

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

УДК 616.37–006.6–089.168

КРЮЧИНА

Євгенія Андріївна

ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНОГО СИНДРОМУ

14.01.03 – Хірургія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Науковий консультант

Дронов Олексій Іванович

доктор медичних наук, професор

Київ – 2011

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНОГО СИНДРОМУ.....	17
1.1. Причини розвитку постпанкреаторезекційного синдрому.....	17
1.2. Клінічні прояви та методи діагностики постпанкреаторезекційного синдрому.....	30
1.2.1. Екзокринна недостатність підшлункової залози.....	30
1.2.2. Ендокринна недостатність підшлункової залози.....	35
1.2.3. Моторні порушення шлунково-кишкового тракту після різних обсягів резекцій підшлункової залози.....	42
1.2.4. Нутритивні розлади після резекцій підшлункової залози.....	45
1.2.5. Печінкова дисфункція після резекцій підшлункової залози.....	46
1.2.6. Якість життя після різних обсягів резекцій підшлункової залози, виконаних з приводу хронічного панкреатиту та злоякісних новоутворень.....	48
1.2.7. Методи інструментальної діагностики постпанкреаторезекційного синдрому.....	50
1.3. Особливі форми постпанкреаторезекційного синдрому.....	52
1.3.1. Метаболічні наслідки тотальної панкреатектомії.....	52
1.3.2. Метаболічні наслідки комбінованих резекцій підшлункової залози.....	56
1.4. Профілактика розвитку постпанкреаторезекційного синдрому.....	59
1.4.1. Співвідношення онкологічної доцільності та метаболічних порушень, що прогнозуються, після розширених резекцій підшлункової залози.....	59
1.4.2. Доцільність застосування паліативних резекцій в лікуванні злоякісних новоутворень органів гепатопанкреатодуоденальної зони.	63

1.5. Лікування постпанкреаторезекційного синдрому.....	67
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	75
2.1. Загальна характеристика досліджуваних хворих.....	75
2.2. Методи обстеження хворих.....	87
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНОГО СИНДРОМУ	98
3.1. Клінічні симптоми та синдроми після різних варіантів резекцій підшлункової залози.....	98
3.2. Комп'ютернотомографічна та магніторезонанснотомографічна семіотика анатомічних змін та ускладнень після резекцій підшлункової залози.....	111
3.3. Аналіз причин незадовільних результатів резекцій підшлункової залози, ступені важкості та класифікація постпанкреаторезекційного синдрому.....	127
РОЗДІЛ 4. ВИЗНАЧЕННЯ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ ТА МОНІТОРИНГ ОСНОВНИХ ЛАНОК ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНОГО СИНДРОМУ	136
4.1. Особливості етіопатогенезу, діагностики та лікування синдрому мальасиміляції після різних варіантів резекцій підшлункової залози..	136
4.2. Особливості перебігу, діагностики та лікування цукрового діабету після резекцій підшлункової залози.....	144
4.3. Морфофункціональний аналіз стану печінки після різних варіантів резекцій підшлункової залози.....	151
4.4. Метаболічні наслідки тотальної панкреатектомії методи їх профілактики	162
4.5. Особливості повторних та реконструктивних операцій після резекцій підшлункової залози.....	174
РОЗДІЛ 5. МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНОГО СИНДРОМУ	183

РОЗДІЛ 6. ХІРУРГІЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ, СПРЯМОВАНІ НА ПРОФІЛАКТИКУ РОЗВИТКУ ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНОГО СИНДРОМУ	197
6.1. Вибір хірургічної тактики при злоякісних пухлинах біліопанкреатодуоденальної зони з урахуванням постпанкреаторезекційних порушень, що прогножуються.....	197
6.2. Вибір хірургічної тактики у хворих на ускладнені форми хронічного панкреатиту та пухлини з проміжним злоякісним потенціалом з врахуванням постпанкреаторезекційних порушень, що прогножуються	219
РОЗДІЛ 7. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНИМ СИНДРОМОМ.....	231
ЗАКЛЮЧЕННЯ.....	247
ВИСНОВКИ.....	274
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	278
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	281

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АХТ	— ад’ювантна хіміотерапія
БДА	— білідигестивний анастомоз
БПДЗ	— біліопанкреатодуоденальна зона
ВБА	— верхня брижова артерія
ВБВ	— верхня брижова вена
ВВ	— воротна вена
ГТТ	— тест толерантності до глюкози
ГП	— гострий панкреатит
ГЕА	— гастроентероанастомоз
ДАК	— дуктальна аденокарцинома
ДПК	— дванадцятипала кишка
ДР	— дистальна резекція
ДРПЗ	— дуодензберігаюча резекція підшлункової залози
ЗЖП	— загальна жовчева протока
ІМТ	— індекс маси тіла
ІПМН	— інтрадуктальна папілярна муцинозна неоплазма
КТ	— комп’ютерна томографія
МРПХГ	— магнітнорезонансна панкреатохолангіографія
МРПХГ-С	— магнітнорезонансна панкреатохолангіографія з секретинном
МРТ	— магнітнорезонансна томографія
МСКТ	— мультиспіральна комп’ютерна томографія
НС	— неалкогольний стеатоз
НСГ	— неалкогольний стеатогепатит
НЕП	— нейроендокринна пухлина
ОРПЗ	— органозберігаюча резекція підшлункової залози
ПГА	— панкреатогастроанастомоз
ПДР	— панкреатодуоденальна резекція
ПСА	— панкреатоєюноанастомоз

ПЗ	– підшлункова залоза
ПП	– панкреатичний поліпептид
ППДР	– пілорозберігаюча панкреатодуоденальна резекція
ППЄС	– поздовжня панкреатоєюностомія
ППРС	– постпанкреаторезекційний синдром
ПЕТ	– позитронна емісійна томографія
РПЗ	– рак підшлункової залози
ТПЕ	– тотальна панкреатектомія
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ХП	– хронічний панкреатит
ХРТ	– хіміорадіотерапія
ХТ	– хіміотерапія
ХЕК	– холецистектомія
ЧС	– черевний стовбур
ЦД	– цукровий діабет
ЦР	– центральна резекція
ЕРПХГ	– ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія
ADD QoL	– Audit of Diabetes Dependent Quality of Life
BT-PABA	– N-бензоіл-L-тірозіл-p-амінобензойна кислота
GIST	– гастроінтестинальна стромальна пухлина
EORTC	– European Organization for Research and Treatment of Cancer
SF 36	– Medical Outcomes Study Short Form-36

ВСТУП

Актуальність проблеми. Резекція підшлункової залози (ПЗ) є єдиним ефективним методом лікування ряду злоякісних новоутворень органів біліопанкреатодуоденальної зони (БПДЗ), ускладнених форм хронічного панкреатиту (ХП), при цьому в спеціалізованих хірургічних центрах післяопераційна летальність становить менш ніж 5% (Копчак В.М. та співавт., 2008, Патютко Ю.И. и соавт., 2007, Lemmens V, et al., 2011, Malleo G. et al., 2011, Sulberd D. et al., 2010). У той же час, віддалені результати цих операцій залишаються не повністю задовільними, що пов'язано як з місцевим рецидивом та метастазуванням пухлини у хворих, що оперовані з приводу злоякісних новоутворень, прогресуванням фіброзно-дегенеративного процесу в куллі ПЗ та поза її межами у хворих на ускладнені форми ХП, так і метаболічними наслідками самої операції (Riediger H. et al., 2007, Rückert F. et al., 2011, Shimada K. et al., 2010, Strobel O. et al., 2009, Tran T. et al., 2010). У сучасних умовах, коли досить глибоко вивчена функція ПЗ в цілому, взаємовідношення її інкреторного та екскреторного компартментів, створені передумови для досліджень особливостей функціонування органу при особливих станах – після резекції чи трансплантації. Між тим, досліджень в галузі хірургічної фізіології ПЗ досить мало.

На сьогодні пріоритетним напрямком в хірургії ХП з переважним ураженням головки ПЗ є резекційні операції з збереженням дванадцятипалої кишки (ДПК) (Копчак В.М. и соавт., 2009, Криворучко И.А. и соавт., 2011, Beger H. et al., 1999, Büchler M. et al., 1997, Diener M. et al., 2008, Farkas G. et al., 2010, Köninger J. et al., 2008). Однак частота екзо- та ендокринної недостатності ПЗ після її резекцій з приводу ускладнених форм ХП, незважаючи на застосування органозберігаючих операцій, досягає 90–100%, збереження больового синдрому спостерігається у 20–40% хворих, зниження показників якості життя (за EORTC, GIQOL, SF36) реєструється у 80% пацієнтів (Farkas G., 2011, Howard T. et al., 2008, Riediger H. et al., 2007,

Schnelldorfer T. et al, 2006), що потребує оптимізації існуючої тактики хірургічного лікування цих хворих. Суперечливі покази до повторних оперативних втручань у даних пацієнтів (частота яких складає близько 10%) та методики їх виконання спрямовані на максимальне збереження та відновлення функції ПЗ (Данилов М.В. и соавт, 2003, Andersen D. et al, 2010).

Застосування “агресивних” хірургічних технологій (розширені лімфаденектомії, резекція судинних структур, нервових сплетінь, суміжних органів, тотальне видалення ПЗ) у хворих на злоякісні новоутворення ПЗ призводить до суттєвого зниження якості життя хворих, що оперовані, а важкі післяопераційні метаболічні розлади обмежують можливості використання хіміорадіотерапії, що призводить деяких авторів до думки про відмову від даного типу операцій (Abramson M. et al., 2009, Bachra M. et al., 2010, Glanemann M. et al, 2008, Kahlrtt C. et al., 2008, Martin R.C. et al, 2009, Ramacciato G. et al, 2009, Takada M. et al, 2011). Відсутність загальноприйнятих підходів щодо визначення співвідношення радикальності і фізіологічної можливості виконання цих операцій і вибору оптимальної хірургічної тактики потребує подальших досліджень.

Незважаючи на активне впровадження в клінічну практику сучасних лабораторних та візуалізуючих технологій (МСКТ, МРТ, МРПХГ, ПЕТ тощо), не розв’язане питання щодо оптимального діагностичного алгоритму у хворих після резекцій ПЗ, відсутні стандарти післяопераційного моніторингу, спрямованого на раннє виявлення рецидиву первинного захворювання, функціональних порушень та органічних ускладнень (Кармазановский Г.Г. и соавт, 2008, Scialpi M. et al., 2005, Smith S. et al. 2008, Zins M. et al., 2009). На сьогодні залишаються недослідженими комплексні гормональні зміни, характер порушення білкового та жирового метаболізму, мікроелементного гомеостазу після різних варіантів резекцій ПЗ, внаслідок чого відсутній диференційований алгоритм профілактики розвитку метаболічних порушень у цих хворих (Fujii T. et al., 2011, Hirano S. et al., 2010, Kato H. et al., 2010, Neira P. et al., 2007, Pappas S et al., 2010), не визначені патогенетичні механізми та предиктори розвитку та

прогресування екзо- та ендокринної недостатності в післяопераційному періоді, що призводить до відсутності патогенетично обґрунтованої програми лікування пацієнтів, яким виконана резекція ПЗ (Haji S. et al., 2010, Keim V. et al, 2009, Lee S. et al., 2010, Maeda H. et al., 2011, Menge B. et al., 2009, Neira P. et al, 2007).

Все вищевикладене свідчить про необхідність створення індивідуалізованої діагностичної та лікувальної тактики у хворих, що перенесли резекції ПЗ, вдосконалення існуючих та розробки новітніх резекційних оперативних втручань на ПЗ з метою максимально радикальної корекції вихідної патології ПЗ, зменшення частоти ускладнень та летальних наслідків, максимального збереження функції ПЗ та покращення якості життя оперованих хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця “Розробка та вдосконалення методів комплексного лікування захворювань органів панкреатодуоденальної зони” (Державний реєстраційний номер 0108U000789).

Мета дослідження. Покращити результати хірургічного лікування хворих з патологією ПЗ шляхом удосконалення існуючих та розробки і впровадження в клінічну практику нових технологій діагностики, профілактики та лікування постпанкреаторезекційного синдрому.

Задачі дослідження:

1. Надати визначення постпанкреаторезекційного синдрому, оцінити ступені його важкості, визначити частоту та причини розвитку його важких форм.

2. Проаналізувати інформативність існуючих методів діагностики та розробити діагностичний алгоритм у хворих після різних варіантів резекцій підшлункової залози.

3. Визначити частоту, етіопатогенетичні чинники та наслідки розвитку екзокринної панкреатичної недостатності після різних варіантів резекцій підшлункової залози, опрацювати диференційовані методи її діагностики.

4. Виявити особливості розвитку цукрового діабету та його важких форм після резекцій підшлункової залози, опрацювати та вдосконалити методи моніторингу та терапії.

5. Вивчити характер та частоту патології печінки після різних варіантів резекцій підшлункової залози, визначити фактори ризику її розвитку, клінічне та прогностичне значення.

6. Проаналізувати метаболічні наслідки тотальної панкреатектомії, розробити методики їх профілактики та лікування.

7. Дослідити регенеративні, дегенеративно-дистрофічні та компенсаторно-приспосовні процеси в підшлунковій залозі, печінці, шлунку, тонкій кишці в різні терміни після резекцій підшлункової залози.

8. Удосконалити існуючі та опрацювати нові способи операцій, спрямованих на попередження метаболічних порушень, у хворих на злоякісні новоутворення підшлункової залози.

9. Удосконалити існуючі та створити й впровадити в клінічну практику нові методи паренхімо- і функціозберігаючих оперативних втручань у хворих на ускладнені форми хронічного панкреатиту, доброякісні утворення підшлункової залози та пухлини з низьким злоякісним потенціалом.

10. Визначити показники якості життя після різних варіантів резекцій підшлункової залози, оцінити ефективність запропонованої лікувальної тактики при різних формах постпанкреаторезекційного синдрому.

Об'єкт дослідження. Результати резекцій підшлункової залози.

Предмет дослідження. Оперативні втручання на підшлунковій залозі, методи діагностики та лікування функціональних та органічних порушень після резекцій підшлункової залози.

Методи дослідження. Клінічні, лабораторні, інструментальні (ендоскопічні, променеві, хвильові), морфологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Розроблені та науково обгрунтовані нові підходи до використання ефективних методів діагностики і лікування функціональних змін, органічних наслідків та ускладнень, метаболічних порушень, що виникають після резекцій ПЗ, на базі чого визначені принципи профілактики розвитку важких форм постпанкреаторезекційного синдрому, що поєднують диференційоване патофізіологічно обгрунтоване застосування розширених резекцій та паренхімозберігаючих оперативних втручань з використанням індивідуалізованої післяопераційної профілактично-лікувальної програми.

На основі КТ- та МРТ-досліджень встановлена семіотика анатомічних структур у віддалені терміни після різних варіантів резекцій ПЗ, визначені критерії фізіологічних післяопераційних змін, прогресування пухлинного чи фіброзного процесу, післяопераційних ускладнень, розроблений діагностичний алгоритм після різних варіантів резекцій ПЗ.

Визначені патогенетичні чинники розвитку екзо- та ендокринної недостатності ПЗ, синдрому мальасиміляції, неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту після різних варіантів резекцій ПЗ, на базі чого розроблені диференційовані діагностичні алгоритми та профілактично-лікувальні програми.

Проведено комплексне дослідження екзо- та ендокринної функції ПЗ, показників білкового метаболізму, вітамінного та мінерального обміну після тотальної панкреатектомії (ТПЕ), що дозволило розробити лікувальний протокол для різних термінів післяопераційного періоду.

Вперше проведений комплексний морфологічний аналіз тканин кукси ПЗ в різні терміни після різних варіантів резекцій ПЗ, в тому числі в комбінації з кріоабляцією (оцінений кріопатоморфоз тканини ПЗ, стінок судин), тонкої кишки, шлунка, надана характеристика компенсаторно-пристосовних, дистрофічно-дегенеративних та репаративних процесів в вищевказаних органах після різних варіантів резекцій ПЗ та проведена кореляція між морфологічними,

клінічними та лабораторно-інструментальними показниками у хворих з різними формами ППРС.

На основі порівняльної оцінки віддалених функціональних результатів та якості життя хворих, що перенесли резекції ПЗ з приводу ускладнених форм ХП та злоякісних новоутворень ПЗ, оптимізовані покази, вдосконалені існуючі та розроблені оригінальні методики резекційних оперативних втручань, спрямовані на «радикальне» лікування первинного захворювання, максимальне збереження та відновлення функцій ПЗ.

Практичне значення отриманих результатів. Практична цінність роботи полягає в створенні комплексного підходу щодо діагностики та лікування віддалених наслідків та ускладнень резекцій ПЗ на основі диференційованого вибору методів, термінів, об'єму консервативного та хірургічного лікування, що дає змогу суттєво знизити частоту важких форм ППРС, покращити якість життя хворих, що оперовані, розширити можливості до застосування спеціальних методів лікування у хворих на злоякісні новоутворення.

Впровадження розробленого діагностичного алгоритму обстеження хворих дозволяє провести диференційний діагноз між локальним рецидивом та післяопераційними змінами, об'єктивізувати покази до повторних оперативних втручань, запобігти експлоративних лапаротомій на користь первинних мініінвазивних втручань.

Розроблена тактика хірургічного лікування хворих на злоякісні новоутворення органів БПДЗ з інвазією магістральних судин чи тотальним ураженням ПЗ з використанням кріохірургічних технологій дозволяє суттєво знизити летальність, раніше розпочати хіміотерапію (ХТ), покращити якість життя хворих, що оперовані, максимально зберегти функцію ПЗ.

Розвиток неалкогольного стеатогепатиту після резекцій ПЗ суттєво обмежує можливості для застосування ХТ, виконання резекцій печінки при прогресуванні основного захворювання, тому встановлення факторів ризику

розвитку цього ускладнення, ступенів його важкості дає змогу своєчасно визначити групи хворих, що потребують відповідної терапії.

Вперше показана недоцільність моніторингу рівня еластази-1 калу після ПДР та ДР, на відміну від ОРПЗ, обґрунтована необхідність регулярного визначення нутритивних показників після проксимальних резекцій ПЗ, доведена необхідність постійної замісної ферментної терапії після ПДР навіть у хворих «безсимптомної» стеатореї.

Застосування CGMS-моніторингу з комплексною замісною інсулінотерапією після ТПЕ, розширених проксимальних і дистальних резекцій дозволила досягти адекватного глікемічного контролю (нормалізація показників глікольованого гемоглобіну, зникнення гіпоглікемій, більш як 80% доби – нормоглікемія) у 90% хворих.

Розроблений профілактично-лікувальний алгоритм ведення хворих, що перенесли ТПЕ, дає змогу суттєво покращити якість життя цієї категорії хворих (дорівнюючи якості життя після ПДР за SF-36) і розширити можливості до виконання цього типу оперативного втручання.

Визначений характер регенеративно-репаративних процесів в ПЗ після її резекцій та компенсаторно-приспосовних морфофункціональних змін в інших органах ШКТ надає змогу обґрунтувати та розробити новітні методики ОРПЗ.

Розроблені в дисертаційній роботі методи профілактики, діагностики та лікування ППРС впроваджені в практику Київського Центру хірургії захворювань печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози, Київської клінічної лікарні № 10, ДНУ «НПЦ ПКМ», ДУС, Київської клінічної лікарні № 18. Викладені в роботі положення включені до лекційного курсу та знаходять застосування при проведенні практичних занять на кафедрі загальної хірургії №1 НМУ імені О.О. Богомольця, кафедри хірургії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця, занять з курсантами на кафедрі онкології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором визначені напрямки, мета і задачі дослідження, проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз джерел

літератури, обрані методи дослідження, застосування деяких з них оптимізовано. Більшість оперативних втручань виконані за безпосередньою участю здобувача або ним особисто. Автором проведений моніторинг всіх хворих, що оперовані, комплексна консервативна терапія постпанкреатрезекційних порушень, хіміотерапія хворим на злоякісні новоутворення.

