

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД  
«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**МІХЕЄВ ЮРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 616.379-036.12-089.166-06

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДЕНЬ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

14.01.03 – хірургія

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі  
«Охорона здоров'я»

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

\_\_\_\_\_ Міхеєв Ю.О.

Запоріжжя – 2022

## АНОТАЦІЯ

*Міхеев Ю.О.* Хірургічне лікування ускладень хронічного панкреатиту – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «хірургія». – Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Запоріжжя, 2022.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д.17.613.01 Державного Закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти. МОЗ України», Запоріжжя, 2023.

Робота виконана у Запорізькій медичній академії післядипломної освіти МОЗ України на базі хірургічного відділення КНП «Міська лікарня №3 Запорізької міської ради» протягом 2001-2022 років.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності хірургічного лікування хронічного панкреатиту шляхом обґрунтування тактики раннього оперативного втручання (у термін до трьох років від постановки діагнозу) та порівняння з результатами хірургічного втручання у більш пізньому періоді.

Робота складалася з трьох напрямків – хірургічного, клінічного та діагностичного. Перший напрямок (хірургічний) передбачав покращення результативності інвазивних, малоінвазивних оперативних втручань, залежно від терміну захворювання. Другий напрямок (клінічний) базується на аналізі якості життя у пацієнтів обох груп після оперативного лікування. Третій напрямок (діагностичний) передбачав оцінку результатів комплексного патогістологічного та імуногістохімічного дослідження препаратів ПЗ отриманих під час оперативних втручань з приводу ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

Для виконання першого напрямку ретроспективного порівняльного дослідження було створено однорідну когорту з 147 пацієнтів, в якій пацієнти розрізнялися лише за анамнестичним терміном захворювання на ХП.

Пацієнтів було розділено на 2 групи: пацієнти, що відмічали симптоми ХП до операції менше 3 ( $2,7 \pm 0,9$ ) років були включенні в 1 групу – «рання хірургія» – 74 особи; пацієнти, що відмічали симптоми ХП до операції більше 3 ( $7,6 \pm 1,5$ ) років були включенні в 2 групу «пізня хірургія» – 73 особи. Групи за віковим складом статистично достовірно не відрізнялись ( $\chi^2=1,251$ ,  $p>0,05$ ). Статистично достовірно ( $p>0,05$ ) більша кількість хворих з ускладненнями з боку оточуючих органів відображає більшу занедбаність захворювання у групі 2 – «пізньої хірургії». У групі 1 – «рання хірургія» порівняно з «пізня хірургія» симптоматичний стеноз ДПК спостерігався у 1 хворого (1,4 %) та у 8 хворих (11,0 %), відповідно; біліарна стриктура (гіпертензія) з клініко-лабораторними ознаками механічної жовтяниці у 13 хворих (17,8 %) та у 17 хворих (23,9 %), відповідно; біліарна стриктура (гіпертензія) без механічної жовтяниці на момент госпіталізації, але з інтермітуючими епізодами механічної жовтяниці у анамнезі та/або інструментальними (діаметр холедоха  $\geq 10$  мм) та лабораторними ознаками (підвищення лужної фосфатази  $\geq 3$  рази від норми) спостерігалася у 1 хворого (1,4 %) та 7 хворих (9,9 %), відповідно. Статистично достовірних відмінностей між групами за видами операцій не було ( $p>0,05$ ). В обох групах проводилися наступні втручання: дистальна резекція ПЗ, операція Фрея, панкреатоєюноанастомоз (ПЄА), операція Бегера, панкреатодуоденальна резекція (ПДР), цистопанкреатоєюноастомоз (ЦПЄА).

Другий напрямок ґрунтується за результатами опитувальників SF 36, дані були отримані від 74 та 69 осіб з групи 1 – «рання хірургія» та групи 2 – «пізня хірургія», по EORTC QLQ-30 від 74 та 66 осіб, відповідно (чотири пацієнти з групи 2 «пізня хірургія» не заповнили, або заповнили не повністю опитувальник). За всіма показниками опитувальника SF 36, окрім «Фізичного функціонування», група 1 – «рання хірургія» переважає над групою 2 – «пізня хірургія» ( $p<0,05$ ).

Результати хірургічного лікування ХП з панкреатичною та БГ в залежності від терміну захворювання за даними опитувальника EORTC QLQ-S30 показали, що група 1 – «рання хірургія» порівняно з групою 2 – «пізня

хірургія» – мала статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) кращі середні показники за всіма функціональними шкалами опитувальника EORTC QLQ-C30, окрім показника «Когнітивне функціонування». З симптоматичних шкал (в опитувальнику EORTC QLQ-C30 на відміну від SF-36, чим вище симптоматична шкала, тим сильніше виражений відповідний симптом), статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ).

Дані розробленого в клініці опитувальника отримані від 74 та 69 пацієнтів з груп 1 – «рання хірургія» та групи 2 – «пізня хірургія». Через 24-48 місяців після операцій отримано статистично достовірну різницю на користь групи 1 – «рання хірургія». Отже, хірургічні втручання виконані в термін до 3 років від початку клінічного прояву ХП мають перевагу для збереження ЯЖ в післяопераційний період.

Проведена оцінка результатів комплексного патогістологічного та імуногістохімічного дослідження препаратів ПЗ (третьої напрямком) отриманих під час оперативних втручань з приводу ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією у 72 пацієнтів. Весь матеріал було поділено на дві групи дослідження: 1 група – «рання хірургія» – пацієнти, що вважали себе хворими на ХП до операції упродовж менше 3-х років, 2 група – «пізня хірургія» – пацієнти, що вважали себе хворими на ХП більше 3-х років. В 1 групу – «рання хірургія» – увійшли результати 32 пацієнтів, в 2 групу – «пізня хірургія» – увійшли результати 40 пацієнтів. Згідно з гістологічною класифікацією фіброзу за Metavir в 1 групі – «рання хірургія» фіброз F1 (початковий) встановлено у 12 (37,5 %), фіброз F2 (помірний) – у 16 (50,0 %), фіброз F3 (виражений) – у 3 (9,3 %), фіброз F4 (фіброз/цироз) – у 1 (3,2 %), а в 2 групі – «пізня хірургія» – встановлено фіброз F2 (помірний) – у 3 (7,5 %), фіброз F3 (виражений) – у 28 (70,0 %), фіброз F4 (фіброз/цироз) – у 9 (22,5 %). З 1 групи – «рання хірургія» виключено трьох пацієнтів з ХП F3 (виражений) ступінь фіброзу і одного пацієнта з фіброзом F4 (фіброз/цироз), а з 2 групи – «пізня хірургія» виключено три пацієнта з ХП F2 (помірний) ступенем фіброзу.

Таким чином, комплексне патогістологічне та імуногістохімічне

дослідження проведено на 65 препаратах ПЗ, в тому числі 28 – першої групи – «рання хірургія» та 37 – другої групи – «пізня хірургія».

При гістологічному (забарвлення гематоксилін та еозин) дослідженні препаратів пацієнтів 1 групи – «рання хірургія» – з 1 ступенем фіброзу ПЗ (F1) було встановлено розвиток інтерлобулярного фіброзу слабкого ступеню виразності, міждолькові простори мали несуттєве розширення, без гістологічної перебудови або руйнування тубул, ацинарна тканина залишалася інтактною. Паралельне гістохімічне дослідження (забарвлення Малорі-трихром та Ван-Гізон) дозволило візуалізувати розвиток тонких колагенових волокон у міждолькових перетинках, які оточували поодинокі дольки.

При комплексному патогістологічному дослідженні пацієнтів 1 групи – «рання хірургія» – при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією з F2 ступенем фіброзу було виявлено перебудову гістоархітекtonіки ПЗ не тільки у стромальному паттерні, але і у залозисто-протоковому паттерні. Суттєвою відмінністю ХП з F2 ступенем фіброзу від ХП з F1 – є наявність щільного фіброзу навколо нервових волокон, що з клінічними даними може проявлятися больовим синдромом. При цьому ацинарна тканина ПЗ при F1 та F2 ступені фіброзу залишається інтактна.

Паралельне ІГХ-дослідження з використанням  $\alpha$ -SMA ( $\alpha$ -гладеньково-м'язового актину) мікропрепаратів пацієнтів, що хворі на ХП зі слабким та помірним ступенем фіброзу (1 група – «рання хірургія») було встановлено, що зірчасті клітини (ПЗК), які в нормі знаходяться у стані спокою навколо ГПП та інших протоків різного порядку, були активовані, та продукували колаген та інші протеїни екстрацелюлярного матриксу.  $\alpha$ -SMA+зірчасті клітини ПЗ – є головними індукторами формування щільного фіброзу при ХП та синтезують достатній об'єм білків екстрацелюлярного матриксу (фібронектин, колаген I, III IV типів), білків проміжних мікрофіламентів (десмін та віментин). Рівень експресії  $\alpha$ -SMA в 1 групі – «рання хірургія» склав  $(39,73 \pm 1,96)$  умовна одиниця оптичної щільності (УООЩ), а відносна площа імунно-позитивно забарвлених клітин строми  $(15,84 \pm 0,61)$  %.

ІГХ-дослідження мікропрепаратів з використанням Collagen I було виявлено також дифузне мембрано-цитоплазматичне забарвлення веретеноподібних клітин, що складають базис стромального паттерну при хронічному панкреатиті. Експресія маркера спостерігалась у виді тонких прожилок. Показник відносної площі імунно-позитивно забарвлених «фібрилярних» волокон має низький ступінь –  $(22,70 \pm 1,4) \%$ . При цьому рівень експресії маркера мав помірний рівень, що склав  $(84,11 \pm 2,24)$  УООЩ.

За результатами кореляційного аналізу було встановлено наявність зворотного зв'язку між  $\alpha$ -SMA+ клітинами та рівнем експресії Collagen I  $r=0,19$ , при  $p<0,05$ . За кореляційним аналізом між відносними площам  $\alpha$ -SMA+ клітинами та Collagen I встановлено прямий помірний зв'язок  $r=0,42$ , при  $p<0,05$ . Із застосуванням стромального маркера Fibronectin, що зв'язується з фібронектином, який синтезується, у виді фібрилярної сітки нерозчинної консистенції, клітинами паренхіми та строми ПЗ. Його основна локалізація клітинна поверхня та екстрацелюлярний матрикс. В 1 групі – «рання хірургія» – спостерігався помірний рівень експресії фібронектину  $(29,43 \pm 2,69)$  УООЩ. Площа імунно-позитивно забарвлених клітин на фібронектин склала  $(10,45 \pm 0,89) \%$ . ІГХ-реакція із десміном в стромальному паттерні була подібна експресії  $\alpha$ -SMA, обумовлено це тим, що десмін синтезується не тільки клітинами екстрацелюлярного матриксу, але й ПЗК. Експресія десміна спостерігалась не тільки у стромі, але й в ацинарній тканині. Рівень експресії десміну в 1 групі – «рання хірургія» – мав слабе дифузне мембрано-цитоплазматичне забарвлення клітин та склав  $(3,72 \pm 0,24)$  УООЩ. Показник відносної площі експресії десміну  $(0,99 \pm 0,05) \%$ . Результати патогістологічного та імуногістохімічного досліджень препаратів підшлункової залози пацієнтів 2 групи – «пізня хірургія» показують суттєві зміни в архітектоніки ПЗ при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією спостерігали в F3 та F4 ступені виразності фіброзу при забарвленні гематоксиліном та еозином, методом Малорі-трихром та Ван-Гізон. Стромальний паттерн превалював над паренхіматозним. Відмічався

комбіновий фіброз: інтер-, пери- та інтралобулярний фіброз, периневральний та периваскулярний фіброз у 18 (45 %) пацієнтів 2 групи – «пізня хірургія» – у досліджуваних препаратах відзначалася наявність периневральної інфільтрації, що потенційно посилює больову реакцію.

Наукова новизна дослідження. При ретроспективному порівняльному аналізі віддалених результатів основних способів хірургічного лікування ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією, використовуючи великий однорідний клінічний матеріал, вперше визначено, що основними ускладненнями ХП є панкреатична, біліарна та портальна гіпертензія, а у патогенезі болю при ХП є панкреатична гіпертензія та в занедбаних випадках гіпертрофія нервових волокон паренхіми ПЗ з периневральною інфільтрацією. Отримано нові наукові дані щодо морфологічних і імуногістохімічних змін паренхіми ПЗ та розроблені маркери для її оцінки при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання.

Розроблені нові способи резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми ПЗ і ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії при ХП. Обґрунтована необхідність виконання холецистектомії при прямих втручаннях на ПЗ при ХП та запропоновані альтернативні способи корекції біліарної гіпертензії при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією. Обґрунтовано виконання «вірсунгектомії» для корекції периферичної панкреатичної гіпертензії. Доведена можливість виконання та переваги лапароскопічних дренуючих втручань при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

При аналізі безпосередніх і віддалених результатів у проспективному рандомізованому дослідженні вперше визначена та обґрунтована перевага тактики «ранньої хірургії» ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією та ефективність розроблених нових способів резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми ПЗ і ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії при ХП.

**Ключові слова:** підшлункова залоза, хронічний панкреатит, хірургічне

лікування, фіброз, рання хірургія, лапароскопічний панкреатоєюноанастомоз, безпосередні і віддалені результати.

## ANNOTATION

Mikheev I.O. Surgical Treatment of Complications of Chronic Pancreatitis. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences for specialty 14.01.03 "surgery" – State institution " Zaporizhzhia medical academy of postgraduate education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, 2023.

The defense will take place in the specialized academic council D.17.613.01 of the State Institution " Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education. Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, 2023.

The work was performed at the Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine on the basis of the surgical department of the KNP "City Hospital No. 3 of the Zaporizhzhia City Council" during the years 2001-2022.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of surgical treatment of chronic pancreatitis (CP) by substantiating the tactics of early surgical intervention (up to three years after the diagnosis) and comparing it with the results of surgical intervention for pain in the late period.

The work was consisted of three directions – surgical, clinical and diagnostic. The first direction (surgical) involved improving the effectiveness of invasive and minimally invasive surgical interventions, depending on the duration of the disease. The second direction (clinical) is based on the analysis of the quality of life in patients of both groups after surgical treatment. The third direction (diagnostic) provided for the evaluation of the results of a complex pathohistological and immunohistochemical study of pancreas preparations obtained during operative interventions for CP with pancreatic and biliary hypertension.

To perform the first direction of the retrospective comparative study, a



homogeneous cohort of 147 patients was created, in which the patients differed only by the anamnestic duration of the disease of CP. Patients were divided into 2 groups: patients who noticed symptoms of CP before surgery for less than 3 ( $2.7 \pm 0.9$ ) years were included in 1 group – "early surgery" – 74 people; patients who had symptoms of CP before surgery for more than 3 ( $7.6 \pm 1.5$ ) years were included in the 2nd group "late surgery" – 73 people. The age groups did not differ statistically significantly ( $\chi^2=1.251$ ,  $p>0.05$ ). A statistically significant ( $p>0.05$ ) greater number of patients with complications from the surrounding organs reflects greater neglect of the disease in group 2 – "late surgery". In group 1 – "early surgery" compared to "late surgery", symptomatic stenosis of the duodenum was observed in 1 patient (1.4 %) and in 8 patients (11.0 %), respectively; biliary stricture (hypertension) with clinical and laboratory signs of mechanical jaundice in 13 patients (17.8 %) and in 17 patients (23.9 %), respectively; biliary stricture (hypertension) without mechanical jaundice at the time of hospitalization, but with intermittent episodes of mechanical jaundice in the anamnesis and/or instrumental (choledochal diameter  $\geq 10$  mm) and laboratory signs (alkaline phosphatase increase  $\geq 3$  times normal) was observed in 1 patient (1.4 %) and 7 patients (9.9 %), respectively. There were no statistically significant differences between groups in terms of types of operations ( $p>0.05$ ). The following interventions were performed in both groups: distal resection of the pancreas, Frey's operation, pancreatojejunostomy (PEA), Beger's operation, pancreatoduodenectomy (PDE), cystopancreatojejunostomy (CPEA).

The second direction is based on the results of the SF-36 questionnaires, data were obtained from 74 and 69 people from group 1 – "early surgery" and group 2 – "late surgery", according to the EORTC QLQ-C30 from 74 and 66 people, respectively (four patients from the group 2 – "late surgery" was not filled out, or the questionnaire was not completely filled out).

According to all indicators of the SF 36 questionnaire, except for "Physical functioning", group 1 – "early surgery" prevails over group 2 – "late surgery" ( $p<0.05$ ). The results of surgical treatment of CP with pancreatic and biliary hypertension depending on the duration of the disease according to the EORTC

QLQ-C30 questionnaire showed that group 1 – "early surgery" compared to group 2 – "late surgery" had statistically significantly ( $p < 0.05$ ) better mean scores on all functional scales of the EORTC QLQ-C30 questionnaire, except for "Cognitive Functioning".

From the symptomatic scales (in the EORTC QLQ-C30 questionnaire, unlike the SF-36, the higher is the symptomatic scale, the more is pronounced the corresponding symptom), statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).

The data of the questionnaire developed in the clinic were obtained from 74 and 69 patients from groups 1 – "early surgery" and group 2 – "late surgery", respectively. Thus, 24-48 months after operations, a statistically significant difference was obtained in favor of group 1 – "early surgery". Therefore, surgical interventions performed up to 3 years after the onset of clinical manifestations of CP have an advantage for preserving quality of life in the postoperative period.

The evaluation of the results of a complex pathohistological and immunohistochemical study of pancreas preparations (the third direction) obtained during surgical interventions for CP with pancreatic and biliary hypertension in 72 patients was carried out. All material was divided into two study groups: 1st group – "early surgery" – patients who considered themselves to be suffering from CP before surgery for less than 3 years, 2nd group – "late surgery" – patients who considered themselves to be suffering from CP for more than 3 years. The 1 group - "early surgery" – included the results of 32 patients, the 2 group – "late surgery" – included the results of 40 patients. According to the histological classification of fibrosis according to Motavir in the 1 group – "early surgery" fibrosis F1 (initial) was established in 12 (37.5 %), fibrosis F2 (moderate) – in 16 (50.0 %), fibrosis F3 (pronounced) – in 3 (9.3 %), fibrosis F4 (fibrosis/cirrhosis) – in 1 (3.2 %), and in the 2 group – "late surgery" fibrosis F2 (moderate) was established in 3 (7.5 %), fibrosis F3 (pronounced) – in 28 (70.0 %), fibrosis F4 (fibrosis/cirrhosis) – in 9 (22.5 %). Three patients with CP F3 (pronounced) degree of fibrosis and one patient with fibrosis F4 (fibrosis/cirrhosis) were excluded from the 1 group – "early surgery", and three patients with CP F2 (moderate) degree were excluded from the 2 group – "late

surgery" fibrosis.

Thus, a complex pathohistological and immunohistochemical study was carried out on 65 pancreas preparations, including 28 – the first group – "early surgery" and 37 – the second group – "late surgery".

During the histological (hematoxylin and eosin staining) examination of the preparations of patients of the 1 group – "early surgery" with F1 degree of fibrosis of the pancreas, it was established the development of interlobular fibrosis of a weak degree of expressiveness, the interlobular spaces had an insignificant expansion, without histological rearrangement or destruction of the tubules, the acinar tissue remained intact. A parallel histochemical study (Malory-trichrome and Van-Gieson staining) made it possible to visualize the development of thin collagen fibers in the interlobular membranes that surrounded individual lobules.

During a complex pathohistological examination of patients of the 1 group – "early surgery" in CP with pancreatic and biliary hypertension with F2 degree of fibrosis, a reorganization of the histoarchitectonics of the pancreas was revealed not only in the stromal pattern, but also in the glandular-ductal pattern. A significant difference between CP with F2 degree of fibrosis and CP with F1 is the presence of dense fibrosis around nerve fibers, which can manifest as pain syndrome with clinical data. At the same time, the acinar tissue of the PZ with F1 and F2 degrees of fibrosis remains intact.

A parallel IGC study using  $\alpha$ -SMA ( $\alpha$ -smooth muscle actin) of micropreparations of patients with CP with a weak and moderate degree of fibrosis (the 1 group – "early surgery") found that stellate cells (SPC), which are normally at rest around the MPD and other ducts of various orders, were activated and produced collagen and other proteins of the extracellular matrix.  $\alpha$ -SMA+stellar cells of pancreas are the main inducers of the formation of dense fibrosis in CP and synthesize a sufficient amount of proteins of the extracellular matrix (fibronectin, collagen I, III IV types), proteins of intermediate microfilaments (desmin and vimentin). The expression level of  $\alpha$ -SMA in the 1 group – "early surgery" was  $(39.73 \pm 1.96)$  conventional unit of optical density (CUOD), and the relative area of

immunopositively stained cells of the stroma was  $(15.84 \pm 0.61) \%$ .

IGH examination of micropreparations using Collagen I also revealed diffuse membrane-cytoplasmic staining of spindle-shaped cells, which form the basis of the stromal pattern in chronic pancreatitis. The expression of the marker was observed in the form of thin streaks. The indicator of the relative area of immuno-positively stained "fibrillar" fibers has a low degree of  $-(22.70 \pm 1.4) \%$ . At the same time, the level of expression of the marker was moderate, amounting to  $(84.11 \pm 2.24)$  CUOD.

According to the results of the correlation analysis, it was established the presence of a feedback relationship between  $\alpha$ -SMA+ cells and the level of Collagen I expression  $r=0.19$ , at  $p<0.05$ . Correlation analysis between the relative areas of  $\alpha$ -SMA+ cells and Collagen I was established a direct moderate relationship  $r=0.42$ , at  $p<0.05$ .

With the use of the stromal marker Fibronectin, which binds to fibronectin, which is synthesized in the form of a fibrillar mesh of insoluble consistency, by cells of the parenchyma and stroma of the pancreas. Its main localization is the cell surface and the extracellular matrix. In the 1 group – "early surgery" – there was a moderate level of fibronectin expression of  $(29.43 \pm 2.69)$  CUOD. The area of immunopositively stained cells for fibronectin was  $(10.45 \pm 0.89) \%$ . The IGH reaction with desmin in the stromal pattern was similar to the expression of  $\alpha$ -SMA. This is due to the fact that desmin is synthesized not only by cells of the extracellular matrix, but also by PSC. Desmin expression was observed not only in stroma, but also in acinar tissue. The expression level of desmin in the 1 group – "early surgery" had weak diffuse membrane-cytoplasmic staining of cells and was  $(3.72 \pm 0.24)$  CUOD. The indicator of the relative area of desmin expression is  $(0.99 \pm 0.05) \%$ .

The results of pathohistological and immunohistochemical studies of pancreas preparations of patients in group 2 – "late surgery" show significant changes in the architecture of the pancreas in CP with pancreatic and biliary hypertension observed in F3 and F4 degrees of fibrosis when stained with hematoxylin and eosin, by the Malory-trichrome and Van-Gizon. The stromal pattern prevailed over the parenchymal pattern. Combined fibrosis was noted: inter-, peri- and intralobular

fibrosis, perineural and perivascular fibrosis in 18 (45 %) patients of the 2 group – "late surgery"; in the studied drugs, the presence of perineural infiltration was noted, which potentially increases the pain reaction.

Scientific novelty of the research. In a retrospective comparative analysis of the long-term results of the main methods of surgical treatment of CP with pancreatic and biliary hypertension, using a large homogeneous clinical material, it was determined for the first time that the main complications of CP are pancreatic, biliary and portal hypertension, and in the pathogenesis of pain in CP there is pancreatic hypertension and in neglected in cases of hypertrophy of nerve fibers of the parenchyma of the pancreas with perineural infiltration. New scientific data on morphological and immunohistochemical changes of the parenchyma of the pancreas were obtained and markers were developed for its assessment in CP with pancreatic and biliary hypertension, depending on the duration of the disease.

New methods of resection-drainage operations aimed at preserving the function of the pancreatic parenchyma and eliminating pancreatic and biliary hypertension in CP have been developed.

The need to perform cholecystectomy during direct interventions on the pancreas in CP is justified and alternative methods of biliary hypertension correction in CP with pancreatic and biliary hypertension are proposed. The performance of "virsungectomy" for the correction of peripheral pancreatic hypertension is justified.

The feasibility and advantages of laparoscopic drainage interventions in CP with pancreatic and biliary hypertension have been proven. When analyzing the immediate and long-term results in a prospective randomized study, the advantage of the "early surgery" tactics of CP with pancreatic and biliary hypertension and the effectiveness of the developed new methods of resection-drainage operations aimed at preserving the function of the pancreatic parenchyma and eliminating pancreatic and biliary hypertension in CP were determined and substantiated for the first time.

**Key words:** pancreas, chronic pancreatitis, surgical treatment, fibrosis, early surgery, laparoscopic pancreatojejunostomy, immediate and long-term results.

## Список публікацій здобувача

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Ярешко, В. Г., Рязанов, Д. Ю., Михеев, Ю. А. & Криворучко, И. В. (2009). Хирургическое лечение осложнений хронического панкреатита в зависимости от морфологических и функциональных изменений поджелудочной железы. *Харківська хірургічна школа*, 36(4.1), 326–328. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).
2. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. А. & Криворучко, И. В. (2011). Диагностика и лечение осложнённых псевдокист поджелудочной железы. *Український журнал хірургії*, 12(3), 109–112. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).
3. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. О., Криворучко, И. В. & Живиця, С. Г. (2010). Диагностика та лікування псевдокист підшлункової залози, ускладнених механічною жовтяницею. *Acta Medica Leopoliensia (Львівський медичний часопис)*, 16(4), 75–77. (Здобувачем проведено обстеження, підготовлено первинну документацію та базу даних, оформлено статтю до друку).
4. Ярешко, В. Г. & Михеев, Ю. О. (2013). Вибір способу оперативного лікування хронічного панкреатиту. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 46(1), 131–135. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті).
5. Ярешко, В. Г. & Михеев, Ю. А. (2013). Резекционные и дренирующие операции в лечении хронического панкреатита и его осложнений. *Український журнал хірургії*, 22(3), 160–165. (Здобувачем сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено

статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).

6. Ярешко, В. Г. & Михеев, Ю. А. (2015). Хирургическое лечение хронического панкреатита. *Харківська хірургічна школа*, 73(4), 37–41. (Здобувачем проведено аналіз літератури, сформульовано мету, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

7. Ярешко, В. Г., Отарашвили, К. Н., Живица, С.Г. & Михеев, Ю. А. (2015). Диагностика и хирургическое лечение рака поджелудочной железы и периампулярной зоны. *Клиническая онкология*, 20(4), 28–31. (Здобувачем аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

8. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. О., Живица, С. Г., & Бамбизов, Л. М. (2017). Малоінвазивні технології у лікуванні ускладнень хронічного панкреатиту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 21(1), 71–75. (Здобувачем розроблено критерії включення та виключення з дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку)

9. Михеев, Ю. А., Евсеев, А. В., & Канаки, А. В. (2017). Структурная трансформация протоковой системы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. *Гастроентерология*, 51(4), 237–245. (Здобувачем сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).

10. Yareshko, V., Yevseiev, A., & Mikheiev, Yu. (2018). Features of the Pancreatic Duct System in Patients with Chronic Pancreatitis. *Gastro Med Res*. GMR.000514. 1–5. (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

11. Mikheiev I. (2018). Laparoscopic lateral pancreatojejunostomy in treatment of chronic pancreatitis: reporting the first experience in Ukraine. *Georgian*

*medical news*, (284), 24–27.

12. Yareshko, V., & Mikheiev I. (2018). Laparoscopic Longitudinal Pancreatojejunostomy for Chronic Pancreatitis: Report of First Ukraine Experience. *Gastroenterology, Hepatology & Digestive Disorders*, 1(2), 1–4. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).

13. Міхеєв, Ю. О. (2018). Лапароскопічна повздожня панкреатоеюностомія при хронічному панкреатиті. *Клінічна хірургія*, 85(6.2), 60-62.

14. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2018). Діагностика та диференційований підхід до вибору методу лікування псевдокіст підшлункової залози. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 2(58), 90–95. (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

15. Ярешко, В. Г., Живиця, С. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2018). Диференційований підхід до вибору методу лікування псевдокіст підшлункової залози. *Медичні перспективи*, 23(4), 124–130. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено клінічне спостереження хворих, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

16. Ярешко, В. Г., Поталов, С. О., Філімонова, І. В., Міхеєв, Ю. О., & Марусій, А. І. (2019). Мікробний спектр і раціональна антибактеріальна терапія в лікуванні інфікованих форм некротичного панкреатиту. *Сучасні медичні технології*, 2(41), 11–16. (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, підготовлено статтю до друку).

17. Ярешко, В. Г., Туманський, В. О., Міхеєв, Ю. О., Кіосов, О. М., Стешенко, А. О., Ярешко, Н. О., & Канакі, А. В. (2020). Клініко-морфологічна діагностика та хірургічне лікування парадуоденального панкреатиту. *Патологія*, 17(3), 416–422. (Здобувачем розроблено методологію



дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

18. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., Шпиленко, О. Ф., & Бабій, О. М. Оптимальний термін хірургічного лікування хронічного панкреатиту або оптимальна операція? *Гастроентерологія*, 55(3), 191–198. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

19. Mikheiev, Iu., Yareshko, V., Skrypko, V., Babii, O., & Shpylenko, O. (2021). Optimal management of early surgery of chronic pancreatitis. *International Journal of Health Sciences*, 5(3), 373–385. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

20. Yareshko, V., Mikheiev, Iu., Riazanov, D., Shplenko, O., & Kanaki, A. (2021). “Wirsungectomy” for chronic pancreatitis. *Journal of Hepatology and Gastrointestinal disorders*, 7(2), 1–4. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

21. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., Бабій, О. М., & Філімонова, І. В. (2021). Вірсунгектомія в лікуванні панкреатичної гіпертензії при хронічному панкреатиті. *Гастроентерологія*, 55(4), 258–262. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

22. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., Скрипко, В. Д., & Шпиленко, О. Ф. (2021). Хірургія біліарних стриктур при хронічному панкреатиті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, 4, 65–71. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

#### **Опубліковані праці апробаційного характеру:**

1. Рязанов, Д. Ю., Михеев, Ю. А., Живица, С. Г., & Криворучко, И. В. (2010). Хирургическое лечение осложненных хронического панкреатита в

зависимости от морфологических и функциональных особенностей поджелудочной железы. *IV Міжнародні Піроговські читання* : матеріали наукового конгресу, присвяченого 200-річчю з дня народження М.І. Пірогова та XXII з'їзду хірургів України, м. Вінниця, 2010. (с. 126). Вінниця. *(Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

2. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. А., Попов, П. И., Криворучко, И. В., & Отарашвили, К. Н. (2010). Интервенционная сонография в лечении псевдокист поджелудочной железы. *IV Міжнародні Піроговські читання* : матеріали наукового конгресу, присвяченого 200-річчю з дня народження М.І. Пірогова та XXII з'їзду хірургів України. (с. 256–257). Вінниця. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).*

3. Ярешко, В. Г., & Михеев, Ю. А. (2012). Профилактика осложнений прямых оперативных вмешательств на поджелудочной железе при хроническом панкреатите. *Клінічна хірургія*, 4, 56–57. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, сформульовано мету, виконано статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).*

4. Ярешко, В. Г., & Михеев, Ю. А. (2015). Выбор метода хирургического лечения хронического панкреатита и его осложнений. *XXIII з'їзд хірургів України* : зб. наук. робіт. Електрон. текст. дані. *Клінічна хірургія*, електрон. оптичний диск. (с. 219–220). Київ *(Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

5. Ярешко, В. Г., Клименко, В. Г., Михеев, Ю. О., Кіусов, О. М., & Гулевський, С. М. (2017). Досвід мультидисциплінарного підходу в діагностиці та лікуванні дуоденальної дістрофії. *Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія* : матеріали ІХ симпозиуму, 21-22 вересня, 2017 р. (с. 43). Коблево. *Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

6. Mikheiev, I. (2018). Structural transformation of the pancreatic ducts in

patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 18(4), S104. Berlin

7. Mikheiev, I., & Yareshko, V. (2018). Laparoscopic Lateral Pancreatojejunostomy for Chronic Pancreatitis. First Ukrainian Experience. *Surg Endosc* 20 April 2018 p386 26th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES), London, United Kingdom, 30 May–1 June 2018: Poster Presentations. *Surg Endosc* 32 (Suppl 2), 483–614 (2018). *Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано статистичний аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

8. Mikheiev, I. (2018). Total laparoscopic longitudinal pancreatojejunostomy: optimal surgical option for early chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol Hepatol* Volume 2. 14th International Conference on Gastro Education September 06-07, 2018 London, UK

9. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. А., Стешенко, А. А., Криворучко, И. В., & Кичангина, Т. М. (2018). Эндоскопическая цистодуоденостомия у пациента с кистозно-дегенеративным панкреатитом, осложнённым механической желтухой. *Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія* : матеріали ІХ симпозіуму. (с. 54–55). *(Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

10. Михеев, Ю. О. (2018). Лапароскопічна поздовжня панкреатоеюностомія при хронічному панкреатиті. Перший досвід виконання. *XXIV з'їзд хірургів України* : зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. *Клінічна хірургія*, електрон. опт. диск (CD–R). (с. 203–204). Київ.

11. Ярешко, В. Г., & Михеев Ю. О. (2018). Вірсунгектомія при хронічному панкреатиті. *XXIV з'їзд хірургів України* : зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. *Клінічна хірургія*, електрон. опт. диск (CD–R). (с. 227–228). Київ. *(Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

12. Yareshko, V., & Mikheiev, Iu. (2019). Minimally invasive surgery for chronic pancreatitis as main and auxiliary options? *Proceedings on Minimally*

*Invasive Surgery* : abstract 17th Three-Country Conference on Minimally Invasive Surgery, Jan 24-25, 2019 (p. 226). Lübeck, Germany. *(Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2011). Спосіб лікування хронічного панкреатиту, ускладненого вірсунголітіазом та псевдокістою хвоста підшлункової залози. Патент України на корисну модель 65533. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/680861/> *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних).*

2. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2013). Спосіб лікування хронічного панкреатиту, ускладненого вірсунголітіазом, псевдокістою голівки підшлункової залози та непрохідністю термінального відділу холедоху. Патент України на корисну модель 86232. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1119511/> *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних)*

3. Ярешко, В. Г., & Міхеєв, Ю. О. (2017). Спосіб хірургічного лікування хронічного панкреатиту, ускладненого панкреатичною гіпертензією. Патент України на корисну модель 113114. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/818441/> *(Здобувачем проведено відбір хворих до обстеження, клінічне спостереження за пацієнтами, аналіз отриманих даних)*

## ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	25
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ПАНКРЕАТИЧНОЮ ТА БІЛІАРНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (сучасний стан проблеми)	
1.1. Патоморфологічні та структурні зміни при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією.	35
1.2. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією.	48
1.3. Сучасні способи хірургічного лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією.	60
1.4. Результати хірургічного лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією.	
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	
2.1. Методологія дисертації як цілісної наукової праці, що вирішує важливу науково-практичну проблему	67
2.2. Матеріали клінічних досліджень.	67
2.3. Методи дослідження і критерії порівняння	69
2.4. Ретроспективне порівняльне дослідження	80
2.5. Проспективне когортне порівняльне дослідження	80
2.6. Статистична обробка даних	82
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ПАНКРЕАТИЧНОЮ ТА БІЛІАРНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В	

### ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЕРМІНУ ЗАХВОРЮВАННЯ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

- 3.1. Характеристика пацієнтів і розподіл за групами в залежності от терміну захворювання. 83
- 3.2. Характер ускладнень хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання. 84
- 3.3. Характер оперативних втручань при хірургічному лікуванні хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією. 85
- 3.4. Аналіз результатів хірургічного лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання. 86
- 3.5. Розробка скринінгового інструменту оцінки даних основних клінічних проявів та факторів ризику ускладнень хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією . 90

### РОЗДІЛ 4. ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ПАНКРЕАТИЧНОЮ ТА БІЛІАРНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЕРМІНУ ЗАХВОРЮВАННЯ

- 4.1. Рандомізація груп пацієнтів для морфологічного дослідження підшлункової залози при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання. 101
- 4.2. Результати патогістологічного та імуногістохімічного досліджень препаратів підшлункової залози пацієнтів першої групи - «рання хірургія». 102
- 4.3. Результати патогістологічного та імуногістохімічного досліджень препаратів підшлункової залози пацієнтів другої групи - «пізня хірургія». 108

4.4. Аналіз виявлених патоморфологічних знахідок підшлункової залози при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання.	117
<b>РОЗДІЛ 5. УДОСКОНАЛЕННЯ СПОСОБІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ПАНКРЕАТИЧНОЮ ТА БІЛІАРНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.</b>	
5.1.Хірургічне лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною гіпертензією і псевдокістами підшлункової залози.	121
5.2. Хірургічне лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною гіпертензією протоків другого порядку.	132
5.3. Хірургічне лікування хронічного панкреатиту з біліарною гіпертензією.	137
5.4. Хірургічне лікування парадуоденального хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією.	146
5.5. Лапароскопічне лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією.	154
<b>РОЗДІЛ 6. ОБГРУНТАВАННЯ ТАКТИКИ «РАННЬОЇ ХІРУРГІЇ» ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ПАНКРЕАТИЧНОЮ ТА БІЛІАРНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (ПРОСПЕКТИВНЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)</b>	
6.1. Покази до оперативного лікування, розподіл хворих за групами в ході відбору і рандомізації.	166
6.2. Оцінка сумісності груп порівняння за передопераційними даними.	167
6.3. Малоінвазивні втручання при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією.	172
6.4. Прямі втручання на підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією	176

6.5. Порівняння найближчих та віддалених результатів між групами в проспективному дослідженні	178
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	191
ВИСНОВКИ	223
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	226
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	228
ДОДАТОК А. СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	270
ДОДАТОК А1. ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	277
ДОДАТОК Б. АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ	279



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

- БГ – біліарна гіпертензія
- ВАШ – візуальна аналогова шкала болю
- ГЕА – гепатікоентероанастомоз
- ГП – гострий панкреатит
- ГПП – головна панкреатична протока
- ДПК – дванадцятипала кишка
- ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
- ЗЖП – загальна жовчна протока
- КТ – комп'ютерна томографія
- МРТ – магнітно-резонансна томографія
- ПДП – «парадуоденальний панкреатит»
- ПДР – панкреатодуоденальна резекція
- ПЄА – панкреатоєюноанастомоз
- ПЗ – підшлункова залоза
- ПЗК – панкреатичні зірчасті клітини
- РКД – рандомізовані клінічні дослідження
- СВ – стандартне відхилення
- ТДПСТ – трансдуоденальна папілосфінктеропластика
- УООЩ – умовна оптична одиниця щільності
- ХДС – холедоходуоденоанастомоз
- ХЕА – холедохоентероанастомоз
- ХП – хронічний панкреатит
- ЦД – цукровий діабет
- ЦНС – центральна нервова система
- ЦПЄА – цистопанкреатоєюноанастомоз
- ЯЖ – якість життя
- ВР – інтенсивність болю (Bodily pain)
- ГН – загальний стан здоров'я (General Health)

MH – психічне здоров'я (Mental Health)

p – рівень значимості

PAR2 – протезоактивуючий рецептор 2

PF – фізичне функціонування (Physical Functioning)

PH – фізичний компонент здоров'я (Physical health)

RE – рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role Emotional)

RP – рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning)

SF – соціальне функціонування (Social Functioning)

TPAT – тотальна панкреатектомія з аутотрансплантацією острівцевих клітин

VT – життєва активність (Vitality)

$\alpha$ -SMA –  $\alpha$ -ізоформа гладком'язового актину

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Хронічний панкреатит (ХП) – це поліетіологічний фіброзно-запальний синдром, при якому повторювані епізоди запалення підшлункової залози призводять до значного заміщення фіброзною тканиною паренхіми підшлункової залози (ПЗ) та трансформації її протокової системи, що призводить до хронічного болю, екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ, зниження якості життя та скорочення тривалості життя [1].

Частота захворюваності на ХП у світі коливається від 10 до 200 випадків на 100000 населення з тенденцією до збільшення поширеності [1, 2, 3]. При цьому за останні 40 років відмічається приблизно дворазовий приріст захворюваності.

Патогенез ХП остаточно не з'ясовано [4, 5]. Передбачається, що гіперсекреція білка не компенсується збільшенням протокової секреції бікарбонатів. Надалі це призводить до утворення «білкових пробок» панкреатичних проток, внаслідок підвищеної секреції білків ПЗ, які є осередками кальцифікації та призводять до утворення конкрементів у протоковій системі ПЗ. В результаті уражається епітелій проток, який утворює зліпки та закупорює протоки, тим самим викликаючи запальні зміни та втрату функціонуючої паренхіми ПЗ внаслідок фіброзу. Незалежно від етіології ХП основним патофізіологічним моментом є заміщення фіброзною тканиною паренхіми залози у відповідь на запалення [5, 6].

Хворі на ХП мають складні клінічні прояви, що пов'язані з заміщенням паренхіми ПЗ сполучною тканиною та розвитком різноманітних ускладнень, таких як, панкреатична, біліарна та портальна гіпертензія, порушення прохідності дванадцятипалої кишки (ДПК) [7].

Домінуючими в лікуванні ХП залишаються дренажні та резекційні хірургічні втручання, та, навіть панкреатектомія з алотрансплантацією островкових клітин. Виконання дренажних та резекційних операцій лапароскопічним способом є технічно складним та дискутабельним, а досвід

лапароскопічних операцій при ХП (особливо дуоденумзберігаючих резекцій) не є великим, та потребує подальшого вивчення [8, 9]. Ендоскопічні транспапілярні втручання, способи ендоскопічних цистодігестивних анастомозів при панкреатичних псевдокістах, не є радикальними та мають короткочасний ефект [10]. А технологічні можливості сучасних лапароскопічних методик при лікуванні ускладнень ХП значно обмежені в порівнянні, наприклад, з лапароскопічним лікуванням раку підшлункової залози [9, 11, 12].

В 2012 р., нідерландські дослідники прийшли до висновку, що хоча заснований на патологічних анатомічних змінах вибір хірургічного втручання дозволяє отримати від чудових до задовільних результатів контролю болю при ХП, але раннє хірургічне втручання, виконане до багатьох ендоскопічних спроб лікування та виникнення потреби в сильних знеболюючих, може бути вирішальним у запобіганні рецидивів болю після операції з приводу ХП [13]. Тривалість симптомів ХП менше 3 років до операції була встановлена як незалежний фактор більшого зменшення болю та меншої частоти екзокринної недостатності ПЗ після операції [14]. Темі ранньої хірургії лікування ХП присвячений ряд ретроспективних когортних досліджень та систематичних оглядів [15], кожен з яких засвідчив кращий контроль болю та збереження екзокринної функції ПЗ при ранньому хірургічному лікуванні ХП, загальноприйнятим визначенням ранньої операції став термін в 3 або менше років з початку захворювання [16]. За даними рандомізованого клінічного дослідження ESCAPE, яке включало 88 пацієнтів з обструктивним болісним хронічним панкреатитом, раннє хірургічне втручання порівняно з ендоскопічним підходом призвело до значно меншого болю протягом 18 місяців – 37 проти 49 балів, виміряних за оцінкою болю за Ізбіцьким [17].

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

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри хірургії та малоінвазивних технологій ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» «Удосконалення сучасних методів діагностики та лікування запальних та

пухлинних захворювань гепатопанкреатобіліарної системи» (номер держреєстрації 0118U003969). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (протокол № 8 від 27.12.2016 р.).

**Мета дослідження:** покращити результати хірургічного лікування хронічного панкреатиту шляхом удосконалення тактики та способів резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми підшлункової залози і ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії..

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити основні клінічні прояви у оперованих хворих на хронічний панкреатит з панкреатичною та біліарною гіпертензією, провівши ретроспективне порівняльне дослідження з урахуванням терміну захворювання.

2. Розробити скрінінговий інструмент оцінки якості життя хворих, що має дихотомічний, клінічно значущий зміст щодо основних клінічних проявів та факторів ризику ускладнень хронічного панкреатиту, та оцінити якість життя після хірургічного лікування в групах ранньої та пізньої хірургії за результатами опитувальників.

3. Обґрунтувати необхідність виконання холецистектомії при виконанні дреноуючих та резекційно-дреноуючих операцій при хронічному панкреатиті.

4. Дослідити морфологічні особливості та рівень експресії клітинних та фібрилярних імуногістохімічних маркерів у паренхімі підшлункової залози при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання.

5. Вивчити інструментальні особливості діагностики парадуоденального панкреатиту та обґрунтувати об'єм і спосіб хірургічного лікування хворих.

6. Визначити ранні показання до виконання комбінованих прямих оперативних втручань на підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті з біліарною гіпертензією.

7. Науково обґрунтувати необхідність «вірсунгектомії» зі збереженням паренхіми підшлунковій залозі при оперативних втручаннях з приводу хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

8. Обґрунтувати застосування тактики «ранньої хірургії» та удосконалити способи хірургічного лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

9. Вивчити безпосередні та віддалені результати лікування хворих на хронічний панкреатит з панкреатичною та біліарною гіпертензією і оцінити ефективність розробленої тактики та удосконалених способів хірургічного втручання на підставі узагальнення результатів проведених досліджень, використовуючи принципи доказової медицини.

*Об'єкт дослідження:* панкреатична та біліарна гіпертензія при хронічному панкреатиті.

*Предмет дослідження:* якість життя хворих, клініко-біохімічні, структурні, морфологічні зміни при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією і їх рання хірургічна корекція.

*Методи дослідження:* лабораторні; інструментальні (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна холангіопанкреатографія); морфологічні (гістологічний, імуногістохімічний); методи оцінки якості життя (MOS SF-36, EORTC QLQ-C30 v.3.0); статистичні (непараметричні та параметричні).

**Наукова новизна дослідження.** При ретроспективному порівняльному аналізі віддалених результатів основних способів хірургічного лікування ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією, використовуючи великий однорідний клінічний матеріал, вперше визначено, що основними ускладненнями ХП є панкреатична, біліарна та портальна гіпертензія, а у патогенезі болю при ХП є панкреатична гіпертензія та в занедбаних випадках гіпертрофія нервових волокон паренхіми ПЗ з періневральною інфільтрацією. Отримано нові наукові дані щодо морфологічних і імуногістохімічних змін

паренхіми ПЗ та розроблені маркери для її оцінки при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання.

Розроблені нові способи резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми ПЗ і ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії при ХП.

Обґрунтована необхідність виконання холецистектомії при прямих втручаннях на ПЗ при ХП та запропоновані альтернативні способи корекції біліарної гіпертензії при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією. Обґрунтовано виконання «вірсунгектомії» для корекції периферичної панкреатичної гіпертензії.

Доведена можливість виконання та переваги лапароскопічних дреноуючих втручань при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

При аналізі безпосередніх і віддалених результатів у проспективному рандомізованому дослідженні вперше визначена та обґрунтована перевага тактики «ранньої хірургії» ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією та ефективність розроблених нових способів резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми ПЗ і ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії при ХП.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та впроваджено в практику нові оперативні втручання, що направлені на ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії при ХП (патенти на корисну модель № 65533, № 86232, №113114).

Обґрунтована доцільність виконання холецистектомії при резекційно-дренуючих втручаннях у хворих на ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

Запропоновано новий опитувальник для оцінки якості життя (ЯЖ) у віддаленому періоді після хірургічних втручань у хворих на ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

Впроваджено в практику тактику «ранньої хірургії» ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією та виконання лапароскопічного поздовжнього панкреатоєюноанастомозу.

Результати наукових досліджень упровадженого в роботу хірургічних відділень КНП «Лікарня №3 Запорізької міської ради», багатопрофільної лікарні «Vitacentr», ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

**Особистий внесок здобувача в розробку основних положень дисертації.** Дисертант сформулював мету і завдання дослідження, провів патентний пошук та аналіз сучасної світової літератури за темою дисертації та виявив актуальні проблемні питання. Самостійно провів аналіз віддалених результатів в ретроспективному дослідженні, на підставі якого сформулював і обґрунтував тактику «ранньої хірургії» ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією. Самостійно, або в якості асистента виконував оперативні втручання та лікування хворих в післяопераційному періоді. Брав значну участь в створенні і обґрунтуванні нових способів резекційно-дренуючих операцій при ХП направлених на збереження функції паренхіми ПЗ і ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії, а також в оформленні відповідних патентів. Вперше в Україні виконавав лапароскопічну поздовжню панкреатоєюностомію.

Самостійно сформулював дизайн проспективного рандомізованого дослідження, провів аналіз безпосередніх і віддалених результатів і статистичну обробку даних, написав всі розділи дисертації.

Викладені в дисертації основні наукові положення, обґрунтування та висновки, практичні рекомендації які відображені в дисертації, сформульовані автором та впроваджені в клінічну практику і педагогічний процес.

Особистий внесок дисертанта в наукові роботи за результатами дисертації, опубліковані в співавторстві, полягали у наборі клінічного матеріалу, вивченні результатів і статистичній обробці даних, узагальненні результатів та формулюванні висновків, підготовці статей до друку.



**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (протокол № 7, 28 жовтня 2022 р.) Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на 20 науково–практичних конференціях, у тому числі 6 закордонних: «Актуальні питання торакоабдомінальної хірургії» (8-9 жовтня 2009 р., м. Харків), «Актуальні проблеми хірургічної гастроентерології» (12-13 травня 2011 р., м. Святогорськ), «Актуальні проблеми клінічної хірургії» (17-18 травня 2012 р., м. Київ), «Актуальні питання торакоабдомінальної хірургії» (15-16 травня 2015 р., м. Харків), XXIII З'їзд хірургів України (21-23 жовтня 2015 р., м. Київ), III Прикарпатський хірургічний форум (20-21 жовтня 2016 р., м. Івано-Франківськ), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні інновації в медицині та фармації» (24-25 листопада 2016 р., м. Запоріжжя), II науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії» (2-3 березня 2017 р., м. Вінниця), IX симпозіум «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія» (21-22 вересня 2017 р., м. Коблево), науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання абдомінальної хірургії» (16-17 листопада 2017 р., м. Київ), 78-а підсумкова науково-практична конференція ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (05 грудня 2017 р., м. Запоріжжя), науково-практична конференція з міжнародною участю «Суперечливі та невирішені питання абдомінальної хірургії» (7-8 червня 2018 р., м. Одеса), 26th EAES International Congress (30 May - 1 June 2018, London, United Kingdom), 14th International Conference on GastroEducation (06-07 Sep 2018, London, United Kingdom), X симпозіум «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія» (13-14 вересня 2018 р., м. Коблево), XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження О.О. Шалімова (26-28 вересня 2018 р., м. Київ), 17-th Three-Country Conference on Minimally Invasive Surgery (24-25 Jan 2019, Lübeck, Germany), науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю «Рак підшлункової залози: проблеми діагностики та

лікування. Новини світової панкреатології. Діагностика, лікування та дієтичне харчування при захворюваннях підшлункової залози та коморбідних захворюваннях» (20-21 листопада 2020 р., м. Запоріжжя), 19th Edition of European Gastroenterology and Hepatology Congress (19 April 2021, Webinar), науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю «Рак підшлункової залози: проблеми діагностики та лікування. Новини світової панкреатології. Діагностика, лікування та дієтичне харчування при захворюваннях підшлункової залози та коморбідних захворюваннях» (19-20 листопада 2021 р., м. Запоріжжя), 41st Annual Meeting of the German Pancreas Club (10-12 February 2022, Lübeck, Germany, online).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 37 наукових праці, у тому числі: 22 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (із них 4 публікації у Scopus та Web of Science), 12 публікацій у матеріалах конференцій і конгресів, отримано 3 Деклараційних патенти України на корисну модель.

**Структура і обсяг дисертації.** Повний обсяг дисертації становить 281 сторінок машинописного тексту, обсяг основного тексту дисертації становить 221 сторінок машинописного тексту. Дисертація складається зі змісту, переліку умовних скорочень, вступу, сіми розділів, висновків і практичних рекомендацій, переліку використаної літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 44 рисунками, містить 20 таблиць, 3 додатків. Список використаної літератури складається з 263 публікацій (13 вітчизняних та 250 зарубіжних).

## РОЗДІЛ 1

### ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ПАНКРЕАТИЧНОЮ ТА БІЛІАРНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ)

#### **1.1. Патоморфологічні та структурні зміни при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією.**

Біль є найбільш частим проявом ХП і відзначається у 50-85 % хворих [18]. Як правило біль локалізується в епі- і мезогастрії, іноді може віддавати в спину. Характер болю може варіювати від тупого або ниючого, до інтенсивного, що вимагає застосування наркотичних анальгетиків. Біль пов'язаний з похибками в дієті (прийом алкоголю, жирної або гострої їжі), але може і не мати зв'язку з порушенням дієти [1]. На початку хвороби болі можуть бути епізодичними, а потім можуть набути постійного характеру різного ступеня вираженості. До 20-45 % хворих ХП з екзо- і ендокринною недостатністю можуть не відчувати болю в животі.

Механізм болю при ХП багатофакторний і не до кінця зрозумілий. Існує безліч гіпотез, що пояснюють болі при ХП, починаючи від протокової панкреатичної гіпертензії або підвищення тиску в паренхімі ПЗ, кіст, гіпертрофії інтрапанкреатичних нервових волокон і нейропатичних змін до пошкодження тканин за рахунок оксидантного стресу [19].

На мікроскопічному рівні, запалення є основним джерелом панкреатичного болю. Імунні клітини інфільтрують ПЗ і випускають цитокіни і хемокіни, такі як: інтерлейкін-8 і фракталкін [20]. Біль при ХП пов'язана також зі збільшенням числа базофілів в ПЗ [21]. Гладкі клітини продукують триптазу, яка активує протезоактивуючий рецептор 2 (PAR2) на сенсорних волокнах ПЗ [21] і збільшує больові відчуття. Вироблення PAR2 підвищено у людей з ХП [22]. При дослідженні резеційованої тканини ПЗ у пацієнтів з важким панкреатитом може бути виявлена лейкоцитарна інфільтрація

нервових волокон і їх гіпертрофія, що може пояснювати біль, пов'язаний з ХП [23, 24]. Крім того гіпертрофія, внутрішньо- і періневрально- запалення при ХП прямо корелює зі ступенем больового синдрому [25, 26].

Одним з перших встановлених патогенетичних механізмів болю була протокова панкреатична гіпертензія, яка раніше вважалася головним та єдиним фактором болю при ХП [27]. Подальші дослідження показали підвищений тиск в головній панкреатичній протоці (ГПП) виміряний шляхом манометрії після стимуляції секретином у пацієнтів з ХП порівняно з контрольною групою, особливо таке підвищення корелювало на ранніх стадіях хвороби – хоча тиск в ГПП підвищувався і на пізніх стадіях ХП, але менше [28]. Проте, зв'язок між протоковою гіпертензією і болем при ХП залишається лише гіпотетичним, встановленим емпірично шляхом полегшення болю за допомогою хірургічних та ендоскопічних способів лікування [29, 30]. Такими методами були дренажні хірургічні втручання – повздожня панкреатоеюностомія, а також ендоскопічні та черезшкірні методи (екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія) – панкреатична сфінктеротомія, стентування стриктур ГПП, контактна літотрипсія конкрементів ГПП та ін. [31]. Проте не повне розрешення та рецидиви болю у хворих після дренивання ГПП спонукали до подальших пошуків [32, 33].

Іншим, можливим механізмом болю при ХП став компартмент-синдром з високим внутрішньотканинним тиском в ПЗ – панкреатичною паренхіматозною гіпертензією, внаслідок порушеного відтоку і напруженню капсули залози [34].

В дослідженні N.D. Karanjia зі співавт. [35], на основі котячої моделі хронічного обструктивного панкреатиту, прийшли до висновку, що не стільки сама по собі гіпертензія в протоковій системі ПЗ, скільки виникнення компартмент-синдрому паренхіми ПЗ з її ішемією призводить до виникнення болю і зниження функції ПЗ. Фіброз капсули ПЗ, міждолькових септ робить залозу «нерозтяжною» та різко підвищує периферичний опір кровотоку в паренхімі ПЗ, що до того ж посилюється протоковою гіпертензією. Цим

механізмом можна пояснити описаний Ammann з співавт. феномен «вигорання» болю при ХП, коли в деяких випадках термінального ХП з повною екзокринною недостатністю, больовий синдром згодом значно зменшується [36], що в свою чергу пояснюється відсутністю посилення припливу крові до паренхіми ПЗ при прийомі їжі через втрату екзокринної функції, а відповідно відсутністю збільшення тиску в паренхіми залози.

У той час як деякі дослідження показали підвищення внутрішньопанкреатичного тиску у пацієнтів з больовим синдромом [37], подальші дослідження не змогли підтвердити ці результати [38, 39]. Важливо відмітити, що теорія компартмент-синдрому була встановлена на тваринній моделі та не була задокументовано підтверджена у дослідженнях на людині [40]. Проте, була виділена так звана «small duct disease» форма ХП, або ж буквально з англійської «хвороба малої (нерозширеної) ГПП» – де теорія компартмент синдрому ПЗ є логічним поясненням виконання V-подібного висічення паренхіми ПЗ як альтернативи розширеним резекційним втручанням [41, 42, 43].

Введення концепції запальної маси в голівці ПЗ, або ж так званого «пейсмейкеру болю» відбулося паралельно з покращенням безпосередніх результатів та відповідно все більшим поширенням панкреатодуоденальної резекції [44], а згодом і розробкою дуоденозберігаючих резекцій голівки підшлункової залози – операцій Бегера [45], її більш пізніх модифікацій [46], та операції Фрея [47]. Запальна маса як викликає, так і посилює біль при ХП внаслідок залучення в запалення панкреатичних/перипанкреатичних нервів та виникнення біліарної гіпертензії, дуоденального стенозу [48]. Хоча застосування нових операцій і призвело до покращення контролю болю, зокрема у хворих з запальною масою в голівці ПЗ, проблема рецидивів больового синдрому у оперованих хворих не зникла, що спонукало до подальших пошуків.

Якщо говорити про кореляцію больового синдрому зі ступенем вираженості морфологічних змін ПЗ, то в голландському дослідженні,

заснованому на аналізі МРТ-зображень, було відзначено, що фіброз ПЗ не був пов'язаний з болем і іншими клінічними проявами [49]. Цікаво, що тільки одна зі змін, котра була пов'язана з хворобою, корелювала з больовим синдромом – це етіологічний фактор ХП [50, 51]. Жоден з морфологічних параметрів від кальцинатів до розширення панкреатичних протоків не були пов'язані зі ступенем тяжкості болю. Ці результати показують ймовірне значення додаткових екстрапанкреатичних факторів, особливо розлади емоційного спектру та іншого хронічного болю. У деяких невеликих дослідженнях було показано, що атрофія і розширення протоків були пов'язані з екзо- і ендокринною недостатністю, але вираженість болю не залежала від візуалізованих морфологічних змін [49]. У недавньому великому дослідженні 518 хворих з ХП (NAPS2), найчастішою знахідкою було розширення ГПП (68 %), потім атрофія (57 %), кальцифікація (55 %), нерівномірність ГПП (51 %) і псевдокісти (32 %). Найбільш поширеним індивідуальним шаблоном болю була помірна біль з епізодами сильного болю, що було відзначено у 45 % хворих [52].

Є велика кількість досліджень, які підкреслюють важливість центральних механізмів болю при ХП і представляють нову концепцію для опису болю при ХП як «перевага нейропатичного» або «змішаного типу» болю [53, 54]. У багатьох пацієнтів з ХП обробка болю в центральній нервовій системі є ненормальною зі змінами в кортикальних проекціях і імітує нейропатичні болі [55, 56]. Недавнє данське дослідження шляхом вивчення викликаних потенціалів стовбура мозку у хворих з ХП визначило, що стійкий біль при ХП призводить до функціональної реорганізації ділянок кори головного мозку [57]. Відсутність прямої кореляції між морфологічними змінами ПЗ і ступенем вираженості больового синдрому при ХП і істотний центральний компонент болю відзначається після резекцій ПЗ.

Таким чином біль при ХП є результатом негативного синергізму між паренхімою ПЗ, імунними клітинами і периферичною нервовою системою [58]. У деяких пацієнтів з ХП є доведені зміни центральних ноцицептивних

зв'язків у вигляді змін на МРТ товщини і мікроструктури префронтальної кори головного мозку [19]. При ХП також змінюються коркові проекції ноцицептивної системи [59]. Складний патогенез болю при ХП є великою клінічною проблемою в сучасній панкреатології, а розуміння його механізмів дозволить вибрати правильний менеджмент даної категорії хворих [60].

Не менш важливим є розглянути сучасні теорії патогенезу ХП. D.C. Whitcomb запропонував просту модель в якій ХП є наслідком двох ударів [61]. Першим ударом є напад гострого панкреатиту (т.зв. SAPE – Sentinel Acute Pancreatitis Event, в дослівному перекладі з англійської – «Сторожовий напад гострого панкреатиту»), який ініціює процес пошкодження ПЗ шляхом активації імунної системи. Це пошкодження пов'язано з передчасною активацією трипсину і трипсин-незалежних механізмів. Другий удар, котрий веде до ХП є модифікацією нормальної запальної відповіді, яка призводить до стійкої активації панкреатичних зірчастих клітин і розвитку фіброзу. Перший удар є наслідком впливу етіологічних факторів [62], в той час як другий удар включає в себе фактори, котрі спонукають до запалення і можуть включати різні відповіді імунної, вегетативної і центральної нервової систем, реакцію на стрес ацинарних і протокових панкреатичних клітин, регенерацію і трансдиференціацію клітин, ремоделювання і дисплазію тканин, анатомічні зміни і інші фактори. А різні генетичні варіанти можуть вплинути на кожен з цих етапів [63].

Подальший розвиток ця теорія отримала в публікації D.C. Whitcomb зі співавт. [64] нового «механістичного» визначення ХП: «Хронічний панкреатит це патологічний фіброзно-запальний синдром ПЗ у осіб з генетичними, факторами навколишнього середовища і/або іншими факторами ризику, у яких розвиваються персистуючі патологічні реакції на стрес або пошкодження паренхіми ПЗ». «Поширеними ознаками встановленої пізньої стадії ХП є панкреатична атрофія, фіброз, больові синдроми, стриктури і інші порушення протоків ПЗ, кальцифікації, екзокринна і/або ендокринна дисфункції ПЗ і дисплазія». Нова концептуальна модель витікає з

вищезгаданої SAPE-моделі [65] і дозволяє виділити стадійність процесу і розділити хворих на групи. Відповідно до цього суб'єкти можуть знаходитися в групі А) «групі ризику» ХП або ж в одній з наступних чотирьох стадій процесу: В) період відповіді на напад гострого панкреатиту (ГП); С) «Ранній» ХП; D) «Встановлений» («Established») ХП; E) «Термінальний» («End-stage») ХП.

Незважаючи на те, що залишаються великі прогалини в теорії, про деякі речі можна міркувати з упевненістю. Як при спадковому, так і при алкогольному панкреатиті є прогресування від нормальної ПЗ в молодому віці, до термінальної стадії ХП з плином часу, що вимірюється в роках. Цей процес можна розділити на кілька стадій, виділених таким чином, щоб в даний момент часу даний пацієнт міг бути віднесений до однієї і тільки до однієї з стадій. Потенційно така концепція може бути застосована до ХП в загальному, а не тільки при двох вищезгаданих підвидах.

Перехід стадії ГП з «А» в «В» включає в себе активацію імунної системи як при сторожовому нападі гострого панкреатиту (SAPE). Цей процес може, як проявлятися клінічно, так і не бути розпізнаним. Перебіг гострого панкреатиту може варіювати з ознаками аномальної відповіді в плані виразності і тривалості патологічних змін і / або їх розрешення / регенерації. «С» відповідає «ранньому ХП», але може тісно переплітатися з термінами «ХП з мінімальними змінами» або «пре-ХП», в залежності від діагностичних критеріїв і диференціації з іншими патологіями. Перехід з «В» в «С» має на увазі можливість визначення патогенетичних або патоморфологічних біомаркерів ХП, але відсутність клініко-морфологічних ознак, за якими такого хворого можна було б віднести до «D» – встановленого ХП. Біомаркери можуть бути біохімічними, структуральними і т.д. і можуть відображати аномалії в ацинарних клітинах, клітинах епітелію протоків, клітинах острівців Лангерганса (як вторинне ускладнення), нервах, зірчастих клітинах, імунних клітинах або в кровоносних судинах. Перехід з «С» в «D» означає прогресію захворювання в персистуючий патологічний процес і дисфункцію, яка вже



перевищує діагностичний поріг. Прогресія з «D» в «E» відображає незворотні зміни, що характеризують термінальну стадію ХП, що може включати в себе панкреатичну екзокринну недостатність, панкреатогенний цукровий діабет (Тип 3с) або неоплазію (протокова аденокарцинома ПЗ). Більшість експертів погодяться з тим, що найкращий час для початку лікування – це рання стадія процесу. Це включило б часовий відрізок з моменту, коли виникли перші ознаки ХП (стадія С) і до переходу захворювання в необоротний стан (стадія Е). Саме з метою раннього лікування потрібно встановити діагноз ХП на якомога більш ранній стадії, щоб відповідна підгрупа пацієнтів на стадії С, з раннім ХП не прогресувала до стадії D, «встановленого» ХП. Найскладніше – чітко визначити, хто ж з пацієнтів відноситься до стадії «С» [63].

Вищенаведена модель розвитку ХП вказує на те, що прогресуючий та незворотній характер хвороби потребує хірургічного втручання на як можна ранній стадії, так як консервативне лікування малоефективне.

У 2018 р робоча група з чотирьох основних панкреатологічних товариств представила і опублікувала «Міжнародний консенсус раннього ХП» [66].

В даному документі наголошується, що важливо правильно оцінити діагностичні критерії, щоб співвідношення «ризик / користь» від застосування інструментальних методів діагностики (ЕРХПГ, ендоскопічна папілосфінктеротомія і т.д.) і подальшого лікування (традиційні хірургічні втручання або тотальна панкреатектомія з аутотрансплантацією острівкових клітин) – було б достовірно більш вигідним, ніж при альтернативних методах лікування або просто динамічному спостереженні [67, 68]. Хоча спроби консервативного лікування антиоксидантами не мали особливого успіху і вимагали щоденного вживання препаратів, звичайне хірургічне лікування або тотальна панкреатектомія з аутотрансплантацією острівкових клітин дуже дорогі і мають незворотні наслідки. Майбутнє успішного консервативного лікування антиоксидантами залежить від ранньої діагностики – є відомості про їх кращому ефекті при якомога більш ранньому застосуванні [69].

Вважається, що в фізіологічних умовах панкреатичні зірчасті клітини (ПЗК) сприяють підтриманню структури і функції екзокринних клітин шляхом підтримки нормальної базальної мембрани. Також ПЗК підтримують нормальну протокову і судинну регуляцію внаслідок розташування клітин.

Патологічною особливістю ХП і протокової аденокарциноми є прогресивний фіброз опосередкований ПЗК. Один з найбільш ранніх клітинних механізмів фіброзу – активація ПЗК, яка відбувається попутно з багатьма факторами, такими як оксидативний стрес, цитокіни, фактори росту, активін-А, ангіотензин, гіперглікемія, гіпертензія та ін. Цікаво, що активація ПЗК може відбуватися як через ауто-, так і паракринні механізми, що вказує на те, що ефекти активації ПЗК – первинне запалення і результуючий фіброз можуть прогресувати, навіть після усунення первинного пошкоджуючого фактора. Різними джерелами екзогенних факторів, що активують ПЗК, можуть бути активовані макрофаги, моноцити, панкреатичні ацинарні клітини, ендотеліальні клітини, ракові клітини підшлункової залози і тромбоцити в запальній підшлунковій залозі [70-74].

Алкоголь і куріння на даний момент вважаються незалежними факторами ризику розвитку ХП. Відомо, що панкреатичні ацинарні клітини можуть метаболізувати алкоголь з утворенням токсичних метаболітів, що призводить до виникнення оксидативного стресу. Це в свою чергу призводить до запалення і активації ПЗК [75, 76, 77]. Крім того, ПЗК самі можуть метаболізувати етанол в ацетальдегід і запускати оксидативний стрес внаслідок їх самоактивації і продукування ліпідних пероксидів. Вищевказані процеси були підтверджені імуногістохімічним визначенням 4-гідрокснненала, продукту перекисного окислення ліпідів, продемонструючих локалізацію 4-гідрокснненала, котрий містить ПЗК в осередках фіброзу прилеглих до ацинарних клітин [78, 79]. Активовані етанолом ПЗК демонструють посилену проліферацію внаслідок активації нікотинамід аденін динуклеотид фосфат оксидазної системи під дією тромбоцитарного фактора росту [80]. Також була продемонстрована експресія фактора росту сполучної

тканини (CCN2 / CTGF), що пояснювалося продукцією ацетальдегіду і оксидативного стресу в стимульованих етанолом ПЗК, під дією якого підвищувалася здатність до міжклітинної адгезії, міграції та синтезу колагену після стимуляції профіброгенними молекулами [81]. Нещодавно було продемонстровано опосередковане CCN2 посилення експресії miR-21 (microRNA-21), що в результаті призводило до збільшення експресії колагену  $\alpha 1$  у моделі хронічного панкреатиту. CCN2 і miR-21 спільно локалізувалися в екзосомах, що походять з ПЗК, позитивних на кластер диференціації 9 (CD9). Дослідження показали, що ці екзосоми служать як молекулярні транспортери для передачі сигналу і активації фіброгенезу в прилеглих ПЗК [82]. А.Т. Lee зі співавт. [83] недавно продемонстрували, що ПЗК експресують нікотинові рецептори до ацетилхоліну nAChRs (ізоформи  $\alpha 3$ ,  $\alpha 7$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ ). Крім того, нікотин, що походить з нікотину нітрозамін-кетону і екстракт з тютюнового диму активували ПЗК як в присутності так у відсутності алкоголю. На цьому наголошують клінічні спостереження ролі куріння як незалежного фактора ризику ініціації і прогресування ХП [84].

Протокова гіпертензія внаслідок обструкції головного панкреатичного протоку конкрементами і стриктурами, довгий час вважалася основною причиною болю при ХП. Це сформувало логічне обґрунтування усунення каменів/стриктур ендоскопічними і/або хірургічними методами, щоб зменшити біль при ХП. Експериментальні докази на підтримку цієї концепції були представлені Asaumi H. зі співавт. [85]. У цьому дослідженні показано, що прикладений ззовні тиск в 80 mmHg індукує активацію ПЗК і відповідно генерацію вільних радикалів кисню з активованих ПЗК.

В роботі L. Sun зі співавт. [86], експозиція ПЗК високою концентрацією глюкози призводила до підвищення експресії  $\alpha$ -SMA, проліферації і експресії позаклітинних матриксних протеїнів, таких як CTGF і колаген IV типу. Активуючу дію гіперглікемії на ПЗК було в подальшому підтверджено дослідженнями [87, 88]. Останнє дослідження [89] передбачає змішаний додатковий ефект гіперглікемії та гіперінсулінемії в активації ПЗК і фіброзі

острівців Лангерганса в контексті цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Спостереження отримані в ході вищевказаних досліджень відкрили роль гіперглікемії в підтримці активованого фенотипу ПЗК, а також їх вплив на розвиток вторинного ЦД у хворих ХП [90].

