мобілізували в ретропанкреатичному просторі до зв'язки гачкоподібного відростку та верхньобрижових судин. Виконували холецистектомію. Куксу міхурової протоки перев'язували, виділяли загальну жовчну протоку, тупим шляхом відокремлювали від ворітної вени. ЖП перетиналася на рівні 1–2 см від краю ПЗ, а дистальна його частина

перев'язувалася. На проксимальну частину накладали нитки - «трималки». Перетинали шлунок на рівні його 1/2 або 2/3 та ліву шлункову артерію. Порожню кишку перетинали нижче дуоденоєюнального переходу на 10–15 см. Накладали ПЕА та БДА на відключеній за Ру-петлею тонкої кишки.

ПЕА накладали з використанням безперервного шва між ПЗ та серозною оболонкою тонкої кишки біля брижового краю з використанням нитки «2-0», вузлових швів між краями ПЗ і серозно-м'язовою оболонкою кишки та прецизійного вшивання ГПП і слизовою оболонкою кишки. Попередньо розсікали серозну оболонку тонкої кишки за формою кукси ПЗ, перебільшуючи її розмір на 0,5 см в обидва боки. Відступали 1,0–1,5 см від лінії розтину та накладали перший ряд безперервного шва між задньою стінкою ПЗ та серозною оболонкою тонкої кишки біля брижового краю; потім накладали вузлові шви між заднім краєм ПЗ та серозною оболонкою тонкої кишки, яка заздалегідь розтиналася й здійснювали прецизійне формування анастомозу між ГПП і кишкою з використанням нитки «5-0». Згодом накладали вузлові шви між переднім краєм ПЗ і серозною оболонкою тонкої кишки та продовжували безперервний шов між передньою стінкою ПЗ і серозною оболонкою тонкої кишки до місця початку. Затягували та зав'язували кисетний шов. Таким чином, формували інвагінаційний двохрядний панкреатоентероанатомоз із прецизійним ушиванням ГПП у кишку.

Відступивши 15 см від ПЕА, що був сформований, накладали термінально-латеральний БДА. На відстані приблизно 50 см від останнього накладали гастроентеро- або дуоденоентероанатомоз у залежності від методики операції, а за лінію швів трансназально в порожню кишку вводили зонд для декомпресії та харчування. Окремо підводили трубчастий дренаж до ділянки ПЕА.

*Ефективність даного способу ілюструє такий приклад.*

Хворий Р., 44 роки, мед. карта №1376, госпіталізований до хірургічного відділення з приводу ХП, ускладненого механічною жовтяницею (загальний білірубін крові – 188 мкмоль/л), стенозу ДПК, наявності фіброзної маси в голівці

ПЗ, що підтверджено даними УЗД. Із анамнезу: хворіє більш ніж 2 роки, неодноразово лікувався за місцем проживання. Виконано обстеження. За даними УЗД та КТ у хворого виявлені ознаки дифузної патології паренхіми печінки, гепатомегалія, розширення внутрішньо- та позапечінкових жовчних протоків. При контрастній КТ – підтверджені дані, що отримані при УЗД, та виявлено стеноз нижньої горизонтальної частини ДПК. При лабораторному дослідженні не було виявлено ендокринних порушень (глюкоза крові 5,4 ммоль/л) та виявлені помірні екзокринні порушення (фекальна еластаза-1 - 134 мкг/г калу). Таким чином, у хворого встановлено С2 стадію захворювання, згідно із класифікацією Buchler'a.

Після виконання верхньо-середньої лапаротомії та ревізії органів черевної порожнини, широко розкрили чепцеву сумку шляхом розтину шлунково-ободової зв'язки. При ревізії виявлено, що переважно в голівці ПЗ є значна фіброзна «маса», що звужує ЗЖП та ДПК.

Виконано мобілізацію ДПК за Кохером від гепатодуоденальної зв'язки до нижньогоризонтальної частини максимально за напрямком до дуоденоєюнального переходу. Панкреатодуоденальний комплекс мобілізований справа від брижових судин, ідентифікована верхня мезентеріальна вена, нижній край ПЗ взято на дві нитки-«трималки», тупим шляхом вена відокремлена від задньої частини залози.

Виконана холецистектомія, кукса міхурової протоки перев'язана, виділена ЗЖП, яка тупим шляхом відокремлена від ворітної вени. Жовчну протоку перетинали на рівні 1–2 см від краю ПЗ, а дистальна її частина була перев'язана. На проксимальну частину накладали нитки - «трималки». Виконана резекція ½ шлунка разом із ДПК та голівкою ПЗ у загальному блоці після попередньої перев'язки «a.gastroduodenalis», мобілізація шлунку та досягнення стійкого гемостазу. Зв'язку гачкоподібного відростка перетинали та прошили.

Для формування анастомозів мобілізована відключена за Ру–петля тонкої кишки довжиною приблизно 60 см. Відступивши від краю ПЗ, накладали

безперервний шов між задньою стінкою ПЗ та серозною оболонкою тонкої кишки біля брижового краю за допомогою нитки «2,0». Розтинали серозну оболонку тонкої кишки за формою кукси ПЗ, перебільшуючи її розмір на 0,5 см у обидва боки. Накладали окремі вузлові шви між заднім краєм ПЗ та нижньою серозою тонкої кишки, яка заздалегідь розтиналася на 0,5–1,0 см дистальніше раніше накладеного напівкисету на задню стінку.

Вшивали ГПП з слизовою оболонкою кишки, в якій попередньо було зроблено отвір, окремими вузловими швами за допомогою нитки «5,0». Далі накладали окремі вузлові шви поміж переднім краєм ПЗ та верхньою серозою тонкої кишки та продовжували безперервний шов, затягували і зав'язували кисетний шов. Відступивши 15 см від ПЕА, накладали термінально-латеральний холедохоанастомоз окремими вузловими швами за допомогою нитки «4,0». Далі накладали ГЕА та ЕЕА. Трансназально в порожню кишку введено зонд для декомпресії та подальшого харчування. Дренування черевної порожнини двома дренажами в правому підреберному просторі з підведенням трубчастого дренажу до кукси ПЗ.

Перебіг післяопераційного періоду без особливостей. Проведено консервативну терапію, яка містила в собі протизапальні, знеболюючі засоби, спазмолітики, противиразкову терапію, низькомолекулярний гепарин (фраксипарин), інфузійну терапію, а також запропонований нами препарат «Рофекоксиб» для підтримуючої терапії.

Виписаний із клініки на 15 добу. Оглянутий за 3 тижні, 1, 3, 6 місяців після операції. Також проведено оцінювання ЯЖ хворого за допомогою адаптованих опитувачів SF-36 та GSRS через 2 роки після операції. Стан хворого задовільний. Скарг немає. Збільшилася вага на 7 кг у порівнянні з попередньою. Хворий отримує замісну терапію та дотримується дієти.

Таким чином, використання способу лікування ускладнених форм ХП, шляхом накладання інвагінаційного ПЕА та тривалої підтримуючої терапії,

дозволило знизити вірогідність розвитку післяопераційних ускладнень та позитивно вплинуло на ЯЖ хворих у післяопераційному періоді.

За період спостереження було проліковано 9 пацієнтів (5%) із наявною зовнішньою панкреатичною норицею, що не ліквідувалась самостійно протягом тривалого часу. Двоє пацієнтів (22%) звернулися після закритої травми ЧП і, як наслідок, деструкції вірсунгової протоки ПЗ. Було виконане оперативне втручання з наступним формуванням керованої зовнішньої панкреатичної нориці. У сімох хворих (78%) у анамнезі були виконані оперативні втручання з приводу загострення ХП, а саме некрсеквестректомія, дренивання парапанкеатичної клітковини. Нориці в усіх пацієнтів не ліквідувались протягом більше 6 місяців, і мали значний дебіт понад 500 мл на добу, що характеризувало їх як великі нориці. Це слугувало абсолютним показом для ліквідації зовнішньої панкреатичної нориці, шляхом виконання оперативного втручання.

Усім пацієнтам виконувалась фістулографія, що давала нам можливість візуалізувати протоку ПЗ, і тим самим, підтвердити дефект цілісності її стінки.



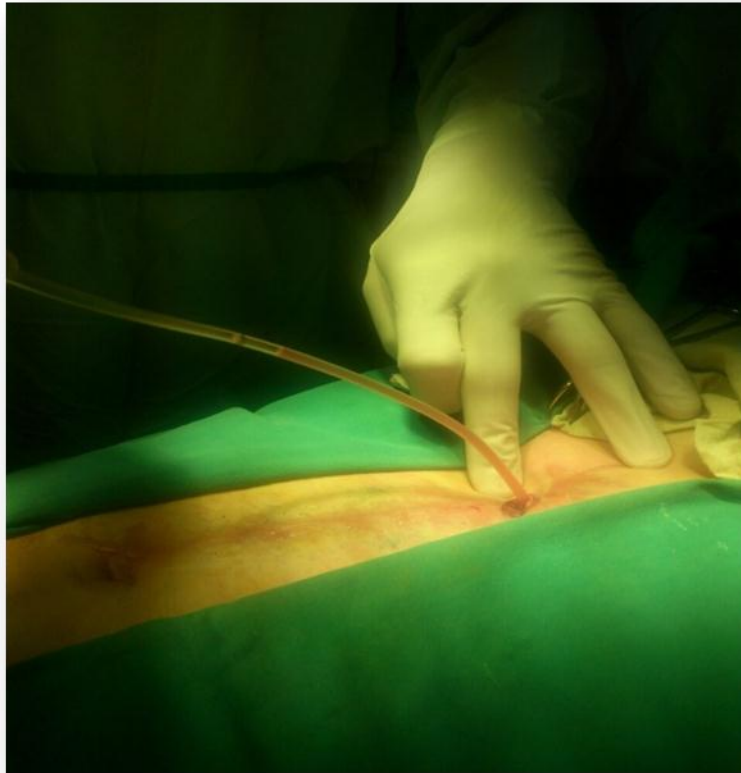


Рис.5.20.Зовнішня панкреатична нориця без протокової гіпертензії з тиском < 150 мм H<sub>2</sub>O.

Не зважаючи на певні дані з літератури про можливе самостійне закриття зовнішньої панкреатичної, ми притримуємося думки, що при наявності значного дебіту панкреатичного соку, що становить понад 400 мл на добу, в обов'язковому порядку необхідна її ліквідація оперативним шляхом. Це зменшує, а у деяких випадках повністю ліквідує втрати організму білків, електrolітів та ферментів, що забезпечують нормальне функціонування організму. При тривалій зовнішній панкреатичній нориці, що підтверджувалась фістулографією, нами виконано оперативні втручання у 9 (5%) пацієнтів шляхом накладання панкреатоентероанастомозу на Ру-петлі.