Автором створена електронна база даних, систематизована первинна документація, виконана статистична обробка наукової інформації, проведено весь обсяг науково-аналітичної обробки отриманих результатів, їх узагальнення та зроблені висновки.

У наукових статтях, які видані у співавторстві, здобувачу належить фактичний матеріал, його участь полягала у здійсненні бібліографічного пошуку, аналізі результатів клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень, хірургічних втручань, статистичних досліджень, формулюванні висновків. Автором сформульовані висновки і практичні рекомендації дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на таких конференціях: науково-практичній конференції “Проблеми хірургії органів панкреатобіліарної зони” (Одеса, 2001); Residential Course of ESTM «Blood sparing medicine and surgery: the absolute need of safe autologous and homologous blood donation» (Lviv, 2002); Eurosurgery 2002 (Lisboa, Portugal, 2002); XXI з’їзді хірургів України (Запоріжжя, 2005); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні проблеми клінічної хірургії та трансплантології” (Київ, 2005); International Surgical Week (Durban, South Africa, 2005); форумі з міжнародною участю “Інформаційні технології в охороні здоров’я та практичній медицині” (Київ, 2006); науково-практичній конференції “Актуальні питання хірургічної гепатопанкреатології ” (Одеса, 2006); засіданні товариства хірургів Києва та Київської області (Київ, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Фундаментальні науки – хірургії”, III Скліфосовських читаннях (Полтава, 2007); науково-практичній

конференції з міжнародною участю, присвяченій 35-річчю ІХТ ім. О.О. Шалімова (Київ, 2007); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів “Рани м’яких тканин, ранні післяопераційні ускладнення” (Київ, 2007); II Українській науково-практичній конференції “Актуальні питання діагностики та лікування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини”, присвяченій 75-річчю утворення Донецької області (Маріуполь, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні аспекти хірургічної панкреатології”, присвяченій 25-річчю створення Київського Центру хірургії печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози (Київ, 2007); науково-практичній конференції “Актуальні проблеми невідкладної хірургії”, присвяченій 90-річчю з дня народження академіка НАН та АМН України О.О. Шалімова (Харків, 2008); ювілейній науково-практичній конференції «Новітні технології в хірургії», присвяченій 100-річчю з дня заснування Київського наукового товариства хірургів (Київ, 2008); науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної хірургії» (Київ, 2008); Первой Международной конференции по торако-абдоминальной хирургии (Москва, 2008); Joint Meeting of the European Pancreatic Club and the International Association of Pancreatology (Lodz, Poland, 2008); Міжнародних конгресах студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2008, 2009); XIV, XV міжнародних конференціях хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Санкт-Петербург, 2007, Казань, 2008); конференції, присвяченій Всесвітньому дню охорони здоров’я (Київ, 2009); II науково-практичній конференції «Актуальні аспекти хірургічної панкреатології» (Київ, 2009); 2nd Central European Congress of Surgery (Katowice, Poland, 2009); XXII з’їзді хірургів України (Вінниця, 2010).

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації надруковано 57 робіт, з яких статей у наукових фахових виданнях – 25, патентів України на винахід – 8, тез доповідей – 21, статей в інших виданнях – 3.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, заключення,

висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 371 посилання, у тому числі 57 – кирилицею, 314 – латиною. Робота викладена на 322 сторінках машинописного тексту (з них список використаних джерел на 42 сторінках), ілюстрована 46 таблицями, 48 рисунками.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНОГО СИНДРОМУ

1.1. Причини розвитку постпанкреаторезекційного синдрому

Вперше термін «синдром після резекційних втручань на ПЗ» був застосований Siewert R. в 1982р.[317], а визначення «постпанкреаторезекційний синдром» запропонував Земсков В.С. та співавт. в 1986 р. (хоча під цим терміном вони розуміли тільки панкреатит кукси ПЗ після її резекцій з приводу гострого некротичного та хронічного панкреатиту) [39]. На сьогодні в іноземній літературі найчастіше використовується термін «метаболичні наслідки панкреатектомії» [106, 290, 315].

До основних патофізіологічних механізмів розвитку ППРС відносять зниження ендокринної та екзокринної секреції ПЗ внаслідок зменшення об'єму її тканини, зникнення холецистокінін-обумовленої панкреатичної секреції обумовленою видаленням/резекцією ДПК, дискоординацію моторики тонкої та товстої кишки (внаслідок ліквідації дуоденального пейсмейкера, видалення екстрапанкреатичних нервових сплетінь, порушення ангіоархітектоники гепатопанкреатобіліарної зони, виконання лімфаденектомії), патологію фундальної релаксації внаслідок руйнування антрофундальних та дуоденофундальних рефлексів, відсутність нейрогенно стимульованої панкреатичної секреції за рахунок змін фундальної релаксації, асинхронію між спорожненням шлунку та біліопанкреатичною секрецією, порушення обміну електролітів, мікроелементів, формування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту, розвиток кишкового дисбактеріозу тощо [51, 52, 108, 109, 166, 289, 290, 343].

Найбільш важкі метаболічні розлади виникають після ТПЕ чи розширених резекцій ПЗ, що виконані з приводу злоякісних новоутворень органів БПДЗ [9, 29, 137, 141, 175].

Аналізуючи літературні дані, причини розвитку ППРС можна умовно розподілити на чотири групи: вихідні структурно-функціональні ураження ПЗ, прогресування патологічного процесу в ПЗ (та за її межами), що існував до операції, безпосередні наслідки самої операції, застосування спеціальних методів лікування в післяопераційному періоді, які призводять до поглиблення панкреатичної дисфункції.

Щодо існуючих структурно-функціональних уражень ПЗ, більшість авторів вважає, що вихідна панкреатична дисфункція має суттєвий вплив на функціональні результати операції та якість життя хворих в післяопераційному періоді [35,139,281,348]. Kita T. et al. [180] показали, що екзо- та ендокринна функція ПЗ знижені протягом 1-2 міс після ПДР при нормальній вихідній структурі залози, у той же час при вихідному фіброзі ПЗ ці показники зберігаються зниженими протягом 3 років та більше після операції. Неалкогольний стеатоз та стеатогепатит, метаболічні розлади (переважно порушення структури кісткової тканини з відповідними ускладненнями) та зменшення рівню абсорбції цинку автори спостерігали головним чином після проксимальних резекцій ПЗ на фоні її фіброзних змін. Патютко Ю.І. та співавтори [38] вважають, що екскреторна функція ПЗ при наявності пухлини, що розташована в будь-якому органі БПДЗ, порушена вже до операції, при цьому при виконанні ПДР з панкреатодигестивним анастомозом функція залози не відновлюється ні при якому варіанті співустя ні в які терміни після операції. Вихідна функція ПЗ має суттєвий вплив на функціональні результати резекції ПЗ. Так, Ohuchida J. et al. [254] довели, що маса тіла знижена у всіх хворих після ППДР в ранні терміни післяопераційного періоду незалежно від доопераційної екзо- та ендокринної функції ПЗ. У той же час через 12 міс маса тіла верталася до передопераційного рівня у хворих з нормальною вихідною функцією ПЗ, на відміну від хворих з порушеною функцією ПЗ, у яких маса

тіла залишалася суттєво зниженою. Вплив вихідних порушень структури та функції ПЗ на її ендо- та екзокринну функцію після різних обсягів резекцій буде викладено у відповідних розділах.

На думку Рязанова Д.Ю. (2006) вивчення функціонального резерву ПЗ шляхом визначення вмісту еластази-1 калу є обов'язковим методом доопераційного обстеження хворих на ХП, оскільки її кількість відображає ступінь морфологічних змін ПЗ, у сукупності з результатами інструментального обстеження, дозволяє встановити показання до ОРПЗ [42].

Прогресування патологічного процесу в ПЗ та за її межами є важливим патофізіологічним чинником ППРС. Виникнення симптомів панкреатиту в ранні терміни після резекцій ПЗ, що виконані з приводу ускладнених форм ХП, є достовірним показником, що основні патогенетичні механізми ХП не були усунені під час первинного втручання [25,35,48]. Виникнення (рецидив) гіпертензії в протоковій системі ПЗ, біліарної гіпертензії у віддалені терміни після ДР, ДРПЗ більшість авторів розглядають як прогресування перебігу патологічного процесу в тканині ПЗ [14, 257].

Пізні незадовільні наслідки оперативних втручань, що були виконані з метою усунення больового синдрому у хворих на ускладнені форми ХП, спостерігаються у 20-30% пацієнтів через 5 років як після виконання ППЄС, так ДРПЗ (операція Frey, Beger, у тому числі в Berne-модифікації) та ПДР [20]. Найбільш висока частота незадовільних результатів спостерігається після каудальної панкреатоеюностомії чи операції Duval [14]. Більшість авторів вважає, що причиною рецидиву больового синдрому та прогресування панкреатичної недостатності є стенози сформованих анастомозів, прогресування процесів фіброзу в головці (після операції Duval) та поза межами ПЗ [94, 98, 111, 139, 144, 207, 275].

Патогенетично необгрунтоване виконання ДР у хворих на дифузний первинний (найчастіше алкогольний) панкреатит є важливим фактором розвитку рецидиву симптомів панкреатиту, а також виникнення ряду ускладнень, що призводять до повторного оперативного втручання [20].

Данилов М.В. та співавт. [14] оцінили віддалені результати ДР ПЗ у 54 хворих з первинним ХП, серед яких 32 перенесли ізольовану ДР обсягом 40-60% органу, у 22 операція була завершена формуванням ПСА. В першій групі хворих відсоток задовільних результатів був в 2,5 рази нижчий, ніж у другій, 45,8% хворих першої групи потребували повторних оперативних втручань, зокрема додаткового формування поздовжнього ПСА. В другій групі частота повторних операцій була 22,2%, при цьому у 2 хворих спостерігалася облітерація термінолатерального ПСА, що потребувало його реконструкції в поздовжній. За даними Єгорова В.І. та співавт. [20] прийнятний рівень болю після ДР не був досягнутий навіть при встановленій за допомогою КТ та ЕРПХГ локалізації запального процесу в дистальних відділах ПЗ, що підтверджує гіпотезу про критичне значення змін в головці ПЗ в патогенезі больового синдрому при ХП [20].

Добров С.Д. та співавт.[15] порівняли результати ізольованої резекції головки ПЗ та ДР в поєднанні з ПСА при ХП з переважним ураженням головки ПЗ. Показано, що частота ускладнень в першій групі була суттєво нижчою (4,1% та 63,7% відповідно). У хворих другої групи внаслідок прогресування фіброзно-дегенеративного процесу в головці ПЗ порушення прохідності ДПК розвинулося у 3 хворих, жовтяниця – у 3 хворих (загальна кількість хворих – 11). Частота пізніх ускладнень в першій групі становила 4,1%, в другій – 60%. Такі показники, як протибольовий ефект, приріст маси тіла, інтегральний показник якості життя, були суттєво кращі в першій групі. Автори довели, що ДР з ПСА при даній формі ураження ПЗ в 100% сприяє розвитку та прогресуванню екзо- та ендокринної панкреатичної недостатності.

При аналізі віддалених результатів ОРПЗ Frey С.[118] відмічає, що тільки 55% хворих реєстрували прийнятний рівень болю після операції, крім того у більшості хворих спостерігалися явища ендокринної недостатності, що автор пов'язує з прогресуванням фіброзно-дегенеративних процесів в ПЗ.

Прогресування біліарних ускладнень після резекцій ПЗ з приводу ХП являє суттєву клінічну проблему [36,118,375]. Schlosser W. et al. [292] на

великому клінічному матеріалі показали, що при оцінці віддалених результатів ДРПЗ пізня летальність склала 12%, при цьому жоден хворий не помер від біліарних ускладнень. Інші дослідники відмічають, що частота біліарних стриктур після ДРПЗ складає 4%, при цьому це пов'язано як з прогресуванням процесів фіброзу в головці ПЗ, так і технічними помилками при виконанні оперативного втручання [281]. Cataldegirmen G. et al. [98] порівняли частоту біліарних стриктур у хворих, що оперовані з приводу ускладнених форм ХП після ДРПЗ з «вставкою» дистального відділу ЗЖП в сформовану порожнину після ізольованої резекції головки ПЗ, ДРПЗ без «вставки», та ПДР/ППДР. Частота стриктур в першій групі становила 18%, в другій – 2,3%, в третій – 4%.

Рецидив ДАК спостерігається у 90% хворих, що перенесли “радикальні” резекції ПЗ (у 80% хворих – протягом першого року після операції) [45, 45, 284, 331]. Хворі, що мають локальний рецидив, мають значно кращий прогноз, ніж хворі з віддаленими метастазами [284, 315]. При розвитку рецидиву прогресують явища екзо- та ендокринної недостатності ПЗ, нутритивні порушення, суттєво знижується якість життя за всіма модулями [331, 347]. Мультицентричність ПІМН з розвитком пухлин в куксі ПЗ вимагає ретельного моніторингу цих після операції, при необхідності – з своєчасним повторним оперативним втручанням, обсяг якого (ТПЕ чи органозберігаючи втручання) залишається дискусабельним [315].

Безпосередні наслідки самої операції визначаються обсягом тканини ПЗ, що видалена, видаленням вороторя та ДПК, обсягом лімфаденектомії, резекцією екстрапанкреатичних нервових сплетінь, методом реконструкції ШКТ, типом панкреатодигестивного анастомозу, що був сформований, застосуванням інтраопераційного опромінення, пломбуванням головної панкреатичної протоки, наявністю пізніх хірургічних ускладнень тощо [202, 265, 362, 343, 344]. Вплив цих факторів на розвиток екзо- та ендокринної недостатності викладений у розділах 1.2.1, 1.2.2.

За збірною статистикою, у 55% хворих після ПДР спостерігається стеаторея, у 40% – демпінг-синдром, у 54% – прогресуюче зниження ваги.

Ендокринна недостатність *de novo* спостерігається у 17%, рецидивуючий абдомінальний біль – у 41% хворих [343]. У хворих, що перенесли ПДР з приводу ХП, частота ендокринної недостатності досягає 40%, а після ДР коливається від 25 до 90% [125, 290, 343].

З метою покращення функціональних результатів резекцій ПЗ в останні роки в клінічну практику інтенсивно впроваджується так звана “pancreatic sparing surgery” (паренхімозберігаюча хірургія ПЗ), спрямована на збереження тканини ПЗ [91, 315], впроваджуються лапароскопічні оперативні втручання [236]. Центральна резекція ПЗ, вперше описана та виконана Guillemin P. та Bessot M. в 1957 р., спочатку використовувалася при ураженні перешийку та проксимальних ділянок тіла ПЗ доброякісними процесами (ХП, травма). В 1988р. Fagniez P. застосував цю операцію при доброякісних пухлинах ПЗ та пухлинах з проміжним злоякісним потенціалом.

Хоча ЦР ПЗ пов’язана з суттєво більшою кількістю післяопераційних ускладнень, більшою тривалістю операції та госпіталізації в порівнянні з ДР, але, на відміну від останньої, вона характеризується збереженням ендокринної функції ПЗ [112, 228, 305, 309, 365]. Так, доведено, що відсутня різниця в показниках якості життя у віддаленому післяопераційному періоді, частота екзокринної панкреатичної недостатності суттєво не відрізнялася між обома типами, у той час, як частота ЦД була суттєво вищою після ДР, ніж ЦР (57% та 11% відповідно) [251]. Високий рівень ранніх післяопераційних ускладнень (зокрема, панкреатичні нориці після енуклеації пухлин ПЗ та ЦР спостерігаються в 54 та 81% випадків відповідно) компенсується низьким рівнем функціональних порушень і рецидивів захворювання у віддаленому післяопераційному періоді [81]. Інші автори показують однаковий рівень безпосередніх ускладнень при ДР та ЦР при суттєво кращих функціональних результатах останньої [365]. Ендокринна недостатність спостерігалась в 7,7% випадків після ЦР ПЗ з формуванням ПГА з рівнем HbA1c 7,65%. Жоден хворий не потребував введення інсуліну, середній рівень HbA1c у інших пацієнтів був $5,9\% \pm 0,5\%$ [63]. При порівнянні результатів ЦР та ДР ПЗ (в

обох групах показами до виконання оперативного втручання були нейроендокринні пухлини, серозні цистаденоми та ППМН гілкового типу) показано, що частота ендокринної та екзокринної панкреатичної недостатності через 54 міс після операцій становила 4% та 38% і 5% та 15,6% відповідно) при однаковій частоті ранніх післяопераційних ускладнень [100]. Доведені суттєві переваги ЦР ПЗ (показами до якої вважають доброякісні пухлини та пухлини з низьким злоякісним потенціалом) щодо збереження екзо- та ендокринної функції ПЗ та задовільного нутритивного статусу в післяопераційному періоді в порівнянні з ПДР [306].

З метою профілактики постпанкреаторезекційних порушень Traverso L. та Longmire W. (1978) розробили пілорозберігаючий варіант ПДР (вперше цю операцію виконав Watson K. в 1944 р., але не надав її детального опису [315]). Ізольовану резекцію головки ПЗ вперше виконав в 1972 р. Beger H.. В 1984 р. Warren W. описав методику операції з частковою резекцією головки ПЗ, в колишньому СРСР подібне оперативне втручання вперше застосував Шалімов О.О. [53]. В 1987 р. Frey C. та Smith G. запропонували варіант ОРПЗ, яка поєднує принципи дренажного та резекційного оперативного втручання на ПЗ (на сьогодні носить назву операції Frey). Подібний варіант до лікування ХП з нерозширеною протокою був описаний Izbicki J. (1998) (ще раніше ця операція була виконана Шалімовим О.О.). Хоча тільки незначна частина хворих оперовані за цією методикою, її результати можна порівняти з результатами оригінальної операції Beger. Автори запропонованого в 2000 р. Berne-варіанту операції Beger вважають, що це втручання поєднує переваги операції Beger та Frey [20,212]. В мета-аналізі, проведеному Diener M. (2008) (1284 публікації та 4 рандомізованих дослідження), показано, що ДРПЗ та ПДР однаково ефективні щодо термінів ліквідації больового синдрому, частоти ускладнень та частоти післяопераційної ендокринної недостатності [103]. У той же час ДРПЗ у хворих на ХП має деякі переваги щодо деяких післяопераційних параметрів нутритивного статусу та якості життя. Однак потрібні подальші рандомізовані дослідження, щоб підтвердити ці результати.

Більшість рандомізованих контрольованих досліджень показали ряд переваг ДРПЗ над ПДР в ранні терміни після операції, але ці переваги зникли протягом часу, оскільки операція навряд чи попереджує прогресування екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ [20]. Верне модифікація пропонує менш розширене втручання, ніж операція Beger чи Frey, при цьому терміни ліквідації больового синдрому, якість життя та функціональні результати однакові при трьох типах операцій [324].

В рандомізованих контрольованих дослідженнях (Klempa et al. (1995), Buchler et al. (1995), Izbicki et al. (1995), Izbicki et al. (1998), Koninger J. et al. (2008)) ефективність обох ДРПЗ (Beger, Frey) була однаковою щодо ліквідації больового синдрому (95%-Beger, 94% -Frey), попередженню ускладнень (92%-Beger, 91%-Frey), якості життя хворих, збереженню екзо- та ендокринної функції ПЗ [20, 75, 118].

Вентральна резекція ПЗ при кістозній неоплазмі вперше була виконана в 1993 р. Takada T.[315]. Після цього були запропоновані резекції з збереженням головної панкреатичної протоки, зокрема нижня резекція головки ПЗ (Nakagohri T. et al., 2000 [233]) та ізольована резекція гачка ПЗ (Takada T. et al., 2000 [315]). В подальшому були запроваджені ще більш «економні» резекції, зокрема single branch resection (Sata N., 2005), резекція головки ПЗ з сегментарною дуоденектомією (операція Nakao, 2007), ductal branch-oriented minimal pancreatectomy (Yamaguchi K. et al, 1999) [315]. З метою уникнення ТПЕ при мультицентричному ураженні ПЗ запропонована комбінована резекція гачка ПЗ та хвоста ПЗ. При виконанні даного втручання автори рекомендують так звану pancreatic duct-navigation surgery з метою попередження ушкодження головної панкреатичної протоки і оптимальної дисекції її гілок [193]. Запропоновано дуодензберігаючу тотальну резекцію головки ПЗ без сегментарної резекції ДПК з сприятливими функціональними наслідками [352].