Панкреатичні зірчасті клітини відіграють важливу роль у розвитку фіброзу при ХП. Зірчасті клітини активуються безпосередньо через токсичні чинники, такі як алкоголь або хемокіни, трансформуючий фактор росту бета (TGF-beta), тромбоцитарний фактор росту, які виділяються при некротичному запаленні ПЗ, що в свою чергу призводить до утворення колагену та інших білків позаклітинного матриксу в інтерстиціальному просторі, пошкодження і деформації ацинарних і протокових панкреатичних клітин [91]. У підсумку це призводить до втрати часточкової структури ПЗ і деформації великих панкреатичних протоків, важких змін острівкового апарату [92]. Фіброзне ураження ПЗ є незворотнім, а морфологічні та структурні зміни призводять до екзо- і ендокринних функціональних порушень, що в кінцевому підсумку призводить до виснаження і цукрового діабету. Термінальна стадія ХП характеризується розвитком класичної «діагностичної тріади» – кальцифікацією залози, стеатореєю і інсулінозалежним цукровим діабетом.

Крім цього, ХП є фактором ризику розвитку раку ПЗ [93]. Близько 20 % хворих ХП вмирає від його ускладнень в термін до 10 років від моменту встановлення діагнозу. 20-річна виживаність становить лише 45 %. Значна частина пацієнтів, що страждає ХП, підлягає хірургічному лікуванню, проте, досить часто вони невиправдано довго не отримують спеціалізованої допомоги, що призводить до розвитку тяжких незворотніх ускладнень і стійкої інвалідизації [94, 95].

Класичні патоморфологічні ознаки ХП були описані в резектованих препаратах у хворих із запущеною стадією захворювання, як правило при алкогольному ХП. ПЗ зазвичай змінена дифузно (хоча можлива деяка мозаїчність за тяжкістю змін). Кардинальна морфологічна тріада при ХП: фіброз, втрата ацинарної тканини (атрофія) і протокові зміни (звуження і

дилатація) [96]. Макроскопічно ПЗ щільна і зморщена з нерівними контурами, ГПП та малі протоки розширені, в протоках можуть бути конкременти. Нормальна макроскопічна дольчатість паренхіми ПЗ може бути різко змінена або втрачена внаслідок фіброзного рубцювання. Кальцифікати в паренхімі можуть вказувати на специфічну етіологію ХП [97]. Можуть бути присутні псевдокісти (унілокулярні заповнені рідиною порожнини без / з мінімальною епітеліальною вистилкою, оточені фіброзною стінкою).

На мікроскопічному рівні дольковий розподіл протоків збережено, визначається міждольковий (перидольковий) і внутрішньодольковий фіброз, що супроводжується втратою ацинарних клітин. Протоки звивисті і розширені, часто містять протеїнові пробки (пластинчасті еозинофільні маси) і конкременти, навколо протоків може визначатися перидуктальний фіброз з деструкцією епітелію протоків. Також можлива дуктулярная проліферація в часточках. Зміни в протоках можуть бути як причиною, так і наслідком фіброзу. Зміни рН і підвищення концентрації білка в протоковій системі, наприклад внаслідок вживання алкоголю призводить до утворення протеїнових пробок. Останні в свою чергу ушкоджують епітелій протоків і перекривають просвіт протоків, що призводить до запалення, атрофії і в підсумку до фіброзу паренхіми проксимальніше обструкції [98]. Фіброз, внаслідок повторних епізодів запалення, некрозу і репаративних змін, призводить до утворення стриктур і обструкції протоків [99]. Інші ознаки ХП включають конгломерати острівцевих клітин (різного розміру безладні скупчення острівцевих клітин), більш помітні і збільшені периферичні нерви, фіброзне ущільнення і облітерація кровоносних судин, неороговівша сквамозна метаплазія епітелія протоків. При термінальній стадії ХП ознаки хронічного запалення мізерні, можуть виявлятися лімфоїдні скупчення навколо пошкоджених протоків і нервів.

На даний момент немає унікальних гістологічних ознак, які б достовірно дозволяли розрізнити між собою препарати ПЗ при ХП по етіології. Вищеописані ознаки характерні для алкогольного ХП, спостерігаються і при

неалкогольній етіології захворювання [100, 101]. При грав-панкреатиті (groove-pancreatitis) є деякі як клінічні, так і патогістологічні специфічні ознаки, такі як: розширення протоків і наявність псевдокіст в дуоденальній стінці, фіброз підслизового шару ДПК поширюється в м'які тканини грав-зони, а також в паренхіму ПЗ, можливі також проліферація міофібробластів і гіперплазія залоз Бруннера [102]. Список станів з якими доводиться диференціювати ХП включає в себе: аутоімунний панкреатит, атрофію і фіброз паренхіми внаслідок проксимальної обструкції ГПП об'ємним утворенням в паренхімі ПЗ, десмопластичну реакцію на рак ПЗ, запалення і фібро, опосередковані островцями Лангерганса внаслідок тривалого ЦД, захворювання нирок, котрі викликають вторинні зміни паренхіми ПЗ, зміни викликані цитостатичними препаратами (наприклад, циклоспорин), вікові атрофія або фіброз паренхіми [103, 104].

G. Klörpel зі співавт. вважає, що некрози і псевдокісти частіше видно при алкогольному ХП, ніж при інших формах [105]. Спадковий панкреатит частіше має морфологічні зміни подібні з такими як при алкогольному ХП, але при цьому можлива поширена жирова інфільтрація [106]. Морфологічні зміни, що спостерігаються при метаболічному ХП (гіперкальціємія або гіперліпідемія) також нагадують такі, як при звичайному ХП. Shrikhande з співавт. та F. Schuh зі співавт. виявили, що при запущеному тропічному панкреатиті спостерігається більше плазматичних клітин, частіше буває ендоефлебіт [107, 108]. Також є велика ступінь міждолькового фіброзу ніж при алкогольному або ідіопатичному ХП [109]. Тривала обструкція ГПП або одного з вторинних протоків (наприклад, внаслідок раку) призводить до фіброзу і ацинарної атрофії вище місця обструкції, до так званого обструктивного панкреатиту. На відміну від алкогольного ХП, епітелій протоків зберігається і утворення конкрементів відбувається вкрай рідко [110, 111].

На даний момент відтворюваних і загальноприйнятих гістологічних класифікацій тяжкості ХП немає. Часто використовуються градації «легкий»,

«помірний» і «важкий», але їх важко визначити в чіткі рамки. У більшості досліджень використовувалася шкала фіброзу запропонована в 1991 році [112], яка в подальшому була комбінована з оцінкою панкреатичної функції по R.W. Ammann зі співавт. [113]. Перілобулярний (або міжлобулярний) фіброз визначається як наявність сполучної тканини в міждолькових просторах. Міждольковий (інтралобулярний) фіброз визначається як поширення перілобулярного фіброзу всередину ацинарних часточок з частковим (легкий ступінь: 10-40 %, помірний ступінь: 40-80 %) або (майже) повним (важкий ступінь: 80-100 %) фіброзним заміщенням ацинарних клітин. Шкала розрізняє фокальний і дифузний перілобулярний фіброз, а також фокальний і дифузний внутрішньолобулярний фіброз. Шкала передбачає оцінку в балах від 1 до 12. Загальний бал фіброзу: 6 балів розцінюється як легкий панкреатичний фіброз, 7-9 балів – помірний фіброз і 10-12 балів – важкий фіброз.

Описів і досліджень раннього ХП мало, так як рідко беруться зразки тканин на ранній стадії захворювання. Найбільш вичерпний опис раннього ХП було зроблено G. Klörpel зі співавт. [105], які відзначили, що ураження підшлункової залози неоднорідне. Макроскопічно, уражені частини ПЗ зазвичай збільшені і ущільнені (на відміну від зморщеної ПЗ в запущених випадках), на зрізі уражені діляки мають грубу дольчатість або вузлові рубцювання. Якщо фіброзні ділянки знаходяться на периферії ПЗ, може бути порушено будова протоків залучених в це рубцювання. У рубцевих ділянках можуть спостерігатися псевдокісти або вогнища недавнього некрозу. Мікроскопічно в уражених областях ПЗ при ранньому ХП може бути перілобулярний (міжлобулярних) фіброз. Міждолькові протоки перекручені і можуть містити еозинофільні протеїнові пробки. Присутні помірні інфільтрація лімфоцитами, плазматичними клітинами і макрофагами, як у вигляді локальних скупчень, так і розподілені дифузно в фіброзній тканині. Перілобулярний фіброз може містити ділянки розриваючого жирового некрозу, оточеного макрофагами і гранулоцитами, також можуть бути

псевдокісти. Ацинарні часточки представлені добре збереженими ацинарними клітинами і острівцями Лангерганса.

В майбутньому, співпраця з біобанками, котрі сфокусовані на зразках ПЗ з ураженням ендокринної функції залози, такі як Network of Pancreatic Organ donors with Diabetes (nPOD) [114], і зразки тканин пацієнтів підданих тотальній панкреатектомії з аутотрансплантацією острівців, дадуть можливість проаналізувати достатню кількість тканин хворих з раннім ХП і таким чином краще охарактеризувати патоморфологів раннього ХП.

На закінчення, на даний момент надійний діагноз ХП не може бути встановлений тільки патогістологічно і вимагає інтегрованої оцінки клінічних, лабораторних та візуалізаційних ознак. Обмеженням традиційного клінікопатологічного визначення ХП є те, що воно засноване на неточних описових термінах без чіткого розмежування між нормою і патологією.

## **1.2. Сучасні способи хірургічного лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією, та пов'язаних з хронічним панкреатитом захворювань**

Традиційно у відкритій хірургії застосовуються операції, котрі поділяються на дренуючі і резекційні втручання. Однак даний поділ досить умовний. Умовність полягає в тому, що всі сучасні резекційні операції поєднують в собі на відновлювальному етапі дренуючий компонент [34, 115, 116].

Прямі хірургічні втручання з приводу ХП ускладненого панкреатичною протоковою гіпертензією можуть бути класифіковані на наступні групи:

- 1) дренуючі операції (панкреатоєюностомія за Партінгтон-Рошел) [117];
- 2) операції, що комбінують дренування з резекцією (операція Фрея, операція Бегера, Бернська модифікація операції Бегера) [118, 119];
- 3) резекційні втручання (панкреатодуоденальна резекція (ПДР) за Whipple або ПДР за Traverso-Longmire, дистальна резекція ПЗ) [120, 121, 122];



4) тотальна панкреатектомія з аутотрансплантацією острівцевих клітин (загальноприйнята англomовна аббревіатура TRIAT – Total pancreatectomy with islet cells autotransplantation) [123, 124].

Метою дренуючих операцій є декомпресія протокової системи ПЗ шляхом поліпшення відтоку панкреатичного соку з ГПП. Такі операції показані при «центральної» панкреатичній протоковій гіпертензії, котра пов'язана зі стриктурами і конкрементами в ГПП, рубцюванням або обструкцією його в області голівки підшлункової залози, при відсутності грубих фіброзно-кальцифікуючих змін в паренхімі ПЗ. При фіброзному переродженні паренхіми голівки і крючковидного відростка ПЗ дані операції не ефективні.

Панкреатоєюностомія по G.V. Aranha (1984) має на увазі широке розкриття ГПП і Санторинієвого протоку в голівці і хвості ПЗ, що доповнюється черезпротоковим бужуванням і дилатацією проксимального відділу ГПП [125]. В літературі, опублікованій після 1987 року, пацієнти з розширеним ГПП та нормальним розміром голівки підшлункової залози були здебільшого оперовані шляхом виконання латеральної панкреатоєюностомії, ця методика використовується і у теперішній час [126, 127, 128]. Опубліковані кілька різних технік, найбільш розповсюдженою є операція за Партінгтон-Рошел – розширений ГПП поздовжньо розкривається до хвоста підшлункової залози та дещо вправо від брижових судин. Утворена порожнина анастомозується з Ру-петлею [129, 130]. Але більшість обструктованих протоків залишається недренованою. Для запобігання останньому, рекомендується розширена латеральна панкреатоєюностомія, при якій ГПП розкривається до 1-2 см від воріт селезінки та до 1 см від стінки дванадцятипалої кишки, що призводить до повної декомпресії Вірсунгової та Санторинієвої проток [131, 132].

Застосування резекційних методик лікування ХП засноване на тому, що патогенез болю пов'язаний не тільки з протоковою панкреатичною гіпертензією, але і з ураженням нервових волокон паренхіми ПЗ. Резекційні

втручання включають себе різні види проксимальних резекцій ПЗ і дистальну резекцію. Концепція Н.Г. Вегер про те, що голівка ПЗ є «водієм болю» або «pacemaker» запально-дегенеративного процесу, обґрунтовує широке використання проксимальних резекцій ПЗ [133]. Для пацієнтів з запальною масою в голівці підшлункової залози методом вибору можуть бути операції Фрея та Бегера [134, 135]. Дуоденозберігаючі резекції голівки підшлункової залози націлені на дренажування ГППІ та мають теоретичні переваги видалення запальної маси в голівці та розрішенні біліарної гіпертензії, поєднані в одній операції. Операція Бегера – субтотальна дуоденумзберігаюча резекція голівки ПЗ була запропонована Н.Г. Вегер в 1972 році. В ході подальших досліджень були отримані хороші найближчі і віддалені результати даної операції, що сприяло її широкому розповсюдженню. Технічно операція є складним втручанням і може супроводжуватися значною крововтратою. Це пов'язано з необхідністю розсікати ПЗ в області перешийка над спленопортomezenterіальним венозним конфлюенсом. Ключові моменти операції Бегера включають: розсічення перешийка ПЗ над ворітної веною, резекція голівки ПЗ зі збереженням задньої гілки гастродуоденальної артерії, щоб не порушити кровопостачання дванадцятипалої кишки, а також збереження цілісності інтрапанкреатичної частини загальної жовчної протоки, щоб отримати ефект декомпресії загальної жовчної протоки і дванадцятипалої кишки. Проксимальну і дистальну кукси ПЗ зшивають окремо з відключеною по Ру петлею тонкої кишки. Перевагою операції Бегера є збереження фізіологічної функції шлунка, дванадцятипалої кишки, а також загальної жовчної протоки.

Існують більш «агресивні» дуоденумзберігаючі резекції голівки ПЗ, котрі частіше застосовуються в лікуванні пухлин ПЗ, але іноді при ХП. Резекція голівки ПЗ за Kimura має на увазі видалення голівки ПЗ зі збереженням дванадцятипалої кишки і інтрапанкреатичної частини загальної жовчної протоки, крім цього зберігається тканина ПЗ між правим півколом дистальної частини загальної жовчної протоки і низхідною частиною дванадцятипалої кишки, так як саме там проходить велика гілка задньої

верхньої панкреатодуоденальної артерії, котра кровопостачає дистальний відділ загальної жовчної протоки і великий дуоденальний сосочок. Операцію завершують ПСА «кінець в бік» на петлі по Ру і дронуванням загальної жовчної протоки Т-образним дренажем [136, 137].

Модифікація операції Бегера по Імаїдзумі відрізняється від Кімура моноблоковим видаленням інтрапанкреатичної частини загальної жовчної протоки з наступним накладенням холедохоєюноанастомозу [138, 139].

Операція Фрея була запропонована автором в 1987 році як варіант дуоденумзберігаючої резекції голівки ПЗ з поздовжнім ПСА. Ця операція забезпечує надійне усунення панкреатичної гіпертензії і видалення більшої частини фіброзно-зміненої тканини голівки ПЗ [133, 140]. ГПП розкривається на всьому протязі. Тканина голівки і крючковидного відростка висікаються, зі збереженням не більше 5 мм паренхіми, прилеглої до стінки ДПК, інтрамуральної частини загальної жовчної протоки і ворітної вени. З краями порожнини, що утворилася на місці голівки, крючковидного відростка і розкритого ГПП формується анастомоз з Ру-петлею тонкої кишки безперервним обвивним швом, що розсмоктується монофіламентної ниткою. Ру-петля довжиною 60 см проводиться через брижу поперечної ободової кишки. Ця операція не забезпечує повного оголення з тканини ПЗ термінального відділу загальної жовчної протоки і ворітної вени. У порівнянні з операцією Бегера, операція Фрея має менший обсяг резекції голівки ПЗ. Дана операція може бути запропонована пацієнтам з протоковою панкреатичною гіпертензією і невираженим збільшенням голівки ПЗ.

Бернська модифікація операції Бегера. На відміну від операції Бегера, при Бернському її варіанті тканина перешийка і тіла залози не відділяється від ворітної вени, а ПЗ не перетинається. Після резекції голівки ПЗ, залишається 5-8 мм панкреатичної тканини уздовж стінки дуоденум, щоб не порушити її кровопостачання, утворюється одна порожнина, яка анастомозується з петлею тонкої кишки, виділеної по Ру. Якщо є множинні стенози ГПП, він поздовжньо розкривається вздовж тіла і хвоста і включається до загального ПСА. При

наявності стенозу інтрапанкреатичної частини холедоха, який неможливо усунути декомпресією та резекцією навколишньої панкреатичної паренхіми, або випадковому розтині інтрапанкреатичної порції холедоха, його стінка фіксується до навколишніх тканин окремими швами. Застосування Бернської модифікації дозволяє зменшити ризик кровотечі з розширених венозних колатералей в області перешийка ПЗ при портальній гіпертензії

ПДР в своєму первісному варіанті була розроблена для лікування злоякісних пухлин періампулярної зони (А. Whipple, 1940). Ще 20-30 років тому ПДР часто виконувалася хворим ХП з переважним ураженням голівки ПЗ і залученням до патологічного процесу дванадцятипалої кишки і дистального відділу холедоха, здавленні ворітної вени і при неможливості виключити злоякісну пухлину. Незважаючи на те, що при повному видаленні голівки ПЗ біль в більшості випадків була ліквідована, втрата воротаря і ДПК приводила до ускладнень у віддаленому періоді (демпінгові реакції, пригнічення екзокринної функції і розвиток цукрового діабету, зниження якості життя [141, 142]. З цієї причини в лікуванні ХП став частіше застосовуватися пілорозберігаючий варіант ПДР (операція Traverso-Longmire). При цій операції шлунок зберігається, а гастроінтестинальний пасаж реконструюється через термінолатеральний пілороеюнальний анастомоз [143, 144].

Слід зазначити, що хоча ПДР в останні десятиріччя все рідше застосовується при ХП, існує патогенетично пов'язане з ХП захворювання, при якому ПДР є найбільш обґрунтованим втручанням. Термін «кістозна дистрофія ектопічної тканини ПЗ» і «дуоденальна дистрофія» застосували F. Potet і N. Duclert [145]. Ця дефініція означає хронічне запалення ектопічної (гетеротопічної, аберантної) тканини ПЗ, що характеризується фібротичним ущільненням і інфільтрацією в товщі стінки, в більшості випадків, низхідній частині ДПК, з утворенням кіст в м'язовому і/або підслизовому шарі стінки ДПК. Але кісти в стінці ДПК – частий, але не обов'язковий компонент.

Науковці в серії досліджень присвячених запаленню тканини в борозенці між головкою ПЗ і стінкою ДПК, створили поняття «groove-панкреатит» (від англ. Groove – борозенка, жолобок). Groove-зона – це область обмежена задньомедіальною стінкою ДПК, включаючи гирло малого дуоденального сосочка з прилеглою тканиною голівки ПЗ, і загальна жовчна протока [146]. Морфологічні зміни виражалися в поширеному фіброзі подслизового і м'язового шарів ДПК з гіперплазією бруннерових залоз. У стінці ДПК в 49-60 % випадків виявлялися кісти як з епітеліальною вистилки, так і без неї – псевдокісти. В серії робіт, описаної Y. Sanada зі співавт., у чотирьох пацієнтів з патоморфологічно підтвердженим groove-панкреатитом, були виявлені кісти в стінці ДПК [147].

У зв'язку зі значним схожістю морфологічних проявів groove-панкреатиту і дуоденальної дистрофії, N. V. Adsay та G. Zamboni припустили, що «groove-панкреатит», «кістозна дистрофія ектопованої ПЗ» і «парадуоденальна кіста стінки ДПК» є різними назвами одного і того ж захворювання, яке вони запропонували називати «парадуоденальним панкреатитом» (ПДП) [148]. Дані про поширеність ПДП у світовій популяції відсутні, в основному як наслідок того, що в більшості досліджень ПДП розглядався лише у зв'язку з ХП [149]. Не до кінця з'ясованими питаннями є наступні: чи є ПДП ускладненням ХП, або навпаки ПДП може стати причиною ХП в ортотопічній ПЗ, і чи може ПДП бути самостійним захворюванням? Згідно результатів дослідження I. Hegedűs зі співавт., ПДП був асоційований з первинним ХП в ортотопічній ПЗ у двох третин досліджуваних пацієнтів, більшість з яких була представлена чоловіками 50 років з анамнезом вживання алкоголем. Але в іншій третині досліджуваних не було клініко-лабораторних проявів ХП і більшість з них не вживали алкоголь. З цього можна зробити висновок, що ПДП теоретично може бути самостійним захворюванням, а не ускладненням ХП [150].

На користь вищезгаданого твердження свідчать дві патофізіологічні теорії ПДП. Згідно з однією з них, обструкція малих протоків екзокринної

частини гетеротопічної ПЗ призводить до повторних нападів гострого панкреатиту і в подальшому до ХП [151]. Цей механізм може пояснити клінічні прояви захворювання у пацієнтів без ознак ХП і анамнез зловживання алкоголем. Інший механізм може бути заснованим на токсичному ефекті алкоголю (або інших факторів) на гетеротопічну панкреатичну тканину в стінці ДПК, аналогічно тому, як ці фактори діють на ортотопічну ПЗ, що призводить до супутнього розвитку ПДП і ХП. Цей механізм може пояснити патогенез захворювання у двох третин пацієнтів в дослідженні I. Hegedűs [152, 153].

Клінічні прояви ПДП неспецифічні і включають характерні для багатьох захворювань періампулярної зони прояви: біль в епігастральній ділянці, втрата маси тіла, жовтяниця, нудота, блювота. При ендоскопічному і рентгенконтрастному дослідженні може бути виявлено підслизове утворення ДПК, дуоденальний стеноз. Основну роль в діагностиці даного захворювання відіграють ендоскопічна ультрасонографія, комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ). Дані методи мають досить чітко визначені критерії діагностики, встановлені в численних дослідженнях: при КТ – наявність одного або більше гіподенсивних вогнищ в межах значно потовщеної стінки ДПК і непрямі ознаки стенозу ДПК [154]; МРТ – листоподібна маса між голівкою підшлункової залози і медіальної стінкою ДПК, дана маса на T1-зважених зображеннях гіпоінтенсивна, на T2 гіпо- або злегка гіперінтенсивна, рівне плавне звуження холедоха і Вірсунгова протока, медіальне потовщення стінки дванадцятипалої кишки, гіперінтенсивні на T2-зважених зображеннях кісти в стінці дванадцятипалої кишки і парадуюденальній борозді; ендоскопічна ультрасонографія – наявність одного або більше гіпоехогенних утворень в стінці ДПК досередини від м'язового шару (четвертий гіпоехогенний шар) [155, 156].

Консервативне лікування включає тривалий прийом аналогів соматостатину [157]. Ендоскопічні методики представлені різними варіантами втручань, відповідних до проявів захворювання у конкретного хворого –

панкреатична сфінктеротомія, стентування панкреатичної протоки, біліарна сфінктеротомія, біліарне стентування, фенестрація кіст ДПК, балонна дилатація ДПК з або без стентування [158, 159]. Опубліковані дослідження даних методів представлені в основному окремими клінічними випадками або дуже малими вибірками пацієнтів. В одному з найбільших недавніх досліджень комбінації ендоскопічного і консервативного лікування (аналогами соматостатину тривалої дії і застосуванням парентерального харчування у хворих з вираженою мальнутрицією) відзначено успішне консервативне лікування у 29 хворих з 41. І у 12 – в наслідку було виконано хірургічне лікування внаслідок важкого дуоденального стенозу і безуспішності повторних ендоскопічних втручань. Спостереження за хворими проводилося в середньому 54 місяці [160, 161].

При неефективності консервативного та ендоскопічного лікування, а також у випадках ПДП ускладнених механічною жовтяницею, дуоденальним стенозом, ХП ортотопічної підшлункової залози з характерними для цього захворювання проявами та ускладненнями, показане хірургічне лікування. На даний момент запропоновані різні варіанти оперативного лікування – панкреатозберігаючі резекції ДПК, тотальна резекція голівки ПЗ з сегментарною дуоденоектомією (операція Nakaо) і ПДР з або без збереження воротаря [162]. Але з перерахованих вище операцій ПДР є найбільш патогенитично обґрунтованою в лікуванні ПДП, що багато в чому також обумовлено більшою складністю і високим рівнем ускладнень при виконанні інших вищезазначених операцій.

У дослідженні Т. Muraki зі співавт. [163] спробували розділити хворих за морфологічними проявами захворювання – переважно солідне або переважно кістозне утворення; і по його локалізації: в groove-зоні, або виходить за її межі, виробити індивідуалізований підхід до лікування, за аналогією з подібними підходами до хворих ХП. Відповідно до класифікації виділено тип 1: солідні псевдопухлинні маси: кісти складають менше 50 % маси або повна відсутність кіст. В основному у чоловіків. Виражений зв'язок

з вживанням алкоголю / тютюну. На відміну від інших типів не спостерігалось значної дилатації Вірсунгова протока. Важливе мікроскопічне спостереження: мікроабсцеси, схожість з аутоімунним панкреатитом – ознаки запалення властиві ХП, але при цьому інших ознак, в тому числі і клінічних, що вказують на ХП не було.

Автори розділили тип 1 на два підтипи по локалізації: А і В. Тип 1А: переважна локалізація в groove-зоні. Радіологічно: відносно добре відмежоване утворення, охоплене з двох сторін duodenum і pancreas, автори назвали це «сендвіч-феномен». Тип 1В: Солідне утворення з поширенням фіброзних змін на паренхіму голівки ПЗ поза грув-зоною. Виглядає на МРТ як кругла маса, що нагадала авторам «рисову кульку» (Можна провести аналогію між «чистою» і «сегментарною» формами грув-панкреатиту).

Тип 2, він же кістоутворюючий тип (складається на більш ніж 80 % з кістозного компоненту). Найменш асоційований з виникненням жовтяниці. Гістологічно кісти частково вистелені протоковим епітелієм, але можуть бути представлені і псевдокістами. Також розділений на два підтипи. Тип 2А: переважна локалізація в groove-зоні. У 86 % цієї групи спостерігалися розширення Вірсунгова протока і атрофія паренхіми в тілі pancreas. Тип 2В: Кісти розташовані майже повністю інтрапанкреатично. Патологічний процес в грув-зоні переважно фіброзний, а не кістозний. В основному у жінок, менш виражений зв'язок з вживанням алкоголю/тютюну. Гістологічно спостерігалася дилатація панкреатичного протоку у всіх цих випадках.

Тип 3, або так званий «складно-визначений» тип. Ознаки типові для ХП без значної солідної маси або кістоутворення, але із запаленням, що поширюється в грув-зону. Спостерігалася дилатація Вірсунгова протока. У всіх цих випадках спостерігалася панкреатична атрофія (16,4 мм товщина тіла ПЗ).

Запропонований авторами алгоритм: за наявності об'ємного утворення і запалення в грув-зоні, в першу чергу виключити неопластичний процес і в залежності від солідного або кістозного його характеру – подальша тактика.



При типі 1 (переважно солідний тип) – антибіотики, ретельний диференційний діагноз з аутоімунним панкреатитом і застосування ендоскопічної панкреатичної сфінктеротомії і/або стентування. При типі 2 (переважно кістозний тип) – спочатку ендоскопічна фенестрація кіст з подальшим виконанням інших ендоскопічних втручань. Хірургічне лікування рекомендується виконувати при невдачі зазначеного етапного підходу. У разі так званого «складно-визначного типу» автори визнають, що з найбільшою ймовірністю це звичайний хронічний панкреатит з поширенням запальної маси в грув-зону, який повинен лікуватися відповідно [164].

Аргументом на користь хірургічного лікування ПДП є публікації про підтверджені випадки малігнізації [165, 166, 167], що в сумі з не завжди простою доопераційною диференціальною діагностикою періампулярних захворювань, може бути одним з показань до виконання резекційних втручань, тим більше у пацієнтів з механічною жовтяницею або дуоденальним стенозом. Дистальна резекція ПЗ при ХП виконується при переважному ураженні тіла і хвоста, при постнекротичних псевдокістах, що заміщають хвіст ПЗ. Крім того, ця операція показана в деяких випадках при зовнішніх панкреатичних норицях. При виконанні дистальної резекції ПЗ, в випадках, коли селезінкові судини вдається відокремити від стінок постнекротичної кісти, слід уникати спленектомії.

Слід зазначити ще один, на перший погляд, досить агресивний спосіб хірургічного лікування ХП – тотальну панкреатектомію запропоновану Прістлі в 1944 році для лікування гіперінсулінемії. Тотальна панкреатектомія пов'язана з високим рівнем ускладнень, смертності і втратою функції ПЗ. Панкреатектомія показана при тотальному ураженні ХП з ураженням функції ПЗ і з інсулінозалежним цукровим діабетом. Показання до панкреатектомії можуть виникнути при хірургічних ускладненнях (панкреатична фістула або неспроможність анастомозу). В даний час тотальна панкреатектомія виконується з аутотрансплантацією острівцевих клітин, щоб мінімізувати або запобігти розвитку цукрового діабету [168].

У 1991 році канадський хірург М. Gagner та професор хірургії з Нью-Йорку А.Ротр вперше виконали лапароскопічну пілорозберігаючу ПДР, про що повідомили в 1994 році [169]. Перші дренажні лапароскопічні операції були виконані у хворих ХП з псевдокістами ПЗ. А. Cuschieri в 1994 році успішно виконав лапароскопічні цистогastro- і цистоеюноанастомози на відключеній по Ру петлі тонкої кишки [170]. На даний час існують публікації про виконання лапароскопічних дренажних дуоденозберігаючих резекційно-дренажних (операції Фрея, Бегера, Бернської модифікації останньої), що були описані раніше а також тотальної панкреатектомії з/без аутотрансплантації острівцевих клітин. На сьогодні все більшу популярність набирає роботична панкреатоеностомія [171, 172, 173].

До непрямих оперативних втручань при ХП ускладненому панкреатичною протоковою гіпертензією відносять наступні:

1) Блокада черевного нервового сплетіння – хірургічним шляхом, черезшкірно під УЗД / КТ-наведенням, ендоскопічним шляхом – за допомогою ендоультрасонографії;

2) Абляція сплахнічних нервів – хірургічним шляхом – відеоторакоскопічно, черезшкірні інтервенції.

Хоча дані методи і є непрямыми, але їх варто розглянути нижче у відповідному розділі з точки зору їх (не)ефективності.

Частота стриктур загальної жовчної протоки серед хворих на ХП варіює від 3 % до 46 % [174], що підкреслює актуальність проблеми біліарної гіпертензії (БГ).

Найбільша увага в недавніх дослідженнях приділена вибору стенту – пластиковому чи металевому (SEMS), а у випадку останнього – стент покритий чи ні [175, 176, 177]. Ступінь успіху (розрішення біліарної стриктури) та невдач (міграція стента, рецидив біліарної стриктури) і ускладнень варіює між дослідженнями. При використанні повністю покритого металевого стента (FCSEMS) – методу, що розглядається [178] як такий, що дозволить позбутись недоліків притаманних пластиковим та непокритим

металічним стентам (потреба багатьох повторних стентувань для пластикових [179] та проростання стенту для непокритих SEMS [180]) у 123 пацієнтів з доброякісною біліарною гіпертензією в 81 % випадків отримали розрішення стриктури холедоха, з них рецидив стриктури виник у 3 (10 %) пацієнтів з ХП, розрішення стриктури у 27 (90 %) хворих на ХП. Типовими ускладненням була міграція стенту (9,7 %), окклюзія просвіту стенту (4,9 %), холангіт (4,1 %), гострий панкреатит (3,3 %). Автори прийшли до оптимістичного висновку, що хоча ХП є більш складною для стентування етіологією біліарної гіпертензії, більша тривалість знаходження стента може покращити рівень успіху процедури, але з застереженням, що опублікований високий рівень успіху процедур був досягнутий завдяки тому, що центри дослідження були високопотокowymi з наявністю досвідчених ендоскопістів [180]. Менш позитивний результат був отриманий при одноцентровому дослідженні повністю покритих металевих саморозширюючих стентів (FCSEMS) – розрішення біліарної гіпертензії у 70,6 % пацієнтів з ХП, невдачі були асоційовані з кальцинатами паренхіми ПЗ у 80 % [181]. Місце стентування у лікуванні БГ при ХП підсумовує міжнародний консенсус з інтервенційної ендоскопії при ХП – у пацієнтів зі значними кальцинатами та/або запальною масою в голівці ПЗ, хірургічне лікування біліарної стриктури є методом вибору [182].

Значно менше робіт присвячено хірургічному лікуванню біліарної гіпертензії при ХП, зокрема порівнянню хірургічного методу та стентування, [183, 184], але з важливим висновком мета-аналізу – у лікуванні біліарної гіпертензії, спричиненої ХП, хірургічне лікування може бути не тільки резервним методом після невдачі стентування, його можна розглядати як ефективний метод першої лінії, що позбавить пацієнта від багаторазових повторних ендоскопічних втручань [185].

Деякі автори вважають гепатіко-, холедохоентеростомію (ГЕА/ХЕА) «золотим стандартом» [186, 187], в той час як інші вважають достатнім

виконання холедоходуоденоанастомозу (ХДС) [188] або трансдуоденальної папілосфінктероластики (ТДПСТ).

### **1.3. Результати хірургічного лікування хронічного панкреатиту ускладненого панкреатичною протоковою та біліарною гіпертензією.**

Кілька рандомізованих клінічних досліджень (РКД) порівняли дуоденозберігаючі резекції голівки підшлункової залози з ПДР, в яких не було отримано значних відмінностей. В мультицентровому РКД продемонстрували відсутність відмінностей в якості життя через 24 місяці після операції між групами дуоденозберігаючих резекцій голівки підшлункової залози та ПДР, а також відсутність відмінностей в рівнях летальності, ускладнень та виникнення панкреатичної недостатності. Дуоденозберігаюча резекція голівки підшлункової залози супроводжувалась меншим часом операції, маючи більшу кількість ускладнень у віддаленому післяопераційному періоді [189-194].

Все ще існує значна невизначеність щодо оптимального хірургічного лікування хронічного панкреатиту. У 2017 році були опубліковані результати багатоцентрового дослідження ChroPac (рандомізоване, контрольоване, подвійне сліпе дослідження з паралельними групами, проведено у 18 лікарнях по всій Європі), в якому досліджено віддалені результати лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом протягом 24 місяців після операції. Порівняно результати проведення двох типів операцій. Встановлено, що короткострокові результати є кращими після резекції головки підшлункової залози із збереженням дванадцятипалої кишки, ніж після часткової панкреатодуоденектомії. Оцінена якість життя протягом 24 місяців після операції за допомогою опитувальника QLQ-C30. В дослідженні прийняли участь 250 пацієнтів. Протягом 24 місяців після операції між групами не спостерігалось різниці в якості життя. Частота та тяжкість післяопераційних ускладнень не відрізнялися між групами. Повторні оперативні втручання

зустрічалися у обох групах. Переваги та недоліки даних операцій залишаються все ще дискусійними [195, 196].

Результати дослідження O. Strobel та співавт. (2009) показали схожі результати після операцій Бегера та Фрея у відношенні контролю больового синдрому та якості життя [197].

У проведеному РКД проаналізовано та порівняно результати проведення операцій Бегера та Фрея. Короткострокове спостереження показало, що резекції голівки підшлункової залози зі збереженням дванадцятипалої кишки є кращими за результатами, ніж панкреатодуоденектомія. Тому ці органозберігаючі процедури набули широкого поширення. Це дослідження було проведено для порівняння результатів пацієнтів через 16 років після лікування хронічного панкреатиту за допомогою процедури Бегера або Фрея. Не було виявлено суттєвих відмінностей між 2 групами щодо якості життя, контролю болю чи інших соматичних параметрів через 16 років після операції. Летальність була порівнянною після процедур Бегера та Фрея – 39 % проти 34 %, відповідно, післяопераційна виживаність становила  $13,0 \pm 1,1$  року та  $13,3 \pm 0,9$  року, відповідно ( $p=0,660$ ). Не було виявлено статистично значущих відмінностей у рівнях ендокринної недостатності (Бегер 87 % проти Фрея 86 %;  $p=0,953$ ) або екзокринної недостатності (Бегер 77 % проти Фрея 83 %;  $p=0,655$ ) [198].

Проведене РДК та опубліковані результати 2016 року проаналізували результати операції Бегера та Берна. Середній термін спостереження становив 129 (111-137) місяців. Сорок із 65 пацієнтів були доступні для подальшого спостереження; 11 з початкової когорти дослідження померли, а 14 були втрачені для подальшого спостереження. Якість життя, біль, професійна непрацездатність, екзокринна та ендокринна функції підшлункової залози, ендоскопічні втручання та повторні операції були порівняними в обох групах. Більше половини пацієнтів повністю звільнилися від болю, і більшість в обох групах вважали, що індексна операція покращила якість життя. Десятирічне спостереження не показало відмінностей результатів лікування

хронічного панкреатиту. Оскільки короткострокові результати показали, що модифікація Берна є кращою з точки зору тривалості операції та тривалості перебування в стаціонарі, їй слід віддавати перевагу [199].

В той же час, втручання направлені на ноцицепцію – блокада черевного сплетіння та невроліз черевного сплетення показали низьку ефективність, та коротку тривалість зменшення болю – за даними досліджень, блокада черевного сплетіння за допомогою ендосонасографії може зменшити больовий синдром у 51-59 % пацієнтів, але її ефект короткочасний і менш виражений у порівнянні з хірургічним лікуванням [200, 201]. Руйнування нервів може привести до посилення болю внаслідок нейропатичних механізмів, що розвиваються після процедури, а також до розвитку потенційних важких побічних ефектів, таких як гіпотензія, кровотеча, інфекційні та неврологічні ускладнення [202]. Ефект від блокади черевного сплетіння триває менше 3 місяців і після невролізу нейропатичний біль лише посилюється, що разом з потенційними побічними ефектами, робить виконання невролізу протипоказаним при хронічному панкреатиті [203]. Слід зазначити, що блокада і невроліз черевного сплетення під контролем ендосонасографії в даний час не рекомендуються для рутинного використання при ХП, а лише як тимчасовий захід перед дефінітивним лікуванням у пацієнтів зі значним абдомінальним болем, які не можуть бути кандидатами для хірургічного втручання, так які знаходяться в важкому загальному стані, а також не мають клінічної відповіді на ендотерапію або екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію [204].

Як показали S.A.W. Bouwense зі співавт., у дослідженні ESCAP, що раннє хірургічне втручання перевершує консервативне лікування та ендоскопію. На початку захворювання хронічного панкреатиту випадки пацієнтів необхідно обговорювати в мультидисциплінарних групах в експертних центрах. Майбутні дослідження мають бути зосереджені на аспектах болю при хронічному панкреатиті [205].

Однак навіть тотальна панкреатектомія з аутотрансплантацією острівцевих клітин не призводить до ліквідації больового синдрому та потребує подальшої мультимодальної анальгезії [206]. До 50 % пацієнтів протягом першого року після операції та до 25 % пацієнтів протягом п'яти років після операції потребують призначення опіоїдних анальгетиків, особливістю больового синдрому є описані пацієнтами больові відчуття іншого характеру [207].

В той же час є публікації, в яких описані результати повного регресу больового синдрому [208].

Результати ТРІАТ залежать від віку пацієнтів та тривалості захворювання. Повна функція трансплантата спостерігається у пацієнтів більш молодого віку і меншою тривалістю захворювання ( $p < 0,01$ ). Стійке вживання опіоїдів (15 % пацієнтів через 1 рік) збільшувалося з віком ( $p = 0,05$ ) і тривалістю захворювання ( $p = 0,04$ ) [209].

ESGE рекомендує ендоскопічну терапію та/або екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію як терапію першої лінії при больовій формі неускладненого хронічного панкреатиту із обструкцією головної панкреатичної протоки у головці/тілі підшлункової залози. Клінічний результат слід оцінювати через 6-8 тижнів; якщо він є незадовільним, слід розглянути варіанти хірургічного втручання.

Запропоновано обмежити використання ендоскопічної терапії після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії пацієнтами без спонтанного виведення каменів підшлункової залози після адекватної фрагментації. Широкого застосування набули методи тимчасового стентування протоків та дренажування кіст ПЗ [18, 210, 211, 212].

Методи впливу на патологічне джерело в центральній нервовій системі (ЦНС) на даний момент обмежені медикаментозним лікуванням, існує низка публікацій про зниження потреби в опіатах, або зниження інтенсивності болей у хворих на ХП при застосуванні протиепілептичних препаратів габапентину та прегабаліну [213, 214, 215]. Але у Кокренівському огляді, присвяченому

ефективності такого лікування, прийшли до наступного висновку: згідно з доказами низької та середньої якості, короткочасне застосування прегабаліну зменшує короткочасне вживання опіатів та показники короткочасного болю, але збільшує побічні ефекти порівняно з плацебо у людей із хронічним болем внаслідок хронічного панкреатиту. Клінічні наслідки зменшення короткочасного вживання опіатів і короткочасних оцінок болю не відомі. Майбутні дослідження, що оцінюють роль прегабаліну у зменшенні хронічного болю при хронічному панкреатиті, повинні оцінювати середньо- або довгострокові ефекти прегабаліну та повинні включати такі результати, як якість життя, побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, кількість втрачених робочих днів, кількість госпіталізацій та тривалість перебування в лікарні, на додаток до показників болю, для оцінки клінічного та соціально-економічного впливу [216]. Іншими словами, на даний час відсутні докази довготривалої ефективності медикаментозного впливу на центральні механізми болю при ХП.

Неефективність впливу на невропатичні механізми болю, свідчать про незворотній характер таких змін. Відповідно слід оперувати пацієнта з ХП до розвитку невропатії та формування стійкого патологічного вогнища в ЦНС. Таку гіпотезу підтверджують спостереження меншої ефективності хірургічної операції після того як болі стали вимагати призначення наркотичних анальгетиків та після багатьох повторних ендоскопічних процедур, щодо останніх нині рекомендовано оперувати до виконання 5 ендоскопічних втручань, так як встановлено, що зволікання призводить до гіршого контролю болю у майбутньому [217, 218, 219].

Головним критерієм успіху хірургічного лікування ХП можна вважати рівень контролю болю. Як було показано, частота та інтенсивність болю є головним фактором, що визначає якість життя пацієнтів з ХП [220]. В сучасній клінічній практиці, хірургічне лікування пропонується після довгого періоду медикаментозного та ендоскопічного лікування болю. Затримка хірургічного лікування викликає формування стійкого больового синдрому, що потребує



застосування опіюїдних анальгетиків, згодом виникає опіатна залежність, та наприкінці формується нейропатичний біль, після формування якого, біль стає дуже важко вилікувати [221].

Гіпотеза, що раннє хірургічне лікування, в термін до 3 років тривалості симптомів, є вирішальним фактором контролю болю, знайшла своє підтвердження в багатьох роботах [222]. Якщо вважати біліарну гіпертензію ознакою більш тяжкого та занедбаного захворювання, що спричиняється не тільки фіброзом тканин оточуючих холедох, а й псевдокістами та конкрементами ГПП [223], то можливо рання хірургічна операція може покращити не тільки контроль болю, а й знизити ризик появи біліарної гіпертензії.

Існує досить широкий арсенал операцій на жовчних шляхах з приводу біліарної гіпертензії. В кожного з цих методів є свої переваги та недоліки, співвідношення яких варіює між дослідженнями. Наприклад, деякі автори вважають гепатико-, холедохоентеростомію (ГЕА/ХЕА) «золотим стандартом» [17, 224, 225], в той час як інші вважають достатнім виконання холедоходуоденоанастомозу (ХДС) або трансдуоденальної папілосфінктероластики (ТДПСТ), які в свою чергу розцінюються як потенційна причина рецидивного холангіту та потенційний фактор ризику виникнення холангіокарциноми [226, 227].

Біліарна гіпертензія в багатьох дослідженнях діагностується при розширенні загальної жовчної протоки (ЗЖП)  $\geq 10$  мм у хворого на ХП при наявності біохімічних ознак холестазу протягом місяця або більше [205, 228], що вважається показанням для ендоскопічного або хірургічного її розрішення, через високу вірогідність розвитку вторинного біліарного цирозу печінки [229, 230]. В той же час невідомо, чи вважати розширення ЗЖП  $\geq 10$  мм при відсутності біохімічних ознак холестазу, приводом для відповідної симультанної операції з метою профілактики біліарної гіпертензії, під час виконання операції на підшлунковій залозі, спрямованій на контроль болю? Розповсюдження неінвазійних інструментальних методів, таких як

ендоскопічне УЗД та МРХПГ, виявило що до 33 % пацієнтів з дилатацією ЗЖП при нормальних рівнях печінкових ензимів має об'єктивну причину – холедохолітиаз, біліарну стриктуру при хронічному панкреатиті, периампулярні дивертикули [231, 232, 233]. Формулюючи проблематику з приводу біліарної гіпертензії при хронічному панкреатиті, можемо підсумувати: відсутні чітко встановлені показання до втручання при дилатації холедоха без підвищення печінкових ензимів. Увага нині приділена ендоскопічним втручанням, недоліком яких є потреба повторних процедур, а також менша ефективність ендоскопії в лікуванні болю при ХП, в той час як операція може бути направлена на різні прояви ХП. Рання операція – до 3 років з початку симптомів ХП показала кращі результати у декількох дослідженнях у відношенні болю та екзокринної функції підшлункової залози, але невідомо чи є вона профілактикою розвитку біліарної гіпертензії.

Таким чином, хірургічне лікування ХП потребує подальшого накопичення досвіду та проведення досліджень з достатніми вибірками, незважаючи на вже розроблені рекомендації, все ще не знайдено універсального методу оперативного лікування. Потребує вивчення больовий синдром та методи його лікування, як медикаментозні так і інвазивні та їх поєднання, що у свою чергу буде впливати на якість життя пацієнтів з ХП. Саме зниження якості життя, яке обумовлено больовим синдромом є одним з показів до оперативного лікування і саме цей показник є одним з найголовніших при оцінюванні результатів лікування ХП.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **2.1. Методологія дисертації як цілісної наукової праці, що вирішує важливу науково-практичну проблему.**

Дисертаційна робота складається з двох нерозривно пов'язаних досліджень, послідовно і комплексно вирішуючих важливу науково-практичну проблему – покращення результатів хірургічного лікування ХП з панкреатичною та БГ. Загальна методологія полягає: в створенні нової технології в хірургії ХП з панкреатичною та БГ – застосування «ранньої хірургії» обґрунтованою на підставі проведення ретроспективного когортного дослідження з вивченням віддалених результатів хірургічного лікування ХП з панкреатичною та БГ з оцінкою морфологічного стану паренхіми ПЗ в залежності від терміну доопераційного захворювання; доведення, на підставі проведеного проспективного порівняльного дослідження, ефективності застосування розробленої технології і удосконалених способів резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми ПЗ і ліквідацію панкреатичної та БГ.

Таким чином, висновки і практичні рекомендації в дисертації побудовані на реальних результатах досліджень.

#### **2.2. Матеріали клінічних досліджень.**

Дана дисертаційна робота базується на ретроспективному аналізі якості життя хворих оперованих з приводу ХП з панкреатичною та БГ з оцінкою морфологічного стану паренхіми ПЗ в залежності від терміну до трьох і більше трьох років доопераційного захворювання та проспективному рандомізованому аналізі найближчих та віддалених результатів хірургічного лікування хворих на ХП з панкреатичною та БГ. Критерії залучення до

дослідження були хворі на ХП зі стадіями В та С згідно класифікації М. Büchler зі співавт. (2009) [234].

Реалізація мети дослідження здійснювалась у двох напрямках. Проведений через 12 місяців після хірургічного втручання ретроспективний аналіз якості життя (ЯЖ) 147 пацієнтів (57,1 %) на ХП з панкреатичною та БГ оперованих за період 2001-2012рр. До проведення проспективного аналізу залучено результати хірургічного лікування 257 хворих на ХП з панкреатичною та БГ оперованих за період 2001-2021рр.

Основною причиною виникнення ХП у 190 (73,9 %) хворих був алкоголь; у 59 (23,0 %) – був біліарний; у 8 (3,1 %) – ідіопатичний ХП. Тривалість захворювання пацієнтів, на ХП з панкреатичною та БГ 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.

У 83 (32,2 %) пацієнтів раніше, до звернення в клініку, були проведені оперативні втручання. У 20 (7,7 %) пацієнтів були проведені холецистектомії, у зв'язку з наявністю жовчнокам'яної хвороби, 22 (8,5 %) пацієнтам виконували зовнішнє дренивання кісти ПЗ, 41 (15,9 %) пацієнт був оперований з приводу гострого некротичного панкреатиту. 51 (19,8 %) пацієнт мав групу інвалідності (II, III), що було пов'язано з частковою втратою працездатності, а також із суттєвим зниженням ЯЖ.

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

### 2.3. Методи дослідження і критерії порівняння.

У своєму дослідженні ми використали класифікацію, яку розробили М. Büchler зі співавт., запропонувавши стадійну систему класифікації ХП, яка враховує як клінічні прояви захворювання, так і результати методів неінвазивної та інвазивної візуалізації. Критерії, які враховані в класифікації ХП, представлені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Критерії, які враховані в класифікації ХП М. Büchler зі співавт. [234]

Етіологічні фактори	Алкогольний ХП; обтураційний ХП; лікарський ХП; спадковий ХП; аутоімунний ХП; тропічний ХП; на тлі муковісцидозу; ідіопатичний.
Клінічні ознаки	Біль; наявність атаки гострого панкреатиту; стеаторея; цукровий діабет.
Ускладнення	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.
Інструментальні критерії	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. Критерії, які враховані в класифікації ХП М. Büchler зі співавт. використовувалися як критерій відбору в проспективному рандомізованому дослідженні і як критерій порівняння.

2.3.1. Загальноклінічні фізікальні, лабораторні та інструментальні методи.

Загальноклінічні фізікальні, лабораторні та інструментальні методи включали стандартний набір досліджень, розроблених в клініці для всіх пацієнтів з хірургічними захворюваннями травної системи. До них відносяться: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, група крові і резус-фактор; електрокардіографія; рентгенографія органів грудної клітини; ультразвукове дослідження (або комп'ютерна томографія) органів черевної порожнини; спірографія при респіраторних ускладненнях; інші лабораторні та інструментальні методи і консультації спеціалістів за показаннями. Ці методи дозволяли оцінити наявність та ступінь тяжкості ускладнень ХП з панкреатичною та БГ, а також ступінь прояву супутньої патології та операційний ризик.

### 2.3.2. Методи оцінювання якості життя хворих.

Усі хворі під час візиту, телефоном або поштою заповнювали опитувальники SF-36, EORTC QLQ-C30 v.3.0, а також розроблений авторами дослідження опитувальник, що включає в себе візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ) від 1 до 10, значення «5» не відмічається та використовується для розділення трьох категорій відповідей: «0» – біль відсутній, «1-4» – помірний біль, «6-10» – сильний біль; інформацію про ендокринну функцію на основі двох категорій відповідей: «немає цукрового діабету/покращення», «вперше виник/погіршення»; інформацію про екзокринну функцію – відповіді розділені на дві категорії: «стеаторея є», «стеаторея відсутня»; наявність факторів ризику паління та алкоголю, відповіді оцінювалися за двома категоріями відповідно – «ніколи не палив/не палю», «кинув палити/палю» та «протягом року вживав алкоголь», «не вживав».

Опитувальник SF-36 – "SF-36 Health Status Survey" – відноситься до неспецифічних опитувальників для оцінки ЯЖ, він широко поширений у США та країнах Європи під час проведення досліджень якості життя. Опитувальник SF-36 був нормований для загальної популяції США та репрезентативних вибірок у Австралії, Франції, Італії. У США та країнах Європи були проведені дослідження окремих популяцій та отримані результати за нормами для здорового населення та для груп хворих з різними хронічними захворюваннями (з виділення груп за статтю та віком).

36 пунктів опитувальника згруповано у вісім шкал: фізичне функціонування, рольове функціонування, тілесний біль, загальне здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування, емоційний стан та психічне здоров'я. Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100, де 100 представляє повне здоров'я, всі шкали формують два показники: душевне та фізичне благополуччя. Результати подаються у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами, складеними таким чином, що більш висока оцінка вказує на високий рівень ЯЖ.

Кількісно оцінюються такі показники:

1. Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF), що відбиває ступінь, у якій фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом сходами, перенесення тягарів тощо). Низькі показники за цією шкалою свідчать, що фізична активність пацієнта значно обмежується через стан його здоров'я;

2. Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning – RP) – вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (роботу, виконання повсякденних обов'язків). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнта;

3. Інтенсивність болю (Bodily pain – BP) та її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому та поза домом. Низькі показники по цій шкалі свідчать про те, що біль значно обмежує активність пацієнта;

4. Загальний стан здоров'я (General Health – GH) – оцінка хворим свого стану здоров'я зараз і перспективи лікування. Чим нижчий бал за цією шкалою, тим нижче оцінка стану здоров'я;

5. Життєва активність (Vitality – VT) має на увазі відчуття себе повним сил та енергії або, навпаки, знесиленим. Низькі бали свідчать про втому пацієнта, зниження життєвої активності;

6. Соціальне функціонування (Social Functioning – SF), визначається ступенем, якою фізичний чи емоційний стан обмежує соціальну активність (Спілкування). Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування у зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану;

7. Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RoleEmotional – RE) передбачає оцінку ступеня, в якому емоційний стан заважає виконання роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо).



Низькі показники щодо цієї шкалі інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, обумовлене погіршенням емоційного стану;

8. Психічне здоров'я (Mental Health – МН), характеризує настрій наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних почуттів. Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних переживань, психічного неблагополуччя;

Шкали групуються у два показники «фізичний компонент здоров'я» та «психологічний компонент здоров'я»:

1. Фізичний компонент здоров'я (Physical health – РН)

Складові шкали:

- Фізичне функціонування,
- Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом
- Інтенсивність болю
- Загальний стан здоров'я

2. Психологічний компонент здоров'я (Mental Health – МН)

Складові шкали:

- Психічне здоров'я
- Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом
- Соціальне функціонування
- Життєва активність

Обробка результатів.

1. Значення за шкалою «Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF)»:

1) Підсумуйте бали, отримані при відповідях на запитання: 3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3і, 3к

$$PF_{sum} = PF_6$$

$$3а + PF_{3б} + PF_{3в} + PF_{3г} + PF_{3д} + PF_{3е} + PF_{3ж} + PF_{3з} + PF_{3і} + PF_{3к}$$

2) Отриманий сумарний бал перерахуйте за таким ключем:

$$PF = ((PF_{sum} - 10) / 20) * 100$$

2. Значення за шкалою «Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning - RP)»:

1) Підсумуйте бали, отримані за відповідей на запитання: 4а, 4б, 4г, 4д

$$RP_{\text{sum}} = RP_{4a} + RP_{4б} + RP_{4г} + RP_{4д}$$

2) Отриманий сумарний бал перерахуйте за таким ключем:

$$RP = ((RP_{\text{sum}} - 4) / 4) * 100$$

3. Значення за шкалою «Інтенсивність болю (Bodily pain – BP)»:

1) Перекодуйте бали, отримані при відповіді на запитання №7 та №8, відповідно до одного з вказаних ключів.

А. Якщо дано відповіді на обидва питання, то перекодуйте «сирий» бал по кожному питанню за допомогою наступного ключа:

«Сирий» бал з питання № 7 – 1, 2, 3, 4,5, 6, перераховується у відповідні перераховані бали: 6, 5.4, 4.2, 3.1, 2.2, 1;

«Сирий» бал з питання № 8 – 1(при умові що питання №7=1), 1(при умові що питання №7=від 2 до 6), 2, 3, 4,5, перераховується у відповідні перераховані бали: 6, 5, 4, 3, 2, 1.

В. Якщо дана відповідь на запитання №7 та пропущена відповідь на запитання №8, то перекодуйте «сирий» бал за питання №7 за наступним ключем, перерахунковий бал питання №8 вказується той самий, що й сьомого питання:

«Сирий» бал з питання № 7 – 1, 2, 3, 4,5, 6, перераховується у відповідні перераховані бали для питань №7 та №8: 6, 5.4, 4.2, 3.1, 2.2, 1.

С. Якщо дана відповідь на запитання №8 та пропущена відповідь на запитання №7, то перекодуйте «сирий» бал за питання №8 за наступним ключем, перерахунковий бал питання №7 вказується той самий, що й восьмого питання.

«Сирий» бал з питання № 8 – 1, 2, 3, 4, 5 перераховується у відповідні перераховані бали для питань №8 та №7: 6, 4.75, 3.5, 2.25, 1.

2) Підрахуйте значення за шкалою за формулою:  $BP = [((BP7'' + BP8'') - 2) / 10] * 100$

#### 4. Значення за шкалою "Загальний стан здоров'я (General Health - GH)"

1) Перекодуйте питання №1 за ключом:

«Сирий» бал з питання № 1 – 1, 2, 3, 4, 5 перераховується у відповідні перераховані бали для питання №1: 5, 4.4, 3.4, 2, 1.

2) Перекодуйте питання 11б по ключу:

«Сирий» бал з питання № 11б – 1, 2, 3, 4, 5 перераховується у відповідні перераховані бали для питання №11б: 5, 4, 3, 2, 1.

3) Перекодуйте питання 11г за ключом:

«Сирий» бал з питання № 11г – 1, 2, 3, 4, 5 перераховується у відповідні перераховані бали для питання №11б: 5, 4, 3, 2, 1.

4) Підрахуйте суму:  $GH_{sum} = GH1'' + GH11a + GH11б'' + GH11в + GH11г''$

5) Підрахуйте значення шкали за формулою:

$$GH = ((GH_{sum} - 5) / 20) * 100$$

#### 5. Значення за шкалою «Життєва активність (Vitality – VT)»

1) Перекодуйте питання 9а за ключом:

«Сирий» бал з питання № 9а – 1, 2, 3, 4, 5, 6 перераховується у відповідні перераховані бали для питання №9а:6, 5, 4, 3, 2, 1.

2) Перекодуйте питання 9д по ключу:

«Сирий» бал з питання № 9д – 1, 2, 3, 4, 5, 6 перераховується у відповідні перераховані бали для питання №9д:6, 5, 4, 3, 2, 1.

3) Підрахуйте суму:  $VT_{sum} = VT9a'' + VT9д'' + VT9ж + VT9і$

4) Підрахуйте значення шкали за формулою:  $VT = ((VT_{sum} - 4) / 20) * 100$

#### 6. Значення за шкалою "Соціальне функціонування (Social Functioning - SF)"

1) Перекодуйте питання №6 за ключом:

«Сирий» бал з питання № 6 – 1, 2, 3, 4, 5, 6 перераховується у відповідні перераховані бали для питання №6:6, 5, 4, 3, 2, 1.

2) Підрахуйте суму:  $SF_{sum} = SF6'' + SF10$

3) Підрахуйте значення шкали за формулою:  $SF = ((SF_{sum} - 2) / 8) * 100$

7. Значення за шкалою «Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role-Emotional - RE)»

1) Підрахуйте суму балів, отриманих при відповіді на запитання: 5а, 5б, 5в

$$RE_{sum} = RE_{5a} + RE_{5б} + RE_{5в}$$

2) Підрахуйте значення шкали за формулою:  $RE = ((RE_{sum} - 3) / 3) * 100$

8. Значення за шкалою «Психічне здоров'я (Mental Health – МН)»

1) Перекодуйте питання 9г за ключом:

«Сирий» бал з питання № 9г – 1, 2, 3, 4, 5, 6 перераховується у відповідні перераховані бали для питання №9г:6, 5, 4, 3, 2, 1.

2) Перекодуйте питання 9з по ключу:

«Сирий» бал з питання № 9з – 1, 2, 3, 4, 5, 6 перераховується у відповідні перераховані бали для питання №9з:6, 5, 4, 3, 2, 1.

3) Підрахуйте суму:  $MH_{sum} = MH_{9б} + MH_{9в} + MH_{9г} + MH_{9е} + MH_{9з}$

4) Підрахуйте значення шкали за формулою:  $MH = ((MH_{sum} - 5) / 25) * 100$

9. Значення загальних показників «Фізичний компонент здоров'я (Physical health – PH)» та «Психологічний компонент здоров'я (Mental Health – МН)»

1) Підрахуйте Z-значення по восьми шкалах опитувальника за формулами:

$$PF-Z = (PF - 84,52404) / 22,89490$$

$$RP-Z = (RP - 81,19907) / 33,797290$$

$$BP-Z = (BP - 75,49196) / 23,558790$$

$$GH-Z = (GH - 72,21316) / 20,16964$$

$$VT-Z = (VT - 61,05453) / 20,86942$$

$$SF-Z = (SF - 83,59753) / 22,37642$$

$$RE-Z = (RE - 81,29467) / 33,02717$$

$$MH-Z = (MH - 74,84212) / 18,01189$$

2) Підрахуйте значення показника «Фізичний компонент здоров'я (PH)» за такою формулою:

$$PH_{sum} = (PF-Z * 0,42402) + (RP-Z * 0,35119) + (BP-Z * 0,31754) + (SF-Z * -0,00753) + (MH-Z * -0,22069) + (RE-Z * -0,19206) + (VT-Z * 0,02877) + (GH-Z * 0,24954)$$

$$PH = (PH_{sum} * 10) + 50$$

3) Підрахуйте значення показника "Психічний компонент здоров'я (MH)"

$$MH_{sum} = (PF-Z * -0,22999) + (RP-Z * -0,12329) + (BP-Z * -0,09731) + (SF * 0,26876) + (MH-Z * 0,48581) + (RE-Z * 0,43407) + (VT-Z * 0,23534) + (GH-Z * -0,01571)$$

$$PH = (MH_{sum} * 10) + 50$$

Опитувальник якості життя EORTC (QLQ) є інтегрованою системою для оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям хворих на рак, які беруть участь у міжнародних клінічних дослідженнях. Основний опитувальник, QLQ-C30, є продуктом більш ніж десятиліття спільних досліджень. Після його загального випуску в 1993 році QLQ-C30 був використаний у широкому діапазоні клінічних досліджень раку великою кількістю дослідницьких груп; він також був використаний у різних інших дослідженнях.

QLQ-C30 складається як із багатокomпонентних шкал, так і з одиничних мір. Сюди входять п'ять функціональних шкал, три шкали симптомів, глобальна шкала стану здоров'я/якості життя та шість окремих пунктів. Кожна з шкал із кількома елементами включає різний набір предметів – жоден елемент не зустрічається більше ніж в одній шкалі.

Усі шкали та одиничні показники мають оцінку від 0 до 100. Висока оцінка шкали означає вищий рівень відповіді.

Таким чином, високий бал за функціональною шкалою представляє високий / здоровий рівень функціонування, високий бал для глобального стану здоров'я / ЯЖ представляє високу якість життя, але високий бал за шкалою симптомів / елемента представляє високий рівень симптоматики / проблем.

Принцип оцінки цих шкал однаковий у всіх випадках:

1. Оцініть середнє значення пунктів, які вносять вклад у шкалу; це вихідна оцінка.

2. Використовуйте лінійне перетворення, щоб стандартизувати необроблену оцінку, щоб оцінки становили від 0 до 100; вищий бал означає вищий («кращий») рівень функціонування або вищий («гірший») рівень симптомів

Для всіх шкал RawScore, RS, є середнім значенням компонентів:

$$\text{RawScore} = \text{RS} = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Згодом, для функціональних шкал:

$$\text{Score} = \{1 - (\text{RS} - 1) / \text{range}\} \times 100;$$

і для симптоматичних шкали / пунктів та глобального стану здоров'я / якості життя:

$$\text{Score} = \{(\text{RS} - 1) / \text{range}\} \times 100$$

Детальніше діапазони (range) для кожної шкали опитувальника EORTC QLQ-C30 v3.0 вказані у відповідному керівництві "EORTC QLQ-C30 Scoring Manual 2001".

### 2.3.3. Морфологічні дослідження.

Шматочки ПЗ отримані під час хірургічного втручання фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і ущільнювали парафін.

На прецизійному ротаційному мікроскопі Microm HM 340E (Thermo Scientific, США) виготовляли зрізи товщиною 4 мкм, які поміщали на адегівне предметне скло SuperFrost Plus (Menzel Gläser, Німеччина) для імуногістохімічного дослідження. Проводили оглядове фарбування мікропрепаратів гематоксилином та еозином.

Імуногістохімічне дослідження проводили за стандартною методикою з використанням моноклональних мишачих антитіл Smooth Muscle Actin (Clone 1A4) проти  $\alpha$ -ізоформи гладком'язового актину ( $\alpha$ -SMA) та Desmin (Clone

D33) проти десміну (DAKO, США), моноклональних кролячих антитіл I (Clone RAN C11) проти колагену I-го типу (Імтек, РФ) та поліклональних кролячих антитіл Fibronectin проти фібронектину (DAKO, США). Для цього після депарафінації, високотемпературного демаскування антигенів в Трис-ЕДТА буфері з рН=9 і блокуванню активності ендогенної пероксидази в 3 % розчині перекису водню проводили інкубацію з первинними антитілами згідно з рекомендаціями фірми-виробника, і візуалізацією імуногістохімічної реакції діамінобензидіном (DAKO, США).

Оцінку результатів імуногістохімічної реакції з фотодокументацією проводили з використанням мікроскопа AxioPlan 2 (Carl Zeiss, Німеччина) та цифрової фотокамери C5060WZ (Olympus, Японія).

Для фотоморфометричного дослідження кожному разі фотографували 10 полів зору. Для уніфікації отриманих даних фотографування проводили в стандартизованих умовах: збільшення мікроскопа x200, колір (температура) освітлення 3200 К, параметри фотокамери F3.2 (діафрагма), 1/400 (витримка), ISO 100 (світлочутливість), ручний баланс білого торкання». Кількісне визначення рівнів інтенсивності та відносної площі експресії досліджуваних стромальних маркерів проводили за допомогою медичної програми для обробки цифрових зображень ImageJ v.1.48 з використанням вбудованого плагіна Colour Deconvolution і схеми аналізу забарвлення «H DAB» (гематоксилін+DAB) для визначення площі структури в імуногістохімічних препаратах, та оптичної (денситометричної) інтенсивності імунофарбування за запатентованою методикою [235]. Для морфометричного вирахування кількісного вмісту компонентів використовували автоматично побудовану гістограму 8-бітного напівтонального зображення відфільтрованого DAB-каналу з програмним обчисленням оптичної щільності (Mean) і стандартного відхилення (StdDev). Для подальшого морфометричного вимірювання відносної площі в напівтональному зображенні додатково встановлювали стандартний поріг чутливості (інструмент Threshold) – Default для обчислення експресії  $\alpha$ -SMA і колагену I, і RenyiEntropy для обчислення експресії десміну

і фібронектину. Внаслідок цієї процедури відбувалася сегментація цифрового зображення, що передбачає поділ всіх пікселів зображення на два типи – чорні та білі. Потім проводили обчислення відсоткового співвідношення числа пікселів цифрового зображення імунопозитивної реакції (чорних) до загального числа пікселів у зображенні.

#### **2.4. Ретроспективне порівняльне дослідження.**

У ретроспективному порівняльному дослідженні проаналізовані віддалені результати основних способів хірургічного лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною та БГ в залежності від терміну доопераційного захворювання. Дослідження включало 147 пацієнтів, прооперованих в клініці за 10-річний період (2001 по 2011 рр.), з можливістю оцінки віддалених результатів і виключенням факторів, що впливають на результати хірургічного втручання. Хворі, оперовані до 2011 р., були опитані протягом 2011 р. в різні терміни після операції; починаючи з 2011 р. оперовані хворі планово обпитувалися через рік після операції.

У ретроспективному порівняльному дослідженні для оцінки доопераційної порівняльності груп використовувалися такі критерії порівняння: 1) термін хірургічного втручання виконаного до 3 років (медіана 2,75 р.) і більше 3 років (медіана 5,85 р.) від початку клінічного прояву ХП; 2) середній вік на час операції; 3) розподіл за статтю, 4) розподіл за характером ускладнень ХП 5) розподіл за характером операції; 6) якість життя хворих за даними опитувальників SF-36, EORTC QLQ-30 v.3, ВАШ в нашій модифікації.

#### **2.5. Проспективне когортне порівняльне дослідження.**

У проспективному порівняльному дослідженні проаналізовані найближчі і віддалені результати і оцінювалася ефективність розробленої в клініці тактики «рання хірургія» і способів хірургічного лікування ХП з



панкреатичною та БГ. Дослідження включало 257 пацієнтів, прооперованих в клініці за період (2001 по 2022 рр.), з можливістю оцінки найближчих і віддалених результатів з виключенням факторів, що впливають на результати хірургічного втручання.

У проспективному порівняльному дослідженні для оцінки передопераційної порівняльності груп використовувалися такі критерії порівняння: 1) термін захворювання до 3 років (медіана 2,97 р.) і більше 3 років (медіана 6,85 р.) від початку клінічного прояву ХП; 1) середній вік; 2) розподіл за статтю, 3) за М. Buchler та співавт 2009 р.); 4) розподіл за характером операції. Для виявлення післяопераційних відмінностей між групами використовувалися такі критерії порівняння: 1) частота інтраопераційних ускладнень, 2) частота післяопераційних ускладнень, 3) середній післяопераційний ліжко-день, 4) частота повторних операцій, 5) середній термін оцінки віддалених результатів; 6) якість життя хворих за даними опитувальників SF-36, EORTC QLQ-30 v.3., ВАШ в нашій модифікації.

### 2.5.1. Критерії порівняння.

Критерії порівняння в проспективному дослідженні використовувалися для оцінки передопераційної порівняльності груп (порівнювалися передопераційні дані в різних групах), оцінки ефективності операцій (порівнювалися передопераційні з післяопераційними даними в межах однієї групи) і виявлення післяопераційних відмінностей між групами (порівнювалися післяопераційні дані в різних групах). Оцінка передопераційної порівняльності груп, тобто відсутність певних статистично достовірних відмінностей між ними (в основному, за «демографічними» критеріями, такими як вік, стать і т.п.) була необхідна для визначення, чи є коректним подальше післяопераційне порівняння цих груп за критеріями, що відображають результат. Оцінка ефективності операцій, тобто присутності достовірних відмінностей між передопераційними та післяопераційними

даними, показувала, чи «працює» тактика «рання хірургія» в принципі і уточнювалася можливість подальшого коректного післяопераційного порівняння груп. Виявлення статистично достовірних післяопераційних відмінностей між групами було останнім етапом, на підставі якого формулювалися висновки про більшу чи меншу ефективність та безпечність одного способу втручання в порівнянні з іншим.

## **2.6. Статистична обробка даних.**

Створення бази даних та статистичний аналіз виконувались з допомогою статистичного програмного забезпечення IBM SPSS Version 27- 28 (SPSS Inc., Чикаго, Іллінойс). Безперервні та категоріальні дані відображені як середнє зі стандартними відхиленнями (СВ) та проценти, абсолютні/відносні частоти, відповідно. Перед виконанням статистичного аналізу, безперервні дані перевірялись на нормальність розподілу з допомогою критерію узгодженості Колгморова-Смірнова. Для порівняння нормально розподілених безперервних даних використано багатомірний дисперсійний аналіз MANOVA (post-hoc-аналіз не застосовувався, оскільки в незалежній змінній «Клінічна група» лише дві категорії – «рання хірургія», «пізня хірургія») та двосторонній t-тест Стьюдента. Порівняння категоріальних даних проведено з використанням  $\chi^2$  Пірсона або точного критерію Фішера, в залежності від кількості очікуваних частот. Рівень статистичної значимості відмінностей встановлений на рівні  $p < 0,05$ .