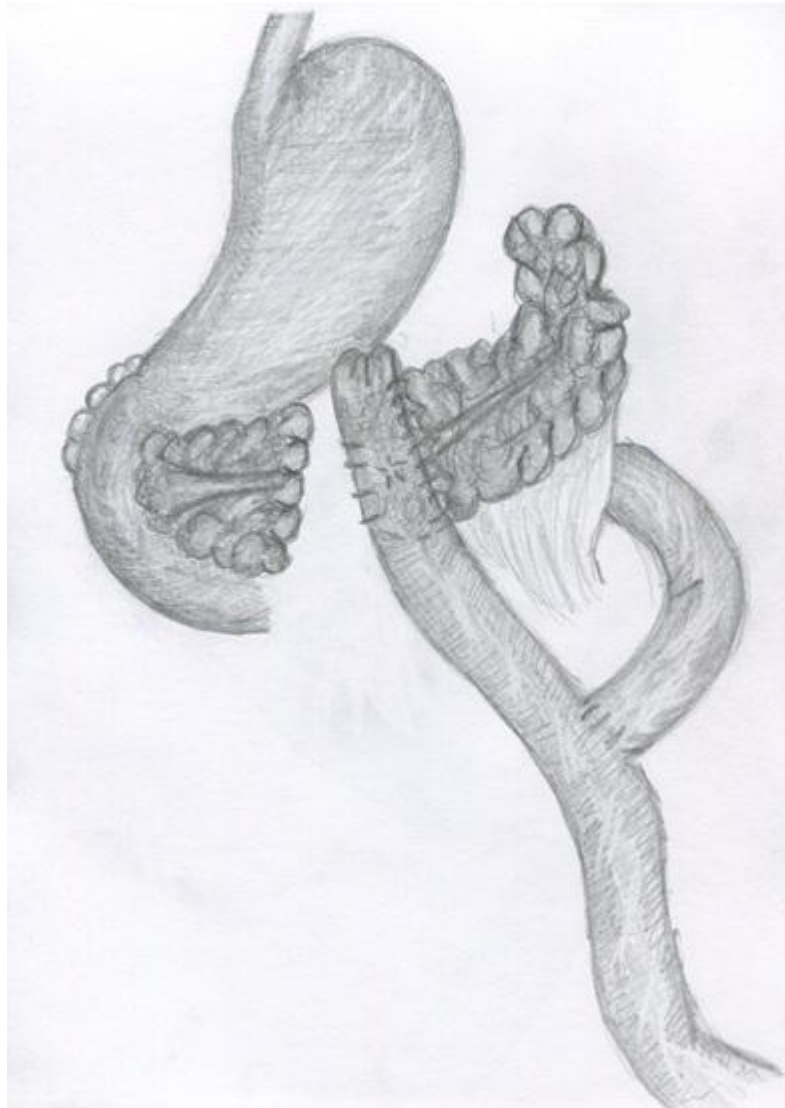


Рис.5.21. Схематичне зображення ліквідації панкреатичної нориці, що сформувалася внаслідок повної диструкції протоки ПЗ.

Спосіб виконували таким чином. В умовах ендотрахеального наркозу (ЕТН) виконували верхньо-серединну лапаротомію. При ревізії органів черевної порожнини візуалізовували ПЗ. Чітко диференціювали та виділяли від суміжних тканин та органів, враховуючи тривалий хронічний процес. Метою було візуалізувати протоку ПЗ. Враховуючи відсутність перешкоди для відтоку секрету ПЗ у ДПК, що підтверджувалась вірсунгографією або гідропробою, проксимальний кінець залози (голівку) ушивали вузловими швами. З великими



труднощами мобілізували дистальний кінець ПЗ та візуалізували Вірсунгову протоку, яка була не більше 2-3 мм враховуючи відсутність гіпертензії.

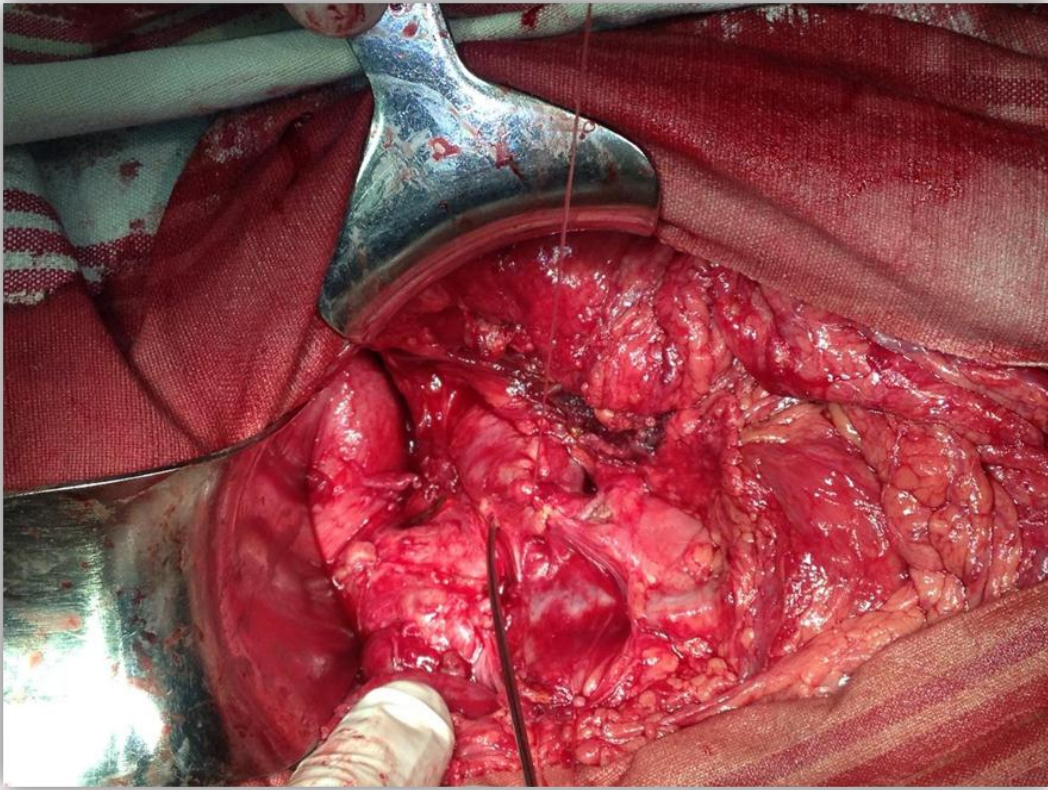


Рис.5.22. Повна деструкція ПЗ в проекції перешийка.

Саме не розширена протока ПЗ, та у деяких випадках «мокра» тканина ПЗ створює найбільші труднощі як при візуалізації протоки, так і при подальшому формуванні анастомозу. Досить часто це є причиною етапності оперативних втручань. При неможливості візуалізувати внутрішню норицю ПЗ, виконують зовнішнє дронування парапанкреатичної клітковини, з послідуочими фістулографіями, панкреатографіями, що дасть змогу нам сформувати контрольовану та візуалізовану зовнішню панкреатичну норицю. У подальшому при стабілізації стана пацієнта це дасть можливість виконати реконструктивний етап оперативного втручання шляхом накладання панкреатофістулоентероанастомозу, або при чіткій візуалізації панкреатоентероанастомозу на Ру петлі.

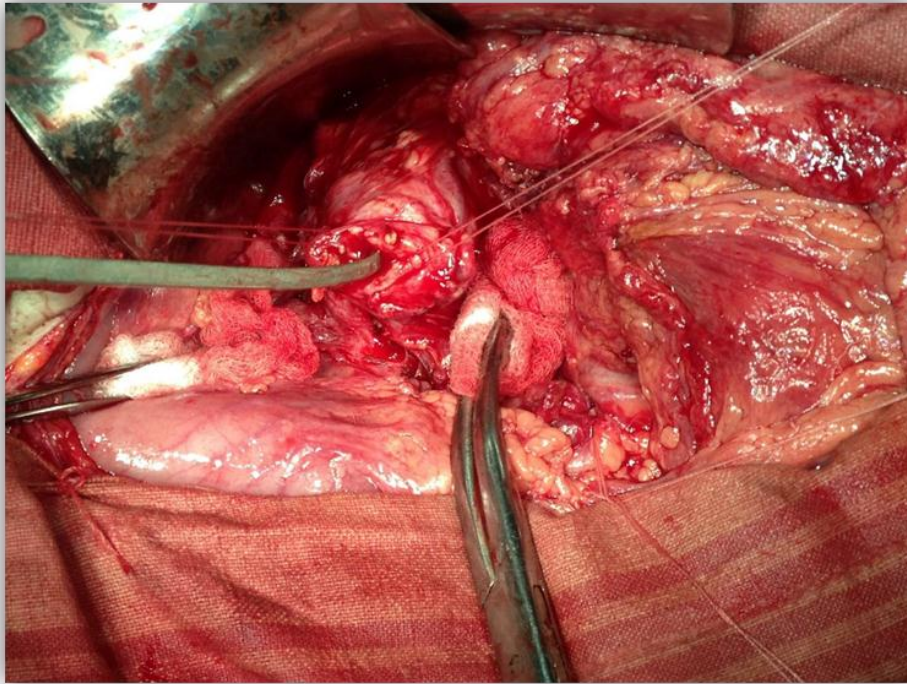


Рис.5.23. Візуалізований проксимальний кінець залози з протокою ПЗ.

Реконструктивний етап операції виконували ізольованою за Ру-петлею порожньої кишки, яку використовували для панкреатоентероанастомозу кінець у бік з дистальною частиною ПЗ і бік-у-бік із видаленою частиною голівки ПЗ, що залишилася з використанням монофіламентних ниток – 3,0 чи 4,0.

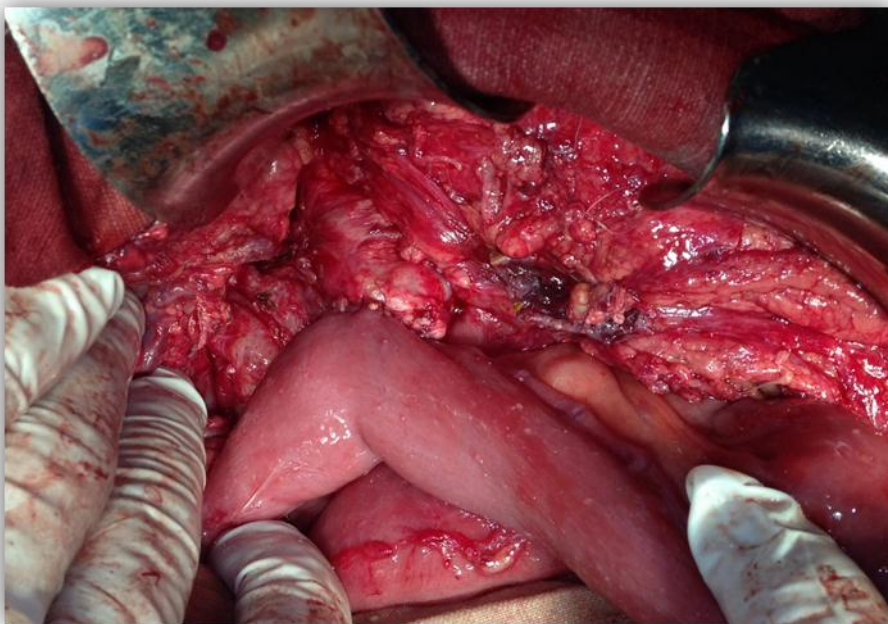


Рис.5.24. Сформований панкреатоентероанастомоз кінець у бік.