Ряд авторів довели, що такі операції, як ізольована резекція гачка ПЗ, резекція головки ПЗ з збереженням сегменту ДПК, мають суттєві функціональні переваги над ППДР [157,230]. Після операції Nakao ендокринна

функція ПЗ збережена у 94,28%, а після ППДР- у 87,87% пацієнтів. Маса тіла була не змінена після операції у 80% хворих першої групи та у 59% – другої. Замісна ферментна терапія була необхідна у 20% хворих першої групи, та у 40% – другої [239]. Однак необхідні подальші дослідження щодо оцінки онкологічної та функціональної доцільності цієї операції. Доведено практично повне збереження екзо- та ендокринної функції ПЗ після нижньої резекції головки ПЗ (показами до виконання якої вважають неінвазивні форми ІПМН), незважаючи на більш високий рівень панкреатичних нориць в порівнянні з стандартною ПДР [233].

Низька регенераторна здатність панкреатичної тканини є важливим етіологічним чинником розвитку ППРС. Регенерація ПЗ після її резекції відбувається за рахунок проліферації та диференціювання панкреатичних стовбурових клітин, що локалізовані в панкреатичних протоках з формуванням дрібних тубулярних структур з подовжених епітеліальних клітин (дуктул), які можуть диференціюватися в ацинуси, протоки чи ендокринні клітини [28,37,227]. В деяких клінічних та експериментальних роботах доведена здатність ПЗ до регенерації після розширених резекцій (переважно за рахунок ендокринного компартменту) [136]. В дослідженнях регенерації ПЗ після її резекцій показано, що ацинарні клітини через ацинодуктулярну трансформацію можуть бути джерелом регенерації тканини ПЗ [10, 50]. Хоча регенерація ПЗ доведена у тварин, у людей показана відсутність регенерації панкреатичної тканини після резекції 50% органу [211]. На основі КТ-виміру залишкового об'єму ПЗ після її проксимальної резекції, доведено, що у людини ПЗ не регенерує після резекції біля 50% паренхіми органу, навпаки, через 21 місяць спостерігається зменшення ширини тіла та хвоста при незмінній довжині цих ділянок [345]. Доведено, що облітерація ПСА є важливим фактором, що викликає атрофію паренхіми ПЗ та прогресування процесів фіброзу [1]. Атрофію кукси ПЗ після ПДР пов'язують з відсутністю трофічної дії гастрину [160]. Показники екзокринної функції ПЗ, товща паренхіми ПЗ, рівень гастрину суттєво вищі після ППРД, ніж після ПДР [134]. Ендокринний

компартмент ПЗ має потужний метаболічний резерв, що дозволяє підтримувати адекватний глікемічний контроль після обмежених резекцій ПЗ. Показана роль глюкагоноподібного пептиду 1 в стимуляції регенерації островців після резекції ПЗ[102]. Нормальний синтез інсуліну може підтримуватися без підвищення капілярного кровотоку при резекції 50% паренхіми ПЗ (модель на щурах) [164]. Однак, на відміну від щурів, у людини резекція 50% паренхіми ПЗ не стимулює регенерацію β -клітин, що пояснює досить високу частоту ЦД в післяопераційному періоді. У той ж час навіть після економних резекцій ПЗ може виникати/прогресувати ЦД, чому сприяє наявність існуючих ендокринних порушень у багатьох хворих, що підлягають оперативним втручанням на ПЗ [319]. Після резекції 50% тканини ПЗ базальна та глюкозо-стимульована секреція інсуліну знижуються приблизно на 50% та 80% відповідно [209]. Цей дефект у синтезі інсуліну частково компенсується зниженням печінкового кліренсу інсуліну. Резекція ПЗ також викликає 40% зниження інсулін-стимульованої утилізації глюкози, чутливість до інсуліну після резекції ПЗ стає пов'язаною з інсуліновою пульсовою амплітудою. Автори роблять висновок, що дефіцит 50% пулу β -клітин може викликати ушкодження глюкозо-медійованої інсулінової секреції та дії інсуліну з підвищенням рівня глюкози натщерце та порушення толерантності до глюкози. Lee B. et al. [196] вважають, що зниження секреції інсуліну грає важливу роль в розвитку ЦД після ДР, однак при цьому резекція менш ніж 60% паренхіми ПЗ та наявність ожиріння не є значущими факторами розвитку ЦД.

Компенсація функцій ПЗ після її резекцій за рахунок змін функціонування інших органів ШКТ залишається практично недослідженою [6]. В експерименті на собаках у віддалені терміни після резекції ПЗ показано збільшення активності власних кишкових ферментів (ентерокінази, лужної фосфатази та цукорорази) при незбільшеній кількості кишкового соку, що автори розцінили як компенсаторну реакцію тонкої кишки [33].

Морфофункціональні зміни в шлунку та ДПК після резекції ПЗ залишаються суперечливими. Всі наявні дослідження – експериментальні, в

своїй більшості виконані в 60-70 рр. минулого сторіччя. В дослідженнях Благовідова Д.Ф. та Саркісова Д.С. (1976) [6] у собак доведено достовірне збільшення головних клітин (особливо фундального відділу шлунку) та зменшення кількості обкладочних клітин. Також зафіксовано збільшення кількості та підвищення перетравлюючої здатності шлункового соку (аналогічні результати отримані Fauley, Ivy, 1929, Kyle, Welborn, 1966) [4]. Підвищення шлункового соковиділення, протеолітичної активності шлункового соку, збільшення дебіту соляної кислоти, зміщення рН шлункового соку в лужний бік, поява амілолітичного фактору, що дозволяє здійснювати гідроліз крохмалю в різко лужному середовищі, що абсолютно не характерно для шлункового соку інтактних тварин, поява здатності шлункового соку до більш глибокого розщеплення білку, що перебігає з утворенням значної кількості вільних амінокислот тощо отримані й в інших дослідженнях (Помельцев О.М (1979), Калтаєв К.К. (1988)), вищевказані зміни носять стабільний і тривалий характер, суттєво не змінюючись протягом тривалого часу (5 років і більше після операції) [39]. Elliott et al. (1963), Kennedy et al. (1963) сформулювали гіпотезу щодо наявності в атрофованій тканині ПЗ (після перев'язки її протоків) речовини аналогічної гастрину, що викликає гіперплазію слизової оболонки шлунка. Разом з тим, Тихонов Г.Ф. (1959) спостерігав зменшення секреції в павловському шлуночку після видалення частини ПЗ з перев'язкою її протоків, зниження загальної кислотності, послаблення перетравлюючої сили шлункового соку в 2,5-3 рази, дегенеративно-некробіотичні процеси в слизовій оболонці шлунка після резекцій ПЗ у тварин, які з часом прогресують [6].

Таким чином, літературні дані щодо морфофункціональної перебудови слизової різних відділів ШКТ залишаються суперечливими і потребують подальшого вивчення.

Стриктури сформованих анастомозів після резекцій ПЗ являють значну проблему, оскільки більшість з них має тривалий бессимптомний перебіг, але призводить до суттєвих ускладнень (ГП, рецидивуючий холангіт, жовтяниця, абсцеси печінки, екзо- та ендокринна недостатність ПЗ) [32, 226, 302, 318].

Reid-Lombardo K. et al. [278] оцінили пізні ускладнення з боку сформованих анастомозів після виконання ПДР з приводу доброякісних уражень органів БПДЗ у 122 хворих. Середній термін після операції склав 4,1 роки (10 днів – 12,6 років). 5- та 10-річна кумулятивна імовірність біліарних стриктур була 8% та 13%, панкреатичних стриктур – 5% та 5% відповідно, жодної стриктури ГЕА не було зафіксовано. House M. et al. [143] проаналізували віддалені результати лікування 1595 хворих, яким була виконана ПДР з метою визначення частоти біліарних ускладнень. Встановлено, що частота стриктур БДА, ускладнених механічною жовтяницею, становила 2,6%. Не було суттєвої різниці в частоті біліарних стриктур між хворими, що перенесли оперативні втручання з приводу злоякісних чи доброякісних новоутворень (2,6% та 2,6%). Середній термін до розвитку стриктури з жовтяницею склав 13 міс. Наявність жовтяниці в передопераційному періоді не попереджувала розвиток стриктури. Шляхом уніваріантного аналізу було доведено, що біліарна стриктура асоційована з передопераційним кризьшкірним біліарним дренуванням та післяопераційним біліарним стентуванням. Післяопераційна ХРТ не впливала на частоту стриктур. Рецидив пухлини був причиною стриктури тільки у 3 з 32 хворих (9%), що оперовані з приводу злоякісних пухлин.

З метою оцінки функціонування БДА більшість авторів використовують МРПХГ, радіоізотопну сцинтиграфію, рентгеноконтрастний метод, УЗД анастомозу при введенні височастотного датчика через холангіостомічний канал [19, 143, 156, 329]. Патютко Ю.І. та співавт. [38] при наявності доопераційної холангіостоми вважають за доцільним її видалення тільки після виконання холангіографії, а у ряду хворих – УЗД зони анастомозу через печінкову протоку.

Частота стенозу ПСА після ПДР досягає 30% [318]. Стриктури панкреатодигестивних анастомозів зустрічаються частіше після ПГА, ніж ПСА [65]. Частота стриктур після ПГА більше у хворих з нерозширеною панкреатичною протокою [194]. При порівнянні результатів інвагінаційного ПГА та ПГА “проток-слизова” в віддалені терміни після операції показано, що

при першому варіанті формування анастомозу спостерігається ділятка головної панкреатичної протоки, на відміну від другого варіанту, де вона відсутня [148]. При оцінці функціональних результатів лікування хворих, яким виконаний ПСА “проток-слизова” та ПСА з зовнішнім стентуванням панкреатичної протоки, показано, що у віддалені терміни ділятки панкреатичної протоки не спостерігали у жодного пацієнта з анастомозом “проток-слизова”, у той час після зовнішнього стентування ділятку протоки відмічали у 58,5% (оцінена при КТ) [339].

Застосування спеціальних методів лікування в післяопераційному періоді відіграє суттєву роль в структурі ППРС, хоча на сьогодні це питання досліджено недостатньо. Роботи, в яких оцінюється вплив ХРТ на функціональний стан ПЗ після її резекцій, на сьогодні відсутні. Лише в декількох роботах досліджений вплив ХРТ на екзо- та ендокринну функцію ПЗ у хворих на нерезектабельний РПЗ. Barkin J. et al. [72] оцінили секреторну функцію ПЗ у хворих на нерезектабельний РПЗ до та після застосування ХРТ. Асиміляція нутриєнтів оцінювалася за рівнем сироваткового каротену, тесту абсорбції D ксілози та жирів. Показано, що абсорбція жирів суттєво знижувалася після ХРТ. Рівень каротену був низьким до лікування та суттєво не змінювався після терапії. Тест абсорбції D ксілози та морфологія тонкої кишки були суттєво незміненими до та після лікування. Ці результати доводять, що ХРТ поглиблює недостатність ПЗ, однак не призводить до єюнальної дисфункції.

При оцінці впливу ХРТ на екскреторну та інкреторну функцію ПЗ у хворих на нерезектабельний РПЗ через 4–8 тижнів після лікування, встановлене помірне зниження екзокринної функції ПЗ у більшості хворих (екзокринна функція оцінена за рівнем споживання амінокислот, еластазою-1 калу, зниженням маси тіла та стеатореєю) при збереженій ендокринній функції [142].

1.2. Клінічні прояви та методи діагностики постпанкреаторезекційного синдрому

1.2.1. Екзокринна недостатність підшлункової залози.

Розвиток екзокринної недостатності різного ступеню важкості відбувається в 35–100% випадків після різних обсягів та варіантів резекцій ПЗ [49, 74 167]. Найбільш важкі порушення екзокринної функції ПЗ викликає ТПЕ та ПДР за Whipple [79]. У той ж час після ДР (в т.ч. субтотальних) та ЦР ПЗ екзокринна недостатність ПЗ розвивається досить рідко [112, 230, 251, 322]. Навіть при нормальній паренхімі ПЗ ПДР може призводити до розвитку зовнішньосекреторної недостатності ПЗ та необхідності застосування замісної ферментної терапії [207]. Факторами, які визначають ступінь важкості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, є варіант резекції ПЗ, обсяг видаленої паренхіми, вихідний стан тканини ПЗ, тип панкреатодигестивного анастомозу, що був сформований, застосування інтраопераційного опромінення, пломбування головної панкреатичної протоки, застосування ад'ювантної та неoad'ювантної хіміотерапії [76,358,362]. Деякі автори вважають, що предикторами розвитку екзокринної панкреатичної недостатності в післяопераційному періоді є передопераційне порушення ендокринної функції ПЗ, підвищення щільності тканини ПЗ (визначене при МСКТ), ділятація вірсунгової протоки кукси ПЗ після операції [235].

Найбільша кількість робіт присвячена порівняльній оцінці екзокринної функції ПЗ після ПДР, ППДР та ДРПЗ. Так, Yamaguchi K. et al. показали [364], що після ПДР та ППДР (на відміну від ДРПЗ) спостерігається суттєве погіршення екзокринної функції ПЗ в ранньому післяопераційному періоді (різке зниження кількості панкреатичного секрету, показників ВТ-РАВА тесту. У той ж час, Riediger H. et al. [281] довели, що частота екзокринної недостатності ПЗ не залежала від типу резекції (ППДР чи ДРПЗ). Дослідники вважають, що наявність портальної гіпертензії, низький передопераційний ІМТ,

тривалий перебіг ХП до операції є незалежними факторами ризику розвитку екзокринної панкреатичної недостатності.

Збереження ДПК є важливим фактором, що підтримує функції ПЗ в післяопераційному періоді, про що свідчать суттєве зниження показників екзокринної функції ПЗ та постпрандіальної секреції холецистокініну після ПДР та ППДР, на відміну від ДРПЗ [157]. Вважається, що одним з механізмів порушення екзокринної функції ПЗ після ПДР є атрофія кукси ПЗ внаслідок відсутності трофічної дії гастрину [160]. Показники екзокринної функції ПЗ, товща паренхіми ПЗ та рівень гастрину плазми крові суттєво вищі після ППДР, ніж після ПДР [134].

В ряді робіт оцінювався вплив типу панкреатодигестивного анастомозу на характер порушень екзокринної функції ПЗ в післяопераційному періоді. Існують декілька мета- та системних аналізів, в яких порівнюються безпосередні та віддалені результати панкреатоєюностомії та панкреатогастростомії. В метааналізі, проведеному Wente M. et al. [355], показана відсутність суттєвої різниці в частоті післяопераційних ускладнень, зокрема панкреатичних нориць, інтраабдомінальних скопичень рідини та летальності між групами хворих з ПЄА та ПГА. У той ж час автор відмічає, що тільки в нерандомізованих клінічних дослідженнях та клінічних спостереженнях були зареєстровані переваги ПГА над ПЄА, всі існуючі рандомізовані клінічні дослідження доводять однакові безпосередні та віддалені результати при застосуванні як ПГА, так ПЄА. Досліджень, в яких порівнюються віддалені результати після формування ПГА та ПЄА, існує незначна кількість та їх результати суперечливі [113,172,197,202]. Порушення екзо- та ендокринної функції ПЗ спостерігаються як після формування ПЄА, так і після ПГА, але в групі хворих з ПГА ці порушення більш суттєві [161]. У той же час показники нутритивного статусу та якості життя оперованих хворих суттєво не відрізнялися між обома групами. У віддалені терміни після формування ПГА важка стеаторея зустрічається значно частіше, ніж після застосування ПЄА (70% та 21,7% відповідно) [276]. Екзокринна недостатність

ПЗ спостерігається у 95% хворих, які перенесли ПДР з формуванням ПГА, в той час як прохідність анастомозу зберігається у 68,4% хворих. Автори роблять висновок, що причиною екзокринної недостатності ПЗ після ПДР з формуванням ПГА є інактивація панкреатичних ферментів кислим шлунковим вмістом [270]. Зниження ваги більш часто спостерігається після застосування ПГА, ніж після ПСА [125].

Порівняльній оцінці варіантів ПСА плані віддалених результатів присвячені лише поодинокі роботи. Важка екзокринна недостатність ПЗ розвивається у 92% хворих, які перенесли резекцію ПЗ з інвагінаційним ПСА, що пов'язують як з захворюванням, яке було причиною резекції, так і з обструкцією анастомозу, що був сформований (розмір кукси ПЗ, панкреатична секреція та прохідність анастомозу визначалися за допомогою МРПХГ-С) [248]. Хоча ряд авторів висловлюють думку про можливість взаємозв'язку екзокринної недостатності ПЗ та обструкції панкреатодигестивного анастомозу [65,248], інші дослідники відмічають [207,270], що оскільки з перебігом часу майже у всіх хворих спостерігалось прогресуюче зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ, що свідчить що ці зміни ймовірно не пов'язані з обструкцією ПСА. За допомогою динамічної МРТ показано, що ПСА проток-слизова пов'язаний з суттєво меншим ризиком фіброзу кукси ПЗ, ніж інвагінаційний ПСА в терміни 1–3 роки після резекції ПЗ [334].

Стан паренхіми ПЗ суттєво впливає на характер порушень екзокринної функції ПЗ в післяопераційному періоді. Так, рівень екскреції 13С (13С-триоктаноін дихальний тест) при ступеню фіброзу ПЗ більшим ніж 30% об'єму паренхіми суттєво нижчий, ніж при ступеню фіброзу, менш як 30% незалежно від типу резекції ПЗ, який був застосований [217]. У той же час в групі хворих з ступенем фіброзу ПЗ меншим як 30% паренхіми екскреція 13С була суттєво нижчою після ПДР, ніж після ППДР чи ДРПЗ. Реконструкція ШКТ після ППДР за Більрот I характеризується більш високим рівнем абсорбції жирів, ніж реконструкція за Більрот II [218]. На екзокринну функцію ПЗ після ПДР та ППДР також суттєво впливає морфологічні зміни тканини ПЗ в зоні її

перетинання. Так, доведена значна негативна кореляція між післяопераційним рівнем ВТ-РАВА тесту та індексом діаметр панкреатичної протоки/товща паренхіми ПЗ, визначеним за допомогою КТ [288]. Автори вважають за необхідне проведення оцінки даного індексу перед операцією з метою прогнозування розвитку екзокринної недостатності ПЗ в ранні терміни після операції. Встановлена кореляція екзокринної недостатності в післяопераційному періоді з визначеним передопераційно (за допомогою МРТ) ступенем фіброзу ПЗ [334]. Передопераційна ділятація головної панкреатичної протоки не була предиктором розвитку екзо- та ендокринної панкреатичної недостатності в післяопераційному періоді [343].

Роль стеатозу ПЗ (так званої “fatty pancreas”) в розвитку екзокринної недостатності після резекцій ПЗ на сьогодні остаточно невизначена, хоча доведено, що стеатоз ПЗ призводить до суттєвого погіршення її екзокринної функції [21,262].

Серед інших факторів, що можуть призводити до поглиблення екзокринної недостатності ПЗ після її резекцій відмічають застосування інтраопераційної променевої терапії. Доведено, що інтраопераційна променева терапія суттєво погіршує показники екзокринної функції ПЗ в післяопераційному періоді, які були оцінені за допомогою ВТ-РАВА-тесту [150, 250, 362]. Пломбування головної панкреатичної протоки також призводить до розвитку важкої екзокринної недостатності ПЗ в післяопераційному періоді [294, 344].