**РОЗДІЛ 3**

**АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО  
ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ПАНКРЕАТИЧНОЮ  
ТА БІЛІАРНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЕРМІНУ  
ЗАХВОРЮВАННЯ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ПОРІВНЯЛЬНЕ  
ДОСЛІДЖЕННЯ)**

**3.1. Характеристика пацієнтів і розподіл за групами в залежності от терміну захворювання.**

При ретроспективному порівняльному дослідженні було створено однорідну когорту з 147 пацієнтів, в якій пацієнти розрізнялися лише за анамнестичним терміном захворювання на ХП. Пацієнтів було розділено на 2 групи: пацієнти, що відмічали симптоми ХП до операції менше 3 ( $2,7 \pm 0,9$ ) років були включенні в 1 групу – «рання хірургія» – 74 особи; пацієнти, що відмічали симптоми ХП до операції більше 3 ( $7,6 \pm 1,5$ ) років були включенні в 2 групу «пізня хірургія» – 73 особи.

Середній вік всіх хворих склав ( $46,22 \pm 10,47$ ) роки, За класифікацією ВОЗ (2009) у 1 групі – «рання хірургія» за віком хворі розподілилися наступним чином: 33 особи (44,6 %) – молодого віку (25-44 роки); 35 осіб (47,3 %) – середнього/зрілого віку (44-60 років); 6 осіб (8,1 %) – пізньої зрілості (60-75 років). У групі 2 – «пізня хірургія» за віком хворі розподілилися наступним чином: 32 особи (43,8 %) – молодого віку (25-44 роки); 31 особа (42,5 %) – середнього/зрілого віку (44-60 років); 10 осіб (13,7 %) – пізньої зрілості (60-75 років). Групи за віковим складом статистично достовірно не відрізнялись ( $\chi^2=1,251$ ,  $p>0,05$ ). Всього в обох групах нараховувалося 117 (79,6 %) чоловіків та 30 жінок (20,4 %), групи за статевим складом статистично достовірно не відрізнялись ( $\chi^2=0,603$ ,  $p>0,05$ ).

### 3.2. Характер ускладнень хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання.

Ускладнення ХП з панкреатичною та БГ в залежності від терміну захворювання підсумовані в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Ускладнення ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання до операції

Ускладнення		Клінічна група				Статистичний тест	
		1 група (n=74)		2 група (n=73)			
		n	%	n	%	$\chi^2$	Критерій Фішера
Кальцинати паренхіми		31	41,9	42	57,5	3,597, p=0,058	
Конкременти ГПП		16	21,6	22	30,1	1,390, p=0,238	
Псевдокісти		52	70,3	52	71,2	0,160, p=0,890	
Стеноз ДПК		1	1,4	8	11,0		p=0,017
Панкреатичні фістули	Зовнішня	7	9,5	4	5,5		p=0,286
	Внутрішня	2	2,7	0	0,0		p=0,286
Біліарна гіпертензія	Біліарна стриктура з МЖ	13	17,8	17	23,9		p=0,040

Більшу занедбаність захворювання у групі 2 – «пізньої хірургії» відображає статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) більша кількість хворих з ускладненнями з боку оточуючих органів. У групі 1 – «рання хірургія»

порівняно з групою «пізня хірургія» симптоматичний стеноз ДПК спостерігався у 1 хворого (1,4 %) та у 8 хворих (11,0 %), відповідно; біліарна стриктура (гіпертензія) з клініко-лабораторними ознаками механічної жовтяниці у 13 хворих (17,8 %) та у 17 хворих (23,9 %), відповідно; біліарна стриктура (гіпертензія) без механічної жовтяниці на момент госпіталізації, але з інтермітуючими епізодами механічної жовтяниці у анамнезі та/або інструментальними (діаметр холедоха  $\geq 10$ мм) та лабораторними ознаками (підвищення лужної фосфатази  $\geq 3$  рази від норми) спостерігалася у 1 хворого (1,4 %) та 7 хворих (9,9 %), відповідно.

### 3.3. Характер оперативних втручань при хірургічному лікуванні хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

Розподіл пацієнтів по виконаному на ПЗ оперативному втручанні наведений у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

#### Розподіл оперативних втручань на ПЗ в клінічних групах

Тип операції на ПЗ	1 група (n=74)		2 група (n=73)		Всього (n=147)	
	n	%	n	%	n	%
Дистальна резекція ПЗ	13	8,8	13	8,8	26	17,7
Операція Фрея	27	18,4	24	16,3	51	34,7
ПЄА	2	1,4	3	2,0	5	3,4
Операція Бегера	3	2,0	11	7,5	14	9,5
ПДР	4	2,7	5	3,4	9	6,1
ПЄА/ЦПЄА	21	14,3	13	8,8	34	23,1
Дистальна резекція+Операція Фрея	1	0,7	1	0,7	2	1,4
Дистальна резекція+ПЄА	3	2,0	2	2,0	6	4,1
Всього					147	100,0

Статистично достовірних відмінностей між групами за видами операцій не було ( $p > 0,05$ ).

### 3.4. Аналіз результатів хірургічного лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання.

За результатами опитувальників дані по SF 36 були отримані від 74 та 69 осіб з групи 1 – «рання хірургія» та групи 2 – «пізня хірургія», по EORTC QLQ-C30 від 74 та 66 осіб відповідно (чотири пацієнти з групи 2 – «пізня хірургія» не заповнили, або заповнили не повністю опитувальник).

Результати хірургічного лікування ХП з панкреатичною та БГ в залежності від терміну захворювання за даними опитувальника SF-36 підсумовані в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

#### Результати опитувальника SF-36 по групам

Показник опитувальника SF-36	Клінічна група	Середнє значення	Стандартне відхилення	Рівень значи- мості, p
1	2	3	4	5
Physical Functioning (Фізичне функціонування)	1 група (n=74)	80,47	11,71	0,430
	2 група (n=69)	81,96	10,61	
Role Physical Functioning (Рольове фізичне функціонування)	1 група (n=74)	74,59	17,32	<0,001
	2 група (n=69)	48,55	26,30	
Bodily Pain (Біль)	1 група (n=74)	72,50	13,47	<0,001
	2 група (n=69)	50,52	18,81	

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
General Health (Загальний стан здоров'я)	1 група (n=74)	67,74	16,03	<0,001
	2 група (n=69)	55,29	15,35	
Vitality (Життєва сила)	1 група (n=74)	71,89	10,72	<0,001
	2 група (n=69)	65,58	11,03	
Social Functioning (Соціальне функціонування)	1 група (n=74)	83,23	12,79	<0,001
	2 група (n=69)	68,84	19,72	
Role Emotional (Рольове емоційне функціонування)	1 група (n=74)	72,49	23,65	<0,001
	2 група (n=69)	54,11	26,26	
Mental Health (Психологічне здоров'я)	1 група (n=74)	78,32	6,00	<0,001
	2 група (n=69)	72,70	12,65	

Як показано в таблиці 3.3, статистично достовірно, за всіма показниками опитувальника SF 36, окрім «Фізичного функціонування», група 1 – «рання хірургія» переважає над групою 2 – «пізня хірургія» ( $p < 0,05$ ).

Показник «Фізичне функціонування» склав 80,47, СВ 11,7 у групі 1 – «рання хірургія» проти 81,95, СВ 10,61 у групі «пізня хірургія».

Показник «Рольове фізичне функціонування» склав 74,59, СВ 11,7 у групі 1 – «рання хірургія» проти 48,55, СВ 26,38 у групі 2 – «пізня хірургія».

Показник «Біль» склав 72,5, СВ 13,47 у групі 1 – «рання хірургія» проти 50,52, СВ 18,8 у групі 2 – «пізня хірургія».

Показник «Загальний стан здоров'я» склав 67,74, СВ 16,02 у групі 1 – «рання хірургія» проти 55,28, СВ 15,35 у групі 2 – «пізня хірургія».

Показник «Життєва сила» склав 71,89, СВ 10,71 у групі 1 – «рання хірургія» проти 65,57, СВ 11,03 у групі 2 – «пізня хірургія».

Показник «Соціальне функціонування» склав 83,22, СВ 19,72 у групі 1 – «рання хірургія» проти 68,84, СВ 19,72 у групі «пізня хірургія».

Показник «Рольове емоційне функціонування» склав 72,48, СВ 23,65 у групі 1 – «рання хірургія» проти 54,1, СВ 26,26 у групі 2 – «пізня хірургія».

Показник «Психологічне здоров'я» склав 78,32, СВ 5,99 у групі 1 – «рання хірургія» проти 72,69, СВ 12,64 у групі 2 – «пізня хірургія».

Слід відмітити особливо виражену різницю середніх в ключових показниках для хворих на ХП, таких як «Біль»: 72,5, СВ 13,47 проти 50,52, СВ 18,8; «Рольове фізичне функціонування»: 74,59, СВ 17,31 проти 17,31, СВ 26,38.

Результати хірургічного лікування ХП з панкреатичною та БГ в залежності від терміну захворювання за даними опитувальника EORTC QLQ-C30 підсумовані в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

## Результати опитувальника EORTC QLQ-C30 по групам

Показник опитувальника EORTC QLQ-C30	Клінічна група	Середнє значення	Стандартне відхилення	Рівень значи- мості, p
1	2	3	4	5
EORTC Фізичне функціонування	1 група (n=74)	83,33	11,59	0,018
	2 група (n=66)	78,89	10,17	
EORTC Рольове функціонування	1 група (n=74)	78,38	16,02	<0,001
	2 група (n=66)	55,30	17,09	
EORTC Емоціональне функціонування	1 група (n=74)	82,99	11,16	0,005
	2 група (n=66)	76,64	14,99	
EORTC Соціальне функціонування	1 група (n=74)	79,05	17,02	<0,001
	2 група (n=66)	68,69	16,67	
EORTC Когнітивне функціонування	1 група (n=74)	86,94	14,93	0,191
	2 група (n=66)	83,84	12,73	



Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
EORTC Біль	1 група (n=74)	27,70	15,18	<0,001
	2 група (n=66)	52,02	22,55	
EORTC Слабкість	1 група (n=74)	25,37	15,44	0,175
	2 група (n=66)	28,62	12,34	
EORTC Нудота/Блювота	1 група (n=74)	3,38	9,94	0,239
	2 група (n=66)	1,77	5,17	
EORTC Задишка	1 група (n=74)	11,26	21,57	0,82
	2 група (n=66)	12,12	23,12	
EORTC Порушення сну	1 група (n=74)	15,32	25,40	0,127
	2 група (n=66)	21,72	23,75	
EORTC Втрата апетиту	1 група (n=74)	14,86	20,00	0,41
	2 група (n=66)	22,22	22,14	
EORTC Закреп	1 група (n=74)	11,71	22,37	0,769
	2 група (n=66)	10,61	22,00	
EORTC Діарея	1 група (n=74)	7,66	14,12	<0,001
	2 група (n=66)	22,73	23,50	
EORTC Фінансові складності	1 група (n=74)	33,33	27,03	0,068
	2 група (n=66)	41,92	28,23	
EORTC Загальний стан здоров'я/Якість життя	1 група (n=74)	77,48	13,07	<0,001
	2 група (n=66)	61,36	13,68	

Як видно з таблиці 3.4, група 1 – «рання хірургія» порівняно з групою 2 – «пізня хірургія» мала статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) кращі середні показники за всіма функціональними шкалами опитувальника EORTC QLQ-C30, окрім показника «Когнітивне функціонування».

Показник «Фізичне функціонування» склав 83,33, СВ 11,58 у групі 1 – «рання хірургія» проти 78,88, СВ 10,16 у групі 2 – «пізня хірургія».

Показник «Рольове функціонування» склав 78,37, СВ 16,02 у групі 1 – «рання хірургія» проти 55,3, СВ 17,08 у групі 2 – «пізня хірургія».

Показник «Емоціональне функціонування» склав 82,99, СВ 11,15 у групі 1 – «рання хірургія» проти 76,64, СВ 14,99 у групі 2 – «пізня хірургія».

Показник «Соціальне функціонування» склав 79,05, СВ 17,01 у групі 1 – «рання хірургія» проти 68,68, СВ 16,67 у групі 2 – «пізня хірургія».

Показник «Когнітивне функціонування» склав 86,93, СВ 14,92 у групі 1 – «рання хірургія» проти 83,83, СВ 12,73 у групі 2 – «пізня хірургія».

З симптоматичних шкал (в опитувальнику EORTC QLQ-C30 на відміну від SF-36, чим вище симптоматична шкала, тим сильніше виражений відповідний симптом), статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) отримані в показниках «Біль» та «Діарея». Група 1 – «рання хірургія» мала кращі середні показники, порівняно з групою 2 – «пізня хірургія». «Біль» – 27,7, СВ 15,17 проти 52,02, СВ 22,55, «Діарея» – 7,65, СВ 14,11 проти 22,72, СВ 23,5.

Середній показник шкали «Загальний стан здоров'я/Якість життя», статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) був кращий у групі 1 – «рання хірургія» – 77,47 СВ 13,06 проти 61,36 СВ 13,68 у групі 2.

### **3.5. Розробка скринінгового інструменту оцінки даних основних клінічних проявів та факторів ризику ускладнень хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією.**

Згідно з завданням дослідження автором створено опитувальника для отримання дихотомічних, клінічно значущих відповідей як «так/ні», «є/немає», замість отримання важко порівнюваних сурогатних результатів, таких як рівень лабораторного показника, кількість балів за шкалою, що на думку ряду дослідників є хоча й подекуди необхідним, але все ж одним з потенційних недоліків багатьох сучасних наукових робіт.

Щодо методів лабораторної оцінки функції ПЗ, зокрема екзокринної функції, популярним є визначення рівня фекальної еластази. Варто відмітити,

що в систематичному огляді та мета-аналізі Rohini R Vanga зі співавт. (2018) прийшли до висновку, що хоча нормальний рівень еластази-1 в калі дозволяє виключити екзокринну недостатність ПЗ при синдромі подразненого кишечника та звичайній, не пов'язаній з ХП діареї, знижений рівень (менше 200) даного лабораторного показника у багатьох випадках є хибно позитивним [236]. Тому щоб спростити отримання інформації про стан ендокринної та екзокринної функції, особливо з допомогою телефонного опитування або поштою, питання були сформульовані таким чином, що пацієнти які сумлінно слідували рекомендаціям при виписці з клініки та перебували під спостереженням спеціалістів поліклініки, сімейних лікарів, надали нам головний результат – чи з'явилося або погіршилось відповідне ускладнення ХП.

При плануванні дослідження, ми розглядали ряд опитувальників, особливо з точки зору їх інформативності про клінічні прояви ХП з панкреатичною та БГ, таких як біль, стеаторея. Для оцінки болі найбільш підходящим на перший погляд був «Індекс болі Ізбицького», англ. “Izbicky pain score”, значущість та інформативність якого була підтверджена в багатьох дослідженнях, присвячених ХП. Але складність отримання такої інформації як непрацездатність протягом року внаслідок ХП (що важко б застосовувалося та інтерпретувалося серед непрацюючих хворих), також неприйнятним був пункт щодо виду знеболення – серед можливих варіантів відповіді були наркотичні анальгетики, але в Україні застосування трамадолу та морфіну не є стандартною практикою у знеболенні хворих на ХП. Тому автори дослідження, використали для оцінки болю ВАШ власного опитувальника та відповідні симптоматичні шкали опитувальників SF-36, EORTC QLQ-C30. Як раніше зазначалося у розділі присвяченому огляду літератури, біль та наявність етіологічних факторів (паління, вживання алкоголю) – є головним детермінантом ЯЖ хворого на ХП.

Розроблений автором роботи простий у застосуванні опитувальник дає можливість для оцінки важливих детермінант ЯЖ пацієнта, ефективності

оперативного втручання з точки зору впливу на клінічні та патогенетичні прояви ХП, а також для оцінки наявності факторів ризику появи ускладнень та погіршення перебігу ХП з панкреатичною та БГ.

Перше питання опитувальника слугує для більш детального оцінювання болі, яка є провідною скаргою пацієнтів з ХП, для чого запропоновано використання візуальної аналогової шкали (ВАШ). Довжина шкали складає 11 см, на ній розташовані цифрові мітки з відповідним даному числовому значенню вербальним поясненням, а також візуальним поясненням у вигляді «смайлика»: «0» – немає болю, «1-3» – слабкий біль, «4» – помірний біль, «6» – сильний біль, «7-9» – дуже сильний біль, «10» – нестерпний біль. Показник «5» ВАШ є значенням, що розділяє «помірну» біль та «сильну» біль на два відповідні дихотомічні показники, співвідношення яких порівнюється між досліджуваними групами. У випадку відповіді «0» – немає болю, такі відповіді порівнюються окремо між досліджуваними групами.

Поширеними методами дослідження наявності/тяжкості ендокринної недостатності ПЗ є застосування глюкозо-толерантного тесту, визначення рівня глікозильованого гемоглобіну. Тут важливо відмітити що останній показник є скоріше вказівкою на якість лікування цукрового діабету, та при гарному контролі глікемії знаходиться в межах норми. Тому враховуючи ретроспективно-проспективний характер дослідження, те що база проведення дослідження є закладом вторинного рівня надання допомоги, а також те що велика кількість пацієнтів є жителями віддалених регіонів та завідомо відмовились би від явки в клініку, використання вищенаведених лабораторних методів дослідження при спостереженні пацієнтів не було б вичерпним та достатньо інформативним.

Тому щоб спростити отримання інформації про стан ендокринної та екзокринної функції, особливо з допомогою телефонного опитування або поштою, були сформульовані запитання, націлені на тих пацієнтів, що слідували рекомендаціям при виписці з клініки та отримували відповідну

амбулаторну терапію під спостереженням спеціалістів поліклініки, сімейних лікарів.

Друге питання сформульовано таким чином, що відповідь пацієнта створює відповідний дихотомічний показник, що охоплює час з моменту операції. У випадку, якщо пацієнт хворів на цукровий діабет до операції, він може обрати одне з двох наступних тверджень: «Виникло погіршення цукрового діабету, яким Ви хворіли до операції (перейшли з дієти/таблеток на препарати інсуліну, довелося збільшити дозу інсуліну)»; «Виникло поліпшення цукрового діабету (перейшли з прийому інсуліну на дієту/таблетки, знизили дозу інсуліну)». У випадку якщо у пацієнта не було цукрового діабету до операції, він може обрати одне з двох наступних тверджень: «Був діагностований вперше цукровий діабет»; «Немає на даний момент, та не було цукрового діабету до операції». Отримані співвідношення показників порівнюються між досліджуваними групами, відповіді «Виникло погіршення цукрового діабету, яким Ви хворіли до операції (перейшли з дієти/таблеток на препарати інсуліну, довелося збільшити дозу інсуліну)» та «Був діагностований вперше цукровий діабет» об'єднуються та трактуються як наявність/погіршення ендокринної недостатності ПЗ. Відповіді «Виникло поліпшення цукрового діабету (перейшли з прийому інсуліну на дієту/таблетки, знизили дозу інсуліну)» та «Немає на даний момент, та не було цукрового діабету до операції» об'єднуються та трактуються як відсутність/покращення ендокринної недостатності ПЗ.

Третє питання передбачає відповідь на чотири підпитання, що стосуються екзокринної функції ПЗ та стеатореї як головної ознаки її недостатності, протягом останнього місяця.

Перше підпитання «Кількість випорожнень на день» передбачає відповіді «1-2 рази» або «3 та більше разів», що трактуються як «відсутній симптом екзокринної недостатності» та «наявний симптом екзокринної недостатності» відповідно.

Друге підпитання «Запах стільця був» передбачає відповіді «Звичайний» та «Різко зловонний» що трактуються як «відсутній симптом екзокринної недостатності» та «наявний симптом екзокринної недостатності» відповідно.

Третє підпитання «Стілець на вигляд був» передбачає відповіді «Звичайний» та «Жирний та/або рідкий» що трактуються як «відсутній симптом екзокринної недостатності» та «наявний симптом екзокринної недостатності» відповідно.

Четверте підпитання «Якщо у Вас була діарея, чи полегшувався Ваш стан після прийому ферментів («Панкреатин», «Мезим», «Фестал» та ін.)» передбачає відповіді «ТАК» та «НІ», що трактується як «наявний симптом екзокринної недостатності» та «відсутній симптом екзокринної недостатності» відповідно.

Оцінка відповідей відбувається наступним чином. При отриманні двох та більше відповідей, що трактуються як «наявний симптом екзокринної недостатності», пацієнт вважається таким що страждає на екзокринну недостатність ПЗ. В випадку коли отримано одну, або не отримано відповідей, що трактуються як «наявний симптом екзокринної недостатності», пацієнт вважається таким що не має екзокринної недостатності ПЗ.

Четверте та п'яте питання опитувальника присвячене наявності/відсутності факторів ризику виникнення та прогресування ХП, таким як паління та вживання алкоголю, які у випадку нерівномірності їх між досліджуваними групами могли б стати факторами що пояснюють відмінності між ними. У дослідженні Søren S Olesen з співавт. (2013) з використанням опитувальника EORTC QLQ-C30. прийшли до висновку, що паління є незалежним фактором ризику меншої якості життя, більш тяжкого больового синдрому у хворих на ХП, в той же час як хворі на ХП з алкогольною етіологією захворювання мали достовірно меншу ЯЖ порівняно з референтною популяцією, хоча й не було встановлено зв'язку продовження вживання алкоголю та погіршення болю [237].

Четверте питання сформульовано так, що пацієнт може обрати один з двох варіантів відповідей: «Ніколи не палив» або «Кинув/Палю в даний час». П'яте сформульовано наступним чином: «За останній рік оберіть той варіант відповіді, що підходить Вам», що передбачає відповіді «Не вживав взагалі» або «Вживав».

Таке формулювання спрощує отримання інформації про експозицію пацієнта фактору ризику, враховуючи те що в переважній більшості присвячених досліджень ЯЖ та больовому синдрому у хворих на ХП, не встановлена кореляція між кількістю цигарок, об'ємом вжитого алкоголю та ступенем зниження відповідного показника.

В залежності від результатів опитування, порівнюється співвідношення «Паління»/«Відсутність паління» та «Алкоголь»/«Відсутність алкоголю» між досліджуваними групами.

На зворотному боці кожного опитувальника є місце для запису ваги та ІМТ пацієнта на момент його візиту в клініку/телефонного опитування, для оцінки нутритивного статусу пацієнта після операції, як об'єктивного показника функції аліментарного тракту.

Дані авторського опитувальника отримані від 74 та 69 пацієнтів з груп 1 – «рання хірургія» та групи 2 – «пізня хірургія», відповідно (1 пацієнт з групи 2 – «пізня хірургія» не надав відповідь на питання «ВАШ», «Паління», «Вживання алкоголю»). Результати авторського опитувальника приведені у таблиці 3.5.

Як видно з таблиці 3.5, групи 1 – «рання хірургія» та групи 2 – «пізня хірургія» статистично достовірно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ) за пунктами «Паління» та «Вживання алкоголю за останній рік»: 45 осіб (60,8 %) у групі 1 – «рання хірургія» та 41 особа (60,3 %) у групі 2 – «пізня хірургія» відповіли «Кинув/Палю в даний час», а 29 осіб (39,2 %) у групі 1 – «рання хірургія» та 24 особи (35,3 %) у групі 2 – «пізня хірургія» відповіли «Вживав алкоголь за останній рік». Проте групи 1 – «рання хірургія» та 2 – «пізня хірургія» достовірно відрізнялись ( $p < 0,05$ ) за наявністю та ступенем болі по ВАШ

(«Сильний біль» у 2 осіб (2,7 %) проти 31 особи (45,6 %), відповідно), за наявності та ступенем ендокринної недостатності («Вперше виявлений ЦД/Погіршення ЦД» у 26 осіб (35,1 %) проти 46 осіб (66,7 %), відповідно), за наявності екзокринної недостатності («Немає екзокринної недостатності» у 29 осіб (39,2 %), та у 15 осіб (21,7 %), відповідно).

Таблиця 3.5

## Результати оцінки ЯЖ за авторським опитувальником по групах

Показник авторського опитувальника		Клінічна група				Критерій $\chi^2$ , рівень значимості відмінностей між групами
		1 група (n=74)		2 група (n=69)		
		n	%	n	%	
ВАНШ болю	Немає болю	7	9,5	4	5,9	36,564, p<0,01
	Помірний біль	65	87,8	33	48,5	
	Сильний біль	2	2,7	31	45,6	
ЦД після операції	Вперше виявлений ЦД/Погіршення ЦД	26	35,1	46	66,7	14,201, p<0,01
	Немає ЦД / Покращення ЦД	48	64,9	23	33,3	
Екзокринна недостатність	Немає екзокринної недостатності	29	39,2	15	21,7	5,104, p=0,024
ПЗ (Стеаторея)	Екзокринна недостатність	45	60,8	54	78,3	
Паління	Ніколи не палив	29	39,2	27	39,7	0,004, p=0,95
	Кинув / Палю в даний час	45	60,8	41	60,3	
Вживання алкоголю за останній рік	Не вживав взагалі	45	60,8	44	64,7	0,230, p=0,632
	Вживав	29	39,2	24	35,3	



Таким чином, через 24-48 місяців після операцій отримано статистично достовірну різницю на користь групи 1 – «рання хірургія» за всіма показниками опитувальника SF-36, окрім «Фізичного функціонування». Група 1 – «рання хірургія» порівняно з групою 2 – «пізня хірургія» має статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) кращі середні показники за всіма функціональними шкалами опитувальника EORTC QLQ-C30, окрім показника «Когнітивне функціонування». За наявністю та ступенем болю по ВАШ в нашій модифікації група 1 – «рання хірургія» достовірно відрізнялась ( $p < 0,05$ ) за наявністю та ступенем болі по ВАШ від групи 2 – «пізня хірургія», а також за наявністю та ступенем ендокринної недостатності.

Отже, хірургічні втручання виконані в термін до 3 років від початку клінічного прояву ХП мають перевагу для збереження ЯЖ в післяопераційний період.

Варто відмітити, що в проведеному дослідженні наявність факторів ризику не відрізнялась між досліджуваними групами, що нівелює вплив такого важливого потенційного кофактора на ЯЖ хворих, а відповідно відмінності у бік покращення ЯЖ у групі раннього хірургічного лікування слід пояснювати саме позитивним ефектом вчасно застосованої операції.

Можливо, термін виконання операції має свій вплив на контроль больового синдрому не тільки на рівні прямого взаємозв'язку «більша тривалість захворювання – більш виражений фіброз – більший біль», а й шляхом попередження виникнення патологічних нервових ланцюжків до формування стійкого вогнища нейропатичного болю в ЦНС, яке не піддається у наступному хірургічним та інтервенційним втручанням, направленим на переривання ноцицепції з ПЗ. Така гіпотеза може бути перспективною при розробці детального механізму оцінки наявності/відсутності нейропатичних механізмів та їх клінічного застосування.

Дане дослідження не ставило за мету відкинути індивідуалізований підхід у виборі операції при ХП (вибір операції в залежності від наявності певних патологічних змін анатомії ПЗ та оточуючих органів – наприклад, при

збільшенні голівки краще виконати ДЗРГПЗ, ніж простий ПСА) або порівняти один вид операції з іншим. При схожих операціях та їх короткотривалих результатах, у пацієнтів оперованих до 3 років з початку симптомів ХП, порівняно з пацієнтами з більшою тривалістю захворювання, якість життя, больовий синдром, функція ПЗ (зокрема екзокринна), були кращими. Тому зважаючи на порівняну безпечність з точки зору ризику типових ускладнень «рання хірургія» – післяопераційної панкреатичної фістули, кровотечі, сформульовано підсумок ретроспективного дослідження: термін захворювання є головним фактором функціонального успіху хірургічного лікування ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією, а для зниження післяопераційних ускладнень потрібне подальше удосконалення способів хірургічних втручань направлених на збереження паренхіми ПЗ і ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії.

Матеріали цього розділу опубліковані у вигляді статей, тез:

1. Ярешко, В. Г., Рязанов, Д. Ю., Михеев, Ю. А. & Криворучко, І. В. (2009). Хирургическое лечение осложнений хронического панкреатита в зависимости от морфологических и функциональных изменений поджелудочной железы. *Харківська хірургічна школа*, 36(4.1), 326–328. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

2. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. А. & Криворучко, І. В. (2011). Диагностика и лечение осложнённых псевдокист поджелудочной железы. *Український журнал хірургії*, 12(3), 109–112. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).

3. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. О., Криворучко, І. В. & Живиця, С. Г. (2010). Диагностика та лікування псевдокист підшлункової залози, ускладнених механічною жовтяницею. *Acta Medica Leopoliensia (Львівський медичний часопис)*, 16(4), 75–77. (Здобувачем проведено обстеження,

підготовлено первинну документацію та базу даних, оформлено статтю до друку).

4. Ярешко, В. Г. & Міхеєв, Ю. О. (2013). Вибір способу оперативного лікування хронічного панкреатиту. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», 46(1), 131–135.* (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті).

5. Ярешко, В. Г. & Міхеєв, Ю. А. (2013). Резекционные и дренирующие операции в лечении хронического панкреатита и его осложнений. *Украинский журнал хирургии, 22(3), 160–165.* (Здобувачем сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).

6. Ярешко, В. Г. & Міхеєв, Ю. А. (2015). Хирургическое лечение хронического панкреатита. *Харківська хірургічна школа, 73(4), 37–41.* (Здобувачем проведено аналіз літератури, сформульовано мету, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

7. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., Живиця, С. Г., & Бамбизов, Л. М. (2017). Малоінвазивні технології у лікуванні ускладнень хронічного панкреатиту. *Вісник Вінницького національного медичного університету, 21(1), 71–75.* (Здобувачем розроблено критерії включення та виключення з дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку)

8. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2018). Діагностика та диференційований підхід до вибору методу лікування псевдокіст підшлункової залози. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», 2(58), 90–95.* (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку)

9. Ярешко, В. Г., Живиця, С. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2018). Диференційований підхід до вибору методу лікування псевдокіст підшлункової залози. *Медичні перспективи*, 23(4), 124–130. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено клінічне спостереження хворих, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

10. Ярешко, В. Г., & Міхеєв, Ю. А. (2015). Выбор метода хирургического лечения хронического панкреатита и его осложнений. *XXIII з'їзд хірургів України* : зб. наук. робіт. Електрон. текст. дані. *Клінічна хірургія*, електрон. оптичний диск. (с. 219–220). Київ (Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).

11. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. А., Стешенко, А. А., Криворучко, І. В., & Кичангіна, Т. М. (2018). Эндоскопическая цистодуоденостомия у пациента с кистозно-дегенеративным панкреатитом, осложнённым механической желтухой. *Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія* : матеріали ІХ симпозіуму. (с. 54–55). (Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).

**РОЗДІЛ 4**  
**ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО**  
**ПАНКРЕАТИТУ З ПАНКРЕАТИЧНОЮ ТА БІЛІАРНОЮ**  
**ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЕРМІНУ ЗАХВОРЮВАННЯ**

**4.1. Рандомізація груп пацієнтів для морфологічного дослідження підшлункової залози при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання.**

Згідно з завданням роботи проведена оцінка результатів комплексного патогістологічного та імуногістохімічного дослідження препаратів ПЗ отриманих під час оперативних втручань з приводу ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією у 72 пацієнтів.

Весь матеріал було поділено на дві групи дослідження: 1 група – «рання хірургія» – пацієнти, що вважали себе хворими на ХП до операції упродовж менше 3-х років, 2 група – «пізня хірургія» – пацієнти, що вважали себе хворими на ХП більше 3-х років. В першу групу – «рання хірургія» – увійшли 32 пацієнти, в другу групу – «пізня хірургія» – 40 пацієнтів.

Згідно з гістологічною класифікацією фіброзу за Metavir в першій групі – «рання хірургія» – фіброз F1 (початковий) встановлено у 12 (37,5 %), фіброз F2 (помірний) – у 16 (50,0 %), фіброз F3 (виражений) – у 3 (9,3 %), фіброз F4 (фіброз/цироз) – у 1 (3,2 %), а в другій групі – «пізня хірургія» – встановлено фіброз F2 (помірний) – у 3 (7,5 %), фіброз F3 (виражений) – у 28 (70,0 %), фіброз F4 (фіброз/цироз) – у 9 (22,5 %). З першої групи – «рання хірургія» – виключено трьох пацієнтів з ХП з фіброзом F3 і одного пацієнта з фіброзом F4, а з другої групи – «пізня хірургія» – виключено трьох пацієнтів з ХП з F2 (помірним ступенем фіброзу).

Таким чином, комплексне патогістологічне та імуногістохімічне дослідження проведено на 65 препаратах ПЗ, в тому числі 28 – першої групи – «рання хірургія» та 37 – другої групи – «пізня хірургія».

**4.2. Результати патогістологічного та імуногістохімічного досліджень препаратів підшлункової залози пацієнтів першої групи – «рання хірургія».**

При гістологічному (зabarвлення гематоксилін та еозин) дослідженні препаратів пацієнтів першої групи – «рання хірургія» зі F1 ступенем фіброзу ПЗ було встановлено розвиток інтерлобулярного фіброзу слабкого ступеню виразності, міждолькові простори мали несуттєве розширення, без гістологічної перебудови або руйнування тубул, ацинарна тканина залишалася інтактною, як показано на рисунку 4.1.

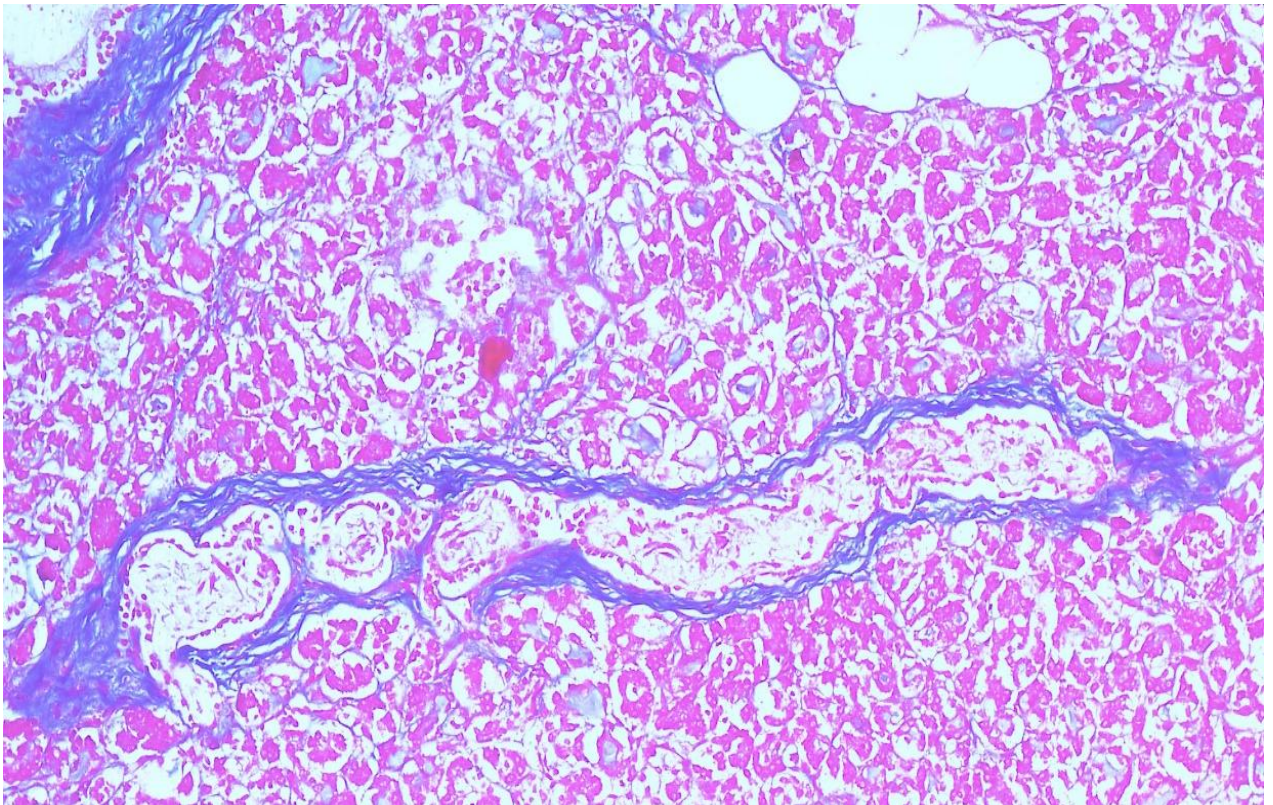


Рисунок 4.1 – ПЗ у пацієнта 1 групи – «рання хірургія», ступінь фіброзу F1.

Мінімальні зміни у вигляді слабкого інтерлобулярного фіброзу.

Окраска за Масон-трихром, збільшення x400.

Паралельне гістохімічне дослідження (зabarвлення Малорі-трихром та Ван-Гізон) дозволило візуалізувати розвиток тонких колагенових волокон у міждолькових перетинках, які оточували поодинокі дольки.

Вже на ранніх стадіях ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією в мікропрепаратах у зонах фіброзу спостерігалась запальна інфільтрація лімфогістіоцитарними клітинами (лімфоцити, макрофаги, плазматичні клітини).

При комплексному патогістологічному дослідженні пацієнтів 1 групи – «рання хірургія» при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією зі F2 ступенем фіброзу було виявлено перебудову гістоархітекtonіки ПЗ не тільки у стромальному паттерні, але і у залозисто-протоковому паттерні. Спостерігався значний розвиток перилобулярного та дифузного інтерлобулярного фіброзу навколо дольок ПЗ. В препаратах відзначався перидуктуальний фіброз, який муфтоподібно охоплював спотворенні та розширені міждолькові протоки.

Мало місце збільшення розмірів міждолькового простору та септ. Інфільтрація запальними клітинами спостерігалась у стромальному паттерні слабкого та помірного ступеню.

Суттєвою відмінністю ХП з F2 ступенем фіброзу від ХП з F1 – є наявність щільного фіброзу навколо нервових волокон, що за клінічними даними може проявлятися больовим синдром. При цьому ацинарна тканина ПЗ при F1 та F2 ступені фіброзу залишається інтактна. Фібротичні зміни у всіх досліджених хворих 1 групи – «рання хірургія» характеризувались поєднанням вираженого перилобулярного фіброзу, який охоплював всі часточки, поширеного інтралобулярного фіброзу, а також вираженого перидуктального фіброзу біля великих чіткоподібно звужених і кістозно-розширених проток, що зображено на рисунку 4.2.



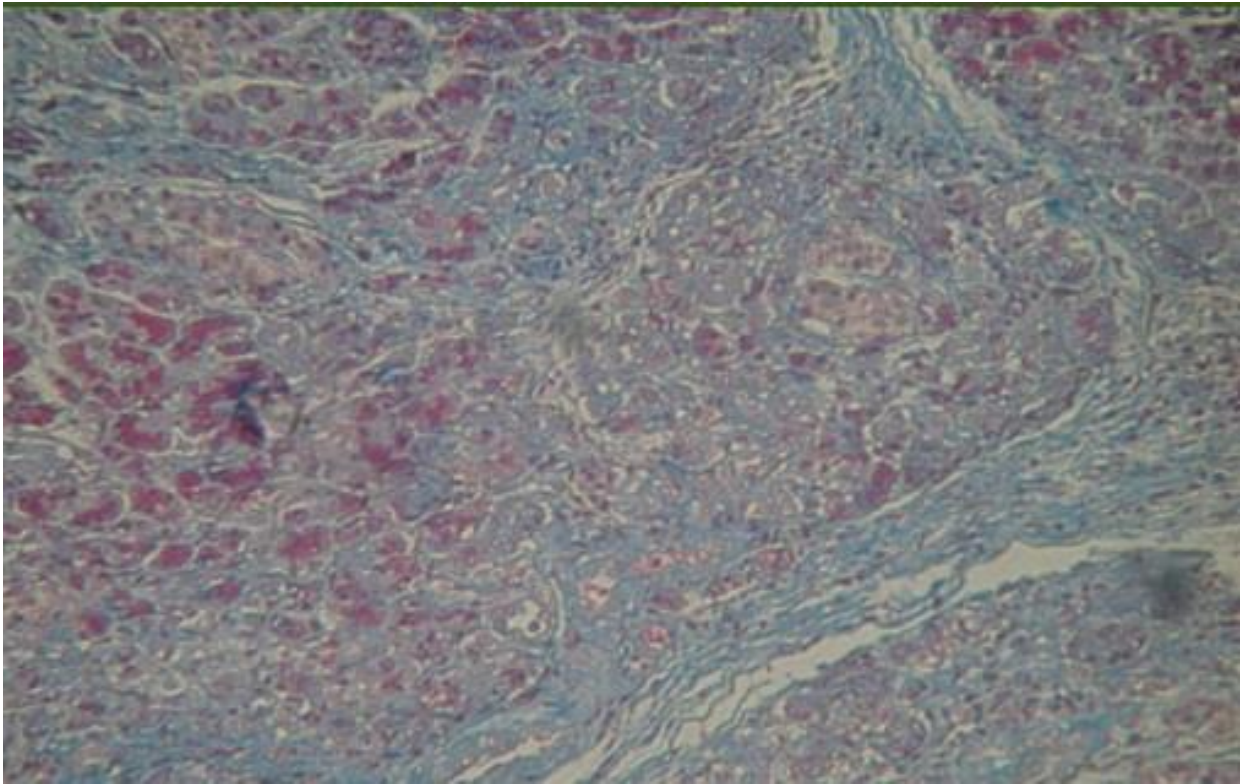


Рисунок 4.2 – ПЗ хворого 1 групи – «рання хірургія» з ознаками фіброзування. Перилобулярний фіброз, тяжі сполучної тканини проникають вглиб дольок ПЗ, спотворюючи характерну ацинарну будову. Окраска по Малорі-трихром, збільшення x400.

Паралельне ІГХ-дослідження з використанням  $\alpha$ -SMA ( $\alpha$ -гладеньком'язового актину) мікропрепаратів пацієнтів, що хворі на ХП зі слабким та помірним ступенем фіброзу (1 група – «рання хірургія») було встановлено, що зірчасті клітини (ПЗК), які в нормі знаходяться у стані спокою навколо ГПП та інших протоків різного порядку, були активовані, та продукували колаген та інші протеїни екстрацелюлярного матриксу.  $\alpha$ -SMA+зірчасті клітини ПЗ – є головними індукторами формування щільного фіброзу при ХП та синтезують достатній об'єм білків екстрацелюлярного матриксу (фібронектин, колаген I, III IV типів), білків проміжних мікрофіламентів (десмін та віментин).

Також імуно-позитивними клітинами на  $\alpha$ -SMA були фібробласти, які складають основу фіброзної маси ПЗ при ХП. Експресія маркерів була у



вигляді дифузного мембрано-цитоплазматичного забарвлення ПЗК та фібробластів. Рівень експресії  $\alpha$ -SMA (рис. 4.3) в 1 групі – «рання хірургія» склав  $(39,73 \pm 1,96)$  УООЩ (рис. 4.4), а відносна площа імуно-позитивно забарвлених клітин стромы –  $(15,84 \pm 0,61)$  %.

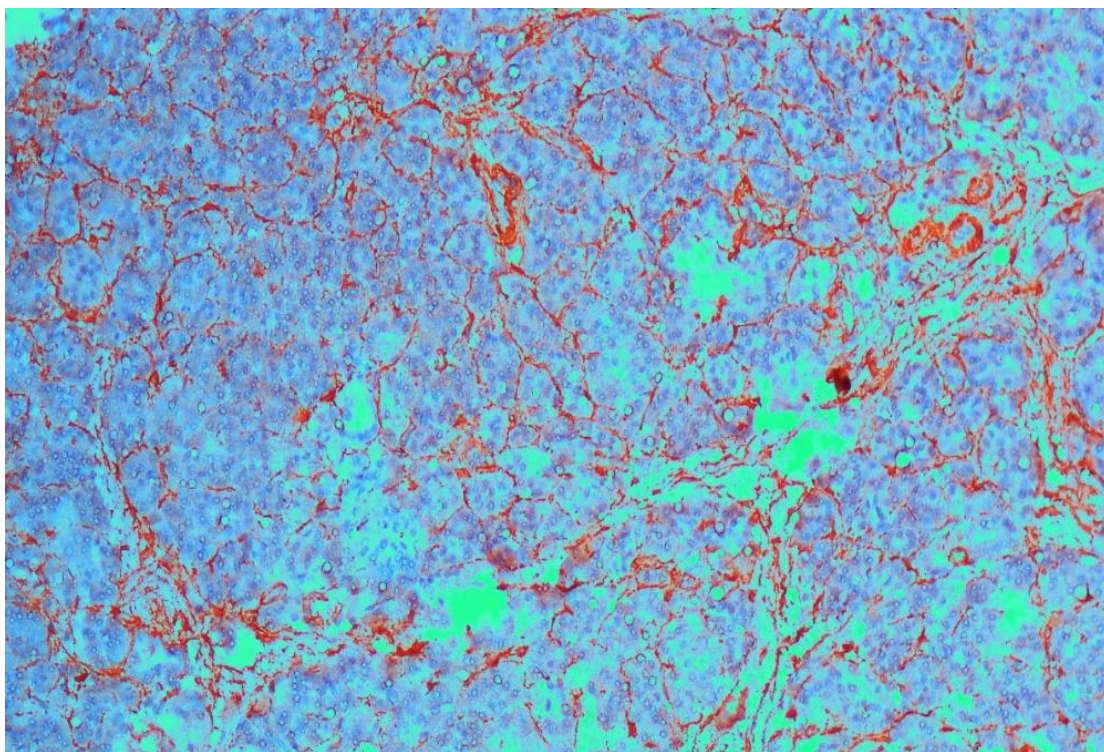


Рисунок 4.3 – Імуногістохімічна реакція з антитілами Мо а-Hu Smooth Muscle Actine Alpha в 1 групі – «рання хірургія», збільшення x200. Слабке забарвлення ПЗК та їх відростків на  $\alpha$ -SMA

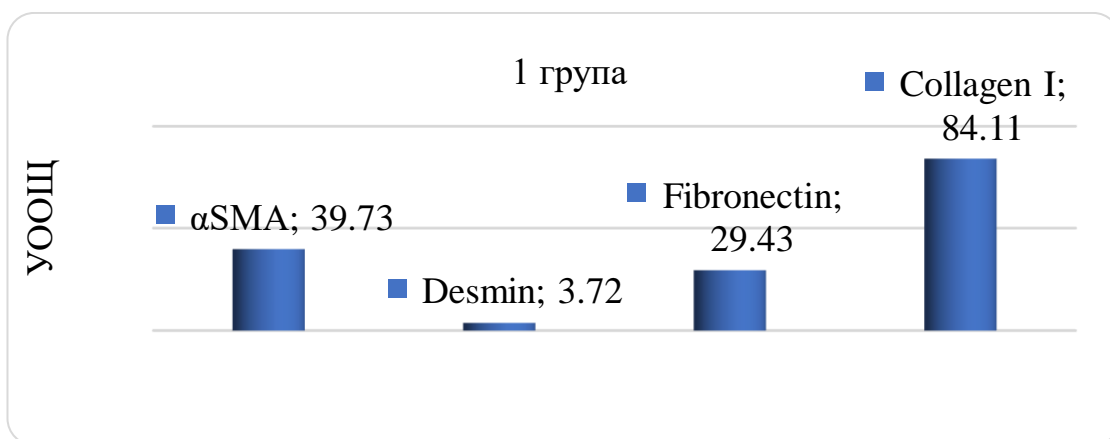


Рисунок 4.4 – Показники медіан рівня експресій мезенхімальних маркерів в дослідженнях 1 групи – «рання хірургія»

ІГХ-дослідження мікропрепаратів з використанням Collagen I було виявлено також дифузне мембрано-цитоплазматичне забарвлення веретеноподібних клітин, що складають базис стромального паттерну при хронічному панкреатиті. Експресія маркеру спостерігалась у виді тонких прожилок. Показник відносної площі імуно-позитивно забарвлених «фібрилярних» волокон має низький ступінь –  $(22,70 \pm 1,4) \%$ . При цьому рівень експресії маркеру мав помірний рівень, що склав  $(84,11 \pm 2,24) \text{ УООЩ}$  (рис. 4.5).

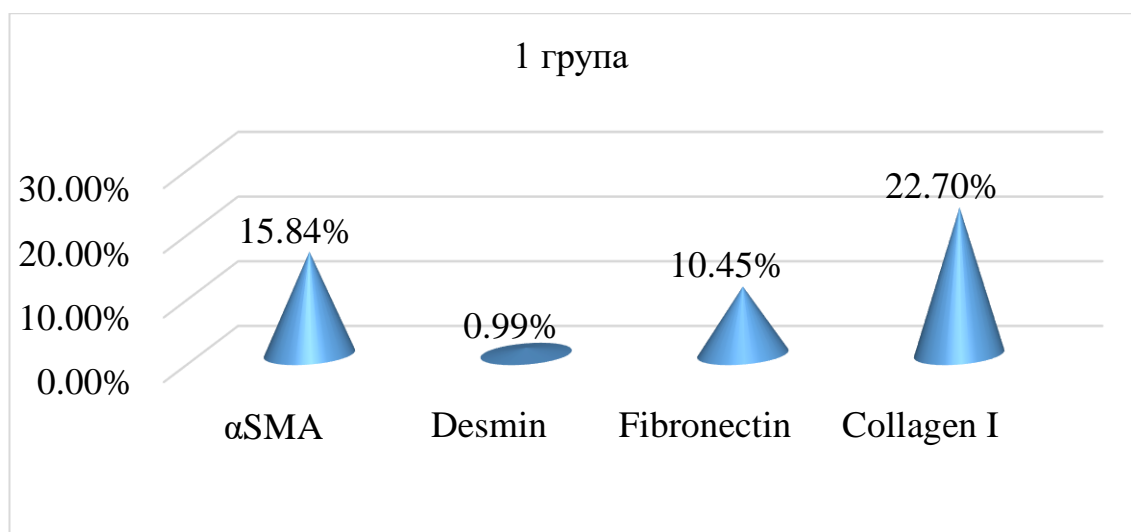


Рисунок 4.5 – Показники медіан відносної площі експресій мезенхімальних маркерів в дослідженнях першої групи – «рання хірургія»

За результатами кореляційного аналізу було встановлено наявність зворотного зв'язку між  $\alpha\text{-SMA}^+$  клітинами та рівнем експресії Collagen I ( $r=-0,19$ ,  $p<0,05$ ). Прямий помірний кореляційний зв'язок встановлено між відносними площами  $\alpha\text{-SMA}^+$  клітинами та Collagen I ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ).

Із застосуванням стромального маркеру Fibronectin, що зв'язується з фібронектином, який синтезується, у виді фібрилярної сітки нерозчинної консистенції, клітинами паренхіми та строми ПЗ. Його основна локалізація клітинна поверхня та екстрацелюлярний матрикс. Експресія була у вигляді дифузного мембрано-цитоплазматичного коричневого забарвлення у

веретеноподібних клітинах стромі, що формують фіброзні муфти навколо нервових волокон та протоків. Також, експресія фібронектину відмічалась коричневого дифузного мембранного забарвлення в ацинарно-протоковій метаплазії та трансформованих ацинарних клітинах на «тубулоподібні» комплекси. В першій групі – «рання хірургія» – спостерігався помірний рівень експресії фібронектину, складаючи в середньому  $(29,43 \pm 2,69)$  УООЩ. Площа імуно-позитивно забарвлених клітин на фібронектин становила  $(10,45 \pm 0,89)$  %.

ІГХ-реакція із десміном в стромальному паттерні була подібна експресії  $\alpha$ -SMA (рис. 4.6).

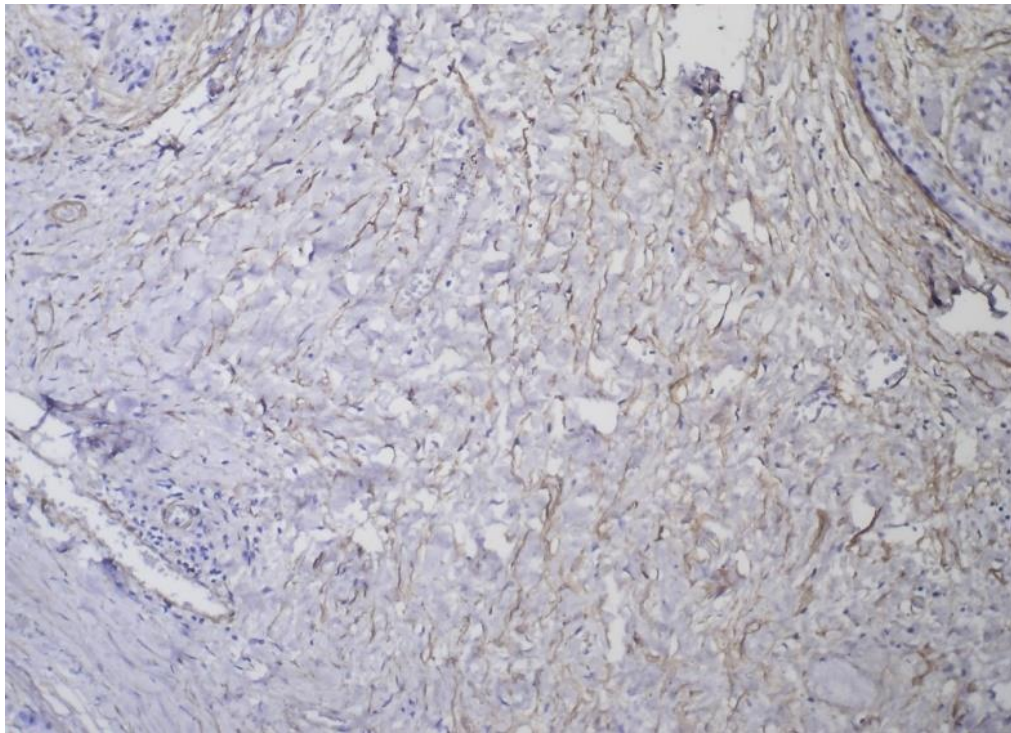


Рисунок 4.6 – Імуногістохімічна реакція з використанням десміну в 1 групі – «рання хірургія», збільшення  $\times 200$ . Слабка експресія десміну в сполучній тканині.

Подібність ІГХ-реакції із десміном експресії  $\alpha$ -SMA обумовлено тим, що десмін синтезується не тільки клітинами екстрацелюлярного матриксу, але й ПЗК. Експресія десміна спостерігалась не тільки у стромі, але й в ацинарній



тканині. Рівень експресії десміну в першій групі – «рання хірургія» – мала слабе дифузне мембрано-цитоплазматичне забарвлення клітин та складала  $(3,72 \pm 0,24)$  УООЩ. Показник відносної площі експресії десміну  $(0,99 \pm 0,05)$  %.

#### **4.3. Результати патогістологічного та імуногістохімічного досліджень препаратів підшлункової залози пацієнтів другої групи – «пізня хірургія».**

Суттєві зміни в архітектоніці ПЗ при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією спостерігали в F3 та F4 ступені виразності фіброзу при забарвленні гематоксиліном та еозином, методом Малорі-трихром та Ван-Гізона. Стромальний паттерн превалював над паренхіматозним. Відмічався комбінований фіброз: інтер-, пери – та інтралобулярний фіброз, периневральний та периваскулярний фіброз у 18 (45 %) пацієнтів 2 групи – «пізня хірургія» у досліджуваних препаратах відзначалася наявність периневральної інфільтрації, що потенційно посилює больову реакцію (рис. 4.7 та рис. 4.8).

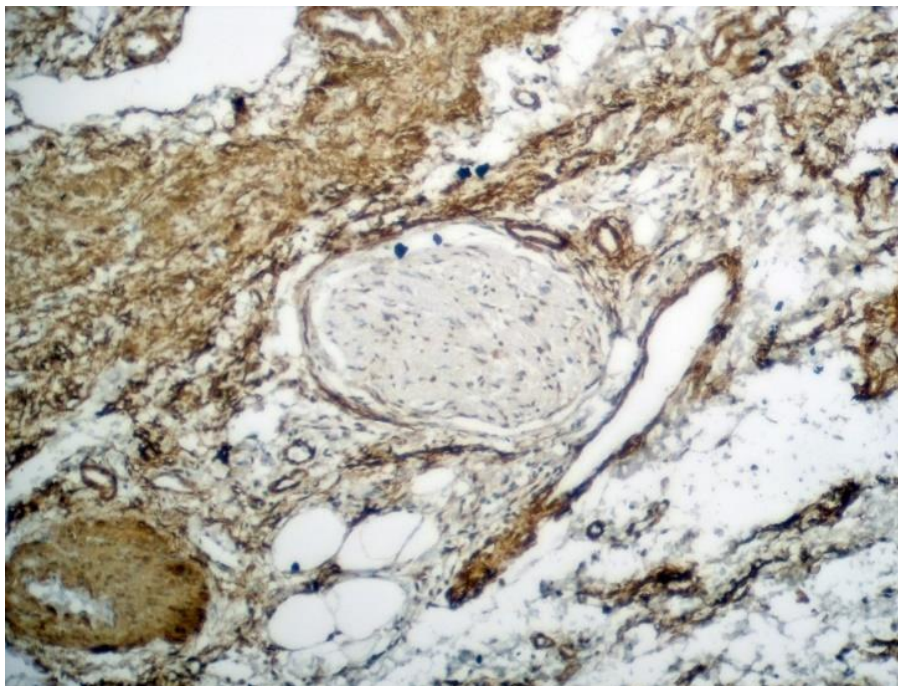


Рисунок 4.7 – Імуногістохімічна реакція з антитілами Мо а-Hu Fibronectin, збільшення x200. Периневральний фіброз ПЗ пацієнта 2 групи – «пізня хірургія».

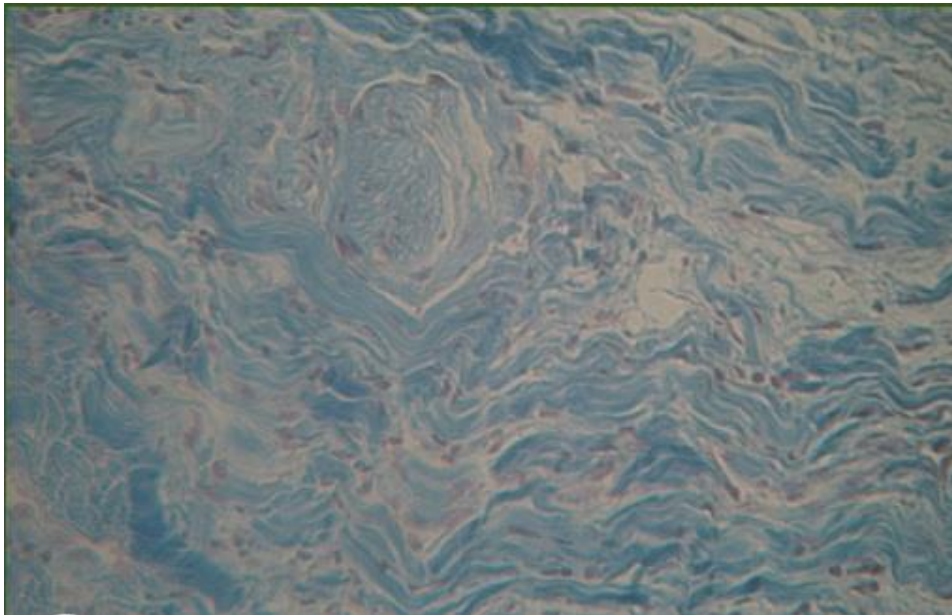


Рисунок 4.8 – Периневральний фіброз ПЗ пацієнтів 2 групи – «пізня хірургія». Окраска за Малорі-трихром, збільшення x200.

Також відзначався муфтоподібний фіброз навколо спотворених, кістозно-розширених дрібних протоків та звужених головних протоків, що продемонстровано на рисунку 4.9.

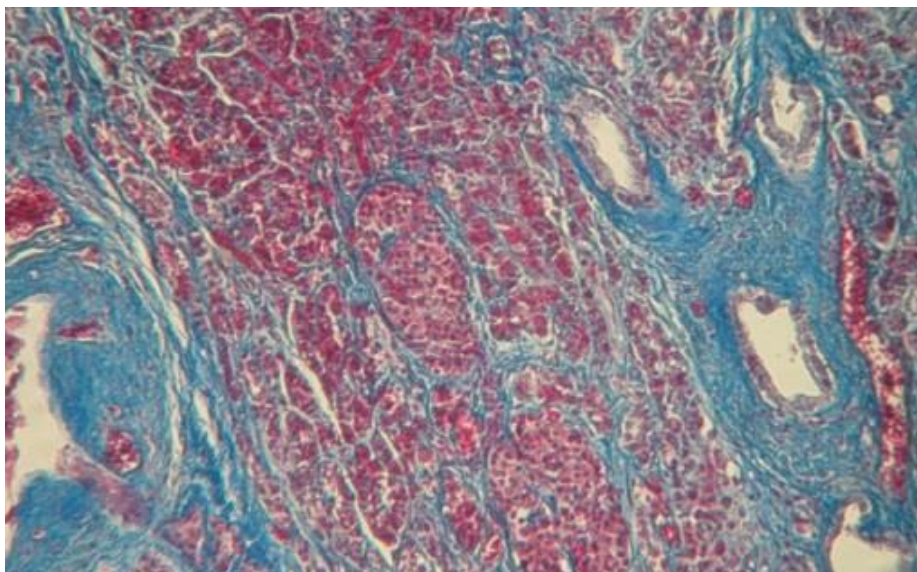




Рисунок 4.9 – ПЗ пацієнтів 2 групи – «пізня хірургія» з ознаками фіброзування. Окраска по Малорі-трихром, збільшення x400. Інтралобулярні тяжі сполучної тканини направлені вглиб дольок, щільно охоплюють розширені протоки.

Ацинарна тканина заміщувалась фіброзно-колагеновими тяжами сполучної тканини. У мікропрепаратах відзначено звивистість, спотворення та розшрення протоків з ретенційними кістами, що не відмічалось у пацієнтів 1 групи – «рання хірургія» зі слабким та помірним ступенем виразності фіброзу. Окрім екзокринної частини ПЗ при ХП з тяжким ступенем фіброзу та цирозом, було відмічено як збереження, що вказано на рисунку 4.10, так і повне ураження ендокринної частини – острівців Лангерганса. Останні вражалися фіброзом при майже повному заміщенні ацинарної тканини ПЗ сполучною тканиною, як зображено на рисунку 4.11.

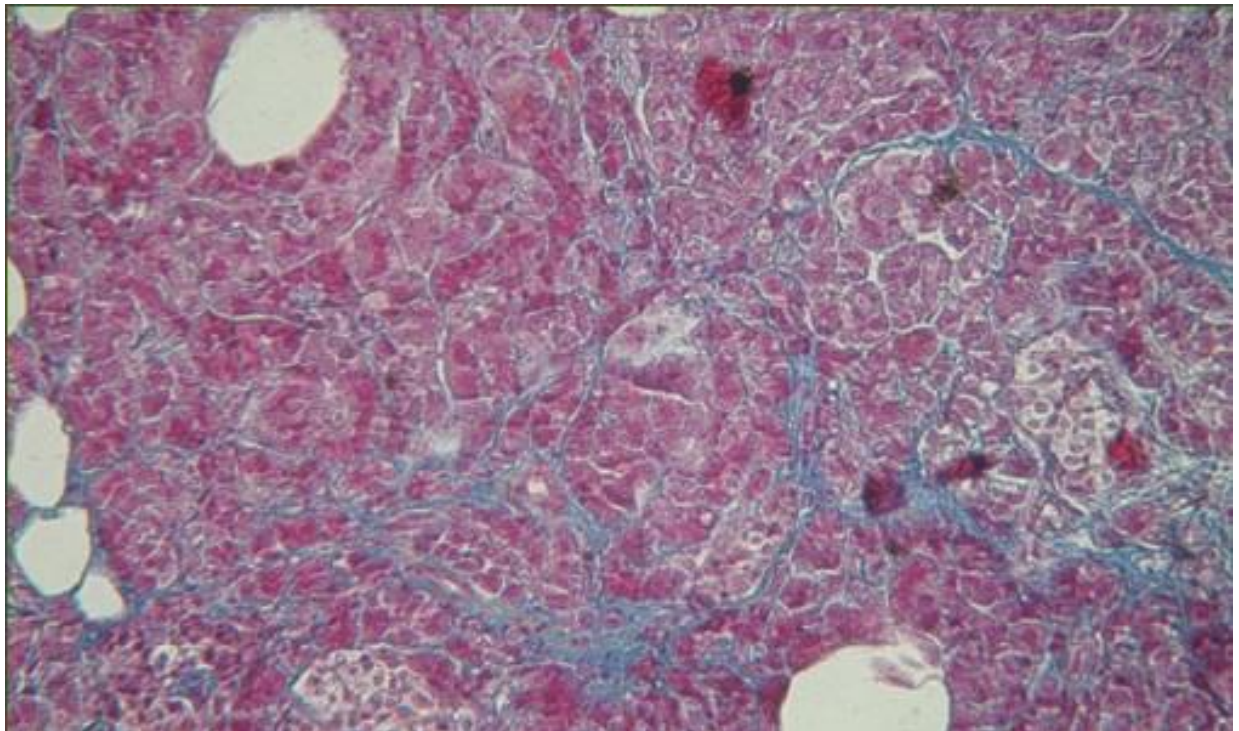


Рисунок 4.10 – Інтралобулярний фіброз, порушення ацинарної будови, але з інтактними острівцями Лангерганса у пацієнтів 2 групи – «пізня хірургія».

Окраска за Малорі-трихром, збільшення x200.

Відзначалися вогнища компенсаторної ацинарно-протокової метаплазії. У цих вогнищах спостерігалось трансформація поодиноких клітин ацинарної тканини у клітини протокового епітелію із формуванням дрібних тубулоподібних структур, що вислані одним шаром кубічного епітелію з дрібним просвітом у середині, ядра нормохромні, цитоплазма еозинофільна, фігур мітозу не спостерігалися.

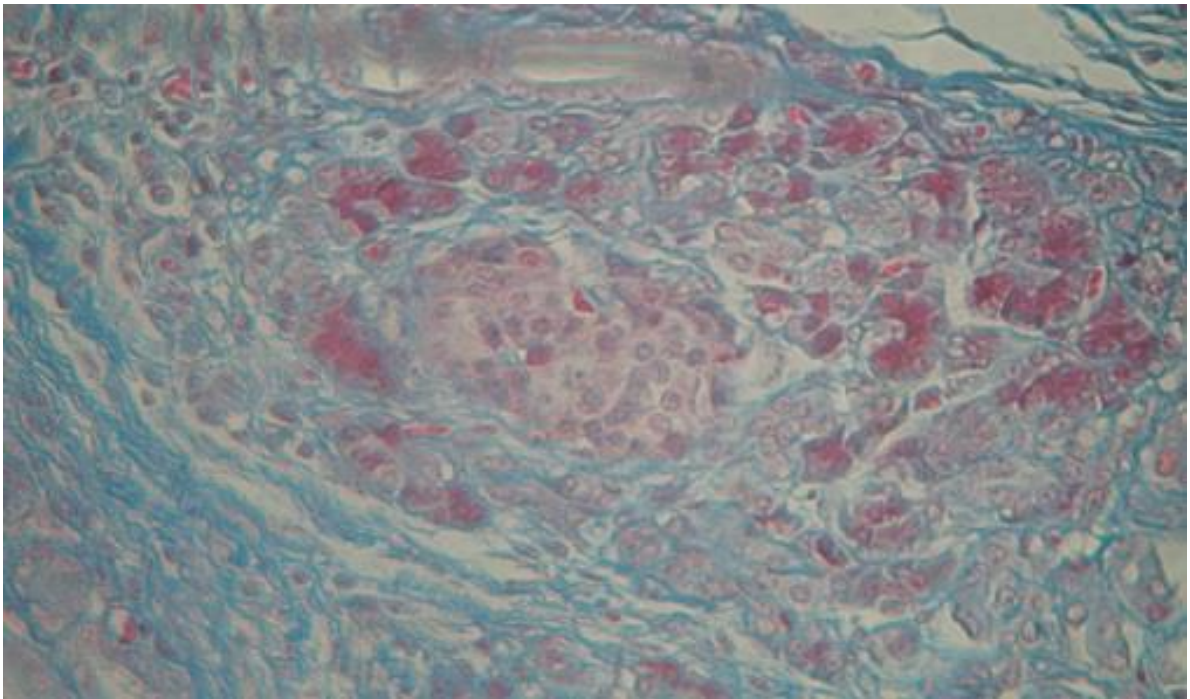


Рисунок 4.11 – На місці зруйнованої дольки сполучна тканина у пацієнта 2 групи – «пізня хірургія» проникає вглиб острівців. Окраска за Малорі-трихром, збільшення x400.

Тубулоподібні структури формували вогнища – дрібні тубулярні комплекси. Міждолькові протоки мали значне розширення, у просвітах відзначалися білкові пробки. Збільшення числа бранчів проток при морфологічному дослідженні визначалося у вигляді росту проток за двома основними типами, які характерні для фіброзування інших паренхіматозних органів: продовженого, з формуванням великої кількості паралельних бранчів дрібного та середнього діаметру, як видно на рисунку 4.12, та відростчастого, який відрізняється деформацією та розширенням ділянки протоки, з



формуванням численних відгалужень дрібного діаметру, як зображено на рисунку 4.13.

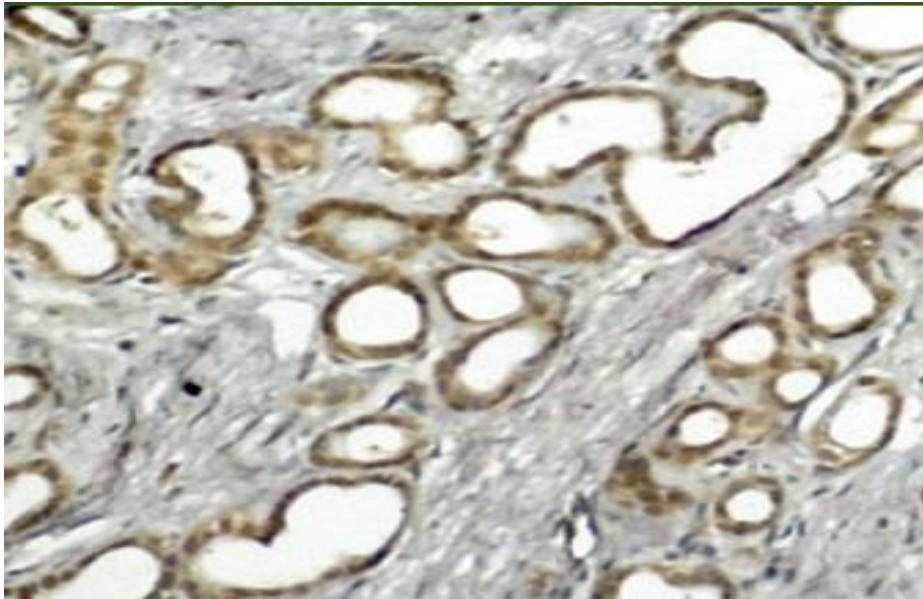


Рисунок 4.12 – Збільшення маси протоків у пацієнтів 2 групи – «пізня хірургія» за рахунок продовженого типу росту. ІГХ-реакція з антитілами до фібронектину, збільшення x200.