*Ефективність способу ілюструє такий приклад.*

Хвора Д., 35р. Мед. карта №367 була госпіталізована до хірургічного відділення з приводу загострення ХП, зовнішньої панкреатичної нориці з дебітом більше 500 мл/д. Із анамнезу – зловживає алкоголем біля 7 років, біля 4 років хворіє на ХП. Неодноразово лікувався за місцем проживання. Два місяці тому виконано оперативне втручання з приводу загострення ХП – санація ЧП, розкриття та дренивання парапанкреатичної клітковини. Обстежена. За даними УЗД та КТ у хворої в черевній порожнині незначна кількість вільної рідини. У голівці ПЗ спостерігаються фіброзні зміни перешийок та тіло ПЗ чітко не візуалізується. З більшою вірогідністю, можна стверджувати про наявну деструкцію. Виконано фістулографію шляхом введення контрастної рідини в дренажну трубку, що виконувало функцію зовнішньої нориці. На Ro знімку нам вдалось візуалізувати дистальний кінець протоки ПЗ довжиною у кілька сантиметрів. Товщина його не перевищувала 2-3 мм, так як секрет ПЗ відтікав вільно і не створював внутрішньопротокової гіпертензії. В проксимальну (голівку) частину ПЗ та ДПК контраст не потрапляв, що й підтвердило версію відсутність тканини залози в ділянці тіла та перешийка внаслідок попередньої секвестрації. Це обстеження підтвердило наш діагноз та було показом до ліквідації нориці шляхом оперативного втручання. Виконано операцію: панкреато-ентеро анастомоз кінець у бік за запропонованим способом із заглушеною проксимальною частиною.

Після обробки операційного поля за Пироговим виконано верхньо-серединну лапаротомію, мобілізацію ДПК за Кохером. При ревізії ПЗ фіброзно-дегенеративно змінена, у голівці ПЗ виявлено незначну фіброзну масу. Попередньо наклали 2 шва - «трималки» на верхньому та нижньому краях голівки ПЗ. При подальшій ревізії виявили повний дефект в ділянці перешийка ПЗ. При чисельних спробах була ідентифікована ГПП, в яку введено жолобуватий зонд. Ширина її не перевищувала 2-3 мм так як не було явища протокової гіпертензії. Накладався анастомоз порожнини ПЗ із петлею тонкої

кишки, виділеною за Ру. Попередньо накладено 3 приципційних шва безпосередньо із стінкою протоки. Гемостаз за перебігом операції. Дренування черевної порожнини з 2-х контрапертур, додатково підведено дренаж до ділянки анастомозу, накладено пошарово шви на рану. Бетадин. Асептичні пов'язки.

Перебіг післяопераційного періоду – без ускладнень. Виписана із клініки на 17 добу. Обстежена через два тижні та через 1, 3, 6 місяців. Стан хворої задовільний. Хвора дотримується дієти, замісної терапії. У післяопераційному періоді пацієнтка приймала запропонований препарат «Рофекоксиб» у дозі 150 мг/д. У доопераційному та післяопераційному періоді проводилось визначення еластази-1 у калі. Показники у післяопераційному періоді були якісно кращими, що підтверджувало покращення екзокринної функції ПЗ.

Таким чином, використання запропонованого способу лікування ускладнення ХП такого як, зовнішня панкреатична нориця, сприяло повному одужанню пацієнтки та покращило ЯЖ у післяопераційному періоді.

### **5.3. Післяопераційне ведення хворих з ускладненими формами ХП з використанням інгібіторів COX-2**

Наявність у хворих виражених змін в тканині ПЗ в наслідок порушень зовнішньої та внутрішньосекреторної функції ПЗ, порушень функцій суміжних з нею органів, а також важкість перенесеного втручання визначають важкість протікання післяопераційного періоду.

Важкий стан хворого, що інколи знаходиться в умовах повного виснаження та кахексії, наявності обтураційної жовтяниці, непрохідності ДПК, портальної гіпертензії суттєво впливають як на результат самої операції, так і на перебіг післяопераційного періоду, що визначає післяопераційне ведення хворого. Велике значення відіграє характер виконаного оперативного втручання, а також етапність оперативних втручань та лікування. Операції на ПЗ, особливо резекційні, характеризуються значною важкістю та травматичністю, а також

часом затраченим на їх виконання. Говорячи про етапність оперативних втручань, ми маємо на увазі хірургічну корекцію ускладнень, що виникають під час перебігу ХП, а також подальших змін в ШКТ, спричинених прогресуванням та розвитком морфологічних змін ПЗ та навколишньої клітковини. Саме етапність при лікуванні ускладнених форм ХП забезпечує покращення ЯЖ, що є основним показником ефективності надання медичної допомоги.

До оперативного втручання виконували заходи, спрямовані на профілактику гнійно-септичних ускладнень. З цією метою за одну годину до операції вводили 1 грам антибіотику широкого спектра дії цефалоспоринового ряду (Гепациф), потім ще 1 грам безпосередньо під час оперативного втручання.

У відділенні інтенсивної терапії у першу добу після оперативного втручання особливу увагу приділяли контролю показників центральної і периферичної гемодинаміки, функцію легень під час застосування ШВЛ і після переводу хворого на самостійне дихання.

Крім того, постійно контролювали роботу нирок, функцію печінки та ПЗ. Для цього протягом доби неодноразово визначали баланс електролітів та біохімічні показники крові, контролювали діурез та центральний венозний тиск.

Контроль діяльності серця визначали шляхом постійного кардіографічного моніторингу.

В ранньому післяопераційному періоді особливу увагу приділяли інфузійній терапії, індивідуально підбирали за якісним і кількісним складом перелиту інфузію, коригували водно-електролітні, білкові та енергетичні потреби організму, шляхом введення білкових препаратів, електролітних та амінокислотних сумішей.

Велике значення у післяопераційному веденні хворих мало енергетичне забезпечення організму, збалансований склад білків, жирів та вуглеводів. Для цього під час операції, у більшості хворих, заводили тонкий зонд за зв'язку Трейца для проведення ентерального харчування в ранньому післяопераційному періоді, а також для декомпресії шлункового вмісту. Використовували

стандартне збалансоване ентеральне харчування (Нутрікомп, Берламін) середньодобова енергетична цінність яких складала 1300-1500 ккал/добу. Приймання ентерального харчування сприяло не тільки збільшенню надходження живильних високоенергетичних речовин у організм, а й значному зменшенню тривалості післяопераційного парезу шлунка і кишківника. Враховуючи коштовність штучного харчування та відсутність достатнього фінансового забезпечення пацієнта, інколи використовували ентеральне харчування власного приготування (200мл молока, 200мл сметани, 2 сирих яйця, 150 грамів цукру та 40мл спирту) що по калорійності та вмісту вуглеводів відповідало добовій потребі.

У цілях боротьби із парезом після операції використовували методи електростимуляції. Через добу після оперативного втручання деяким пацієнтам ми давали жувальну гумку для стимуляції роботи кишківника, що виникала на 24-36 годин раніше, у порівнянні з контрольною групою.

Для профілактики післяопераційного панкреатиту, особливо у хворих після виконання рецидивуючих операцій, використовували сандостатин або октреостатин: 0,1 мкг п/ш за 30 хв до операції, 0,1 мкг під час виконання основного етапу й надалі (по 0,1мкг кожні 8 годин протягом 3–5 діб); .

Профілактику ускладнень при втручаннях на ПЗ здійснювали з використанням антибіотиків: цефалоспорини III–IV покоління + антианаероб, інгібітор-захищені пеніциліни + аміноглікозид III покоління; фторхінолони + антианаероб; низькомолекулярних гепаринів; раннього ентерального зондового харчування; органоспецифічної та підтримуючої терапії.

Хворим із ознаками обтураційної жовтяниці, в цілях зменшення важкості тканинної гіпоксії, зниження рівня аміаку в крові, вводили розчини глюкози з вітамінами групи В та аскорбіновою кислотою. Для підтримки гомеостазу, функції печінки та захисту клітин переливали одноступінчасту плазму крові, вводили гепатопротектори (есенціале, гепабене).

Підвищення вмісту глюкози в крові у хворих на цукровий діабет суттєво впливає на важкість протікання післяопераційного періоду, підвищуючи вірогідність виникнення різнопланових ускладнень.

Добовий моніторинг рівня глюкози в крові і його корекція значно знижують загрозу появи ускладнень. Після операції для корекції рівня глюкози у крові застосовуємо інсулін, для ін'єкцій, індивідуально підбираючи дозу. У післяопераційному періоді переводимо хворого на доопераційну систему лікування діабету.

У цілях профілактики виникнення в післяопераційному періоді тромбемболії легеневої артерії, а також застійних запальних процесів у легенях, застосовували різнопланові низькомолекулярні гепарини (фраксипарин, клексан) у стандартних схемах, а також лікувальних фізичних вправ і дихальної гімнастики. Важливу увагу приділяли ранній активізації пацієнта (з 2 доби), а також використання компресійних панчохів (20 мм. Рт. Ст.) з метою тромбопрофілактики.

Таким чином, хірургічне лікування хворих із ускладненими формами ХП є багатостороннім процесом, що включає в себе передопераційну підготовку, патогенетично обґрунтоване хірургічне втручання і післяопераційне ведення хворого. Використані тактичні підходи при виборі способу оперативного втручання у кожного хворого і у виділених груп хворих із різними ускладненими формами ХП були патогенетично обумовлені. Розробка та впровадження нових способів оперативних втручань, методів інтраопераційної діагностики у хворих із ускладненими формами ХП стали логічним наслідком аналізу причин незадовільних результатів їх хірургічного лікування та пошуку шляхів профілактики та усунення.

Пацієнти з основної групи отримували до стандартної медикаментозної терапії ХП препарат «Рофєкоксиб» (інгібітор COX-2) у кількості 300 мг/д у ранньому післяопераційному періоді. Також після виписки із стаціонару вони продовжували приймати підтримуючу терапію у таблетованій формі по 50 мг

3р/д. Подібна профілактика розвитку та загострення ускладнених форм ХП нам у знайдений літературі не зустрічалась. Нами отримано патент на корисну модель «Спосіб профілактики загострення хронічного панкреатиту №91646 від 10.07.2014».

Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням можливості застосування нестероїдних протизапальних засобів у комплексному лікуванні хронічного панкреатиту. Саме тому у післяопераційному періоді ми використовували призначення препаратів базисної терапії (а саме: регуляторів моторики органів травлення – спазмолітики і прокінетики, холінолітики H2 гістаміноблокатори; інгібіторів протонової помпи, ферментів та препаратів, що знижують секрецію підшлункової залози (сандостатин)), а також додавали інгібітори циклоксигенази - 2 (COX-2), а саме Рофекоксиб 100 мг 3р/д протягом п/о періоду, а також по 50 мг 3р/д у віддаленому п/о періоді. Спостереження у віддаленому післяопераційному періоді підтверджували ефективність застосування даного комплексного лікування.

Контроль ефективності застосування Рофекоксибу у пацієнтів з ускладненим ХП, як підтримуюча терапія у післяопераційному періоді, перевіряли шляхом визначення еластази-1 у калі, як показника екзокринної недостатності [35, 47, 62, 83].

*Табл.5.4. Показники фекальної еластази основної та групи порівняння.*

Група дослідження	Показник (мкг/г калу) до лікування	Показники після лікування 6 міс
Контрольна (n=15)	141,2±14,42	135,1±12,72*
Основна (n=24) + Рофекоксиб	137,1±15,32	191,1±16,32*

*Примітка. \* достовірно з контролем (p<0,05).*



Примітка: Рівень фекальної еластази-1:

<150 – важкий ступінь недостатності

150-250 – середній ступінь недостатності

>250 – легкий ступінь недостатності (ближче до норми)

Табл.5.5. Показники якості життя хворих основної та контрольної груп, за даними шкал MOS-SF-36.

	До операції	Після операції <i>n</i> =15	Після операції+рофекоксиб <i>n</i> =24
<b>Фізичне функціонування</b>	71,6±1,6	73,0±3,5*	75,1±3,2*
<b>Рольове функціонування</b>	44,1±3,1	55,0±4,4*	68,4±2,4*
<b>Інтенсивність болю</b>	70,0±1,7	71,6±1,6*	74,8±2,1*
<b>Загальне здоров'я</b>	46,4±1,9	52,7±3,3*	59,6±2,6*
<b>Життєва активність</b>	47,4±1,1	49,6±1,7*	60,1±1,3*
<b>Соціальне функціонування</b>	73,1±2,6	70,0±2,1*	81,0±1,9*
<b>Рольове (емоційне) функціонування</b>	63,5±4,4	66,2±4,7*	74,3±3,2*
<b>Психічне здоров'я</b>	54,3±1,3	59,8±2,7*	67,2±1,5*

Примітка. \* достовірно з контролем ( $p < 0,05$ ).

До операції, а також через 3 місяця після, визначалась ЯЖ прооперованих пацієнтів згідно опитувача SF-36 (фізичне та психічне здоров'я), а також ступінь екзокринної недостатності ПЗ шляхом дослідження панкреатичної еластази-1в калі. Було встановлено, що пацієнти відмічають більш динамічне покращення якості життя у порівнянні з контрольною групою. Показники екзокринного функціонування ПЗ були якісно кращими, ніж у контрольній групі, де вони практично не змінилися, а у деяких пацієнтів навіть погіршувались.

У ранньому післяопераційному періоді померло 4 хворих (2,3 %) від тромбоемболії легеневої артерії (2), інфаркту міокарда (1) та гострої кровотечі в порожнину кісти (1).

#### 5.4. Найближчі результати лікування хворих на ускладнені форми ХП

У період дослідження післяопераційні ускладнення виникли у 29 пацієнтів (16,5%), а летальність склала 5,3% (7 пацієнтів).

Структура післяопераційних ускладнень хворих, оперованих з приводу ускладнених форм ХП, наведена в табл. 5.5.

Табл. 5.6. Структура ранніх післяопераційних ускладнень у прооперованих хворих на ускладнений ХП.



Більшість ускладнень ліквідовано проведенням комплексної консервативної терапії, у тому числі – з використанням ендоскопічних та ангіографічних технологій. Профілактика розвитку ерозивних кровотеч у порожнину кісти та анастомозу полягала в тампонаді судин стінок кіст гемостатичною губкою чи пластиною.

У 75 % обстежених хворих основної групи після операції рівень глюкози був у межах фізіологічної норми (3,3–5,9 ммоль/л), у 25% хворих спостерігалось підвищення рівня глюкози (7,7 -13,1 ммоль/л).

У хворих контрольної групи спостерігався помірно-важкий ступінь (середній рівень фекальної еластази-1 знаходився у межах  $(135,1 \pm 12,72)$  мкг/г калу), у 24 хворих – основної групи ступінь екзокринної недостатності був помірним, ближче до задовільного функціонування ПЗ (середній рівень фекальної еластази-1  $191,1 \pm 16,32$  мкг/г калу).

У 20 (62.5%) пацієнтів з контрольної групи, що мали рідинні утворення та були прооперовані без виконання інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії спостерігали у невіддаленому післяопераційному періоді рецидиви. У 6 (30%) з них сформувалася стійка зовнішня панкреатична нориця, що не ліквідувалась самостійно протягом тривалого часу. Даним пацієнтам протягом 6 місяців виконано повторне оперативне втручання з ліквідацією зовнішньої панкреатичної нориці. Інші 14 (70%) звернулися із скаргами на наявний больовий синдром та ознаки недостатності екзокринної функції ПЗ.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

В останні десятиліття відмічається стійка тенденція до збільшення кількості хворих на ХП, а також безпосередньо на ускладнені форми ХП. Все частіше пацієнти звертаються за допомогою не одразу, а із запущеними, ускладненими формами ХП. У даних пацієнтів доопераційна діагностика, найближчі та віддалені результати хірургічного лікування залишаються незадовільними.

У зв'язку із топографо-анатомічним розташуванням ПЗ (глибоке анатомічне розташування, контактом із іншими органами черевної порожнини) при розвитку та прогресуванні ХП, майже в усіх випадках задіяні суміжні органи, такі як: шлунок, ДПК, позапечінкові жовчні шляхи, судини портальної системи та ін.

Актуальність підтверджується високою поширеністю по Україні, що становить 0,18 на 10 тис населення, великою кількістю оперативних втручань з приводу даної патології (понад 850 на рік) та післяопераційною летальністю, що становить понад 5%. В Хмельницькій області інвалідність складає 50% в структурі захворювань ШКТ.

Інколи діагностувати ХП у пацієнтів із ускладненими формами важко, через відсутність больового синдрому. Особливо це спостерігається у пацієнтів із наявною внутрішньою (внутрішньоочеревинною чи позаочеревинною) панкреатичною норицею. Досить часто по задній (дорзальній) поверхні у наслідок деструкції протоки, спостерігаємо формування панкреатоплевральної нориці, що формується шляхом потрапляння соку ПЗ через діафрагмальні чи аортальні ворота.

Нами було проаналізовано 176 пацієнтів, що були прооперовані з ускладненими формами ХП у період з 2009 року по 2015 рік у Хмельницькій обласній лікарні. Експериментально змодельовано загальновідома та найбільш поширена модель ХП на 60 білих щурах лінії Wistar, викликана L-аргініном, та

доведено ефективність застосування інгібітора COX-2 (Рофекоксиб) для профілактики рецидива.

Важливою особливістю була вікова та гендерна складова пацієнтів – чоловіків серед оперованих хворих становила – 67,3%, жінок було 32,7%, серед яких віком до 50 років було 58,5% (103 хворих), тобто більшість оперованих пацієнтів – люди працездатного віку.

Обтяжуючими чинниками виникнення захворювання були зловживання алкоголем, яке відмічено у 130 (74%) хворих. Внаслідок токсичної дії алкоголю частина клітин ПЗ гине і поступово заміщується сполучною тканиною. Процес може протікати як поступовий, сповільнений, на тлі фіброзної проліферації тканини ПЗ з наступною її дегенерацією і появою кальцинозних відкладень у ділянках нефункціонуючої тканини, або як ланцюг періодичних нападів гострого панкреатиту з тими ж наслідками.

Біліарний панкреатит був наслідком жовчнокам'яної хвороби у 19 (10,8%) пацієнтів, хронічного холангіту - у 10 (5,6%), виразкової хвороби ДПК - у 8 (4,5%). У 3 (1,7%) пацієнтів причиною хвороби став вроджений муковісцидоз. У 10 (5,6%) хворих на фіброзно-дегенеративні зміни з утворенням конкрементів в тканині ПЗ стали наслідком перенесених раніше ідіопатичних нападів гострого панкреатиту.

Ми виконували наступні оперативні втручання у пацієнтів з ускладненими формами ХП: найчастіше у 66 (37,5%) ми виконували поздовжню панкреатоєюностомію, показом до якої була протокова гіпертензія та виражений больовий синдром. У ранньому післяопераційному періоді спостерігали ускладнення у 4 пацієнтів, померло двоє унаслідок ТЕЛА. Операцію Фрея виконано у 16 (9%) пацієнтів. У 11 (69%) виконано класичним шляхом, а у 5 (31%) пацієнтів у модифікації міні Фрей. Післяопераційних ускладнень та летальності не спостерігали. У пацієнтів із наявними грубими морфологічними змінами компресією судин басейну ворітної вени у ділянці голівки ПЗ,

виконували операцію Бегера. У післяопераційному періоді у 1 пацієнта виник холангіт, та ще у 1 госпітальна пневмонія.

Пацієнти з переважним ураженням голівки ПЗ, наявною протоковою та біліарною гіпертензією, яким під час інтраопераційної експрес діагностики не вдалося виключити злоякісний процес, виконували ПДР. У 12 (6,8%) виконано класичну ПДР за Whipple, а у 5 (2,8%) виконано пілорозберігаючу ПДР у модифікації Longmire-Traverso. У післяопераційному періоді після проведення імуногістохімічного дослідження у 6 (35%) пацієнтів підтвердили аденокарциному. Ускладнення проявлялись гастростазом у 2 пацієнтів, часткова неспроможність панкреатоентероанастомозу з незначним підтіканням соку також у 2 двох пацієнтів. Усі ускладнення ліквідувались у найближчому періоді. Один пацієнт помер. Сегментарна та дистальні резекції ПЗ виконана у 7 (4%) пацієнтів із фіброзними змінами та рідинними утвореннями у дистальній частині ПЗ. Формували анастомоз кінець у бік по типу Duval або наглухо ушивали кінець ПЗ. У одного пацієнта спостерігали зовнішню норицю, що ліквідувалась самостійно.