Методи діагностики екзокринної недостатності ПЗ після її резекцій суттєво не відрізняється від методик, що застосовуються у неоперованих хворих, за виключенням обмеженого використання інвазивних тестів (секретин-холецистокініновий тест тощо) [41]. Для оцінки екзокринної функції ПЗ після її резекцій більшість авторів рекомендують визначення еластази-1 калу, рівня 72-годинної екскреції жиру з калом (ряд дослідників вважає за доцільне визначення добової екскреції жиру з калом), якісну діагностику стеатореї за допомогою судану III, дихальні тести, ВТ-РАВА-тест тощо. Визначення еластази-1 калу є високочутливим тестом для діагностики

екзокринної недостатності ПЗ важкого та середнього ступеню, але цінність цього методу дещо знижується для виявлення екзокринної панкреатичної недостатності легкого ступеню [366]. Чутливість визначення еластази-1 калу суттєво вища, ніж визначення фекального хімотрипсину та ліпази [351]. Чутливість та специфічність визначення еластази-1 калу в діагностиці панкреатичної діареї становить 77,8 та 89,5%, у той час, як ВТ-РАВА тесту (який раніше найбільш часто використовувався для діагностики екзокринної недостатності ПЗ після її резекцій) – 50,0% та 42,9% відповідно [366]. В деяких дослідженнях показано, що (13)С-тригліцеридний дихальний тест більш корисний для визначення екзокринної функції ПЗ в післяопераційному періоді в порівнянні з еластазою-1 калу (точність обох тестів для клінічних симптомів, включаючи і стеаторею, становила 88% та 62% відповідно) [234].

До специфічних інструментальних методів діагностики екзокринної недостатності ПЗ відносять УЗД на фоні інфузії секретину (використовується для оцінки стану ПСА у віддалені терміни після операції), МРПХГ, МРПХГ-С [133,156,249]. МРПХГ вважають скрінінговим тестом для діагностики патології панкреатичної та біліарної протокової системи після резекцій ПЗ (повна візуалізація панкреатичної протоки – 68,6%, часткова – 22,9%, візуалізація біліарного дерева – 100%) [156]. Ефективним методом оцінки морфологічних змін кукси ПЗ, діаметру панкреатичної протоки та стану ПСА чи ПГА після ПДР є МРПХГ-С [70,274]. Більшість авторів відмічає, що цей метод дозволяє проводити оцінку екзокринної функції ПЗ [274,313,293]. Згідно даних, що отримані Monill J. et al. [221], чутливість, специфічність, позитивна предиктивна цінність, негативна предиктивна цінність зниження кишкового заповнення (ступінь 1) МРПХГ-С для оцінки зниження панкреатичної екзокринної функції становили 92%, 71%, 85% та 83% відповідно. Авторами також доведена суттєва значущість взаємозв'язку між зменшенням кишкового наповнення та ЦД. Однак дані щодо доцільності використання МРПХГ-С в діагностиці екзокринної дисфункції ПЗ після її резекції суперечливі. Показано, що відсутній зв'язок між станом ПГА, визначеним за допомогою МРПХГ-С, та

рівнем еластази-1 калу, між станом ПГА та ступенем атрофії кукси ПЗ, при цьому рівень еластази-1 калу був однаково знижений у всіх хворих після ПДР [70]. Авторами зроблений висновок, що за допомогою МРПХГ-С можливо діагностувати стеноз чи дисфункцію ПГА, але це дослідження не визначає ступінь екзокринної недостатності ПЗ після її резекції. У той же час Shinchі H. et al. [307] показали, що результати МРПХГ-С корелюють з функціональними тестами ПЗ – показниками ВТ-РАВА тесту, концентрацією фекального хімотрипсину, що свідчить, що МРПХГ-С є ефективним методом оцінки функціонального стану кукси ПЗ після резекцій ПЗ з формуванням ПГА. Аналогічні дані наведені і в дослідженні Calculli L. et al.[96], де доведена кореляція між альтерацією панкреатичної протоки, що виявлена при МПРХГ-С у хворих після ПДР, та екзокринною функцією ПЗ. В поодиноких дослідженнях [187] показана ефективність використання (11)С-метіонін ПЕТ для оцінки функціонального стану ПЗ після її резекції (показано збереження екзокринної функції після дистальної резекції ПЗ, помірне зниження – після нижньої резекції голівки ПЗ та ДРПЗ, суттєве зниження – після ППДР та ПДР).

Таким чином, необхідні подальші дослідження щодо визначення факторів ризику розвитку екзокринної недостатності ПЗ в післяопераційному періоді та розробці оптимального діагностичного алгоритму після різних варіантів резекцій в різні терміни післяопераційного періоду.

1.2.2. Ендокринна недостатність підшлункової залози.

Цукровий діабет, що виникає на фоні захворювань ПЗ чи після її резекцій, за етіологічною класифікацією ЦД (ВООЗ, 1999), називають цукровим діабетом специфічного типу (ІІІ тип). Цукровий діабет, який виникає після резекцій ПЗ та ТПЕ, суттєво відрізняється від діабету І та ІІ типу [107, 159, 319, 337]. На відміну від діабету І типу, при ЦД ІІІ типу рідко розвивається кетоацидоз, і в більшості випадків рівень глікемії невисокий. На відміну від діабету типу ІІ панкреатогенний ЦД характеризується інсулінорезистентністю, високою чутливістю до введення інсуліну, високою частотою епізодів ятрогенної гіпоглікемії [69,158]. Основними ознаками панкреатогенного ЦД є

нестабільність, відсутність мікро- та макроангіопатій, кетонурії, помірна гіперглікемія, часті епізоди гіпоглікемії та розвиток інфекційних ускладнень, низький рівень (чи відсутність) сироваткового інсуліну, низька чи відсутня інсулінова відповідь на їжу з надмірною відповіддю на введення вуглеводів, високий рівень глюконеогенетичних попередників, таких як лактат та аланін, печінкова резистентність до інсуліну, збережена периферична чутливість до інсуліну, порушення печінкової продукції глюкози [55, 159, 167, 319].

Цукровий діабет після парціальних резекцій ПЗ принципово відрізняється від ЦД після ТПЕ. Після резекцій 90% і більше ПЗ розвивається ЦД з абсолютним дефіцитом інсуліну, яке супроводжується зниженням функції антиінсулінової системи з низькою секрецією глюкагону та сповільненим відновленням рівня глюкози крові після введення інсуліну [319]. Крім того, час напівжиття інсуліну після субтотальної резекції ПЗ суттєво більший, ніж в нормі, і наближається до показників, які спостерігаються після ТПЕ. Ці результати пояснюють той факт, що дози інсуліну після резекцій 90% ПЗ аналогічні дозам, які застосовуються після ТПЕ [162]. У ряду хворих після резекцій 70-90% ПЗ через 7 тижнів розвивається так званий діабет Sandmeyer, який характеризується зниженням секреції інсуліну та збільшенням секреції глюкагону в куксі ПЗ [337]. Так, після навантаження інсуліном збільшується секреція глюкагону та спостерігається задовільне відновлення глюкози крові після інсулінової гіпоглікемії, що демонструє гіперфункцію антиінсулінової системи. Крім того, збільшується період напівжиття інсуліну, але він коротший, ніж після ТПЕ. Доведено, що при діабеті Sandmeyer відбувається дегенерація β -клітин, але не α -клітин. Ці результати пояснюють, чому для контролю діабету Sandmeyer необхідні дози інсуліну в 3-4 рази вищі, ніж дози інсуліну після ТПЕ. Після резекцій менше 70% ПЗ ЦД розвивається рідше (хоча деякі дослідники заперечують кореляцію між частотою розвитку ЦД і об'ємом резекції ПЗ), при цьому секреція глюкагону після навантаження інсуліном, відновлення глюкози крові після інсулінової гіпоглікемії, період напівжиття інсуліну залишалися в межах норми [337]. У хворих після резекцій ПЗ суттєво

змінюється регуляція продукції глюкагону. Доведена втрата глюкозо-індукованої супресії рівня глюкагону після 50% резекції ПЗ (як проксимальних, так і дистальних) [298].

Більшість дослідників вважає, що обсяг та тип резекції ПЗ є найважливішими факторами, що визначають характер ендокринних розладів в післяопераційному періоді [219, 246, 290, 343]. Інші відмічають, що розвиток ЦД переважно пов'язаний з прогресуванням патологічних (фіброзно-дегенеративних) процесів в куксі ПЗ після її резекції [257]. На думку багатьох авторів, ЦД розвивається переважно у віддалені терміни після операції, що свідчить про необхідність відкладеної оцінки оперативних втручань та тривалого моніторингу хворих, що оперовані [131, 281]. Деякі автори [190,200] відмічають нормалізацію рівня глюкози крові після ПДР, що виконана з приводу злоякісних новоутворень (нормальні показники обміну глюкози відмічалися у 15% хворих до операції, у 32% – через 2 міс та у 45% – через 6 міс після ПДР), у той час як у хворих на ХП спостерігався розвиток ЦД (0% до операції, 29% – через 2 міс, 43% – через 6 міс після ПДР). Деякими авторами показано тимчасове покращення метаболізму глюкози після ПДР, без суттєвої зміни функції β -клітин, функції спорожнення шлунку, зникнення інсулінорезистентності, підвищення рівню глюкагоноподібного пептиду 1 плазми [253].

Найчастіше ЦД виникає після ДР ПЗ, за даними збірної статистики від 20 до 90% [11, 30, 178, 290, 343]. Рівень глюкози в ранньому післяопераційному періоді не є надійним критерієм, що дозволяє прогнозувати розвиток ЦД у віддалені терміни після операції [30]. Аналогічні дані наводять й інші дослідники. Згідно результатів, що отримали Hutchins R. et al. [147], ЦД спостерігався у 10% хворих на ХП перед операцією, у 23% – безпосередньо після ДР, та ще у 23% розвинувся в більш пізні терміни (в середньому, через 27 місяців). Частота ЦД після проксимальних резекцій ПЗ згідно збірної статистики складає 11-19% і залежить від типу операції, що була виконана [22, 139, 144]. Деякі автори наводять зовсім низькі цифри частоти розвитку

інкреторної панкреатичної недостатності після деяких типів проксимальних резекцій. Так, згідно даних Büchler M. et al. [94] після ДРПЗ розвиток ЦД реєстрували лише у 2% хворих, Falconi M. et al. [111] відмічали ЦД у 7,5% хворих у віддалені терміни після ДРПЗ. Більшість авторів вважають, що частота інкреторної недостатності ПЗ суттєво зростає у віддалені терміни післяопераційного періоду після проксимальних резекцій [30], при цьому відсутня її залежність від передопераційної ділятатії панкреатичної протоки (на відміну від екзокринної недостатності, яка реєструється у ранньому післяопераційному періоді у хворих з ділятованою панкреатичною протокою, але відновлюється у пізні терміни) [289]. Факторами ризику розвитку гіперглікемії в післяопераційному періоді вважають ожиріння та високий передопераційний рівень глюкози крові [211].

В ряді робіт порівнюється ендокринна функція ПЗ після ПДР, ППДР та ДРПЗ (хоча більшість цих досліджень не відповідає критеріям доказової медицини). В ряді досліджень не виявлено суттєвої різниці в частоті ендокринних розладів після ПДР та ДРПЗ, що виконані з приводу ХП [220,358]. Однак хоча рівень глюкози натщерце суттєво не відрізняється у хворих після ПДР, ППДР та ДРПЗ як в ранні, так і пізні терміни післяопераційного періоду, однак показники 120-хвилинного ГТТ значно підвищені в віддалені терміни після ПДР та ППДР, на відміну від ДРПЗ [364]. Крім того, порівнюючи результати ППДР та ДРПЗ, що виконані з приводу доброякісних уражень ПЗ, показано, що частота нових випадків ЦД після ДРПЗ становить 8%, після ППДР – 25% [68]. Доведено, що показники зовнішньої та внутрішньої секреції ПЗ суттєво кращі після ізольованої резекції головки залози, ніж після ПДР, що пов'язано з зниженням базального рівню антиінсулярних гормонів – глюкагону та соматостатину – після ДРПЗ [15]. У той ж час встановлено, що у віддалені терміни після операції (7–14 років) відсутня суттєва різниця за всіма показниками у хворих, які перенесли операцію Veger чи ППДР (зокрема, частота ЦД становила 7/15 та 11/14 відповідно) [229]. Також відсутня різниця в частоті екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ в віддаленому

післяопераційному періоді між операцією Beger та Frey, що виконані з приводу ускладнених форм ХП (88% і 78% та 56% і 60% відповідно) [323].

Дані щодо впливу методу реконструкції ШКТ на частоту та характер ендокринних розладів в післяопераційному періоді залишаються суперечливими. Так, Ishikawa O. et al. [155] показали, що через 3 міс після ПДР з формуванням ПСА показники ГТТ знаходилися в нормі у 56% хворих, погіршення толерантності до глюкози спостерігалось у 32% хворих, ЦД – у 12% хворих, після ПДР з формуванням ПГА ці цифри склали 62%, 23% та 15% відповідно. В наступні 7 років у жодного пацієнта з нормальними показниками ГТТ вони не погіршилися, у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози ці зміни прогресували (64% -з ПСА, 70 % – з ПГА), при цьому погіршення ендокринної функції ПЗ спостерігали переважно протягом перших трьох років після операції. Автори роблять висновок, що зниження толерантності до глюкози після ПДР пов'язано з низькими функціональними резервами ендокринного компартменту, а не з типом анастомозу, що сформований, та рекомендують ретельний моніторинг протягом перших трьох років після операції, особливо у хворих з порушеною толерантністю до глюкози та ЦД. Аналогічні результати отримані Rault A. et al. [276].

В інших дослідженнях показано, що більш суттєві ендокринні порушення спостерігаються після формування ПГА, ніж після ПСА (порушення толерантності до глюкози, в тому числі і ЦД, спостерігалось у 75% та 43,8% пацієнтів відповідно) [161]. Fujino Y. et al. [119] показали дещо обмежені віддалені результати інвагінаційного ПСА (прогресуюче зниження функціональних резервів кукси ПЗ, розширення головної панкреатичної протоки, зниження ІМТ протягом першого року після операції зі стабілізацією в наступні роки) при суттєвому зниженні кількості безпосередніх післяопераційних ускладнень. Автори довели кореляцію між ділятацією головної панкреатичної протоки та ендокринною недостатністю ПЗ.

Вплив окклюдії головної панкреатичної протоки на ендокринну функцію ПЗ залишається суперечливим. Доведене суттєве зниження ендо- і екзокринної функції ПЗ після ПДР з окклюдією панкреатичної протоки в порівнянні з резекцією ПЗ з формуванням ПСА [117]. Аналогічні результати рандомізованого дослідження Tran K. et al. [344], в якому показано, що окклюдія панкреатичної протоки не призводить до зниження кількості ускладнень в порівнянні з формуванням ПСА після ПДР, але пов'язана з суттєвим погіршенням ендокринної функції ПЗ. У той ж час деякі автори відмічають, що окклюдія панкреатичної протоки після ПДР (що викликає збереження ендокринного компартменту ПЗ за рахунок атрофії і ліквідації хронічного запалення екзокринної паренхіми) призводить до збереження/покращення ендокринної функції ПЗ, а після виконання ПДР з панкреатодигестивним анастомозом вона зменшується на 40% [294].

На сьогодні питання щодо зниження темпів прогресування чи нормалізації інкреторної функції ПЗ після дренуючих та резекційних оперативних втручань, що виконані з приводу ХП, залишається суперечливим [25, 27, 293, 303, 348]. Існують протилежні точки зору – резекційні оперативні втручання призводять до погіршення вже скомпрометованої ендокринної функції ПЗ (на відміну від дренуючих операцій), резекції сприяють стабілізації процесу в ПЗ, чи навіть призводять до покращення ендокринної функції.

В експерименті Okushiba T. et al. [256] встановили, що у тварин із змодельованим ХП ендокринна функція ПЗ суттєво порушена вже через 8 тижнів після операції. При виконанні резекції 50% об'єму ПЗ (група 1) та резекції 50% паренхіми з формуванням анастомозу відновлення ендокринної функції спостерігалось через 16 тижнів в групі 2, на відміну від групи 1. При гістологічному дослідженні кукси ПЗ фіброзні зміни в групі 2 були обмеженими, а запальні клітини зникали. Автори роблять висновок, що раннє оперативне втручання в обсязі 50% резекції тканини ПЗ з ПСА повинно бути методом вибору в лікуванні ХП з метою збереження ендокринної функції ПЗ. У той ж час в роботі Miyasaka Y. (1990) з цього ж інституту показане аналогічне

відновлення ендокринної функції ПЗ та її гістологічної структури після формування тільки ПСА через 8 тижнів після лігування головної панкреатичної протоки.

Agnifili A. et al. [60] показали (однак лише на 10 хворих), що ППДР (з використанням методу реконструкції з двома окремими петлями кишки, що автори вважають причиною нормалізації ендокринної функції ПЗ), виконана з приводу периампулярного раку чи ХП, не призводить до збільшення частоти ЦД чи поглиблення його важкості, а в ряді випадків призводить до зменшення дози інсуліну. В деяких дослідженнях показано, що при ХП як ПДР, так і ДРПЗ призводять до покращення ендокринної функції ПЗ [99, 319]. Після ДРПЗ, виконаної з приводу ускладнених форм ХП, покращення толерантності до глюкози спостерігалось у 66,6% хворих, 19,9% зміни були відсутні, у 6,6 % відмічалось погіршення показників ГТТ [80]. При цьому до- та післяопераційний рівні інсуліну та С-пептиду залишалися практично без змін, рівень глюкагону натщерце суттєво знижувався після операції, стимульована секреція ПП після ГТТ була суттєво нижча після операції.

Вплив дренуючих операцій на інкреторну функцію ПЗ залишається суперечливим, більшість авторів вважають, що застосування ППЄС без врахування локальних запально-дегенеративних змін в головці ПЗ необгрунтовано та призводить до незадовільних результатів [7, 8, 12, 16, 26]. Показано, що дренуючі операції при тропічному кальцифікуючому панкреатиті не покращують ні екзокринну, ні ендокринну функцію ПЗ [59]. Доведено, що 5-річна виживаність у хворих на ХП, які перенесли дренуючі операції, субтотальну чи розширену субтотальну резекцію ПЗ, однакова, незважаючи на морфологію головної панкреатичної протоки [223]. Як після дренуючих операцій, так і після субтотальної резекції ПЗ спостерігається висока частота ЦД (59% та 48% відповідно). Після субтотальної резекції ПЗ спостерігалася більш висока частота гіпоглікемічних та кетоацидотичних ускладнень, ніж після дренуючих операцій (14 та 2% відповідно). Ні ДРПЗ, ні ППЄС не впливають на екзокринну функцію ПЗ, хоча ППЄС призводить до покращення

ендокринної функції ПЗ, на відміну від ДРПЗ, яка на неї практично не впливає (хоча призводить до підвищення інсулінозалежності з 22% до 33% та зменшення секреції ПП) [203]. Деякі автори вважають, що резекційні оперативні втручання, виконані з приводу ХП, супроводжуються більш частим розвитком ендокринних порушень, ніж дренуючі операції [179]. У той ж час, інші дослідники показали, що резекція ПЗ у хворих на ХП не завжди призводить до ендокринних порушень, при цьому дренуючі операції не мають переваг в цьому відношенні [138].

Таким чином, необхідні подальші дослідження щодо вивчення змін вуглеводного метаболізму після різних варіантів резекцій ПЗ, визначення факторів ризику розвитку та прогресування ЦД в післяопераційному періоді, обґрунтування обсягів оперативних втручань у хворих на новоутворення ПЗ з низьким потенціалом злоякісності з врахуванням онкологічної та функціональної доцільності, встановлення оптимальних термінів та об'ємів операцій у хворих на ускладнені форми ХП, диференційовано, залежно від форми захворювання, що буде сприяти не тільки зменшенню больового синдрому, а і ліквідації проявів інкреторної та секреторної недостатності ПЗ.

1.2.3. Моторні порушення шлунково-кишкового тракту після різних обсягів резекцій підшлункової залози.

