

Міністерство охорони здоров'я України  
Державний заклад «Запорізька медична академія  
післядипломної освіти МОЗ України»

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**МІХЕСВ ЮРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 616.379-036.12-089.166-06

**РЕФЕРАТ ДИСЕРТАЦІЇ  
ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДЕНЬ ХРОНІЧНОГО  
ПАНКРЕАТИТУ**

14.01.03 – хірургія

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

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

  
Ю.О. Міхеев

Запоріжжя – 2022

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** 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 РК, Tandon RK, 2004). При цьому за останні 40 років відмічається приблизно дворазовий приріст захворюваності.

Патогенез ХП остаточно не з'ясовано (Т. 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 дренуючих 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 (A. Cuschieri, 1994). Ендоскопічні транспапілярні втручання, способи ендоскопічних цистодігестивних анастомозів при панкреатичних псевдокістах, не є радикальними та мають короткочасний ефект (A.J. Shetty, C.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 (C.L. Tan, H. 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, C. H. van Eijck та ін., 2012). Темі ранньої хірургії лікування ХП присвячений ряд ретроспективних когортних досліджень та систематичних оглядів (C. J. Yang, L. A. Bliss, E. F. Scharira 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.

### **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 23 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), ХХІІІ З'їзд хірургів України (21-23 жовтня 2015 р., м. Київ), ХХІІІ міжнародний конгрес Асоціації хірургів-гепатологів країн СНД «Актуальні проблеми гепатопанкреатобіліарної хірургії» (14-16 вересня 2016 р., м. Мінськ), ІІІ 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), ІІ науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії» (2-3 березня 2017 р., м. Вінниця), ІХ симпозиум «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 невіршені питання абдомінальної хірургії» (7-8 червня 2018 р., м. Одеса), 26th EAES International Congress (30 May - 1 June 2018, London, United Kingdom), 14<sup>th</sup> International Conference on GastroEducation (06-07 Sep 2018, London, United Kingdom), X симпозиум «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), 19<sup>th</sup> 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), 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the German Pancreas Club (10-12 February 2022, Lübeck, Germany, online).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 37 наукових праць, у тому числі 22 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (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 282 сторінок машинописного тексту, обсяг основного тексту дисертації становить 221 сторінок машинописного тексту, що відповідає 10 авторським аркушам. Дисертація складається зі змісту, переліку умовних скорочень, вступу, семи розділів, висновків і практичних рекомендацій, переліку

використаної літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 44 рисунками, містить 20 таблиць, 3 додатки. Список використаної літератури складається з 263 публікацій (13 вітчизняних та 250 зарубіжних).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Робота виконана у відділенні хірургії КНП «Лікарня №3 Запорізької міської ради» і є контрольованим ретроспективним та проспективним дослідженням.

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;
- б) 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.

Морфологічні дослідження проводили на отриманому матеріалі під час хірургічного втручання, проводили фіксацію у 10% нейтральному розчині формаліну і ущільнювали парафіном. На прецизійному ротаційному мікротомі 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 гематоксиліном 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 стандартизованих умовах: збільшення мікроскопа x200, колір (температура) освітлення 3200 K, 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 (Пат. 99314 Україна, МПК (2015) G01N 21/00, G06K 9/00. Спосіб фотоцифрової морфометрії імуногістохімічних препаратів). Для морфометричного вирахування кількісного вмісту компонентів використовували автоматично побудовану гістограму 8-бітного напівтонального зображення відфільтрованого DAB-каналу з програмним обчисленням оптичної щільності і стандартного відхилення. 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.

Статистична обробка даних виконувались за 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 Колгоморова-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  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** 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 «пізньої хірургії» 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), цистопанкреатоєюноастомоз (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 болі 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 інтерлобулярному 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 синдромом. 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 –  $(22,70 \pm 1,40)\%$ . 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 слабке 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 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 (45,0%) 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 і 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 стромы 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 запальнонекротичне походження кіст першого та другого типу,

а третього типу пов'язане з панкреатичною гіпертензією і розширенням та надрином 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 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 співустя порожнини кісти з протоковою системою ПЗ.