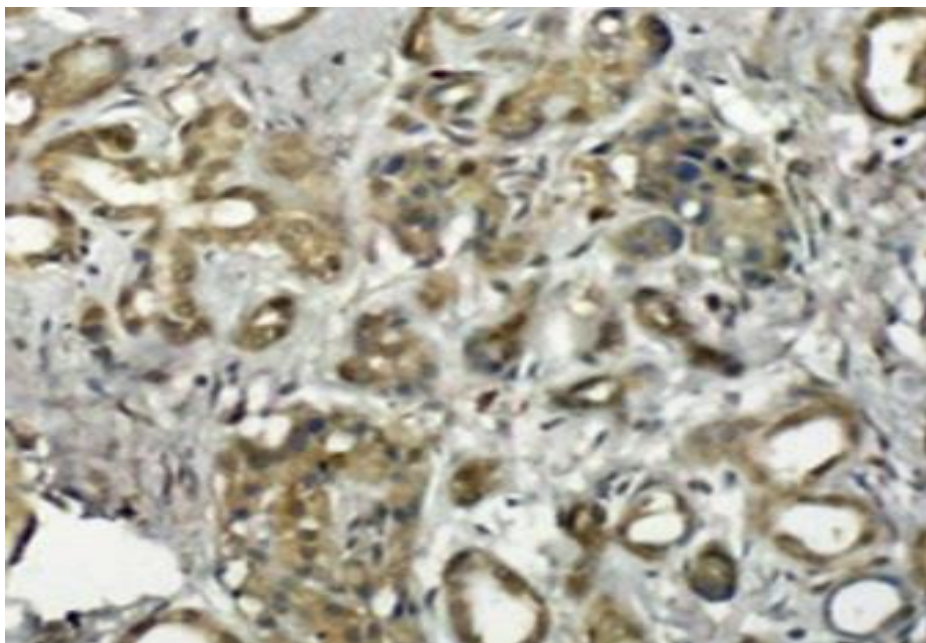


Рисунок 4.13 – Збільшення маси протоків росту у пацієнта 2 групи – «пізня хірургія» за рахунок відростчатого типу росту. ІГХ-реакція з антитілами до фібронектину, збільшення x200.



Через обструкцію протоків білковими пробками та стриктурами, викликаними фіброзом ГПП, протоковий епітелій мав вогнища панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії 1-2 ступеню (PanIN1-2) – що спостерігалось у 3 пацієнтів другої групи - «пізня хірургія» та продемонстровано на рисунку 4.14, осередки атрофії та дрібні ділянки некрозу, також відмічалась папілярна інтраепітеліальна гіперплазія. Інфільтрація запальними клітинами включала не тільки лімфоцити, лейкоцити та макрофаги, але ще й нейтрофіли, що відображали атрофічні та некротичні зміни у ПЗ.

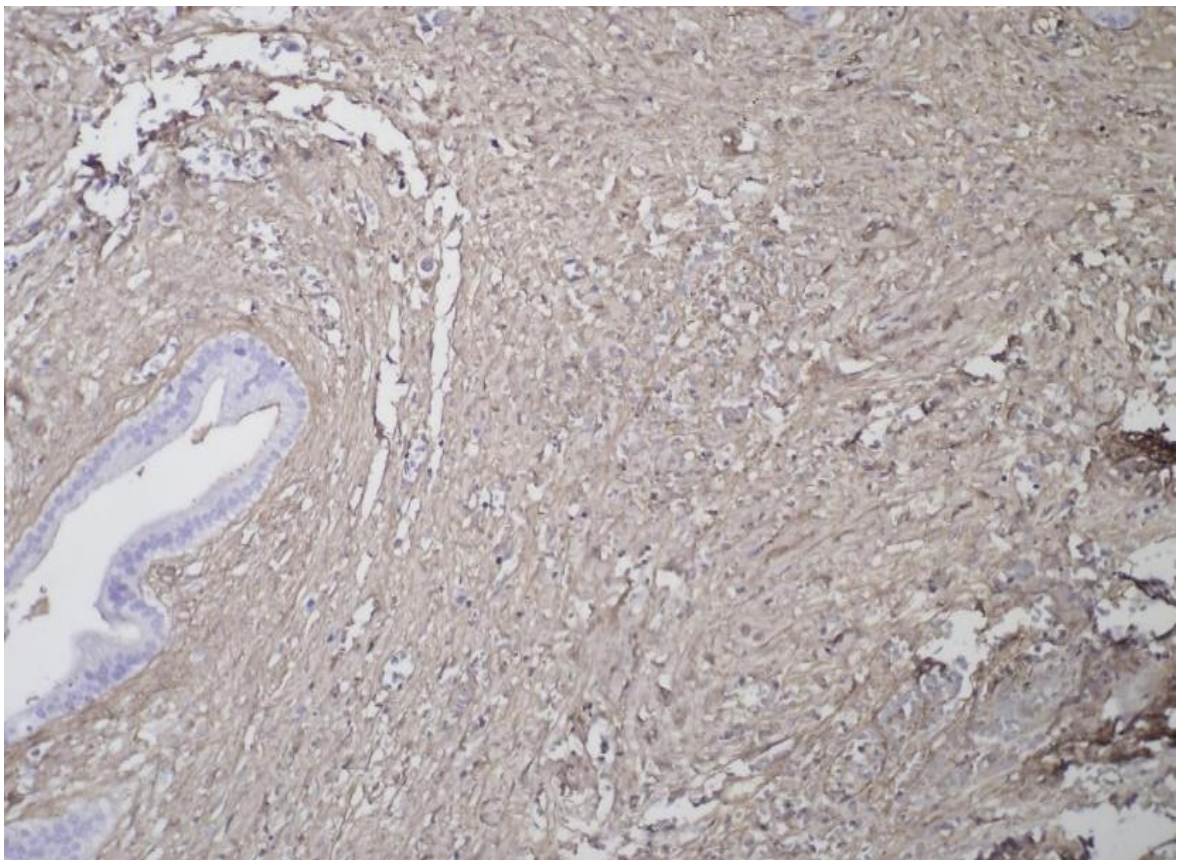


Рисунок 4.14 – Вогнища панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії PanIN у пацієнтів 2 групи – «пізня хірургія». Окраска за Малорі-трихром, збільшення x400.

ІГХ-реакція з маркером  $\alpha$ -SMA в мікропрепаратах дослідження другої групи – «пізня хірургія» показала, що експресія маркеру  $\alpha$ -SMA ПЗК мала більшу інтенсивність та відносну площу забарвлення у стандартизованих

полях зору (рис. 4.15). Як і у 1 групі дослідження, експресія  $\alpha$ -SMA в 2 групі спостерігалась у вигляді дифузного мембрано-цитоплазматичного забарвлення ПЗК та фібробластів.

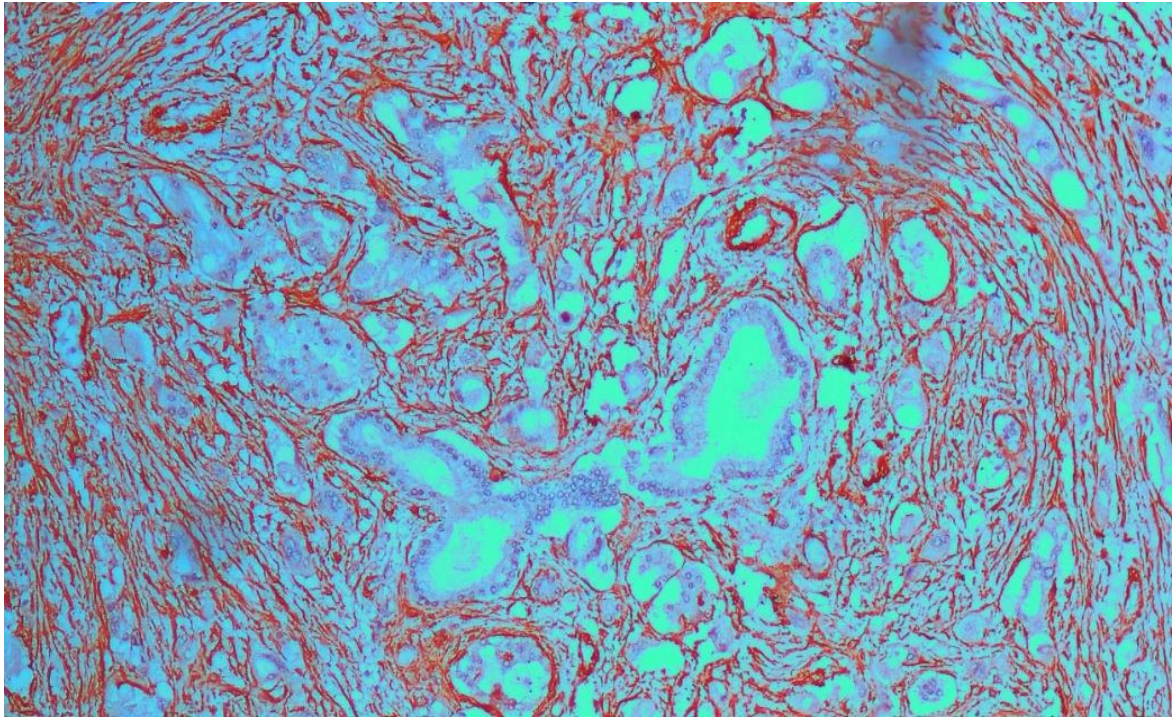


Рисунок 4.15 – Імуногістохімічна реакція з антитілами Мо а-Hu Smooth Muscle Actine Alpha, збільшення x200. Інтенисивне забарвлення ПЗК та їх відростків на  $\alpha$ -SMA в другій групі – «пізня хірургія»

Рівень забарвлення  $\alpha$ -SMA+ ПЗК склав  $(47,17 \pm 3,52)$  УООЩ (рис. 4.16), що у порівнянні з рівнем експресії в першій групі – «рання хірургія» більше у 1,18 раз, при  $p < 0,05$ .

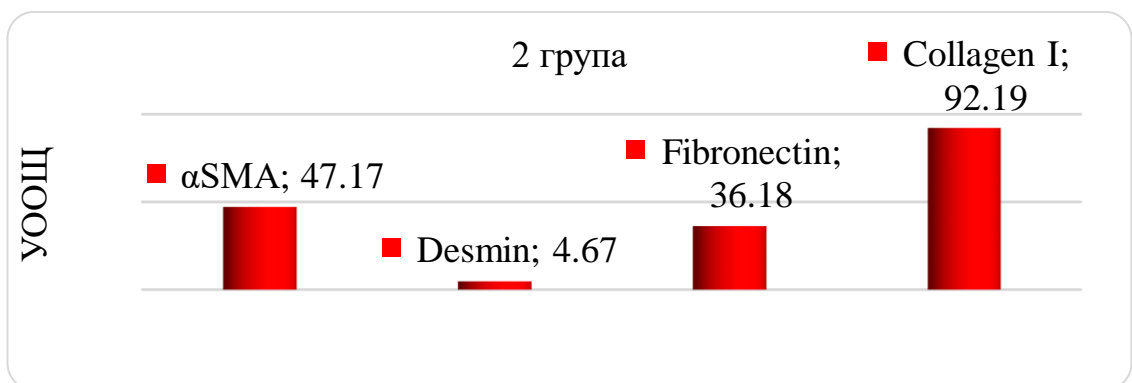


Рисунок 4.16 – Показники медіан рівня експресій мезенхімальних маркерів в дослідженнях 2 групи – «пізня хірургія».

Відносна площа експресії  $\alpha$ -SMA в 2 групі – «пізня хірургія» – склала в середньому  $(18,45 \pm 1,30)$  %, що також більше у 0,86 %, при  $p < 0,05$  (рис. 4.17). Це відповідає активації ПЗК в стромальному паттерні ХП навколо протоків, та більшому синтезу колагену I типу та інших білків екстрацелюлярного матриксу, що є автоматично індуктором до прогресування фіброзної реакції стромы при ХП F3 (вираженого) ступеню фіброзу або цирозу ПЗ – F4.

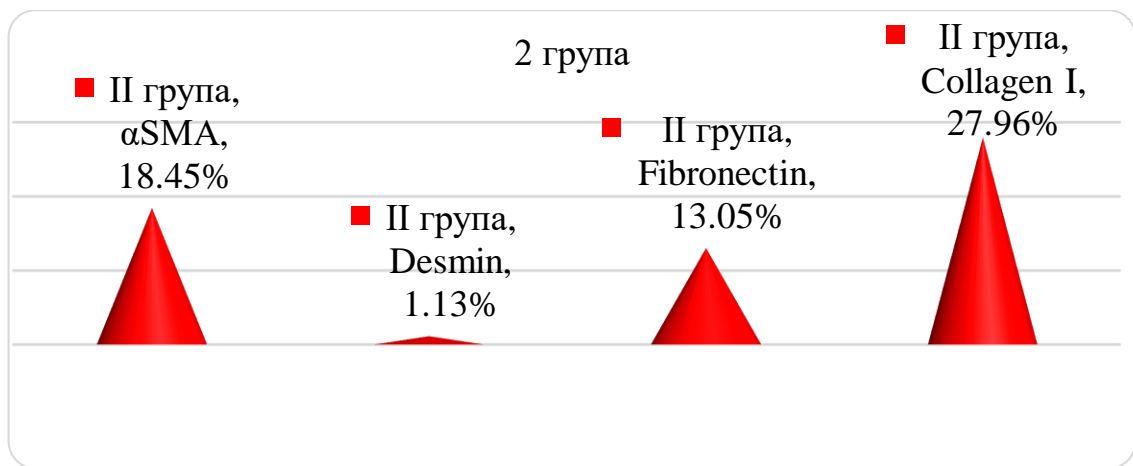


Рисунок 4.17 – Показники медіан відносної площі експресій мезенхімальних маркерів в 2 групі – «пізня хірургія».

При імуногістохімічному забарвленні мікропрепаратів на Collagen I було відмітно дифузне мембрано-цитоплазматичне забарвлення веретеноподібних, фібробластоподібних клітин, що формують щільну, кам'янисту консистенцію стромального паттерну при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією (рис. 4.18). Показник рівня експресії маркеру був помірного ступеню, складаючи в середньому  $(92,19 \pm 4,14)$  УООЩ.

При порівнянні показників рівня забарвлення між групами дослідження встановлено збільшення медіани у 1,10 раз (в 2 групі – «пізня хірургія»,  $p < 0,05$ ). Показник відносної площі Collagen I + «фібрилярних» волокон має помірний ступінь –  $(27,96 \pm 1,99)$  %. Порівняння відносних площин експресії



Collagen I в першій та другій групі, було помічено збільшення показника в 2 групі – «пізня хірургія» ( $p < 0,05$ ).

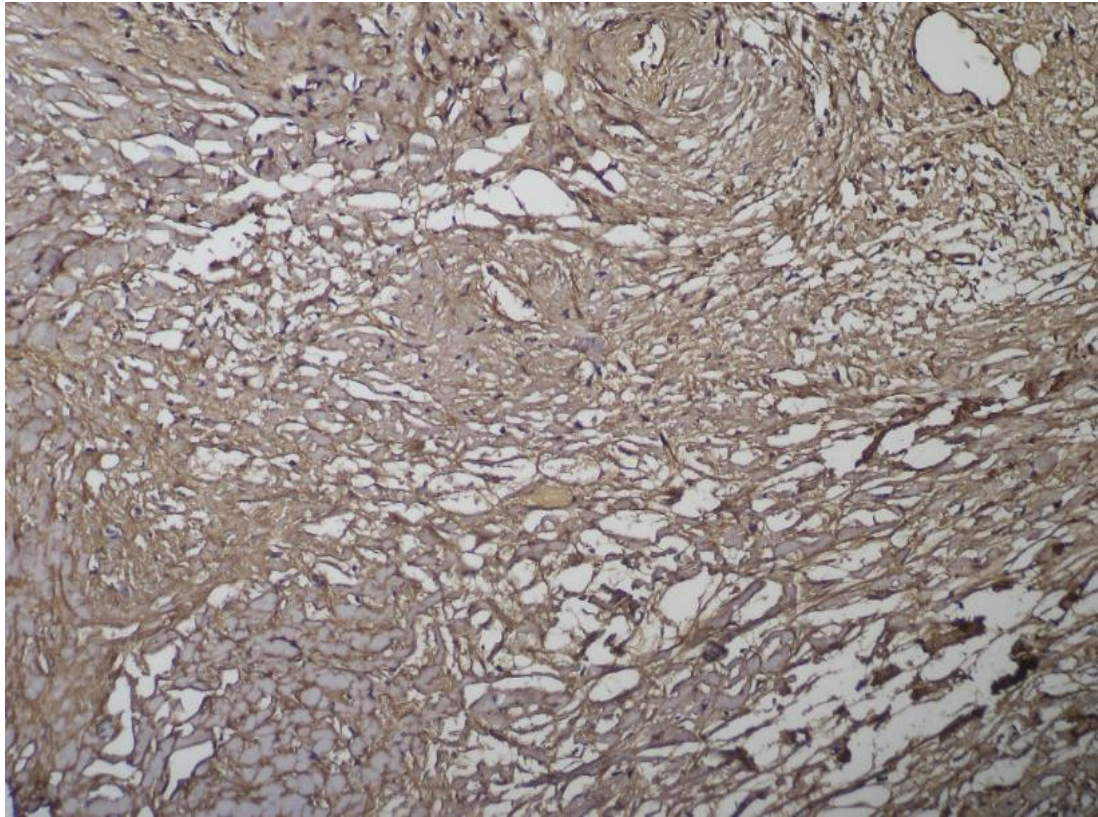


Рисунок 4.18 – Виражена імунопозитивна реакція строми та екзокринної частини ПЗ на колаген I типу в 2 групі – «пізня хірургія».

Із погіршення гістологічної картини ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією із тяжким ступенем фіброзу та цирозом ПЗ, спостерігаємо підвищення інтенсивності забарвлення строма колагеном I типу та збільшення його відносної площі експресії. Це обумовлює щільний муфтоподібний фіброз навколо нервових закінчень, що клінічно проявляється болем, перитубулярно, що стенозують просвіт протоків, навколо «тубулоподібних» комплексів, периневральний та периваскулярний фіброз. Також експресія колагену I типу спостерігалась не тільки в стромальному паттерні ХП, але і в ацинарній тканині та тонкими прожилками в острівцях Лангерганса.

При ІГХ-забарвленні мікропрепаратів фібронектином було виявлено експресію у вигляді дифузного мембрано-цитоплазматичного забарвлення коричневого кольору у клітинах строми, що формують інтра-, інтра- та

перилобулярний фіброз, фіброз навколо протоків та епітелію самих протоків, що формувалися компенсаторно з клітин ацинарної тканини (ацинарно-протокова метаплазія). Відмічався також помірний рівень експресії фібронектину, як і в 1 групі – «рання хірургія», але із збільшенням у 1,23 рази в 2 групі – «пізня хірургія» та дорівнював в середньому  $(36,18 \pm 3,39)$  УООЩ ( $p < 0,05$ ). Площа імунопозитивно забарвлених клітин на фібронектин в 2 групі – «пізня хірургія» склала  $(13,05 \pm 1,01)$  %, що у порівнянні з 1 групою – «рання хірургія» є статистично достовірною різницею ( $p < 0,05$ ).

При ІГХ-дослідженні препаратів 2 групи – «пізня хірургія» – було встановлено експресію десміну в стромальному паттерні навколо часточок, тубул, «тубулоподібних» комплексів, периневрально та в клітинах ацинарної тканини. Рівень експресії десміну мало слабке дифузне мембрано-цитоплазматичне забарвлення клітин та склала  $(4,67 \pm 0,52)$  УООЩ. Показник відносної площі експресії десміну був слабого ступеню –  $(1,13 \pm 0,06)$  %.

#### **4.4. Аналіз виявлених патоморфологічних знахідок підшлункової залози при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання.**

При аналізі результатів патогістологічного та імуногістохімічного дослідження препаратів ПЗ було встановлено поступове ураження ПЗ фіброзною тканиною при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією. При цьому в першій групі – «рання хірургія» спостерігались зміни співвідношення паренхіматозно-стромального паттерну у бік строми. Також спостерігалась перебудова ацинарної тканини на тубулярні структури, що згодом формували тубулярні комплекси. Відмічали зміну конфігурації протоків, таких як кістозне розширення просвіту, за рахунок обструкцій білковими короками, стенозів щільними муфтами фіброзу, що сформувалися навколо протоків. В другій групі – «пізня хірургія» окрім зміни форм дуктул та тубулярних структур, в самому протоковому епітелії відмічали вогнища PanIN1-2,

атрофічні та некротичні зміни з лімфогістіоцитарною та нейтрофільною запальною реакцією навколо цих структур. З прогресуванням ступеню фіброзу в мікропрепаратах було відмічено ураження не тільки екзокринної частини ПЗ, але й ендокринної. Острівці Лангерганса частково заміщувалися фіброзною тканиною, при фіброзі/цирозі. З погіршенням ступеню фіброзу ПЗ спостерігались фіброзні муфти периневрально та периваскулярно.

За результатами ІГХ-дослідження виявлена достовірна різниця між показниками рівня експресії та відносної площі забарвлення в групах оперованих пацієнтів ( $p < 0,05$ ).

Резюме. Нами встановлено, що із прогресуванням формування фіброзу ПЗ та відкладанням терміну оперативного втручання при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією, зростають показники рівня та відносної площі експресії відповідних маркерів фіброзу.

З погіршенням ступеню фіброзу відбувається ущільнення строми, заміщення екзокринної та ендокринної частин ПЗ. Відповідно, пряме оперативне втручання на ПЗ у ранні терміни – до трьох років з початку симптомів ХП, має теоретичне обґрунтування з точки зору існування субстрату – паренхіми ПЗ, що ще зберегла свою морфо-функціональну будову. Вогнища панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії PanIN, що виявляються, у хворих на ХП, ще раз показують, що ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією є факультативним передраковим станом. При цьому неоплазія починається саме з протокового епітелію, частіше з ГПП. Згодом це може призвести до розвитку протокової аденокарциноми ПЗ. Цей факт обґрунтовує виконання т.зв. вірсунгектомії при хірургічному лікуванні ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

Матеріали цього розділу опубліковані у вигляді статей, тез:

1. Ярешко, В. Г., Отарашвили, К. Н., Живица, С.Г. & Михеев, Ю. А. (2015). Диагностика и хирургическое лечение рака поджелудочной железы и периапулярной зоны. *Клиническая онкология*, 20(4), 28–31. (Здобувачем

аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

2. Михеев, Ю. А., Евсеев, А. В., & Канаки, А. В. (2017). Структурная трансформация протоковой системы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. *Гастроентерологія*, 51(4), 237–245. (Здобувачем сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).

3. Yareshko, V., Yevseiev, A., & Mikheiev, Yu. (2018). Features of the Pancreatic Duct System in Patients with Chronic Pancreatitis. *Gastro Med Res.* GMR.000514. 1–5. Не змогла найти в интернете, щоб правильно прописати (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

4. Ярешко, В. Г., Туманський, В. О., Міхеев, Ю. О., Кіосов, О. М., Стещенко, А. О., Ярешко, Н. О., & Канаки, А. В. (2020). Клініко-морфологічна діагностика та хірургічне лікування парадуоденального панкреатиту. *Патологія*, 17(3), 416–422. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

5. Рязанов, Д. Ю., Михеев, Ю. А., Живица, С. Г., & Криворучко, И. В. (2010). Хирургическое лечение осложнений хронического панкреатита в зависимости от морфологических и функциональных особенностей поджелудочной железы. *IV Міжнародні Піроговські читання* : матеріали наукового конгресу, присвяченого 200-річчю з дня народження М.І. Пірогова та XXII з'їзду хірургів України, м. Вінниця, 2010. (с. 126). Вінниця. (Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).

6. Mikheiev, I. (2018). Structural transformation of the pancreatic ducts in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 18(4), S104. Berlin.

7. Ярешко, В. Г., Клименко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., Кіосов, О. М., & Гулевський, С. М. (2017). Досвід мультидисциплінарного підходу в діагностиці та лікуванні дуоденальної дістрофії. *Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія* : матеріали ІХ симпозіуму, 21-22 вересня, 2017 р. (с. 43). Коблево. Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).



## РОЗДІЛ 5

### УДОСКОНАЛЕННЯ СПОСОБІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ПАНКРЕАТИЧНОЮ ТА БІЛІАРНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

#### **5.1. Хірургічне лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною гіпертензією і псевдокістами підшлункової залози.**

У відкрите проспективне дослідження методом стратифікаційної рандомізації включено – 162 (63,01 %) хворих на ХП з панкреатичною протоковою гіпертензією та псевдокістами ПЗ різних розмірів та локалізації.

Серед досліджених пацієнтів було 42 (25,9 %) жінок і 120 (74,1 %) чоловіки у віці від 21 до 79 років. Середній вік чоловіків становив  $(43,96 \pm 0,91)$  років, жінок –  $(47,27 \pm 2,05)$  років. Більшість пацієнтів знаходились у працездатному віці – 141 (87,0 %).

Основними клінічними симптомами при ХП з панкреатичною протоковою гіпертензією і псевдокістами ПЗ були біль і патологічне об'ємне утворення черевної порожнини, що визначалися при пальпації. Больовий синдром, що спостерігався практично у всіх пацієнтів (95,1 %), характеризувався наявністю тупого та розпираючого болю різної інтенсивності в епігастрії, правому і лівому підребер'ях, мезогастрії залежно від локалізації кісти, її розміру і тиску на сусідні органи. У 16 (9,8 %) хворих біль ірадіював: у 13 (7,7 %) – у спину, у 3 (1,7 %) – у поперекову область.

Згідно з класифікацією А. D'Egidio, М. Shein (1991) хворі з псевдокістами ПЗ були розподілені на три типи. Перший тип – 91 (54,1 %) хворих, які перенесли напад ГП не менше як за 4 тижні до звернення. Другий тип – 33 (19,6 %) хворих, у яких в анамнезі були прояви загострення ХП у різні часові терміни. Третій тип – 38 (22,6 %) хворих з псевдокістами, що мали в анамнезі підтверджений ХП.

Провідним методом діагностики псевдокіст ПЗ було УЗД, яке застосовувалося не тільки для встановлення діагнозу, а й для моніторингу лікування.

У хворих з першим типом кісти локалізувалися переважно в ділянці хвоста – 42 (46,1 %), тоді як при другому і третьому типах переважним розташуванням була головка ПЗ – 16 (48,4 %) і 25 (66,7 %), відповідно.

Розміри кіст були діаметром від 2,0 до 20,0 см (середній показник склав  $(8,25 \pm 0,33)$  см). У хворих з першим типом переважали кісти розміром 10,0 см і більше – 37 (40,6 %) хворих, з діаметром до 5,0 см було лише 17 (18,6 %) хворих. Схожа картина спостерігалася при другому типі: 12 (36,6 %) хворих були з діаметром кісти більше 10,0 см, до 5,0 см – були 8 (24,2 %) хворих. При третьому типі була абсолютно протилежна картина: кісти діаметром більше 10,0 см були лише в 4 (10,5 %) хворих, а до 5,0 см більше ніж у половини – 22 (57,8 %). Це підтверджує запальнонекротичне походження кіст першого та другого типу, а третього типу пов'язане з панкреатичною гіпертензією і розширенням та надривом панкреатичних проток другого та третього порядків з переважним формуванням кіст невеликих розмірів.

При аналізі клінічних проявів захворювання, лабораторних та інструментальних методів дослідження були виявлені такі ускладнення псевдокіст ПЗ. У 17 (18,6 %) випадках інфікування кіст спостерігалася переважно у хворих з кістами першого типу, що пов'язано з розвитком кіст відразу після перенесеного інфікованого панкреонекрозу.

Синдром портальної гіпертензії відзначався у хворих з другим – 11 (33,3 %) і третім – 9 (23,6 %) типом кіст. При УЗД характеризувався дилатацією ворітної або селезінкової вени на тлі хронічних змін паренхіми залози. У 9 (23,6 %) хворих з третім типом кіст, з переважним ураженням головки ПЗ на тлі ХП, ознаки біліарної гіпертензії визначалися розширенням внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних проток до 8-21 мм (середній показник склав  $(13,19 \pm 1,7)$  мм) та підвищенням рівня загального білірубіну в середньому до  $(184,6 \pm 21,7)$  мкмоль/л.

При вивченні структурних змін ПЗ залежно від етіопатогенетичних чинників псевдокіст нами були вперше вивчені білкові фракції сироватки крові й іонно-кисотно-лужний статус вмісту кіст, який є близьким за складом до панкреатичного соку, особливо при наявності зв'язку псевдокісти з протоковою системою ПЗ. Ці твердження найбільш правомірні для хворих з кістами другого та третього типу. Вміст псевдокіст отримували безпосередньо при пункції або дренажуванні псевдокісти під контролем УЗД або при проведенні лапаротомної операції. Іонно-кисотно-лужний статус вмісту псевдокісти визначали за допомогою іонселективних електродів на мікроаналізаторі ABL-500.

У хворих з кістами ПЗ спостерігалось підвищення концентрації  $\text{Ca}^{++}$  і бікарбонатів. У хворих з кістами першого типу спостерігалось підвищення рівня  $\text{K}^+$  вище 5,0 мкмоль/л, що може свідчити про його вихід з клітини внаслідок її загибелі (некроз тканин).

Зниження рівня альбуміну та підвищення фракцій глобулінів  $\alpha$ -1 і  $\alpha$ -2 свідчили про тривало існуюче хронічне запалення (найбільш виражене при кістах третього типу й менше при кістах другого типу). Зниження рівня альбуміну при нормальних показниках фракцій глобулінів вказує на пригнічення синтезу альбуміну гепатоцитами внаслідок інтоксикації, що спостерігалось у хворих з кістами першого типу, які перенесли напад ГП.

Проведений кореляційний аналіз між характеристиками розмірів кісти, її структури за даними УЗД і КТ та показниками іонно-кисотно-лужного статусу вмісту кіст і протеїнограми встановив таке: при розмірі кіст менше 5,0 см і  $\text{K}^+$  ( $r=+0,57$ ;  $p<0,05$ ),  $\text{Na}^+$  ( $r=-0,50$ ;  $p<0,05$ ),  $\text{Ca}^{++}$  ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ), альбумін ( $r=+0,54$ ;  $p<0,05$ ),  $\alpha$ -1 глобулін ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ), а/г коефіцієнт ( $r=+0,54$ ;  $p<0,05$ ); наявність нерівного і нечіткого контуру ПЗ і  $\alpha$ -2 глобулін ( $r=+0,53$ ;  $p<0,05$ ); підвищена ехогенність паренхіми ПЗ  $\alpha$ -1 глобулін ( $r=+0,46$ ;  $p<0,05$ ); розширення ГПП при КТ і альбумін ( $r=+0,50$ ;  $p<0,05$ ), в глобулін ( $r=-0,73$ ;  $p<0,05$ ), А/Г коефіцієнт ( $r=+0,50$ ;  $p<0,05$ ); неоднорідне накопичення контрасту

паренхімою ПЗ і в глобулін ( $r=-0,84$ ;  $p<0,05$ ), що підтверджує патогенетичні аспекти формування псевдокіст ПЗ.

У дослідженні визначали не тільки характеристику самої кісти, а й структурні зміни паренхіми ПЗ. Так, при псевдокістах на тлі ХП з панкреатичною гіпертензією відзначали нерівність контуру залози, значне підвищення ехощільності, неоднорідність ехоструктури, кальцинати, дилатацію головної панкреатичної протоки. Для уточнення ступеня дегенеративного процесу в ПЗ, розташування кісти, її зв'язку з ГПП і співвідношення з прилеглими органами, а також поширення запального процесу у хворих, які перенесли напад ГП, виконали 52 (30,9 %) досліджень КТ. У хворих з кістами першого та другого типу таке дослідження проводилося майже в половини обстежених – 38 (41,7 %) і 14 (42,4 %), відповідно. При кістах першого типу необхідність у проведенні КТ була у 15 (16,4 %) хворих для визначення обсягу поширення запального процесу за межі ПЗ і диференційної діагностики пухлин.

Патогенетичні механізми формування псевдокіст ПЗ, їх розміри, локалізація, ускладнення, стан паренхіми ПЗ дозволили розробити алгоритм оперативного лікування псевдокіст ПЗ для кожної з типів кіст.

Для створення алгоритму вибору методу оперативного лікування зі вказаними ознаками проведений дискримінантний аналіз. У навчальну вибірку увійшли 50 хворих, з кістами першого типу – 16, другого типу – 15 і третього типу – 19, яким були виконані лабораторні дослідження, УЗД і КТ.

Для побудови математичних моделей були використані 28 показників з клініко-анамнестичних, лабораторних УЗД і КТ-досліджень. Створено два варіанти моделей. Перший базувався на використанні клініко-анамнестичних, лабораторних показників і даних УЗД, у другий додатково включалися показники КТ. Частота правильного розподілу хворих для визначення методу лікування для пацієнтів з кістами першого типу становила 81,3 % випадків, для пацієнтів з кістами другого типу – 73,3 %, третього – 68,4 %. Доповнення

моделі даними КТ збільшило точність класифікації до 100 % для пацієнтів з кістами першого типу, другого типу – до 80,0 %, третього типу – до 84,2 %.

Вказані вище положення дозволили розробити алгоритми, які чітко визначили напрямки діагностичного пошуку та вибір методу операції для хворих з кожним типом кіст ПЗ.

Хворим з ХП і кістами першого типу виконано 91 оперативне втручання. З них 80 (87,9 %) хворим виконані дренажні операції, 3 (3,2 %) – резекційні та 8 (8,7 %) – інші.

Оцінка показань і протипоказань до оперативного втручання базувалася не лише на наявності кісти, її розмірі, локалізації, тривалості існування, але й на характері змін протокової системи і паренхіми ПЗ. На підставі досвіду лікування хворих з псевдокістами ПЗ нами були розроблені показання та протипоказання до використання методу дренажу кісти під контролем УЗД у хворих з кістами ПЗ першого типу.

Показаннями до дренажу псевдокіст ПЗ під контролем УЗД були:

- 1) гострі псевдокісти;
- 2) прогресивне збільшення розмірів кісти;
- 3) розмір кісти більше 5 см;
- 4) виражена больова симптоматика;
- 5) наявність компресійних ускладнень (механічна жовтяниця, дуоденальна непрохідність);
- 6) інфікування кісти;
- 7) доведена відсутність макроскопічного спіуєстя порожнини кісти з протоковою системою ПЗ.

Протипоказаннями для виконання дренажу під контролем УЗД були:

- 1) псевдокісти, що містять великі секвестри;
- 2) кровотеча в порожнину кісти;
- 3) відсутність можливості вибору безпечної траєкторії для проведення дренажного катетера;
- 4) доведений зв'язок порожнини кісти з ГПП;

- 5) багатокамерні кісти;
- б) труднощі в диференціальній діагностиці з кістозними новоутвореннями пухлинного генезу.

До повного одужання дренивання кіст першого типу під УЗД привело у 59 (64,8 %) хворих. У двох хворих після дренивання кісти позитивного клінічного результату не отримано, що потребувало повторного дренивання. У 5 (5,4 %) хворих спостерігалася міграція дренажу з порожнини кісти та виконане повторне дренивання. У 12 (13,1 %) хворих дренивання було неефективним через секвестри і неможливість їх видалення через дренажі на тлі тяжкого загального стану хворого, сепсису, синдрому системної запальної відповіді. При таких клінічних ситуаціях після стабілізації стану хворого виконувалась лапаротомія, санація та дренивання порожнини кісти, двом (2,1 %) хворим вдалося радикальне видалення самої кісти.

Серед двох (2,1 %) ускладнень дренивання кіст першого типу під УЗД слід виділити кровотечу та підтікання вмісту кісти у вільну черевну порожнину (при кісті діаметром більше 20,0 см). Кровотеча зупинена при лапаротомії, а підтікання вмісту кісти ліквідовано лише дрениванням черевної порожнини. При доопераційній діагностиці секвестрів великих розмірів або відсутності можливості використати інтервенційну сонографію 6 (6,5 %) пацієнтам виконувалась лапаротомія та зовнішнє дренивання порожнини кіст,

Таким чином, хворим з кістами першого типу виконані 59 (64,8 %) ефективних дренивань кіст під УЗД контролем, 21 (23,0 %) – зовнішнє дренивання кісти під час лапаротомії, 5 (5,4 %) – лапаротомних та 3 (3,2 %) лапароскопічних цистектомій і 3 (2,9 %) дистальних резекції залози з кістою. Переважали операції на кісті під контролем УЗД – 59 (64,8 %), з них – 55 дренивань та 4 пункції.

При хірургічному лікуванні ХП з кістами першого типу у післяопераційному періоді помер один хворий (1,1 %) з причини тяжкої супутньої патології.

Хворим з ХП і кістами другого типу виконано 33 оперативних втручань. З них 22 (66,6 %) хворим виконані дренажувальні операції, 11 (33,3 %) – резекційні.

Використання методики дренажування кісти під контролем УЗД у 24 (72,7 %) хворих пов'язано з ознаками запалення гострого характеру, помірними ознаками ХП та в більшості випадків кіст великих розмірів. Остаточним цей метод лікування був тільки у 19 (57,6 %) хворих. Наявність у хворих хронічних змін у структурі дистальних відділів ПЗ, багатокамерних кістозних утворень з підтвердженим зв'язком останніх з ГПП було показанням до прямих резекційних втручань на ПЗ в 14 (42,4 %) випадках. Тільки в 3 (9,0 %) з них, враховуючи інтраопераційну ситуацію, вдалося обмежитися цистектомією зі збереженням ПЗ, іншим 11 (33,3 %) була виконана дистальна резекція ПЗ з кістою, в тому числі у 3 (9,0 %) випадках з вираженими змінами в паренхімі ПЗ, калькульозом протоків у ділянці головки була виконана операція Фрея.

Таким чином, хворим з ХП і кістами другого типу ефективних дренажувальних кіст під УЗД контролем виконано всього у 19 (57,6 %) хворих, прямі резекційні втручання на ПЗ були в 14 (42,4 %), тільки в 3 (9,0 %) з них, вдалося обмежитися цистектомією зі збереженням ПЗ, іншим 11 (33,3 %) була виконана дистальна резекція ПЗ з кістою, в тому числі у 3 (9,0 %) випадках була виконана операція Фрея. Летальних випадків у хворих з кістами другого типу не було.

Хворим з ХП і кістами третього типу виконано 38 оперативних втручань. З них 16 (42,1 %) хворим виконані дренажувальні операції, 7 (16,67 %) – резекційні, а 15 (39,4 %) – поєднання резекційних і дренажувальних операцій.

Дренажування порожнини кісти під контролем УЗД проведено в 17 (40,8 %) хворих. Повна облітерація кісти з клінічним одужанням досягнута у 8 (21,1 %). У решти 9 (23,6 %) цей метод використовувався як перший етап лікування до нормалізації тяжких метаболічних порушень, пов'язаних з екзо- та ендокринною неспроможністю ПЗ, визначенням основних ускладнень панкреатиту та вибору способу оперативного лікування. Практично у всіх

хворих з кістами третього типу вся ПЗ була уражена хронічним запаленням, калькульозом, протоковою та портальною гіпертензією. Ці ускладнення диктували необхідність виконання операцій, що поєднують дренажування кісти та резекцію патологічно зміненої паренхіми ПЗ. Так, виконано 13 (31,0 %) операцій за методикою Фрея, 2 (4,8 %) операції Бегера і 8 (4,8 %) панкреатоцистоентеростомії. При ураженні дегенеративно-кістозним процесом дистальних відділів залози з відносно нормальною паренхімою в ділянці головки 6 (14,3 %) пацієнтам виконана дистальна резекція й 1 (2,4 %) – цистектомія в нашій модифікації.

Звичайно при хронічному кістозно-калькульозному панкреатиті з панкреатичною гіпертензією звичайно застосовують повздожню панкреатоєюностомію або панкреатоцистоєюностомію (Beger H.G., 2008р). Однак, для накладання анастомозу з ПЗ або кістою необхідні такі умови, як відсутність активного запалення ПЗ та зрілість стінки кісти, бо при цьому існує певний ризик неспроможності анастомозу.

Відомий спосіб, що включає дистальну резекцію ПЗ (Beger H.G., 2008р) дозволяє радикально видалити кісту ПЗ, але не усуває гіпертензію і її причину, що в подальшому може призвести до рецидиву кісти або до утворення зовнішньої панкреатичної нориці..

Нами запропоновано спосіб, який дозволяє уникнути явище панкреатичної гіпертензії шляхом розсічення гирла вірсунгової протоки з видаленням конкрементів і видалення безпосередньо самої кісти з послідуною трансдуоденальною папілосфінктеротомією і вірсунгопластикою на зонді. Операція закінчується дренажуванням холедоуху та вірсунгової протоки при цьому ПСА не виконується.

Спосіб здійснюють таким чином: хворому виконують лапаротомію, розтинають шлунковоободову зв'язку, мобілізують підшлункову залозу та виконують власне дистальну резекцію підшлункової залози, яка полягає в пересіченні ПЗ на рівні тіла, видаленні конкрементів з головної панкреатичної протоки, введенні в кукусу головної панкреатичної протоки зонду в області



голівки, з послідуною трансдуоденальною папілосфінктеротомією з вірсунгопластикою на зонді, видаляють конкременти та виконують зовнішнє дренажування головної панкреатичної протоки та холедоху.

Спосіб лікування зображений на рисунках 5.1 і 5.2.

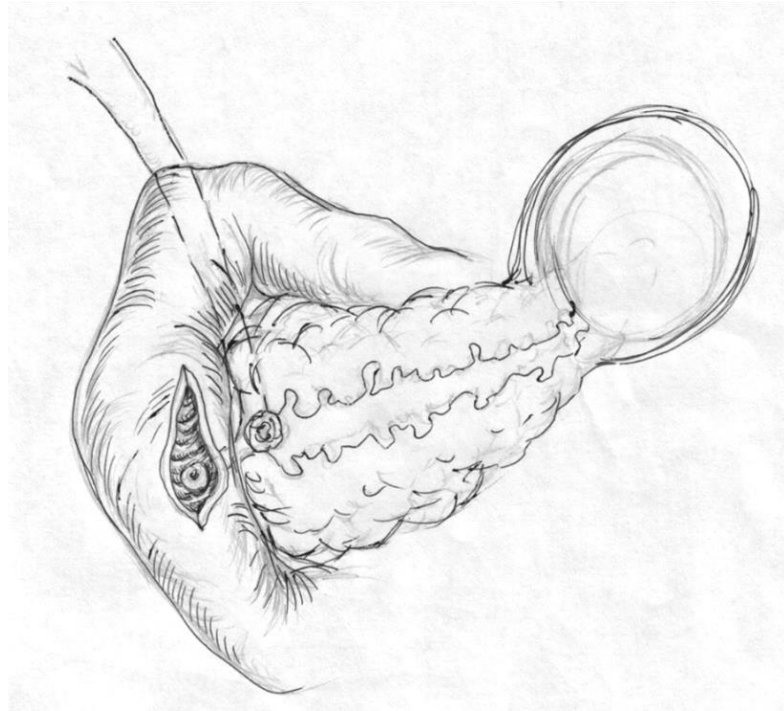


Рисунок 5.1 – Дуоденотомія

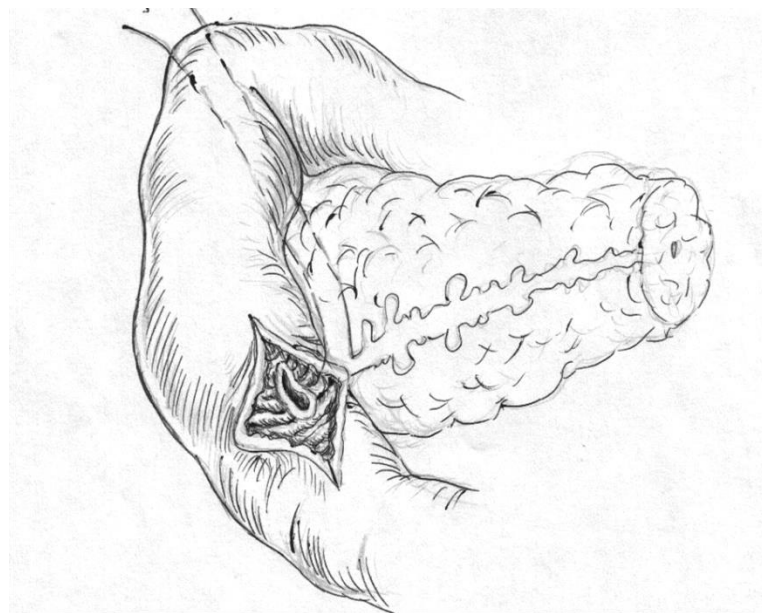


Рисунок 5.2 – Папілосфінктеротомія з вірсунгопластикою, дистальна резекція підшлункової залози

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє уникнути явищ панкреатичної гіпертензії шляхом розсічення гирла вірсунгової протоки з видаленням конкрементів, виконати адекватну ревізію проксимальної ділянки панкреатичної протоки та видалення безпосередньо самої кісти.

**Приклад.** Хворий Ш., 42 років (історія хвороби № 1316), поступив зі скаргами на болі в епігастральній області, збільшення живота в об'ємі, зниження маси тіла.

Об'єктивно: стан середньо важкий. Живіт збільшений в розмірі, при пальпації м'який, болючий в епігастрії і лівому підребер'ї, де знаходиться пухлино-подібний утвір діаметром до 10 см. За даними ультразвукового дослідження – в проекції хвоста підшлункової залози візуалізується кіста до 10,5 см в діаметрі, вірсунгова протока до 12-13 мм на всьому протязі, в останньому конкремент до 15 мм.

Комп'ютерна томографія: картина псевдокісти, пов'язаної з хвостом ПЗ.

Діагноз: Хронічний кістозно-калькульозний дегенеративний панкреатит, вірсунголітіаз, кіста хвоста підшлункової залози.

12.03.10 р. виконана лапаротомія, дистальна резекція ПЗ, трансдуоденальна папілосфінктеротомія, вірсунголітотомія, дронування холедоуху та вірсунгової протоки. Через 7 діб після кризьдренажної холангіографії дренаж холедоуху був видалений. Дренаж з ГПП видалений на 10 добу. Хворий виписаний в задовільному стані на 12 добу.

Запропонований спосіб дозволив уникнути явище панкреатичної гіпертензії шляхом розсічення гирла вірсунгової протоки з видаленням конкрементів і виконати адекватну ревізію проксимальної ділянки панкреатичної протоки та видалення безпосередньо самої кісти.

Таким чином, хворим з ХП і кістами третього типу ефективно дронування кіст під УЗД контролем виконано всього у 8 (21,1 %) хворих, прямі резекційні втручання на ПЗ були у 30 (78,9 %), тільки в 8 (4,8 %) з них, вдалося обмежитися дронуванням кісти і ГПП зі збереженням ПЗ, іншим 13 (30,9 %) була виконана операція за методикою Фрея і 2 (4,8 %) операція Бегера. 6 (14,3

%) пацієнтам виконана дистальна резекція й 1 (2,6 %) – цистектомія в нашій модифікації.

У післяопераційному періоді помер один хворий (2,6 %) після цистодуоденоанастомозу на тлі декомпенсованого цирозу печінки алкогольного генезу.

Результати лікування ХП з протоковою гіпертензією і кістами ПЗ представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

## Структура операцій при ХП з протоковою гіпертензією і кістами ПЗ

Показник	Тип псевдокісти		
	Перший n=91	Другий n=33	Третій n=38
Етапні оперативні втручання (%)	18,6	15,2	5,2
Малоінвазивні операції (%)	68,1	57,5	21,1
Лапаротомні операції (%)	31,8	42,2	78,9
Ускладнення (%)	6,9	2,6	7,1
Рецидив (%)	7,8	7,9	4,8
Летальність (%)	1,1	0	2,6

Аналіз власного клінічного матеріалу підтверджує, що малоінвазивні операції під контролем УЗД виконувалися більше як у половині випадків при всіх трьох типах кіст. Етапний характер вони мали переважно у хворих з кістами першого и другого типу. Більший відсоток післяопераційних ускладнень (7,1 %), як і летальність (2,4 %) хворих з кістами третього типу пов'язані з технічною складністю, травматичністю самих операцій з лапаротомного доступу (78,9 %) та негативними наслідками ХП і протокової гіпертензії. Якщо при кістах першого типу відсоток рецидиву кіст (7,8 %) пояснюється незавершеною динамікою гострих запальних процесів, то у

хворих з кістами другого типу (7,9 %) – прогресуванням хронічних змін паренхіми ПЗ. Летальність спостерігалася при кістах першого і третього типу 1,1 % і 2,6 %, відповідно.

Таким чином, у більшості хворих з псевдокістами ПЗ на тлі ХП з панкреатичною гіпертензією є прямі показання для використання методів інтервенційної сонографії. Найбільш ефективний метод у хворих з кістами в ранні терміни перенесеного ГП (близько 70 %). При сформованих кістах у віддалені терміни захворювання, на тлі глибоких морфологічних змін дегенеративного характеру ПЗ вибір способу лікування більш диференційований та направлений проти ускладнень ХП, а сам результат операції більшою мірою залежить від вибору операції на самій ПЗ.

Проведені дослідження та отримані результати дають можливість дійти до висновку, що застосування диференційованого підходу до вибору методу лікування на підставі розроблених алгоритмів індивідуалізує тактику лікування хворих з псевдокістами ПЗ при ХП з панкреатичною гіпертензією.

## **5.2. Хірургічне лікування хронічного панкреатиту з протковою та з панкреатичною гіпертензією протоків другого порядку.**

При хронічному кістозно-калькульозному панкреатиті з панкреатичною гіпертензією звичайно застосовують повздожню панкреатосюностомію на відключеній за Ру петлі тонкої кишки [238]. Однак при наявності кальцинатів та стриктур панкреатичних проток меншого порядку з протоковою гіпертензією виконання даної операції не завжди дозволяє ліквідувати панкреатичну гіпертензію поза ГПП.

Відомий спосіб, що включає виконання поздовжньої панкреатотомії з подальшим виконанням лазерної циліндричної вірсунгектомії для визволення панкреатичних проток другого порядку від конкрементів та поздовжньої панкреатосюностомії за Ру [239]. Ця операція усуває панкреатичну протокову гіпертензію шляхом розтину ГПП через усю ПЗ з видаленням конкрементів.

Водночас ліквідується непрохідність панкреатичних проток другого порядку. Однак для виконання цієї операції потрібне спеціальне дороге устаткування – високоенергетичний трихвильовий лазер, який не є доступним для більшості навіть спеціалізованих хірургічних центрів.

Нами запропоновано спосіб, який дозволяє окрім усунення центральної панкреатичної гіпертензії, найбільш простим шляхом усувати панкреатичну гіпертензію в протоках меншого порядку, при цьому максимально зберігаючи панкреатичну паренхіму.

Спосіб здійснюється таким чином: після виконання лапаротомії, мобілізації дванадцятипалої кишки за Кохером та розсічення шлунково-ободової зв'язки виконують поздовжню панкреатотомію. Після видалення конкрементів із ГПП виконують видалення стінки ГПП (вірсунгектомію) за допомогою гідропрепаровки розчином новокаїну та ножиць із пінцетом (рис. 5.3).

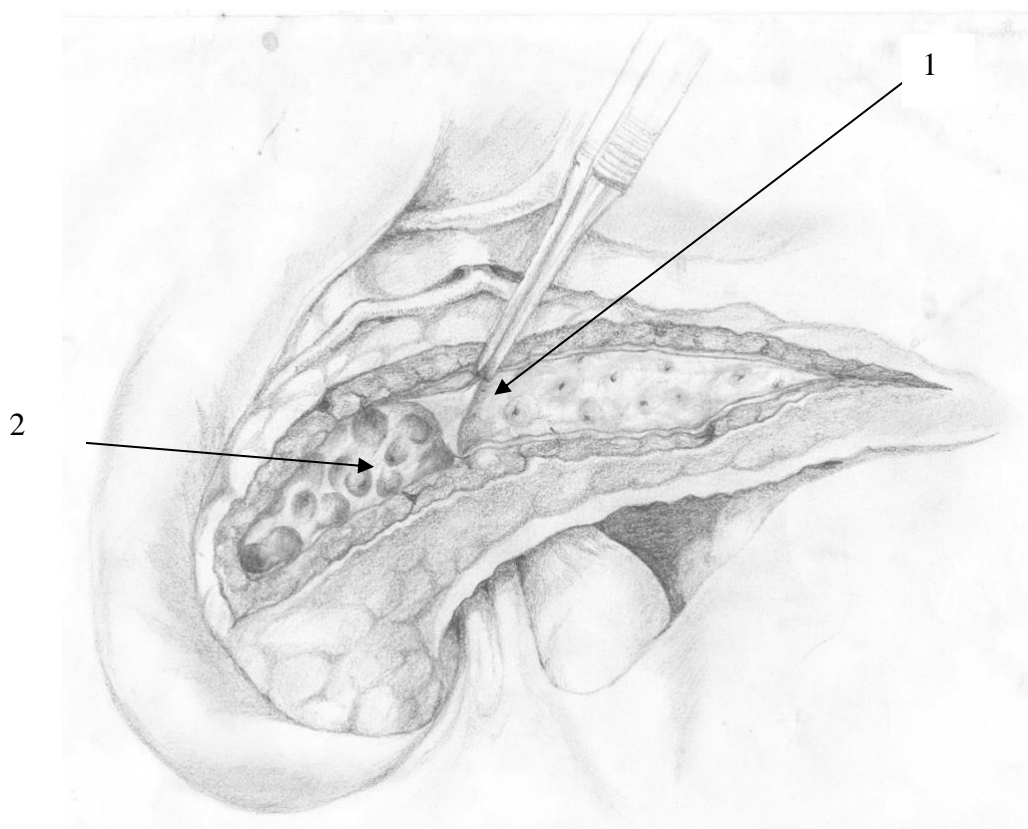


Рисунок 5.3 – Схема хірургічного лікування хронічного панкреатиту, ускладненого панкреатичною гіпертензією протоків другого порядку:

1 – невидалена стінка ГПП; 2 – визволені панкреатичні протоки меншого порядку після видалення стінки ГПП.

Після видалення стінки ГПП видаляються конкременти та «білкові пробки» з панкреатичних протоків меншого порядку. Після цього на відключеній за Ру петлі тонкої кишки накладається поздовжній панкреатосюноанастомоз.

Приклад 1. Хворий Ш., 54 років (історія хвороби № 1962), поступив зі скаргами на болі в епігастрії та правому підребер'ї, почуття важкості та дискомфорт в епігастрії, втрату ваги. Хворіє близько 10 років, коли було встановлено діагноз хронічного панкреатиту. Рік тому при магнітно-резонансній томографії були виявлені кальцинати в підшлунковій залозі. Тривалий час зловживав алкоголем. Раніше переніс лапароскопічну холецистектомію.

Об'єктивно: стан важкий. Живіт м'який, хворобливий в епігастрії і правому підребер'ї. За даними ультразвукового дослідження – підшлункова залоза підвищеної ехогенності, структура неоднородна через наявність кальцинатів 4-8 мм. Головна панкреатична протока розширена до 11 мм.

Комп'ютерна томографія: підшлункова залоза не збільшена, головка – 30 мм, тіло та хвіст – 12 мм. Головна панкреатична протока розширена по всій довжині до 11 мм, паренхіма різко стоншена до 5-6 мм, містить множинні кальцинати (2-11 мм).

Діагноз: Хронічний фіброзно-калькульозний дегенеративний панкреатит з панкреатичною гіпертензією.

25.02.2016 р. операція – повздовжня панкреатосюностомія з висіченням стінки головної панкреатичної протоки та панкреатолітотомією, дренивання черевної порожнини. Верхньо-серединна лапаротомія. Мобілізована дванадцятипала кишка за Кохером та розсічена шлунково-ободова зв'язка. Проведено поздовжню панкреатотомію та видалені конкременти з головної панкреатичної протоки. Після цього виконано видалення стінки головної

панкреатичної протоки (вірсунгектомію) за допомогою гідропрепаровки розчином новокаїну та ножиць із пінцетом, потім видалено конкременти та «білкові пробки» з панкреатичних протоків меншого порядку. На відключеній за Ру петлі тонкої кишки накладено поздовжній панкреатоеюноанастомоз. Підпечінковий простір дреновано гумовою трубкою. Рана пошарово ушита.

Післяопераційний період без ускладнень. Виписаний у задовільному стані.

Приклад 2. Хворий Ж., 32 років (історія хвороби № 760), поступив зі скаргами на болі в правому підребер'ї та епігастрії, втрату ваги, рідкі випороження. Хворіє близько 5 років, коли неодноразово лікувався з приводу гострого панкреатиту. Протягом останнього року посилювався больовий синдром та з'явилися вищеперелічені скарги.

Об'єктивно: стан середньої важкості, жовтяниця. Астенік, зниженого харчування. Живіт м'який, хворобливий у правому підребер'ї та епігастрії. За даними ультразвукового дослідження – підшлункова залоза підвищеної ехогенності. Головна панкреатична протока розширена до 9 мм, містить конкременти.

Комп'ютерна томографія: ПЗ не збільшена, головка – 32 мм, тіло та хвіст – 10 мм. ГПП по всій довжині до 9 мм, містить множинні кальцинати 4-9 мм. Ворітна вена розширена до 14 мм.

Діагноз: Хронічний фіброзно-калькульозний дегенеративний панкреатит з панкреатичною та портальною гіпертензією.

05.02.2016 р. проведена операція – холецистектомія, операція Фрея, повздовжня панкреатоеюностомія з висіченням стінки ГПП та панкреатолітотомією, дронування черевної порожнини. Верхньо-серединна лапаротомія. Мобілізована дванадцятипала кишка за Кохером та розсічена шлунково-ободова зв'язка. Проведено поздовжню панкреатотомію та видалені конкременти з ГПП. Виконано площинну резекцію голівки ПЗ та видалення стінки ГПП (вірсунгектомію) за допомогою ножиць та діатермокоагуляції, потім видалено конкременти та «білкові пробки» з

панкреатичних протоків меншого порядку. На відключеній за Ру петлі тонкої кишки накладено поздовжній панкреатоєюноанастомоз. Підпечінковий простір дреновано гумовою трубкою. Рана пошарово ушита.

Післяопераційний період без ускладнень. Виписаний у задовільному стані.

Вищенаведені клінічні приклади цікаві не стільки благополучним протіканням післяопераційного періоду, скільки результатами патогістологічного дослідження операційного матеріалу – тканини Вірсунгової протоки. В них були виявлені передракові зміни у вигляді панкреатичної протокової неоплазії, що наведено на рисунку 5.4.

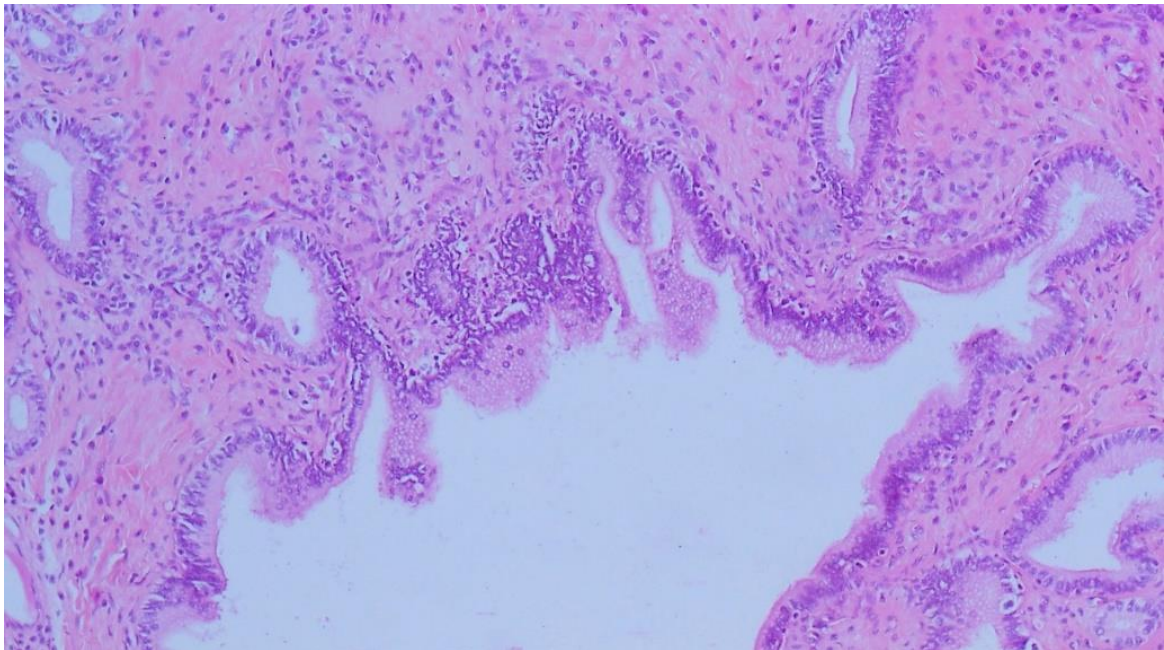


Рисунок 5.4 – Вогнища панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії Low-grade PanIN (PanIN 1B) в епітелії вірсунгової протоки: одношаровий епітелій, представлений високими призматичними муцинпродукуючими клітинами з мікропапілярною і псевдостратифікованою будовою, мають округлі або округлі. Забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення X100.



При виконанні ПСА з вірсунгектомією у 5 хворих періопераційної летальності не було. Середній час операції при виконанні ПСА становив 154 хвилини (136-215), середній час ПСА з ВЕ-203 хвилини (189-232).

Таким чином, запропонований спосіб лікування ХП з протоковою та панкреатичною гіпертензією, дозволив ефективно ліквідувати гіпертензію в панкреатичних протоках меншого порядку.

Отже, виконання вірсунгектомії виправдано у пацієнтів з множинними кальцифікатами в панкреатичних протоках 2-го і 3-го порядку, з тривалим ХП і вираженим фіброзом строми ПЗ, що дозволяє декомпресувати як паренхіму ПЗ, так і Вірсунгову протоку.

### **5.3. Хірургічне лікування хронічного панкреатиту з біліарною гіпертензією.**

У відкрите проспективне дослідження методом стратифікаційної рандомізації включено 71 (27, %) пацієнт з ХП і біліарною гіпертензією (БГ), яким виконані хірургічні втручання безпосередньо на позапечінкових жовчних протоках.

Серед досліджених пацієнтів було 13 (18,3 %) жінок і 58 (81,7 %) чоловіки у віці від 21 до 79 років. Середній вік чоловіків становив  $(43,96 \pm 0,91)$  років, жінок –  $(47,27 \pm 2,05)$  років. Більшість пацієнтів знаходились у працездатному віці – 59 (83,1 %).

Критеріями діагностики БГ була клініка механічної жовтяниці 48(67,6 %), та/або візуалізаційні дані за розширення гепатікохоледоха  $\geq 10$  мм і даних біохімічних досліджень 23 (32,4 %) без видимих ознак механічної жовтяниці.

У якості першого етапу лікування у 50 (70,4 %) хворих БГ була ліквідована: черезшкірною черезпечінковою холангіостомією у 8 (11,2 %) пацієнтів, черезшкірною черезпечінковою холецистостомією – 7 (9,8 %). Серед

ендоскопічних втручань переважали транспапільярні втручання, а саме ендоскопічна папілотомія, яка виконана 27 (38,0 %) хворим при БГ, стентування загальної жовчної протоки виконано 6 (8,4 %) хворим з стентуванням загальної панкреатичної протоки – 2 (2,8 %).

Під час остаточного оперативного втручання виконували інтраопераційну холангіографію (ІОХГ) через культю жовчноміхурної протоки – при потраплянні контрасту в ДПК одразу, діагноз БГ був виключений, при появі контрасту в ДПК після декомпресії холедоха шляхом виконання прямого втручання на ПЗ – БГ вважалася розрішеною.

Якщо прямого втручання на ПЗ не було достатнім, виконувались операції на жовчних протоках. Пацієнтам високого ризику з коагулопатією та лабораторними ознаками печінкової недостатності, виконувались лише білідигестивні анастомози (БДА), без втручання на ПЗ.

Структура остаточних оперативних втручань на біліарних протоках при ХП з БГ підсумована в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Детальна структура остаточних оперативних втручань при ХП з БГ

Оперативне втручання	Кількість
ТДПСТ+операція Фрея *	1
ТДПСТ+панкреатоєюностомія *	7
ТДПСТ+операція Бегера *	1
Холедоходуоденостомія (ХДС)	12
Гепатікохоледохоентеростомія (ГЕА/ХЕА) з цистоєюностомією	2
ГЕА/ХЕА	4
ХДС+операція Фрея	3
операція Бегера	10
ГЕА/ХЕА+операція Фрея	1

ДЗРГПЗ	30
Всього	71

Примітка. \* – оперативні втручання в нашій модифікації.

У 9 хворих (13,6 %) на ХП та БГ з невираженим збільшенням головки ПЗ для адекватної біліарної декомпресії оперативне втручання на ПЗ було доповнено ТДПСТ в нашій модифікації.

Подібну операцію було запропоновано К.Д. Rumf у 1983 році. Однак при наявності БГ виконання даної операції не завжди дозволяє ліквідувати непрохідність термінального відділу загальної жовчної протоки.

Відомий спосіб, що включає поздовжню панкреатоєнодуоденостомією за Ру [240], дозволяє усунути панкреатичну протокову та біліарну гіпертензію, але при цьому порушує фізіологічний пасаж їжі по кишківнику, являється дуже травматичною операцією та має високий ризик післяопераційних ускладнень.

Нами запропоновано спосіб лікування ХП з панкреатичною та БГ, який дозволяє окрім усунення панкреатичної гіпертензії, найбільш простим шляхом усунути БГ, при цьому бути більш фізіологічним та менш травматичним.

Операцію проводять в два етапи, на першому – дренують кісту голівки підшлункової залози під контролем ультразвукового сканування, а після стабілізації стану хворого на другому етапі при оперативному втручанні саме на підшлунковій залозі додатково виконують трансдуоденальну папілосфінктеротомію з вірсунгопластикою, вірсунгову протоку дренують через великий сосок дванадцятипалої кишки, дренаж виводять через куксу міхурової протоки.

Спосіб полягає у виконанні поздовжньої тотальної панкреатовірсунгодуоденопапілотомії з подальшим виконанням поздовжньої панкреатоєнодуоденостомії за Ру. Для цього виконують лапаротомію, мобілізацію підшлункової залози та дванадцятипалої кишки, повздовжню панкреатотомію через увесь масив її тіла та голівки, задньомедіальної стінки

дванадцятипалої кишки, прилеглої до підшлункової залози, і закінчують розтином устя головної панкреатичної протоки з видаленням конкрементів та накладанням повздожнього панкреатоєюноанастомозу на відклученій за Ру кишці.

Спосіб здійснюється таким чином: хворому виконують дренажування кісти голівки підшлункової залози під контролем ультразвукового сканування для тимчасового усунення біліарної гіпертензії та дуоденальної непрохідності. Потім, після покращення загального стану хворого, виконують лапаротомію, мобілізацію підшлункової залози та дванадцятипалої кишки, проводять трансдуоденальну папілосфінктеротомію з вірсунгопластикою, повздожню панкреатотомію (рис. 5.5).

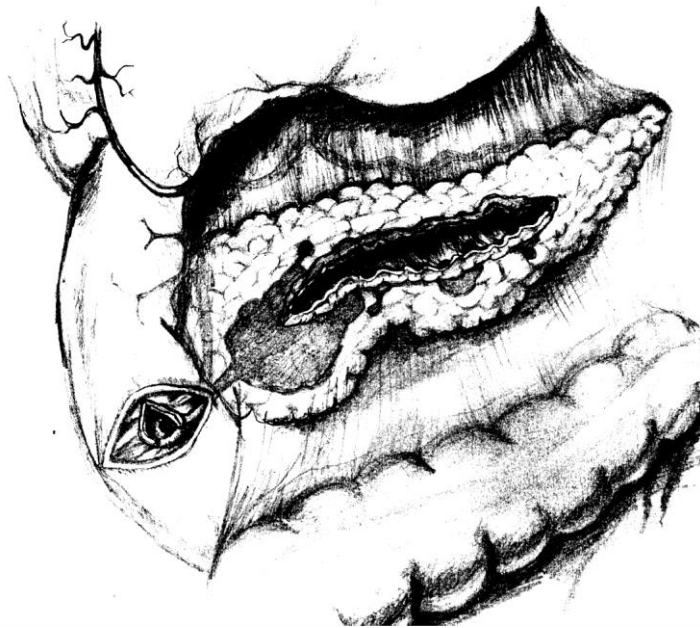


Рисунок 5.5 – Подовжня панкреатотомія з трансдуоденальною папілосфінктеротомією та вірсунгопластикою.

Потім накладають повздожній панкреатоєюноанастомоз на відклученій за Ру кишці (рис. 5.6) – кінцевий вигляд після виконання панкреатоєюноанастомії). Вірсунгову протоку дренажують через великий сосок дванадцятипалої кишки та виводять через куксу міхурової протоки.

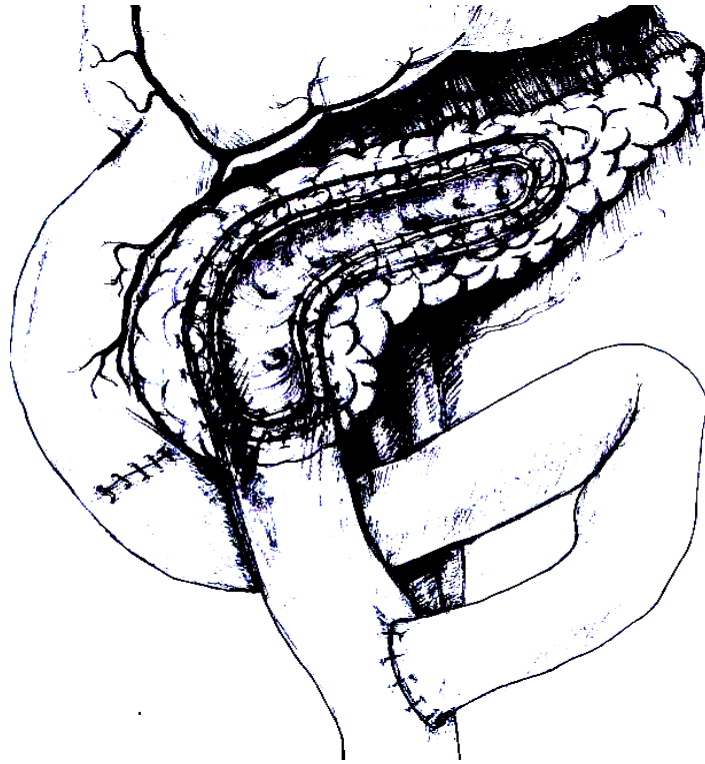


Рисунок 5.6 – Кінцевий вигляд після виконання панкреатоеюностомії.

Таким чином, для адекватної декомпресії подовжня панкреатоеюностомія була доповнена трансдуоденальною папілосфінктеротомією з вірсунгопластикою. Фізіологічність втручання досягається усуненням панкреатичної протокової гіпертензії на рівні гирла та безпосередньо протягом всієї ГПП, ліквідується БГ з збереженням природного пасажу їжі через дванадцятипалу кишку.

Приклад. Хворий О., 56 років (історія хвороби № 1626). Стан середньотяжкий, жовтяниця. Живіт м'який, болісний в епігастрії і правому підребер'ї. За даними ультразвукового дослідження - дилатація позапечінкових жовчних шляхів до 20 мм, в голівці підшлункової залози кіста – 7 на 4см. ПЗ – підвищеної ехогенності, з не рівним та не чітким контуром.

Комп'ютерна томографія: картина псевдокісти голівки ПЗ на тлі хронічного дегенеративного панкреатиту.

Діагноз: Хронічний кістозно-дегенеративний панкреатит. Кіста голівки підшлункової залози. Механічна жовтяниця. Хронічна дуоденальна

непрохідність.

06.03.2012р. виконано дренування кісти під контролем ультразвукового сканування. Проводилось промивання розчинами антисептиків.

22.03.2012р. операція – Холецистектомія, подовжня панкреатосюностомія, трансдуоденальна папілосфінктеротомія з вірсунгопластикою, дренування вірсунгової протоки, дренування черевної порожнини.

Верхньо-серединна лапаротомія. Гепатікохоледох 16 мм, Виконана трансдуоденальна папілосфінктеротомія з вірсунгопластикою, повздожня панкреатотомія – через вірсунгову протоку зонд проходить в дванадцятипалу кишку. Накладений повздожній панкреатосюноанастомоз на відключеній за Ру кишці. Вірсунгова протока дренована через БСДК та виведена через куксу мішурної протоки. Підпечінковий простір дреновано гумовою трубкою. Рана пошарово ушита.