Моторні порушення ШКТ грають суттєву роль в формуванні комплексу постпанкреаторезекційних наслідків та ускладнень. У 30-40% хворих, які перенесли ПДР, спостерігаються симптоми сповільненої евакуації зі шлунку чи демпінг-синдрому, що значно погіршує якість життя цих хворих [24,290, 317,343]. В дослідженнях на тваринах показано, що після ПДР реєструються моторні порушення як аферентної, так еферентної петлі [308]. Єдине дослідження на людях підтвердило патологію третьої фази мігруючого моторного комплексу еферентної петлі (низька амплітуда та частота, перерване поширення у 70% хворих) та зниження амплітуди постпрандіальної активності [265]. В клінічному дослідженні з використанням єюнальної манометрії показано, що після ПДР спостерігаються суттєві моторні порушення, головним

чином з сповільнення третьої фази мігруючого моторного комплексу та зменшення тривалості харчового зразка та моторного індексу в верхніх відділах тонкої кишки тривалістю принаймні 3 місяці після операції [195]. Дещо менші порушення моторики тонкої кишки спостерігали при застосування ПГА, ніж ПСА, хоча автори відмічають що це не є аргументом для надання переваги панкреатогастростомії. Bielecki K. et al. [77] дослідили порушення моторики тонкої кишки в експерименті після ПДР та ППДР, оцінюючи міоелектричну функцію тонкої кишки (за допомогою тривалої телеметрії) та щільність сітки клітин Cajal стінки тонкої кишки. Показано, що цикли мігруючого моторного комплексу після ППДР були значно частішими і коротшими ніж в контролі з послабленням потужності сигналу та зниженням частоти піків. Відновлення циклів мігруючого моторного комплексу після ПДР було нечастим і дуже коротким, значно коротшим в порівнянні з контролем та ППДР, спостерігалось суттєве зниження потужності сигналів та низька частота спайків. Після ППДР також відмічалася висока частота ретроградної міграції та феномену re-entry піків, що викликані природнім дуоденальним пейсмейкером. Після ПДР міграція поширювалася в дистальному напрямку тонкої кишки з затримкою в зоні ГЕА. Після ПДР клітини Cajal поблизу анастомозу та дистальніше за нього знаходилися в стані грубих деструктивних змін. Крім того, відмічений прямий зв'язок між кількістю клітин Cajal, локалізованих в зоні Ауербахова сплетіння і відновленням регулярних циклів мігруючого моторного комплексу. Таким чином, хоча спостерігаються суттєві відмінності в інтестинальній міоелектричній активності після ПДР та ППДР, вони не дають змогу робити висновок щодо переваги тієї чи іншої операції.

Більшість дослідників вважає, що патогенетичними механізмами моторних розладів після ПДР є видалення дуоденального пейсмейкера, порушення позакишкової та внутрішньокшкової нервової системи тонкої кишки, зниження рівню мотіліну, зміна компонентного складу кишкового вмісту тощо [290, 343].

Існують лише поодинокі клінічні дослідження, де оцінюється моторна активність ШКТ після резекцій ПЗ. Так, при дослідженні інтестинальної моторики за допомогою D-ксилозного тесту та радіонуклідного сканування спорожнення шлунку показані її нормальні показники у дітей після ПДР [304]. Patti M. et al. [266] через 45 міс після ППДР дослідили спорожнення шлунку та тонкокишковий транзит з тестом з їжею, що мічена Тс 99m та оцінили нутритивний статус даних хворих. Показано, що у більшості хворих спостерігається нормальне спорожнення шлунку та прискорений кишковий транзит, але без клінічних наслідків та суттєвих нутритивних порушень.

Найбільша кількість робіт присвячена дослідженню сповільненого спорожнення шлунку, частота якого становить близько 20%, при цьому його частота однакова як після ПДР, так після ППДР [343,364]. В більшості випадків синдром сповільненого спорожнення шлунку ліквідується на фоні консервативної терапії протягом декількох тижнів (мотілін, ерітроміцин, цизаприд – стандарт лікування відсутній), хоча у ряду хворих триває місяцями і навіть вимагає оперативного лікування. Частота повторних операцій з приводу синдрому сповільненого спорожнення шлунку у віддалені терміни після операції згідно даних Balcom J. et al. (2001) склала 2,1%, Buchler M. et al. (2003) – 4%, Schmidt C. et al. (2004) – 3% Sohn T. et al. (2003) – 4% [315]. Фактори, які впливають на частоту синдрому сповільненого спорожнення шлунку, залишаються суперечливими – тип реконструкції ШКТ (БільротІ чи БільротІІ), ретро- чи антеколярна реконструкція, післяопераційні ускладнення, збереження пілоричних нервових та судинних структур, довжина частини ДПК, що залишена, вихідний фіброз ПЗ, післяопераційне ентеральне живлення тощо [343, 356].

Таким чином, проаналізувавши сучасні літературні дані щодо моторних порушень після резекцій ПЗ, виявлено, що їх патогенетичні механізми остаточно не з'ясовані, відсутня єдина класифікація цих порушень, не розроблена методологія їх оцінки, не визначені фактори ризику, та

диференційовані методи терапії цих порушень, не встановлені покази до повторних/реконструктивних оперативних втручань.

1.2.4. Нутритивні порушення після резекцій підшлункової залози.

У більшості хворих, що перенесли різні обсяги резекцій ПЗ, спостерігаються нутритивні порушення різного ступеня важкості, які визначають якість життя хворих, що оперовані, можливість застосування спеціальних методів лікування, детермінують частоту ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень. Деякими авторами були застосовані коефіцієнти на основі визначення ряду показників нутритивного статусу як критерій для виконання різних обсягів об'ємів резекцій ПЗ. Так, Higashiguchi T. et al. [140] запропонували використання прогностичного нутритивного індексу, що дорівнює $-0.147 \times (\text{ratio of weight loss}) + 0.046 \times (\text{weight for height}) + 0.010 \times (\% \text{ triceps skin fold thickness}) + 0.051 \times (\text{hepaplantin test})$. У пацієнтів з індексом, що перевищує 8, ТПЕ може бути виконана безпечно, коли індекс більше 6, можливо виконання ПДР, коли індекс менше за 6, можливо виконання тільки ДР чи шунтуючої операції. Корекція післяопераційного нутритивного статусу в залежності від показників нутритивного індексу дозволяє попередити розвиток стеатозу печінки, зменшити несприятливі ефекти АХТ.

В деяких дослідженнях показано, що при однаковій онкологічній ефективності та кількості післяопераційних ускладнень ППДР має суттєво кращі віддалені функціональні результати в порівнянні з ПДР, особливо щодо нутритивних порушень [358]. Доведено, що після ППДР спостерігається більш швидка нормалізація маси тіла, ніж після ПДР (4 та 6 міс відповідно), а визначення біоелектричного імпедансу показало значне зниження загальної води організму (55 та 60% відповідно) та суттєве підвищення загального рівню жирів (26 та 18% відповідно) після ППДР, ніж після ПДР [244]. У той же час інші автори [347] відмічають, що відсутня суттєва різниця в показниках нутритивного статусу після ПДР та ППДР, вони залежать від характеру резекції (R0/R1-2) та наявності прогресування пухлинного процесу. Також при

проведенні порівняльного аналізу показників нутритивного статусу (суб'єктивних загальних показників, біоелектричного імпедансу, функціональних показників (респіраторна м'язова сила та функція скелетних м'язів шляхом електричної стимуляції ліктьового нерву зап'ястя та динамометрії китиці) у хворих через 4,6 років після ПДР та 4,8 років після ХЕК, показана відсутність будь-якого нутритивного і функціонального дефіциту та повне нутритивне відновлення після ПДР [283].

Резекції ПЗ призводять до суттєвого дефіциту селену, лінолевої кислоти, аполіпопротеїну В, таким чином підвищуючи ризик атерогенезу [122]. Доведено, що пацієнти після ПДР мають підвищений рівень трансферину та знижений – феритину, що свідчить про відносний дефіцит заліза, знижений рівень селену та вітаміну Е, знижений рівень вітаміну D, у 30% хворих спостерігається підвищення рівню паратгормону як компенсаторний механізм підтримання нормокальціємії [67]. Порушення структури кісткової тканини більш як через 1 рік після операції відмічається у 64% відсотків хворих, що перенесли ПДР [222].

Як рідкісні клінічні прояви після резекції головки ПЗ описані гостра ретинопатія [130], акродерматит з алопецією, глоситом, дистрофією нігтів, що асоційований з дефіцитом цинку [369], вторинний квашиоркор [181], ураження тонкої кишки [204]. Досить мало даних щодо розвитку вторинних (зокрема опортуністичних) інфекцій у хворих після резекцій ПЗ. Так, Шкарбан П.Є. [56] відмічає збільшення частоти туберкульозу у хворих після резекцій ПЗ.

У той ж час на сьогодні відсутні алгоритми діагностики нутритивних порушень залежно від характеру та обсягу резекції ПЗ та відповідні схеми корекції, що потребує подальших досліджень в цьому напрямку.

1.2.5. Печінкова дисфункція після резекцій підшлункової залози.

Наявність печінкової дисфункції в післяопераційному періоді значною мірою визначає якість та тривалість життя оперованих хворих, можливість застосування спеціальних методів лікування. Патогенетичні механізми

розвитку печінкової дисфункції після різних обсягів резекцій ПЗ та методи її лікування на сьогодні остаточно не визначені. Більшість авторів вважає, що найчастішою морфологічною формою ураження печінки після резекцій ПЗ є стеатоз та стеатогепатит, частота якого, за збірними даними складає від 20 до 80% [54, 106, 120, 137, 232, 247,346,370]. Найчастіше ці ураження печінки виникають після проксимальних (особливо після ТПЕ), ніж дистальних резекцій ПЗ (частота стеатогепатиту після ДР не перевищує 5%) [140, 343]. Згідно Lundstedt С. [201] з 18 хворих, що вижили 18 і більше місяців після субтотальної проксимальної резекції ПЗ, у 7 (38,9 %) розвинувся стеатоз печінки, при цьому жоден пацієнт не мав ЦД чи нутритивних порушень. Kato Н. et al. [170] відмічали НС у 37% пацієнтів, яким виконана ПДР (з прогресуванням змін в ряді випадків до НСГ), при цьому факторами ризику розвитку НС були ДАК, об'єм резекції ПЗ та наявність післяопераційної діареї. Розроблена авторами система визначення ступеню важкості НС дозволяє відокремити групу хворих, що потребує агресивної нутритивної підтримки.

З метою оцінки ступеня стеатозу рекомендують застосовувати УЗД, КТ, МРТ, хоча «золотим стандартом» є біопсія печінки [3, 31].

В клінічних спостереженнях відмічається також розвиток інших варіантів патології печінки – перивенулярного фіброзу [238], тромбозу системи воротної вени (особливо після застосування інтраопераційного опромінення) [214, 311] тощо.

АХТ грає суттєву роль в прогресуванні печінкової дисфункції після ПДР. Зокрема, описана гемцитабін-індукована печінкова токсичність з розвитком фіброзу печінки [285], перивенулярний фіброз при застосуванні оксаліплатину, стеатоз – при використанні ірінотекану (схеми GemOx та FOLFIRI, FOLFIRINOX відповідно) [284].

Таким чином, прогресування чи виникнення печінкової патології після різних обсягів резекцій ПЗ являє суттєву клінічну проблему. Необхідні подальші дослідження щодо визначення факторів ризику постпанкреаторезекційної печінкової дисфункції, її морфологічного субстрату,

розробка методів її діагностики, профілактики та лікування.

1.2.6. Якість життя після різних обсягів резекцій підшлункової залози, виконаних з приводу хронічного панкреатиту та злоякісних новоутворень.

Більшість авторів, що займаються дослідженням якості життя, в визначенні цього терміну мають на увазі оцінку стану основних функцій життєдіяльності людини: фізичної, психічної, соціальної та духовної. Оцінка якості життя, як інтегрального показника ефективності хірургічного лікування, є одним з найбільш суттєвих у виборі об'єму хірургічного втручання. Значною мірою якість життя після резекцій ПЗ обумовлює адекватне функціонування всіх анастомозів, ступінь нутритивних розладів, наявність прогресування пухлинного чи фіброзно-дегенеративного процесу, продовження зловживання алкоголем [2, 165, 171, 245, 297, 303, 348]. Ряд авторів доводить, що якість життя хворих після ПДР суттєво не відрізняється від показників загальної популяції. Так, показники фізичного здоров'я опитувальника SF-36 у хворих після ПДР наближалися до таких пацієнтів після лапароскопічної ХЕК, однак показники ментального здоров'я у хворих після ПДР були суттєво нижчі, ніж після ХЕК, що пов'язано з втратою ваги, безробіттям, хронічною діареєю, можливістю рецидивів первинного захворювання [225]. У той ж час іншими дослідниками показано, що при порівняльній оцінці якості життя з використанням візуальної аналогової шкали з трьома доменами (фізикальним, психологічним, соціальним) якість життя після ПДР, що виконана з приводу РПЗ та ХП за фізикальним та психологічним доменом суттєво нижче, ніж у хворих після лапароскопічної ХЕК чи здорових осіб [145]. Показано, що як ДРПЗ, так і ПДР однаково покращують якість життя і призводять до зменшення/ліквідації больового синдрому у хворих, що були оперовані з приводу ускладнених форм ХП [76]. У той ж час в інших дослідженнях [348] доведено, що якість життя післяопераційному періоді у хворих на ХП залишається низькою, що пов'язано з вихідними змінами в ПЗ, триваючим зловживанням алкоголем, при цьому якість життя значно гірше після резекційних, ніж після дренуючих оперативних втручань. Встановлено, що ряд пацієнтів після ПДР мають прийнятну якість

життя в післяопераційному періоді, хоча суттєве зниження якості життя спостерігається у хворих наступних чотирьох груп: із злюкисними новоутвореннями, з ІПМН, при тривалості життя після операції більш як 10 років, наявності ранніх післяопераційних ускладнень [125]. ПДР більш часто асоційована з порушенням функціонального та симптоматичного доменів, ніж ППДР [354]. Однак іншими дослідниками показано, що якість життя хворих, що перенесли ПДР в порівнянні з загальнопопуляційними показниками погіршується лише в ранній післяопераційний період і суттєво не відрізняється у віддалені терміни після операції [264].

Суперечливим залишається питання щодо якості життя після ТПЕ. При аналізі якості життя 34 хворих після ТПЕ, у яких був відсутній рецидив пухлинного процесу з використанням опитувальників ADD QoL, SF 36, EORTC PAN 26 встановлено, що два домени за SF 36 (фізикальний та загальне здоров'я) були знижені в порівнянні з загальною популяцією, ADD QoL також показав зниження загальної якості життя щодо ЦД, однак в порівнянні з хворими з інсулін-залежним ЦД суттєва різниця в показниках якості життя була відсутня. Автори роблять висновок, що ця операція може бути операцією вибору у визначеній групі пацієнтів [78]. В когортному дослідженні Müller M. et al.[231] показали, що якість життя після ПДР та ТПЕ суттєво не різниться (за виключенням деяких модулів).

Pezzilli R. et al. [271] провели аналіз існуючих літературних даних до 2007 р. (бази MEDLINE, Web of Science and Science Direct) і виявили 13 робіт, де в порівняльному аспекті оцінюється якість життя після різних варіантів резекцій ПЗ (11 досліджень виконано у хворих на ХП, 2 – у хворих на РПЗ). При аналізі показників якості життя після резекцій, що виконані з приводу ХП, виявлено, що всі резекційні процедури покращують якість життя з суперечливими даними щодо переваги будь-якої з них (операція Frey, Beger, ПДР, ППДР). Показники якості життя після резекцій з приводу раку суперечливі, однак автори дослідження відмічають необхідність обов'язкової оцінки якості життя у

хворих, що перенесли різні обсяги резекцій ПЗ з використанням уніфікованих опитувальників.

1.2.7. Методи інструментальної діагностики постпанкреаторезекційного синдрому.

Резекції ПЗ характеризується значним порушенням нормальної анатомії органів черевної порожнини, тому диференційна діагностика фізіологічних пізніх післяопераційних ускладнень, рецидиву пухлинного процесу, прогресування процесів фіброзу в куксі ПЗ та за її межами на сьогодні вкрай актуальна. МСКТ з болюсним контрастним підсиленням є методом вибору при обстеженні хворих, що перенесли ПДР та ДР [23, 43, 224, 320]. Важливим для інтерпретації результатів КТ є знання технічних особливостей оперативного втручання, ідентифікація нормальних змін на КТ після виконання різних варіантів резекцій ПЗ [152,315]. З метою покращення візуалізації аферентної петлі запропоновано застосування біліарних контрастів [326], візуалізація зони ПСА з використанням секретину [198] тощо. Ряд дослідників вказують на високу частоту хибної інтерпретації даних КТ внаслідок труднощів диференціальної діагностики особливостей реконструкції ШКТ, наслідків променевої терапії та місцевого рецидиву [86].

Чутливість і специфічність КТ в діагностиці рецидиву пухлини після ПДР складає 93,5%, та 95% відповідно [177]. Ознаками місцевого рецидиву пухлини є наявність утворення з нерівними контурами в проекції ложа ПЗ чи інфільтрація м'яких тканин у зоні операції [40, 85]. Ці зміни можуть розповсюджуватися вздовж верхніх брижових судин чи воротної вени. Збільшення розмірів утворення при КТ в динаміці дозволяє диференціювати місцевий рецидив від запальних змін. Відсутність жирового прошарку між мезентеріальними судинами, периваскулярна муфта та наявність обструкції прилеглої кишки є ознаками рецидиву пухлини в більшій мірі, ніж післяопераційних змін [152, 300]. Незважаючи на високу роздільну здатність мультidetекторних томографів, виявлення раннього метастатичного ураження печінки та лімфатичних вузлів часто є досить складним. Брижова

лімфаденопатія, визначена при МСКТ у хворих після ПДР, з найбільшою імовірністю не є ознакою рецидиву. Метастатичне ураження лімфатичних вузлів можливо при комбінації з пухлинними масами у корені брижі тонкої кишки [153]. МРТ може бути використана як альтернатива, коли у хворого має місце ниркова недостатність або підвищена чутливість до йодовмісної контрастної речовини [320]. З метою діагностики стріктур біліарної та панкреатичної протокової систем, а також моніторингу хворих, що перенесли резекції ПЗ з приводу ІПМН, більшість дослідників рекомендують використання МРПХГ [19, 156].

Для діагностики колатерального кровотоку, судинних порушень після поширених резекцій ПЗ (в т.ч. з резекцією артерій) рекомендують використовувати КТ-ангіографію [18].

Доцільність застосування КТ та МРТ у моніторингу стану паренхіми куки ПЗ у післяопераційному періоді не визначена. Багатофазна спіральна КТ чи динамічна МРТ є ефективними при оцінці фіброзних змін тканини ПЗ. Згідно даних Yamada Y. et al [360] майже у всіх хворих пік накопичення контрасту паренхімою ПЗ відповідає артеріальній фазі як при КТ, так і при МРТ, при цьому гістологічно доведено, що паренхіма ПЗ не містила фіброзної стромы. З іншого боку, ПЗ у хворих з піком накопичення контрасту в венозну чи відстрочену фазу дослідження мала ознаки фіброзу слабого чи середнього ступеня вираженості. У той ж час, динаміка фіброзу після різних варіантів резекцій ПЗ, а також кореляція волюметричних показників ПЗ зі ступенем фіброзу, а також з функцією залози залишається недослідженою.

Встановлено, що у деяких хворих після резекції ПЗ зменшується ступінь фіброзу, хоча спостерігається його збереження у випадках панкреатичної нориці [332]. Показано, що після виконання ППЄС спостерігається прогресуюче зменшення дистальних відділів ПЗ. Аналогічні зміни, хоча і меншою мірою, спостерігаються після ПДР, а найменше виражена атрофія тіла і хвоста ПЗ відмічається після ізольованої резекції голівки ПЗ, при цьому ці зміни корелюють з показниками екзо- та ендокринної функції ПЗ [24].