Протипоказаннями для виконання дренажу псевдокіст ПЗ 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 дренажу 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, 3 (2,9%) дистальні резекції залози з кістою. 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%) – дрениуючі 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 (57,6%) хворих, наявність у хворих хронічних змін у структурі дистальних відділів ПЗ, багатокамерних кістозних утворень з підтвердженням 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 дренавань 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 дренаючі операції, 7 (18,4%) – резекційні, а 15 (39,5%) – поєднання резекційних і дренаючих операцій.

Дренавання 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 порталною гіпертензією. Ці ускладнення диктували необхідність виконання операцій, що поєднують дренавання 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 панкреатоцистоєюностомію, 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 вірсунгопластиком на зонді. Операція закінчується дренажуванням холедоха та ГПП при цьому ПСА не виконується. Спосіб лікування зображений на рисунку 1.

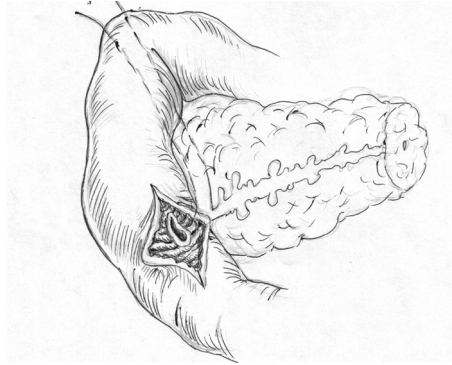


Рисунок 1 – Спосіб лікування ХП з кістою та з панкреатичною гіпертензією.

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 дренажування 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 дренажуванням 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 усунути панкреатичну гіпертензію в протоках меншого порядку, при цьому максимально зберігаючи панкреатичну паренхіму.

Спосіб лікування зображений на рисунку 2.

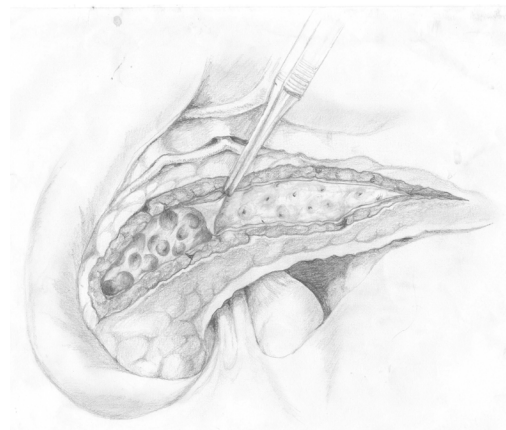


Рисунок 2 – Спосіб лікування ХП з панкреатичною гіпертензією протоків другого порядку.

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 изагальної 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. 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 K.D. 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 панкреатосюностомія на відключеній за Ру кишці, яка доповнюється трансдуоденальною папілосфінктеротомією з вірсунгопластикою. Вірсунгову протоку дрениують через великий сосочек ДПК та виводять через куксу міхурової протоки.

Спосіб лікування зображений на рисунку 3.

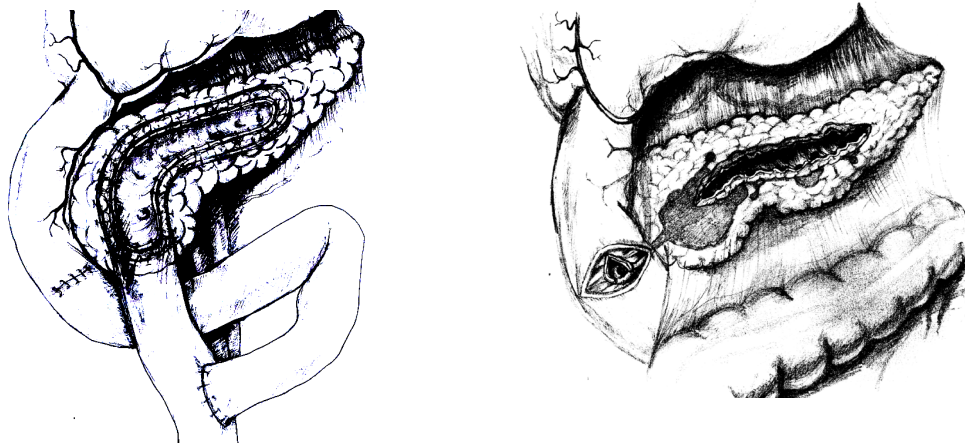


Рисунок 3 – Спосіб лікування ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією.