Післяопераційний період без ускладнень. При рентгенологічному контролі – контрастуються позапечінкові жовчні шляхи та надходження контрасту в порожню кишку через панкреатосюноанастомоз, як видно на рисунку 5.7.

Транспапілярний панкреатичний дренаж видалений на дев'яту добу. Виписаний в задовільному стані.

Таким чином, запропонований спосіб лікування дозволив усунути явища панкреатичної та БГ шляхом виконання трансдуоденальної папілосфінктеротомії з вірсунгопластикою зі збереженням фізіологічності пасажу їжі по кишківнику.

Запропонована операція може бути, в деяких клінічних випадках, альтернативою операції Бегера, оскільки відповідає принципам органозберігаючих, усуваючи панкреатичну і БГ трансдуоденальною транспапілярною корекцією без резекції головки ПЗ.



Рисунок 5.7 – Холангіограма в післяопераційному періоді, через транспапільярний дренаж

Холедоходуоденостомія виконана у 12 хворих (18,1 %), холедоходуоденостомія і операція Фрея виконана у 3 хворих (4,5 %), у одного хворого (1,8 %) виконана операція Фрея з ГЕА/ХЕА, холедохогепатікоентеростомія виконана у 6 хворих (9,1 %), дуоденозбергюча резекція голівки ПЗ виявилася достатньою для «звільнення» холедоха у 30 хворих (45,4 %).

Операція Бегера в «класичному варіанті» має чіткі показання – компресія спленопортomezентеріального венозного конфлюенсу з розвитком підпечінкової форми портальної гіпертензії, БГ головою ПЗ з вираженими змінами фіброзного характеру термінального відділу холедоха. Витримуючи ці показання, нами прооперовано з застосуванням операції Бегера 10 хворих з БГ (14,1 %).

Головним критерієм ефективності операцій при ХП з БГ була відсутність епізодів холангіту та або механічної жовтяниці під час спостереження. Діагностичними критеріями останніх були скарги на

лихоманку, епізоди шкірного зуду, потемніння сечі, пожовтіння склер, виявлення лейкоцитозу  $\geq 10 \times 10^9$  підвищення печінкових ензимів  $\geq 2$  норм.

Втручання та їх довготривала ефективність підсумовані в таблиці 5.3.

Як видно з таблиці 5.3, приступи холангіту або жовтяниці спостерігались у 11 пацієнтів (15,4 %). Найгірші результати у групі ТДПСТ – у 3 з 9 хворих (у 33,3 %) спостерігались ознаки рецидиву, холангіт виникав у 2 (16,7 %) з 12 хворих з ХДС, а також у 3 (10,0 %) з 30 хворих яким виконувалось ДЗРГПЗ.

В останньому випадку, цим трьом хворим резекційна декомпресія була доповнена фенестрацією холедоха в резекційну порожнину через наявне але слабке потрапляння контрасту в ДПК при ІОХГ. За співвідношенням кальцинатів паренхіми, конкрементів ГПП, наявністю запальної маси в голівці ПЗ (діаметр голівки ПЗ  $\geq 4$ см) та наявністю або відсутністю рецидивів жовтяниці/холангіту статистично достовірних відмінностей не було ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 5.3

Наявність жовтяниці та/або холангіту у віддаленому післяопераційному періоді в залежності від операції на жовчних протоках.

Характер операції	Відсутній рецидив	Рецидив	Всього
ТДПСТ*	6 (66,7 %)	3 (33,3 %)	9 (12,6 %)
ХДС	10 (83,3 %)	2 (16,7 %)	12 (16,9 %)
(ГЕА/ХЕА) з цистоеюностомією	2 (100,0 %)	0	2 (2,8 %)
ГЕА/ХЕА	4 (100,0 %)	0	4 (5,6 %)
ХДС+операція Фрея	6 (66,7 %)	3 (33,3 %)	3 (4,2 %)
операція Бегера	10 (100,0 %)	0	10 (14,0 %)
ГЕА/ХЕА+операція Фрея	1 (100,0 %)	0	1 (1,84 %)
ДЗРГПЗ	27 (90,0 %)	3 (10,0 %)	30 (42,2 %)
Кількість (%) всього	60 (84,5 %)	11 (15,4 %)	71 (100 %)



Було два летальних випадки: 1 хворий у якого операція Фрея була доповнена ХДС – помер від печінковониркової недостатності, 1 хворий, якому була виконана тільки ДЗРГПЗ – помер від внутрішньочеревної кровотечі. З раних післяопераційних ускладнень відмічені: у 1 хворого з групи ДЗРГПЗ – внутрішньочеревинна кровотеча, зупинена шляхом релапаротомії та гемостазу, часткова неспроможність БДА у 2 хворих з ХДС, та у 1 хворого з ГЕА/ХЕА – лікування консервативне, жовчні нориці закрились самостійно (середня тривалість нориці 7 днів, СВ 2).

Отже, успіх хірургічного лікування (відсутність рецидиву) ХП з БГ досягнутий у 85,7 %, що є співставним з даними інших авторів. Враховуючи відсутність рецидиву у пацієнтів з ГЕА/ХЕА, рівень успіху міг б бути ще кращий при рутинному виконанні такого варіанту БДА у всіх хворих. Ми не спостерігали розвитку холангіокарциноми у пацієнтів, в яких було виконано ТДПСТ або ХДС, але в цих пацієнтів була досить висока частота виникнення холангіту та або жовтяниці, навіть вищий за літературні дані – в нашій серії 33,3 % та 16,7 %, відповідно, проти 11,3 % та 10,9 %, відповідно.

Ми не встановили статистично достовірного взаємозв'язку рецидиву біліарної стриктури та кальцинатів голівки ПЗ, конкрементів ПЗ, запальної маси в голівці до операції, що свідчить на користь хірургічного лікування БГ при наявності таких факторів, які в свою чергу є доведеними факторами ризику невдачі ендоскопічного стентування.

Автори вважають надійним методом виконання ІОХГ як для підтвердження наявності БГ, так і для визначення необхідності додавання до ДЗРГПЗ гепатико- або холедохоентероанастомозу. Декомпресія інтрапанкреатичної частини холедоха шляхом висічення запальної маси була достатньою для 27 (90,3 %) з 30 пацієнтів, щоб відбулося потрапляння контрасту у ДПК, ознак рецидиву БГ у цих пацієнтів не спостерігалось.

За наявності запальної маси або псевдокісти в голівці ПЗ, достатнім для її усунення може бути виконання ДЗРГПЗ, зокрема операції Фрея, якщо за даними ІОХГ зовнішня декомпресія холедоха не була достатньою, найкращою

операцією є виконання ГЕА/ХЕА з тією ж петлею тонкої кишки за Ру, що й для ПСА. При відсутності запальної маси в голівці також доцільно комбінувати ПСА з ГЕА/ХЕА. Такі методи, як ХДС, ТДПСТ та фенестрація холедоха в резекційну порожнину при виконанні ДЗРГПЗ, супроводжуються більшою частотою холангіту та рецидиву жовтяниці, хоча ця різниця і не була статистично достовірною в даному дослідженні.

#### **5.4. Хірургічне лікування хронічного парадуоденального панкреатиту з панкреатичної та біліарною гіпертензією.**

Усі пацієнти з хронічним парадуоденальним панкреатитом (ПДП) з панкреатичної та біліарною гіпертензією були чоловіки віком від 47 до 58 років (у середньому 52 роки). Передопераційний діагноз ПДП було встановлено у 6 (85,7 %), у 1 (14,3 %) випадку діагноз до операції був кістозна пухлина головки ПЗ. Усім хворим виконувалось трансабдомінальне ультразвукове дослідження, КТ з внутрішньовенним контрастуванням, та у 5 випадках ЕУД (на базі багатопрофільної клініки «Вітацентр»), також 6 хворим виконували ендоскопічне дослідження. Головним критерієм підтвердження діагнозу ПДП було виявлення при гістологічному дослідженні ектопованої в ДПК тканини ПЗ та гіпертрофії бруннерових залоз. Використовували забарвлення гематоксилін-еозин зі збільшенням X100, а фотодокументацію проводили з використанням мікроскопа Leica DM2000Led (Німеччина) та камери Leica MC190HD (Німеччина).

Основними показами для хірургічного лікування ПДП з панкреатичної та біліарною гіпертензією були абдомінальний біль та дуоденальна непрохідність в різному ступені важкості, та результуюча кахексія. Частим симптомом була різка втрата ваги. Зловживання алкоголем та тютюнопаління відзначено у 5 (71,4 %) хворих.

Незважаючи на те що, діагностичні критерії ПДП достатньо розроблені при КТ, у нашої серії випадків у висновках радіологів тільки у 4 (57,1 %)

хворих було діагностовано ПДП. Але при самостійному перегляді КТ-сканів виявлялось потовщення стінки ДПК з наявністю порожнистих утворень. Специфічною ознакою ПДП при КТ є наявність потовщеної фіброзної пластини між головкою ПЗ та ДПК (яке в більшості випадків більш виражено у портальну фазу, тут наведена нативна), як видно на рисунку 5.8.

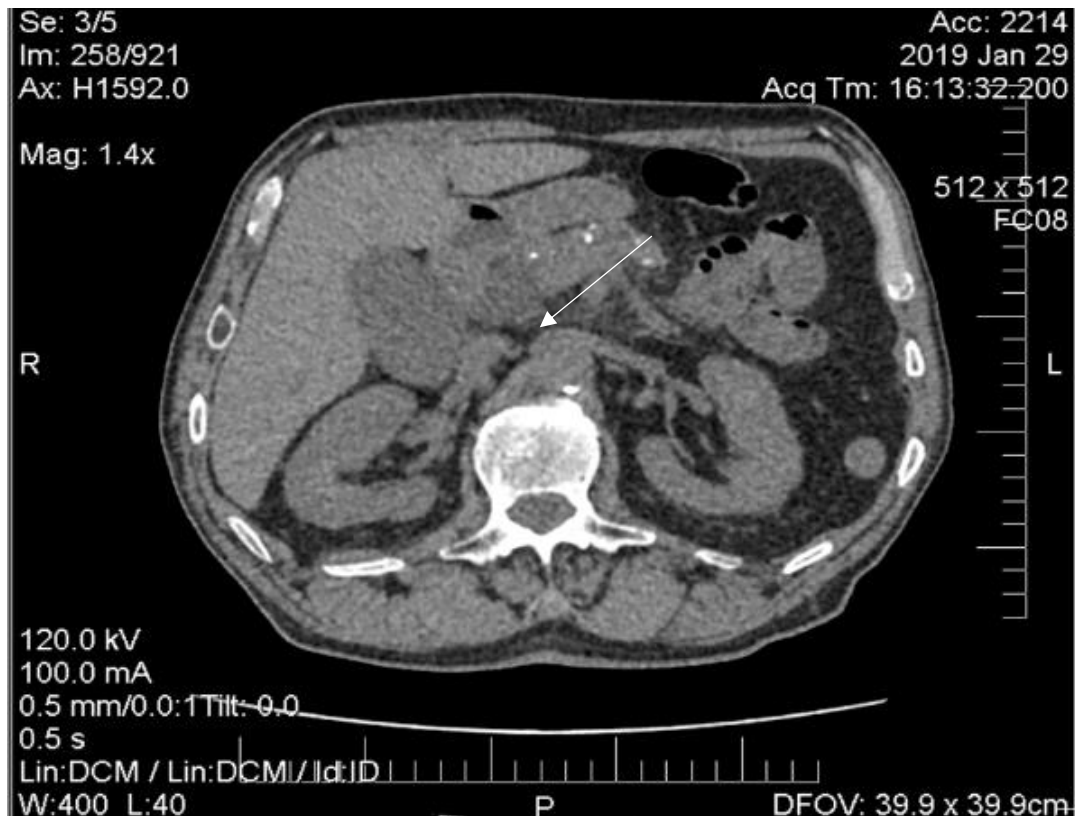


Рисунок 5.8 – КТ-скан хворого З. на ПДП в поєднанні з хронічним калькульозним панкреатитом. Потовщення фіброзної пластини між головкою ПЗ та ДПК (позначено стрілкою).

Наявність кістозних утворень у парадуоденальній зоні представлено на рисунках 5.9 та 5.10.

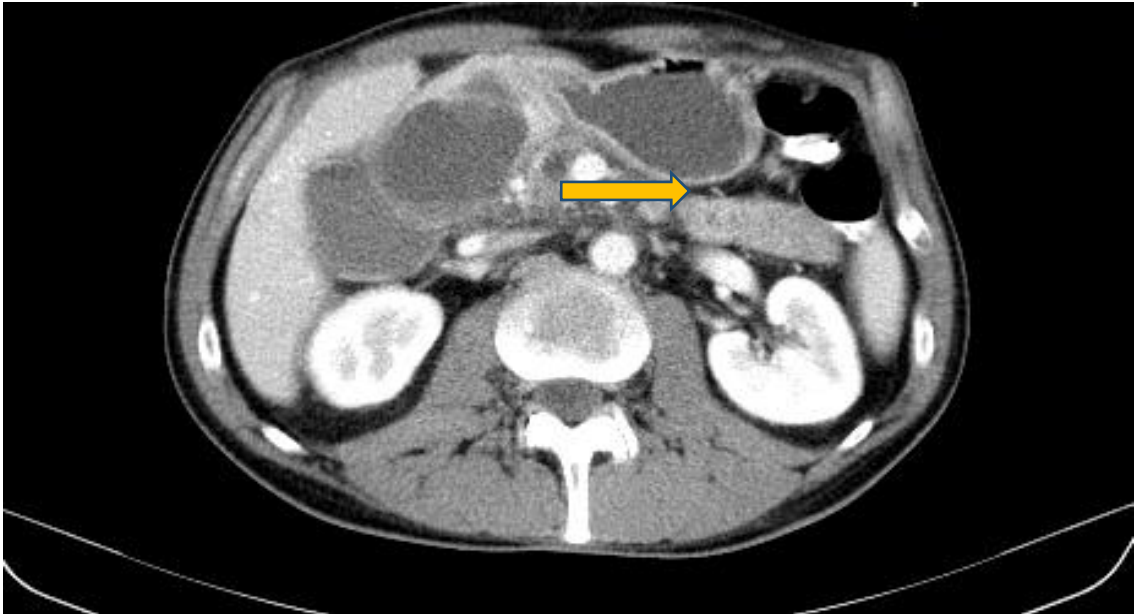


Рисунок 5.9 – КТ-скан хворого Л. на ПДП в поєднанні з хронічним калькульозним панкреатитом. В зоні панкреатодуоденальної борозни видні кісти розділені септою на компартменти. Просвіт ДПК чітко не визначається (позначено стрілкою).



Рисунок 5.10 – КТ-скан хворого Ж. на ПДП в поєднанні з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом та частковою дуоденальною непрохідністю. В зоні панкреатодуоденальної борозни видно кісту (позначена білою стрілкою). Просвіт ДПК звужений (позначено жовтою стрілкою).

При трансабдомінальному ультразвуковому дослідженні виявляли кистозні утворення в проекції головки ПЗ, як видно на рисунку 5.11, у 5 випадках (71,4 %) було запідозрено ПДП.

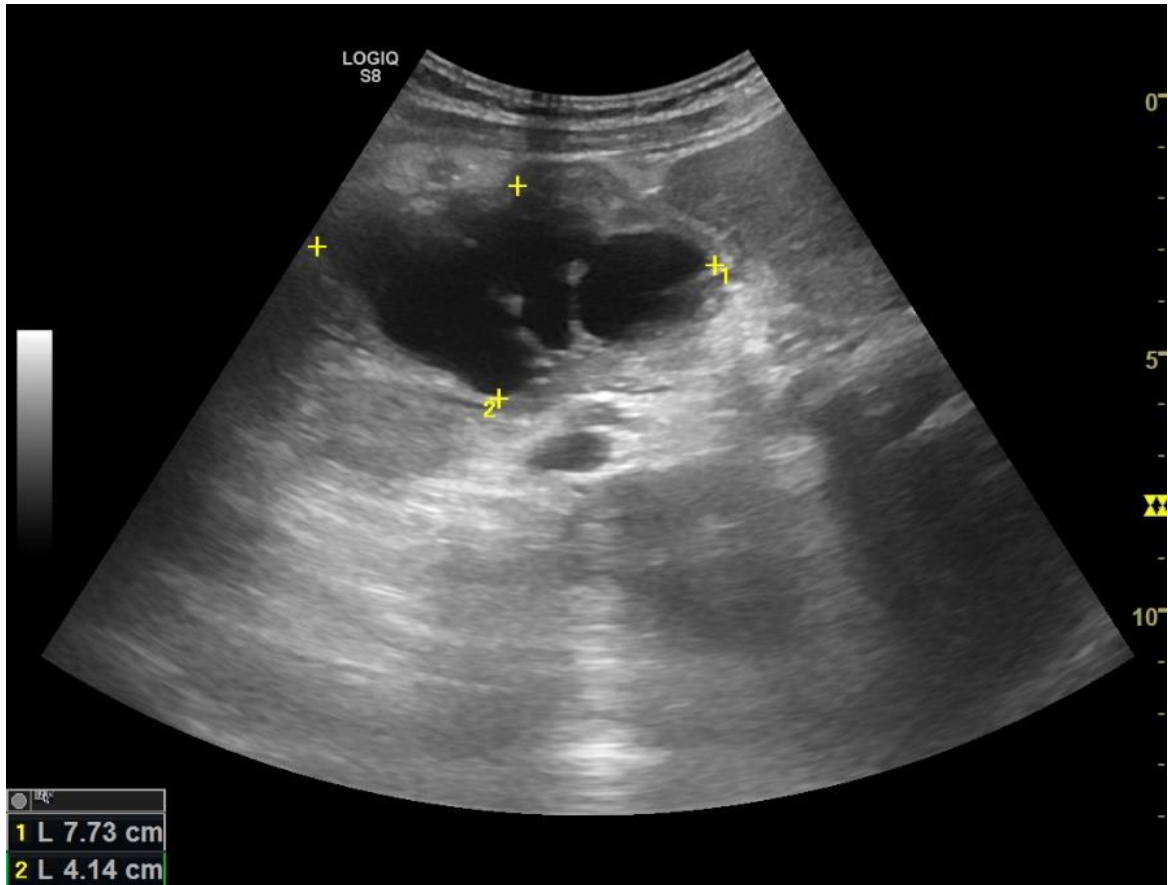


Рисунок 5.11 – Трансабдомінальне УЗД хворого Л. Маркерами відмічено кистозне утворення в проекції голівки ПЗ з зазначенням його розмірів.

Ендоскопічне дослідження виявляло деформацію зі стенозом або підслизове утворення у низхідній частині ДПК, як видно на рисунку 5.12.

Але найбільшу специфічність та інформативність в діагностиці ПДП має ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУД). При цьому визначалось потовщення стінки ДПК з наявністю кистозних утворень, відмічених жовтими пунктирними лініями на рисунку 5.13.

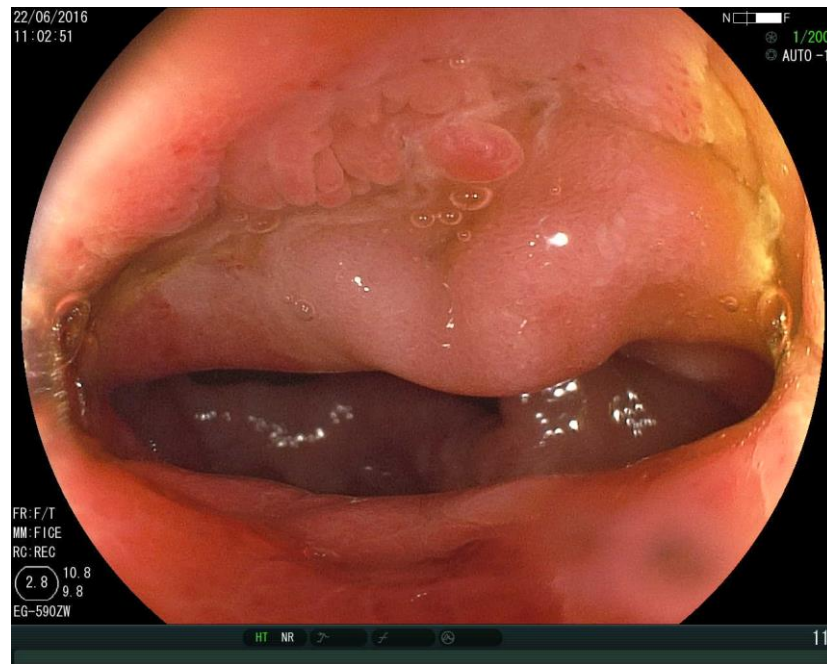


Рисунок 5.12 – Дуоденоскопія хворого А. Деформація зі стенозом дванадцятипалої кишки та наявність підслизового утворення.

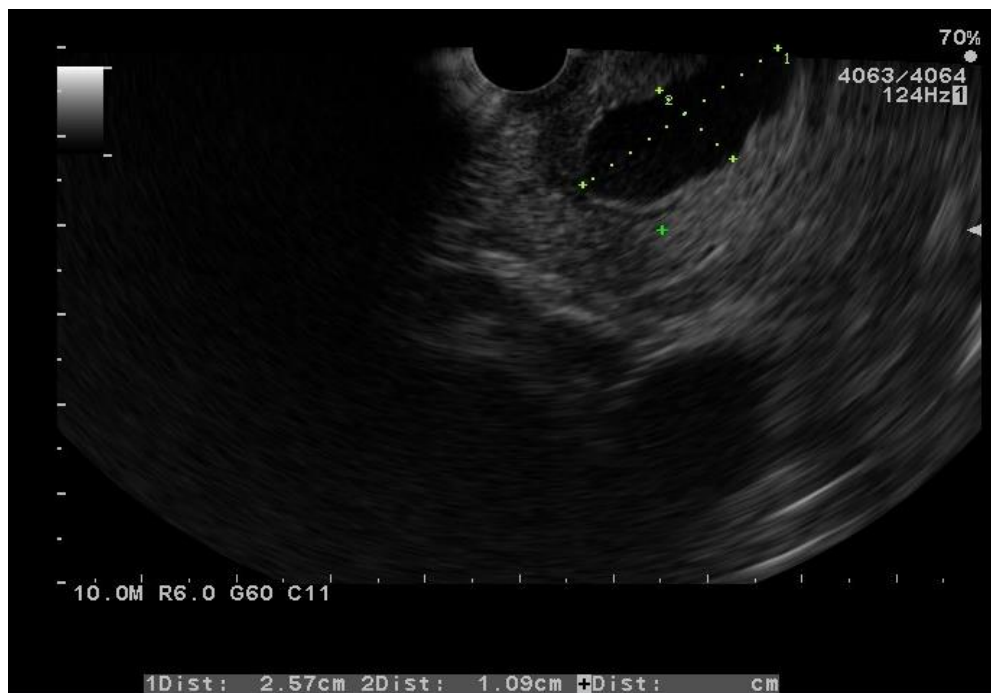


Рисунок 5.13 – Ендоскопічне ультразвукове дослідження хворого А. Виявляється потовщення та кістозна трансформація стінки ДПК.

5 (71,4 %) хворим було виконано панкреатодуоденальну резекцію. одному хворому через тяжкий загальний стан викликаний кахексією з



паліативною метою було виконано резекцію шлунку за Більрот 2 в модифікації Гофмейстера-Фінстерера, та ще один хворий відмовився від оперативного лікування. Ускладнення спостерігались у 2 (33,3 %) у вигляді гастростазу (тип В за ISGPS) та панкреатичної фістули (тип В за ISGPF). В обох випадках не було потреби у проведенні повторних оперативних втручань, усі хворі одужали. У віддаленому періоді спостерігалось покращення стану 2 хворих зі стабілізацією ваги та покращенням функціонального стану за шкалами опитувальників SF-36 та EORTIC.

У інших хворих період спостереження Follow-up не перевищує 1 року.

При макроскопічному дослідженні видалених органокomплексів стінки ДПК були потовщені з рубцевими змінами та кістозними порожнинами, типово розташованими по медіальній стінці ДПК, у панкреатодуоденальній борозні, як видно на рисунку 5.14.

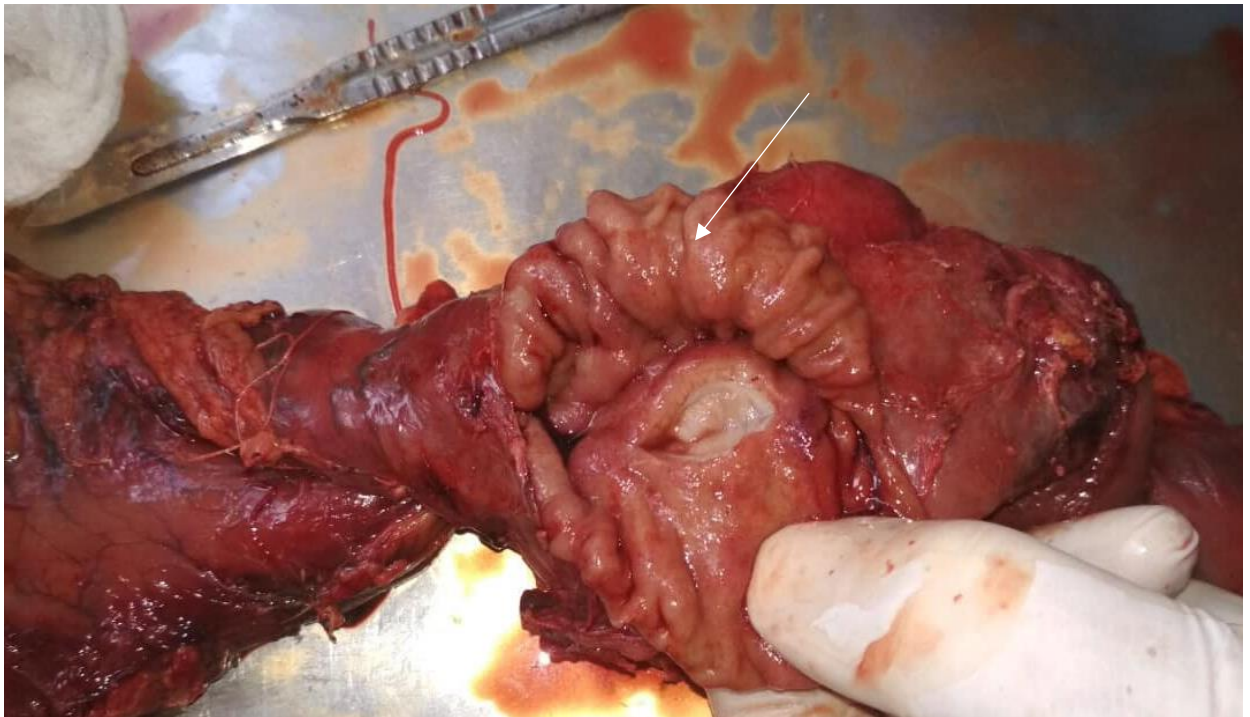


Рисунок 5.14 – Операційний матеріал. Видалений панкреатодуоденальний комплекс. Скрізь розтин ДПК видно розкриту кістозну порожнину на медіальній стінці ДПК (вказано стрілкою).

Патогістологічне дослідження показало наявність хронічного запалення у ділянці панкреато-дуоденальної борозни у 4 (80,0 %) хворих, препарат вказано на рисунку 5.15.

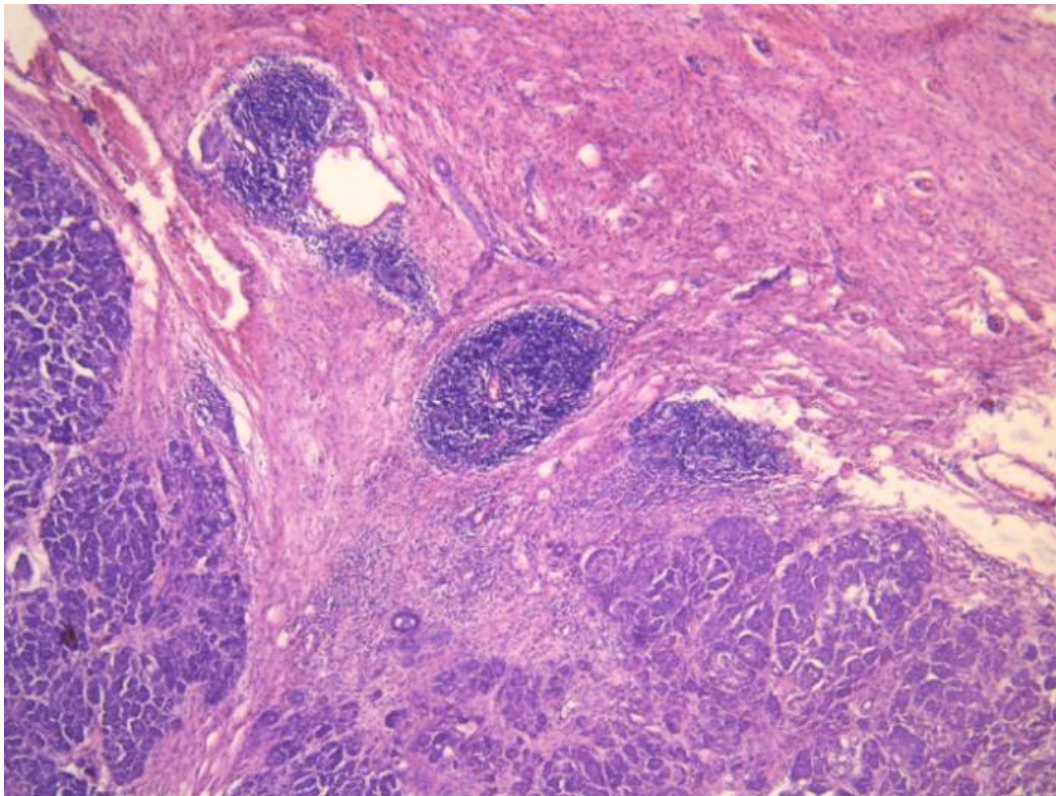


Рисунок 5.15 – Периваскулярні вогнищеві лімфо-гістіоцитарні інфільтрати та виражений пері- та інтралобулярний фіброз ПЗ у ділянці панкреато-дуоденальної борозни. Забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення X100.

Відомі специфічні ознаки у вигляді гіперплазії залоз Бруннера, показані на рисунку 5.16 та наявності ектопованої ПЗ в ДПК виявлено у 3 (60 %) хворих.



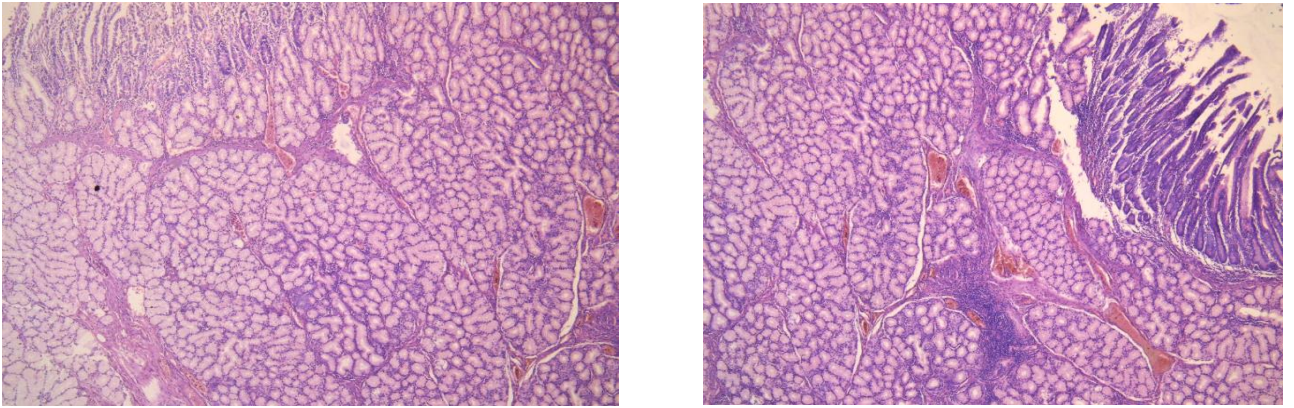


Рисунок 5.16 – Ділянка панкреатодуоденальної борозди з гіперплазією залоз Бруннера. Забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення X100.

Ознаки ХП були у 4 (80 %) хворих. У всіх випадках визначалась наявність кіст стінки ДПК, при цьому стінка кісти не мала внутрішньої епітеліальної вистілки, а була представлена сполучною тканиною з явищами хронічного запалення, як показано на рисунку 5.17.

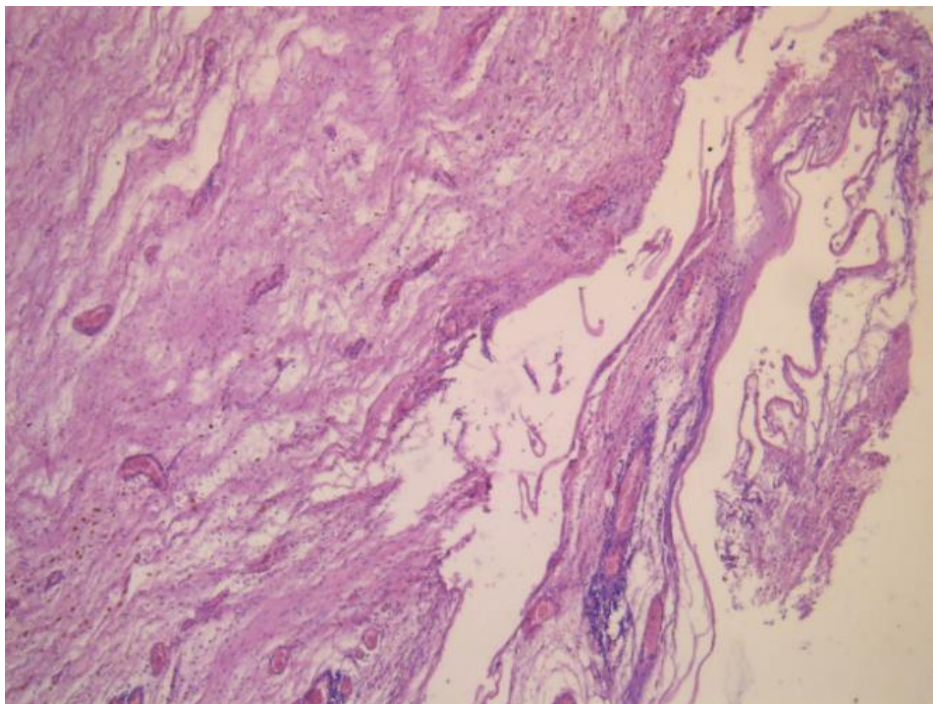


Рисунок 5.17 – Порожнина кісти стінки ДПК у ділянці панкреатодуоденальної борозди не має внутрішньої епітеліальної вистілки, представлена сполучною тканиною з хронічним запаленням.

Забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення X200.

Таким чином, ПДП є хоч і дуже рідкісним, але існуючим захворюванням. При цьому зміни стінки ДПК частіше розвиваються на тлі вже існуючого ХП, хоча можливі і первинні зміни ДПК без ознак ХП в ортотопічно розташованій ПЗ. Клінічні прояви ПДП не залежать від причини її виникнення та схожі з проявами ХП. Хірургічне втручання показане при наявності резистентної до терапії болі, ускладнень ХП та порушенні прохідності ДПК. Панкреатодуоденальна резекція залишається найбільш поширеною операцією при ПДП, виконання пілорозберігаючої панкреатодуоденальної резекції не є обґрунтованим, так як при ПДП майже завжди є дуоденальна непрохідність та дилатація шлунка. Потрібні подальші дослідження на більших вибірках пацієнтів для виробки чіткого індивідуалізованого підходу в лікуванні хворих на ПДП.

Отже, виконання панкреатодуоденальної резекції при ПДП є найбільш виправданим та патогенетичним втручанням, що прибирає субстрат захворювання. Діагностика ПДП повинна включати окрім ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії, також ендоскопічне ультразвукове дослідження. Патоморфологічними ознаками ПДП є хронічне запалення у ділянці панкреато-дуоденальної борозди, гіперплазія залоз Бруннера, наявність кіст або ектопованої підшлункової залози в стінці ДПК. Виконання панкреатодуоденальної резекції при ПДП є найбільш виправданим та патогенетичним втручанням, що прибирає субстрат захворювання.

### **5.5. Лапароскопічне лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією.**

Лапароскопічні хірургічні процедури сьогодні завдяки технологічному прогресу активно використовуються і впроваджуються в хірургію підшлункової залози, але їх використання при ХП залишається недостатнім. Першу доповідь про успішне виконання лапароскопічної поздовжньої панкреатоєюностомії зробили М. Kurian та М. Gagner у 1999 році [241]. За

період 2016-2018 рр. нами було зроблено чотири спроби лапароскопічної поздовжньої панкреатоєюностомії на базі відділення хірургії та малоінвазивних технологій, що становило 16,0 % серед усіх хворих на ХП, прооперованих за цей час. Серед них дві жінки та двоє чоловіків, середній вік 42,6 року. Критеріями включення були пацієнти з ХП без збільшення головки підшлункової залози та дилатації головної протоки підшлункової залози понад 10 мм (середній діаметр 12,8 мм).

Хірургічна техніка. Положення хворого на операційному столі на спині з розведеними ногами. Оперуючий хірург розташовувався спочатку між ногами хворого, помічники праворуч і ліворуч, потім на стадії формування панкреатоєюноанастомозу справа від хворого, а камермен – між ногами хворого. Під час операції змінювався кут нахилу операційного столу для більшої зручності хірургічної бригади та кращого доступу до цікавить ділянки. Перший троакар встановлювали трохи нижче пупка після досягнення тиску в черевній порожнині 12-14 мм рт.ст. Крім того, два троакара, встановлені праворуч і один або два ліворуч від пупка (рис. 5.18).

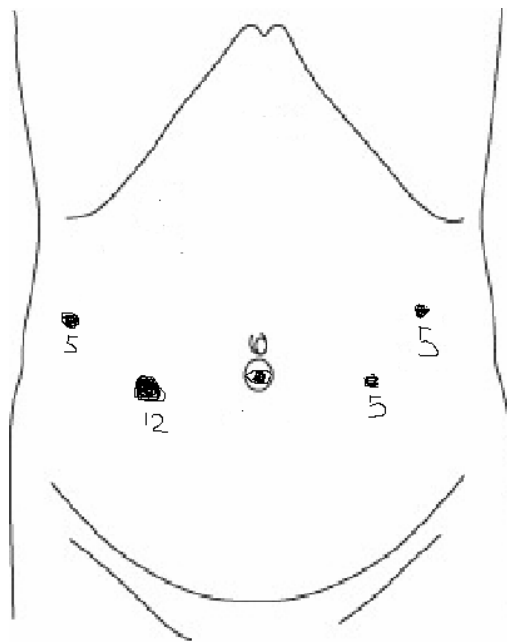


Рисунок 5.18 – Розташування троакарів при лапароскопічній панкреатоєюностомії.

Чепцеву сумку розкривали за допомогою апарата для ультразвукової дисекції Sonicision фірми Medtronic, піднімали шлунок вгору, ідентифікували підшлункову залозу, проводили пункцію головної панкреатичної протоки (рис. 5.19), та продольно розкривали її від перешийка до тіла за допомогою монополярного гачка або апарата для ультразвукової дисекції Sonicision фірми Medtronic (рис. 5.20).

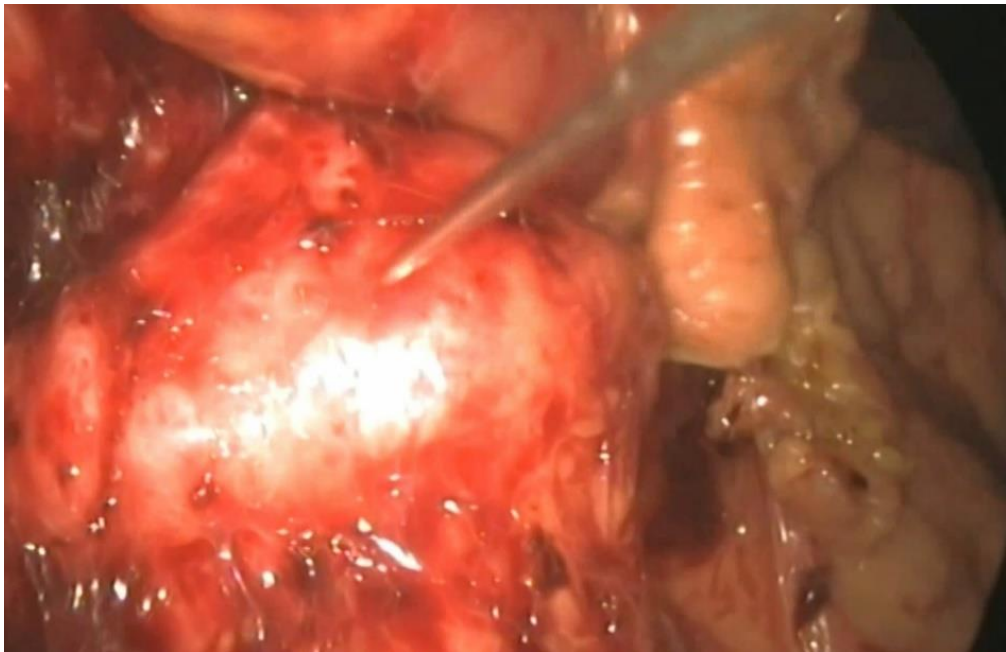


Рисунок 5.19 – Пункція головної панкреатичної протоки.

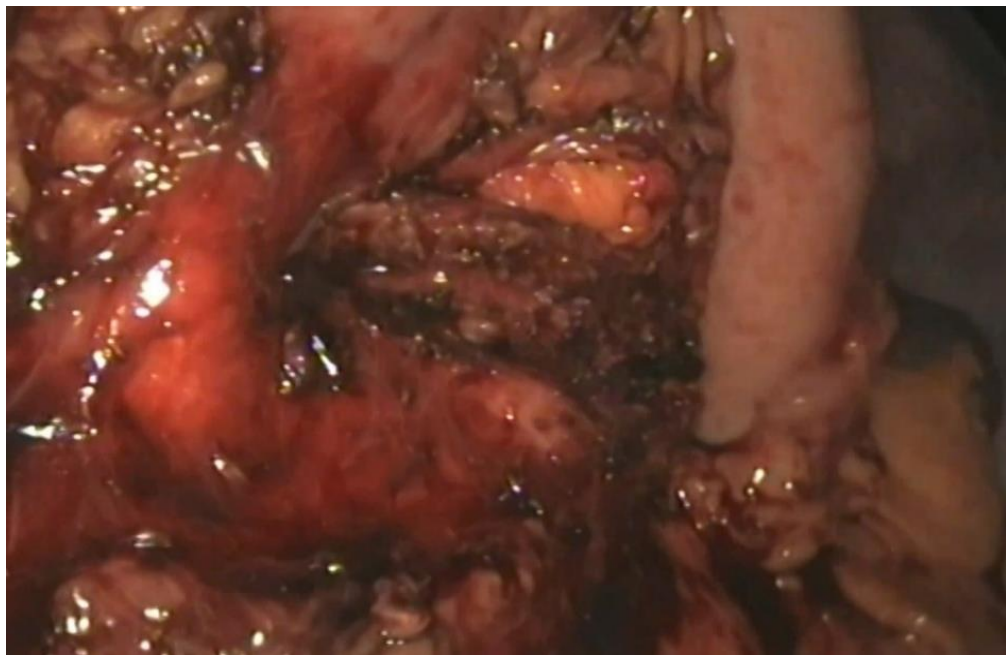


Рисунок 5.20 – Продольно розкрита головна панкреатична протока



З ГПП видаляли конкременти. Після цього за допомогою степлера Endo GIA 60 (синя касета) фірми Medtronic перетинали тонку кишку на відстані 30 см від зв'язки Трейца (рис. 5.21), а її дистальну частину проводили через отвір у брижі поперечно-ободової кишки до підшлункової залози. За допомогою особливого шовного матеріалу V-лок 2-0 довжиною 30 см формували поздовжній панкреатоєюноанастомоз однорядним суцільним швом (рис. 5.22).

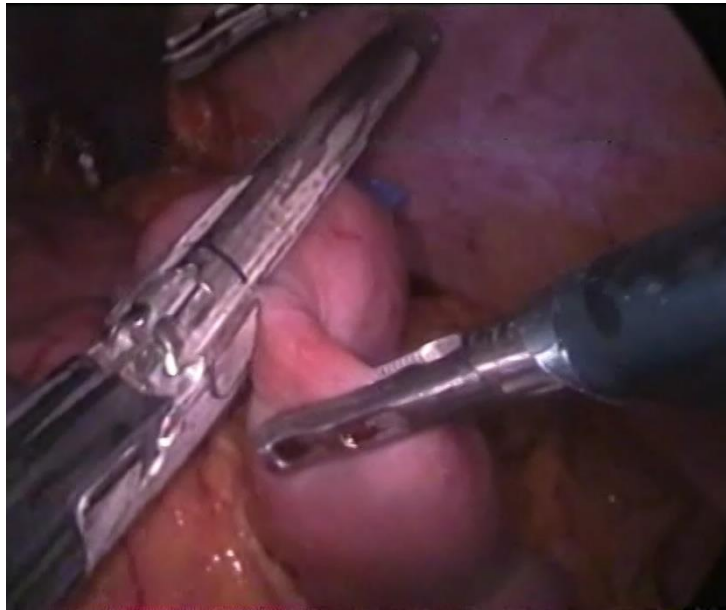


Рисунок 5.21 – Пересічення тонкої кишки за допомогою степлера Endo GIA 60

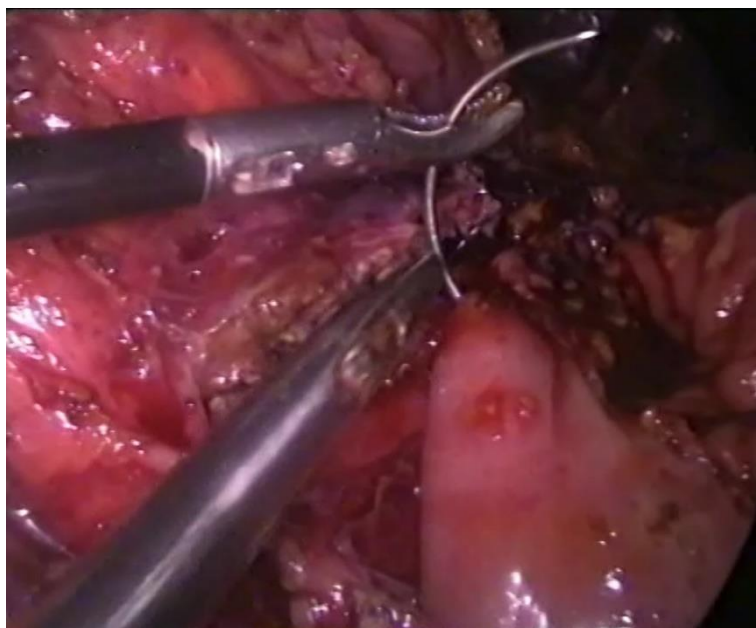


Рисунок 5.22 – Формування лапароскопічного поздовжнього панкреатоєюноанастомозу.

За допомогою степлера Endo GIA 60 (блакитна касета) сформовано межкишечний анастомоз (петля Ру), отвір після степлера зашивали однорядним швом V-lok 2-0 15 см. Усім хворим виконано холецистектомію з роздільним злипанням протоки сечового міхура та артерії. Операцію завершили дренажуванням черевної порожнини та зашиванням портів.

Приводимо клінічне спостереження позитивного результату лапароскопічної повздожньої панкреатоєюностомії при хронічному панкреатитіХП з панкреатичною гіпертензією.

Приклад. Хвора В. 34 років (історія хвороби № 5486), поступила зі скаргами на біль у епігастральній ділянці. Хворіє близько одного року, коли почали турбувати вищезазначені скарги, що супроводжувалися нудотою та блюванням. Знаходилась на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні за місцем мешкання з діагнозом гострий панкреатит. При УЗД та КТ було діагностовано хронічний панкреатит з наявністю конкрементів у загальній панкреатичній протоці та явища панкреатичної гіпертензії. Направлена до спеціалізованої клініки для оперативного лікування.

При об'єктивному обстеженні: хвора задовільного харчування, індекс маси тіла 22. Лабораторні показники у межах норми. УЗД: ділатація головної панкреатичної протоки до 9 мм з наявністю конкрементів до 8 мм в її просвіті, позапеченкові жовчні протоки не розширені. КТ: ПЗ розташована звичайно, не збільшена (23x11,5x16 мм), контури нерівні та чіткі, недольчатої будови. Паренхіма неравномірної щільності, головна панкреатична протока розширена до 8-9 мм, в проекції перешийку розташований конкремент до 8 мм. Окрім цього виявлене кистозне утворення лівого яєчника до 40 мм. Таким чином було діагностовано хронічний калькульозно-дегенеративний панкреатит з протоковою панкреатичною гіпертензією. Хворій запропоновано оперативне лікування.

Операція 07.09.2016 лапароскопічна холецистектомія, повздожня панкреатоєюностомія, видалення ендометріюїдної кісти лівого яєчника, дренажування черевної порожнини.

Під загальною анестезією з ШВЛ в асептичних умовах нижче пупка введено оптичний троакар, робочі троакари встановлені веероподібно, 12 мм троакар для зшиваючого апарата встановлено у правій клубовій ділянці, троакар для ретрактора у лівому підребір'ї.

Зпочатку була видалена ендметриодна кіста лівого яєчника за допомогою ультразвукового дисектора Sonicision. Розсічена шлунково-ободова зв'язка за допомогою ультразвукового дисектора Sonicision, шлунок відвернуто ретрактором догори.

Візуалізована ПЗ, після пункції за допомогою монополярного гачка розкрита головна панкреатична протока, яка була розсічена поздовжньо на рівні тіла та перешийка залози з видаленням конкременту.

За допомогою степлера Endo GIA 60 (синя касета) пересічена тонка кішка на відстані 30 см від зв'язки Трейца, дистальна її частина проведена через отвір у мезоколон до ПЗ. За допомогою двох ниток V-lok 2-0 30 см сформовано поздовжній панкреатосюноанастомоз однорядним безперервним швом.

За допомогою степлера Endo GIA 60 (синя касета) накладено межкишковий анастомоз (сформовано Ру петля), отвір після степлеру ушито однорядним швом V-lok 2-0 15 см.

Виконана холецистектомія з розільним кліпуванням міхурової протоки та артерії. Жовчний міхур та кіста яєчника занурені у контейнер та видалені через троакар.

Черевна порожнина дренована: малий таз через отвір у правій клубовій ділянці, зона панкреатосюноанастомозу через порт у лівій мезогастральній ділянці. Шви на проколи.

Загальний час операції 245 хвилин. Післяопераційний період без ускладнень. Рання активізація, не призначались наркотичні анальгетики. Харчування з другої післяопераційної доби. Виписана на 8 добу після операції (рис. 5.23).

При огляді через місяць стан задовільний, скарг не пред'являє. Лабораторні клініко-біохімічні показники без патологічних порушень.

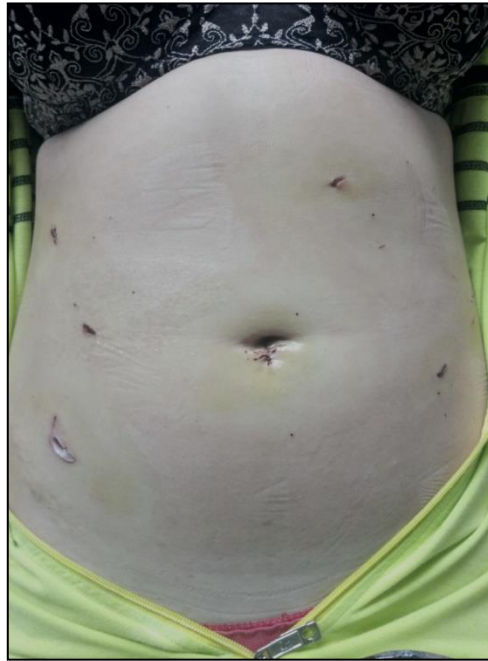


Рисунок 5.23 – Хвора В. на 7 добу після операції

За даними УЗД в проєкції тіла ПЗ візуалізується петля тонкої кишки, в хвості ПЗ головна панкреатична протока до 5 мм в діаметрі.

Через 3 роки хвора знов оглянута, набрала вагу та народила дитину, ніяких скарг немає.

У таблиці наведені результати операцій (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Результати лапароскопічного поздовжнього панкреатоєюноанастомозу

Кількість пацієнтів	4
Успішні лапароскопічні поздовжні ПЄА	2
Конверсії	2
Тривалість оперативних втручань	175 та 240 хвилин
Інтраопераційна втрата крові	50 та 120 мл
Летальність	-
Ускладення	1 (grade II за Clavien-Dindo)
Тривалість перебування у стаціонарі	7 та 15 діб
Follow-up	6 та 5 років.



З чотирьох спроб тотальна лапароскопічна операція виконана 2 пацієнтам. У 2 хворих здійснено конверсію: в одному випадку через неконтрольовану кровотечу з підшлункової залози, в іншому – через неможливість знайти голову панкреатичну протоку. Уникнути конверсії можна за допомогою інтраопераційного ультразвукового дослідження. Середній час втручань становив 207 хвилин. Післяопераційне перебування становило в середньому 9 днів, а середній період спостереження становив 5,5 років. У одного пацієнта спостерігався жовчний затік, який вели шляхом лапароскопічного дренивання, який спонтанно припинився на 4 добу. Панкреатичних норниць та летальних випадків не було. Усі пацієнти в віддаленому результаті помітили зникнення болю та збільшення маси тіла. За опитувальниками SF-36 та EORTC QLQ-C30 відбулося значне покращення за функціональними шкалами, одна пацієнтка навіть завагітніла та народила дитину.

Резюме. На жаль, ситуація з хворими на ХП така, що вони змушені звертатися до досвідченого хірурга після тривалого виснажливого лікування замісними ферментними препаратами, після ендоскопічних або симптоматичних операцій. Тому відбір пацієнтів, яким можливо виконати лапароскопічну поздовжню панкреатоєюностомію, надзвичайно складний. Сама лапароскопічна поздовжня панкреатоєюностомія є технічно нескладною процедурою для досвідченого лапароскопічного хірурга.

Матеріали цього розділу опубліковані у вигляді статей, тез:

1. Ярешко, В. Г. & Міхеєв, Ю. О. (2013). Вибір способу оперативного лікування хронічного панкреатиту. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», 46(1), 131–135.* (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті).

2. Ярешко, В. Г. & Міхеєв, Ю. А. (2015). Хирургическое лечение хронического панкреатита. *Харківська хірургічна школа, 73(4), 37–41.*

(Здобувачем проведено аналіз літератури, сформульовано мету, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

3. Mikheiev I. (2018). Laparoscopic lateral pancreatojejunoanastomosis in treatment of chronic pancreatitis: reporting the first experience in Ukraine. *Georgian medical news*, (284), 24–27.

4. Yareshko, V., & Mikheiev I. (2018). Laparoscopic Longitudinal Pancreatojejunostomy for Chronic Pancreatitis: Report of First Ukraine Experience. *Gastroenterology, Hepatology & Digestive Disorders*, 1(2), 1–4. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).

5. Міхеєв, Ю. О. (2018). Лапароскопічна повздожня панкреатоєюностомія при хронічному панкреатиті. *Клінічна хірургія*, 85(6.2), 60-62.

6. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2018). Діагностика та диференційований підхід до вибору методу лікування псевдокіст підшлункової залози. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 2(58), 90–95. (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку)

7. Ярешко, В. Г., Живиця, С. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2018). Диференційований підхід до вибору методу лікування псевдокіст підшлункової залози. *Медичні перспективи*, 23(4), 124–130. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено клінічне спостереження хворих, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

8. Ярешко, В. Г., Поталов, С. О., Філімонова, І. В., Міхеєв, Ю. О., & Марусій, А. І. (2019). Мікробний спектр і раціональна антибактеріальна терапія в лікуванні інфікованих форм некротичного панкреатиту. *Сучасні*

*медичні технології*, 2(41), 11–16. (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, , підготовлено статтю до друку).

9. Ярешко, В. Г., Туманський, В. О., Міхеєв, Ю. О., Кіосов, О. М., Стешенко, А. О., Ярешко, Н. О., & Канаки, А. В. (2020). Клініко-морфологічна діагностика та хірургічне лікування парадуоденального панкреатиту. *Патологія*, 17(3), 416–422. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

10. Yareshko, V., Mikheiev, Iu., Riazanov, D., Shplenko, O., & Kanaki, A. (2021). “Wirsungectomy” for chronic pancreatitis. *Journal of Hepatology and Gastrointestinal disorders*, 7(2), 1–4. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

11. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., Бабій, О. М., & Філімонова, І. В. (2021). Вірсунгектомія в лікуванні панкреатичної гіпертензії при хронічному панкреатиті. *Гастроентерологія*, 55(4), 258–262. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

12. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. А., Попов, П. И., Криворучко, И. В., & Отарашвили, К. Н. (2010). Интервенционная сонография в лечении псевдокист поджелудочной железы. *IV Міжнародні Піроговські читання : матеріали наукового конгресу, присвяченого 200-річчю з дня народження М.І. Пірогова та XXII з'їзду хірургів України.* (с. 256–257). Вінниця. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

13. Ярешко, В. Г., & Михеев, Ю. А. (2012). Профилактика осложнений прямых оперативных вмешательств на поджелудочной железе при хроническом панкреатите. *Клінічна хірургія*, 4, 56–57. (Здобувачем проведено аналіз літератури, сформульовано мету, виконано статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).

14. Mikheiev, I., & Yareshko, V. (2018). Laparoscopic Lateral

Pancreatojejunostomy for Chronic Pancreatitis. First Ukrainian Experience. Surg Endosc 20 April 2018 p386 26th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES), London, United Kingdom, 30 May–1 June 2018: Poster Presentations. Surg Endosc 32 (Suppl 2), 483–614 (2018). *Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано статистичний аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

15. Mikheiev, I. (2018). Total laparoscopic longitudinal pancreatojejunostomy: optimal surgical option for early chronic pancreatitis. J Clin Gastroenterol Hepatol Volume 2. 14th International Conference on Gastro Education September 06-07, 2018 London, UK

16. Міхеєв, Ю. О. (2018). Лапароскопічна поздовжня панкреатосюностомія при хронічному панкреатиті. Перший досвід виконання. *XXIV з'їзд хірургів України* : зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. *Клінічна хірургія*, електрон. опт. диск (CD–R). (с. 203–204). Київ.

17. Ярешко, В. Г., & Міхеєв Ю. О. (2018). Вірсунгектомія при хронічному панкреатиті. *XXIV з'їзд хірургів України* : зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. *Клінічна хірургія*, електрон. опт. диск. (с. 227–228). Київ. *(Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

18. Yareshko, V., & Mikheiev, Iu. (2019). Minimally invasive surgery for chronic pancreatitis as main and auxiliary options? *Proceedings on Minimally Invasive Surgery* : abstract 17th Three-Country Conference on Minimally Invasive Surgery, Jan 24-25, 2019 (p. 226). Lübeck, Germany. *(Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

19. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2011). Спосіб лікування хронічного панкреатиту, ускладненого вірсунголітіазом та псевдокістою хвоста підшлункової залози. Патент України на корисну модель 65533. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/680861/> *(Здобувачем проведено*

*аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних).*

20. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2013). Спосіб лікування хронічного панкреатиту, ускладненого вірсунголітіазом, псевдокістою голівки підшлункової залози та непрохідністю термінального відділу холедоху. Патент України на корисну модель 86232. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1119511/> (*Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних*)

21. Ярешко, В. Г., & Міхеєв, Ю. О. (2017). Спосіб хірургічного лікування хронічного панкреатиту, ускладненого панкреатичною гіпертензією. Патент України на корисну модель 113114. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/818441/> (*Здобувачем проведено відбір хворих до обстеження, клінічне спостереження за пацієнтами, аналіз отриманих даних*)

22. Ярешко, В. Г., & Міхеєв, Ю. О. (2018). Спосіб хірургічного лікування хронічного панкреатиту, ускладненого панкреатичною гіпертензією. *Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я*, 507/4/17. (*Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних*).

**РОЗДІЛ 6**  
**ОБГРУНТАВАННЯ ТАКТИКИ «РАННЬОЇ ХІРУРГІЇ» ПРИ**  
**ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З**  
**ПАНКРЕАТИЧНОЮ ТА БІЛІАРНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**  
**(ПРОСПЕКТИВНЕ РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

**6.1. Клінічна характеристика пацієнтів, розподіл за групами і рух хворих в ході вибору і рандомізації.**

При проспективному порівняльному дослідженні було створено однорідну когорту з 257 хворих на ХП, в тому числі з панкреатичною гіпертензією 227 (88,3 %) та з біліарною гіпертензією 104 (40,4 %).

Зовнішньосекреторна функція ПЗ у всіх хворих оцінювалася за результатами дослідження активності фекальної та сироваткової еластази. Ультразвукове дослідження та спіральна комп'ютерна томографія з внутрішньовенним посиленням були обов'язковими для визначення показань та обсягів майбутньої операції. За показаннями виконували магнітно-резонансну холангіопанкреатографію, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію або через дренажні рентгеноконтрастні дослідження після попереднього дренивання кісти ПЗ під контролем УЗД.

Згідно з метою дослідження – обґрунтування доцільності тактики «рання хірургія» ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією хворі були розділені на дві клінічні групи з рівноцінними передопераційними даними в групах. В основну групу – «рання хірургія» – були включені 128 особи, в групу порівняння – «пізня хірургія» – 129 осіб.

Всього у клінічних групах: 117 (45,5 %) осіб молодого віку (25-44 роки); 125 (48,6 %) – середнього/зрілого віку (44-60 років); 15 (5,9 %) осіб – пізньої зрілості (60-75 років). У основній групі – «рання хірургія» – за віком хворі розподілилися наступним чином: 58 (45,3 %) особи – молодого віку (25-44 роки); 62 (48,4 %) – середнього/зрілого віку (44-60 років); 8 (6,3 %) осіб –

пізньої зрілості (60-75 років). У групі порівняння – «пізня хірургія» за віком хворі розподілилися наступним чином: 69 (53,4 %) особи – молодого віку (25-44 роки); 63 (48,8 %) – середнього/зрілого віку (44-60 років); 7 (5,4 %) осіб – пізньої зрілості (60-75 років).

## 6.2. Оцінка сумісності груп порівняння за передопераційними даними.

В обох клінічних групах найбільш чисельними були вікові групи молодого та середнього віку, що відображає актуальність лікування даного захворювання, як такого що вражає осіб працездатного віку. При проведенні кросстабуляції з застосуванням статистичного тесту  $\chi^2$  Пірсона, клінічні групи за віковим складом статистично достовірно не відрізнялись ( $\chi^2=1,251$ ,  $p>0,05$ ), розподіл за віком підсумований у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Віковий склад клінічних груп за терміном захворювання.

Вікові групи	Клінічна група		Всього
	Основна	Порівняння	
25-44 (молодий вік)	58 (45,3 %)	69 (53,4 %)	117 (45,5 %)
44-60 (середній/зрілий вік)	62 (48,4 %)	63 (48,8 %)	125 (48,6 %)
60-75 (вік пізньої зрілості)	8 (6,3 %)	7 (5,4 %)	15 (5,9 %)
Всього	128 (100,0 %)	129 (100,0 %)	257 (100,0 %)

Примітка. \* – групи статистично достовірно не відрізнялися ( $\chi^2=1,251$ ,  $p>0,05$ )

В обох клінічних групах найбільш чисельними були чоловіки 211 (82,1 %), жінок було 46 (17,9 %). Розподіл хворих в клінічних групах за статевим складом наведено у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

## Статевий склад клінічних груп

Клінічна група	Стать		Всього
	Чоловіки	Жінки	
Основна	105 (82,9 %)	23 (17,1 %)	128 (100,0 %)
Порівняння	106 (82,1 %)	23 (17,9 %)	129 (100,0 %)
Всього	211 (82,1 %),	46 (17,9 %)	257 (100,0 %)

Примітка. \* – групи статистично достовірно не відрізнялися ( $\chi^2=0.603$ ,  $p>0,05$ )

Розподіл супутніх захворювань між групами наведений у таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

## Структура супутніх захворювань досліджуваних груп

Супутні захворювання	Клінічна група					
	Основна (n=128)		Порівняння (n=129)		Всього (n=257)	
	n	%	n	%	n	%
Жовчнокам'яна хвороба	9	7,0	9	6,9	18	46,2
Ішемічна хвороба серця	5	4,1	6	4,6	11	4,2
Цироз печінки	20	15,6	21	16,2	41	15,9
Гіпертонічна хвороба	7	5,4	4	3,1	11	4,2
Виразкова хвороба ДПК та шлунку	4	3,1	3	2,3	9	3,5
ПГ внаслідок цирозу	9	7,3	11	8,5	20	7,7



ПГ сегментарна/змішана	5	4,1	7	5,4	12	4,6
Хронічні обструктивні захворювання легенів	2	3,4	0	0,0	2	0,77

Примітка. \* – групи статистично достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ )

Серед супутніх захворювань в обох групах перше місце за поширеністю займали цироз печінки та портальна гіпертензія: 20 хворих (15,6 %) у основній групі – «рання хірургія» та 21 хворий (16,2 %) у групі порівняння – «пізня хірургія»); на другому місці за поширеністю жовчнокам'яна хвороба: 9 хворих (7,0 %) та 9 хворих (6,9 %), відповідно; на третьому місці – ішемічна хвороба серця: 3 (4,1 %) та 6 (8,2 %), відповідно. Кросстабуляція з використанням  $\chi^2$  та точного критерію Фішера підтвердила статистично достовірну відсутність відмінностей між групами ( $p > 0,05$ ).

Пацієнти в обох групах були класифіковані згідно класифікації розробленою Büchler M. W. зі співавт. (2009). що дозволяє об'єднати досить гетерогенну популяцію хворих на ХП за головними проявами захворювання (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Розподіл хворих досліджуваних груп за класифікацією ХП

Büchler M. W. зі співавт. (2009)

Клінічна група	Клінічні стадії за Бюхлером					
	Стадія А	Стадія В	Стадія С1	Стадія С2	Стадія С3	Всього
Основна	11	59	7	34	17	128
	8,5 %	46,0 %	1,1 %	26,5 %	13,2 %	
Порівняння	2	54	4	26	44	129
	0,7 %	41,8 %	0,7 %	10,2 %	17,0 %	
Всього	13	113	11	60	61	257
	5,0 %	43,8 %	4,2 %	23,3 %	23,7 %	100,0 %

Примітка. \* – відмінності між групами статистично достовірні (точний критерій Фішера=12,216,  $p<0,05$ ).

Як видно з таблиці 6.4, більше пацієнтів стадії «А» (рання стадія – будь-якої інтенсивності та характеру, без локальних ускладнень, без приступу гострого панкреатиту, без стеатореї, без інсулінзалежного цукрового діабету) було в основній групі – «рання хірургія» порівняно з групою порівняння – «пізня хірургія»: 11 пацієнтів (8,5 %) проти 2 (0,7 %). Розподіл пацієнтів між основною групою – «рання хірургія» та групою порівняння – «пізня хірургія» стадій «В» (присутність локальних ускладнень без цукрового діабету та/або стеатореї): 59 (46,0 %) та 54 (41,8 %), відповідно; «С1» (наявність цукрового діабету): 7 (1,1 %) та 4 (0,7 %), відповідно; «С2» (наявність стеатореї): 34 (26,5 %) та 26 (10,2 %) суттєво не відрізнявся. Більшість пацієнтів з найбільш тяжкою формою захворювання «С3» (стеаторея та цукровий діабет з/без локальних ускладнень) була в групі порівняння – «пізня хірургія» порівняно з основною групою – «рання хірургія»: 17 пацієнтів (13,2 %) проти 44 (17,0 %) відмінності статистично достовірні (точний критерій Фішера=12,216,  $p<0,05$ ).

Локальні ускладнення, викликані прогресуючим фіброзно-запальним процесом в ПЗ та оточуючих органах і структурах, що рівномірно та без статистично достовірних відмінностей ( $p>0,05$ ) розподілились між основною групою – «рання хірургія» та групою порівняння – «пізня хірургія» представлені псевдокістами у 89 (54,9 %) та 73 (45,1 %) хворих, відповідно; конкременти Вірсунгової протоки (ГПП) у 56 хворих (43,5 %) та 78 хворих (60,4 %), відповідно; кальцинати паренхіми у 40 хворого (31,2 %) та 58 хворих (44,9 %), відповідно; зовнішні панкреатичні фістули у 12 хворих (9,5 %) та 7 хворих (5,5 %), відповідно; внутрішні панкреатичні фістули у 3 хворих (2,7 %), та 0 (відсутні), відповідно; запальна маса в голівці ПЗ у 15 (5,8 %) хворих та у 24 (42,1 %) хворих, відповідно. Збільшення голівки ПЗ  $\geq 4$ см не за рахунок псевдокісти у голівці ПЗ, розцінювалось як запальна маса.

Більшу занедбаність захворювання у групі порівняння – «пізня хірургія» відображає статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) більша кількість хворих з ускладненнями з боку оточуючих органів. У основній групі – «рання хірургія» порівняно з групою порівняння – «пізня хірургія» симптоматичний стеноз ДПК спостерігався у 6 хворого (4,6 %) та у 28 хворих (27,0 %), відповідно; біліарна стриктура (гіпертензія) з клініко-лабораторними ознаками механічної жовтяниці у 30 хворих (23,4 %) та у 48 хворих (37,2 %), відповідно; біліарна стриктура (гіпертензія) без механічної жовтяниці на момент госпіталізації, але з інтермітуючими епізодами механічної жовтяниці у анамнезі та/або інструментальними (діаметр холедоха  $\geq 10$  мм) та лабораторними ознаками (підвищення лужної фосфатази  $\geq 3$  рази від норми) спостерігалася у 2 хворих (1,5 %) та 24 хворих (18,6 %), відповідно.

Вищевказані співвідношення підсумовані у таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Локальні органи ускладнення ХП у хворих досліджуваних груп

Ускладнення	Клінічна група				Всього го n=257	Критерій $\chi^2$ , рівень значимості p
	Основна n=128		Порівняння n=129			
	n	%	n	%	%	
Панкреатична гіпертензія	99	77,3	128	99,2	89,4	0,160 p=0,089
Конкременти ГПП	56	43,5	78	60,4	52,7	3,597 p=0,058
Кальцинати паренхіми	40	31,2	58	44,9	37,7	1,390 p=0,238
Псевдокісти	89	54,9	73	45,1	63,0	0,160 p=0,89
Стеноз ДПК	6	4,6	28	27,0	13,2	p=0,017

Панкреатична фістула зовнішня	12	9,5	7	5,5	7,3	p=0,286
Панкреатична фістула внутрішня	3	2,7	0	0,0	1,6	p=0,286
Біліарна гіпертензія з МЖ	30	23,4	48	37,2	40,4	p=0,04
Біліарна гіпертензія без МЖ	2	1,5	24	18,6		p=0,04
Запальна маса в голівці ПЗ (діаметр $\geq$ 4 см)	15	11,7	24	18,6	15,3	1,792 p=0,181

Дані таблиці 6.5 свідчать, що основні укладання ХП з панкреатичною (89,4 %) та біліарною гіпертензією (40,4 %) представлені: конкрементами ГПП (52,7 %); кальцинатами паренхіми ПЗ (37,7 %); псевдокістами (63,0 %); вторинним стенозом ДПК (13,2 %); зовнішніми та внутрішніми панкреатичними фістулами (7,3 %) та (1,6 %) відповідно; запальною масою в голівці ПЗ діаметром  $\geq$ 4 см у 15,3 % випадках. Ці ускладнення, а також ступінь фібротичних змін ПЗ та їх локалізація по відношенню до анатомічних відділів ПЗ, стан протокової системи і рівень її обструкції, розміри та локалізація конкрементів, кальцинатів та псевдокіст були основними при виборі способу оперативного втручання.