У 50 (28%) пацієнтів виконували дренажування, як зовнішнє, так і внутрішнє. Зовнішнє дренажування виконувалось у групі порівняння, що у 13 пацієнтів призвело до формування тривалої зовнішньої панкреатичної нориці, що ліквідовувались послідовними оперативними втручаннями.

Операції при панкреатичному асциті та плевриті виконані у 7 (4%) пацієнтів. Це були багатоетапні оперативні втручання. Пацієнти часто тривало знаходились у терапевтичних відділеннях із не встановленим діагнозом та наявним асцитом. Асцит був панкреатичним, що виникав внаслідок деструкції протоки ПЗ та формування внутрішньої панкреатичної нориці. При операції не вдавалось візуалізувати норицю. Тому ми виконували дренажування черевної порожнини, з формуванням зовнішньої панкреатичної нориці, яку з часом ми переводили в керовану норицю, що підтверджувалась фістулографією. Наступний етап полягав у ліквідації нориці шляхом формування

панкреатоентероанастомоза або панкреатофістулоентероанастомоза. Один пацієнт помер. У двох в післяопераційному періоді виник перитоніт.

У пацієнтів, що оперувалися з приводу панкреонекрозу в анамнезі, сформувалася стійка повна зовнішня панкреатична нориця, внаслідок деструкції протоки в області перешийка, з дебітом соку понад 500 мл. на добу. Нами було виконано 9 (5,5%) оперативних втручань з приводу даної патології. Норицю усували шляхом мобілізації дистальної частини ПЗ з формуванням панкреатоентероанастомозу, та ушиванням проксимальної частини ПЗ. У післяопераційному періоді сформувалась часткова неспроможність панкреатоентероанастомозу з частковим підтіканням, яка ліквідувалася самостійно.

У нашій роботі ми запропонували та використали новий спосіб інтраопераційної діагностики патології протокової системи ПЗ. Посилань на інтраопераційну пункційну панкреатовірсунгографію у доступній нам літературі ми не знайшли. Саме тому метод був нами запатентований та впроваджений у практику. У дослідженні пацієнти з рідинними утвореннями, яких було 82 (46,5%) з усієї вибірки, були поділені на дві групи. Пацієнтам основної групи - 50 (61%) виконали запропоновану інтраопераційну пункційну панкреатовірсунгографію, 32 (39%) хворим із рідинними утвореннями, виконували оперативне втручання без запропонованої інтраопераційної діагностики протокової системи.

Нами було запропоновано та впроваджено в практику препарат інгібітора COX-2, як підтримуюча терапія у післяопераційному періоді. Ефективність застосування даного препарату підтвердили експериментально, шляхом застосування на щурах із змодельованим ХП.

Після двотижневого застосування запропонованого препарату, а саме інгібітора COX-2 (Рофекоксиб), після виведення щурів із експерименту на секційних зрізах ми отримали матеріал, що підтверджує припинення подальшого

розвитку фіброзних змін у підшлунковій залозі. Фіброзні зміни у тканині були помірними.

Підтвердженням ефективності запропонованого препарату слугує показник виживаності щурів у експерименті, що у основній групі становив 95%, а у групі порівняння 70%.

Прибавка маси тіла експериментальних щурів основної групи у порівнянні з контрольною також підтверджує позитивний ефект. У контрольній групі середня маса тіла щурів була 173 г. У основній групі маса тіла становила 202 г. Так як маса тіла щурів є важливим критерієм важкості ХП, то вищевказане є актуальним та новим, що підтверджує ефективність та доцільність застосування запропонованого препарату.

На підставі порівняльного аналізу інвазивних та неінвазивних методів діагностики, був сформульований оптимальний комплекс діагностичних заходів, що дозволяють встановити діагноз, а також прийняти рішення про виконання найбільш доцільного та ефективного методу оперативного втручання, а саме:

- Визначення копрологічної еластази – 1;
- УЗД органів черевної порожнини;
- Оглядова рентгенографія органів черевної порожнини;
- КТ з контрастуванням;
- Інтраопераційна панкреатовірсунгографія.

Основним, на нашу думку, є КТ ОЧП, а також запропонований нами інвазивний метод інтраопераційної панкреатовірсунгографії. Саме тому метод був запатентований та впроваджений в практику. Пацієнти з рідинними утвореннями були поділені на дві групи. Пацієнтам основної групи виконували інтраопераційну пункційну панкреатовірсунгографію, що дозволило у 37 (74%) пацієнтів виявити сполучення протоки ПЗ з кістою, не діагностоване на попередньому КТ. У групі порівняння у 20 (62,5%) пацієнтів виконано зовнішнє дренажування кісти, що у віддаленому післяопераційному періоді призвело до стійкої зовнішньої панкреатичної нориці з дебітом понад 500 мл. У 10 (30%)



пацієнтів у післяопераційному періоді зберігався больовий синдром, так як у них зберігалась протокова гіпертензія.

У основній групі усім пацієнтам виконували інтраопераційну панкретовірсунгографію з наступними операціями - дренажні (Пестова, цистодуодено та цистоентероанастомоз), комбіновані резекційні. Зовнішнє дренажування кісти виконувалось лише у випадках не сполучення протоки з кістою, нагноєнням або секвестрацією, а також у випадках не сформованої стінки кісти.

Враховуючи те, що навіть при застосуванні наших нових підходів до лікування ускладнених форм ХП, процес у тканині з більшою вірогідністю буде прогресувати, що буде показом до проведення етапних оперативних втручань. Саме тому для полегшення повторних операцій, ми вдосконалили метод формування Ру-петлі, залишаючи її прогнозовано довшою до 70-80 см. Отримано патент України на корисну модель. У віддаленому післяопераційному періоді (24-36 міс.) ми виконали 12 (16%) повторних операцій з залишеною нами довшою Ру-петлею.

Запропонований нами підхід до діагностики та лікування ускладнених форм ХП – комплексна доопераційна діагностика ХП з урахуванням екзокринної функції ПЗ, а також інтраопераційна інвазивна діагностика порушень протокової системи ПЗ, вдосконалені оперативні втручання та підтримуюча медикаментозна післяопераційна терапія забезпечили зниження післяопераційних ускладнень % та покращили якість життя прооперованих пацієнтів на 19% ( $p < 0,05$ ) у віддаленому післяопераційному періоді.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі, відповідно до поставленої мети, вирішене актуальне наукове завдання: покращення результатів хірургічного лікування хворих, що оперуються з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту, шляхом вчасного та адекватного вибору методу оперативного втручання, а також інтенсивної медикаментозної підтримки у післяопераційному періоді. Окрім загальновідомих методів інвазивної та неінвазивної діагностики, ранню діагностику хронічного панкреатиту проводили за допомогою визначення екзокринної недостатності підшлункової залози шляхом визначення фекальної еластази-1, а також інтраопераційної пункційної панкреатовірсунгографії, що дозволило виявити усі зміни у структурі тканини підшлункової залози та використати найбільш доцільний та ефективний метод 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.

## **Практичні рекомендації та нові методичні підходи щодо лікування та профілактики ускладнених форм ХП**

Для покращення результатів хірургічного лікування ускладненого ХП з протоковою гіпертензією, покази до операції необхідно ставити раніше – до виникнення різних незворотних ускладнень. Шляхом визначення ступеня екзокринної недостатності ПЗ.

Застосування інтраопераційної панкреатовірсунгографії дає можливість вибору оптимального втручання при ХП з протоковою гіпертензією, кістами та внутрішніми норицями. Саме тому рекомендуємо цей метод, як обов'язковий інвазивний метод діагностики.

Надання хірургічної допомоги хворим з ускладненими формами ХП повинно проводитись у спеціалізованих центрах, де є можливий повний діагностичний скринінг та наявні фахівці, що мають досвід таких операцій.

Застосування Рофекоксибу у щурів з моделлю хронічного панкреатиту, викликаного L-аргініном зменшує розвиток фіброзу в підшлунковій залозі. Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням можливості застосування нестероїдних протизапальних препаратів, а саме високоселективних інгібіторів циклоксигенази-2 у комплексному лікуванні ускладнених форм хронічного панкреатиту. Саме тому необхідно продовжувати підтримуючу замісну терапію в післяопераційному періоді препаратами групи інгібітори COX-2, яка сповільнить розвиток фіброзу та в певній мірі покращить функціональну здатність ПЗ. Наша робота підтверджує, що вчасне та правильно виконане оперативне втручання при ускладнених формах ХП разом із підтримуючою терапією у післяопераційному періоді покращує ЯЖ у післяопераційному періоді.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Амирджанова В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF—36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов [и др.] // Науч.—практ. ревматол. – 2008. – № 1. – С. 36 – 48.
2. Бабінець Л.С. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного генезу після холецистектомії / Л.С. Бабінець, Н.В. Назарчук // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2014. – №3. – С. 4-8.
3. Багненко С. Ф. Диагностика и хирургическое лечение хронического билиарного панкреатита: Автореф. Дис. д-ра мед. Наук / С. Ф. Багненко // СПб. – 1998. – 47 с.
4. Багненко С. Ф. Хронический панкреатит: Руководство для врачей / С. Ф. Багненко, А. А. Курыгин, Н. В. Рухляда, А. Д. Смирнов // СПб: Питер. – 2000. – 402 с.
5. Бойко В.В. Политравма. Руководство для врачей / В. В. Бойко, П. Н. Замятина. // – 2-е изд., перераб. и доп. – Х.:Фактор, 2011. – 688 с.
6. Бордин Д. С. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов по диагностике и лечению хронического панкреатита / Д. С. Бордин // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2011. — № 7. — С. 122 — 129.
7. Вашетко Р.В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы:руководство для врачей / Р. В. Вашетко, А. Д. Толстой, А. А.Курыгин [и др.]. // – СПб.: Питер, 2000. – 320 с.
8. Восканян С. Э. Профилактика острого послеоперационного панкреатита в хирургии рака поджелудочной железы / С. Э. Восканян, И. Н. Корсаков, Е. В. Найденов // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 95–102.
9. Гальперин Э. И. Хронический панкреатит / Э. И. Гальперин // Анналы хирург. гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 92 – 111.

10. Гостищев В. К. Диагностика и лечение осложненных постнекротических кист поджелудочной железы / В. К. Гостищев, А. Н. Афанасьев, А. В. Устименко // Хирургия. – 2006. – № 6. – С. 4–8.

11. Гриневич В.Б. Динамика некоторых метаболических нарушений на фоне терапии с использованием селективного М-холинолитика гиосцина бутилбромида у больных хроническим панкреатитом / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ф.А. Карев [и др.] // Фарматека. – 2010. – №2. – С. 88-93.

12. Гриневич В.Б. Особенности течения хронического панкреатита у тучных пациентов с моторными нарушениями / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, О.И. Ефимов // Эксперимент. и клин. Гастроэнтерология. – 2012. – №7. – С. 29-34.