Запропоновані МРТ-критерії (оцінка стану паренхіми ПЗ з використанням непосилених T1W1 з затримкою дихання і пригніченням жиру) щодо прогнозування розвитку панкреатичної нориці в післяопераційному періоді [178], показана доцільність МРТ в діагностиці стеатозу ПЗ [21, 176, 208]. Дані щодо кореляції показників МРПХГ-С з показниками екзо- та ендокринної функції ПЗ наведені у розділах 1.2.1, 1.2.2.

На сьогодні роль ПЕТ в діагностиці постпанкреатрезекційних змін остаточно не встановлена, хоча в поодиноких дослідженнях доведена висока ефективність цього методу при локальному рецидиві захворювання [47]. Основною причиною хибнонегативних результатів є виражені рубцово-злукові післяопераційні зміни в ділянці ложа пухлини, що створюють суттєві труднощі при інтерпретації даних МСКТ, а також УЗД, і практично не впливають на інформативність ПЕТ. Вважають, що ПЕТ може бути корисною для диференціювання фіброзних змін від рецидиву пухлини. Так, згідно даних, що наводять Ruf J. et al. (2005), у 31 хворого ПЕТ дозволила діагностувати рецидив захворювання в 96%, у той час, як КТ та МРТ – в 21% [129].

Таким чином, необхідне подальше визначення чітких КТ-, МРТ-критеріїв нормальної післяопераційної анатомії, хірургічних ускладнень, прогресування пухлинного процесу, моніторингу стану паренхіми кукси ПЗ для визначення обґрунтованої лікувальної тактики у хворих після резекцій ПЗ.

1.3. Особливі форми постпанкреатрезекційного синдрому

1.3.1. Метаболічні наслідки тотальної панкреатектомії.

Хоча на сьогодні ТПЕ може бути виконана досить безпечно з рівнем летальності та ускладнень подібним до операції Whipple (згідно Karpoff H. et al. [169] рівень летальності при ТПЕ складає 3%, частота ускладнень – 54%), рівень позагоспітальної летальності та частота віддалених ускладнень вкрай високі (важкий ЦД є причиною 50 % летальних наслідків у хворих, які перенесли ТПЕ у віддаленому післяопераційному періоді), а якість життя хворих після цієї операції залишається низькою [95, 149, 361]. Пізніше

післяопераційна летальність у хворих, яким ТПЕ була виконана з приводу ХП в терміни 5–9 років в клініці Lahey склала 46 %, а в клініці Mayo – 40% [14]. Як після розширених резекцій ПЗ, так і після ТПЕ, виконаних з приводу злоякісних новоутворень, якість життя хворих значною мірою залежить від наявності рецидиву пухлинного процесу [174].

За даними деяких авторів, рання післяопераційна летальність вища після ТПЕ, ніж після ПДР (8% та 1,5% відповідно) (с тенденцією до зниження – 1970-1989, 40%; 1990-1999, 8%; 2000-2007, 2%; $P=0,0002$), вища частота ранніх післяопераційних ускладнень (69% та 38,6% відповідно, хоча більшість ускладнень (Clavien Grade 1-2 -59%)), 5-річна виживаність практично однакова після ТПЕ та ПДР (18,9 та 18,5% відповідно), що свідчить про доцільність виконання цієї операції за онкологічними показами [277]. Інші дослідники приводять аналогічні дані – післяопераційна летальність та виживаність суттєво не різняться між ПДР, ДР та ТПЕ, що свідчить на користь виконання ТПЕ за відповідними показами [241].

З метою оцінки післяопераційної якості життя, Ishikawa O. [154] пропонує розрізняти хворих з рецидивом та без рецидиву пухлини протягом перших 3-х років після операції. Найбільш важкою проблемою у хворих без ознак рецидиву була діарея, яка вимагала застосування опію (6–30 міс) та внутрішньовенних інфузій (1–4 міс). Середня тривалість перебування хворого в стаціонарі була 2,5 міс. Більше як 50% хворих потребували повторної госпіталізації внаслідок метаболічних порушень. Передопераційна маса тіла не відновилася практично в жодного хворого. У хворих, які померли від рецидиву пухлинного процесу протягом перших 3 років, середня тривалість життя склала 13 ± 7 міс, а вільний від рецидиву період – 9 ± 5 міс. Перебування в клініці, включаючи повторну госпіталізацію, склало 5,1 міс (перше – $2,9 \pm 1,7$ міс). При досить короткій тривалості життя хворі не відчували себе задовільно.

Робіт, в яких порівнюється ефективність пілорусзберігаючої ТПЕ зі стандартною, вкрай мало. Так, Wagner M. et al. [350] показали, що при виконанні цих операцій у хворих на РПЗ не було суттєвої різниці щодо частоти

безпосередніх і віддалених ускладнень та виживаності, але метаболічні порушення були суттєво меншими після пілорусзберігаючої ТПЕ. Крім того, доведено, що пілорусзберігаюча ТПЕ не призводить до збільшення шлункової секреції та гіпергастрінемії, які є важливими патогенетичними факторами розвитку пептичних виразок у післяопераційному періоді.

Патофізіологічні порушення після ТПЕ визначаються дефіцитом ендокринної та екзокринної функції ПЗ, видаленням ДПК та початкового відділу тонкої кишки з парціальною чи тотальною гастректомією, диссекцією ВБА, важкою малабсорбцією тощо [69, 97, 137, 231, 343]. У більшості пацієнтів після операції спостерігається прогресуюча втрата ваги, множинні виразки шлунково-кишкового тракту (частота яких за даними різних авторів складає 17-50%), важкий ЦД зі схильністю до гіпоглікемії, водна діарея, стеаторея, виражений дефіцит жиророзчинних вітамінів, мікроелементів (особливо цинку), важка жирова інфільтрація печінки та остеопенія [106, 273]. У пацієнтів після ТПЕ спостерігаються важкі ендокринні порушення у вигляді тотального дефіциту інсуліну, глюкагону та ПП, порушення вивільнення гастрину після стимуляції їжею внаслідок антрумектомії, хоча рівень мотіліну та гастроінтестинального пептиду не змінюється в порівнянні з здоровими особами [107]. Рівень ентероглюкагону, який знижує швидкість кишкового транзиту та сприяє росту слизової оболонки, різко зростає після ТПЕ на фоні харчової стимуляції. Гастроінтестинальний пептид та глюкагоноподібний пептид-1, є кишковими гормональними стимуляторами вивільнення інсуліну [319]. Зміни в секреції цих гормонів розцінюються як компенсаторні після зниження пула β -клітин [102].

Однією з важливих причин особливості ЦД після панкреатектомії є дефіцит глюкагону. Глюкагон, який продукується α клітинами, розташованими переважно в тілі та хвості ПЗ [357], підтримує адекватну продукцію глюкози на гепатоцелюлярному рівні шляхом стимуляції глікогенолізу та глюконеогенезу. Дефіцит глюкагону після ТПЕ призводить до порушення обігу глюкози, печінкового глюконеогенезу, підвищує концентрацію в крові аланіну, лактату,

пірувату [162,319]. Доведено, що у пацієнтів після ТПЕ суттєво зростає в плазмі рівень аргініну, лізіну, тріптофану, аланіну, гліцину, серіну та проліну, однак їх рівень нормалізується при введенні 1–3 мг глюкагону на добу [346]. Крім того, застосування глюкагону призводить до нормалізації азотного балансу. Karmann H. et al. [168] в експерименті на качках показали, що після ТПЕ рівень сироваткового глюкагону зменшується на 45% безпосередньо після операції в порівнянні з передопераційним. Залишається суперечливим питання щодо ліквідації всіх джерел глюкагону після ТПЕ у людини. Багато тварин (щури, собаки, коти) мають кишкове джерело продукції глюкагону, у людини існування кишкового глюкагону залишається невизначеним. Хоча ряд авторів відмічає, що глюкагон визначається в крові хворих після ТПЕ і його джерелом вважається кишківник, кінетика глюкагону після ТПЕ майже не досліджена [319]. В дослідженнях Tanjoh K et al. [341] при гель-фільтраційній хроматографії у хворих після ТПЕ виявлене парадоксальне зростання імунореактивного глюкагону після навантаження глюкозою, ймовірно пов'язано з утворенням глицентин-подібного пептиду з попередника глюкагону, яке відбувається в кишківнику в зв'язку з дефіцитом інсуліну.

Роль дефіциту ПП в генезі ендокринних порушень після ТПЕ визначено недостатньо. Клітини, які продукують ПП, розташовані переважно в вентральній частині головки та гачку ПЗ [357]. Тваринні моделі дефіциту ПП демонструють печінкову резистентність до інсуліну з неадекватною печінковою продукцією глюкози незважаючи на фізіологічний рівень інсуліну [319]. В експерименті на собаках доведено, що інфузія ПП протягом перших 48 год після ТПЕ суттєво зменшує потребу в інсуліні [186].

На жаль, на сьогодні недостатньо даних стосовно метаболічних характеристик хворих після ТПЕ. Згідно даних Dresler C. et al [106] більшість таких хворих мають підвищений калоричний режим (56 ± 1 ккал/кг), який неповністю пояснюється помірною стеатореєю (фекальна екскреція жиру $16 \pm 2\%$ з необмеженим застосуванням жиру). Стеаторея зі значною втратою ваги (до 18% ваги до операції) спостерігається у 33% хворих, та практично не

відповідає на терапію панкреатичними ферментами. Деякі автори відмічають, що стеаторею можна суттєво знизити, якщо рН шлунку перевищує 4. З цієї причини у таких хворих було рекомендовано виконувати ваготомію чи субтотальну гастректомію. Kivilaoto T et al. (1985) [315] довели, що виконання ваготомії суттєво зменшує стеаторею та число шлунково-кишкових кровотеч.

На жаль, на сьогодні відсутні протоколи щодо моніторингу хворих після ТПЕ, індивідуалізована замісна терапія в залежності від терміну післяопераційного періоду, наявності та характеру АХТ, що потребує подальших досліджень.

1.3.2. Метаболічні наслідки комбінованих резекцій підшлункової залози.

Завдяки вдосконаленню хірургічних технологій, анестезіологічного забезпечення оперативних втручань, розширення можливостей хіміо-, радіо- та таргентної терапії суттєво зростає кількість комбінованих резекцій ПЗ. Однак як безпосередні так і віддалені результати цих операцій залишаються суперечливими (летальність за даними різних авторів складає від 0 до 47%, а п'ятирічна виживаність – від 0 до 60%), тому триває дискусія щодо показів до виконання цих втручань [215, 259]. Враховуючи низький рівень післяопераційних ускладнень та летальності і суттєве покращення п'ятирічної виживаності, на сьогодні гастректомія в комбінації з резекцією ПЗ розглядається як метод вибору в лікуванні місцевопоширеного раку шлунку [206]. Ряд дослідників відмічають доцільність виконання комбінованих резекцій при місцевопоширених аденокарциномах та злоякісних НЕП ПЗ [299], злоякісних пухлинах товстої кишки з інвазією ПЗ [321]. Показано, що мультівісцеральні резекції ПЗ хоча і підвищують число післяопераційних ускладнень, але летальність і віддалені результати відповідають таким при стандартних резекціях ПЗ [132].

Хоча різним аспектам ППРС присвячено досить багато публікацій, метаболічні наслідки комбінованих резекцій ПЗ залишаються недостатньо дослідженими. Найбільша кількість існуючих робіт виконана в 80-90 роки

минулого століття, це переважно експериментальні дослідження, що стосуються оцінки ендокринних порушень після комбінованих резекцій печінки і ПЗ [192]. Так, Tenmoku S. et al. [342] в дослідженні на щурах показали, що через 3 дні після комбінованих резекцій (60% паренхіми ПЗ та 70% паренхіми печінки) ендокринна функція кукси ПЗ збережена значно краще, ніж тільки після резекції ПЗ. Це дало змогу висунути гіпотезу, що гіперсекреція інсуліну, що викликана резекцією печінки, може покращувати індукований глюкозою механізм секреції інсуліну, зруйнований резекцією ПЗ. Крім того, екзокринна функція ПЗ (оцінена за дебітом амілази) була більш суттєво збережена через 3 дні після комбінованої резекції печінки та ПЗ в порівнянні тільки з резекцією ПЗ. Sanda M. [287] в дослідженні на собаках отримав аналогічні результати – частота ЦД у тварин після симультанних резекцій печінки і ПЗ була суттєво нижчою, ніж після ізольованих резекцій ПЗ. Рівень імунореактивного інсуліну в порталній крові після навантаження аргініном був суттєво вищий в першій з вказаних груп. В ранні терміни післяопераційного періоду об'ємна щільність островців була підвищеною в обох групах, але цей показник був суттєво вищим у тварин після симультанних резекцій, у яких був відсутній ЦД. Кількість гіпертрофованих островців після комбінованих резекцій зростала з перебігом часу після операції. Ці результати доводять підвищену регенерацію островців після комбінованих резекцій печінки та ПЗ, що дозволяє підтримувати адекватний рівень імунореактивного інсуліну в порталній крові. Аналогічні результати були отримані Sudo T. et al. [327], які в експерименті довели, що через 1 міс після резекції печінки спостерігається гіпертрофія островців Лангергансу (у 4-5 разів) зі збільшенням кількості α , β та δ -клітин. Особливо високий рівень мітотичної активності спостерігається у δ -клітин, при цьому кількість δ -клітин до операції, через 1 тиждень і через 1 міс після операції склала 1:1,37:2,8.

Furuta K. et al. [121] в дослідженні на щурах показали, що резекція ПЗ сповільнює процеси регенерації печінки (рівень регенерації оцінений за формулою Fishback) після симультанних резекцій печінки та ПЗ внаслідок

порушення секреції панкреатичних гормонів, особливо глюкагону. Так, в групі, де була виконана симультанна резекція печінки та ПЗ рівень глюкагону був суттєво вищим через 3 дні після операції, а рівень PCNA-позитивних клітин та сироваткового TGF- α – суттєво нижчим в порівнянні з групою, де була виконана тільки резекція печінки. В експерименті доведено, що відновлення функцій та регенерація тканини печінки суттєво сповільнюються після симультанної резекції печінки та ПЗ (особливо після резекції, більш ніж 92% тканини ПЗ) [173]. У той ж час метаболізм вуглеводів та ліпідів в післяопераційному періоді суттєво кращий після комбінованих резекцій, ніж тільки після резекції ПЗ. Частота ЦД була значно нижчою після гепатопанкреатодуоденектомії, ніж тільки після резекції ПЗ. Екзокринний компартмент ПЗ може грати важливу роль в стимуляції проліферації гепатоцитів. В експерименті показана суттєво сповільнена регенерація гепатоцитів та відновлення печінкових функцій після гепатопанкреатодуоденектомії, в порівнянні тільки з резекцією печінки [338].

Вплив гастректомії та різних обсягів колектомії на екзо- та ендокринну функцію ПЗ після комбінованих резекцій не досліджений. Shinagawa Y. et al. [312] в експерименті показали, що гастректомія суттєво погіршує ендокринну функцію кукси ПЗ після ДР 85% тканини залози в порівнянні тільки з ДР 85% об'єму тканини ПЗ.

Показано, що відсутня різниця в показниках, які характеризують екзокринну та ендокринну функцію ПЗ після ДР ПЗ та ДР зі спленектомією [363].

Таким чином, проблема метаболічних порушень після комбінованих резекцій ПЗ (оцінка екзо- та ендокринної функції ПЗ, нутритивного статусу, якості життя оперованих хворих після різних обсягів операцій) залишається недостатньо дослідженою та потребує подальшого вивчення. Необхідне визначення прогностичних нутритивних індексів для об'єктивізації можливості виконання одноетапних мультівісцеральних резекцій.

1.4. Профілактика розвитку постпанкреаторезекційного синдрому

1.4.1. Співвідношення онкологічної доцільності та метаболічних порушень, що прогнозуються після розширених резекцій підшлункової залози.

Термін «розширена резекція ПЗ» містить виконання розширеної лімфаденектомії та широкого видалення перипанкреатичних м'яких тканин та/чи резекції судинних структур та/чи виконання ТПЕ [17, 315]. Водна діарея – одна з найскладніших проблем післяопераційного періоду після виконання розширених резекцій ПЗ, що стає суттєвою перешкодою для проведення ХРТ. Ступінь її вираженості залежить від обсягу лімфаденектомії та дисекції екстрапанкреатичних нервових сплетінь [38, 120, 315]. Показано, що після розширеної лімфаденектомії та видалення нервового сплетіння навкруги ВБА частота дефекації складає 2,7 разів на добу і більше та осмолярність крові суттєво вище, ніж після операцій з стандартною лімфаденектомією [346]. Доза інсуліну протягом перших 14 діб суттєво вище після операцій з розширеною лімфаденектомією, ніж без неї при однаковій кількості глюкози, яка застосовується. Діарея, лімфорея та збільшення діурезу внаслідок осмотичного діурезу є найбільш важливими причинами значної втрати рідини.

Співвідношення між онкологічною доцільністю та метаболічними наслідками розширеної лімфаденектомії не визначено. В метааналізах, що проведені Jiang K. et al. [163], Michalski C. et al. [213], показано, що розширена лімфаденектомія не продовжує виживаність в порівнянні зі стандартною і має тенденцію до збільшення частоти післяопераційних ускладнень. Farnell M. et al. [115] проаналізували літературні дані рівня доказовості А (4 проспективних рандомізованих дослідження та 1 метааналіз). Показана однакова частота післяопераційних ускладнень та летальності після розширеної та стандартної лімфаденектомії, суттєва вища частота діареї після розширеної лімфаденектомії та однакова виживаність після обох типів оперативних втручань. У той ж час Jiang K. et al. [163] довели, що розширена лімфаденектомія показана при

метастатичному ураженні лімфатичних вузлів (рівень A). Yang Y. et al. [367] показали однакову виживаність при виконанні стандартної та розширеної лімфаденектомії, у той ж час при аналізі підгрупи з позитивними лімфатичними вузлами показано, що 1-, 2- та 3-х річна виживаність склала 42%, 17% та 8% та 65%, 32% та 16% після стандартної та розширеної лімфаденектомії відповідно. Аналогічні дані мультицентрового Європейського дослідження (Pedrazzoli S. et al. 1998) [268], де показана тенденція до збільшення виживаності при виконанні розширеної лімфаденектомії у хворих з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів.

Дані щодо якості життя після розширеної лімфаденектомії суперечливі. Farnell M. et al. [116] в рандомізованому дослідженні показали суттєво нижчу якість життя (діарея, функція товстої кишки, приріст маси тіла) через 4 міс після ПДР з розширеною лімфаденектомією в порівнянні з ПДР зі стандартною лімфаденектомією (за FACT-Нер) при відсутності суттєвого збільшення виживаності у хворих на РПЗ. Встановлено, що пацієнти після розширеної лімфаденектомії мають кращі фізикальні показники, однак гірші показники функції ШКТ (діарея протягом 24 міс у 76% пацієнтів) за EORTC QLQ-C30 в порівнянні з хворими після стандартної лімфаденектомії [297]. У той ж час, Nguen T. et al. [243] в рандомізованому дослідженні довели, що якість життя, оцінена з застосуванням стандартної анкети FACT-Нер, у віддалені терміни (2,2 роки після операції) не відрізняються після стандартної та розширеної лімфаденектомії у хворих, оперованих з приводу периампулярного раку.

Спроби об'єктивізувати покази до виконання певного обсягу лімфаденектомії поки що не дали суттєвих результатів. Існують лише декілька робіт японських дослідників щодо "navigation surgery" при РПЗ. Так, було показано (дослідження включало лише 21 хворого), що група 13 (у відповідності до General Rules for Cancer of the Pancreas defined by the Japan Pancreas Society (1986)) є головним лімфатичним дренажем від головки ПЗ і стан цих вузлів є предиктором стану лімфатичних вузлів групи 16. В групі 13 з використанням інтратуморального введення метиленового синього визначали

вартовий лімфатичний вузол і при наявності в ньому метастазів виконували розширену лімфаденектомію [252]. У той ж час Kocher H. et al. [184], визначаючи вартовий лімфатичний вузол після інтратуморального введення метиленового синього, довели неможливість створення «лімфатичної карти» та визначення вартового лімфатичного вузла при РПЗ (метиленовий синій накопичувався в лімфатичних вузлах у хворих (№ 4) при відсутності в них метастазів, при цьому за наявності у 10 хворих метастазів у лімфатичних вузлах накопичення метиленового синього не спостерігалось – дослідження припинено). Найбільш частою зоною метастазування при РПЗ (головка) є групи 17А чи В (9/10), 8А (2/10) та 6 (3/10).