### **6.3. Малоінвазивні втручання при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією.**

Малоінвазивні втручання в якості першого етапу лікування ХП з панкреатичною та БГ153 (59,5 %) хворим (табл. 6.6).

Як ми бачимо з таблиці 6.6, серед малоінвазивних втручань у якості першого етапу лікування переважали транспапілярні втручання, а саме ендоскопічна папілотомія, яка виконана 27 (22,3 %) хворим, в тому числі у 4 хворих ендоскопічна папілотомія була виконана для ліквідації зовнішньої панкреатичної норичі, у 3 хворих після дистальної резекції ПЗ, у одного хворого після дренажування псевдокісти під контролем ультразвуку,

При біліарній гіпертензії, стентування загальної жовчної протоки виконано 6 (4,9 %) хворим, загальної панкреатичної протоки – 2 (1,6 %)

хворим, Серед ендоскопічних трансмуральних втручань внутрішнє дронування псевдокіст виконано – 9 (7,4 %) хворим (ендоскопічна цистогастростомія – 4 (3,3 %), ендоскопічна цистодуоденостомія – 5 (4,1 %). Серед методів інтервенційної сонографії у якості першого етапу лікування найбільш часто використовували дронування псевдокіст під контролем ультразвуку – у 81 (50, %) хворих, при цьому у 78 (48,1 %) хворого дронування кіст привело до повного одужання, дронування післяопераційних абсцесів виконано у – 7 (6,6 %) хворих.

Таблиця 6.6

Малоінвазивні втручання у хворих на ХП з панкреатичною та БГ

Втручання	Клінічна група		Всього
	Основна	Порівняння	
Ендоскопічна папілотомія	12	15	27
Ендоскопічне стентування загальної жовчної протоки	3	3	6
Ендоскопічне стентування панкреатичної протоки	1	1	2
Ендоскопічне зовнішнє дронування псевдокісти	4	2	6
Ендоскопічна цистогастростомія	2	2	4
Ендоскопічна цистодуоденостомія	3	2	5
Пункція та дронування псевдокісти	47	34	81
Дронування абсцесу черевної порожнини	3	4	7
Черезшкірна черезпечінкова холангіостомія	3	5	8

Черезшкірна черезпечінкова холецистостомія	3	4	7
Всього	81	72	153

Примітка. \* – групи статистично достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ )

У якості першого етапу лікування БГ була ліквідована черезшкірною черезпечінковою холангіостомією у 8 (6,6 %) пацієнтів, черезшкірною черезпечінковою холецистостомією – 7 (5,7 %). Ендоскопічні транспапілярні втручання у більшості випадків використовувались у якості першого етапу лікування для ліквідації больового синдрому та явищ біліарної та панкреатичної гіпертензії. Ефективність ендоскопічних транспапілярних втручань для усунення БГ у наших спостереженнях була достатньо високою – 88,9 %, що пояснюється чіткими показаннями та відбором хворих до їх застосування, так як при значному збільшенні голівки ПЗ, ознаках продовженого тубулярного стенозу великого дуоденального сосочку обирали інші методи декомпресії. Ефективність ендоскопічної папілотомії при зовнішніх панкреатичних норицях склала 75 %. Стентування загальної жовчної протоки та головної панкреатичної протоки у всіх випадках, як першого етапу лікування було ефективним.

Таким чином, більше половини (82,1 %) хворих на ХП з панкреатичною та БГ потребують виконання малоінвазивних втручань, як першого етапу лікування направленного на тимчасову ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії з подальшим виконанням прямих втручань на ПЗ.

Клінічний ефект виконаних ендоскопічних операцій при біліарній та панкреатичній гіпертензії був не досить тривалим, тому хворі були оперовані на ПЗ в терміни до одного року.

У віддаленому післяопераційному періоді ендоскопічним трансмуральним втручанням притаманні ті ж недоліки, що і при цистодігестивних анастомозах: неможливість прямого дренивання протоків ПЗ, збереження залишкової порожнини псевдокісти та ділянок хронічного

запалення, вірогідність розвитку пептичних виразок, високий ризик рецидиву псевдокісти та больового синдрому, вторинного інфікування залишкової порожнини та рубцювання анастомозу.

При ускладненнях ХП інтервенційна сонографія використовувалась нами при псевдокістах великих розмірів з компресією шлунка, ДПК та загальної жовної протоки, інфікуванні псевдокісти, рідинних парапанкреатичних скупченнях, післяопераційних абсцесах черевної порожнини, попередньої біліарної декомпресії, доопераційної гістологічної верифікації діагнозу при підозрі на злоякісну пухлину ПЗ.

Перевагами інтервенційної сонографії є відносна її безпечність, можливість повторного використання, а також значне розширення діагностичних можливостей шляхом прямого контрастування. При рентгеноконтрастних дослідженнях порожнини псевдокісти після дренивання зв'язок з панкреатичними протоками було встановлено у 21 (38,2 %) з 58 пацієнтів. У подальшому 16 з них були оперовані лапаротомним способом, одному виконана ендоскопічна папілотомія. Трансгастральне проведення дренажу при дрениванні кісти під контролем УЗД вважаємо відносно безпечною маніпуляцією, так як в наших спостереженнях ускладнень не було. Зовнішнє дренивання псевдокіст при ХП, а це кісти переважно третього та другого типів за класифікацією А. D'Egidio, M. Shein (1991) в більшості випадків носить симптоматичний характер та супроводжується великим відсотком рецидивів і утворенням зовнішніх панкреатичних нориць і може використовуватись переважно у якості першого етапу лікування. Таким же показанням відповідає і черезшкірне черезпечінкове зовнішнє дренивання жовчних шляхів при декомпенсованій механічній жовтяниці та неможливості виконання ендоскопічної папілотомії.

Таким чином, методи інтервенційної сонографії та ендоскопічні втручання у більшості випадків є допоміжними в лікуванні ускладнень та самостійними при незворотних змінах в самій ПЗ та у хворих з обтяжливою супутньою патологією.

#### 6.4. Прямі втручання на підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

Остаточні оперативні втручання виконані при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією наведені в таблиці 6.7.

Таблиця 6.7

Розподіл остаточних оперативних втручань при ХП з панкреатичною та БГ в досліджувальних групах

Тип операції на ПЗ	Клінічна група		Всього
	Основна	Порівняння	
ГЕА/ХЕА з цистоєюностомією	1	1	2
ХДС+операція Фрея	1	2	3
Дистальна резекція ПЗ	11	15	26
Дистальна резекція+операція Фрея	1	1	2
Дистальна резекція ПЗ+ПЄА (Puestow-Gillesby)	2	2	4
Дистальна резекція ПЗ+ТДПСТ з вірсунгопластиком*	3	2	5
Дистальна резекція+ПЄА	9	7	16
Операція Фрея	27	23	50
Операція Фрея+ТДПСТ*	1	0	1
Операція Бегера	2	2	4
Операція Бегера+ТДПСТ*	1	0	1
Бернська модифікація операції Бегера	3	3	6
ПДР по Whipple	4	5	9
ПЄА/ЦПЄА	6	6	12
ПЄА+ ТДПСТ с вірсунгопластиком*	7	3	10



ПСА (Partington-Rochelle)	6	6	12
ПСА + вирсунгектомією*	8	0	8
Лапаротомна цистектомія	0	3	3
Лапароскопічний ПСА	2	0	2
Лакпароскопічна цистектомія	3	0	3
Всього	98	81	179

Примітка. \* – операції в модифікації автора.

Як видно з таблиці 6.7, дистальна резекція ПЗ – 53 (29,6 %) випадків – виконана у 26 (26,5 %) хворих з основної групи – «рання хірургія» та у 27 (33,3 %) хворих з групи порівняння – «пізня хірургія»; комбінація дистальної резекції ПЗ з операцією Фрея склала по 1 (0,7 %) випадку в обох групах (1,0 %) та (1,2 %) відповідно, комбінація дистальної резекції ПЗ з ПСА – 16 (2,0 %) випадків – виконана у 9 (9,1 %) хворих з основної групи – «рання хірургія» та у 7 (8,6 %) хворих з групи порівняння – «пізня хірургія»; операція Фрея – 49 (27,3 %) випадків – була виконана у 28 (28,5 %) хворих з основної групи – «рання хірургія» та у 23 (28,3 %) хворих з групи порівняння – «пізня хірургія»; операція Бегера – 5 (2,7 %) випадків та її Бернская модифікація – 6 (3,3 %) операцій – були виконані у 6 (6,1 %) хворих з основної групи – «рання хірургія» та у 5 (6,1 %) хворих з групи порівняння – «пізня хірургія»; панкреатодуоденальна резекція – 9 (5,0 %) випадків – виконана у 4 (4,1 %) хворих з основної групи – «рання хірургія» та у 5 (6,1 %) хворих з групи порівняння – «пізня хірургія»; ПСА/ЦПСА – 12 (6,7 %) випадків – виконано у 6 (6,1 %) хворих з основної групи – «рання хірургія» та у 6 (7,4 %) хворих з групи порівняння – «пізня хірургія». Операційні втручання в модифікації автора виконані у 24 (13,4 %) хворих, переважно в основній групі – «рання хірургія». Лапароскопічний ПСА вперше сформовано у 2 (1,1 %) хворих.

Подібна різноманітність видів операцій відображає варіабельність локальних анатомічних проявів ХП з панкреатичною та БГ і відповідно потреби в їх корекції шляхом патогенетично спрямованого втручання.

### 6.5. Порівняння найближчих та віддалених результатів між групами в проспективному дослідженні.

Для оцінки ефективності розробленої технології хірургічного лікування хворих на ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією з урахуванням терміну захворювання був проведений порівняльний аналіз результатів лікування хворих в групах спостереження.

Порівняльний аналіз безпосередніх результатів хірургічних втручань при хірургічному лікуванні ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією в основній групі – «рання хірургія» та в групі порівняння – «пізня хірургія» представлені в таблиці 6.8.

Таблиця 6.8

Порівняльний аналіз безпосередніх результатів хірургічних втручань при ХП з панкреатичною та БГ у досліджених хворих

Показник, одиниця вимірювання	Основна група, (n = 128)		Група порівняння (n = 129)		Достовірність між групами
	n	%	n	%	
Ранні післяопераційні ускладнення	9	7,03	19	14,7	< 0,001
Загальна кількість релапаротомій	3	2,3	4	3,1	> 0,01
Летальність	0	0	3	2,3	< 0,05
Тривалість хірургічного втручання, (хвилин)	140,2±47,31		152,4±37,95		> 0,05

Як видно за даними таблиці 6.8, після виконання оперативних втручань при ХП з панкреатичною та БГ кількість післяопераційних ускладнень в групі порівняння – «пізня хірургія» складала 9 (7,0 %), в той час як в основній групі

– «рання хірургія – 19 (14,7 %), що було достовірно менше в 2,2 рази ( $\chi^2 = 17,70$ ;  $p < 0,001$ ). В основній групі летальних випадків не спостерігалось, в групі порівняння – «пізня хірургія» померло 3 хворих: 1 від внутрішньочеревинної кровотечі; 1 – від печінкової недостатності; 1 – внаслідок неспроможності гастроентероанастомозу та 1 протягом 90 днів з моменту операції. В групах «рання хірургія» та «пізня хірургія», відповідно: післяопераційні панкреатичні фістули виникли в 4 (2,7 %) та 10 хворих (6,8 %), всі класу «В» за ISGPS, які закрилися самостійно; транзиторні жовчні нориці виникли у 2 (1,4 %) та 5 (3,4 %) хворих, які закрилися самостійно; післяопераційна кровотеча виникла у 3 (2,3 %) та 4 (3,1 %) хворих, всі класу «В» за ISGPS, гемостаз досягнутий шляхом релапаротомії в усіх випадках. Статистично достовірних відмінностей між групами за частотою вказаних ускладнень не було ( $p > 0,05$ ). За середньою тривалістю операції –  $140,27 \pm 47,31$  хвилин та  $152,4 \pm 37,95$  хвилини, групи статистично достовірно не відрізнялися:  $t(145) = -1,713$ ,  $p$  (двост.) = 0,08.

З ускладнень з боку прилеглих органів, при ПСА спостерігалися стриктура дистального відділу холедоуху у 3 пацієнтів, що стало показанням до виконання етапного лікування у вигляді черезшкірної черезпечінкової холангіостомії у 1 пацієнта з подальшим виконанням гепатікоєюноанастомозу, у двох інших втручання було доповнене трансдуоденальною папілосфінктеротомією. При ПСА+ГЕА у 1 хворого передопераційно було діагностовано лівосторонній гідроторакс, проведено дренажування по Бюлау, дослідження випоту на амілазу підтвердило діагноз панкреатоплевральної фістули, остання остаточно розрішилася після основної операції. Ранні післяопераційні ускладнення при ПСА – транзиторна жовчна нориця у 1 хворого з лапароскопічним ПСА та холецистектомією, усунуто шляхом релапароскопії, дренажування черевної порожнини; внутрішньочеревна кровотеча клас А по ISGPS виникла у 1 хворого - розрішена консервативно. При ПСА+ВЕ: 1 шлунково-кишкова кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу, розрішена консервативно. Періопераційної летальності не було.

Середній час операції при виконанні ПСА становив 154 хвилини (136-215), середній час ПСА з BE-203 хвилини (189-232). При виконанні лапароскопічного поздовжнього ПСА у 4 хворих було 2 конверсії без летальних випадків, тривалість оперативних втручань складала 175 та 240 хвилин.

Оцінка ЯЖ хворих у віддалений період після оперативних втручань при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією (через 12 місців після операцій) проведена у 111 осіб основної групи – «рання хірургія» та у 109 осіб групи порівняння – «пізня хірургія». Пацієнти проходили анкетування за допомогою опитувальника SF-36. Отримані результати аналізу даних основної групи, рівень одного з найбільш значущих показників - фізичного здоров'я (РН) склав 78,3 (63,2; 84,9) балів, а показник психічного здоров'я (МН) знаходився на рівні 65,9 (53,3; 73,8) балів (рис. 6.1).

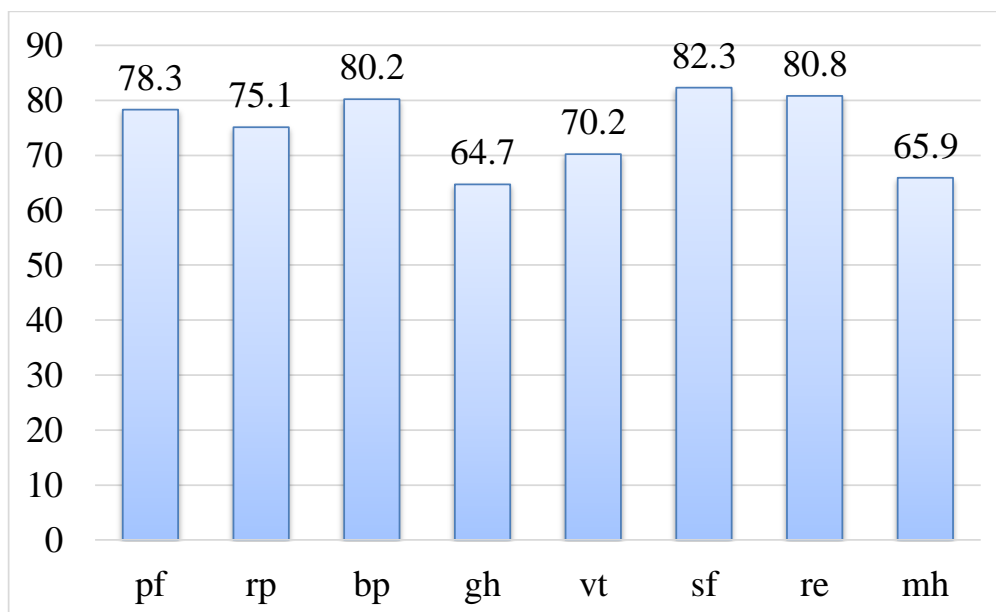


Рисунок 6.1 – Показники якості життя хворих основної групи за шкалою опитувальника SF-36, бали

За результатами аналізу даних групи порівняння (рис. 6.2), рівень фізичного компоненту здоров'я (РН) склав 72,5 (64,1; 88,9) балів, а показник психічного компонента здоров'я (МН) – 63,3 (53,3; 69,8) балів.

У співставленні показників усіх шкал для обох груп (основна, порівняння) виявлено достовірну різницю між ними: рівень фізичного здоров'я 78,3 (63,2; 84,9) балів та 72,5 (64,1; 88,9) балів,  $p = 0,005$  відповідно; психічного здоров'я – 65,9 (53,3; 73,8) балів та 63,3 (53,3; 69,8) балів,  $p = 0,005$  відповідно.

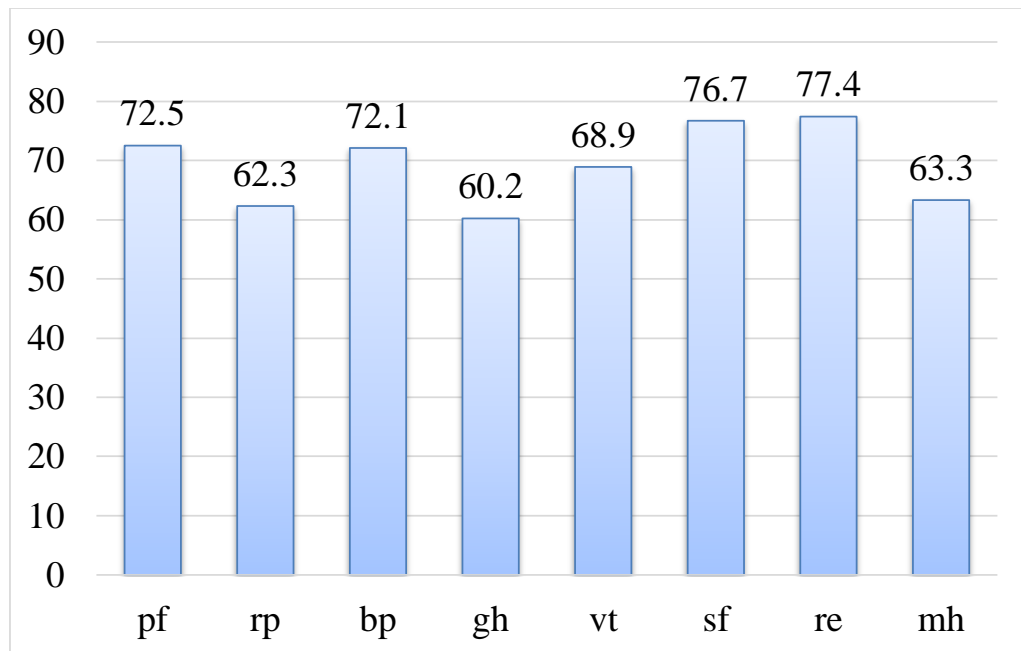


Рисунок 6.2 – Показники якості життя хворих групи порівняння за шкалою опитувальника SF-36, бали

Це дає підстави стверджувати, що у основній групі після застосування тактики «рання хірургія» суб'єктивна оцінка стану здоров'я пацієнта є вищою і через 12 місяців після операції якість життя у цій групі досторірно вища.

Порівняльна оцінка якості життя після хірургічного лікування ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією за даними опитувальник EORTC QLQ-C30, представлена в таблиці 6.9.

Оцінка шкали глобального статусу здоров'я відзначає більш високі показники основної групи – «рання хірургія». За результатами показників максимальна різниця спостерігалася у функціональних шкалах емоційного функціонування: 91,2 для першої групи та 71,4 – для другої ( $p < 0,05$ ), а також

у шкалі соціального функціонування відповідно, 85,1 та 69,1 ( $p < 0,05$ ), що вказує на незначні прояви дискомфорту у основній групі – «рання хірургія». Ці дані співвідносилися з показниками симптоматичної шкали і по окремим показникам.

Таблиця 6.9

Показники ЯЖ хворих за шкалою опитувальника EORTC QLQ-C30 V.3

Показники	Основна група (n=111)	Група порівняння (n=109)	Рівень значимості, p
GHS/Q1 Глобальний статус здоров'я	70,5	61,8	0,3234
PF2 Фізичне функціонування	68,3	60,1	0,1415
RF2 Рольове функціонування	72,9	67,3	0,1742
EF Емоційне функціонування	91,2	71,4	0,4171
CF Когнітивне функціонування	85,1	77,5	0,2561
SF Соціальне функціонування	85,1	69,1	0,4346
FA Втома (10,12,18)/3	28,9	23,2	0,6574
NV Нудота та блювота (14,15)/3	30,7	14,7	0,5132
PA Біль (9,19)/3	17,8	29,2	0,6035
DY Задишка (8)/3	15,6	21,7	0,0968
SL Безсоння (11)/3	35,4	18,8	0,1657
AP Зниження апетиту (13)/3	19,2	40,7	0,657
CO Закреп (16)/3	25,8	15,4	0,2533
DI Діарея (17)/3	16,7	35,1	0,0976
FI Фінансові проблеми (28)/3	48,1	25,3	0,7758

При оцінюванні шкали болі для хворих основної групи, цей показник склав – 17,8 ( $p < 0,05$ ), а для групи порівняння – «пізня хірургія» – 29,2. Крім того, можна спостерігати наявність екзокринної недостатності ПЗ в групі порівняння: показник шкали «діарея» склав – 35,1, що відповідає більш високому прояву цього симптому, ніж у основній групі – «рання хірургія» – 16,7 ( $p < 0,05$ ). Оцінка даних шкали зниження апетиту визначила більш високі показники у групі порівняння – 40,7, цей же показник в основній групі – «рання хірургія» склав – 19,2 ( $p < 0,05$ ). Тож, результати представленого опитування вказують на вищі результати ЯЖ у основній групі – «рання хірургія».

За результати авторського опитувальника ВАШ результати основної групи – «рання хірургія» та групи порівняння – «пізня хірургія» статистично достовірно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ) за пунктами «Паління» та «Вживання алкоголю за останній рік»: у 67 осіб (60,8 %) основної групи – «рання хірургія» та 65 особи (60,3 %) групи порівняння – «пізня хірургія» – відповіли «Кинув/Палю в даний час», а 43 особи (39,2 %) у основної групи – «рання хірургія» та 38 осіб (35,3 %) у групи порівняння – «пізня хірургія» – відповіли «Вживав алкоголь за останній рік» (рис. 6.3).

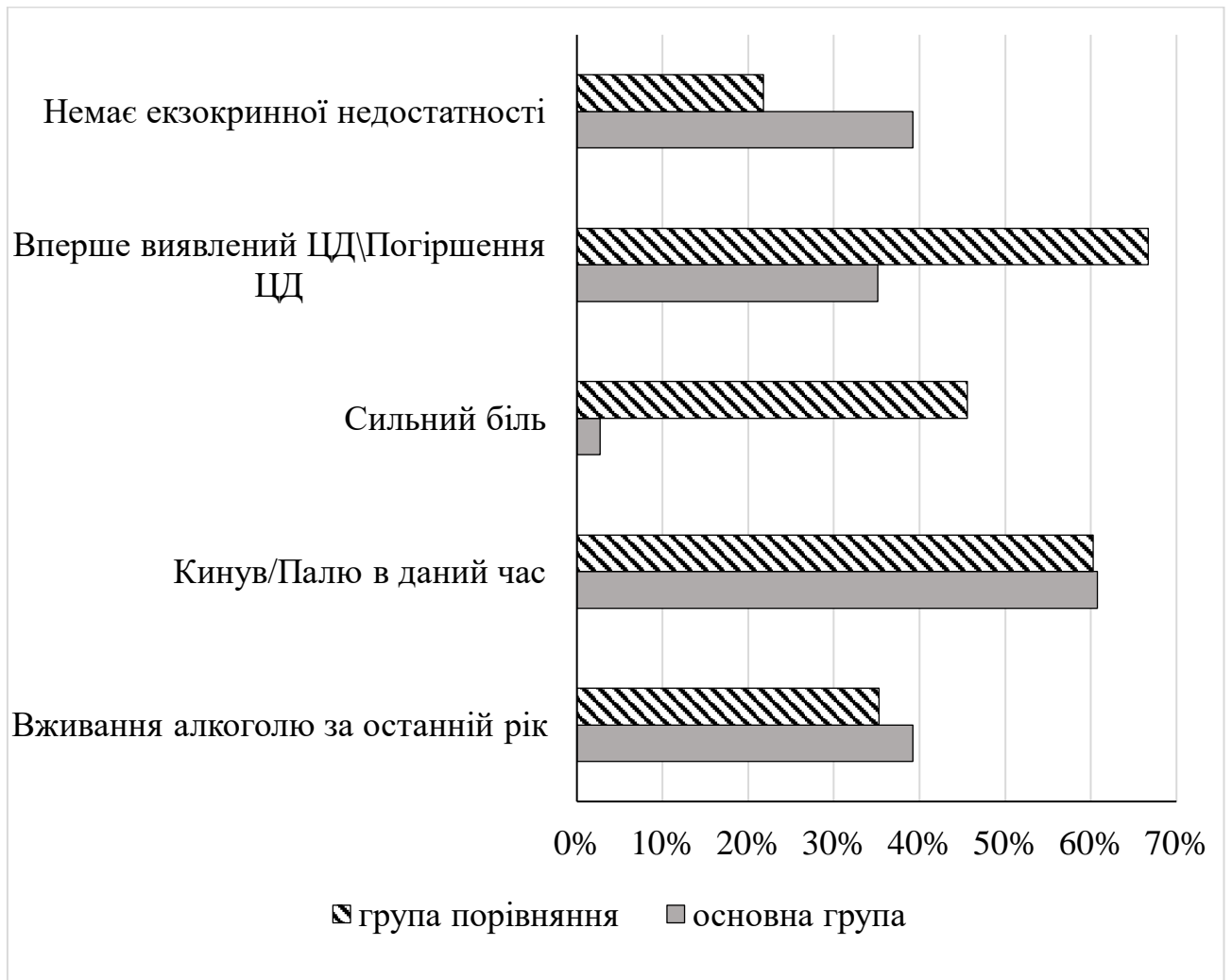


Рисунок 6.3 – Результати авторського опитувальника ВАШ.

Проте основна група – «рання хірургія» та групи порівняння – «пізня хірургія» – достовірно відрізнялись ( $p < 0,05$ ) за наявністю та ступенем болю по ВАШ («Сильний біль»). Так, у 2 осіб (2,7 %) проти 49 осіб (45,6 %), відповідно, за наявністю та ступенем ендокринної недостатності («Вперше виявлений ЦД/Погіршення ЦД») у 39 осіб (35,1 %) проти 72 осіб (66,7 %), відповідно, та за наявністю екзокринної недостатності («Немає екзокринної недостатності») у 432 осіб (39,2 %), та у 23 осіб (21,7 %), відповідно.

Таким чином, через 24-48 місяців після операцій отримано статистично достовірну різницю на користь основної групи – «рання хірургія».

Окремо проведена оцінка ЯЖ хворих після застосування віруснегектомії у хворих на ХП з протоковою панкреатичною гіпертензією.



При виконанні ПСА+ВЕ вік пацієнтів варіював у межах 32-54 роки (медіана 35), у групі хворих з ПСА – 18-67 років (медіана 39). Розподіл по статі: у групі ПСА+ВЕ 1 жінка та 4 чоловіки, у групі ПСА 6 жінок та 14 чоловіків.

Проведена оцінка інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) безпосередньо перед операцією та через 2 роки. Проводилося порівняння при ПСА та при ПСА+ВЕ за показниками ВАШ до операції та через 2 роки після операції за допомогою t-критерію Стьюдента для незв'язаних величин: статистично достовірних відмінностей ціми втручаннями за ВАШ, як до ( $p > 0,05$ ) так і після операції ( $p > 0,05$ ) отримано не було (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

## Оцінка інтенсивності болю за ВАШ

Термін	ПСА			ПСА+ВЕ		
	Кількість, діапазон відповідей	Середнє значення	СВ	Кількість, діапазон відповідей	Середнє значення	СВ
До операції	«немає болю» n=0 «слабкий біль» n=3 (35-42)	60,9	14,3	«немає болю» n =0 «слабкий біль» n=0	63,0	12,8

	«помірний біль» n=13 (48-70) «сильний біль» n =4 (78-85)			«помірний біль» n=4 (46-70) «сильний біль» n =1 (80)		
Через 2 роки	«немає болю» n =11 (0) «слабкий біль» n=6 (10-41) «помірний біль» n=2 (50-61) «сильний біль» n =1 (78)	37,8	5,4	«немає болю» n=2 (0) «слабкий біль» n= 2 (12-30) «помірний біль» n= 1 (57) «сильний біль» n=0	33,0	22,6

Результати опитування за формою EORTC QLQ-C30 зібрані та оцінені перед операцією та через 2 роки (табл. 6.11).

Як видно в таблиці 6.11, не було статистично достовірних відмінностей ( $p>0,05$ ) між ПСА та ПСА+ВЕ до та після операції за даними опитувальника EORTC QLQ-C30 крім кращого загального фізичного статусу як до, так і після операції при ПСА, кращої когнітивної функції після ПСА ( $p<0,05$ ).

Таблиця 6.11

Оцінка якості життя по EORTC QLQ-C30 до та після операції, М (СВ)

Шкала	ПСА до операції	ПСА+ВЕ до операції	р, t-тест	ПСА через 2 роки	ПСА+ВЕ через 2 роки	р, t-тест
Функціональні шкали (чим вищий бал, тим краще показник)						
Загальний фізичний статус	77,35 (14,07)	37 (14,3)	$p=0,00003$	80,2 (7,64)	55 (9,3)	$p=0,00004$

Працездатність	64,25 (12,53)	53,6 (16,33)	p=0,23190	64,65 (17,92)	58,2 (14,54)	p=0,44813
Когнітивна функція	65,5 (17,54)	58,2 (12,51)	p=0,33749	71,1 (8,14)	61,2 (7,79)	p=0,03204
Емоційне функціонування	62,95 (16,56)	68,2 (12,27)	p=0,47485	63,6 (21,91)	65,6 (14,2)	p=0,82049
Соціальне функціонування	53,6 (16,18)	50,8 (21,22)	p=0,80558	58,2 (22,71)	65,8 (13,4)	p=0,38067
Загальна якість життя	55,45 (21,82)	48,4 (7,7)	p=0,27655	71,85 (17,55)	67 (11,6)	p=0,50140
Шкали симптомів (Чим вищий бал, тим сильніше виражений симптом)						
Втомлюваність	35,5 (18,06)	26,6 (8,56)	p=0,14921	25,6 (11,83)	23 (6,89)	p=0,55946
Болі	55,4 (22,48)	70,4 (12,05)	p=0,07200	31,95 (7,16)	41,4 (14,2)	p=0,20812
Анорексія	30 (11,88)	33 (7,17)	p=0,51285	24,45 (8,11)	29,4 (4,87)	p=0,12091

Показники ЯЖ згідно з опитувальником SF-36 оцінено через 2 роки після операції і після трансформації відповідей пацієнтів у бали наведені у вигляді середніх зі стандартними відхиленнями по групах у таблиці 6.12.

Таблиця 6.12

Оцінка якості життя за SF-36 через 2 роки після операції

Критерій	ПСА		ПСА+ВЕ	
	Середнє значення	СВ	Середнє значення	СВ
Фізичне функціонування	64,15	16,68	71,6	9,18
Рольове фізичне функціонування	56,65	14,44	61,6	14,15
Шкала болю	55,7	22,16	65,6	9,71

Загальний стан здоров'я	61,2	17,76	67,6	9,01
Життєва сила	58	17,52	58,8	33,1
Соціальне функціонування	69,15	18,66	73,8	11,43
Рольове емоційне функціонування	57,15	19,09	62	16,53
Психологічне здоров'я	68,15	17,2	57	15,31

Як видно з таблиці 6.12, згідно опитувальника SF-36, через два роки статистично достовірно ( $p > 0,05$ ) групи не відрізнялись.

Таким чином, проведено порівняльну оцінку ефективності розробленої тактики хірургічного лікування та удосконалених способів резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми підшлункової залози у хворих на ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією. Виконання оперативних втручань при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією дозволило уникнути летальних випадків та достовірно зменшити кількість післяопераційних ускладнень в основній групі – «рання хірургія» в 5,2 рази ( $\chi^2=17,70$ ;  $p < 0,001$ ). При порівняльній оцінці результатів хірургічного лікування ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією визначено, що у хворих основної групи – «рання хірургія» невдалі результати хірургічного лікування були достовірно менше на 22,0 % випадків ( $\chi^2=21,86$ ;  $p < 0,001$ ); інтраопераційні ускладнення у хворих групи порівняння – «пізня хірургія» складала 15,7 %, в той час, як в основній групі їх не відмічалось ( $\chi^2=16,16$ ;  $p < 0,001$ ); ранніх післяопераційних ускладнень у хворих основної групи було менше на 22,5 % випадків ( $\chi^2=17,70$ ;  $p < 0,001$ ); летальність була уникнута в основній групі – «рання хірургія», в той час, як в групі порівняння – «пізня хірургія» складала 2,3 % випадків ( $\chi^2=3,55$ ;  $p > 0,05$ ); тривалість хірургічного втручання складала на 29,2 % менше в основній групі – «рання хірургія», ніж у хворих групи порівняння – «пізня хірургія» ( $p < 0,05$ ); післяопераційний ліжко-день у хворих основної групи був на 40,1 % коротше, ніж у хворих групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

При аналізі віддалених результатів розробленої тактики хірургічного лікування хворих та удосконалених способів резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми підшлункової залози у хворих на ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією в строки більше 12 місяців встановлено, що за порівняльною оцінкою ЯЖ між хворими основної групи – «рання хірургія» та групи порівняння – «пізня хірургія» до- та після оперативного лікування з застосуванням шкал опитувальників MOS SF-36, EORTC QLQ-C30 та авторського опитувальника ВАШ у хворих основної групи – «рання хірургія» показники фізичного і психологічного компонентів здоров'я достовірно збільшилися на 18,2 % ( $p < 0,05$ ) та 20,3 % ( $p < 0,05$ ), відповідно, що свідчило за ефективність запропонованої тактики.

Зменшилися випадки ендокринної недостатності з 38,2 % до 17,1 % ( $\chi^2=9,78$ ;  $p < 0,01$ ) та екзокринної недостатності ПЗ з 55,5 % до 28,1 % ( $\chi^2=4,63$ ;  $p < 0,05$ ), відповідно.

Матеріали за даним розділом опубліковані у вигляді статей, тез і патентів:

1. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2018). Діагностика та диференційований підхід до вибору методу лікування псевдокіст підшлункової залози. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», 2(58), 90–95.* (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

2. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., Шпиленко, О. Ф., & Бабій, О. М. Оптимальний термін хірургічного лікування хронічного панкреатиту або оптимальна операція? *Гастроентерологія, 55(3), 191–198.* (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

3. Mikheiev, Yu., Yareszko, V., Skrypko, V., Babii, O., & Shpylenko, O. (2021). Optimal management of early surgery of chronic pancreatitis. *International*

*Journal of Health Sciences*, 5(3), 373–385. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

4. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., Скрипко, В. Д., & Шпиленко, О. Ф. (2021). Хірургія біліарних стриктур при хронічному панкреатиті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, 4, 65–71. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

5. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. А., Попов, П. И., Криворучко, И. В., & Отарашвили, К. Н. (2010). Интервенционная сонография в лечении псевдокист поджелудочной железы. *IV Міжнародні Піроговські читання: матеріали наукового конгресу, присвяченого 200-річчю з дня народження М.І. Пірогова та XXII з'їзду хірургів України*. (с. 256–257). Вінниця. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

6. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. А., Стешенко, А. А., Криворучко, И. В., & Кичангина, Т. М. (2018). Эндоскопическая цистодуоденостомия у пациента с кистозно-дегенеративным панкреатитом, осложнённым механической желтухой. *Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія : матеріали ІХ симпозіуму*. (с. 54–55). (Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Хронічний панкреатит (ХП) – це хронічний поліетіологічний запально-дегенеративний процес у підшлунковій залозі (ПЗ), що характеризується достатньо тривалим перебігом, перманентною деструкцією строми залози з прогресуючою атрофією та подальшим заміщенням паренхіми сполученою тканиною, появою псевдокіст, кальцифікацією залози, зниженням її екзо- та ендокринної функції (А.А. Шалимов, В.В. Грубник, Дж. Горовиц, А.И. Зайчук, А.И. Ткаченко. 2000).

Частота захворюваності на ХП у світі коливається від 10 до 200 випадків на 100000 населення з тенденцією до збільшення поширеності (Go V.L.W., Everhart J.E, 2009; M. Hirota, T. Shimosegawa, A. Masamune та ін., 2014; Garg PK, Tandon RK, 2004). При цьому за останні 40 років відмічається приблизно дворазовий приріст захворюваності.

Патогенез ХП остаточно не з'ясовано (T. Stevens, D.L. Conwell, G. Zuccaro, 2004). Передбачається, що гіперсекреція білка не компенсується збільшенням протокової секреції бікарбонатів. Надалі це призводить до утворення «білкових пробок» панкреатичних проток, внаслідок підвищеної секреції білків ПЗ, які є осередками кальцифікації та призводять до утворення конкрементів у протоковій системі ПЗ. Незалежно від етіології ХП основним патофізіологічним моментом є заміщення фіброзною тканиною паренхіми залози у відповідь на запалення (Sahel J., Sarles H, 1979).

Хворі на ХП мають складні клінічні прояви, що пов'язані з заміщенням паренхіми ПЗ сполучною тканиною та розвитком різноманітних ускладнень, таких як, панкреатична, біліарна та портальна гіпертензія, порушення прохідності дванадцятипалої кишки (ДПК) (В. М. Копчак, В. І. Пилипчук, І. В. Хомяк, Л. О. Перерва, Г. Г. Шевколенко, Н. Г. Давиденко, 2016).

Домінуючими в лікуванні ХП залишаються дренуючі та резекційні хірургічні втручання, та, навіть панкреатектомія з алотрансплантацією

островкових клітин. Виконання дренажних та резекційних операцій лапароскопічним способом є технічно складним та дискусійним, а досвід лапароскопічних операцій при ХП (особливо дуоденумзберігаючих резекцій) не є великим, та потребує подальшого вивчення (А. Cuschieri, 1994). Ендоскопічні транспапільярні втручання, способи ендоскопічних цистодігестивних анастомозів при панкреатичних псевдокістах, не є радикальними та мають короткочасний ефект (А. J. Shetty, С. G. Pai, S. Shetty, G. Balaraju, 2015). А технологічні можливості сучасних лапароскопічних методик при лікуванні ускладнень ХП значно обмежені в порівнянні, наприклад, з лапароскопічним лікуванням жовчнокам'яної хвороби (С. L. Tan, Н. Zhang, K. Z. Li, 2015).

В 2012 році нідерландські дослідники прийшли до висновку, що хоча заснований на патологічних анатомічних змінах вибір хірургічного втручання дозволяє отримати від чудових до задовільних результатів контролю болю при ХП, але раннє хірургічне втручання, виконане до багатьох ендоскопічних спроб лікування та виникнення потреби в сильних знеболюючих, може бути вирішальним у запобіганні рецидивів болю після операції з приводу ХП (N. A. van der Gaag, T. M. van Gulik, O. R. Busch та ін., 2012). Тривалість симптомів ХП менше 3 років до операції була встановлена як незалежний фактор більшого зменшення болю та меншої частоти екзокринної недостатності ПЗ після операції (U. Ahmed Ali, V. B. Nieuwenhuijs, С. H. van Eijck та ін., 2012). Темі ранньої хірургії лікування ХП присвячений ряд ретроспективних когортних досліджень та систематичних оглядів (С. J. Yang, L. A. Bliss, E. F. Scharif та ін., 2014), кожен з яких засвідчив кращий контроль болю та збереження екзокринної функції ПЗ при ранньому хірургічному лікуванні ХП, загальноприйнятим визначенням ранньої операції став термін в 3 або менше років з початку захворювання. Це підтверджує необхідність подальшого наукового пошуку, враховуючи недоліки даних досліджень: ретроспективний характер та невелику кількість пацієнтів, порівняння в першу чергу з



ендоскопічними методами лікування, мало великих ретроспективних когортних досліджень, присвячених ранньому хірургічному лікуванню.

На основі аналізу літературних джерел визначена мета дослідження – покращити результати хірургічного лікування хронічного панкреатиту шляхом удосконалення тактики та способів резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми підшлункової залози і ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії.

Також були сформовані задачі дослідження:

1. Вивчити основні клінічні прояви у оперованих хворих на хронічний панкреатит з панкреатичною та біліарною гіпертензією, провівши ретроспективне порівняльне дослідження з урахуванням терміну захворювання.

2. Розробити скрінінговий інструмент оцінки якості життя хворих, що має дихотомічний, клінічно значущий зміст щодо основних клінічних проявів та факторів ризику ускладнень хронічного панкреатиту, та оцінити якість життя після хірургічного лікування в групах ранньої та пізньої хірургії за результатами опитувальників.

3. Обґрунтувати необхідність виконання холецистектомії при виконанні дреноуючих та резекційно-дреноуючих операцій при хронічному панкреатиті.

4. Дослідити морфологічні особливості та рівень експресії клітинних та фібрилярних імуногістохімічних маркерів у паренхімі підшлункової залози при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією в залежності від терміну захворювання.

5. Вивчити інструментальні особливості діагностики парадуюденального панкреатиту та обґрунтувати об'єм і спосіб хірургічного лікування хворих.

6. Визначити ранні показання до виконання комбінованих прямих оперативних втручань на підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті з біліарною гіпертензією.

7. Науково обґрунтувати необхідність «вірсунгектомії» зі збереженням паренхіми підшлунковій залозі при оперативних втручаннях з приводу хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

8. Обґрунтувати застосування тактики «ранньої хірургії» та удосконалити способи хірургічного лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

9. Вивчити безпосередні та віддалені результати лікування хворих на хронічний панкреатит з панкреатичною та біліарною гіпертензією і оцінити ефективність розробленої тактики та удосконалених способів хірургічного втручання на підставі узагальнення результатів проведених досліджень, використовуючи принципи доказової медицини.

Об'єктом дослідження була панкреатична та біліарна гіпертензія при хронічному панкреатиті.

Предметом дослідження були якість життя хворих, клініко-біохімічні, структурні, морфологічні зміни при хронічному панкреатиті з панкреатичною та біліарною гіпертензією і їх рання хірургічна корекція.

Дана дисертаційна робота базується на проведенні ретроспективного аналізу якості життя хворих оперованих з приводу ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією (БГ), проведено оцінку морфологічного стану паренхіми ПЗ.

До проспективної групи включено пацієнтів з терміном захворювання до трьох і більше трьох років доопераційного захворювання та проспективному рандомізованому аналізу найближчих та віддалених результатів хірургічного лікування хворих на ХП з панкреатичною та БГ.

Критерії залучення до дослідження були усі хворі на ХП зі стадіями В та С згідно класифікації М. Buchler та співавт. (2009).

У ретроспективному порівняльному дослідженні проаналізовані віддалені результати основних способів хірургічного лікування хронічного панкреатиту (через 12 місяців після хірургічного) з панкреатичною та БГ в залежності від терміну доопераційного захворювання. Дослідження включало

147 (57,1%) пацієнтів, прооперованих в клініці за 10-річний період (2001-2011 рр.), з можливістю оцінки віддалених результатів і виключенням факторів, що впливають на результати хірургічного втручання. Хворі, оперовані до 2011р., були опитані протягом 2011 р. в різні терміни після операції; починаючи з 2011 р. оперовані хворі планово проходили опитування через рік після операції.

Доопераційна порівняльна оцінка груп проводилася за наступними критеріями:

- 1) термін хірургічного втручання виконаного до 3 років (медіана 2,75 р.) і більше 3 років (медіана 5,85 р.) від початку клінічного прояву ХП;
- 2) середній вік на час операції;
- 3) стать пацієнта;
- 4) розподіл за характером ускладнень ХП
- 5) розподіл за характером операції;
- 6) якість життя хворих за даними опитувальників SF-36, EORTC QLQ-C30 v.3.0, візуальна аналогова шкала болю (ВАШ) в розробленій клінікою модифікації.

У проспективному порівняльному дослідженні проаналізовані найближчі та віддалені результати з оцінкою ефективності розробленої в клініці тактики «рання хірургія» і способів хірургічного лікування ХП з панкреатичною та БГ. Дослідження включало 257 пацієнтів, прооперованих в клініці за період (2001-2022 рр.), з можливістю оцінки найближчих і віддалених результатів з виключенням факторів, що впливають на результати хірургічного втручання.

Для передопераційної оцінки груп використовувалися такі критерії порівняння:

- 1) термін захворювання до 3 років (медіана 2,97 р.) і більше 3 років (медіана 6,85 р.) від початку клінічного прояву ХП;
- 2) середній вік;
- 3) стать пацієнта;
- 4) розподіл за характером операції.

Для виявлення післяопераційних відмінностей між групами використовувалися такі критерії порівняння:

- 1) частота інтраопераційних ускладнень;
- 2) частота післяопераційних ускладнень;
- 3) середній післяопераційний ліжко-день;
- 4) частота повторних операцій;
- 5) середній термін оцінки віддалених результатів;
- 6) якість життя хворих за даними опитувальників SF-36, EORTC QLQ-C30 v.3.0, ВАШ в розробленій клінікою модифікації.

Оцінка ефективності операцій, тобто присутності достовірних відмінностей між передопераційними та післяопераційними даними, показувала, чи «працює» тактика «рання хірургія» в принципі і уточнювалася можливість подальшого коректного післяопераційного порівняння груп. Виявлення статистично достовірних післяопераційних відмінностей між групами було останнім етапом, на підставі якого формулювалися висновки про більшу чи меншу ефективність та безпечність одного способу втручання в порівнянні з іншим.

Основною причиною виникнення ХП у 190 (73,9 %) хворих був алкоголь; у 59 (23,0 %) – був біліарний; у 8 (3,1 %) – ідіопатичний ХП. Тривалість захворювання пацієнтів, на ХП з панкреатичною та БГ становила від 2 до 10 років. У 83 (32,2 %) пацієнтів раніше, до звернення в клініку, були проведені оперативні втручання. У 20 (7,7 %) пацієнтів була проведена холецистектомія, у зв'язку з наявністю жовчнокам'яної хвороби, 22 (8,5 %) пацієнтам виконували зовнішнє дренивання кісти ПЗ, 41 (15,9 %) пацієнт був оперований з приводу гострого некротичного панкреатиту. 51 (19,8 %) пацієнт мав групу інвалідності (II, III), що було пов'язано з частковою втратою працездатності, а також із суттєвим зниженням ЯЖ.

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

Усім пацієнтам біли проведені загальноклінічні фізикальні, лабораторні та інструментальні методи досліджень. До них відносяться: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, група крові і резус-фактор; електрокардіографія; рентгенографія органів грудної клітини; ультразвукове дослідження (або комп'ютерна томографія) органів черевної порожнини; спірографія при респіраторних ускладненнях; інші лабораторні та інструментальні методи і консультації спеціалістів за показаннями. Ці методи дозволяли оцінити наявність та ступінь тяжкості ускладнень ХП з панкреатичною та БГ, а також ступінь прояву супутньої патології та операційний ризик.

Усі хворі під час візиту, телефоном або поштою заповнювали опитувальники SF-36, EORTC QLQ-C30 v.3.0, а також розроблений авторами дослідження опитувальник, що включає в себе візуальну аналогову шкалу болю (ВАШ) від 1 до 10.

При ретроспективному порівняльному дослідженні було створено однорідну когорту з 147 пацієнтів, в якій пацієнти розрізнялися лише за анамнестичним терміном захворювання на ХП. Пацієнтів було розділено на 2 групи: пацієнти, що відмічали симптоми ХП до операції менше 3 ( $2,7 \pm 0,9$ ) років були включенні в 1 групу – «рання хірургія» – 74 особи; пацієнти, що відмічали симптоми ХП до операції більше 3 ( $7,6 \pm 1,5$ ) років були включенні в 2 групу «пізня хірургія» – 73 особи. Групи за віковим складом статистично достовірно не відрізнялись ( $\chi^2=1,251$ ,  $p>0,05$ ). Всього в обох групах нараховувалося 117 (79,6 %) чоловіків та 30 (20,4 %) жінок, групи за статевим складом статистично достовірно не відрізнялись ( $\chi^2=0,603$ ,  $p>0,05$ ).

Статистично достовірно ( $p<0,05$ ) більша кількість хворих з ускладненнями з боку оточуючих органів відображає більшу занедбаність захворювання у групі 2 – «пізньої хірургії». У групі 1 – «рання хірургія» порівняно з «пізньою хірургією» симптоматичний стеноз ДПК спостерігався у 1 хворого (1,4 %) та у 8 хворих (11,0 %), відповідно; біліарна стриктура (гіпертензія) з клініко-лабораторними ознаками механічної жовтяниці у 13

хворих (17,8 %) та у 17 хворих (23,9 %), відповідно; біліарна стриктура (гіпертензія) без механічної жовтяниці на момент госпіталізації, але з інтермітуючими епізодами механічної жовтяниці у анамнезі та/або інструментальними (діаметр холедоха  $\geq 10$  мм) та лабораторними ознаками (підвищення лужної фосфатази  $\geq 3$  рази від норми) спостерігалася у 1 хворого (1,4 %) та 7 хворих (9,9 %), відповідно.

Статистично достовірних відмінностей між групами за видами операцій не було ( $p > 0,05$ ). В обох групах проводилися наступні втручання: дистальна резекція ПЗ, операція Фрея, панкреатосюноанастомоз (ПСА), операція Бегера, панкреатодуоденальна резекція (ПДР), цистопанкреатосюноанастомоз (ЦПСА).

За результатами опитувальників дані по SF-36 були отримані від 74 та 69 осіб з групи 1 – «рання хірургія» та групи 2 – «пізня хірургія», по EORTC QLQ-C30 – від 74 та 66 осіб, відповідно (чотири пацієнти з групи 2 – «пізня хірургія» – не заповнили або заповнили не повністю опитувальник).

За всіма показниками опитувальника SF-36, окрім «Фізичного функціонування», група 1 – «рання хірургія» переважає над групою 2 – «пізня хірургія» ( $p < 0,05$ ).

Результати хірургічного лікування ХП з панкреатичною та БГ в залежності від терміну захворювання за даними опитувальника EORTC QLQ-C30 показали, що група 1 – «рання хірургія» порівняно з групою 2 – «пізня хірургія» мала статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) кращі середні показники за всіма функціональними шкалами опитувальника EORTC QLQ-C30, окрім показника «Когнітивне функціонування».

Дані розробленого в клініці опитувальника отримані від 74 та 69 пацієнтів з групи 1 – «рання хірургія» та групи 2 – «пізня хірургія», відповідно. За результати авторського опитувальника група 1 – «рання хірургія» та група 2 – «пізня хірургія» статистично достовірно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ) за пунктами «Паління» та «Вживання алкоголю за останній рік»: у 45 осіб (60,8 %) групи 1 – «рання хірургія» та 41 особи (60,3 %) групи 2 – «пізня хірургія» відповіли «Кинув/Палю в даний час», а 29 осіб (39,2 %) у групі 1 – «рання

хірургія» та 24 особи (35,3 %) у групі 2 – «пізня хірургія» відповіли «Вживав алкоголь за останній рік». Проте групи 1 – «рання хірургія» та 2 – «пізня хірургія» достовірно відрізнялись ( $p < 0,05$ ) за наявністю та ступенем болю по ВАШ («Сильний біль» у 2 осіб (2,7 %) проти 31 особи (45,6 %), відповідно), за наявністю та ступенем ендокринної недостатності («Вперше виявлений цукровий діабет (ЦД)/Погіршення ЦД» у 26 осіб (35,1 %) проти 46 осіб (66,7 %), відповідно), за наявністю екзокринної недостатності («Немає екзокринної недостатності» у 29 осіб (39,2 %) та у 15 осіб (21,7 %), відповідно).

Таким чином, через 24-48 місяців після операцій отримано статистично достовірну різницю на користь групи 1 – «рання хірургія». Отже, хірургічні втручання виконані в термін до 3 років від початку клінічного прояву ХП мають перевагу для збереження ЯЖ в післяопераційний період.

Проведена оцінка результатів комплексного патогістологічного та імуногістохімічного дослідження препаратів ПЗ отриманих під час оперативних втручань з приводу ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією у 72 пацієнтів. Весь матеріал було поділено на дві групи дослідження: 1 група – «рання хірургія» – пацієнти, що вважали себе хворими на ХП до операції упродовж менше 3-х років, 2 група – «пізня хірургія» – пацієнти, що вважали себе хворими на ХП більше 3-х років. В 1 групу – «рання хірургія» – увійшли результати 32 пацієнтів, в 2 групу – «пізня хірургія» – результати 40 пацієнтів. Згідно з гістологічною класифікацією фіброзу за Metavir в першій групі – «рання хірургія» – фіброз F1 (початковий) встановлено у 12 (37,5 %), фіброз F2 (помірний) – у 16 (50,0 %), фіброз F3 (виражений) – у 3 (9,3 %), фіброз F4 (фіброз/цироз) – у 1 (3,2 %), а в другій групі – «пізня хірургія» – встановлено фіброз F2 (помірний) – у 3 (7,5 %), фіброз F3 (виражений) – у 28 (70,0 %), фіброз F4 (фіброз/цироз) – у 9 (22,5 %). З першої групи – «рання хірургія» – виключено трьох пацієнтів з ХП з фіброзом F3 і одного пацієнта з фіброзом F4, а з другої групи – «пізня хірургія» – виключено трьох пацієнтів з ХП з F2 (помірним ступенем фіброзу).

При комплексному патогістологічному дослідженні пацієнтів 1 групи – «рання хірургія» – при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією з F2 ступенем фіброзу було виявлено перебудову гістоархітекtonіки ПЗ не тільки у стромальному паттерні, але і у залозисто-протоковому паттерні. Значний розвиток перилобулярного та дифузного інтерлобулярного фіброзу навколо дольок ПЗ. В препаратах відзначався перидуктуальний фіброз, який муфтоподібно охоплював спотворенні та розширені міждолькові протоки. Збільшення розмірів міждолькового простору та септ. Інфільтрація запальними клітинами спостерігалась у стромальному паттерні слабкого та помірного ступеню. Суттєвою відмінністю ХП з F2 ступенем фіброзу від ХП з F1 є наявність щільного фіброзу навколо нервових волокон, що з клінічними даними може проявлятися больовим синдром. При цьому ацинарна тканина ПЗ при F1 та F2 ступені фіброзу залишається інтактна.

Паралельне ІГХ-дослідження з використанням  $\alpha$ -SMA ( $\alpha$ -гладеньком'язового актину) мікропрепаратів пацієнтів, що хворі на ХП зі слабким та помірним ступенем фіброзу (1 група – «рання хірургія») було встановлено, що панкреатичні зірчасті клітини (ПЗК), які в нормі знаходяться у стані спокою навколо головної панкреатичної протоки (ГПП) та інших протоків різного порядку, були активовані, та продукували колаген та інші протеїни екстрацелюлярного матриксу.  $\alpha$ -SMA+зірчасті клітини ПЗ – є головними індукторами формування щільного фіброзу при ХП та синтезують достатній об'єм білків екстрацелюлярного матриксу (фібронектин, колаген I, III IV типів), білків проміжних мікрофіламентів (десмін та віментин). Також імуно-позитивними клітинами на  $\alpha$ -SMA були фібробласти, які складають основу фіброзної маси ПЗ при ХП. Експресія маркерів була у вигляді дифузного мембрано-цитоплазматичного забарвлення ПЗК та фібробластів. Рівень експресії  $\alpha$ -SMA в 1 групі – «рання хірургія» – склав  $39,73 \pm 1,96$  УООЩ, а відносна площа імуно-позитивно забарвлених клітин строми –  $15,84 \pm 0,61$  %.

ІГХ-дослідження мікропрепаратів з використанням Collagen I було виявлено також дифузне мембрано-цитоплазматичне забарвлення



веретеноподібних клітин, що складають базис стромального паттерну при хронічному панкреатиті. Показник відносної площі імуно-позитивно забарвлених «фібрилярних» волокон має низький ступінь –  $22,70 \pm 1,4$  %. При цьому рівень експресії маркеру мав помірний рівень, що склав  $84,11 \pm 2,24$  УООЩ. За результатами кореляційного аналізу було встановлено наявність зворотного зв'язку між  $\alpha$ -SMA+ клітинами та рівнем експресії Collagen I ( $r=0,19$ ,  $p<0,05$ ). За кореляційним аналізом між відносними площам  $\alpha$ -SMA+ клітинами та Collagen I встановлено прямий помірний зв'язок ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ).

Із застосуванням стромального маркеру Fibronectin, що зв'язується з фібронектином, який синтезується, у виді фібрилярної сітки нерозчинної консистенції, клітинами паренхіми та строми ПЗ. Його основна локалізація клітинна поверхня та екстрацелюлярний матрикс. Експресія була у вигляді дифузного мембрано-цитоплазматичного коричневого забарвлення у веретеноподібних клітинах строми, що формують фіброзні муфти навколо нервових волокон та протоків. Також, експресія фібронектину відмічалась коричневого дифузного мембранного забарвлення в ацинарно-протоковій метаплазії та трансформованих ацинарних клітинах на «тубулоподібні» комплекси. В 1 групі – «рання хірургія» – спостерігався помірний рівень експресії фібронектину, складаючи  $29,43 \pm 2,69$  УООЩ. Площа імуно-позитивно забарвлених клітин на фібронектин склала  $10,45 \pm 0,89$  %. ІГХ-реакція із десміном в стромальному паттерні була подібна експресії  $\alpha$ -SMA. Обумовлено це тим, що десмін синтезується не тільки клітинами екстрацелюлярного матриксу, але й ПЗК. Експресія десміна спостерігалась не тільки у стромі, але й в ацинарній тканині. Рівень експресії десміну в 1 групі – «рання хірургія» – мав слабе дифузне мембрано-цитоплазматичне забарвлення клітин та склав  $3,72 \pm 0,24$  УООЩ. Показник відносної площі експресії десміну становив  $0,99 \pm 0,05$  %.

Результати патогістологічного та імуногістохімічного досліджень препаратів підшлункової залози пацієнтів 2 групи – «пізня хірургія» показують суттєві зміни в архітектоніці ПЗ при ХП з панкреатичною та

біліарною гіпертензією спостерігали в F3 та F4 ступенях виразності фіброзу при забарвленні гематоксилином та еозином, методом Малорі-трихром та Ван-Гізон. Стромальний паттерн превалював над паренхіматозним. Відмічався комбінований фіброз: інтер-, пери- та інтралобулярний фіброз, периневральний та периваскулярний фіброз у 18 (45,0 %) пацієнтів 2 групи – «пізня хірургія» – в досліджуваних препаратах відзначалася наявність периневральної інфільтрації, що потенційно посилює больову реакцію.

Ацинарна тканина заміщувалась фіброзно-колагеновими тяжами сполучної тканини. У мікропрепаратах відзначено звивистість, спотворення та розшрення протоків з ретенційними кістами, що не відмічалось у пацієнтів 1 групи – «рання хірургія» – зі слабким та помірним ступенем виразності фіброзу.

Через обструкцію протоків білковими пробками та стриктурами, викликаними фіброзом ГПП, протоковий епітелій мав вогнища панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії 1-2 ступеню (PanIN1-2), що спостерігалось у 3 пацієнтів другої групи – «пізня хірургія», осередки атрофії та дрібні ділянки некрозу; також відмічалась папілярна інтраепітеліальна гіперплазія. Інфільтрація запальними клітинами включала не тільки лімфоцити, лейкоцити та макрофаги, але ще й нейтрофіли, що відображали атрофічні та некротичні зміни у ПЗ.

ІГХ-реакція з маркером  $\alpha$ -SMA в мікропрепаратах дослідження другої групи – «пізня хірургія». Експресія маркеру  $\alpha$ -SMA ПЗК мала більшу інтенсивність та відносну площу забарвлення у стандартизованих полях зору. Як і у першій групі дослідження, експресія  $\alpha$ -SMA спостерігалась у вигляді дифузного мембрано-цитоплазматичного забарвлення ПЗК та фібробластів.

Рівень забарвлення  $\alpha$ -SMA+ ПЗК склав  $47,17 \pm 3,52$  УООЩ, що у порівнянні з рівнем експресії в першій групі – «рання хірургія» – більше у 1,18 раз,  $p < 0,05$ . Відносна площа експресії  $\alpha$ -SMA в другій групі – «пізня хірургія» – склала  $18,45 \pm 1,30$  %.

Це відповідає активації ПЗК в стромальному паттерні ХП навколо протоків, та більшому синтезу колагену I типу та інших білків екстрацелюлярного матриксу, що є автоматично індуктором до прогресування фіброзної реакції строми при ХП вираженого ступеню фіброзу (F3) або цирозу ПЗ (F4).

При ІГХ-забарвленні мікропрепаратів на Collagen I було відмічено дифузне мембрано-цитоплазматичне забарвлення веретеноподібних, фібробластоподібних клітин, що формують щільну, кам'янисту консистенцію стромального паттерну при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією. Показник рівня експресії маркера був помірного ступеню ( $92,19 \pm 4,14$  УООЩ).

При ІГХ-дослідженні препаратів другої групи – «пізня хірургія» було встановлено експресію десміну в стромальному паттерні навколо часточок, тубул, «тубулоподібних» комплексів, периневрально та в клітинах ацинарної тканини. Рівень експресії десміну мав слабе дифузне мембрано-цитоплазматичне забарвлення клітин та склав  $4,67 \pm 0,52$  УООЩ. Показник відносної площі експресії десміну був слабого ступеню  $-1,13 \pm 0,06$  %.

Удосконалення способів хірургічного лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною протоковою гіпертензією та псевдокістами ПЗ. У відкрите проспективне дослідження методом стратифікаційної рандомізації включено – 162 (63,0 %) хворих на ХП з панкреатичною протоковою гіпертензією та псевдокістами ПЗ різних розмірів та локалізації.

Згідно з класифікацією А. D'Egidio, М. Shein (1991) хворі з псевдокістами ПЗ були розподілені на три типи. Перший тип – 91 (54,1 %) хворих, які перенесли напад гострого панкреатиту не менше як за 4 тижні до звернення. Другий тип – 33 (19,6 %) хворих, у яких в анамнезі були прояви загострення ХП у різні часові терміни. Третій тип – 38 (22,6 %) хворих з псевдокістами, що мали в анамнезі підтверджений ХП.

Розміри кіст були діаметром від 2 до 20 см ( $8,25 \pm 0,33$ ). У хворих з першим типом переважали кісти розміром 10 см і більше – 37 (40,6 %) хворих, з діаметром до 5 см було лише 17 (18,6 %) хворих. Схожа картина

спостерігалася при другому типі: 12 (36,6 %) хворих були з діаметром кісти більше 10 см, до 5 см – були 8 (24,2 %) хворих. При третьому типі була абсолютно протилежна картина: кісти діаметром більше 10 см були лише в 4 (10,5 %) хворих, а до 5 см – більше, ніж у половини – 22 (57,8 %). Це підтверджує запально-некротичне походження кіст першого та другого типу, а третього типу пов'язане з панкреатичною гіпертензією і розширенням та надривом панкреатичних проток другого та третього порядків з переважним формуванням кіст невеликих розмірів.

Патогенетичні механізми формування псевдокіст ПЗ, їх розміри, локалізація, ускладнення, стан паренхіми ПЗ дозволили розробити алгоритм оперативного лікування псевдокіст ПЗ для кожної з типів кіст.

Хворим з ХП і кістами першого типу виконано 91 оперативне втручання. З них 80 (87,9 %) хворим виконані дренажні операції, 3 (3,2 %) – резекційні та 8 (8,7 %) – інші.

Показаннями до дренивання псевдокіст ПЗ під контролем УЗД були:

- 1) гострі псевдокісти;
- 2) прогресивне збільшення розмірів кісти;
- 3) розмір кісти більше 5 см;
- 4) виражена больова симптоматика;
- 5) наявність компресійних ускладнень (механічна жовтяниця, дуоденальна непрохідність);
- 6) інфікування кісти;
- 7) доведена відсутність макроскопічного співустья порожнини кісти з протоковою системою ПЗ.

Протипоказаннями для виконання дренивання під контролем УЗД були:

- 1) псевдокісти, що містять великі секвестри;
- 2) кровотеча в порожнину кісти;
- 3) відсутність можливості вибору безпечної траєкторії для проведення дренажного катетера;
- 4) доведений зв'язок порожнини кісти з ГПП;

- 5) багатокамерні кісти;
- 6) труднощі в диференціальній діагностиці з кістозними новоутвореннями пухлинного генезу.

До повного одужання дренування кіст першого типу під УЗД привело у 59 (64,8 %) хворих. У двох хворих після дренування кісти позитивного клінічного результату не отримано, що потребувало повторного дренування. У 5 (5,4 %) хворих спостерігалася міграція дренажу з порожнини кісти та виконане повторне дренування. У 12 (13,1 %) хворих дренування було неефективним через секвестри і неможливість їх видалення через дренажі на тлі тяжкого загального стану хворого, сепсису, синдрому системної запальної відповіді. При таких клінічних ситуаціях після стабілізації стану хворого виконувалась лапаротомія, санація та дренування порожнини кісти, двом (2,1 %) хворим вдалося радикальне видалення самої кісти.

Серед двох (2,1 %) ускладнень дренування кіст першого типу під УЗД слід виділити кровотечу та підтікання вмісту кісти у вільну черевну порожнину (при кісті діаметром більше 20,0 см). Кровотеча зупинена при лапаротомії, а підтікання вмісту кісти ліквідовано лише дренуванням черевної порожнини. При доопераційній діагностиці секвестрів великих розмірів або відсутності можливості використати інтравенційну сонографію 6 (6,5 %) пацієнтам виконувалась лапаротомія та зовнішнє дренування порожнини кіст. Таким чином, хворим з кістами першого типу виконані 59(64,8 %) ефективних дренувань кіст під УЗД, 21(23,0 %) – зовнішнє дренування кісти під час лапаротомії, 5 (5,4 %) - лапаротомних та 3 (3,2 %) лапароскопічних цистектомій і 3 (2,9 %) дистальних резекції залози з кістою. Переважали операції на кісті під контролем УЗД - 59 (64,8 %), з них – 55 дренувань та 4 пункції. При хірургічному лікуванні ХП з кістами першого типу у післяопераційному періоді помер один хворий (1,1 %) з причини тяжкої супутньої патології.

Хворим з ХП і кістами другого типу виконано 33 оперативних втручання, з яких 22 (66,6 %) – дренуючі операції, 11 (33,3 %) – резекційні.

Використання методики дренивання кісти під контролем УЗД у 24 (72,7 %) хворих пов'язано з ознаками запалення гострого характеру, помірними ознаками ХП та в більшості випадків кіст великих розмірів. Остаточним цей метод лікування був тільки у 19 (57,59 %) хворих, наявність у хворих хронічних змін у структурі дистальних відділів ПЗ, багатокамерних кістозних утворень з підтвердженим зв'язком останніх з ГПП було показанням до прямих резекційних втручань на ПЗ в 14 (42,4 %) випадках. Тільки в 3 (9,0 %) з них, враховуючи інтраопераційну ситуацію, вдалося обмежитися цистектомією зі збереженням ПЗ, іншим 11 (33,3 %) була виконана дистальна резекція ПЗ з кістою, в тому числі у 3 (9,0 %) випадках з вираженими змінами в паренхімі ПЗ, калькульозом протоків у ділянці головки була виконана операція Фрея.

Таким чином, хворим з ХП і кістами другого типу ефективних дренивань кіст під УЗД контролем виконано всього у 19 (57,6 %) хворих, прямі резекційні втручання на ПЗ були в 14 (42,4 %), тільки в 3 (9,0 %) з них, вдалося обмежитися цистектомією зі збереженням ПЗ, іншим 11 (33,3 %) була виконана дистальна резекція ПЗ з кістою, в тому числі у 3 (9,0 %) випадках була виконана операція Фрея. Летальних випадків у хворих з кістами другого типу не було.

Хворим з ХП і кістами третього типу виконано 38 оперативних втручань. З них 16 (42,1 %) хворим виконані дрениуючі операції, 7 (18,4 %) – резекційні, а 15 (39,5 %) – поєднання резекційних і дрениуючих операцій.

Дренивання порожнини кісти під контролем УЗД проведено в 17 (40,8 %) хворих. Повна облітерація кісти з клінічним одужанням досягнута у 8 (21,1 %). У решти 9 (23,6 %) цей метод використовувався як перший етап лікування до нормалізації тяжких метаболічних порушень, пов'язаних з екзо- та ендокринною неспроможністю ПЗ, визначенням основних ускладнень панкреатиту та вибору способу оперативного лікування. Практично у всіх хворих з кістами третього типу вся ПЗ була уражена хронічним запаленням, калькульозом, протоковою та портальною гіпертензією. Ці ускладнення

диктували необхідність виконання операцій, що поєднують дренивання кісти та резекцію патологічно зміненої паренхіми ПЗ. При ураженні дегенеративно-кістозним процесом дистальних відділів залози з відносно нормальною паренхімою в ділянці головки 6 пацієнтам виконана дистальна резекція й 1–цистектомія в нашій модифікації.

Враховуючи усі переваги і недоліки повздовжню панкреатоєюностомію або панкреатоцистоеюностомію, дистальну резекцію ПЗ (Beger H.G., 2008 р.), що зазвичай виконують при хронічному кістозно-калькульозному панкреатиті з панкреатичною гіпертензією, нами запропоновано спосіб, який дозволяє уникнути явищ панкреатичної гіпертензії шляхом розсічення гирла вірсунгової протоки з видаленням конкрементів і видаленням безпосередньо самої кісти з послідуною трансдуоденальною папілосфінктеротомією і вірсунгопластикою на зонді. Операція закінчується дрениванням холедоуху та ГПП при цьому ПСА не виконується.

Запропонований спосіб дозволяє уникнути явищ панкреатичної гіпертензії шляхом розсічення гирла ГПП з видаленням конкрементів, виконати адекватну ревізію проксимальної ділянки панкреатичної протоки та видалення безпосередньо самої кісти.

Хворим з ХП і кістами третього типу ефективно дренивання кіст під УЗД контролем виконано всього у 8 (21,0 %) хворих, прямі резекційні втручання на ПЗ були у 30 (78,9 %), тільки в 8 (4,8 %) з них, вдалося обмежитися дрениванням кісти і ГПП зі збереженням ПЗ, іншим 13 (30,9 %) була виконана операція за методикою Фрея і 2 (4,8 %) операція Бегера. 6 (14,3 %) пацієнтам виконана дистальна резекція й 1 (2,6 %) – цистектомія в нашій модифікації. У післяопераційному періоді помер один хворий (2,6 %) після цистодуоденоанастомозу на тлі декомпенсованого цирозу печінки алкогольного генезу.

Удосконалення способів хірургічного лікування хронічного панкреатиту з протковою та з панкреатичною гіпертензією протоків другого порядку.

Нами запропоновано спосіб, який дозволяє окрім усунення центральної панкреатичної гіпертензії, найбільш простим шляхом усувати панкреатичну гіпертензію в протоках меншого порядку, при цьому максимально зберігаючи панкреатичну паренхіму.

При виконанні цієї операції у 5 хворих періопераційної летальності не було. Середній час виконання операції становив 154 хвилини (136-215), середній час з проведенням вірсунгоектомії-203 хвилини (189-232).