13. Гриневич В.Б. Функциональное расстройство сфинктера Одди и стеатоз поджелудочной железы: подходы к терапии / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук // Consilium Medicum. – 2012. – № 1 (Прилож. Гастроэнтерология). С. 3-6.

14. Губергриц Н. Б. Хронический алкогольный панкреатит / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич. — М.: Б.и., 2010. — 54 с.

15. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин // Донецк: Лебедь. – 2011. – 464 с.

16. Данилов М. В. Выбор оптимального метода обработки культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции / М. В. Данилов // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 40–45.

17. Демидов В.А. Лечение травм поджелудочной железы / В. А. Демидов, Д. Л. Челноков // Хирургия – 2009. – № 2. – С. 45–49.

18. Дронов А.І. Вплив квамателу та октреотиду на розвиток гострого експериментального панкреатиту у щурів / Дронов А.І., Любенко Д.Л., Берегова Т.В., Фалалєєва Т.М. // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 2. – С. 62-68.

19. Евтихов Р. М. Механическая желтуха. Хронический панкреатит / Евтихов Р. М., Журавлев В. А., Шулутко А. М. [и др.] // Иваново: МИК. – 1999. – 255 с.

20. Егиев В. Н. Сравнение панкреатодигестивных анастомозов при проксимальной резекции поджелудочной железы / В. Н.Егиев // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 33–38.

21. Егоров В.И. Резекция головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Как делать и как называть? / В. И. Егоров, В. А.Вишневский, А. Т. Щастный [и др.] // Хирургия. – 2009. – №8. – С. 57 – 66.

22. ЗУ от 21.02.2006 № 3447-IV «Про защиту животных от жестокого обращения». – 2006.

23. Ивашкин В.Т. Клинические особенности хронического панкреатита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов / В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, И.А Соколина и др.// Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 20–24.

24. Клименко А.В. Хирургическое лечение хронического панкреатита с протоковой гипертензией без протоковой гипертензии / Клименко А.В., Клименко В.Н., Стешенко А.А., Туманский В.А. Коваленко И.С. // Украинский журнал хирургии. – 2013. – №1. – Р. 22-27.

25. Копчак В.М. Хирургическое лечение хронического панкреатита / В. М. Копчак, К. В. Копчак, Л. А. Перерва, А. В. Дувалко // Здоров'я України. – 2012. – № 1. – С. 18 – 19.

26. Кочатков А.В. Резекция головки поджелудочной железы с продольным панкреатоеюноанастомозом / Кочатков А.В., Кригер А.Г., Берелавичус С.В. // Хирургия. – 2012. – №2. – Р. 31-36.

27. Кубышкин В. А. Острый послеоперационный панкреатит (состояние проблемы в многопрофильном институте) / В. А. Кубышкин, В. А. Вишневский, И. М. Бурков // Экспериментальна і клінічна медицина – 2004. – №3. – С. 59–63.

28. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы: практ. руководство / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М.: ГЭОТАР—Медиа, 2009. — 736 с.

29. Маев И.В. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы / И.В. Маев, А.В. Свиридова, Ю.А. Кучерявый // Фарматека. — 2011. — № 2. — С. 32–39.

30. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация / О. Н. Минушкин // Фарматека. — 2007. — № 2. — С. 53 — 56.

31. Минько Б.А. Комплексная лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы / Минько Б. А., Пручанский В. С., Корытова Л. И. // — СПб: Гиппократ. — 2001. — 136 с.

32. Мігенько Л.М. Застосування статинів для корекції дисліпідних та інших трофологічних порушень при хронічному панкреатиті / Л.М. Мігенько // Вісн. наук. Досліджень. — 2010. — №2. — С. 106-108.

33. Ничитайло М. Е. Стенозирующий папиллит как проявление постхолецистэктомического синдрома / М. Е. Ничитайло, П. В. Огородник, А. Г. Дейниченко // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. — 2011. — Е. 6, № 2. — С. 66–67.

34. Ничитайло М.И. Применение ловастатина в модели хронического алкогольного панкреатита для профилактики фиброза поджелудочной железы после выполнения ее дистальной резекции / Ничитайло М.И., Кравченко Д.А., Медвецкий Е.Б., Шпонька И.С., Савицкая И.М. // Хирургия Украины. — 2013. — №1. — Р. 30-37.

35. Нечитайло М.Е. Кисты и кистозные опухоли поджелудочной железы / Нечитайло М.Е., Снопко Ю.В., Булик И.И. — Киев: ЧАО «Полиграфкнига», 2012. — 544 с.



36. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. – РЖГГК. – 2013. – №1. – С. 66-87.

37. Скомаровський О.А. Діагностика та корекція порушень жовчовідтоку у хворих на хронічний панкреатит / Скомаровський О.А., Швець Ю.П., Уваров В.Ю., Федорук В.І., Любенко Д.Л. // Клінічна хірургія. – 2012. – №4, с.68-71.

38. Стукало А. А. Структура стенозирующих заболеваний дуоденопанкреатобилиарной зоны / А. А. Стукало // Сучасна хірургія та колопроктологія. – 2012. – №4 (4). – С. 58–60.

39. Суходоля А. І. Етапні хірургічні втручання при ускладненому хронічному панкреатиті / А. І. Суходоля, В. В. Петрушенко, О. О. Підмурняк, О. В. Гришук, С. А. Суходоля, І. В. Чубар // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 2. – С. 85-88.

40. Ткач С.М. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению / С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – №1. – С.127-132.

41. Фадеенко Г.Д. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными / Г.Д. Фадеенко, К.А. Просоленко, К.Ю. Дубров // Вестник клуба панкреатологов. – 2010. – №1. – С. 21-25.

42. Шалимов А.А. Хирургия поджелудочной железы / Шалимов А.А., Шалимов С.А., Нечитайло М.Е., Радзиховский А. П. // Симферополь. Таврида – 1997. – 506 с.

43. Шалимов А.А. Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / Шалимов А. А., Грубник В. В., Горовиц Дж. [и др.] // К.: Здоровья. – 2000. – 255 с.

44. Шалимов С.А. Рак поджелудочной железы. Современное состояние проблемы / С. А. Шалимов, Д. С. Осинский, В. А. Черный, [и др.] // – К.: Основа, 2007.

45. Шифрин О.С. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита / О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* – 2009. – № 3. – С. 3–8.

46. Щепотин И.Б. Модификация реконструктивного этапа при панкреатодуоденальной резекции — методика физиологической реконструкции / И. Б. Щепотин, А. В. Лукашенко, Е. А. Колесник [и др.] // *Клин. онкология.* – 2011. – № 1. – С. 30–34.

47. Aghdassi A. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis / A. Aghdassi, J. Mayerle, M. Kraft // *Pancreas.* – 2008. – № 2. – P. 105–112.

48. Ahmed Ali. U. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis / Ahmed Ali. U., Jens S., Busch O.R., Keus F., van Goor H., Gooszen H.G., [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – №8. – P. 339-345.

49. Amann S.T. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis: a casecontrol study from the North American Pancreatitis Study 2 cohort / Amann S.T., Yadav D., Barmada M.M., O'Connell M., Kennard E.D., Anderson M., [et al.] // *Pancreas.* - 2013. – № 42. – P. 293-300.

50. Ammann R.W. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge / Ammann R.W. // *Swiss. Med. Wkly.* – 2006. – №136. – P. 166-174.

51. Andersen D.K. The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis / Andersen D.K., Frey C.F. // *Ann Surg.* – 2010 - №251. – P. 18-32.

52. Apte M. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells / Apte M., Pirola R., Wilson J. // *Antioxid. Redox. Sign.* – 2011. – Vol. 15, №10. – P. 2711-2722.

53. Bachmann K. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up / Bachmann K, Tomkoetter L, Erbes J, Hofmann B, Reeh M, Perez D, Vashist Y, Bockhorn M, Izbicki JR, Mann O. J. // *Am Coll Surg.* – 2014. – Vol. 219. – P. 208-216.

54. Bachmann K. Chronic pancreatitis: modern surgical management. *Langenbecks Arch / Bachmann K., Izbicki J. R, Yekebas E.F. // Surg. – 2011. – Vol. 396. – P. 139-149.*

55. Bachmann K. Is the Whipple procedure harmful for long-term outcome in treatment of chronic pancreatitis? 15-years follow-up comparing the outcome after pyloruspreserving pancreatoduodenectomy and Frey procedure in chronic pancreatitis / Bachmann K, Tomkoetter L, Kutup A, Erbes J, Vashist Y, Mann O, Bockhorn M, Izbicki J.R. // *Ann. Surg. – 2013. – Vol. 258. – P. 815-820.*

56. Bachmann K. Surgical treatment in chronic pancreatitis timing and type of procedure / Bachmann K., Kutup A., Mann O., Yekebas E., Izbicki J.R. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2010. – №24. – P. 299-310.*

57. Bang U.C. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study / Bang U.C., Benfield T., Hyldstrup L., Bendtsen F., Beck Jensen J.E. // *Gastroenterology. – 2014. – Vol. 146. – P. 989-994.*

58. Banks P. Classification of acute pancreatitis-2012: Revision of Atlanta classification and definitions by international consensus / P.Banks, T.L. Bollen, C.Dervenis, H.G.Gooszen, C.D. Johnson, M.G.Sarr, [et al.] // *Gut. – 2013. - №62. - P.102-111.*

59. Bellin M. D. Quality of life improves for pediatric patients after total pancreatectomy and islet autotransplant for chronic pancreatitis / Bellin M.D., Freeman M.L., Schwarzenberg S.J., Dunn T.B., Beilman G.J., Vickers S.M., [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. – 2011. – №9. – P. 93-97.*

60. Bellin M. D. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from Pancreas Fest / Bellin M.D., Freeman M.L., Gelrud A., Slivka A., Clavel A., Humar A., [et al.] // *Pancreatology. – 2014. – № 14. – P. 27-35.*

61. Bhasin D.K. Clinical presentation and outcome of endoscopic therapy in patients with symptomatic chronic pancreatitis associated with pancreas divisum / Bhasin D.K., Rana S.S., Sidhu R.S., Nagi B., Thapa B.R., Poddar U. // JOP. – 2013. – №14. – P. 50-56.

62. Bornman P.C. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / P.C. Bornman, J.F. Botha, J.M. Ramos et al. // S. Afr. Med. J. – 2010. – Vol. 100, №12 (Pt. 2). – P. 845– 860.

63. Bouwense S. A. Altered central pain processing after pancreatic surgery for chronic pancreatitis / Bouwense S.A., Ahmed Ali U, Broek R.P., Issa Y., van Eijck C.H., Wilder-Smith O.H, van Goor H. // Surg. – 2013. – Vol. 100. – P. 1797-1804.