Для адекватної декомпресії подовжня панкреатоєюностомія 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 голівкою 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 слабе 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 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.

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 панкреатоеюностомії 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.

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 нориць 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 (табл. 1).

Таблиця 1

Малоінвазивні втручання у хворих на ХП з панкреатичною та БГ

Втручання	Клінічна група	
	Основна	Порівняння
Ендоскопічна папілотомія	12	15
Ендоскопічне стентування загальної жовчної протоки	3	3
Ендоскопічне стентування панкреатичної протоки	1	1
Ендоскопічне зовнішнє дренування псевдокісти	4	2
Ендоскопічна цистогастростомія	2	2
Ендоскопічна цистодуоденостомія	3	2
Пункція та дренування псевдокісти	47	34
Дренування абсцесу черевної порожнини	3	4
Черезшкірна черезпечінкова холангіостомія	3	5
Черезшкірна черезпечінкова холецистостомія	3	4
Всього	81	72

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

Остаточні оперативні втручання виконані при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією наведені в таблиці 2.

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.

Таблиця 2

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

Тип операції на ПЗ	Клінічна група	
	Основна	Порівняння
Гепатикохоледохостеростомія (ГЕА/ХЕА) з цистоеюностомією	1	1
ХДС+операція Фрея	1	2
Дистальна резекція ПЗ	11	15
Дистальна резекція+операція Фрея	1	1
Дистальна резекція ПЗ+ПСА (Puestow-Gillesby)	2	2
Дистальна резекція ПЗ+ТДПСТ з вірсунгопластикою*	3	2
Дистальна резекція+ПСА	9	7
Операція Фрея	27	23
Операція Фрея+ТДПСТ*	1	0
Операція Бегера	2	2
Операція Бегера+ТДПСТ*	1	0
Бернська модифікація операції Бегера	3	3
ПДР по Whipple	4	5
ПСА/ЦПСА	6	6
ПСА+ ТДПСТ з вірсунгопластикою*	7	3
ПСА (Partington-Rochelle)	6	6
ПСА + вірсунгектомією*	8	0
Лапаротомна цистектомія	0	3
Лапароскопічний ПСА	2	0
Лапароскопічна цистектомія	3	0
Всього	98	81

Примітка. \* – операції в модифікації автора.

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 дренивання 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 релaparоскопії, 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, хірургічні втручання виконані в термін до 3 років від початку клінічного прояву ХП мають перевагу для збереження ЯЖ та функціонального стану ПЗ в післяопераційний період.

Таким чином, застосування розробленої тактики хірургічного лікування хворих та удосконалених способів резекційно-дренуючих операцій направлених на збереження функції паренхіми ПЗ у хворих на ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією дозволяє уникнути летальних випадків, достовірно зменшити кількість післяопераційних ускладнень та підвищити ЯЖ пацієнтів у віддаленому періоді.

## 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 органів черевної порожнини, 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 проведення 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 дренують 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**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 осложненных 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. *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. & 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 периапулярной зоны. *Клиническая онкология*, 20(4), 28–31. (Здобувачем аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).
8. Ярешко, В. Г., Михеев, 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)

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 pancreatojejunostomosis 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. Михеев, Ю. О. (2018). Лапароскопична повздожня панкреатоєюностомія при хронічному панкреатиті. *Клінічна хірургія*, 85(6.2), 60–62.

14. Ярешко, В. Г., Михеев, 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., Михеев, 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., Михеев, 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., Михеев, 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).

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, оформлення статті, 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 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).*

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 осложненных 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., 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).*

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, 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).*

10. Михеев, Ю. О. (2018). Лапароскопічна поздовжня панкреатоєюностомія 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., & Міхеєв 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, Ju. (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 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)*

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)*

## АНОТАЦІЯ

**Міхеєв Ю.О. Хірургічне лікування ускладнень хронічного панкреатиту – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Запоріжжя, 2023.

У дисертаційній роботі представлені результати досліджень при хірургічному лікуванні хворих з хронічним панкреатитом з панкреатичною та біліарною гіпертензією на етапах фіброзної трансформації підшлункової залози.