Запропонований спосіб лікування ХП з протоковою та панкреатичною гіпертензією дозволив ефективно ліквідувати гіпертензію в панкреатичних протоках меншого порядку.

Удосконалення способів хірургічного лікування хронічного панкреатиту з біліарною гіпертензією. У відкрите проспективне дослідження методом стратифікаційної рандомізації включено 71 (27,0 %) пацієнт з ХП і БГ, яким виконані хірургічні втручання безпосередньо на позапечінкових жовчних протоках.

У якості першого етапу лікування у 50 (70,4 %) хворих БГ була ліквідована: черезшкірною черезпечінковою холангіостомією у 8 (11,2 %) пацієнтів, черезшкірною черезпечінковою холецистостомією – 7 (9,8 %). Серед ендоскопічних втручань переважали транспапілярні втручання, а саме ендоскопічна папілотомія, яка виконана 27 (38,0 %) хворим при БГ, стентування загальної жовчної протоки виконано 6 (8,4 %) хворим з стентуванням загальної панкреатичної протоки – 2 (2,8 %). Під час остаточного оперативного втручання виконували інтраопераційну холангіографію (ЮХГ) через культю жовчноміхурної протоки – при потраплянні контрасту в ДПК одразу, діагноз БГ був виключений, при появі контрасту в ДПК після декомпресії холедоха шляхом виконання прямого втручання на ПЗ – БГ вважалася розрішеною. Якщо прямого втручання на ПЗ не було достатнім, виконувались операції на жовчних протоках. Пацієнтам високого ризику з коагулопатією та лабораторними ознаками печінкової недостатності, виконувались лише білідигестивні анастомози (БДА), без



втручання на ПЗ. У дев'яти хворих (13,6 %) на ХП та БГ з невираженим збільшенням головки ПЗ для адекватної біліарної декомпресії оперативне втручання на ПЗ було доповнено трансдуоденальною папілосфінктеротомією (ТДПСТ) в нашій модифікації. Подібну операцію було запропоновано К.Д. Rumf у 1983 році, однак при наявності БГ виконання даної операції не завжди дозволяє ліквідувати непрохідність термінального відділу загальної жовчної протоки.

Нами запропоновано спосіб лікування ХП з панкреатичною та БГ, який дозволяє окрім усунення панкреатичної гіпертензії, найбільш простим шляхом усунути БГ, при цьому бути більш фізіологічним та менш травматичним. Спочатку виконується панкреатоеюностомія на відклученій за Ру кишці, яка доповнюється трансдуоденальною папілосфінктеротомією з вірсунгопластикою. Вірсунгову протоку дренують через великий сосочек ДПК та виводять через куксу міхурової протоки.

Для адекватної декомпресії подовжня панкреатоеюностомія нами була доповнена трансдуоденальною папілосфінктеротомією з вірсунгопластикою. Фізіологічність втручання досягається усуненням панкреатичної протокової гіпертензії на рівні гирла та безпосередньо протягом всієї ГПП, ліквідується БГ з збереженням природного пасажу їжі через дванадцятипалу кишку.

Запропонована операція може бути, в деяких клінічних випадках альтернативою операції Бегера, оскільки відповідає принципам органозберігаючих, усуваючи панкреатичну і БГ трансдуоденальною транспапілярною корекцією без резекції головки ПЗ.

Холедоходуоденостомія виконана у 12 хворих (18,1 %), холедоходуоденостомія і операція Фрея виконана у 3 хворих (4,5 %), у одного хворого (1,8 %) виконана операція Фрея з гепатікоентероанастомозом (ГЕА), холедохоентероанастомоз (ХЕА) виконано у 6 хворих (9,1 %), дуоденозбергюча резекція голівки ПЗ виявилася достатньою для «звільнення» холедоха у 30 хворих (45,4 %).

Операція Бегера в «класичному варіанті» має чіткі показання – компресія спленопортomezентеріального венозного конфлюенсу з розвитком підпечінкової форми портальної гіпертензії, БГ головою ПЗ з вираженими змінами фіброзного характеру термінального відділу холедоха. Витримуючи ці показання, нами прооперовано з застосуванням операції Бегера 10 хворих з БГ (14,1 %).

Приступи холангіту або жовтяниці спостерігались у 11 пацієнтів (15,4 %). Найгірші результати у групі ТДПСТ – у 3 з 9 хворих (33,3 %) спостерігались ознаки рецидиву, холангіт виникав у 2 (16,7 %) з 12 хворих з ХДС, а також у 3 (10,0 %) з 30 хворих, яким виконувалось ДЗРГПЗ.

В останньому випадку, цим трьом хворим резекційна декомпресія була доповнена фенестрацією холедоха в резекційну порожнину через наявне але слабке потрапляння контрасту в ДПК при ІОХГ. За співвідношенням кальцинатів паренхіми, конкрементів ГПП, наявністю запальної маси в голівці ПЗ (діаметр голівки ПЗ  $\geq 4$  см) та наявністю або відсутністю рецидивів жовтяниці/холангіту статистично достовірних відмінностей не було ( $p > 0,05$ ).

Було два летальних випадки: 1 хворий у якого операція Фрея була доповнена ХДС – помер від печінковониркової недостатності, 1 хворий якому була виконана тільки дуоденумзберігаюча резекція головки ПЗ (ДЗРГПЗ) – помер від внутрішньочеревної кровотечі. З ранніх післяопераційних ускладнень відмічені: у 1 хворого з групи ДЗРГПЗ – внутрішньочеревинна кровотеча, зупинена шляхом релапаротомії та гемостазу, часткова неспроможність БДА у 2 хворих з ХДС та у 1 хворого з ГЕА/ХЕА – лікування консервативне, жовчні нориці закрились самостійно (середня тривалість нориці 7 днів, СВ 2).

Удосконалення способів хірургічного лікування хронічного парадуюденального панкреатиту з панкреатичної та біліарною гіпертензією. Усі пацієнти з хронічним парадуюденальним панкреатитом (ПДП) з панкреатичної та біліарною гіпертензією були чоловіки віком від 47 до 58 років (у середньому 52 роки). Передопераційний діагноз ПДП було

встановлено у 6 (85,7 %), у 1 (14,3 %) випадку діагноз до операції був кістозна пухлина головки ПЗ.

Було виконано панкреатодуоденальну резекцію 5 (71,4 %) хворим, одному хворому через тяжкий загальний стан викликаний кахексією з паліативною метою було виконано резекцію шлунку за Більрот 2 в модифікації Гофмейстера-Фінстерера, та ще один хворий відмовився від оперативного лікування. Ускладнення спостерігались у 2 (33,3 %) у вигляді гастростазу (тип В за ISGPS) та панкреатичної фістули (тип В за ISGPF). В обох випадках не було потреби у проведенні повторних оперативних втручань, усі хворі одужали.

Лапароскопічне лікування хронічного панкреатиту з панкреатичною та біліарною гіпертензією. За період 2016-2018 рр. нами було зроблено чотири спроби лапароскопічної поздовжньої панкреатосюностомії на базі відділення хірургії та малоінвазивних технологій, що становило 16 % серед усіх хворих на ХП, прооперованих за цей час. Серед них дві жінки та двоє чоловіків, середній вік 42,6 року.

З чотирьох спроб тотальна лапароскопічна операція виконана 2 пацієнтам. У 2 хворих здійснено конверсію: в одному випадку через неконтрольовану кровотечу з підшлункової залози, в іншому – через неможливість знайти голову панкреатичну протоку. Уникнути конверсії можна за допомогою інтраопераційного ультразвукового дослідження. Середній час втручань становив 207 хвилин. Післяопераційне перебування становило в середньому 9 днів, а середній період спостереження становив 5,5 років. У одного пацієнта спостерігався жовчний затік, який вели шляхом лапароскопічного дренивання, який спонтанно припинився на 4 добу. Панкреатичних норниць та летальних випадків не було.

Згідно з метою дослідження – обґрунтування доцільності тактики «рання хірургія» ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією при проспективному рандомізованому дослідженні було створено однорідну когорту з 257 хворих на ХП, в тому числі з панкреатичною гіпертензією 227

(88,3 %) та з біліарною гіпертензією 104 (40,4 %). Хворі були розділені на дві клінічні групи з рівноцінними передопераційними даними в групах. В основну групу – «рання хірургія» – були включені 128 особи, в групу порівняння – «пізня хірургія» – 129 осіб. Локальні ускладнення ХП, рівномірно та без статистично достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ) розподілені між основною групою – «рання хірургія» та групою порівняння – «пізня хірургія» представлені псевдокістами у 89 (54,9 %) та 73 (45,1 %) хворих, відповідно; конкременти ГПП у 56 хворих (43,5 %) та 78 хворих (60,4 %), відповідно; кальцинати паренхіми у 40 хворого (31,2 %) та 58 хворих (44,9 %), відповідно; зовнішні панкреатичні фістули у 12 хворих (9,5 %) та 7 хворих (5,5 %), відповідно; внутрішні панкреатичні фістули у 3 хворих (2,7 %), та 0 (відсутні), відповідно; запальна маса в голівці ПЗ у 15 (5,8 %) хворих та у 24 (42,1 %) хворих, відповідно. Збільшення голівки ПЗ  $\geq 4$  см не за рахунок псевдокісти у голівці ПЗ, розцінювалось як запальна маса.

Більшу занедбаність захворювання у групі порівняння – «пізня хірургія» – відображає статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) більша кількість хворих з ускладненнями з боку оточуючих органів. У основній групі – «рання хірургія» – порівняно з групою порівняння – «пізня хірургія» – симптоматичний стеноз ДПК спостерігався у 6 хворого (4,6 %) та у 28 хворих (27,0 %), відповідно; біліарна стриктура (гіпертензія) з клініко-лабораторними ознаками механічної жовтяниці у 30 хворих (23,4 %) та у 48 хворих (37,2 %), відповідно; біліарна стриктура (гіпертензія) без механічної жовтяниці на момент госпіталізації, але з інтермітуючими епізодами механічної жовтяниці у анамнезі та/або інструментальними (діаметр холедоха  $\geq 10$  мм) та лабораторними ознаками (підвищення лужної фосфатази  $\geq 3$  рази від норми) спостерігалася у 2 хворих (1,5 %) та 24 хворих (18,6 %), відповідно.

Ці ускладнення, а також ступінь фібротичних змін ПЗ та їх локалізація по відношенню до анатомічних відділів ПЗ, стан протокової системи і рівень її обструкції, розміри та локалізація конкрементів, кальцинатів та псевдокіст були основними при виборі способу оперативного втручання.

Малоінвазивні втручання в якості першого етапу лікування ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією виконані 153 (59,5 %) хворим.

Для оцінки ефективності розробленої тактики і запропонованих способів хірургічного лікування хворих на ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією з урахуванням терміну захворювання був проведений порівняльний аналіз лікування хворих в групах спостереження.

Після виконання оперативних втручань при ХП з панкреатичною та БГ кількість післяопераційних ускладнень в групі порівняння – «пізня хірургія» – складала 10 (6,8 %), в той час як в основній групі – «рання хірургія» – 4 (2,7 %), що було достовірно менше в 2,2 рази ( $\chi^2=17,70$ ;  $p<0,001$ ). В групі порівняння – «пізня хірургія» – померло 3 хворих, тоді як в основній групі летальних випадків не спостерігалось. Післяопераційна летальність була обумовлена: 1 – внутрішньочеревинною кровотечею; 1 – від печінковою недостатністю; 1 – неспроможністю гастроентероанастомозу. В основній групі – «рання хірургія» – летальність відсутня. В групах «рання хірургія» та «пізня хірургія», відповідно: післяопераційні панкреатичні фістули виникли в 4 (2,7 %) та 10 хворих (6,8 %), всі класу «В» за ISGPS, які закрилися самостійно; транзиторні жовчні нориці виникли у 2 (1,4 %) та 5 (3,4 %) хворих, які закрилися самостійно; післяопераційна кровотеча виникла у 3 (2,1 %) та 4 (2,7 %) хворих, всі класу «В» за ISGPS, гемостаз досягнутий шляхом релапаротомії в усіх випадках. Статистично достовірних відмінностей між групами за частотою вказаних ускладнень не було ( $p>0,05$ ). За середньою тривалістю операції –  $140,27\pm 47,31$  хвилини та  $152,4\pm 37,95$  хвилини, групи статистично достовірно не відрізнялися:  $t(145)=-1,713$ ,  $p$  (двост.)= $0,08$ .

З ускладнень з боку прилеглих органів, у при накладанні ПСА спостерігалися стриктура дистального відділу холедоуху у 3 пацієнтів, що стало показанням до виконання етапного лікування у вигляді черезшкірної черезпечінкової холангіостомії у 1 пацієнта з подальшим виконанням гепатикоєюноанастомозу, у двох інших втручання було доповнене трансдуоденальною папілосфінктеротомією. При накладанні ПСА+ГЕА у 1

хворого передопераційно було діагностовано лівосторонній гідроторакс, проведено дренажування по Бюлау, дослідження випоту на амілазу підтвердило діагноз панкреатоплевральної фістули, остання остаточно розрішилася після основної операції.

Ранні післяопераційні ускладнення у при ПСА – транзиторна жовчна нориця у 1 хворого з лапароскопічним ПСА та холецистектомією, усунуто шляхом релапароскопії, дренажування черевної порожнини; внутрішньочеревна кровотеча клас А по ISGPS виникла у 1 хворого - розрішена консервативно. При ПСА+ вірсунгектомія: 1 шлунково-кишкова кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу, розрішена консервативно. Періопераційної летальності не було. Середній час операції при виконанні ПСА становив 154 хвилини (136-215), середній час ПСА з BE-203 хвилини (189-232).

Оцінка ЯЖ хворих у віддалений період після оперативних втручань при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією (через 12 місяців після операцій) проведена у 111 осіб основної групи – «рання хірургія» та у 109 осіб групи порівняння – «пізня хірургія».

За всіма показниками опитувальника SF-36, окрім «Фізичного функціонування», група «рання хірургії» переважає над групою «пізня хірургії» ( $p < 0,05$ ). Показник «Фізичне функціонування» склав 80,47, СВ 11,7 у основній групі – «рання хірургія» проти 81,95, СВ 10,61 у групі порівняння – «пізня хірургія». Показник «Рольове фізичне функціонування» склав 74,59, СВ 11,7 у основній групі – «рання хірургія» проти 48,55, СВ 26,38 у групі порівняння – «пізня хірургія». Показник «Біль» склав 72,5, СВ 13,47 у групі – «рання хірургія» проти 50,52, СВ 18,8 у групі порівняння – «пізня хірургія». Показник «Загальний стан здоров'я» склав 67,74, СВ 16,02 у основній групі – «рання хірургія» проти 55,28, СВ 15,35 у групі порівняння – «пізня хірургія». Показник «Життєва сила» склав 71,89, СВ 10,71 у основній групі – «рання хірургія» проти 65,57, СВ 11,03 у групі порівняння – «пізня хірургія». Показник «Соціальне функціонування» склав 83,22, СВ 19,72 у основній групі – «рання хірургія» проти 68,84, СВ 19,72 у групі порівняння – «пізня хірургія».

Показник «Рольове емоційне функціонування» склав 72,48, СВ 23,65 у основній групі – «рання хірургія» проти 54,1, СВ 26,26 у групі порівняння – «пізня хірургія». Показник «Психологічне здоров'я» склав 78,32, СВ 5,99 у основній групі – «рання хірургія» проти 72,69, СВ 12,64 у групі порівняння – «пізня хірургія». Слід відмітити особливо виражену різницю середніх в ключових показниках для хворого на ХП, таких як «Біль»: 72,5, СВ 13,47 проти 50,52, СВ 18,8; «Рольове фізичне функціонування»: 74,59, СВ 17,31 проти 17,31, СВ 26,38 відповідно.

Це дає підстави стверджувати, що у основній групі – «рання хірургія» після застосування тактики «рання хірургія» суб'єктивна оцінка стану здоров'я пацієнта є вищою і через 12 місяців після операції якість життя у цій групі достовірно вища.

Порівняльна оцінка якості життя після хірургічного лікування ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією за даними опитувальника EORTC QLQ-C30 v.3.0, за шкалою глобального статусу здоров'я відзначає достовірно ( $p < 0,05$ ) кращі показники основної групи – «рання хірургія».

За функціональними шкалами опитувальника EORTC QLQ-C30 v.3.0, показник «Фізичне функціонування» склав 83,33, СВ 11,58 у основній групі – «рання хірургія» проти 78,88, СВ 10,16 у групі порівняння – «пізня хірургія». Показник «Рольове функціонування» склав 78,37, СВ 16,02 у основній групі – «рання хірургія» проти 55,3, СВ 17,08 у групі порівняння – «пізня хірургія». Показник «Емоціональне функціонування» склав 82,99, СВ 11,15 у основній групі – «рання хірургія» проти 76,64, СВ 14,99 у групі порівняння – «пізня хірургія». Показник «Соціальне функціонування» склав 79,05, СВ 17,01 у основній групі – «рання хірургія» проти 68,68, СВ 16,67 у групі порівняння – «пізня хірургія». Показник «Когнітивне функціонування» склав 86,93, СВ 14,92 у основній групі – «рання хірургія» проти 83,83, СВ 12,73 у групі порівняння – «пізня хірургія». З симптоматичних шкал статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) отримані в показниках «Біль» та «Діарея». В опитувальнику EORTC QLQ-C30 на відміну від SF-36, чим вище

симптоматична шкала, тим сильніше виражений відповідний симптом. Основна група – «рання хірургія» мала кращі середні показники, порівняно з групою порівняння – «пізня хірургія»: «Біль» – 27,7, СВ 15,17 проти 52,02, СВ 22,55, «Діарея» – 7,65, СВ 14,11 проти 22,72, СВ 23,5. Середній показник шкали «Загальний стан здоров'я/Якість життя», статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) був кращий у основній групі – «рання хірургія» – 77,47 СВ 13,06 проти 61,36 СВ 13,68, відповідно.

За результати авторського опитувальника ВАШ результати основної групи – «рання хірургія» та групи порівняння – «пізня хірургія» статистично достовірно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ) за пунктами «Паління» та «Вживання алкоголю за останній рік»: у 67 осіб (60,8 %) основної групи – «рання хірургія» та 65 особи (60,3 %) групи порівняння – «пізня хірургія» відповіли «Кинув/Палю в даний час», а 43 особи (39,2 %) у основної групи – «рання хірургія» та 38 осіб (35,3 %) у групи порівняння – «пізня хірургія» відповіли «Вживав алкоголь за останній рік». Проте основна група – «рання хірургія» та групи порівняння – «пізня хірургія» достовірно відрізнялись ( $p < 0,05$ ) за наявністю та ступенем болі по ВАШ («Сильний біль»). Так, у 2 осіб (2,7 %) проти 49 осіб (45,6 %), відповідно, за наявністю та ступенем ендокринної недостатності («Вперше виявлений ЦД/Погіршення ЦД») у 39 осіб (35,1 %) проти 72 осіб (66,7 %), відповідно, та за наявністю екзокринної недостатності («Немає екзокринної недостатності») у 432 осіб (39,2 %) та у 23 осіб (21,7 %), відповідно.

Отже, у цьому дослідженні ми демонструємо, що резекцію підшлункової залози при ХП можна вважати безпечною та можливою процедурою з низьким рівнем смертності.

Висока частота випадків виявлення аденокарциноми підшлункової залози доводить необхідність раннього хірургічного лікування та рекомендує його як ефективний підхід до лікування. ХП – це фіброзно-запальне захворювання підшлункової залози, що призводить до екзокринної та ендокринної недостатності з функціональними порушеннями, включаючи



рецидивуючий або постійний виснажуючий біль у животі, цукровий діабет або порушення травлення у більшості пацієнтів [242]. Крім того, ХП вважається фактором ризику раку підшлункової залози, і подальший загальний довгостроковий прогноз є ускладненим. Незважаючи на те, що за останні роки було досягнуто значного прогресу в патофізіологічному розумінні розвитку та протікання ХП, науково-обґрунтованих рекомендацій щодо стандартів клінічного лікування все ще бракує, особливо через брак високоякісних рандомізованих контрольованих досліджень [49]. Відповідно, прийняття клінічних рішень різняться в різних панкреатичних центрах і реалізуються численні варіанти лікування, включаючи медикаментозне, радіологічне, ендоскопічне та хірургічне втручання, залежно від індивідуальних уподобань лікаря первинної ланки [243].

За даними літератури, діагноз ХП, як правило, підтверджується за допомогою технологій візуалізації. А саме, ендосонографія, комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія – є переважними методами діагностики для оцінки морфологічних аномалій підшлункової залози, що відповідає останнім рекомендаціям. Хоча ЕРХПГ має найвищу діагностичну чутливість з усіх методів візуалізації для виявлення ХПГ, ЕРХПГ є інвазивною технікою з ризиком пов'язаних з процедурою ускладнень, таких як панкреатит після ЕРХПГ. У нашому дослідженні проведено передопераційне ЕРХПГ 27 (38,0 %) хворим при БГ, стентування загальної жовчної протоки виконано 6 (8,4 %) хворим з стентуванням загальної панкреатичної протоки – 2 (2,8 %). Під час остаточного оперативного втручання виконували інтраопераційну холангіографію (ІОХГ) через культю жовчноміхурної протоки – при потраплянні контрасту в ДПК одразу, діагноз БГ був виключений, при появі контрасту в ДПК після декомпресії холедоха шляхом виконання прямого втручання на ПЗ – БГ вважалася розрішеною. У дев'яти хворих (13,6 %) на ХП та БГ з невираженим збільшенням головки ПЗ для адекватної біліарної декомпресії оперативне втручання на ПЗ було доповнено ТДПСТ в нашій модифікації.

D. Cahen зі співавт. продемонстрували, що хірургічне дренивання протоки підшлункової залози є більш ефективним, ніж ендоскопічне лікування у пацієнтів з обструкцією протоки підшлункової залози внаслідок ХП, що відповідає нашим результатам [244]. Крім того, автори повідомили, що у довгостроковій перспективі пацієнти з ХП, які перенесли хірургічне втручання як початкове лікування, мали кращі результати зменшення болю з меншою кількістю інвазивних процедур, ніж пацієнти, яких лікували тільки ендоскопічно. Крім того, майже половині пацієнтів, яким проводилися ендоскопічні втручання в подальшому потребувало оперативного втручання. Вони також дійшли висновку, що загальне уявлення про те, що ендоскопічне лікування є менш інвазивним, ніж хірургічне втручання, не може бути достовірним [245].

K. Rutter зі співавт. ретроспективно оцінили віддалені результати 292 пацієнтів із ХП та продемонстрували, що пацієнти, які спочатку перенесли хірургічне втручання, потребували меншої кількості подальших втручань, потребували коротшого перебування в стаціонарі та мали кращу якість життя порівняно з тими, хто пройшов виключно ендоскопічне або консервативне лікування [246]. Інші автори дійшли висновку, що рання операція може запобігти функціональному та морфологічному незворотньому пошкодженню залози [247]. У нашому дослідженні середній вік пацієнтів із ХП, яким проведено хірургічне втручання склав  $(46,22 \pm 10,47)$  роки, тоді як за даними світової літератури середній вік пацієнтів із ХП та виявленою аденокарциномою ПЗ склав 63,8 роки. Це додатково підтверджує ранню потребу в хірургічному втручанні для запобігання злжакісної трансформації. Таким чином, гіпотеза про те, що відкладення операції негативно впливає на результат лікування є статистично підтриманою.

Слід визнати, що дискусії щодо вибору оперативного втручання ще тривають. Панкреатодуоденектомія, пілорозберігаюча панкреатодуоденектомія та панкреатодуоденальна резекція є важливим варіантом лікування пацієнтів із ХП. Проте результати систематичного огляду

та мета-аналізу показали, що всі процедури однаково ефективні для лікування болю, повторних післяопераційних втручань, екзокринної та ендокринної недостатності [248].

Результати одноцентрових досліджень, що демонструють перевагу резекції голівки підшлункової залози із збереженням дванадцятипалої кишки, не були підтверджені в багатоцентровому дослідженні [195].

Запропонований новий спосіб вірсунгектомії, який окрім усунення центральної панкреатичної гіпертензії, найбільш простим шляхом дозволяє усувати панкреатичну гіпертензію в протоках меншого порядку, при цьому максимально зберігаючи панкреатичну паренхіму при ХП з панкреатичною гіпертензією, що забезпечує найкращий функціональний результат у віддалені терміни та з великою вірогідністю попереджає подальший розвиток онкологічного процесу у ПХ.

Крім того, численні дослідження виявили тісний зв'язок між ХП і раком підшлункової залози. Пацієнти зі спадковим панкреатитом і раннім початком захворювання мають помітно підвищений ризик принаймні в 50 разів більше, ніж у загальній популяції [249]. Крім того, мета-аналіз засвідчив відносний ризик раку підшлункової залози у пацієнтів із ХП із 10–20-річним інтервалом між початком панкреатиту і розвитком злоякісної пухлини підшлункової залози [250].

Отже, показання до раннього оперативного втручання є обґрунтованими та потребують впровадження в повсякденну практику. Це дослідження обмежене загальними упередженнями, які в основному зумовлені ретроспективним характером цього аналізу. Точність і повноту збору даних дуже важко контролювати, особливо протягом такого тривалого періоду дослідження. Крім того, з часом схеми лікування змінюються. Сильною стороною цього дослідження є велика вибірка пацієнтів за тривалий період та спостереження за ними з аналізом результатів.

Результатом нашого ретроспективного та проспективного дослідження, є розробка принципово нового підходу до тактики лікування ХП, заснованій

на «ранній хірургії» панкреатичної та біліарної гіпертензії при ХП з застосуванням розроблених резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми ПЗ і ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії, що значно підвищує ЯЖ. Кращі функціональні результати, вказують на те, що «рання хірургія» при виявленні клінічних та інструментальних ознак ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією є ключовим фактором успіху лікування.

Мінімально інвазивні втручання є важливим фактором у лікуванні ХП. Тому лапароскопічні втручання мають всі переваги лапароскопічної хірургії [251, 252]. Так, за період 2016-2018 рр. нами було зроблено чотири спроби лапароскопічної поздовжньої панкреатосюностомії на базі відділення хірургії та малоінвазивних технологій, що становило 16 % серед усіх хворих на ХП. Післяопераційне перебування становило в середньому 9 днів, а середній період спостереження становив 5,5 років. У одного пацієнта спостерігався жовчний затік, який вели шляхом лапароскопічного дронування, який спонтанно припинився на 4 добу. Панкреатичних норичь та летальних випадків не було. Такі результати є співставними даним літератури.

В даний час стандартом оцінки ефективності консервативного та/або оперативного лікування різних захворювань є обов'язкове визначення якості життя хворого після одержаного виду терапії [253, 254].

Більшість авторів рекомендують використовувати загальний міжнародний опитувальник MOS SF-36 як загальний опитувальник оцінки якості життя (ЯЖ) у хворих на хронічний панкреатит [255, 256]. Його значущість обумовлена можливістю оцінювання ЯЖ у пацієнтів з різними нозологічними формами та порівнянням його показників із такими у здорових осіб. За даними більшості зарубіжних досліджень, хворим на ХП рекомендовано використовувати комбінацію загального опитувальника EORTC QLQ-C30 та MOS SF-36 [257, 258, 259].

Опубліковані результати досліджень якості життя пацієнтів з ХП показали, що пацієнти з хронічним панкреатитом мають суттєве погіршення

якості життя, і, що найважливіше, погіршення якості життя у пацієнтів молодого віку є вищим, ніж у старшої категорії, з очевидними економічними наслідками для суспільства. Що стосується статі, в італійському дослідженні [255] порушення різних сфер було більш вираженим у жінок, і цей висновок відрізняється від результатів німецьких досліджень [259, 260]. Що також продемонструвало наше дослідження, а саме аналіз якості життя пацієнтів з ХП. Це можна пояснити, принаймні частково, тим фактом, що італійські жінки, що страждають хронічним панкреатитом, погано переносять цю хворобу. В італійському дослідженні виявили, що, ані тип хірургії підшлункової залози, ані ендоскопічна терапія не змогли суттєво змінити фізичну та психічну сфери, які досліджував SF-36; це відрізняється від попередніх досліджень щодо різних хірургічних та ендоскопічних варіантів [261, 262, 263], і така різниця може бути пов'язана з тим, що ці дослідження залучали високовідібрану групу пацієнтів з коротким інтервалом часу між втручанням і оцінкою якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я (3-74 місяці); Іншим можливим недоліком, який присутній в цих хірургічних/ендоскопічних дослідженнях, полягає в тому, що їхні дані не були скориговані за статтю та віком. Супутні захворювання не були істотно пов'язані з якістю життя цих пацієнтів, можливим поясненням цього явища є той факт, що хронічний панкреатит сам по собі визначає значне погіршення якості життя.

Проведене дослідження оцінює контроль болю та інші суб'єктивні аспекти якості життя з демонстрацією більш високих показників якості життя у основній групі «ранньої хірургії». Розроблений у клініці модифікований опитувальник ВАШ доповнює розуміння стану пацієнтів через 12 місяців після оперативного лікування та дає можливість оцінити прояви екзокринної недостатності. Комбінація трьох опитувальників (SF-36, EORTC QLQ-C30 v.3, модифікований опитувальник ВАШ) дає більш повну картину якості життя пацієнтів, а ніж їх окреме використання.

При ретроспективному дослідженні встановлено, що хірургічні втручання на ПЗ виконані в термін до 3 років (медіана 2,75 р.) від початку

клінічного прояву ХП – «рання хірургія», за усіма шкалами опитувальників SF-36, EORTC QLQ-C30 v.3 мають достовірну ( $p < 0,05$ ) перевагу для збереження ЯЖ хворих у віддаленому післяопераційному періоді. Розроблений опитувальник для оцінки якості життя хворих на хронічний панкреатит дає можливість достовірної оцінки ендокринної і екзокринної функції підшлункової залози та факторів ризику прогресування захворювання.

Вибір хірургічної тактики повинен бути обґрунтованим на індивідуально, вибір втручання обумовлює покращення якості життя для пацієнтів з хронічним панкреатитом.

При аналізі результатів застосування розробленої тактики «ранньої хірургії» ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією у віддаленому періоді встановлено: за порівняльною оцінкою якості життя в основній групі і в групі порівняння після оперативного лікування з застосуванням шкал опитувальника MOS SF-36 у хворих основної групи показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я збільшились на 18,2 % ( $p < 0,05$ ) та 20,3 % ( $p < 0,05$ ), відповідно; зменшились випадки ендокринної з 38,2 % до 17,1 % ( $\chi^2 = 9,78$ ;  $p < 0,01$ ) та екзокринної недостатності ПЗ – з 55,5 % до 28,1 % ( $\chi^2 = 4,63$ ;  $p < 0,05$ ); знизилась частота повторних госпіталізацій з 42,6 % до 10,9 % ( $\chi^2 = 15,15$ ;  $p < 0,001$ ), пов'язаних з прогресуванням інтенсивного болю з 17,6 % до 1,6 % випадків ( $\chi^2 = 7,88$ ;  $p < 0,01$ ), а тупого ниючого болю з 25,0 % до 9,4 % ( $\chi^2 = 4,56$ ;  $p < 0,05$ ); знизилась частота рецидивів ХП з 19,1 % до 3,1 % ( $\chi^2 = 6,86$ ;  $p < 0,01$ ) та повторних операцій з 27,9 % до 3,1 % випадків ( $\chi^2 = 13,38$ ;  $p < 0,001$ ).

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення результатів та практичне рішення актуальної науково-практичної проблеми хірургічного лікування ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією на основі нових наукових даних про прогресування фіброзу і ускладнень в залежності від терміну захворювання, покращення результатів хірургічного лікування ХП шляхом застосування обґрунтованої тактики ранньої хірургії з удосконаленням резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми ПЗ і ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії, що значно підвищує ЯЖ пацієнтів.

1. За даними ретроспективного аналізу результатів хірургічного лікування хворих на ХП, встановлено, що основним клінічним проявом ХП у хворих є больовий синдром (98,4%) на тлі панкреатичної гіпертензії (89,4%), яка у 52,7% супроводжується конкрементами ГПП, у 38,6% – кальцинатами паренхіми ПЗ, у 66,1% – псевдокістами ПЗ, у 15,3% – змінами головки ПЗ по типу «Inflammatory Mass», у 40,9% – біліарною гіпертензією, у 27,1% – портальною гіпертензією, у 13,9% – дуоденальною непрохідністю.

2. При ретроспективному дослідженні встановлено, що хірургічні втручання на ПЗ виконані в термін до 3 років (медіана 2,75 р.) від початку клінічного прояву ХП – «рання хірургія», за усіма шкалами опитувальників SF-36, EORTC QLQ-C30, мають достовірну ( $p < 0,05$ ) перевагу для збереження ЯЖ хворих у віддаленому післяопераційному періоді. Розроблений опитувальник для оцінки якості життя хворих на хронічний панкреатит дає можливість достовірної оцінки ендокринної і екзокринної функції підшлункової залози та факторів ризику прогресування захворювання.

3. У 28,0% пацієнтів, в яких було виконано прямі оперативні втручання на ПЗ з приводу ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією протягом наступних 5 років виник гострий калькульозний холецистит, причиною якого може бути регіональна денервація у панкреатобіліарній зоні та відповідно

порушення жовчовідтоку, тому хірургічні втручання при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією завжди повинні супроводжуватись холецистектомією.

4. За даними морфологічних досліджень встановлено, що в термін більше 3 років (медіана 5,85 р.) від початку клінічного прояву ХП – «пізня хірургія», визнається достовірне ( $p < 0,05$ ) прогресування фіброзу за рахунок зростання рівня експресії Collagen I типу та фібронектину, що обумовлює щільний муфтоподібний периневральний та периваскулярний фіброз і стенозування просвіту протоків ПЗ навколо «тубулоподібних» комплексів, це клінічно відповідало наявності інтенсивного больового синдрому ( $\chi^2 = 10,87$ ;  $p < 0,01$ ). Експресія Collagen I типу спостерігається також і в ацинарній тканині з тонкими прожилками в острівцях Лангерганса. Встановлена в цей термін інтраепітеліальна протокова неоплазія PanIN, яка згодом може призвести до розвитку протокової аденокарциноми ПЗ, обґрунтовує виконання вірсунгектомії при хірургічному лікуванні ХП з панкреатичною гіпертензією.

5. Встановлено, що ПДП, для якого характерна ектопія тканини ПЗ в стінку ДПК та гіпертрофія бруннерових залоз зустрічається у 2,3% при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією, найбільшу специфічність та інформативність в його діагностиці має ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУД), панкреатодуоденальна резекція залишається найбільш обґрунтованою операцією, так як при ПДП завжди є дуоденальна непрохідність та дилатація шлунка.

6. Визначені ранні показання до виконання комбінованих прямих оперативних втручань на підшлунковій залозі при ХП при поєднанні панкреатичної та біліарної гіпертензії та розроблено новий спосіб зовнішнього дронування ГПП та холедоуху через трансдуоденальну папілосфінктеротомію без накладання ПСА.

7. Запропонований новий спосіб вірсунгектомії, який окрім усунення центральної панкреатичної гіпертензії, найбільш простим шляхом дозволяє усувати панкреатичну гіпертензію в протоках меншого порядку, при цьому



максимально зберігаючи панкреатичну паренхіму при ХП з панкреатичною гіпертензією, що забезпечує найкращий функціональний результат у віддалені терміни.

8. За результатами проведених ретроспективних і проспективних рандомізованих досліджень, розроблено принципово новий підхід до тактики лікування ХП, заснований на «ранній хірургії» панкреатичної та біліарної гіпертензії при ХП з застосуванням розроблених резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми ПЗ і ліквідацію панкреатичної та біліарної гіпертензії, що значно підвищує ЯЖ. Кращі функціональні результати, вказують на те, що «рання хірургія» при виявленні клінічних та інструментальних ознак ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією є ключовим фактором успіху лікування.

9. При аналізі результатів застосування тактики «ранньої хірургії» та розроблених способів резекційно-дренуючих операцій при лікуванні ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією у віддаленому періоді встановлено: за порівняльною оцінкою якості життя в основній групі і в групі порівняння після оперативного лікування з застосуванням шкал опитувальника MOS SF-36 у хворих основної групи показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я збільшились на 18,2% ( $p < 0,05$ ) та 20,3% ( $p < 0,05$ ), відповідно; зменшились випадки ендокринної з 38,2% до 17,1% ( $\chi^2 = 9,78$ ;  $p < 0,01$ ) та екзокринної недостатності ПЗ – з 55,5% до 28,1% ( $\chi^2 = 4,63$ ;  $p < 0,05$ ); знизилась частота повторних госпіталізацій з 42,6% до 10,9% ( $\chi^2 = 15,15$ ;  $p < 0,001$ ), пов'язаних з прогресуванням інтенсивного болю з 17,6% до 1,6% випадків ( $\chi^2 = 7,88$ ;  $p < 0,01$ ), а тупого ниючого болю з 25,0% до 9,4% ( $\chi^2 = 4,56$ ;  $p < 0,05$ ); знизилась частота рецидивів ХП з 19,1% до 3,1% ( $\chi^2 = 6,86$ ;  $p < 0,01$ ) та повторних операцій з 27,9% до 3,1% випадків ( $\chi^2 = 13,38$ ;  $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою покращення результатів хірургічного лікування ускладнених форм ХП з протоковою гіпертензією, покази до операції необхідно встановлювати у термін до 3 років – до виникнення незворотних патологічних процесів, включаючи вірогідність онкологічної трансформації. Шляхом визначення ступеня екзокринної недостатності ПЗ, визначення показників якості життя і особливо оцінки шкали болю за допомогою опитувальника ВАШ, розробленого в клініці. Поєднання результатів опитування та дані клініко-біохімічних показників підвищують якість оцінки екзокринної недостатності.

2. Застосування доопераційного ендо-УЗД гепатобіліарної системи, КТ ОЧП, панкреатовірсунгографія дає можливість вибору оптимального оперативного втручання при ХП з протоковою гіпертензією, кістами та внутрішніми норицями. Ці методи рекомендуємо як обов'язкові неінвазивні методи діагностики. Надання хірургічної допомоги хворим з ускладненими формами ХП повинно проводитись у спеціалізованих клініках, де є можливим виконання повного діагностичного скринінгу та наявні фахівці, що мають досвід таких операцій.

3. Враховуючи те, що при проведенні втручання на підшлунковій залозі може бути регіональна денервація у панкреатобіліарній зоні та відповідно порушення жовчовідтоку, ми рекомендуємо хірургічні втручання при ХП з панкреатичною та БГ завжди доповнювати холецистектомією.

4. Встановлено, що експресія Collagen I типу спостерігається також в ацинарній тканині з тонкими прожилками в острівцях Лангерганса. Встановлена інтраепітеліальна протокова неоплазія PanIN, у термін до 3 років, яка згодом може призвести до розвитку протокової аденокарциноми ПЗ, тому рекомендоване виконання вірсунгектомії при хірургічному лікуванні ХП з панкреатичною гіпертензією запропонованими модифікаціями

5. Запропонований нами спосіб лікування ХП з панкреатичною та БГ, дозволяє окрім усунення панкреатичної гіпертензії, усунути БГ, при цьому він

є більш фізіологічним. Спочатку виконується панкреатоєюностомія на відключеній за Ру кишці, яка доповнюється трансдуоденальною папілосфінктеротомією з вірсунгопластикою. Вірсунгову протоку дрениують через великий сосок ДПК та виводять через куксу міхурової протоки. Для адекватної декомпресії повздожня панкреатоєюностомія була доповнена трансдуоденальною папілосфінктеротомією з вірсунгопластикою. Фізіологічність втручання досягається усуненням панкреатичної протокової гіпертензії на рівні гирла та безпосередньо протягом всієї ГПП, ліквідується БГ з збереженням природного пасажу їжі через дванадцятипалу кишку.

6. Дренування порожнини кісти ПЗ першого типу під контролем УЗД є методом, який необхідно використовувався як перший етап лікування хворих з наявністю кістозних утворень ПЗ до нормалізації тяжких метаболічних порушень, пов'язаних з екзо- та ендокринною неспроможністю ПЗ, визначенням основних ускладнень панкреатиту та вибору способу оперативного лікування. Показаннями до дренування псевдокіст ПЗ під контролем УЗД є: гострі псевдокісти; прогресивне збільшення розмірів кісти; розмір кісти більше 5 см; виражена больова симптоматика; наявність компресійних ускладнень (механічна жовтяниця, дуоденальна непрохідність); інфікування кісти; доведена відсутність макроскопічного співустя порожнини кісти з протоковою системою ПЗ.

Протипоказаннями для виконання дренування під контролем УЗД були: псевдокісти, що містять великі секвестри; кровотеча в порожнину кісти; відсутність можливості вибору безпечної траєкторії для проведення дренажного катетера; доведений зв'язок порожнини кісти з ГПП; багатокамерні кісти; труднощі в диференціальній діагностиці з кістозними новоутвореннями пухлинного генезу.

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 та зменшує частоту повторних госпіталізацій.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Beyer, G., Habtezion, A., Werner, J., Lerch, M. M., & Mayerle, J. (2020). Chronic pancreatitis. *Lancet (London, England)*, 396(10249), 499–512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31318-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31318-0).
2. Shimizu, K., Ito, T., Irisawa, A., Ohtsuka, T., Ohara, H., Kanno, A., Kida, M., Sakagami, J., Sata, N., Takeyama, Y., Tahara, J., Hirota, M., Fujimori, N., Masamune, A., Mochida, S., Enomoto, N., Shimosegawa, T., & Koike, K. (2022). Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *Journal of gastroenterology*, 57(10), 709–724. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01911-6>
3. Krishna, S. G., Kamboj, A. K., Hart, P. A., Hinton, A., & Conwell, D. L. (2017). The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, 46(4), 482–488. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000783>.
4. Dirweesh, A., Trikudanathan, G., & Freeman, M. L. (2022). Endoscopic Management of Complications in Chronic Pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*, 67(5), 1624–1634. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07391-1>
5. Kessler, A., Weksler-Zangen, S., & Ilan, Y. (2020). Role of the Immune System and the Circadian Rhythm in the Pathogenesis of Chronic Pancreatitis: Establishing a Personalized Signature for Improving the Effect of Immunotherapies for Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, 49(8), 1024–1032. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001626>
6. Balázs, A., Balla, Z., Kui, B., Maléth, J., Rakonczay, Z., Jr, Duerr, J., Zhou-Suckow, Z., Schatterny, J., Sandler, M., Mayerle, J., Kühn, J. P., Tiszlavicz, L., Mall, M. A., & Hegyi, P. (2018). Ductal Mucus Obstruction and Reduced Fluid Secretion Are Early Defects in Chronic Pancreatitis. *Frontiers in physiology*, 9, 632. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00632>
7. Копчак, В. М., Пилипчук, В. І., Хомяк, І. В., Перерва, Л. О., Шевколенко, Г. Г., & Давиденко, Н. Г. (2016). Біліарна гіпертензія при

хронічному панкреатиті та особливості її діагностики. *Клінічна хірургія*, 2, 34–37.

8. Sutton, T. L., Pommier, R. F., Mayo, S. C., Gilbert, E. W., Papavasiliou, P., Babicky, M., Gerry, J., Sheppard, B. C., & Worth, P. J. (2022). Similar Outcomes in Minimally Invasive versus Open Management of Primary Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Regional, Multi-Institutional Collaborative Analysis. *Cancers*, 14(6), 1387. <https://doi.org/10.3390/cancers14061387>

9. Tsukamoto, T., Nobori, C., Nishiyama, T., Lee, T., Kaizaki, R., Inoue, T., & Nishiguchi, Y. (2019). Laparoscopic Surgery for Chronic Pancreatitis. Abstracts of Papers Submitted to the Joint 50th Anniversary Meeting of the American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society, November 6–9, 2019, Maui, Hawaii. *Pancreas*, 48(10), 1538–1538. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001419>

10. Dawod, E., & Kahaleh, M. (2018). Management of Benign and Malignant Pancreatic Duct Strictures. *Clinical endoscopy*, 51(2), 156–160. <https://doi.org/10.5946/ce.2017.085>

11. Nag, H. H., Nekarakanti, P. K., Arvinda, P. S., & Sharma, A. (2022). Laparoscopic versus open surgical management of patients with chronic pancreatitis: A matched case-control study. *Journal of minimal access surgery*, 18(2), 191–196. [https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS\\_183\\_20](https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_183_20)

12. Kvasivka, O., Sumarokova, V., Beznosenko, A., & Kopchak, K. (2022). Hybrid laparoscopic pancreaticoduodenectomy: Ukrainian single center experience. *European Journal of Surgical Oncology*, 48(2), e128-e129

13. Ghorbani, P., Dankha, R., Brisson, R., D'Souza, M. A., Löhr, J. M., Sparrelid, E., & Vujasinovic, M. (2022). Surgical Outcomes and Trends for Chronic Pancreatitis: An Observational Cohort Study from a High-Volume Centre. *Journal of clinical medicine*, 11(8), 2105. <https://doi.org/10.3390/jcm11082105>

14. Roch, A., Teyssedou, J., Mutter, D., Marescaux, J., & Pessaux, P. (2014). Chronic pancreatitis: A surgical disease? Role of the Frey procedure. *World journal of gastrointestinal surgery*, 6(7), 129–135. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v6.i7.129>

15. Hughes, D. L., Hughes, I., & Silva, M. A. (2022). A meta-analysis of the long-term outcomes following surgery or endoscopic therapy for chronic pancreatitis. *Langenbeck's archives of surgery*, 407(6), 2233–2245. <https://doi.org/10.1007/s00423-022-02468-x>
16. Ashraf, H., Colombo, J. P., Marcucci, V., Rhoton, J., & Olowoyo, O. (2021). A Clinical Overview of Acute and Chronic Pancreatitis: The Medical and Surgical Management. *Cureus*, 13(11), e19764. <https://doi.org/10.7759/cureus.19764>
17. Issa, Y., Kempeneers, M. A., Bruno, M. J., Fockens, P., Poley, J. W., Ahmed Ali, U., Bollen, T. L., Busch, O. R., Dejong, C. H., van Duijvendijk, P., van Dullemen, H. M., van Eijck, C. H., van Goor, H., Hadithi, M., Haveman, J. W., Keulemans, Y., Nieuwenhuijs, V. B., Poen, A. C., Rauws, E. A., Tan, A. C., ... Dutch Pancreatitis Study Group (2020). Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 323(3), 237–247. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.20967>
18. Drewes, A. M., Bouwense, S. A. W., Campbell, C. M., Ceyhan, G. O., Delhaye, M., Demir, I. E., Garg, P. K., van Goor, H., Halloran, C., Isaji, S., Neoptolemos, J. P., Olesen, S. S., Palermo, T., Pasricha, P. J., Sheel, A., Shimosegawa, T., Szigethy, E., Whitcomb, D. C., Yadav, D., & Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis (2017). Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 17(5), 720–731. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.006>
19. Olesen, S. S., Krauss, T., Demir, I. E., Wilder-Smith, O. H., Ceyhan, G. O., Pasricha, P. J., & Drewes, A. M. (2017). Towards a neurobiological understanding of pain in chronic pancreatitis: mechanisms and implications for treatment. *Pain reports*, 2(6), e625. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000625>

20. Eller, O. C., Glidden, N., Knight, B., McKearney, N., Perry, M., Bernier Carney, K. M., Starkweather, A., Young, E. E., & Baumbauer, K. M. (2021). A Role for Global DNA Methylation Level and *IL2* Expression in the Transition From Acute to Chronic Low Back Pain. *Frontiers in pain research (Lausanne, Switzerland)*, 2, 744148. <https://doi.org/10.3389/fpain.2021.744148>
21. Yu, D., Zhu, J., Zhu, M., Wei, K., Chen, Q., Wu, X., Miao, X., & Lu, Z. (2019). Inhibition of Mast Cell Degranulation Relieves Visceral Hypersensitivity Induced by Pancreatic Carcinoma in Mice. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 69(2), 235–245. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01352-6>
22. Agawa, S., Futagami, S., Yamawaki, H., Tsushima, R., Higuchi, K., Habiro, M., Kawawa, R., Kodaka, Y., Ueki, N., Watanabe, Y., Gudis, K., Ohashi, R., & Iwakiri, K. (2022). Trypsin may be associated with duodenal eosinophils through the expression of PAR2 in early chronic pancreatitis and functional dyspepsia with pancreatic enzyme abnormalities. *PloS one*, 17(10), e0275341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275341>
23. Chow, R. P., Nguyen, K., Gou, W., Green, E., Morgan, K., Lancaster, W., Helke, K., Strange, C., & Wang, H. (2021). A Novel Cellular Therapy to Treat Pancreatic Pain in Experimental Chronic Pancreatitis Using Human Alpha-1 Antitrypsin Overexpressing Mesenchymal Stromal Cells. *Biomedicines*, 9(11), 1695. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111695>
24. Manohar, M., Verma, A. K., Venkateshaiah, S. U., Sanders, N. L., & Mishra, A. (2017). Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 8(1), 10–25. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.10>
25. Kazmierak, W., Korolczuk, A., Kurzepa, J., Czechowska, G., Boguszewska-Czubarra, A., & Madro, A. (2020). The influence of erythropoietin on apoptosis and fibrosis in the early phase of chronic pancreatitis in rats. *Archives of medical science : AMS*, 17(4), 1100–1108. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.99800>

26. Demir, I. E., Heinrich, T., Carty, D. G., Saricaoglu, Ö. C., Klauss, S., Teller, S., Kehl, T., Mota Reyes, C., Tieftrunk, E., Lazarou, M., Bahceci, D. H., Gökcek, B., Ucurum, B. E., Maak, M., Diakopoulos, K. N., Lesina, M., Schemann, M., Erkan, M., Krüger, A., Algül, H., ... Ceyhan, G. O. (2019). Targeting nNOS ameliorates the severe neuropathic pain due to chronic pancreatitis. *EBioMedicine*, *46*, 431–443. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.055>
27. Dressel, T. D., Goodale, R. L., Borner, J. W., & Etani, S. (1980). A study of the cholinesterases of the canine pancreatic sphincters and the relationship between reduced butyrylcholinesterase activity and pancreatic ductal hypertension. *Annals of surgery*, *192*(5), 614–619. <https://doi.org/10.1097/00000658-198011000-00005>
28. Suresh, R. L., Guinane, M., & Ainley, C. (2001). The use of endoscopic ultrasound and intravenous secretin as an investigative tool to aid diagnosis in pancreatic sphincter hypertension. *The Medical journal of Malaysia*, *56*(3), 382–385
29. Izbicki, J. R., Bloechle, C., Knoefel, W. T., Rogiers, X., & Kuechler, T. (1999). Surgical treatment of chronic pancreatitis and quality of life after operation. *The Surgical clinics of North America*, *79*(4), 913–944. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70051-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70051-7)
30. Bai, Y., Chen, Y. B., Qiu, X. T., Chen, Y. B., Ma, L. T., Li, Y. Q., Sun, H. K., Zhang, M. M., Zhang, T., Chen, T., Fan, B. Y., Li, H., & Li, Y. Q. (2019). Nucleus tractus solitarius mediates hyperalgesia induced by chronic pancreatitis in rats. *World journal of gastroenterology*, *25*(40), 6077–6093. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6077>
31. Cho, J., Scragg, R., Pandol, S. J., & Petrov, M. S. (2021). Exocrine Pancreatic Dysfunction Increases the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus: Results of a Nationwide Cohort Study. *Clinical and translational science*, *14*(1), 170–178. <https://doi.org/10.1111/cts.12837>
32. Shuja, A., Rahman, A. U., Skef, W., Smotherman, C., Guan, J., Malespin, M., & de Melo, S. W., Jr (2018). A longitudinal analysis of the epidemiology and



economic impact of inpatient admissions for chronic pancreatitis in the United States. *Annals of gastroenterology*, 31(4), 499–505. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0262>

33. Windsor, J. A., & Reddy, N. D. (2017). Endoscopic vs. Surgical Interventions for Painful Chronic Pancreatitis: What is Needed for Future Clinical Trials. *Clinical and translational gastroenterology*, 8(1), e213. <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.68>

34. Drewes, A. M., Kempeneers, M. A., Andersen, D. K., Arendt-Nielsen, L., Besselink, M. G., Boermeester, M. A., Bouwense, S., Bruno, M., Freeman, M., Gress, T. M., van Hooft, J. E., Morlion, B., Olesen, S. S., van Santvoort, H., Singh, V., & Windsor, J. (2019). Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! *Gut*, 68(8), 1343–1351. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318742>

35. Demcsák, A., Geisz, A., & Sahin-Tóth, M. (2019). Engineering mouse cationic trypsinogen for rapid and selective activation by cathepsin B. *Scientific reports*, 9(1), 9188. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45631-z>

36. Han, C., Lin, X., Lv, Y. W., & Hu, L. H. (2022). Comment on "Internet Cognitive-Behavioral Therapy for Painful Chronic Pancreatitis: A Pilot Feasibility Randomized Controlled Trial". *Clinical and translational gastroenterology*, 13(1), e00439. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000439>

37. Gopan, A., Srivastava, A., Mathias, A., Yachha, S. K., Jain, S. K., Mishra, P., Sarma, M. S., & Poddar, U. (2022). Efficacy and Predictors of Pain Response to Combined Antioxidants in Children with Chronic Pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*, 10.1007/s10620-022-07676-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07676-5>

38. Bai, Y., Ma, L. T., Chen, Y. B., Ren, D., Chen, Y. B., Li, Y. Q., Sun, H. K., Qiu, X. T., Zhang, T., Zhang, M. M., Yi, X. N., Chen, T., Li, H., Fan, B. Y., & Li, Y. Q. (2019). Anterior insular cortex mediates hyperalgesia induced by chronic pancreatitis in rats. *Molecular brain*, 12(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0497-5>

39. Nabi, Z., & Lakhtakia, S. (2021). Endoscopic management of chronic pancreatitis. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 33(7), 1059–1072. <https://doi.org/10.1111/den.13968>
40. Ardasheva, R. G., Argirova, M. D., Turiiski, V. I., & Krustev, A. D. (2017). Biochemical Changes in Experimental Rat Model of Abdominal Compartment Syndrome. *Folia medica*, 59(4), 430–436. <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0056>
41. Zhu, H., Zhang, X., He, Y., Yu, L., Lü, Y., Pan, K., Wang, B., & Chen, G. (2018). *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*, 32(1), 104–111. <https://doi.org/10.7507/1002-1892.201707049>
42. Yekebas, E. F., Bogoevski, D., Honarpisheh, H., Cataldegirmen, G., Habermann, C. R., Seewald, S., Link, B. C., Kaifi, J. T., Wolfram, L., Mann, O., Bubenheim, M., & Izbicki, J. R. (2006). Long-term follow-up in small duct chronic pancreatitis: A plea for extended drainage by "V-shaped excision" of the anterior aspect of the pancreas. *Annals of surgery*, 244(6), 940–948. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000246914.25884.e9>
43. Kutup, A., Vashist, Y., Kaifi, J. T., Yekebas, E. F., & Izbicki, J. R. (2010). For which type of chronic pancreatitis is the "Hamburg procedure" indicated?. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, 17(6), 758–762. <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0184-5>
44. Kristic, A., Bastati, N., Poetter-Lang, S., Messner, A., Herold, A., Tamandl, D., & Ba-Ssalamah, A. (2021). Chronische Pankreatitis : Charakterisierung und Differenzierung zum Pankreaskarzinom [Chronic pancreatitis : Characterization and differentiation from pancreatic cancer]. *Der Radiologe*, 61(6), 563–571. <https://doi.org/10.1007/s00117-021-00857-9>
45. Surci, N., Bassi, C., Salvia, R., Marchegiani, G., Casetti, L., Deiro, G., Bergmann, C., Tamandl, D., Schindl, M., Mühlbacher, J., & Sahora, K. (2021). Surgery for chronic pancreatitis: the comparison of two high-volume centers reveals

lack of a uniform operative management. *Langenbeck's archives of surgery*, 406(8), 2669–2677. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02335-1>

46. Cai, H., Cai, Y., Wang, X., & Peng, B. (2020). Laparoscopic Beger procedure for the treatment of chronic pancreatitis: a single-centre first experience. *BMC surgery*, 20(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00750-7>

47. Merdrignac, A., Bergeat, D., Robin, F., Gaignard, E., Turner, K., Rayar, M., Meunier, B., Boudjema, K., & Sulpice, L. (2019). Impact of prior interventional treatment on the complications after Frey procedure for chronic pancreatitis. *Langenbeck's archives of surgery*, 404(7), 825–830. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01832-8>

48. Jia, H., Li, J., Huang, W., & Lin, G. (2021). Multimodel magnetic resonance imaging of mass-forming autoimmune pancreatitis: differential diagnosis with pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC medical imaging*, 21(1), 149. <https://doi.org/10.1186/s12880-021-00679-0>

49. Zhang, D., Li, W., Wang, M., Yin, H., Xia, C., Li, K., & Huang, H. (2022). Methods of a New Chronic Pancreatitis and Spontaneous Pancreatic Cancer Mouse Model Using Retrograde Pancreatic Duct Injection of Dibutyltin Dichloride. *Frontiers in oncology*, 12, 947133. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.947133>

50. Cai, F., Hu, C., Chen, C. J., Han, Y. P., Lin, Z. Q., Deng, L. H., & Xia, Q. (2022). Vitamin D and Pancreatitis: A Narrative Review of Current Evidence. *Nutrients*, 14(10), 2113. <https://doi.org/10.3390/nu14102113>

51. Liu, Z. Y., Tian, L., Sun, X. Y., Liu, Z. S., Hao, L. J., Shen, W. W., Gao, Y. Q., & Zhai, H. H. (2022). Development and validation of a risk prediction score for the severity of acute hypertriglyceridemic pancreatitis in Chinese patients. *World journal of gastroenterology*, 28(33), 4846–4860. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i33.4846>

52. Dunbar, E., Greer, P. J., Melhem, N., Alkaade, S., Amann, S. T., Brand, R., Coté, G. A., Forsmark, C. E., Gardner, T. B., Gelrud, A., Guda, N. M., LaRusch, J., Lewis, M. D., Machicado, J. D., Muniraj, T., Papachristou, G. I., Romagnuolo,

J., Sandhu, B. S., Sherman, S., Wilcox, C. M., ... NAPS2 study group (2020). Constant-severe pain in chronic pancreatitis is associated with genetic loci for major depression in the NAPS2 cohort. *Journal of gastroenterology*, 55(10), 1000–1009. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01703-w>

53. McIlwrath, S. L., Starr, M. E., High, A. E., Saito, H., & Westlund, K. N. (2021). Effect of acetyl-L-carnitine on hypersensitivity in acute recurrent caerulein-induced pancreatitis and microglial activation along the brain's pain circuitry. *World journal of gastroenterology*, 27(9), 794–814. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i9.794>

54. Durst, M., Graf, T. R., Graf, R., Kron, M., Arras, M., Zechner, D., Palme, R., Talbot, S. R., & Jirkof, P. (2021). Analysis of Pain and Analgesia Protocols in Acute Cerulein-Induced Pancreatitis in Male C57BL/6 Mice. *Frontiers in physiology*, 12, 744638. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.744638>

55. Demir, E., Safak, O., Friess, H., & Demir, I. E. (2020). Pain in chronic pancreatitis: mechanics or molecules?. *Pain management*, 10(4), 205–208. <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0011>

56. Dai, J., Teng, L., Zhao, L., & Zou, H. (2021). The combined analgesic effect of pregabalin and morphine in the treatment of pancreatic cancer pain, a retrospective study. *Cancer medicine*, 10(5), 1738–1744. <https://doi.org/10.1002/cam4.3779>

57. Kirkegård, J., Mortensen, M. R., Johannsen, I. R., Mortensen, F. V., & Cronin-Fenton, D. (2020). Positive predictive value of acute and chronic pancreatitis diagnoses in the Danish National Patient Registry: A validation study. *Scandinavian journal of public health*, 48(1), 14–19. <https://doi.org/10.1177/1403494818773535>  
33

58. Mou, Y., Song, Y., Chen, H. Y., Wang, X., Huang, W., Liu, X. B., & Ke, N. W. (2022). Which Surgeries Are the Best Choice for Chronic Pancreatitis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in surgery*, 8, 798867. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.798867>

59. Ren, D., Li, J. N., Qiu, X. T., Wan, F. P., Wu, Z. Y., Fan, B. Y., Zhang, M. M., Chen, T., Li, H., Bai, Y., & Li, Y. Q. (2022). Anterior Cingulate Cortex

Mediates Hyperalgesia and Anxiety Induced by Chronic Pancreatitis in Rats. *Neuroscience bulletin*, 38(4), 342–358. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00800-x>

60. Ярошенко, Л. О. (2016). Клініко-патогенетична роль порушення обміну магнію і його корекція при хронічному панкреатиті у сполученні з хронічним бронхітом (докторська дисертація, Національний медичний університет)

61. Whitcomb, D. C., & Lowe, M. E. (2007). Human pancreatic digestive enzymes. *Digestive diseases and sciences*, 52(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9589-z>

62. Whitcomb D. C. (2010). Genetic aspects of pancreatitis. *Annual review of medicine*, 61, 413–424. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.041608.121416>

63. Whitcomb, D. C., Frulloni, L., Garg, P., Greer, J. B., Schneider, A., Yadav, D., & Shimosegawa, T. (2016). Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 16(2), 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.02.001>

64. Whitcomb D. C. (2022). Central role of the sentinel acute pancreatitis event (SAPE) model in understanding recurrent acute pancreatitis (RAP): Implications for precision medicine. *Frontiers in pediatrics*, 10, 941852. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.941852>

65. Schneider, A., & Whitcomb, D. C. (2002). Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas. Best practice & research. *Clinical gastroenterology*, 16(3), 347–363. <https://doi.org/10.1053/bega.2002.0311>

66. Whitcomb, D. C., Shimosegawa, T., Chari, S. T., Forsmark, C. E., Frulloni, L., Garg, P., Hegyi, P., Hirooka, Y., Irisawa, A., Ishikawa, T., Isaji, S., Lerch, M. M., Levy, P., Masamune, A., Wilcox, C. M., Windsor, J., Yadav, D., Sheel, A., Neoptolemos, J. P., & Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis (2018). International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the

working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 18(5), 516–527. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.008>

67. Jabłońska, B., & Mrowiec, S. (2021). Total Pancreatectomy with Autologous Islet Cell Transplantation-The Current Indications. *Journal of clinical medicine*, 10(12), 2723. <https://doi.org/10.3390/jcm10122723>

68. Rickels, M. R., & Robertson, R. P. (2019). Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. *Endocrine reviews*, 40(2), 631–668. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00154,132>

69. Silva-Vaz, P., Jarak, I., Rato, L., Oliveira, P. F., Morgado-Nunes, S., Paulino, A., Castelo-Branco, M., Botelho, M. F., Tralhão, J. G., Alves, M. G., & Abrantes, A. M. (2021). Plasmatic Oxidative and Metabonomic Profile of Patients with Different Degrees of Biliary Acute Pancreatitis Severity. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(6), 988. <https://doi.org/10.3390/antiox10060988>

70. Hu, F., Lou, N., Jiao, J., Guo, F., Xiang, H., & Shang, D. (2020). Macrophages in pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 131, 110693. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110693>

71. Wang, H. C., Lin, Y. L., Hsu, C. C., Chao, Y. J., Hou, Y. C., Chiu, T. J., Huang, P. H., Tang, M. J., Chen, L. T., & Shan, Y. S. (2019). Pancreatic stellate cells activated by mutant KRAS-mediated PAI-1 upregulation foster pancreatic cancer progression via IL-8. *Theranostics*, 9(24), 7168–7183. <https://doi.org/10.7150/thno.36830>

72. Yu, L., Li, J. J., Liang, X. L., Wu, H., & Liang, Z. (2019). PSME3 Promotes TGF $\beta$ 1 Secretion by Pancreatic Cancer Cells to Induce Pancreatic Stellate Cell Proliferation. *Journal of Cancer*, 10(9), 2128–2138. <https://doi.org/10.7150/jca.30235>

73. Nichitaylo, M. E., Kravchenko, D. A., Medvetskii, E. B., Shpon'ka, I. S., & Savitskaia, I. M. (2012). Ингибирование активированных панкреатических звездчатых клеток (витаминами А и Е) для предупреждения фиброза поджелудочной железы в модели хронического алкогольного панкреатита. *Morphologia*, 6(2), 34-42.

74. Туманський, В. О., & Коваленко, І. С. (2012). Імуногістохімічні особливості експресії матриксної металопротеїнази 9 та її тканинного інгібітора TIMP-1 при хронічному фіброзно-індуративному панкреатиті. *Патологія*, 24(1), 74–76.

75. Шевченко, Б. Ф., Бабій, О. М., Татарчук, О. М., Макарчук, В. А., & Кудрявцева, В. Є. (2016). Функціональний стан підшлункової залози при хронічному панкреатиті. *Гастроентерологія*, 61(3), 39-45.

76. Akhmedov, V. A., & Gaus, O. V. (2019). New aspects of formation and progression of pancreatic fibrosis in pancreatitis. *Herald of Pancreatic Club*, 43(2), 20-24.

77. Mikheiev, Y. A., Yevseiev, A. V., & Kanaki, A. V. (2017). Структурна трансформація протокової системи підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит. *Гастроентерологія*, 51(4), 237–245 <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.51.4.2017.119288>

78. Lou, B., Boger, M., Bennewitz, K., Sticht, C., Kopf, S., Morgenstern, J., Fleming, T., Hell, R., Yuan, Z., Nawroth, P. P., & Kroll, J. (2020). Elevated 4-hydroxynonenal induces hyperglycaemia via Aldh3a1 loss in zebrafish and associates with diabetes progression in humans. *Redox biology*, 37, 101723. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101723>

79. Sasson, S. (2017). Nutrient overload, lipid peroxidation and pancreatic beta cell function. *Free radical biology & medicine*, 111, 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.09.003>

80. Xia, D., Halder, B., Godoy, C., Chakraborty, A., Singla, B., Thomas, E., Shuja, J. B., Kashif, H., Miller, L., Csanyi, G., & Sabbatini, M. E. (2020). NADPH oxidase 1 mediates caerulein-induced pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis.

*Free radical biology & medicine*, 147, 139–149.  
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.11.034>

81. Hashiguchi, S., Tanaka, T., Mano, R., Kondo, S., & Kodama, S. (2022). CCN2-induced lymphangiogenesis is mediated by the integrin  $\alpha\beta 5$ -ERK pathway and regulated by DUSP6. *Scientific reports*, 12(1), 926. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04988-4>

82. Yu, P., Liu, K., Gao, X., Karmouty-Quintana, H., Bailey, J. M., Cao, Y., & Ko, T. C. (2018). Transforming Growth Factor- $\beta$  and Bone Morphogenetic Protein 2 Regulation of MicroRNA-200 Family in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, 47(2), 252–256. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000980>

83. Wang, T., Wang, Q. Q., Pan, G. X., Jia, G. R., Li, X., Wang, C., Zhang, L. M., & Zuo, C. J. (2018). Retracted Article: ASIC1a involves acidic microenvironment-induced activation and autophagy of pancreatic stellate cells. *RSC advances*, 8(54), 30950–30956. <https://doi.org/10.1039/c8ra03679a> (Retraction published RSC Adv. 2021 Apr 21;11(25):14956)

84. Hristich, T. N., & Hontsariuk, D. O. (2018). Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (3), 20–27. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9221>

85. Hrabák, P., Kalousová, M., Krechler, T., & Zima, T. (2021). Pancreatic stellate cells - rising stars in pancreatic pathologies. *Physiological research*, 70(Suppl4), S597–S616. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934783>

86. Sun, L., Qu, L., Brigstock, D. R., Li, H., Li, Y., & Gao, R. (2020). Biological and Proteomic Characteristics of an Immortalized Human Pancreatic Stellate Cell Line. *International journal of medical sciences*, 17(1), 137–144. <https://doi.org/10.7150/ijms.36337>

87. Okusha, Y., Eguchi, T., Tran, M. T., Sogawa, C., Yoshida, K., Itagaki, M., Taha, E. A., Ono, K., Aoyama, E., Okamura, H., Kozaki, K. I., Calderwood, S. K., Takigawa, M., & Okamoto, K. (2020). Extracellular Vesicles Enriched with Moonlighting Metalloproteinase Are Highly Transmissive, Pro-Tumorigenic, and



Trans-Activates Cellular Communication Network Factor (CCN2/CTGF): CRISPR against Cancer. *Cancers*, 12(4), 881. <https://doi.org/10.3390/cancers12040881>

88. Zaykov, V., & Chaqour, B. (2021). The CCN2/CTGF interactome: an approach to understanding the versatility of CCN2/CTGF molecular activities. *Journal of cell communication and signaling*, 15(4), 567–580. <https://doi.org/10.1007/s12079-021-00650-2>

89. Yoshimatsu, G., Kanak, M. A., Vasu, S., Kumano, K., Lawrence, M., Onaca, N., Takita, M., Levy, M. F., & Naziruddin, B. (2020). Outcomes of Islet Autotransplantation in Chronic Pancreatitis Patients with Complete Acinar Atrophy. *Cell transplantation*, 29, 963689720949242. <https://doi.org/10.1177/0963689720949242>

90. Ueberberg, S., Nauck, M. A., Uhl, W., Montemurro, C., Tannapfel, A., Clark, A., & Meier, J. J. (2020). Islet Amyloid in Patients With Diabetes Due to Exocrine Pancreatic Disorders, Type 2 Diabetes, and Nondiabetic Patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(8), dgaa176. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa176>

91. Ahmed, S., Bradshaw, A. D., Gera, S., Dewan, M. Z., & Xu, R. (2017). The TGF- $\beta$ /Smad4 Signaling Pathway in Pancreatic Carcinogenesis and Its Clinical Significance. *Journal of clinical medicine*, 6(1), 5. <https://doi.org/10.3390/jcm6010005>

92. Choi, J. W., Lee, S. K., Kim, M. J., Kim, D. G., Shin, J. Y., Zhou, Z., Jo, I. J., Song, H. J., Bae, G. S., & Park, S. J. (2019). Piperine ameliorates the severity of fibrosis via inhibition of TGF  $\beta$ /SMAD signaling in a mouse model of chronic pancreatitis. *Molecular medicine reports*, 20(4), 3709–3718. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10635>

93. Wang, K., & He, H. (2020). Pancreatic Tumor Microenvironment. *Advances in experimental medicine and biology*, 1296, 243–257. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-59038-3\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-030-59038-3_15)

94. Ratnayake, C. B. B., Kamarajah, S. K., Loveday, B. P. T., Nayar, M., Oppong, K., White, S., French, J. J., Windsor, J. A., & Pandanaboyana, S. (2020).