64. Bouwense S.A. Systematic mechanism-orientated approach to chronic pancreatitis pain / Bouwense S.A., de Vries M., Schreuder L.T., Olesen S.S., Frokjaer J.B., Drewes A.M., [et al.] // World J. Gastroenterol WJG. – 2015. – № 21. – P. 47-59.

65. Bramis K. Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis / Bramis K., Gordon-Weeks A. N., Friend P. J. [et al.] // The British Journal of Surgery. – 2012. – Vol. 99, № 6. – P. 761-766.

66. Brimienė V. Differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic cancer: a prospective study of 156 patients / Brimienė V., Brimas G., Strupas K. // Medicina (Kaunas). – 2011. – № 47. – P. 154-162.

67. Buchler M. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis / M. Buchler, M. Martignoni, H. Friess, P. Malfertheiner // BMC. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 9. – P. 93-101.

68. Büchler M.W. Duodenum-preserving pancreatic head resection: long-term results / Büchler M.W., Friess H., Bittner R., Roscher R., Krautzberger W., Müller M.W., [et al.] // J. Gastrointest Surg. – 1997. – №1. – P. 13-19.

69. Cahen D.L. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis / Cahen D.L., Gouma D.J., Laramée P., Nio Y., Rauws E.A., Boermeester M.A., [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – №141. – P. 1690-1695.

70. Cannon J.W. Diagnosis and management of pancreatic pseudocysts: What is the evidence? / J.W. Cannon, M.P. Callery, C.M. Vollmer // *Am Coll Surg.* - 2009. №209. – P. 385-393.

71. Capurso G. Meta-analysis: the placebo rate of abdominal pain remission in clinical trials of chronic pancreatitis / Capurso G., Cocomello L., Benedetto U., Camma C., Delle Fave G. // *Pancreas.* – 2012. – №41. – P. 1125-1131.

72. Ceppa E.P. Modified puestow lateral pancreaticojejunostomy / Ceppa E.P., Pappas T.N. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – №13. – P. 1004-1008.

73. Ceyhan G. O. Fate of nerves in chronic pancreatitis: neural remodeling and pancreatic neuropathy / Ceyhan G. O., Demir I. E., Maak M., and Friess H. // *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology.* - 2010. – Vol. 24, №3. – P. 311-322.

74. Ceyhan G. O. Pancreatic neuropathy results in neural remodeling and altered pancreatic innervation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer / Ceyhan G. O., Demir I. E., Rauch U. [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 104, №10. – P. 2555- 2565.

75. Ceyhan G. O., Pancreatic neuropathy and neuropathic pain—a comprehensive pathomorphological study of 546 cases / Ceyhan G. O., Bergmann F., Kadihasanoglu M. [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, № 1. – P. 177-186.

76. Chauhan S. Pain management in chronic pancreatitis: a treatment algorithm / S. Chauhan, C.E. Forsmark // *Best practice: Research Clinical Gastroenterology.* – 2010. –Vol. 24. – P. 323-335.

77. Choueiri N.E. Advanced imaging of chronic pancreatitis / Choueiri N.E., Balci N.C., Alkaade S., Burton F.R. // *Curr. Gastroenterol Rep.* – 2010. – №12. – P. 114-120.

78. Christein J. D. Central pancreatectomy. A technique for the resection of pancreatic neck lesions / John D. Christein, Rory L. Smoot, Michael B. Farnell // *Arch. Surg.* – 2006. – № 141. – P. 293–299.

79. Clarke B. Endoscopic therapy is effective for patients with chronic pancreatitis / Clarke B., Slivka A., Tomizawa Y., Sanders M., Papachristou G.I.,

Whitcomb D.C., et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. – 2012. – № 10. – P. 795-802.

80. Cooper M.A. Extent of pancreatic fibrosis as a determinant of symptom resolution after the Frey procedure: a clinico-pathologic analysis / Cooper M.A., Makary M.A., Ng J., Cui Y., Singh V.K., Matsukuma K., [et al.] // J. Gastrointest Surg. Off J. Soc.Surg. Aliment Tract. – 2013. – №17. – P. 682-687.

81. D'Haese J. G. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review / D'Haese J. G., Ceyhan G. O., Demir I. E., Tieftrunk E., Friess H. // HPB. – 2014. – Vol. 16, № 6, – P. 512-521.

82. Demir I. E. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire / Demir I.E., Tieftrunk E., Maak M., Friess H., Ceyhan G.O. // Langenbecks Arch Surg. – 2011. – Vol. 396. – P. 151-160.

83. D'Haese J.G. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life / D'Haese J.G., Ceyhan G.O., Demir I.E., Layer P., Uhl W., Lohr M., [et al.] // Pancreas. – 2014. – №43. – P. 834-841.

84. D'Haese J.G. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review / D'Haese J.G., Ceyhan G.O., Demir I.E., Tieftrunk E., Friess H. // HPB (Oxford). – 2014. – №16. – P. 512–521.

85. Di Magno M.J. Chronic pancreatitis / Di Magno M.J., Di Magno E.P. // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2012. – № 28. – P. 523-31.

86. Duggan S. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review / S. Duggan, M. O'Sullivan, S. Feehan [et al.] // Nutr. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 25, №4. – P. 362-370.

87. Dumonceau J.M. Endoscopic versus surgical treatment for chronic pancreatitis / J.M. Dumonceau // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol.356. – P. 2103-2104.

88. Ebbehøj N. Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis / Ebbehøj N., Borly L., Madsen P., Svendsen L.B. // *Pancreas*. – 1986. – №1. – P. 556-558.

89. Eleftherladis N. Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis / Eleftherladis N., Dinu F., Delhaye M., Le Moine O., Baize M., Vandermeeren A., [et al.] // *Endoscopy*. – 2005. – №37. – P. 223-230.

90. Elsenbruch S. How positive and negative expectations shape the experience of visceral pain. / Elsenbruch S. // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 225. – P. 97-119.

91. Forsmark C.E. Management of chronic pancreatitis / Forsmark C.E. // *Gastroenterology*. – 2013. – №144. – P. 1282-1291.

92. Frey C. F. A plea for uni-form reporting of patient outcome in chronic pancreatitis / Frey C. F., Pitt H. A., Yeo C. J., Prinz R. A. // *Arch. Surg.* – 1996. – Vol. 131, N 3. – P. 233–234.

93. Frey C. F. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis / Frey C. F., Amicura K. // *Ann. Surg.* – 1994. – Vol. 4. – P. 492–507.

94. Frey C.F. Why and when to drain the pancreatic ductalsystem / Frey C.F., Beger H.G., Buechler M.W., Ditschuneit H., Malfertheiner P. (et. al) // *Chronic pancreatitis*. Springer, Berlin. – 2009. – P. 415–425.

95. Frokjaer J.B. Altered brain microstructure assessed by diffusion tensor imaging in patients with chronic pancreatitis / Frokjaer J.B., Olesen S.S., Gram M., Yavarian Y., Bouwense S.A., Wilder-Smith O.H., [et al.] // *Gut*. – 2011. – №60. – P. 1554-1562.

96. Frokjaer J.B. Reduced cortical thickness of brain areas involved in pain processing in patients with chronic pancreatitis / Frokjaer J.B., Bouwense S.A., Olesen S.S., Lundager F.H., Eskildsen S.F., van Goor H., [et al.] // *Clin. Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – №10. – P. 434-438.

97. Frulloni L. Chronic pancreatitis: report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients / Frulloni L., Gabbrielli A., Pezzilli R., Zerbi A., Cavestro G.M., Marotta F., [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* – 2009. – Vol. 311, № 41. – P. 19-26.

98. Frulloni L. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / Frulloni L., Falconi M., Gabbrielli A., Gaia E., Graziani R., Pezzilli R., [et al.] // *Dig. Liver. Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study. Liver.* – 2010. – № 42. – P. 381-406.

99. Gaag N.A. The inflammatory pancreatic head mass / N.A. Gaag, M.A. Boermeester // *D. J. Gouma Annals of Surgery.* – 2009. – Vol. 250, № 2. – P. 352–353.

100. González A.M. Assessment of the protective effects of oral tocotrienols in arginine chronic-like pancreatitis / González A.M. // *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2011. – №301. – P. 846–855.

101. Gubergrits N. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery / Gubergrits N., Malecka-Panas E., Lehman G.A., Vasileva G., Shen Y., Sander-Struckmeier S., [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – №33. – P. 1152-1161.

102. Habashi S. Pancreatic pseudocyst / Habashi S., Draganov P.V. // *World J Gastroenterol.* – 2009. - №15. – P. 38-47.

103. Herreros-Villanueva M. Alcohol consumption on pancreatic diseases / Herreros-Villanueva M., Hijona E., Bañales J. M., Cosme A., Bujanda L. // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – №19. – P. 638-647.

104. Hirota M. Endoscopic treatment for chronic pancreatitis: indications, technique, results. / M. Hirota, T. Asakura, A. Kanno, T. Shimosegawa // *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2010. - №17. – P. 770-775.



105. Hughes M.S. Brain-derived neurotrophic factor is upregulated in rats with chronic pancreatitis and mediates pain behavior / Hughes M.S., Shenoy M., Liu L., Colak T., Mehta K., Pasricha P.J. // *Pancreas*. – 2011. – №40. – P. 551-556.

106. Issa Y. Treatment options for chronic pancreatitis / Issa Y., Bruno M.J., Bakker O.J., Besselink M.G., Schepers N.J., [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – № 11. – P. 56-64.

107. Keck T. Long-term outcome after 92 duodenum-preserving pancreatic head resections for chronic pancreatitis: comparison of Beger and Frey procedures / Keck T., Wellner U.F., Riediger H., Adam U., Sick O., Hopt U.T., Makowiec F. // *Gastrointest Surg.* – 2010. – № 14. – P. 549-556.

108. Keck T. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study / Keck T., Adam U., Makowiec F. [et al.] // *Surgery*. – 2012. – Vol. 152, № 3. – P. 95–102.

109. Koninger J. Duodenum-preserving pancreatic head resection—A randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification / J. Koninger, C. M. Seiler, S. Sauerland [et al.] // *Surgery*. – 2008. – № 143. – P. 4.

110. Kutup Y. For which type of chronic pancreatitis is the «Hamburg procedure» indicated? / Kutup, Y. Vashist, J. T. Kaifi, E. F. Yekebas, J. R. Izbicki // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2010. – Vol. 17, № 6. – P. 758-762.

111. Kwek A. B. Current status of endotherapy for chronic pancreatitis / Kwek A. B., Ang T. L., Maydeo A. // *Singapore Med.J.* – 2014; – Vol. 55. – P. 613-620.

112. Liao Z. Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis / Liao Z., Jin G., Cai D., Sun X., Hu B., Wang X., [et al.] // *J. Interv. Gastroenterol.* – 2013. – №3. – P. 133-136.