Таким чином, на сьогодні доцільність розширеної лімфаденектомії остаточно не доведена, не повністю досліджені її метаболічні наслідки, хоча більшість авторів визначають, що існує група пацієнтів, у яких лімфаденектомія може покращувати результати виживання [269].

Об'єм дирекції екстрапанкреатичних нервових сплетінь має вкрай важливе значення в патогенезі ППРС. На сьогодні не визначені покази до дисекції екстрапанкреатичних нервових сплетінь – від виконання її у всіх хворих до повної відмови від цієї операції. Тому ряд авторів робить спроби до обґрунтування показів та обсягу цієї операції. Так, показано, що ліва половина нервового сплетіння ВБА не вволікається в процес при Т1-Т3, у той час як при Т4 це спостерігається досить часто, що дає змогу рекомендувати при пухлинах Т1-Т3 виконувати резекцію тільки правої половини нервового сплетіння навколо ВБА [38,261]. Доведено, що при збереженні лівої половини нервового сплетіння навколо ВБА важка діарея спостерігається значно рідше, ніж при тотальному його видаленні [315]. Тому є актуальним пошук надійної та достовірної методики інтраопераційної діагностики пухлинної інвазії нервового сплетіння ВБА. З цією метою на сьогодні використовується інтрапортальне УЗД, експрес-цитологічне дослідження нервових сплетінь, перспективною може бути методика визначення K-ras мутації, цитокератину 19 в нервових сплетіннях [315,331]. Крім того, замість хірургічної резекції

нервового сплетіння, ряд авторів рекомендує застосовувати до- чи інтраопераційне опромінення, яке не викликає важкої діареї [362]. Патютко Ю.І. та співавт. [38] пропонують “обмежений” варіант розширеної резекції ПЗ – лімфо- та невродисекції підлягає ЧС з його гілками, гепатодуоденальна зв’язка, особливо її задня порція, де проходять переднє та заднє печінкове сплетіння, праве напівколо ВБА та відсутність парааортальної лімфаденектомії (тільки біопсія для визначення прогнозу). Встановлено, що екстрапанкреатична периневральна інвазія, що виявлена при внутрішньопортальній сонографії є протипоказом до виконання радикальної операції (Tezel E. et al. (2002)[315]). Інші автори заперечують дане ствердження, показуючи, що периневральна інвазія практично відсутня при папілярній та медулярній аденокарциномі та характерна для проміжного та скірозного типу пухлини, що вимагає широкої дисекції нервових сплетінь та застосування післяопераційної ХРТ в цих випадках [140]. Запропоноване анатомічне обґрунтування обсягу невректомії – при раку головки ПЗ – черевне сплетіння та ганглії печінкового сплетіння, раку гачка – нервові сплетіння ВБА та сплетіння навколо нижньої панкреатодуоденальної артерії, раку тіла та хвоста ПЗ – селезінкове сплетіння, черевне сплетіння та черевний ганглії [368].

В більшості досліджень показано, що частота ускладнень та летальність однакові при ізольованих проксимальних резекціях ПЗ та резекціях в комбінації з резекцією венозних структур (ВВ, ВБВ, ВБВ-ВВ конфлюєнс) [44, 315]. Більшість дослідників також доводять, що резекція венозних структур не призводить до збільшення виживаності та вважають за доцільним виконання венозної резекції лише при можливості виконання R0-резекції [44, 310, 316]. Вплив резекції венозних структур на якість життя та метаболічні наслідки резекцій ПЗ не досліджувався.

У той ж час доведено, що резекція ПЗ з венозними структурами збільшує виживаність хворих в порівнянні з паліативною ХРТ у хворих на РПЗ з локальною венозною інвазією [58].

На відміну від резекції венозних структур, резекція артерій (ВБА, печінкової артерії, ЧС) при проксимальних резекціях ПЗ виконується досить рідко, оскільки супроводжується значною кількістю ускладнень і не призводить до збільшення виживаності [205, 240, 315]. Віддалені функціональні результати цих оперативних втручань не описані. Покази до артеріальних резекцій при раку тіла та хвоста ПЗ дещо ширші. Більшість авторів відмічає, що ДР ПЗ з резекцією ЧС (чи операція Appleby) призводять до збільшення тривалості життя хворих, що оперовані, покращенню якості життя (ліквідація больового синдрому), хоча метаболічні наслідки цих операцій (діарея, ішемічна гастропатія, порушення функцій печінки тощо) остаточно не дослідженні [123, 185, 359]. Hirano S. et al. [141] оцінили віддалені результати у хворих, що перенесли ДР з резекцією ЧС без судинних анастомозів. 1- та 5-річна виживаність склали 71% та 42% відповідно, найчастішими ускладненнями були панкреатичні нориці та ішемічна гастропатія.

При виконанні судинних резекцій у хворих на ускладнені форми ХП спостерігалось суттєве підвищення частоти післяопераційних ускладнень (95 та 17% відповідно), хоча віддалені результати цих операцій також не досліджувалися [42].

Таким чином, проблема оцінки як функціональних, так і онкологічних безпосередніх і віддалених результатів резекцій ПЗ в комбінації з судинними резекціями остається остаточно невирішеною, що потребує її подальшого дослідження.

1.4.2. Доцільність застосування паліативних резекцій в лікуванні злоякісних новоутворень органів гепатопанкреатодуоденальної зони.

Суттєве покращення результатів резекцій ПЗ призвело до застосування більш “агресивних” хірургічних підходів в лікуванні хворих на злоякісні новоутворення органів БПДЗ. Циторедуктивні операції займають важливе місце в лікуванні колоректального, оваріального раку тощо, у той час їх місце в хірургії злоякісних новоутворень органів БПДЗ не визначено. Триває дискусія

щодо порівняння рівня виживаності та якості життя і метаболічних наслідків після паліативних резекцій ПЗ та відповідних показників після шунтуючих операцій та/чи абляційних втручань. Існує думка, що висока частота ускладнень та важкі нутритивні розлади після паліативних резекцій ПЗ призводять до зволікання (чи повної відміни) хіміо/променевої/таргентної терапії, що зменшує виживаність даної категорії пацієнтів. На сьогодні ряд дослідників вважають за доцільне у хворих з місцевопоширеними пухлинами ПЗ застосування лише ХРТ (інколи – в комбінації з абляційними технологіями) [189, 284, 315]. В той же час інші автори показують збільшення виживаності та покращення якості життя після паліативних резекцій, що виконані з приводу РПЗ, в порівнянні з шунтуючими операціями та ХРТ. Так, за даними Reinders M. et al. [279] 2-річна виживаність після паліативних ПДР становила 24%, а після шунтуючих операцій – 2%. Lillemoe K. et al. [199] наводять аналогічні результати – 16 та 8% відповідно. На жаль, якість життя хворих, що оперовані, в обох дослідженнях не оцінювалася. Kuhlmann K. et al. [191] довели, що показники післяопераційної летальності та ускладнень після R1 резекцій та шунтуючих операцій у хворих з місцевопоширеним РПЗ не відрізняються, у той час як виживаність суттєво вища після R1-резекцій, ніж після шунтуючих операцій (15,8 та 9,5 міс відповідно). Якість життя суттєво не відрізнялися в обох групах. В інших дослідженнях показано, що хоча частота післяопераційних ускладнень суттєво вища після паліативних резекцій, ніж після шунтуючих операцій, летальність однакова, а виживаність значно вища після паліативних резекцій [87].

В рандомізованому мультицентровому дослідженні, результати якого наведено в роботах Doi R. et al. [104] та Imamura M. et al. [151], порівняні результати резекцій ПЗ та ХРТ у хворих на РПЗ. Критеріями включення пацієнтів до дослідження були проростання пухлиною “капсули” ПЗ без інфільтрації ВБВ, печінкової артерії та відсутністю віддалених метастазів. Хворим першої групи була виконана ПДР чи ДР ПЗ без наступної АХТ. Пацієнтам, які отримували тільки ХРТ (друга група) була виконана біопсія ПЗ,

при необхідності з біліодигестивним чи гастроентерошунтуванням. Однорічна виживаність склала 62 та 32%, медіана виживаності > 17 міс та 11 міс відповідно, у той час, як не було різниці в якості життя (за виключенням діареї) між двома групами. Отримані дані свідчать про доцільність застосування резекційних оперативних втручань у хворих на РПЗ.

Huguier M. et al. [146] в ретроспективному мультицентровому дослідженні проаналізували результати лікування 3241 хворого з гістологічно верифікованим діагнозом ДАК. 787 пацієнтів перенесли резекцію ПЗ, 2444 – паліативні оперативні втручання. Показано, що післяопераційна летальність була суттєво вищою в групі шунтуючих втручань, ніж в групі резекцій (15 та 10%), частота ускладнень – 27% та 35% відповідно, а медіана виживаності – суттєво вищою після резекцій (19,5 та 8,8 міс). Крім того, медіана виживаності була суттєво вищою в резекційній групі навіть при метастатичному ураженні регіонарних чи дистантних лімфатичних вузлів ($P=0,001$).

У той ж час Schniewind B. et al. [297] показали, що якість життя після шунтуючих операцій вища, ніж після паліативних резекцій ПЗ у хворих з місцевопоширеним РПЗ. Хоча виживаність була однаковою в обох групах (7 міс після паліативних резекцій та 6 міс після шунтуючих операцій), частота ускладнень та летальність суттєво вищі після паліативних резекцій, ніж після шунтуючих операцій (58% та 7,8% та 2,6 та 42% відповідно). Однак в інших дослідженнях доведено, що якість життя хворих як після радикальних, так і паліативних резекцій ПЗ значно вища, ніж після шунтуючих операцій [188].

Okamoto A. et al. [255] відмічають, що шунтуючі операції в комбінації з інтраопераційним опроміненням та післяопераційною променевою терапією мають перевагу перед інтраопераційним опроміненням в комбінації з R1- та R2-резекціями. У той ж час Ouchi K. et al. [260] показали, що хоча відсутня різниця в виживаності між хворими після паліативних ПДР та шунтуючих операцій, один з найбільш чітких показників, що характеризують якість життя – безлікарняна виживаність – в 3 та більше місяців досягнута у 84,6% після паліативних резекцій і тільки у 53,1% після шунтуючих операцій. Показано, що

інтраопераційне опромінення не збільшує ні загальну, ні безлікарняну виживаність після паліативних резекцій, хоча збільшує виживаність після шунтуючих операцій. На сьогодні в літературі практично відсутні дані щодо ефективності та доцільності застосування інших абляційних методик (радіочастотна, кріоабляція) в комбінації з паліативними резекціями ПЗ [38].

Залишається дискусійним питання щодо паліативних резекцій при НЕП ПЗ. Так, для НЕП резекція R0/R1 суттєво підвищує виживаність (112 та 24 міс відповідно), у той час, як відсутня різниця у виживаності між хворими, яким виконувалася R2-резекція та резекція ПЗ не виконувалася взагалі, у той ж час R2-резекція суттєво підвищує число ускладнень та летальність та погіршує якість життя у цих хворих [84]. У той ж час інші автори вважають, що розширені операції (в тому числі R1-, R2-резекціях) є методом вибору при місцевопоширених та метастатичних НЕП, які дозволяють суттєво покращити якість життя оперованих хворих [299].

Залишається невирішеним питання щодо застосування комбінованих резекцій при наявності віддалених метастазів. Показано, що симультанна резекція периампулярних чи панкреатичних пухлин та синхронних (навіть невеликих) печінкових метастазів не покращує виживаність в порівнянні тільки з шунтуючими операціями (5,9 та 5,6 міс відповідно) [127], аналогічні дані наводять Takada T. et al. [335] для хворих з печінковими метастазами РПЗ.

Доведено, що резекції ПЗ при M1 можуть бути безпечно виконані у визначеної групи хворих (хоча критерії включення хворих в цю групу відсутні). Виживаність хворих після аортокавальної лімфаденектомії з M1 однакова з виживаністю пацієнтів з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів, які перенесли лімфаденектомію. Для обґрунтування резекцій печінки та метастазів по очеревині необхідні подальші дослідження, хоча в дослідженні Shrikhande S. et al. [314] доведена їх безпечність з медіаною виживаності 11,4 міс та 12,9 міс

Таким чином, потребує подальшого вивчення порівняльний аналіз співвідношення виживаність/метаболичні порушення/якість життя після паліативних резекцій ПЗ та шунтуючих операцій (чи ХРТ) диференційовано,

для різних типів нозологічних одиниць (РПЗ, НЕП, інші периампулярні пухлини).

1.5. Лікування постпанкреаторезекційного синдрому

Лікування ППРС спрямоване на усунення його основних етіопатогенетичних ланок і містить оперативні втручання, що ліквідують ускладнення, які виникли після операції (стриктури анастомозів, гнійні ускладнення тощо), корекцію патологічного процесу, що не був усунений під час первинного втручання, повторні операції при прогресуванні фіброзно-дегенеративного чи пухлинного процесу, медикаментозну терапію, спрямовану на корекцію екзо- та ендокринної недостатності ПЗ, нутритивних розладів, паліативну хіміо-, імуно- та таргентну терапію при рецидиві пухлинного процесу тощо [39, 290, 317, 343, 346].

В літературі досить мало робіт, що присвячені повторним оперативним втручанням після резекцій ПЗ з приводу ускладнених форм ХП [14]. Результати одного з найбільш детальних досліджень щодо повторних оперативних втручань у хворих, що які перенесли резекцію ПЗ (14 хворих – з приводу ХП, 1 – муцинозної неоплазми) наводять Seelig M. et al. [302]. З 350 хворих 15 потребували повторних оперативних втручань: ревізія ПСА та редопанкреатоєюностомія після резекції ПЗ (6), ТПЕ (3), конверсія ДРПЗ в ППДР (3), ПДР після нерезекційного оперативного втручання, редо-ДР (1), ПДР після ДР (1). Летальність склала 0%, частота ускладнень – 33%. Schnellendorfer T. et al. (2006) [315] відмічають, що у 11-55 % хворих на ускладнені форми ХП не вдається досягти ліквідації больового синдрому після первинного оперативного втручання, що вимагає виконання повторних операцій. Автори проаналізували результати лікування 336 хворих, які перенесли ПДР (78), ППЕС (152), ДР (83), трансдуоденальну сфінктероластику (20), ТПЕ (3). Повторні оперативні втручання були виконані у 74 хворих (після резекцій ПЗ – 68 хворих). Частота ускладнень була однаковою при первинних та повторних

втручаннях (ПДР: 48% vs 65%, $p>0.05$; ППЄС: 23% vs 23%, $p>0.05$; ДР: 26% vs 28%, $p>0.05$). “Великі” ускладнення (неспроможність ПСА та внутрішньочеревинні абсцеси) були однакові після первинних та повторних втручань, у той час, як “малі” (гастростаз, інфекція рани) спостерігалися значно частіше після повторних втручань. Ряд авторів відмічають, що частота стриктур ПГА суттєво вище, ніж ПСА, при цьому методом лікування є редопанкреатоентеростомія [226].

Найчастіше покази до повторних оперативних втручань у пацієнтів з ускладненими формами ХП, виникають у хворих, що перенесли ДР ПЗ. Згідно Данилову М.В. та співавт. [14] основні покази до реконструктивних операцій у віддалені терміни після ДР є рецидиви ХП зі звуженням чи облітерацією раніше сформованого ПСА, деструктивний панкреатит в поєднанні з гнійним парапанкреатитом, рецидиви псевдокіст, в тому числі з їх нагноєнням, рецидивуючі чи ті, що не загоюються, гнійно-панкреатичні нориці. Автори мають досвід виконання 26 повторних та реконструктивних операцій у пацієнтів, що раніше перенесли резекції ПЗ з приводу ХП та його ускладнень, у тому числі 21 – повторні резекції ПЗ, 1 – формування БДА, у 4 – розкриття та дренування внутрішньоочеревинних абсцесів різної локалізації.

Покази до виконання ТПЕ після перенесених раніше резекційних оперативних втручань з приводу ускладнених форм ХП невизначені. Alexakis N. et al. [61] пропонують виконання ТПЕ з збереженням ДПК та селезінки у хворих на ХП після перенесених раніше парціальних резекцій, при практично відсутній функції ПЗ (хоча об’єктивні критерії цього стану на сьогодні відсутні) та наявності больового синдрому. Автори відмічають, що це втручання призводить до суттєвого зменшення больового синдрому, збільшенню ваги, хоча супроводжується значною кількістю післяопераційних ускладнень.

На сьогодні не існує розробленої лікувальної стратегії щодо хворих, які перенесли резекцію ПЗ з приводу злоякісних новоутворень. В літературі є лише декілька повідомлень щодо хірургічного лікування рецидиву пухлини в куксі

ПЗ після виконання ПДР [101,237,301,371]. В більшості випадків важко диференціювати рецидив пухлини чи вторинну пухлину (що пов'язано з мультицентричністю РПЗ чи ІПМН).

Вважають, що показами до повторної резекції ПЗ після ПДР є стриктура панкреатодигестивного анастомозу, рецидив пухлини після резекції з приводу ІПМН, рецидив ДАК (у визначеного контингенту хворих) [216].

Найбільшу статистику щодо повторних резекцій у хворих з рецидивом РПЗ наводять Reiser C. et al. [280]. В залежності від характеру операції, що була виконана, хворі розподілені на три групи: хворі, яким виконана “радикальна” ререзекція (8 хворих), циторедуктивна ререзекція (7 хворих) та експлоративна лапаротомія чи шунтуюча операція (15 хворих). Загальна виживаність в групі хворих, що перенесли ререзекцію після резекції первинної пухлини склала 29 міс, а серед хворих з рецидивом після резекції ПЗ, яким ререзекція не виконувалася, середня виживаність склала 14,5 міс. Виживаність після повторної R1-резекції склала 16,1 міс, R2 – 17 міс, шунтуючих операцій – 9,4 міс. Хворі з пізнім рецидивом (більш як 9 міс після первинної резекції) мали кращу виживаність після ререзекції, ніж хворі з раннім рецидивом (17 та 7,4 міс відповідно).

Лікувальна тактика при виникненні віддалених метастазів у хворих, що перенесли резекції ПЗ з приводу її злоякісних новоутворень, також не розроблена. Більшість авторів пропонують оптимальну підтримуючу терапію чи паліативну ХТ з використанням схем з гемцитабіном, оксаліплатином, іринотеканом [284,315]. В літературі наведені лише поодинокі спостереження виконання резекцій печінки при даній патології [182]. Доцільність виконання етапних операцій у хворих з синхронним метастатичним ураженням печінки і пухлинами ПЗ також залишається дискусійною [183].

Досить частим після ПДР є виникнення ускладнень з боку сформованих анастомозів, що не пов'язані з місцевим рецидивом чи генералізацією пухлинного процесу. Методами лікування стриктур БДА після ПДР є

хірургічний, крізьшкірний транспечінковий, крізьшкірний трансєюнальний та ендоскопічний [329]. Reid-Lombardo K. et al. [278] з метою лікування біліарних стриктур застосовували первинну ділятацію та стентування (78%), хірургічне втручання було необхідне у 22% хворих. Панкреатичні стриктури потребували хірургічного втручання в 22% випадків, хірургічного втручання після ендоскопічного лікування – 25%, ендоскопічне лікування було застосовано в 50%. В серії спостережень, що представлені House M. et al [143], всі стриктури БДА (42 хворих) лікували шляхом крізьшкірної біліарної балонної ділятації та стентування, тільки у 2-х хворих виконана повторна гепатикоєюностомія.