На підставі ретро-, та проспективного аналізу встановлені основні відмінності гістологічної структури підшлункової залози в залежності від терміну захворювання та змін структури паренхіми підшлункової залози до та після хірургічного лікування хронічного панкреатиту та псевдокіст підшлункової залози.

Проведено клініко-морфологічне співставлення на етапах фіброзної трансформації підшлункової залози при хронічному панкреатиті. Вивчено особливості фіброзної трансформації підшлункової залози при хронічному панкреатиті, зміни в архітектоніці ПЗ при ХП з панкреатичною та біліарною гіпертензією і встановлено їх зв'язок з біохімічними показниками запалення та ступенем фіброзу.

Проаналізовано зміни якості життя до та після оперативного лікування, розроблено власний опитувальник.

Проведено дослідження валідності візуалізуючих та лабораторних неінвазивних маркерів доопераційної оцінки активності запалення та стадії фіброзної трансформації підшлункової залози при хронічному панкреатиті в клініці і створено диференційно-діагностичний алгоритм.

Розроблена нова лікувальна тактика і нові методи хірургічних втручань та доведена перевага їх застосування при хронічному панкреатиті та псевдокістах підшлункової залози.

**Ключові слова:** підшлункова залоза, хронічний панкреатит, хірургічне лікування, фіброз, запалення, доопераційна діагностика, безпосередні і віддалені результати.

**SUMMARY**

**Mikheev Yu.O. Surgical treatment of complications of chronic pancreatitis - Manuscript. Dissertation for obtaining the scientific degree of doctor of medical sciences in the specialty 14.01.03 - surgery. - ZZ "Zaporizhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, 2023.**

The dissertation presents the results of research in the surgical treatment of patients with chronic pancreatitis with pancreatic and biliary hypertension at the stages of fibrous transformation of the pancreas.

Based on retro- and prospective analysis, the main differences in the histological structure of the pancreas depending on the duration of the disease and changes in the structure of the pancreatic parenchyma before and after surgical treatment of chronic pancreatitis and pancreatic pseudocysts were established. A clinical and morphological comparison was made at the stages of fibrous transformation of the pancreas in chronic pancreatitis.

The peculiarities of the fibrous transformation of the pancreas in chronic pancreatitis, changes in the architecture of the pancreas in CP with pancreatic and biliary hypertension were studied, and their relationship with biochemical indicators of inflammation and the degree of fibrosis was established. Changes in the quality of life before and after surgical treatment were analyzed, and an own questionnaire was developed.

The study of the validity of imaging and laboratory non-invasive markers for preoperative assessment of inflammatory activity and the stage of fibrous transformation of the pancreas in chronic pancreatitis in the clinic was conducted, and a differential diagnostic algorithm was created.

New treatment tactics and new methods of surgical interventions have been developed and the advantage of their use in chronic pancreatitis and pseudocysts of the pancreas has been proven.

**Key words:** pancreas, chronic pancreatitis, surgical treatment, fibrosis, inflammation, preoperative diagnosis, immediate and long-term results.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

БГ	– біліарна гіпертензія
БДА	– білідигестивні анастомози
ВАШ	– візуальна аналогова шкала болю
ГЕА	– гепатікоентероанастомоз
ГПП	– головна панкреатична протока
ДЗРГПЗ	– дуоденумзберігаюча резекція голівки підшлункової залози
ДПК	– дванадцятипала кишка
ІГХ	– імуно-гістохімія
ІОХГ	– інтраопераційна холангіографія
ПДП	– парадуоденальний панкреатит
ПДР	– панкреатодуоденальна резекція
ПЄА	– панкреатоєюноанастомоз
ПЗ	– підшлункова залоза
ПЗК	– зірчасті клітини
СВ	– стандартне відхилення
ТДПСТ	– трансдуоденальна папілосфінктеротомія
УООЩ	– умовна оптична одиниця щільності
ХЕА	– холедохоентероанастомоз
ХП	– хронічний панкреатит
ЦД	– цукровий діабет
ЦПЄА	– цистопанкреатоєюноанастомоз
ЯЖ	– якість життя