113. Lieb J.G. Review article: pain and chronic pancreatitis / J.G. Lieb, 2nd, P.E. Forsmark // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29, N 7. – P. 706-719.

114. Liu B.N. Pancreatic duct stones in patients with chronic pancreatitis: surgical outcomes / Liu B.N., Zhang T.P., Zhao Y.P., Liao Q., Dai M.H., Zhan H.X. // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2010. – №9. – P. 423-427.
115. Liu L. Substance P and calcitonin gene related peptide mediate pain in chronic pancreatitis and their expression is driven by nerve growth factor / Liu L., Shenoy M., Pasricha P.J. // *JOP.* – 2011. – №12. – P. 389-394.
116. Lohr J.M. Exocrine pancreatic insufficiency / J. M. Lohr // – Bremen: UNI-MED. – 2010. – P. 91.
117. Masamune A. Roles of pancreatia stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis / Masamune A., Watanabe T., Kikuta K. [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7, N 11. – P. 48-54.
118. Mayerle J. Chronic pancreatitis e definition, etiology, investigation and treatment / Mayerle J., Hoffmeister A., Werner J., Witt H., Lerch M.M., Mossner J. // *Deutsch Arzteblatt Int.* – 2013. – №110. – P. 387-393.
119. Mhuircheartaigh Ní J.M. Pancreatic surgery: a multidisciplinary assessment of the value of intraoperative US / Mhuircheartaigh Ní J.M., Sun M.R., Callery M.P., Siewert B., Vollmer C.M., Kane R.A. // *Radiology.* – 2013. – № 266. – P. 945-955.
120. Mokrowiecka A. Clinical, emotional and social factors associated with quality of life in chronic pancreatitis / Mokrowiecka A., Pinkowski D., Malecka-Panas E., Johnson C.D. // *Pancreatology.* – 2010. – № 10. – P. 39-46.
121. Mullady D.K. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study / Mullady D.K., Yadav D., Amann S.T., O'Connell M.R., Barmada M.M., Elta G.H., [et al.] // *Gut.* – 2011. – Vol. 60, №1. – P. 77–84.
122. Muller M. W. Middle segmental pancreatic resection: an organ-preserving option for benign lesions / Muller M. W., Aßfalg V., Michalski C. W., Buchler P., Kleeff J. // *Der Chirurg.* – 2009. – Vol. 80, № 1. – P. 14-21.

123. Nguyen-Tang T. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention / T. Nguyen-Tang, J.M. Dumonceau // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2010. - №24. – P. 281-298.

124. Otsuki M. Animal model of chronic pancreatitis / M. Otsuki, M. Yamamoto, T. Yamaguchi // *Gastroenterology research and practice.* – 2010. - №4 . – P.700-708.

125. Partington P.F. Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct / Partington P.F., Rochelle R.E. // *Ann. Surg.* – 1960. – №8. – P. 224-229.

126. Pasricha P.J. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis / Pasricha P.J. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 140, № 9. – P. 51.

127. Patrono D. Left-sided portal hypertension: successful management by laparoscopic splenectomy following splenic artery embolization / D. Patrono, R. Benvenga, F. Moro, D. Rossato, R. Romagnoli, M. Salizzoni // *International Journal of Surgery Case Reports.* – 2014. – Vol. 5, №10. – P. 652–655.

128. Pezzilli R. Pancreas: treating pain in chronic pancreatitis, is the dilemma over? / Pezzilli R. // *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – №9. – P. 191-192.

129. Pezzilli R. The quality of life in patients with chronic pancreatitis evaluated using the SF-12 questionnaire: a comparative study with the SF-36 questionnaire / R. Pezzilli, A. M. Morselli Labate, L. Fruitioni [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* – 2006. – Vol. 38, № 2. – P. 116–118.

130. Reding T. A selective COX-2 inhibitor suppressed chronic pancreatitis in an animal model (WBN/Kob rats): significant reduction of macrophage infiltration and fibrosis / T. Reding, D. Bimmler, A. Perren, L-K Sun, F. Fortunato, F. Storni, R. Graf // *Gut.* – 2006. - №55. – P. 1165 – 1173.

131. Regimbeau J.M. A comparative study of surgery and endoscopy for the treatment of bile duct stricture in patients with chronic pancreatitis / Regimbeau

J.M., Fuks D., Bartoli E., Fumery M., Hanes A., Yzet T., [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2012. – №26. – P. 290-298.

132. Rickels M. R. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from Pancreas Fest 2012 / Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G., Robertson R.P., Andersen D.K., Chari S.T., [et al.] // *Pancreatology.* – 2013. – №13. – P. 336-342.

133. Ross A.S. Therapeutic pancreatic endoscopy / A.S. Ross, R.A. Kozarek // *Dig Liver Dis.* – 2010. - №42. – P. 749-756.

134. Sakorafas G. H. Splenic-vein thrombosis complicating chronic pancreatitis / G. H. Sakorafas, A. G. Tsiotou // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 1171–1177.

135. Schwartz E.S. Synergistic role of TRPV1 and TRPA1 in pancreatic pain and inflammation / Schwartz E.S., Christianson J.A., Chen X., La J.H., Davis B.M., Albers K.M., [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – №140. – P. 1283-1291.

136. Schwartz E.S. TRPV1 and TRPA1 antagonists prevent the transition of acute to chronic inflammation and pain in chronic pancreatitis / Schwartz E.S., La J.H., Scheff N.N., Davis B.M., Albers K.M., Gebhart G.F. // *J.Neurosci.* – 2013. – №33. – P. 563-571.

137. Shin L.K. Intraoperative ultrasound of the pancreas / Shin L.K., Brant-Zawadzki G., Kamaya A., Jeffrey R.B. // *Ultrasound Q.* – 2009. – № 25. – P. 39-48.

138. Shrode C.W. Multimodality endoscopic treatment of pancreatic duct disruption with stenting and pseudocyst drainage: how efficacious is it? / Shrode C.W., Macdonough P., Gaidhane M., Northup P.G., Sauer B., Ku J., [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2013. – №45. – P. 129-133.

139. Silva A. COX-2 is not required for the development of murine chronic pancreatitis / Silva A., Weber A., Bain M., Reding T., Heikenwalder M., Sonda S., Graf R. // *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2011. – №6. – P. 968-975.

140. Siriwardena A.K. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the anticipate study / Siriwardena A.K., Mason J.M., Sheen A.J., Makin A.J., Shah N.S // *Gastroenterology*. – 2012. – №143. – P. 655-663.
141. Spanier B. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: A nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005 / Spanier B., Bruno M.J., Dijkgraaf M.G // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – № 19. – P. 18-26.
142. Stevens T. Role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of acute and chronic pancreatitis / Stevens T. // *Gastrointest Endosc. Clin. N. Am.* – 2013. – №23. – P. 735-747.
143. Sun M. R. Intraoperative ultrasonography of the pancreas / Sun M. R., Brennan D. D., Kruskal J. B., Kane R. A. // *Radiographics*. – 2010. – № 30. – P. 1935-1953.
144. Sutherland D.E. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis / Sutherland D.E., Radosevich D.M., Bellin M.D., Hering B.J., Beilman G.J., Dunn T.B., [et al.] // *J. Am Coll. Surg.* – 2012. – №214. – P. 409-424.
145. Tandon R.K. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report / R.K. Tandon, N. Sato, P.K. Garg [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 508-518.
146. Traverso L.W. The pylorus preserving Whipple procedure for the treatment of chronic pancreatitis / Traverso L.W. / *Swiss Surg.* – 2000. – №6. – P. 259-63.
147. Traverso L. W. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis anatomic selection criteria and subsequent long-term outcome analysis / Traverso L. W., Kozarek R. A. // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 226, N 4. – P. 478–486.
148. Ulmasov B. Angiotensin II signaling through the AT 1a and AT 1b receptors does not have a role in the development of cerulean-induced chronic pancreatitis in the mouse / Ulmasov B., Xu Z., Talkad V. [et all.] / *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. 70-80.

149. Vasile D. The surgical treatment of chronic pancreatitis: a clinical series of 17 cases / Vasile D., Ilco A., Popa D., Belega A., Pana S. // *Chirurgia (Bucur)*. – 2013. – №108. – P. 794-799.

150. Waldthaler A. Long-term outcome of self expandable metal stents for biliary obstruction in chronic pancreatitis / Waldthaler A., Schutte K., Weigt J., Kropf S., Malfertheiner P., Kahl S. // *JOP*. – 2013. – №14. – P. 57-62.

151. Weber A. Endoscopic stent therapy in patients with chronic pancreatitis: a 5-year follow-up study / Weber A., Schneider J., Neu B. // *World J. Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 715, № 19. – P. 20.

152. Whitcomb D.C. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2) / Whitcomb D.C., Yadav D., Adam S., Hawes R.H., Brand R.E., Anderson M.A., [et al.] // *Pancreatology*. – 2008. – Vol. 520. – P. 31.

153. Wilcox C. M. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings / Wilcox C.M., Yadav D., Tian Y., Gardner T.B., Gelrud A., Sandhu B.S., [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2014. – № 13. – P. 52-60.

154. Winstead N.S. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis: a review / Winstead N.S., Wilcox C.M. // *Pancreatology*. – 2009. – №9. – P. 344-350.

155. Yadav D. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis / Yadav D., Hawes R.H., Brand R.E., Anderson M.A., Money M.E., Banks P.A., [et al.] // *Arch. Intern. Med*. – 2009. – № 169. – P. 35-45.

156. Yadav D. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study / Yadav D., Timmons L., Benson J.T., Dierkhising R.A., Chari S.T. // *Am J. Gastroenterol*. – 2011. – №106. – P. 2192-2199.

157. Yadav D. The role of alcohol and smoking in pancreatitis / Yadav D., Whitcomb D.C. // *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol*. – 2010. – №7. – P. 131-145.

158. Yamamoto M. Use of seamguard to prevent pancreatic leak following distal pancreatectomy / Maki Yamamoto, Michael S. Hayashi, Ninh T. Nguyen [et al.] // Arch. Surg. – 2009. – Vol. 144, № 10. – P. 894–899.
159. Yin Z. Surgical treatment strategies in chronic pancreatitis: a meta-analysis / Yin Z., Sun J., Yin D., Wang J. // Archives of Surgery. – 2012. – Vol. 147, № 10. – P. 961-968.
160. Zamboni G. A. Ultrasonography of the pancreas / Zamboni G. A., Ambrosetti MCh, D'Onofrio M., Pozzi Mucelli R. // Radiol Clin North Am. – 2012. – № 50. – P. 395-406.
161. Zhuan Liao Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis / Liao Zhuan et al. // J. Interv. Gastroenterol. – 2013. – №3(4). – P. 133-136.