A Network Meta-analysis of Surgery for Chronic Pancreatitis: Impact on Pain and Quality of Life. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 24(12), 2865–2873. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04718-z>

95. Клименко, В. М., Клименко, А. В., Стешенко, А. О., Туманський, В. О., Кабаченко, В. О., Осмоловська, С. С., & Лазунько, Т. І. (2020). Віддалені результати (10 років) паренхімозберігаючих (нерезекційних) операцій нового типу у хворих на хронічний панкреатит. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали XIV Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 20 листоп. 2020 р. (с.91–92). Запоріжжя. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/14115>

96. Qiao, X., Li, Y., Mai, J., Ji, X., & Li, Q. (2018). Effect of Dibutyltin Dilaurate on Triglyceride Metabolism through the Inhibition of the mTOR Pathway in Human HL7702 Liver Cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(7), 1654. <https://doi.org/10.3390/molecules23071654>

97. Mahajan, A., Shetty, A., Bhat, B. K., & Bhat, G. (2021). Calcified pseudocyst: an uncommon presentation of chronic pancreatitis. *BMJ case reports*, 14(9), e243369. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-243369>

98. Mayerle, J., Anz, D., D'Haese, J. G., & Werner, J. (2019). Endoskopische und chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis [Endoscopic and surgical treatment of chronic pancreatitis]. *Der Internist*, 60(3), 235–246. <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0546-7>

99. Ammer-Herrmenau, C., Ellenrieder, V., & Neesse, A. (2022). Chronische Pankreatitis: Update Diagnostik und Therapie [Chronic pancreatitis: update diagnostic and therapeutic concepts]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 60(7), 1131–1138. <https://doi.org/10.1055/a-1659-4636>

100. Basyal, B., & KC, P. (2022). Autoimmune Pancreatitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

101. Labib, P. L., Goodchild, G., & Pereira, S. P. (2019). Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *BMC cancer*, *19*(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5391-0>
102. Patel, B. N., Brooke Jeffrey, R., Olcott, E. W., & Zaheer, A. (2020). Groove pancreatitis: a clinical and imaging overview. *Abdominal radiology (New York)*, *45*(5), 1439–1446. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02239-1>
103. Hao, S., Ding, W., Jin, Y., Di, Y., Yang, F., He, H., Li, H., Jin, C., Fu, D., & Zhong, L. (2020). Appraisal of EUS-guided needle-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of pancreatic lesions: A single Chinese center experience. *Endoscopic ultrasound*, *9*(3), 180–186. [https://doi.org/10.4103/eus.eus\\_9\\_20](https://doi.org/10.4103/eus.eus_9_20)
104. Schima, W., Böhm, G., Rösch, C. S., Klaus, A., Függer, R., & Kopf, H. (2020). Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*, *20*(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00324-z>
105. Itagaki, H., & Katuhiko, S. (2021). Systemic lupus erythematosus presenting with hemorrhagic shock caused by gastric penetration of pancreatic pseudocyst: a case report. *Journal of medical case reports*, *15*(1), 460. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03074-z>
106. Mayerle, J., Sendler, M., Hegyi, E., Beyer, G., Lerch, M. M., & Sahin-Tóth, M. (2019). Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*, *156*(7), 1951–1968.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.081>
107. Kim, D., Yang, H. B., & Kim, H. Y. (2021). Malignant pancreatic tumor other than solid pseudopapillary tumor in pediatric patients: A single-center experience. *Medicine*, *100*(50), e27967. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027967>
108. Schuh, F., Mihaljevic, A. L., Probst, P., Trudeau, M. T., Müller, P. C., Marchegiani, G., Besselink, M. G., Uzunoglu, F., Izbicki, J. R., Falconi, M.,

Fernandez-Del Castillo, C., Adham, M., Z'graggen, K., Friess, H., Werner, J., Weitz, J., Strobel, O., Hackert, T., Radenkovic, D., Kelemen, D., ... Büchler, M. W. (2021). A Simple Classification Of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula: A classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Annals of surgery*, 10.1097/SLA.0000000000004855. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004855>

109. Halloran, C. M., Neoptolemos, J. P., Jackson, R., Platt, K., Psarelli, E. E., Reddy, S., Gomez, D., O'Reilly, D. A., Smith, A., Pausch, T. M., Prachalias, A., Davidson, B., & Ghaneh, P. (2022). A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Clinical Trial Comparing Cattell-Warren and Blumgart Anastomoses Following Partial Pancreatoduodenectomy: PANasta Trial. *Annals of surgery open : perspectives of surgical history, education, and clinical approaches*, 3(3), e198. <https://doi.org/10.1097/AS9.0000000000000198>

110. Lee, J. K., Kim, H., Park, C. K., Jung, J. K., Kim, D. J., Chung, Y. J., & Ryus, H. J. (2020). Morphological advantages of endoscopic treatment in obstructive chronic pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 20(2), 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.12.016>

111. Singh, V. K., Yadav, D., & Garg, P. K. (2019). Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*, 322(24), 2422–2434. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19411>

112. Bhatia, R., Thompson, C. M., Clement, E. J., Ganguly, K., Cox, J. L., Rauth, S., Siddiqui, J. A., Mashiana, S. S., Jain, M., Wyatt, T. A., Mashiana, H. S., Singh, S., Woods, N. T., Kharbanda, K. K., Batra, S. K., & Kumar, S. (2022). Malondialdehyde-Acetaldehyde Extracellular Matrix Protein Adducts Attenuate Unfolded Protein Response During Alcohol and Smoking-Induced Pancreatitis. *Gastroenterology*, 163(4), 1064–1078.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.071>

113. Ammann, R. W., Heitz, P. U., & Klöppel, G. (1999). The "two-hit" pathogenetic concept of chronic pancreatitis. *International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*, 25(3), 251.
114. Bruggeman, B. S., Campbell-Thompson, M., Filipp, S. L., Gurka, M. J., Atkinson, M. A., Schatz, D. A., & Jacobsen, L. M. (2021). Substance Use Affects Type 1 Diabetes Pancreas Pathology: Implications for Future Studies. *Frontiers in endocrinology*, 12, 778912. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.778912>
115. Mou, Y., Song, Y., Chen, H. Y., Wang, X., Huang, W., Liu, X. B., & Ke, N. W. (2022). Which Surgeries Are the Best Choice for Chronic Pancreatitis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in surgery*, 8, 798867. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.798867>
116. Cruz, C. J., Kang, I., Lee, W. J., & Kang, C. M. (2019). Laparoscopic pancreatic neck transection and double pancreatico-jejunostomy, an alternative surgical approach to chronic pancreatitis. *Annals of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 23(3), 291–294. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2019.23.3.291>
117. Khan, M. N., Raza, S. S., Hussain, A. K., Nadeem, M. D., & Ullah, F. (2017). Pancreatic Duct Stones. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 29(1), 154–156
118. Luu, A. M., Vogel, S. R., Braumann, C., Praktiknjo, M., Höhn, P., Förster, S., Janot, M., Uhl, W., & Belyaev, O. (2021). Risk factors for perforated marginal ulcers following pancreaticoduodenectomy and prospective analysis of marginal ulcer development. *Gland surgery*, 10(2), 739–750. <https://doi.org/10.21037/gS-20-763>
119. Sato, H., Ishida, M., Motoi, F., Sakata, N., Aoki, T., Kudoh, K., Ohtsuka, H., Mizuma, M., Morikawa, T., Hayashi, H., Nakagawa, K., Naitoh, T., Egawa, S., & Unno, M. (2018). Frey's procedure for chronic pancreatitis improves the nutritional status of these patients. *Surgery today*, 48(1), 80–86. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1557-z>

120. Masiak-Segit, W., Rawicz-Pruszyński, K., Skórzewska, M., & Polkowski, W. P. (2018). Surgical treatment of pancreatic cancer. *Polski przegląd chirurgiczny*, 90(2), 45–53. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.7493>
121. Lew, D., Kamal, F., Phan, K., Randhawa, K., Cornwell, S., Bangolo, A. I., Weissman, S., & Pandol, S. J. (2022). Epidemiologic risk factors for patients admitted with chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma in the United States. *World journal of clinical oncology*, 13(11), 907–917. <https://doi.org/10.5306/wjco.v13.i11.907>
122. Kopchak, V. M., Pylypchuk, V. I., Andronik, S. V., & Pererva, L. O. (2014). *Klinichna khirurgiia*, (9), 28–30
123. Lara, L. F., Wastvedt, S., Hodges, J. S., Witkowski, P., Wijkstrom, M., Walsh, R. M., Singh, V. K., Schwarzenberg, S. J., Pruet, T. L., Posselt, A., Naziruddin, B., Nathan, J. D., Morgan, K. A., Mitchell, R., Kirchner, V. A., Mokshagundam, S. L., Hatipoglu, B., Gardner, T. B., Freeman, M. L., Chinnakotla, S., ... POST study consortium (2021). The Association of Smoking and Alcohol Abuse on Anxiety and Depression in Patients With Recurrent Acute or Chronic Pancreatitis Undergoing Total Pancreatectomy and Islet Autotransplantation: A Report From the Prospective Observational Study of TPIAT Cohort. *Pancreas*, 50(6), 852–858. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001850>
124. Nathan, J. D., Yang, Y., Eaton, A., Witkowski, P., Wijkstrom, M., Walsh, M., Trikudanathan, G., Singh, V. K., Schwarzenberg, S. J., Pruet, T. L., Posselt, A., Naziruddin, B., Mokshagundam, S. P., Morgan, K., Lara, L. F., Kirchner, V., He, J., Gardner, T. B., Freeman, M. L., Ellery, K., ... Bellin, M. D. (2022). Surgical approach and short-term outcomes in adults and children undergoing total pancreatectomy with islet autotransplantation: A report from the Prospective Observational Study of TPIAT. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 22(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.09.011>
125. Soytürk, M., Bengi, G., Oğuz, D., Kalkan, İ. H., Yalnız, M., Tahtacı, M., Demir, K., Kasap, E., Oruç, N., Ünal, N. G., Sezgin, O., Özdoğan, O., Altıntaş, E.,

Yaraş, S., Parlak, E., Köksal, A. Ş., Saruç, M., Ünal, H., Ünsal, B., Günay, S., ... Filik, L. (2020). Turkish Gastroenterology Association, Pancreas Study Group, Chronic Pancreatitis Committee Consensus Report. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 31(Supp1), S1–S41. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.220920>

126. Murruste, M., Kirsimägi, Ü., Kase, K., Veršinina, T., Talving, P., & Lepner, U. (2021). 'Short' pancreaticojejunostomy might be a valid option for treatment of chronic pancreatitis in many cases. *World journal of gastrointestinal surgery*, 13(12), 1673–1684. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i12.1673>

127. Murruste, M., Kirsimägi, Ü., Kase, K., Veršinina, T., Talving, P., & Lepner, U. (2021). 'Short' pancreaticojejunostomy might be a valid option for treatment of chronic pancreatitis in many cases. *World journal of gastrointestinal surgery*, 13(12), 1673–1684. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i12.1673>

128. Senthilnathan, P., Subrahmaneswara Babu, N., Vikram, A., Sabnis, S. C., Srivatsan Gurumurthy, S., Anand Vijai, N., Nalankilli, V. P., & Palanivelu, C. (2019). Laparoscopic longitudinal pancreatojejunostomy and modified Frey's operation for chronic calcific pancreatitis. *BJS open*, 3(5), 666–671. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50185>

129. Hamad, A., Zenati, M. S., Nguyen, T. K., Hogg, M. E., Zeh, H. J., 3rd, & Zureikat, A. H. (2018). Safety and feasibility of the robotic platform in the management of surgical sequelae of chronic pancreatitis. *Surgical endoscopy*, 32(2), 1056–1065. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-6010-2>

130. Cheng, Y., Briarava, M., Lai, M., Wang, X., Tu, B., Cheng, N., Gong, J., Yuan, Y., Pilati, P., & Mocellin, S. (2017). Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD012257. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012257.pub2>

131. Julianov, A., & Saroglu, A. (2022). Comment on: Short- and long-term outcomes of selective use of Frey or extended lateral pancreaticojejunostomy in

chronic pancreatitis. *The British journal of surgery*, 109(9), e103. <https://doi.org/10.1093/bjs/znac151>

132. Kempeneers, M. A., van Hemert, A. K. E., van der Hoek, M., Issa, Y., van Hooft, J. E., Nio, C. Y., Busch, O. R., van Santvoort, H. C., Besselink, M. G., & Boermeester, M. A. (2022). Short- and long-term outcomes of selective use of Frey or extended lateral pancreaticojejunostomy in chronic pancreatitis. *The British journal of surgery*, 109(4), 363–371. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab473>

133. Mou, Y., Song, Y., Chen, H. Y., Wang, X., Huang, W., Liu, X. B., & Ke, N. W. (2022). Which Surgeries Are the Best Choice for Chronic Pancreatitis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in surgery*, 8, 798867. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.798867>

134. Suzumura, K., Hatano, E., Okada, T., Asano, Y., Uyama, N., Nakamura, I., Hai, S., & Fujimoto, J. (2018). Short- and long-term outcomes of the Frey procedure for chronic pancreatitis: a single-center experience and summary of outcomes in Japan. *Surgery today*, 48(1), 58–65. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1548-0>

135. Nitesh, P. N. B., & Pottakkat, B. (2020). Bile duct preserving pancreatic head resection (BDPPHR): Can we conclusively define the extent of head resection in surgery for chronic pancreatitis?. *Annals of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 24(3), 309–313. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2020.24.3.309v>

136. Reddick, M. A., Ceranske, A. J., & Habibollahi, P. (2021). Malpositioned endoscopically inserted biliary stent causing massive hematemesis managed with vascular plug and stenting. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, 27(6), 789–791. <https://doi.org/10.5152/dir.2021.20776>

137. Roehlen, N., Knoop, R. F., Laubner, K., Seufert, J., Schwacha, H., Thimme, R., & Fischer, A. (2018). Ischemic Duodenal Ulceration after Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Case Report. *Case reports in gastroenterology*, 12(2), 352–359. <https://doi.org/10.1159/000490604>.

138. Parhiala, M., Sand, J., & Laukkarinen, J. (2021). Surgery for chronic pancreatitis in Finland is rare but seems to produce good long-term results. *World*



*journal of clinical cases*, 9(35), 10927–10936.  
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i35.10927>

139. Willner, A., Bogner, A., Müssle, B., Teske, C., Hempel, S., Kahlert, C., Distler, M., Weitz, J., & Welsch, T. (2020). Disease duration before surgical resection for chronic pancreatitis impacts long-term outcome. *Medicine*, 99(44), e22896. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022896>

140. Frey, C. F., & Amikura, K. (1994). Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. *Annals of surgery*, 220(4), 492–507. <https://doi.org/10.1007/BF02348284>

141. Beger, H. G., Matsuno, S., Cameron, J. L., Rau, B. M., Sunamura, M., & Schulick, R. D. (2008). *Diseases of the Pancreas*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 905. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-28656-1>

142. Beger H. G. (2018). Benign Tumors of the Pancreas-Radical Surgery Versus Parenchyma-Sparing Local Resection-the Challenge Facing Surgeons. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 22(3), 562–566. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3644-2>

143. Eric, D., Milosavljevic, V., Gonzalez-Urquijo, M., Tadic, B., Veselinovic, M., Grubor, N., Jelic, D., & Bjelovic, M. (2021). Laparoscopic enucleation of Frantz's tumor of the pancreas: Case report and literature review. *Annals of medicine and surgery (2012)*, 64, 102221. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102221>

144. Madadi-Sanjani, O., Zöller, C., Beilken, A., Pfister, E. D., Sander, B., Ure, B., & Dingemann, J. (2022). Solide pseudopapilläre Pankreasneoplasie bei Kindern und Jugendlichen [Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas in Children and Adolescents - Tailored Diagnostic and Operative Concepts in Four Patients]. *Klinische Padiatrie*, 234(4), 228–235. <https://doi.org/10.1055/a-1733-2229>

145. Ooka, K., Singh, H., Warndorf, M. G., Saul, M., Althouse, A. D., Dasyam, A. K., Paragomi, P., Phillips, A. E., Zureikat, A. H., Lee, K. K., Slivka, A.,

Papachristou, G. I., & Yadav, D. (2021). Groove pancreatitis has a spectrum of severity and can be managed conservatively. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 21(1), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.11.018>

146. Addeo, G., Beccani, D., Cozzi, D., Ferrari, R., Lanzetta, M. M., Paolantonio, P., Pradella, S., & Miele, V. (2019). Groove pancreatitis: a challenging imaging diagnosis. *Gland surgery*, 8(Suppl 3), S178–S187. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.04.06>

147. Kobayashi, K., Murayama, M., Sugasawa, H., Nishikawa, M., Nishiyama, K., & Takeo, H. (2021). Duodenal stenosis associated with an ectopic opening of the common bile duct into the duodenal bulb: a case report. *Surgical case reports*, 7(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s40792-021-01351-z>

148. Zadeh, J., Andreoni, A., Febres-Aldana, C., Krishnamurthy, K., Kochiyil, J., Vincentelli, C., & Ben-David, K. (2020). Paraduodenal Pancreatitis: A Deceptive Abdominal Mass with Unique Histologic Findings. *Case reports in surgery*, 2020, 5021578. <https://doi.org/10.1155/2020/5021578>

149. Laudari, U., Ghimire, R., Pradhan, R., Maharjan, D. K., & Thapa, P. B. (2020). Diagnostic Dilemma in Groove Pancreatitis: A Case Report. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*, 58(231), 934–937. <https://doi.org/10.31729/jnma.5301>

150. Hegedűs, I., Bogner, B., Faluhelyi, N., Macygan, A., Illés, A., & Kelemen, D. (2019). Egy diagnosztikus kihívás: paraduodenalis pancreatitis. Két eset bemutatása [A diagnostic challenge: paraduodenal pancreatitis. Two case reports]. *Orvosi hetilap*, 160(22), 873–879. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31378>

151. Chantarojanasiri, T., Isayama, H., Nakai, Y., Matsubara, S., Yamamoto, N., Takahara, N., Mizuno, S., Hamada, T., Kogure, H., & Koike, K. (2018). Groove Pancreatitis: Endoscopic Treatment via the Minor Papilla and Duct of Santorini Morphology. *Gut and liver*, 12(2), 208–213. <https://doi.org/10.5009/gnl17170>

152. Shiraishi, M., Igarashi, T., Hiroaki, F., Oe, R., Ohki, K., & Ojiri, H. (2022). Radiomics based on diffusion-weighted imaging for differentiation between

focal-type autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *The British journal of radiology*, 95(1140), 20210456. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210456>

153. Rebours, V., & Lévy, P. (2020). Pancreatic and biliary tract involvement in IgG4-related disease. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 49(1), 104015. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2020.104015>

154. Hart, P. A., & Conwell, D. L. (2020). Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. *The American journal of gastroenterology*, 115(1), 49–55. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000421>

155. Liu, Q. Y., Gugig, R., Troendle, D. M., Bitton, S., Patel, N., Vitale, D. S., Abu-El-Haija, M., Husain, S. Z., & Morinville, V. D. (2020). The Roles of Endoscopic Ultrasound and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Evaluation and Treatment of Chronic Pancreatitis in Children: A Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 70(5), 681–693. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002664>

156. Anaizi, A., Hart, P. A., & Conwell, D. L. (2017). Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*, 62(7), 1713–1720. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4493-2>

157. Han, S. Y., Conwell, D. L., Diaz, P. T., Ferketich, A., Jeon, C. Y., Yadav, D., & Hart, P. A. (2022). The deleterious effects of smoking on the development and progression of chronic pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 22(6), 683–687. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.08.003>

158. Lin, T. K., Abu-El-Haija, M., Gurria, J. P., Saad, M., & Vitale, D. S. (2022). Interventional endoscopy for abdominal transplant patients. *Seminars in pediatric surgery*, 31(3), 151190. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2022.151190>

159. Mikheiev I. (2018). Laparoscopic lateral pancreatojejunostomy in treatment of chronic pancreatitis: reporting the first experience in Ukraine. *Georgian medical news*, (284), 24–27.

160. Rudler, F., Caillol, F., Ratone, J. P., Pesenti, C., Valats, J. C., Soloveyv, A., & Giovannini, M. (2022). EUS-guided drainage of the pancreatic duct for the treatment of postoperative stenosis of pancreatico-digestive anastomosis or pancreatic duct stenosis complicating chronic pancreatitis: Experience at a tertiary care center. *Endoscopic ultrasound*, *11*(4), 296–305. <https://doi.org/10.4103/EUS-D-21-00150>

161. ASGE Standards of Practice Committee, Buxbaum, J. L., Abbas Fehmi, S. M., Sultan, S., Fishman, D. S., Qumseya, B. J., Cortessis, V. K., Schilperoort, H., Kysh, L., Matsuoka, L., Yachimski, P., Agrawal, D., Gurudu, S. R., Jamil, L. H., Jue, T. L., Khashab, M. A., Law, J. K., Lee, J. K., Naveed, M., Sawhney, M. S., ... Wani, S. B. (2019). ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointestinal endoscopy*, *89*(6), 1075–1105.e15. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.001>

162. Ferri, V., Vicente, E., Quijano, Y., Ielpo, B., Duran, H., Diaz, E., Fabra, I., & Caruso, R. (2019). Diagnosis and treatment of pancreas divisum: A literature review. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*, *18*(4), 332–336. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.05.004>

163. Muraki, T., Kim, G. E., Reid, M. D., Mittal, P., Bedolla, G., Memis, B., Pehlivanoglu, B., Freedman, A., Erbarut Seven, I., Choi, H., Kooby, D., Maithel, S. K., Sarmiento, J. M., Krasinskas, A., & Adsay, V. (2017). Paraduodenal Pancreatitis: Imaging and Pathologic Correlation of 47 Cases Elucidates Distinct Subtypes and the Factors Involved in its Etiopathogenesis. *The American journal of surgical pathology*, *41*(10), 1347–1363. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000919>

164. Ali, E. A. H., Mahfouz, A. E., Jones, A., Abdelmola, A., & Yassin, M. A. (2020). Groove Pancreatitis Associated with Transient Liver Injury Mimicking Ampullary Neoplasm. *Case reports in gastroenterology*, *14*(2), 306–314. <https://doi.org/10.1159/000507430>

165. Omiyale A. O. (2021). Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *World journal of hepatology*, *13*(8), 896–903. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i8.896>

166. Değer, K. C., Köker, İ. H., Destek, S., Toprak, H., Yapalak, Y., Gönültaş, C., & Şentürk, H. (2022). The clinical feature and outcome of groove pancreatitis in a cohort: A single center experience with review of the literature. Groove pankreatitin klinik özellik ve sonuçlarına yönelik bir kohort: Literatür derlemesi ve tek merkez deneyimimiz. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*, 28(8), 1186–1192. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2022.12893>

167. Lugo-Fagundo, E., Weisberg, E. M., & Fishman, E. K. (2022). Pancreatic cancer in patient with groove pancreatitis: Potential pitfalls in diagnosis. *Radiology case reports*, 17(12), 4632–4635. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.09.020>

168. McEachron, K. R., Melton, M., Beilman, G. J., & Bellin, M. D. (2018). Psychiatric Comorbidities in Patients Undergoing Total Pancreatectomy With Islet Cell Autotransplantation and Associated Mortality. *Pancreas*, 47(4), e16–e18. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001010>

169. Braasch, J. W., & Gagner, M. (1991). Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy--technical aspects. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie*, 376(1), 50–58. <https://doi.org/10.1007/BF00205128>

170. Cuschieri A. (1994). Laparoscopic surgery of the pancreas. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, 39(3), 178–184

171. Napoli, N., Kauffmann, E. F., Vistoli, F., Amorese, G., & Boggi, U. (2021). State of the art of robotic pancreatoduodenectomy. *Updates in surgery*, 73(3), 873–880. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01058-8>

172. Kauffmann, E. F., Napoli, N., Ginesini, M., Gianfaldoni, C., Asta, F., Salamone, A., Amorese, G., Vistoli, F., & Boggi, U. (2022). Feasibility of "cold" triangle robotic pancreatoduodenectomy. *Surgical endoscopy*, 36(12), 9424–9434. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09411-7>

173. Son, T. Q., Hoc, T. H., Quyet, N. T., Giang, T. B., Hung, N. N., Tung, T. T., & Huong, T. T. (2021). Efficacy of laparoscopic-assisted pancreaticoduodenectomy in Vietnamese patients with periampullary of Vater

malignancies: A single-institution prospective study. *Annals of medicine and surgery* (2012), 69, 102742. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102742>

174. Mann, R., Boregowda, U., Vyas, N., Gajendran, M., Umapathy, C. P., Sayana, H., Echavarria, J., Patel, S., & Saligram, S. (2021). Current advances in the management of chronic pancreatitis. *Disease-a-month : DM*, 67(12), 101225. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2021.101225>

175. Kaneko, J., Ishiwatari, H., Asakura, K., Satoh, T., Sato, J., Ishikawa, K., Matsubayashi, H., Yabuuchi, Y., Kishida, Y., Yoshida, M., Ito, S., Kawata, N., Imai, K., Takizawa, K., Hotta, K., & Ono, H. (2022). Biliary obstruction and pancreatitis after duodenal stent placement in the descending duodenum: a retrospective study. *BMC gastroenterology*, 22(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02333-7>

176. Ramchandani, M., Lakhtakia, S., Costamagna, G., Tringali, A., Püspöek, A., Tribl, B., Dolak, W., Devière, J., Arvanitakis, M., van der Merwe, S., Laleman, W., Ponchon, T., Lepilliez, V., Gabbrielli, A., Bernardoni, L., Bruno, M. J., Poley, J. W., Arnelo, U., Lau, J., Roy, A., ... Reddy, D. N. (2021). Fully Covered Self-Expanding Metal Stent vs Multiple Plastic Stents to Treat Benign Biliary Strictures Secondary to Chronic Pancreatitis: A Multicenter Randomized Trial. *Gastroenterology*, 161(1), 185–195. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.03.015>

177. Xu, C., Gu, Y., Zhou, W., Xu, G., Liu, S., & Shi, H. (2022). Prognostic nomogram for acute pancreatitis after percutaneous biliary stent insertion in patients with malignant obstruction. *BMC gastroenterology*, 22(1), 449. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02554-w>

178. Loras, C., Andújar, X., Gornals, J. B., Sanchiz, V., Brullet, E., Sicilia, B., Martín-Arranz, M. D., Naranjo, A., Barrio, J., Dueñas, C., Foruny, J. R., Busquets, D., Monfort, D., Pineda, J. R., González-Huix, F., Pérez-Roldán, F., Pons, V., González, B., Reyes Moreno, J., Sainz, E., ... Grupo Español de Trabajo de la Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) (2022). Self-expandable metal stents versus endoscopic balloon dilation for the treatment of strictures in Crohn's disease (ProtDilat study): an open-label, multicentre, randomised trial. The

lancet. *Gastroenterology & hepatology*, 7(4), 332–341.  
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00386-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00386-1)

179. Sandru, V., Stan-Ilie, M., Plotogea, O. M., Vladut, C., Ungureanu, B. S., Balan, G. G., Gheonea, D. I., & Constantinescu, G. (2022). Endoscopic Management of Biliary Strictures after Orthotopic Liver Transplantation: A Single Center Experience Study. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(5), 1221.  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics12051221>

180. Bartel, M. J., Higa, J. T., & Tokar, J. L. (2019). The Status of SEMS Versus Plastic Stents for Benign Biliary Strictures. *Current gastroenterology reports*, 21(7), 29. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0696-3>

181. Loras, C., Andújar, X., Gornals, J. B., Sanchiz, V., Brullet, E., Sicilia, B., Martín-Arranz, M. D., Naranjo, A., Barrio, J., Dueñas, C., Foruny, J. R., Busquets, D., Monfort, D., Pineda, J. R., González-Huix, F., Pérez-Roldán, F., Pons, V., González, B., Reyes Moreno, J., Sainz, E., ... Grupo Español de Trabajo de la Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) (2022). Self-expandable metal stents versus endoscopic balloon dilation for the treatment of strictures in Crohn's disease (ProtDilat study): an open-label, multicentre, randomised trial. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 7(4), 332–341.  
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00386-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00386-1)

182. Tan, J. H., Zhou, L., Cao, R. C., & Zhang, G. W. (2018). Identification of risk factors for pancreatic pseudocysts formation, intervention and recurrence: a 15-year retrospective analysis in a tertiary hospital in China. *BMC gastroenterology*, 18(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0874-z>

183. Wang, C. C., Yang, T. W., Sung, W. W., & Tsai, M. C. (2020). Current Endoscopic Management of Malignant Biliary Stricture. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(3), 114. <https://doi.org/10.3390/medicina56030114>

184. Tanisaka, Y., Mizuide, M., Fujita, A., Ogawa, T., Katsuda, H., Saito, Y., Miyaguchi, K., Jinushi, R., Terada, R., Nakano, Y., Tashima, T., Mashimo, Y., & Ryozaawa, S. (2021). Current Status of Endoscopic Biliary Drainage in Patients with

Distal Malignant Biliary Obstruction. *Journal of clinical medicine*, 10(19), 4619. <https://doi.org/10.3390/jcm10194619>

185. Garcia-Sumalla, A., Loras, C., Guarner-Argente, C., Velasquez-Rodriguez, J. G., Andujar, X., Salord, S., Busquets, J., Tebe, C., Laquente, B., & Gornals, J. B. (2021). Is a coaxial plastic stent within a lumen-apposing metal stent useful for the management of distal malignant biliary obstruction?. *Surgical endoscopy*, 35(8), 4873–4881. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08435-9>

186. Su, Y., Xiang, Z., Song, X., Zheng, S., & Xu, X. (2022). Design and Optimization of a New Anti-reflux Biliary Stent With Retractable Bionic Valve Based on Fluid-Structure Interaction Analysis. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 10, 824207. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.824207>

187. Ghazanfor, R., Liaqat, N., Changeez, M., Tariq, M., Malik, S., Ghazanfar, K. R., & Khan, J. S. (2017). Choledocholithiasis: Treatment Options in a Tertiary Care Setup in Pakistan. *Cureus*, 9(8), e1587. <https://doi.org/10.7759/cureus.1587>

188. Saito, R., Tahara, H., Shimizu, S., Ohira, M., Ide, K., Ishiyama, K., Kobayashi, T., & Ohdan, H. (2017). Biliary-duodenal anastomosis using magnetic compression following massive resection of small intestine due to strangulated ileus after living donor liver transplantation: a case report. *Surgical case reports*, 3(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s40792-017-0349-4>

189. Izbicki, J. R., Bloechle, C., Knoefel, W. T., Kuechler, T., Binmoeller, K. F., & Broelsch, C. E. (1995). Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial. *Annals of surgery*, 221(4), 350–358. <https://doi.org/10.1097/00000658-199504000-00004>

190. Beger, H. G., & Mayer, B. (2018). Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion bei chronischer Pankreatitis : Grenzen der Heidelberger Multicenter-ChroPac-Studie [Duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis : Limitations of the Heidelberg multicenter ChroPac study]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 89(5), 392–396. <https://doi.org/10.1007/s00104-018-0615-4>



191. Jearth, V., Giri, S., & Sundaram, S. (2021). Approach to management of pancreatic strictures: the gastroenterologist's perspective. *Clinical journal of gastroenterology*, 14(6), 1587–1597. <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01503-6>

192. Zhang, Y., Zhang, J., Jiang, K., & Wu, W. (2022). Indocyanine green real-time-guided laparoscopic duodenum-preserving pancreatic head resection. *Journal of minimal access surgery*, 18(4), 632–634. [https://doi.org/10.4103/jmas.jmas\\_205\\_21](https://doi.org/10.4103/jmas.jmas_205_21)

193. Копчак, В. М., Пилипчук, В. І., & Перерва, Л. О. (2016). Способи хірургічної корекції біліарної гіпертензії у хворих на ускладнені форми хронічного панкреатиту. *Науковий вісник Ужгородського університету : Серія: Медицина*, 53(1), 56–60. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/16435>

194. Пилипчук, В. І. (2016). Варіанти операційних втручань на жовчовивідних протоках при хронічному панкреатиті з ознаками біліарної гіпертензії. *Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковльчука*, (2), 27-31

195. Diener, M. K., Hüttner, F. J., Kieser, M., Knebel, P., Dörr-Harim, C., Distler, M., Grützmann, R., Wittel, U. A., Schirren, R., Hau, H. M., Kleespies, A., Heidecke, C. D., Tomazic, A., Halloran, C. M., Wilhelm, T. J., Bahra, M., Beckurts, T., Börner, T., Glanemann, M., Steger, U., ... ChroPac Trial Group (2017). Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. *Lancet (London, England)*, 390(10099), 1027–1037. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31960-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31960-8)

196. Strobel, O., Diener, M. K., & Büchler, M. W. (2018). Chronische Pankreatitis: Grenzen der Anwendbarkeit unizentrischer Studien [Chronic pancreatitis: limitations of the applicability of unicentric studies]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 89(5), 397–400. <https://doi.org/10.1007/s00104-018-0623-4>

197. Kadaj-Lipka, R., Lipiński, M., Adrych, K., Durlík, M., Gąsiorowska, A., Jarosz, M., Jurkowska, G., Małeczka-Panas, E., Oracz, G., Rosołowski, M., Skrzydło-

Radomańska, B., Talar-Wojnarowska, R., & Rydzewska, G. (2018). Diagnostic and therapeutic recommendations for chronic pancreatitis. Recommendations of the Working Group of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish Pancreas Club. *Przegląd gastroenterologiczny*, *13*(3), 167–181.

<https://doi.org/10.5114/pg.2018.78067>

198. Sekioka, A., Ota, S., Ito, T., Mizukami, Y., & Adachi, Y. (2021). Re-pancreaticojejunosomy for Necrosis of the Roux-en-Y Limb Tip 14 Years After Partington-Rochelle Procedure. *Cureus*, *13*(9), e18142.

<https://doi.org/10.7759/cureus.18142>

199. Bellon, E., Izbicki, J. R., & Bockhorn, M. (2017). Pankreasanastomosen bei operativer Versorgung der chronischen Pankreatitis [Pancreatic anastomosis in operative treatment of chronic pancreatitis]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, *88*(1), 18–24. <https://doi.org/10.1007/s00104-016-0303-1>

200. Bratanic, A., Bozic, D., Mestrovic, A., Martinovic, D., Kumric, M., Ticinovic Kurir, T., & Bozic, J. (2021). Role of endoscopic ultrasound in anticancer therapy: Current evidence and future perspectives. *World journal of gastrointestinal oncology*, *13*(12), 1863–1879. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i12.1863>

201. Cornman-Homonoff, J., Holzwanger, D. J., Lee, K. S., Madoff, D. C., & Li, D. (2017). Celiac Plexus Block and Neurolysis in the Management of Chronic Upper Abdominal Pain. *Seminars in interventional radiology*, *34*(4), 376–386. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608861>

202. Urits, I., Jones, M. R., Orhurhu, V., Peck, J., Corrigan, D., Hubble, A., Andrews, M., Feng, R., Manchikanti, L., Kaye, A. D., Kaye, R. J., & Viswanath, O. (2020). A Comprehensive Review of the Celiac Plexus Block for the Management of Chronic Abdominal Pain. *Current pain and headache reports*, *24*(8), 42. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00878-4>

203. Yau, C. C., & Leeds, J. (2022). Managing inoperable pancreatic cancer: the role of the pancreaticobiliary physician. *Frontline gastroenterology*, *13*(e1), e88–e93. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2022-102124>

204. Koulouris, A. I., Alexandre, L., Hart, A. R., & Clark, A. (2021). Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis (EUS-CPN) technique and analgesic efficacy in patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 21(2), 434–442. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.12.016>
205. Bouwense, S. A. W., Kempeneers, M. A., van Santvoort, H. C., Boermeester, M. A., van Goor, H., & Besselink, M. G. (2019). Surgery in Chronic Pancreatitis: Indication, Timing and Procedures. *Visceral medicine*, 35(2), 110–118. <https://doi.org/10.1159/000499612>
206. Jabłońska, B., & Mrowiec, S. (2021). Total Pancreatectomy with Autologous Islet Cell Transplantation-The Current Indications. *Journal of clinical medicine*, 10(12), 2723. <https://doi.org/10.3390/jcm10122723>
207. Rickels, M. R., & Robertson, R. P. (2019). Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. *Endocrine reviews*, 40(2), 631–668. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00154>
208. Bachul, P. J., Grybowski, D. J., Anteby, R., Basto, L., Perea, L., Golab, K., Wang, L. J., Tibudan, M., Perez-Gutierrez, A., Komorniczak, M., Nagpal, S., Lucander, A., Fung, J., Matthews, J. B., & Witkowski, P. (2020). Total pancreatectomy with islet autotransplantation in diabetic and pre-diabetic patients with intractable chronic pancreatitis. *Journal of pancreatology*, 3(2), 86–92. <https://doi.org/10.1097/jp9.0000000000000048>
209. Bellin, M. D., Prokhoda, P., Hodges, J. S., Schwarzenberg, S. J., Freeman, M. L., Dunn, T. B., Wilhelm, J. J., Pruett, T. L., Kirchner, V. A., Beilman, G. J., & Chinnakotla, S. (2018). Age and Disease Duration Impact Outcomes of Total Pancreatectomy and Islet Autotransplant for PRSS1 Hereditary Pancreatitis. *Pancreas*, 47(4), 466–470. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001028>
210. Dumonceau, J. M., Delhaye, M., Tringali, A., Arvanitakis, M., Sanchez-Yague, A., Vaysse, T., Aithal, G. P., Anderloni, A., Bruno, M., Cantú, P., Devière, J., Domínguez-Muñoz, J. E., Lekkerkerker, S., Poley, J. W., Ramchandani, M.,

Reddy, N., & van Hooft, J. E. (2019). Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. *Endoscopy*, *51*(2), 179–193. <https://doi.org/10.1055/a-0822-0832>

211. Wang, D., Xu, J., Bi, Y. W., Mei, C. L., Li, Z. S., & Hu, L. H. (2022). Pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy for a patient concurrent with autosomal dominant polycystic kidney disease: a case report. *The Journal of international medical research*, *50*(5), 3000605221100748. <https://doi.org/10.1177/03000605221100748>

212. Jiang, L., Ning, D., Cheng, Q., & Chen, X. P. (2018). Endoscopic versus surgical drainage treatment of calcific chronic pancreatitis. *International journal of surgery (London, England)*, *54*(Pt A), 242–247. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.027>

213. Sureshkumar, S., Omang, A., Anandhi, A., Rajesh, B. S., Abdulbasith, K. M., Vijayakumar, C., Palanivel, C., Pazhanivel, M., & Kate, V. (2021). Efficacy of Pregabalin and Antioxidants Combination in Reducing Pain in Chronic Pancreatitis: A Double Blind Randomized Trial. *Digestive diseases and sciences*, *66*(11), 4017–4025. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06711-7>

214. Palermo, T. M., Law, E. F., Topazian, M. D., Slack, K., Dear, B. F., Ko, Y. J., Vege, S. S., Fogel, E., Trikudanathan, G., Andersen, D. K., Conwell, D. L., Yadav, D., & Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC) (2021). Internet Cognitive-Behavioral Therapy for Painful Chronic Pancreatitis: A Pilot Feasibility Randomized Controlled Trial. *Clinical and translational gastroenterology*, *12*(6), e00373. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000373>

215. Perito, E. R., Pohl, J. F., Bakker, C., Armfield, M. A., Barth, B., Cuneo, A., Mascarenhas, M., Mehta, M., & Schwarzenberg, S. J. (2022). Outpatient Pain Management in Children With Chronic Pancreatitis: A Scoping Systematic Review. *Pancreas*, *51*(2), 135–147. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001973>

216. Olesen, A. E., Broens, S., Olesen, S. S., Niesters, M., van Velzen, M., Drewes, A. M., Dahan, A., & Olofsen, E. (2019). A Pragmatic Utility Function to Describe the Risk-Benefit Composite of Opioid and Nonopioid Analgesic Medication. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, *371*(2), 416–421. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.253716>
217. Thavanesan, N., White, S., Lee, S., Ratnayake, B., Oppong, K. W., Nayar, M. K., Sharp, L., Drewes, A. M., Capurso, G., De-Madaria, E., Siriwardena, A. K., Windsor, J. A., & Pandanaboyana, S. (2022). Analgesia in the Initial Management of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *World journal of surgery*, *46*(4), 878–890. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06420-w>
218. Strik, C., van den Beukel, B., van Rijckevorsel, D., Stommel, M. W. J., Ten Broek, R. P. G., & van Goor, H. (2019). Risk of Pain and Gastrointestinal Complaints at 6Months After Elective Abdominal Surgery. *The journal of pain*, *20*(1), 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.07.010>
219. Shah, I., Sheth, S. G., & Kothari, D. J. (2021). Pain management in chronic pancreatitis incorporating safe opioid practices: Challenge accepted. *World journal of gastroenterology*, *27*(23), 3142–3147. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i23.3142>
220. Swentek, L., Chung, D., & Ichii, H. (2021). Antioxidant Therapy in Pancreatitis. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *10*(5), 657. <https://doi.org/10.3390/antiox10050657>
221. Barry K. (2018). Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, *97*(6), 385–393
222. Boregowda, U., Echavarria, J., Umopathy, C., Rosenkranz, L., Sayana, H., Patel, S., & Saligram, S. (2022). Endoscopy versus early surgery for the management of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Surgical endoscopy*, *36*(12), 8753–8763. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09425-1>

223. Kempeneers, M. A., Issa, Y., Ali, U. A., Baron, R. D., Besselink, M. G., Büchler, M., Erkan, M., Fernandez-Del Castillo, C., Isaji, S., Izbicki, J., Kleeff, J., Laukkarinen, J., Sheel, A. R. G., Shimosegawa, T., Whitcomb, D. C., Windsor, J., Miao, Y., Neoptolemos, J., Boermeester, M. A., & Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis (2020). International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 20(2), 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.12.005>

224. Hegyi, P., Párniczky, A., Lerch, M. M., Sheel, A. R. G., Rebours, V., Forsmark, C. E., Del Chiaro, M., Rosendahl, J., de-Madaria, E., Szücs, Á., Takaori, K., Yadav, D., Gheorghe, C., Rakonczay, Z., Jr, Molero, X., Inui, K., Masamune, A., Fernandez-Del Castillo, C., Shimosegawa, T., Neoptolemos, J. P., ... Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis (2020). International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 20(4), 579–585. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.03.014>

225. Huang, C. T., Lee, T. H., Lin, C. K., Chen, C. Y., Yang, Y. F., & Liang, Y. J. (2021). Pancreatic Fibrosis (Early Chronic Pancreatitis) as Emerging Diagnosis in Structural Causes of Dyspepsia: Evidence from Endoscopic Ultrasonography and Shear Wave Elastography. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(7), 1252. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071252>

226. Ahmed Ali, U., Issa, Y., Bruno, M. J., van Goor, H., van Santvoort, H., Busch, O. R., Dejong, C. H., Nieuwenhuijs, V. B., van Eijck, C. H., van Dullemen, H. M., Fockens, P., Siersema, P. D., Gouma, D. J., van Hooft, J. E., Keulemans, Y., Poley, J. W., Timmer, R., Besselink, M. G., Vleggaar, F. P., Wilder-Smith, O. H.,

Dutch Pancreatitis Study Group (2013). Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial. *BMC gastroenterology*, *13*, 49. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-49>

227. Kempeneers, M. A., Issa, Y., Bruno, M. J., van Santvoort, H. C., Besselink, M. G., Boermeester, M. A., Dijkgraaf, M. G., & Dutch Pancreatitis Study Group (2021). Cost-Effectiveness of Early Surgery Versus Endoscopy-First Approach for Painful Chronic Pancreatitis in the ESCAPE Trial. *Annals of surgery*, 10.1097/SLA.0000000000005240. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005240>

228. Anwer, M., Asghar, M. S., Rahman, S., Kadir, S., Yasmin, F., Mohsin, D., Jawed, R., Memon, G. M., Rasheed, U., & Hassan, M. (2020). Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasonography Versus the Gold Standard Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Detecting Common Bile Duct Stones. *Cureus*, *12*(12), e12162. <https://doi.org/10.7759/cureus.12162>

229. Azahouani, A., Zaari, N., Aissaoui, F. E., Hida, M., Fitri, M., Benradi, L., & Benhaddou, H. (2019). Kyste du cholédoque rompu: revue de la littérature [Cyst of the broken common bile duct: literature review]. *The Pan African medical journal*, *33*, 276. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.276.14372>

230. Hakoda, H., Kawaguchi, Y., Miyata, Y., Togashi, J., Nagai, M., Suzuki, Y., & Nomura, Y. (2022). Surgical resection of arteriovenous malformation of the pancreatic head with acute pancreatitis: a case report. *Journal of surgical case reports*, *2022*(9), rjac427. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjac427>

231. Müller-Debus, C. F., Wellner, U. F., Bösch, F., Belyaev, O., Brunner, M., Radulova-Mauersberger, O., Grützmann, R., Uhl, W., Witzigmann, H., Werner, J., & Keck, T. (2020). Operationsindikationen bei der chronischen Pankreatitis [Indications for Surgical Therapy in Chronic Pancreatitis]. *Zentralblatt für Chirurgie*, *145*(4), 383–389. <https://doi.org/10.1055/a-1168-7314>

232. Esposito, I., Hruban, R. H., Verbeke, C., Terris, B., Zamboni, G., Scarpa, A., Morohoshi, T., Suda, K., Luchini, C., Klimstra, D. S., Adsay, V., Haeberle, L., Saluja, A., Fernandez-Del Castillo, C., Sheel, A., Neoptolemos, J. P., Isaji, S.,

Shimosegawa, T., Whitcomb, D. C., Campbell, F., ... Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis (2020). Guidelines on the histopathology of chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and the European Pancreatic Club. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 20(4), 586–593. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.04.009>

233. Greenhalf, W., Lévy, P., Gress, T., Rebours, V., Brand, R. E., Pandol, S., Chari, S., Jørgensen, M. T., Mayerle, J., Lerch, M. M., Hegyi, P., Kleeff, J., Castillo, C. F., Isaji, S., Shimosegawa, T., Sheel, A., Halloran, C. M., Garg, P., Takaori, K., Besselink, M. G., ... Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis (2020). International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 20(5), 910–918. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.011>

234. Büchler, M. W., Martignoni, M. E., Friess, H., & Malfertheiner, P. (2009). A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC gastroenterology*, 9, 93. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-93>

235. Пат. 99314 Україна, МПК (2015) G01N 21/00, G06K 9/00. Спосіб фотоцифрової морфометрії імуногістохімічних препаратів / Туманський В. О., Євсєєв А. В., Коваленко І. З., Зубко М. Д.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. - № и 2014 14103; заявл. 29.12.2014; опубл. 25.05.15, Бюл. №10



236. Vanga, R. R., Tansel, A., Sidiq, S., El-Serag, H. B., & Othman, M. O. (2018). Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *16*(8), 1220-1228
237. Bruneau, A., Ferland, C. E., Pérez-Medina-Carballo, R., Somaini, M., Mohamed, N., Curatolo, M., Ouellet, J. A., & Ingelmo, P. (2022). Association between the Use of Quantitative Sensory Testing and Conditioned Pain Modulation and the Prescription of Medication and Interventional Procedures in Children with Chronic Pain Conditions. *Children (Basel, Switzerland)*, *9*(8), 1157. <https://doi.org/10.3390/children9081157>
238. Madro A. (2020). Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Causes, Assessment Methods, and Therapeutic Management. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2020, 8875487. <https://doi.org/10.1155/2020/8875487>
239. Воробей, А. В., Шулейко, А. Ч., Гришин, И. Н., Орловский, Ю. Н., Ильюшонок, В. В., Александров, С. В., Бутра, Ю. В., & Лагодич, Н. А. (2013). Использование высокоэнергетического лазера в гепатопанкреатобилиарной хирургии. *Український журнал хірургії*, *22*(3), 63–69.
240. Кліменко, В. М., & Кліменко, А. В. (2011) Паренхімозберігаючі операції в лікуванні хронічного панкреатиту (методичні рекомендації). Київ, 241.
241. Kleeff, J., Whitcomb, D. C., Shimosogawa, T., Esposito, I., Lerch, M. M., Gress, T., Mayerle, J., Drewes, A. M., Rebours, V., Akisik, F., Muñoz, J. E. D., & Neoptolemos, J. P. (2017). Chronic pancreatitis. Nature reviews. *Disease primers*, *3*, 17060. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.60>
242. Issa, Y., van Santvoort, H. C., Fockens, P., Besselink, M. G., Bollen, T. L., Bruno, M. J., Boermeester, M. A., & Collaborators (2017). Diagnosis and treatment in chronic pancreatitis: an international survey and case vignette study. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, *19*(11), 978–985. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.07.006>

243. Murruste, M., Kirsimägi, Ü., Kase, K., Veršinina, T., Talving, P., & Lepner, U. (2022). Complications of chronic pancreatitis prior to and following surgical treatment: A proposal for classification. *World journal of clinical cases*, *10*(22), 7808–7824. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i22.7808>
244. Boam, T., Gabriel, M., Rogoyski, B. G., Ram, A. D., & Awan, A. (2022). Surgical drainage procedures for paediatric chronic pancreatitis: a scoping review. *Pediatric surgery international*, *38*(12), 1949–1964. <https://doi.org/10.1007/s00383-022-05242-8>
245. González, J., Ayala, D., Caballero, N., Rey Chaves, C. E., Conde, D., & Sabogal Olarte, J. C. (2022). Outcomes after Frey's procedure for chronic pancreatitis: a 8-year single-center experience in Colombia. *BMC surgery*, *22*(1), 424. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01839-x>
246. Rutter, K., Ferlitsch, A., Sautner, T., Püspök, A., Götzinger, P., Gangl, A., & Schindl, M. (2010). Hospitalization, frequency of interventions, and quality of life after endoscopic, surgical, or conservative treatment in patients with chronic pancreatitis. *World journal of surgery*, *34*(11), 2642–2647. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0713-z>
247. Xu, X., Guan, L., Wu, Y., Ke, H., Zhao, Y., & Liu, P. (2022). One hundred most cited articles related to Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A bibliometric analysis. *Frontiers in surgery*, *9*, 1005771. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1005771>
248. Zhao, X., Cui, N., Wang, X., & Cui, Y. (2017). Surgical strategies in the treatment of chronic pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, *96*(9), e6220. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006220>
249. Stanciu, S., Ionita-Radu, F., Stefani, C., Miricescu, D., Stanescu-Spinu, I. I., Greabu, M., Ripszky Totan, A., & Jinga, M. (2022). Targeting PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Pancreatic Cancer: From Molecular to Clinical Aspects. *International journal of molecular sciences*, *23*(17), 10132. <https://doi.org/10.3390/ijms231710132>

250. Botrus, G., Miller, R. M., Uson Junior, P. L. S., Kannan, G., Han, H., & Von Hoff, D. D. (2022). Increasing Stress to Induce Apoptosis in Pancreatic Cancer via the Unfolded Protein Response (UPR). *International journal of molecular sciences*, *24*(1), 577. <https://doi.org/10.3390/ijms24010577>

251. Inomata, M., Shiroshita, H., Uchida, H., Bandoh, T., Akira, S., Yamaguchi, S., Kurokawa, Y., Seki, Y., Eguchi, S., Wada, N., Takiguchi, S., Ieiri, S., Endo, S., Iwazaki, M., Sato, Y., Tamaki, Y., Kitamura, K., Tabata, M., Kanayama, H., Mimata, H., ... Watanabe, M. (2020). Current status of endoscopic surgery in Japan: The 14th National Survey of Endoscopic Surgery by the Japan Society for Endoscopic Surgery. *Asian journal of endoscopic surgery*, *13*(1), 7–18. <https://doi.org/10.1111/ases.12768>

252. Maeda, K., Kuriyama, N., Nakagawa, Y., Ito, T., Hayasaki, A., Gyoten, K., Fujii, T., Iizawa, Y., Murata, Y., Tanemura, A., Kishiwada, M., Sakurai, H., & Mizuno, S. (2021). Optimal management of peripancreatic fluid collection with postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: Significance of computed tomography values for predicting fluid infection. *PloS one*, *16*(11), e0259701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259701>

253. Tham, S. W., Wang, F., Garipey, C. E., Cress, G. A., Abu-El-Haija, M. A., Bellin, M. D., Ellery, K. M., Fishman, D. S., Gonska, T., Heyman, M. B., Lin, T. K., Maqbool, A., McFerron, B. A., Morinville, V. D., Nathan, J. D., Ooi, C. Y., Perito, E. R., Schwarzenberg, S. J., Sellers, Z. M., Shah, U., ... International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cure (INSPPIRE) and Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer (CPDPC) (2022). Health-Related Quality of Life in Pediatric Acute Recurrent or Chronic Pancreatitis: Association With Biopsychosocial Risk Factors. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *74*(5), 636–642. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003420>

254. de Rijk, F. E., Kempeneers, M. A., Bruno, M. J., Besselink, M. G., van Goor, H., Boermeester, M. A., van Geenen, E. J., van Hooft, J. E., van Santvoort, H. C., Verdonk, R. C., & Dutch Pancreatitis Study Group (2020). Suboptimal care for

chronic pancreatitis patients revealed by moderate to low adherence to the United European Gastroenterology evidence-based guidelines (HaPanEU): A Netherlands nationwide analysis. *United European gastroenterology journal*, 8(7), 764–774. <https://doi.org/10.1177/2050640620937610>

255. Jayarajah, U., Widiyathne, T., Nawarathne, M., Raguvaram, S., Subramaniam, N., Riza, R., De Zoysa, I., & Seneviratne, S. L. (2020). Clinical characteristics and quality of life among Sri Lankan patients with chronic pancreatitis. *The Journal of international medical research*, 48(12), 300060520979875. <https://doi.org/10.1177/0300060520979875>

256. Shandro, B. M., Ritehnia, J., Chen, J., Nagarajah, R., & Poullis, A. (2020). The investigation and management of pancreatic exocrine insufficiency: A retrospective cohort study. *Clinical medicine (London, England)*, 20(6), 535–540. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0506>

257. Park K. U. (2008). Assessment of change of quality of life in terminally ill patients under cancer pain management using the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in a Korean sample. *Oncology*, 74 Suppl 1, 7–12. <https://doi.org/10.1159/000143212>

258. Fredheim, O. M., Borchgrevink, P. C., Saltnes, T., & Kaasa, S. (2007). Validation and comparison of the health-related quality-of-life instruments EORTC QLQ-C30 and SF-36 in assessment of patients with chronic nonmalignant pain. *Journal of pain and symptom management*, 34(6), 657–665. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.01.011>

259. Wehler, M., Nichterlein, R., Fischer, B., Farnbacher, M., Reulbach, U., Hahn, E. G., & Schneider, T. (2004). Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 99(1), 138–146. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04005.x>

260. Wehler, M., Reulbach, U., Nichterlein, R., Lange, K., Fischer, B., Farnbacher, M., Hahn, E. G., & Schneider, T. (2003). Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 38(10), 1083–1089. <https://doi.org/10.1080/00365520310005956>

261. Rios, G. A., & Adams, D. B. (2001). Outcome of surgical treatment of chronic pancreatitis associated with sphincter of Oddi dysfunction. *The American surgeon*, 67(5), 462–466.

262. Witzigmann, H., Max, D., Uhlmann, D., Geissler, F., Ludwig, S., Schwarz, R., Krauss, O., Lohmann, T., Keim, V., & Hauss, J. (2002). Quality of life in chronic pancreatitis: a prospective trial comparing classical whipple procedure and duodenum-preserving pancreatic head resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 6(2), 173–180. [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(01\)00023-3](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(01)00023-3)

263. Rodrigues-Pinto, E., Caldeira, A., Soares, J. B., Antunes, T., Carvalho, J. R., Costa-Maia, J., Oliveira, P., Azevedo, R., Liberal, R., Bouça Machado, T., Magno-Pereira, V., & Moutinho-Ribeiro, P. (2019). Clube Português do Pâncreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Medical, Endoscopic, and Surgical Treatment (Part II). *GE Portuguese journal of gastroenterology*, 26(6), 404–413. <https://doi.org/10.1159/000497389>

**ДОДАТКИ**  
**ДОДАТОК А**  
**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ**  
**ДИСЕРТАЦІЇ**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

23. Ярешко, В. Г., Рязанов, Д. Ю., Михеев, Ю. А. & Криворучко, І. В. (2009). Хирургическое лечение осложнений хронического панкреатита в зависимости от морфологических и функциональных изменений поджелудочной железы. *Харківська хірургічна школа*, 36(4.1), 326–328. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

24. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. А. & Криворучко, І. В. (2011). Диагностика и лечение осложнённых псевдокист поджелудочной железы. *Український журнал хірургії*, 12(3), 109–112. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).

25. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. О., Криворучко, І. В. & Живиця, С. Г. (2010). Диагностика та лікування псевдокист підшлункової залози, ускладнених механічною жовтяницею. *Acta Medica Leopoliensia (Львівський медичний часопис)*, 16(4), 75–77. (Здобувачем проведено обстеження, підготовлено первинну документацію та базу даних, оформлено статтю до друку).

26. Ярешко, В. Г. & Михеев, Ю. О. (2013). Вибір способу оперативного лікування хронічного панкреатиту. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 46(1), 131–135. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті).

27. Ярешко, В. Г. & Михеев, Ю. А. (2013). Резекционные и

дренирующие операции в лечении хронического панкреатита и его осложнений. *Украинский журнал хирургии*, 22(3), 160–165. (Здобувачем сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).

28. Ярешко, В. Г. & Михеев, Ю. А. (2015). Хирургическое лечение хронического панкреатита. *Харківська хірургічна школа*, 73(4), 37–41. (Здобувачем проведено аналіз літератури, сформульовано мету, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

29. Ярешко, В. Г., Отарашвили, К. Н., Живица, С.Г. & Михеев, Ю. А. (2015). Диагностика и хирургическое лечение рака поджелудочной железы и периампулярной зоны. *Клиническая онкология*, 20(4), 28–31. (Здобувачем аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

30. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. О., Живица, С. Г., & Бамбизов, Л. М. (2017). Малоінвазивні технології у лікуванні ускладнень хронічного панкреатиту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 21(1), 71–75. (Здобувачем розроблено критерії включення та виключення з дослідження, проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку)

31. Михеев, Ю. А., Евсеев, А. В., & Канаки, А. В. (2017). Структурная трансформация протоковой системы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. *Гастроентерология*, 51(4), 237–245. (Здобувачем сформульовано мету, розроблено дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, підготовлено статтю до друку).

32. Yareshko, V., Yevseiev, A., & Mikheiev, Yu. (2018). Features of the Pancreatic Duct System in Patients with Chronic Pancreatitis. *Gastro Med Res*. GMR.000514. 1–5. (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано аналіз отриманих

даних, підготовлено статтю до друку).

33. Mikheiev I. (2018). Laparoscopic lateral pancreatojejunoanastomosis in treatment of chronic pancreatitis: reporting the first experience in Ukraine. *Georgian medical news*, (284), 24–27.

34. Yareshko, V., & Mikheiev I. (2018). Laparoscopic Longitudinal Pancreatojejunostomy for Chronic Pancreatitis: Report of First Ukraine Experience. *Gastroenterology, Hepatology & Digestive Disorders*, 1(2), 1–4. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку).

35. Міхеєв, Ю. О. (2018). Лапароскопічна повздожня панкреатоеюностомія при хронічному панкреатиті. *Клінічна хірургія*, 85(6.2), 60-62.

36. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2018). Діагностика та диференційований підхід до вибору методу лікування псевдокіст підшлункової залози. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*, 2(58), 90–95. (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

37. Ярешко, В. Г., Живиця, С. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2018). Диференційований підхід до вибору методу лікування псевдокіст підшлункової залози. *Медичні перспективи*, 23(4), 124–130. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено клінічне спостереження хворих, виконано статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

38. Ярешко, В. Г., Поталов, С. О., Філімонова, І. В., Міхеєв, Ю. О., & Марусій, А. І. (2019). Мікробний спектр і раціональна антибактеріальна терапія в лікуванні інфікованих форм некротичного панкреатиту. *Сучасні медичні технології*, 2(41), 11–16. (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, підготовлено статтю до друку).



39. Ярешко, В. Г., Туманський, В. О., Міхеєв, Ю. О., Кіосов, О. М., Стешенко, А. О., Ярешко, Н. О., & Канакі, А. В. (2020). Клініко-морфологічна діагностика та хірургічне лікування парадуоденального панкреатиту. *Патологія*, 17(3), 416–422. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

40. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., Шпиленко, О. Ф., & Бабій, О. М. Оптимальний термін хірургічного лікування хронічного панкреатиту або оптимальна операція? *Гастроентерологія*, 55(3), 191–198. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

41. Mikheiev, Iu., Yareshko, V., Skrypko, V., Babii, O., & Shpylenko, O. (2021). Optimal management of early surgery of chronic pancreatitis. *International Journal of Health Sciences*, 5(3), 373–385. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

42. Yareshko, V., Mikheiev, Iu., Riazanov, D., Shplenko, O., & Kanaki, A. (2021). “Wirsungectomy” for chronic pancreatitis. *Journal of Hepatology and Gastrointestinal disorders*, 7(2), 1–4. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

43. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., Бабій, О. М., & Філімонова, І. В. (2021). Вірсунгектомія в лікуванні панкреатичної гіпертензії при хронічному панкреатиті. *Гастроентерологія*, 55(4), 258–262. (Здобувачем розроблено методологію дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

44. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., Скрипко, В. Д., & Шпиленко, О. Ф. (2021). Хірургія біліарних стриктур при хронічному панкреатиті. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, 4, 65–71. (Здобувачем розроблено

методологію дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті, підготовлено статтю до друку).

**Опубліковані праці апробаційного характеру:**

13. Рязанов, Д. Ю., Михеев, Ю. А., Живица, С. Г., & Криворучко, И. В. (2010). Хирургическое лечение осложнений хронического панкреатита в зависимости от морфологических и функциональных особенностей поджелудочной железы. *IV Міжнародні Піроговські читання* : матеріали наукового конгресу, присвяченого 200-річчю з дня народження М.І. Пірогова та XXII з'їзду хірургів України, м. Вінниця, 2010. (с. 126). Вінниця. *(Здобувачем проведено літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

14. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. А., Попов, П. И., Криворучко, И. В., & Отарашвили, К. Н. (2010). Интервенционная сонография в лечении псевдокист поджелудочной железы. *IV Міжнародні Піроговські читання* : матеріали наукового конгресу, присвяченого 200-річчю з дня народження М.І. Пірогова та XXII з'їзду хірургів України. (с. 256–257). Вінниця. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).*

15. Ярешко, В. Г., & Михеев, Ю. А. (2012). Профилактика осложнений прямых оперативных вмешательств на поджелудочной железе при хроническом панкреатите. *Клінічна хірургія*, 4, 56–57. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, сформульовано мету, виконано статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).*

16. Ярешко, В. Г., & Михеев, Ю. А. (2015). Выбор метода хирургического лечения хронического панкреатита и его осложнений. *XXIII з'їзд хірургів України* : зб. наук. робіт. Електрон. текст. дані. *Клінічна хірургія*, електрон. оптичний диск. (с. 219–220). Київ *(Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

17. Ярешко, В. Г., Клименко, В. Г., Михеев, Ю. О., Кіосов, О. М., & Гулевський, С. М. (2017). Досвід мультідисциплінарного підходу в

діагностиці та лікуванні дуоденальної дістрофії. *Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія* : матеріали ІХ симпозиуму, 21-22 вересня, 2017 р. (с. 43). Коблево. *Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку*).

18. Mikheiev, I. (2018). Structural transformation of the pancreatic ducts in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 18(4), S104. Berlin

19. Mikheiev, I., & Yareshko, V. (2018). Laparoscopic Lateral Pancreatojejunostomy for Chronic Pancreatitis. First Ukrainian Experience. *Surg Endosc* 20 April 2018 p386 26th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES), London, United Kingdom, 30 May–1 June 2018: Poster Presentations. *Surg Endosc* 32 (Suppl 2), 483–614 (2018). *Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано статистичний аналіз даних, підготовлено тези до друку*).

20. Mikheiev, I. (2018). Total laparoscopic longitudinal pancreatojejunostomy: optimal surgical option for early chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol Hepatol Volume 2*. 14th International Conference on Gastro Education September 06-07, 2018 London, UK

21. Ярешко, В. Г., Михеев, Ю. А., Стещенко, А. А., Криворучко, И. В., & Кичангина, Т. М. (2018). Эндоскопическая цистодуоденостомия у пациента с кистозно-дегенеративным панкреатитом, осложнённым механической желтухой. *Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія* : матеріали ІХ симпозиуму. (с. 54–55). *Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку*).

22. Михеев, Ю. О. (2018). Лапароскопічна поздовжня панкреатоеюностомія при хронічному панкреатиті. Перший досвід виконання. *XXIV з'їзд хірургів України* : зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. *Клінічна хірургія*, електрон. опт. диск (CD–R). (с. 203–204). Київ.

23. Ярешко, В. Г., & Михеев Ю. О. (2018). Вірсунгектомія при хронічному панкреатиті. *XXIV з'їзд хірургів України* : зб. наук робіт. Електрон.

текст. дані. *Клінічна хірургія*, електрон. опт. диск (CD–R). (с. 227–228). Київ. (Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).

24. Yareshko, V., & Mikheiev, Iu. (2019). Minimally invasive surgery for chronic pancreatitis as main and auxiliary options? *Proceedings on Minimally Invasive Surgery* : abstract 17th Three-Country Conference on Minimally Invasive Surgery, Jan 24-25, 2019 (p. 226). Lübeck, Germany. (Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

4. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2011). Спосіб лікування хронічного панкреатиту, ускладненого вірсунголітіазом та псевдокістою хвоста підшлункової залози. Патент України на корисну модель 65533. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/680861/> (Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних).

5. Ярешко, В. Г., Міхеєв, Ю. О., & Криворучко, І. В. (2013). Спосіб лікування хронічного панкреатиту, ускладненого вірсунголітіазом, псевдокістою голівки підшлункової залози та непрохідністю термінального відділу холедоуху. Патент України на корисну модель 86232. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1119511/> (Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних)

6. Ярешко, В. Г., & Міхеєв, Ю. О. (2017). Спосіб хірургічного лікування хронічного панкреатиту, ускладненого панкреатичною гіпертензією. Патент України на корисну модель 113114. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/818441/> (Здобувачем проведено відбір хворих до обстеження, клінічне спостереження за пацієнтами, аналіз отриманих даних)

**ДОДАТОК А1****ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Науково-практична конференція «Актуальні питання торакоабдомінальної хірургії», м. Харків, Україна, 2009 р. *(Публікація)*.
2. Науково-практична конференція «Актуальні проблеми хірургічної гастроентерології», м. Святогорськ, Україна, 2011 р. *(Усна доповідь, публікація)*
3. Науково-практична конференція «Актуальні проблеми клінічної хірургії», м. Київ, Україна, 2012 р. *(Усна доповідь, публікація)*
4. Науково-практична конференція «Актуальні питання торакоабдомінальної хірургії», м. Харків, Україна, 2015 р. *(Усна доповідь, публікація)*
5. ХХІІІ З'їзд хірургів України, м. Київ, Україна, 2015 р. *(Публікація)*
6. ІІІ Прикарпатський хірургічний форум, м. Івано-Франківськ, Україна, 2016 р. *(Усна доповідь, публікація)*
7. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні інновації в медицині та фармації», м. Запоріжжя, Україна, 2016 р. *(Усна доповідь, публікація)*
8. ІІ науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії», м. Вінниця, Україна, 2017 р. *(публікація)*
9. ІХ симпозіум «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія», м. Коблево, Україна, 2017 р. *(Усна доповідь, публікація)*
10. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання абдомінальної хірургії», м. Київ, Україна, 2017 р. *(Усна доповідь, публікація)*
11. 78-а підсумкова науково-практична конференція ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна, 2017 р. *(Усна доповідь)*

12. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Суперечливі та невирішені питання абдомінальної хірургії», м. Одеса, Україна, 2018 р. (*Усна доповідь, публікація*)
13. 26th EAES International Congress, London, United Kingdom, 2018. (*Стендова доповідь, публікація*)
14. 14th International Conference on GastroEducation, London, United Kingdom, 2018. (*Усна доповідь, публікація*)
15. X симпозиум «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія», м. Коблево, Україна, 2018 р. (*Усна доповідь, публікація*)
16. XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження О.О. Шалімова, м. Київ, Україна, 2018 р. (*Усна доповідь, публікація*)
17. 17-th Three-Country Conference on Minimally Invasive Surgery, Lübeck, Germany, 2019. (*Стендова доповідь, публікація*)
18. Науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю «Рак підшлункової залози: проблеми діагностики та лікування. Новини світової панкреатології. Діагностика, лікування та дієтичне харчування при захворюваннях підшлункової залози та коморбідних захворюваннях», м. Запоріжжя, Україна, 2020 р. (*Усна доповідь*)
19. 19th Edition of European Gastroenterology and Hepatology Congress, Webinar, 2021. (*Усна доповідь, публікація*)
20. Науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю «Рак підшлункової залози: проблеми діагностики та лікування. Новини світової панкреатології. Діагностика, лікування та дієтичне харчування при захворюваннях підшлункової залози та коморбідних захворюваннях» м. Запоріжжя, Україна, 2021 р. (*Усна доповідь*)
21. 41st Annual Meeting of the German Pancreas Club, Lübeck, Germany, online, 2022. (*Стендова доповідь*)

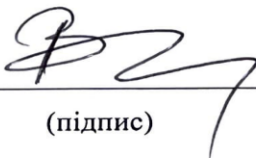
## Додаток Б

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 1

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Спосіб хірургічного хірургічного лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом
2. **Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Україна, м. Запоріжжя, 69096, бульвар Вінтера, 20
3. **Джерело інформації:** Yareshko, V., Mikheiev, I., Shpylenko, O., Babii, O. (2022). Оптимальний термін хірургічного лікування хронічного панкреатиту або оптимальна операція?. *Гастроентерологія - Gastroenterologia*, 55(3), 191–198. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241589>
4. **Місце впровадження: хірургічне відділення ТОВ «ВІТАЦЕНТР»**  
з \_\_\_\_\_ 2021р. \_\_\_\_\_ по \_\_\_\_\_ 2022р. \_\_\_\_\_.
6. **Загальна кількість спостережень: 21**
7. **Ефективність наукової розробки:** дозволяє покращити результати хірургічного лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом.

Відповідальний за впровадження

  
 (підпис)

Захарчук О.В.


(ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖЕНО»  
Директор КНП «Міська лікарня №3 ЗМР»  
Для  
довідки та  
рецептів  
№ 05498654  
Спідпис  
Захненко О.М. /  
(ПІБ)  
« \_\_\_\_\_ 2022 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № \_\_\_\_\_**

- 1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Спосіб хірургічного хірургічного лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом
- 2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Україна, м. Запоріжжя, 69096, бульвар Вінтера, 20
- 3. Джерело інформації:** Клініко-морфологічна діагностика та хірургічне лікування парадуюденального панкреатиту / В. Г. Ярешко, В. О. Туманський, Ю. О. Міхеєв, О. М. Кіосов, А. О. Стешенко, Н. О. Ярешко, А. В. Канакі // Патологія. – 2020. – Т. 17, №3(50). – С. 416-422. DOI: 10.14739/2310-1237.2020.3.221883
- 4. Місце впровадження: хірургічне відділення КНП «Міська лікарня №3 ЗМР»**  
з \_\_\_\_\_ 2021р. \_\_\_\_\_ по \_\_\_\_\_ 2022р. \_\_\_\_\_.
- 6. Загальна кількість спостережень: 12**
- 7. Ефективність наукової розробки:** дозволяє покращити результати хірургічного лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом.

**Відповідальний за впровадження**

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)

Отарашвілі К.Н.  
(ПІБ)





### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Спосіб хірургічного лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом
2. **Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:** Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Україна, м. Запоріжжя, 69096, бульвар Вінтера, 20
3. **Джерело інформації:** Клініко-морфологічна діагностика та хірургічне лікування парадуоденального панкреатиту / В. Г. Ярешко, В. О. Туманський, Ю. О. Міхеєв, О. М. Кіосов, А. О. Стещенко, Н. О. Ярешко, А. В. Канаки // Патологія. – 2020. – Т. 17, №3(50). – С. 416-422. DOI: 10.14739/2310-1237.2020.3.221883
4. **Місце впровадження: відділення хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»**  
з \_\_\_\_\_ 01.10.2021р. \_\_\_\_\_ по \_\_\_\_\_ 31.10.2022р. \_\_\_\_\_.
5. **Загальна кількість спостережень: 11**
6. **Ефективність наукової розробки:** дозволяє покращити результати хірургічного лікування пацієнтів з хронічним панкреатитом.

Відповідальний за впровадження:

Головний науковий співробітник  
відділу хірургії  
органів травлення  
ДУ «Інститут гастроентерології  
НАМН України»,  
д.мед.н., проф.

« 31 » 10 \_\_\_\_\_ 2022р.

 Шевченко Б.Ф. \_\_\_\_\_