Лікування екзокринної недостатності ПЗ після її резекцій досить складне. В ряді робіт проведена оцінка застосування замісної ферментної терапії після резекцій ПЗ [105, 267]. Доведено, що застосування замісної ферментної терапії призводить до збільшення ваги та нормалізації біохімічних показників, що характеризують нутритивний статус (сироватковий альбумін, загальна здатність зв'язувати залізо, загальна кількість лімфоцитів) [79]. Комбінація замісної ферментної терапії та дієти з низьким вмістом жирів (50г/добу) призводить до швидкої корекції стеатореї та покращення показників нутритивного статусу [88,89] Після ПДР з оклюзією головної панкреатичної протоки рівень екскреції жиру с калом складав 32,9 г/добу без застосування замісної ферментної терапії та 14,2 г/добу – з ферментною терапією, через 6 міс лікування цей показник становив 8,3 г/добу. Застосування H2 блокаторів неефективно для корекції екзокринної недостатності після резекцій ПЗ (останні практично не впливають на шлунково-кишкове рН, екскрецію жиру з калом, показники нутритивного статусу) [90]. Показано, що дозозалежне лікування ферментними препаратами, які вкрити оболонкою, може швидко призводити до покращення екзокринної функції ПЗ (що підтверджено покращенням тесту толерантності до крохмалю), ймовірно зменшену за рахунок зменшення виділення холецистокініну у відповідь на харчову стимуляцію [114]. У той ж час іншими дослідниками доведено, що шлунково-захищені мікросферичні ферментні препарати менш ефективні у хворих після ППДР, ніж у хворих після

ПДР [92]. Neoptolemos J. et al. [242] в подвійному сліпому рандомізованому дослідженні показали, що високі та середні дози панкреатину мають однаковий ефект в лікуванні стеатореї після резекцій ПЗ. Середня доза капсул панкреатину склала 19, 4 (9–54), хоча при цьому у 56% пацієнтів зберігався рівень екскреції жиру з калом більший ніж 7 г/добу, а у 38% – більший ніж 15г/добу. Matsumoto J. et al. [207], враховуючи високий рівень екзокринної недостатності після ПДР та прогресування її в післяопераційному періоді, особливо на фоні застосування хіміотерапії, роблять висновок про необхідність замісної ферментної терапії у всіх хворих після ПДР, особливо у тих, яким планується ад'ювантна хіміотерапія.

Методи профілактики та лікування НС та НСГ після ПДР та ТПЕ на сьогодні остаточно не розроблені. Запропоновано дотримання дієти та застосування внутрішньовенної гіпераліментації [328, 343]. Застосування глюкагону з метою лікування НС та НСГ було застосовано тільки в ветеринарії [319], у людей вплив глюкагону на характер морфологічних змін в печінці не оцінювався.

Лікування метаболічних наслідків ТПЕ являє суттєву клінічну проблему. В пізньому післяопераційному періоді після ТПЕ основні лікарські заходи спрямовані на подолання важкої мальдигестії та мальабсорбції (застосування панкреатичних ферментів та антидіарейних агентів) [69, 232, 149]. Незважаючи на персистуючу мальабсорбцію, дефіцит жиророзчинних вітамінів, магнію та мікроелементів може бути попереджений у більшості пацієнтів [106]. Інтермітуюче застосування внутрішньовенної гіпераліментації та елементарних дієт ефективно для корекції мальнутриції та НСГ [120].

Всі хворі після ТПЕ потребують введення ендогенного інсуліну в дозі 16–40 ОД на добу [71, 258, 263]. Ряд авторів вважає, що потреба в інсуліні зростає через 1 міс після операції в зв'язку з посиленням апетиту та збільшенням надходження вуглеводів [319]. З метою попередження гіпоглікемії необхідний тренінг пацієнтів (в тому числі передопераційний) та адекватне харчування.

Застосування елементарних дієт знижує потребу в екзогенному інсуліні після операції.

Дослідження Tanjoh K et al. [341] довели необхідність одночасного застосування інсуліну та глюкагону з метою підтримання співвідношення інсулін/глюкагон крові подібно до фізіологічного з метою стабілізації нутритивного метаболізму після ТПЕ. Ефект застосування екзогенного глюкагону у пацієнтів після ТПЕ був оцінений в ранньому післяопераційному періоді та у періоді реконвалесценції. В ранньому післяопераційному періоді глюкагон стабілізує рівень глюкози крові та дозволяє введення адекватної кількості енергетичних субстанцій, у той час, як у періоді реконвалесценції цей гормон забезпечує адекватний метаболізм глюкози та амінокислот та підтримання функції печінки [349]. Японські дослідники запропонували застосовувати глюкагон у вигляді аерозолю, що ліквідує дискомфорт при його використанні та забезпечує адекватний рівень глюкагону крові. Pontiroli A. et al [272] дослідили ефективність інтраназального застосування глюкагону. Інтраназальне застосування глюкагону в дозі 1 мг та натрію глікохолату в дозі 15 мг (у якості сурфактанту) підвищує рівень глюкози крові, плазмові рівні імунореактивного глюкагону та інсуліну. Доведено, що інтраназальне застосування глюкагону у вигляді спрею значно ефективніше, ніж в краплях, але без сурфактанту він не спричиняє ефекту. Рівень глюкози крові подібний при внутрішньовенному та інтраназальному застосуванні глюкагону і дещо вищий при внутрішньом'язовому його введенні. Найбільш висока концентрація імунореактивного глюкагону була після внутрішньовенного введення глюкагону, а імунореактивного інсуліну – після внутрішньом'язового його застосування. Таким чином, інтраназальне застосування глюкагону не поступається внутрішньом'язовому та внутрішньовенному, але необхідні подальші дослідження біодоступності та ефективності інтраназального глюкагону. В останні роки досліджується транспульмональний шлях застосування глюкагону. Так, Endo K. et al [110] запропонували глюкагон на

основі еритритолу (з діаметром гранул від 1 до 6 мкм) з метою підвищення його транспульмональної адсорбції.

Трансплантація тканини ПЗ (алотрансплантація, острівцева трансплантація) більшістю дослідників оцінюється як перспективний напрямок в корекції ендокринних (та частково екзокринних) порушень після розширених резекцій ПЗ та ТПЕ, що виконані з приводу її доброякісних уражень (ХП, доброякісні пухлини) [83]. Острівцева трансплантація дозволяє досягти інсулінонезалежності у 40–50% хворих та суттєво зменшити добову дозу інсуліну (15,5 та 40 ОД відповідно) [124]. Функція аутоотрансплантованих острівців після ТПЕ зберігається значно довше, ніж алотрансплантатів (5 та 2-річний рівень інсулінонезалежності) [330]. Доведено, що секреція інсуліну, хоча знижується, але зберігається досить тривалий час (більш як 10 років) після аутоотрансплантації острівців, що дає змогу попередити ускладнення ЦД [353]. Є повідомлення про застосування лапароскопічних оперативних втручань для виконання редорезекцій ПЗ з аутоотрансплантацією острівців [126].

Ускладнення цієї маніпуляції зустрічаються рідко, найчастіше з них – тромбоз воротної вени [282]. Одне з фундаментальних досліджень з приводу аутоотрансплантації ПЗ, проведене Gruessner R. et al. [128], показує, що алотрансплантація ПЗ після ТПЕ може бути виконана без трансплантат-пов'язаної летальності. При використанні такролімусу з метою імуносупресії рівень 1-річної виживаності трансплантанта становить більше 75%. На відміну від острівцевої трансплантації, недоліком аллотрансплантації ПЗ є пожиттєва імуносупресія, хоча ця операція корегує як ендокринну, так і екзокринну недостатність ПЗ. Острівцева трансплантація під час ТПЕ у хворих, які не мали попередніх операцій на тілі чи хвості ПЗ, пов'язана з високою “дозою” острівців (більше 2,500 острівцевих еквівалентів/ кг ваги тіла), та більш як 70% реципієнтів досягають повної інсулінонезалежності. У хворих, які раніше перенесли ДР ПЗ чи ППЄС, маніпуляція пов'язана з низькою “дозою” острівців у 75% та з повною інсулінонезалежністю менш, як 20 % хворих. Обидві трансплантаційні опції покращують якість життя реципієнтів.

Застосування помпової інсулінотерапії після ТПЕ на сьогодні описано як поодинокі випадки [82].

З метою корекції інсулінової недостатності після поширених резекцій ПЗ чи ТПЕ в експерименті запропоновані методи аутотрансплантації селезінкової тканини [46], чи депорталізації ПЗ методом спленоренального шунтування [11].

Таким чином, при аналізі сучасної літератури щодо особливостей постпанкреаторезекційних порушень після різних обсягів резекцій ПЗ, що виконані з приводу злоякісних та доброякісних її уражень, встановлено, що вищевказана проблема далека від свого вирішення. На сьогодні відсутня класифікація ППРС, не визначені ступені його важкості, фактори ризику розвитку цього синдрому, остаточно не досліджені патофізіологічні чинники, не розроблений діагностичний алгоритм, відсутні науково обґрунтовані диференційовані методи профілактики та лікування. Спроба вирішити цю проблему зроблена в викладеній нижче роботі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика досліджуваних хворих

В основу дослідження покладений аналіз обстеження і лікування 222 хворих, які перенесли різні обсяги резекційних оперативних втручань на ПЗ за період з 2001 по 2010 роки в Київському Центрі хірургії захворювань печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози імені В.С.Земскова. Для оцінки показників якості життя в українській популяції (за SF-36) до дослідження було залучено 36 здорових осіб, що максимально відповідали оперованим хворим за віком, статтю, рівнем освіти, соціальному статусу, сімейному положенню, наявності фонової патології. Оцінка показників якості життя за SF-36, виживаності, основних периопераційних параметрів та показників нутритивного статусу виконана у 23 хворих на РПЗ, які перенесли шунтуючі оперативні втручання, що максимально відповідали пацієнтам, яким виконано резекційні оперативні втручання за статтю, віком, розповсюдженістю пухлинного процесу. Оцінка показників нутритивного статусу проведена 3 пацієнтам, яким виконано панкреатозберігаючу резекцію ДПК та 3 – після енуклеації пухлин ПЗ.

Критеріями виключення хворих з дослідження були оперативне втручання в обсязі енуклеації пухлини ПЗ, відсутність комплаєнсу щодо передопераційного обстеження та післяопераційного моніторингу, “вимушені” резекції ПЗ з приводу ранніх ускладнень гострого некротичного панкреатиту.

Робота виконувалася у два етапи. Завдання першого етапу (2001–2006 роки) полягало в визначенні особливостей клінічної симптоматики, ступенів важкості постпанкреаторезекційного синдрому, оцінці характеру метаболічних порушень в різні терміни після різних варіантів резекцій ПЗ, визначення факторів ризику розвитку екзо- та ендокринної недостатності ПЗ в післяопераційному періоді, оцінки показників якості життя в українській

популяції та хворих, яким виконано шунтуючі оперативні втручання, розробці оперативних втручань, що поєднують принципи максимально можливої корекції патологічного процесу та мінімального порушення функції залози, попередньому опрацюванні лікувально-діагностичного алгоритму у хворих після резекцій ПЗ (контрольна група хворих (I)).

Впродовж другого етапу досліджень (2007–2010 роки) було проведено клінічну апробацію вдосконалених та розроблених способів резекційних оперативних втручань на ПЗ, проведена оцінка розробленої лікувальної тактики та програм моніторингу хворих, що перенесли різні за обсягом резекції ПЗ (основна група хворих (II)).

Розподіл хворих, яким були виконані різні обсяги резекцій ПЗ, за статтю та віком, наведений у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих, яким була виконана резекція ПЗ, за статтю та віком в контрольній та основній групах хворих

Вік, років	Контрольна група (I)		Основна група (II)	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
До 19	3	1	1	0
20-29	2	3	2	2
30-39	2	6	5	13
40-49	6	18	11	23
50-59	16	17	15	22
60-70	11	9	13	12
Більше 70	1	4	2	2
Всього	41	58	49	74
	99		123	

Середній вік хворих контрольної групи складав $51,3 \pm 10,8$ р., основної групи – $50,3 \pm 9,8$ р, співвідношення чоловіків і жінок контрольної групи було 1,4, основної – 1,5. Переважна більшість працездатних пацієнтів серед хворих досліджуваних груп свідчить про високу соціально-економічну значущість проблеми.

Характер оперативних втручань, що були виконані хворим контрольної та основної груп, наведений у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Тип та кількість оперативних втручань, що були виконані у хворих контрольної та основної групи

Характер оперативного втручання	Контрольна група (I)	Основна група (II)
ТПЕ	7	7
ПДР	53	65
ОРПЗ	13	17
ДР	9	14
Комбіновані резекції	17	20
Всього	99	123

Верифікація новоутворень ПЗ проводилася на основі даних гістологічного та імуногістохімічного досліджень у відповідності до класифікацій екзокринних та ендокринних пухлин ПЗ (ВООЗ 1998, 2000). Для класифікації злоякісних пухлин органів біліопанкреатодуоденальної зони використовували TNM Міжнародного протиракового союзу (6-та редакція, 2002 р.) відповідно до визначених нозологічних одиниць (табл.2.3).

Таблиця 2.3

Стадії злоякісних пухлин у хворих контрольної та основної груп

Стадія	Контрольна група	Основна група
I	3 (3,8%)	2 (2,8%)
II	8 (10,2%)	10 (13,9%)
III	49 (62,9%)	45 (62,5%)
IV	18 (23,1%)	15 (20,8%)
Всього	78 (100%)	72 (100%)

Розподіл хворих залежно від морфологічного варіанту ураження ПЗ наведений у табл. 2.4.

До групи доброякісних пухлин та пухлин з невизначеним потенціалом злоякісності відносили серозні та муцинозні неоплазми (I – 0, II – 7 хворих), неінвазивну солідно-псевдопапілярну пухлину (I – 1, II – 1 хворий), інсулому –

(І – 0, ІІ – 1 хворий), лімфангіому (І – 0, ІІ – 1 хворий), гастроінтестинальну стромальну пухлину (І – 2, ІІ – 0 хворих),

До доброякісних процесів та злоякісних пухлин з інвазією ПЗ чи метастатичних пухлин ПЗ відносили рак шлунка (І – 4, ІІ – 7 хворих), рак ободової кишки (І – 3, ІІ – 2 хворих), семіноми (метастатичне ураження та інвазія) (І – 2, ІІ – 0 хворих), метастатичну меланому (І – 0, ІІ – 3 хворих), рак нирки (І – 0, ІІ – 1 хворий), рак жовчного міхура (І – 0, ІІ – 1 хворий), метастази сарком м'яких тканин в ПЗ – (І – 0, ІІ – 2 хворих), вісцеральний сифіліс (І – 1, ІІ – 0 хворих), неспітальні злоякісні пухлини (І – 2, ІІ – 1 хворий).

Таблиця 2.4

Морфологічні варіанти ураження підшлункової залози хворих
контрольної та основної груп

Характер патології, з приводу чого була виконана резекція ПЗ	ТПЕ		ПДР		ОРПЗ		ДР		Комбіновані резекції	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Рак підшлункової залози (протокова аденокарцинома)	6	4	29	26	-	-	2	-	3	4
Інші злоякісні новоутворення ПЗ	1	-	1	2	-	1	5	4	3	1
Злоякісні новоутворення термінального та дистального відділу ЗЖП	-	-	17	12	-	-	-	-	-	2
Хронічний панкреатит	-	-	4	18	12	13	1	7	-	3
Доброякісні новоутворення ПЗ та пухлини з невизначеним потенціалом злоякісності	-	-	2	4	-	1	1	3	-	2
Хворі на доброякісні процеси та злоякісні утворення інших органів з затягуванням у процес ПЗ	-	3	-	3	1	2	-	-	11	8
Всього	7	7	53	65	13	17	9	14	17	20

Для визначення форм ХП використовували класифікацію О.О.Шалімова (1997).

Обсяг лімфаденектомії при РПЗ відповідав визначеному на консенсусній конференції Castelfranco Veneto, 1999 (стандартна, розширена і розширена радикальна при проксимальних резекціях, стандартна та радикальна – при дистальних) [315]. Стандартна ПДР містила відсічення залози в ділянці перешийка, ХЕК та відсічення ЗЖП, резекцію 1/2 чи 2/3 шлунка при ПДР чи операцію зі збереженням вороторя (ППДР). Дистальна межа резекції – перша петля здухвинної кишки. В комплекс, що видалявся, включали лімфатичні вузли правого боку печінково-дванадцятипалої зв'язки – 12b1, 12b2, 12c, задні панкреатодуоденальні (13a, 13b) та лімфатичні вузли правого боку ВБА від її початку у аорти до нижньої панкреатодуоденальної артерії (14a, 14 b), передні панкреатодуоденальні вузли (17a, 17b), лімфатичні вузли (8a) передньоверхньої зони загальної печінкової артерії (рис. 2.1).

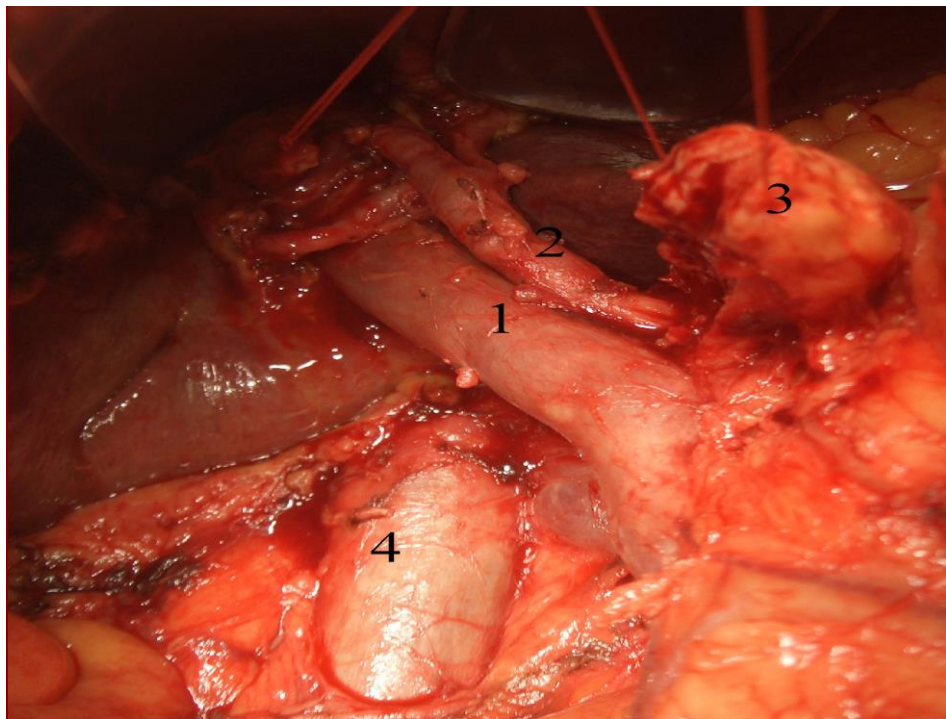


Рис.2.1. Стандартна панкреатодуоденальна резекція:

1 – воротна вена, 2 – загальна печінкова артерія, 3 – кукса підшлункової залози, 4 – нижня порожниста вена.

У хворих основної групи з злоякісними новоутвореннями органів БПДЗ обов'язково виконували дисекцію першої та другої порції нервового сплетіння головки ПЗ та правого (та в більшості випадків лівого) напівлунного ганглія.

При розширеній ПДР перетинання ПЗ виконували зліва від ВБВ, проводили висічення фасції Героти, скелетування загальної та власної печінкової артерії, черевного стовбуру та лімфаденектомію з аортокавального простору. Разом з оточуючими тканинами проводили видалення лімфатичних вузлів загальної та власної печінкової артерії (8а, 8р), черевного стовбуру (9), гепатодуоденальної зв'язки (12а1,а2, 12b1,b2, 12с, 12р1,р2,н), лімфатичні вузли навколо ВБА 14 (а-д), передньобоківної поверхні аорти та НПВ (16 а2, 16 b1) разом з фасцією Героти (рис. 2.2).

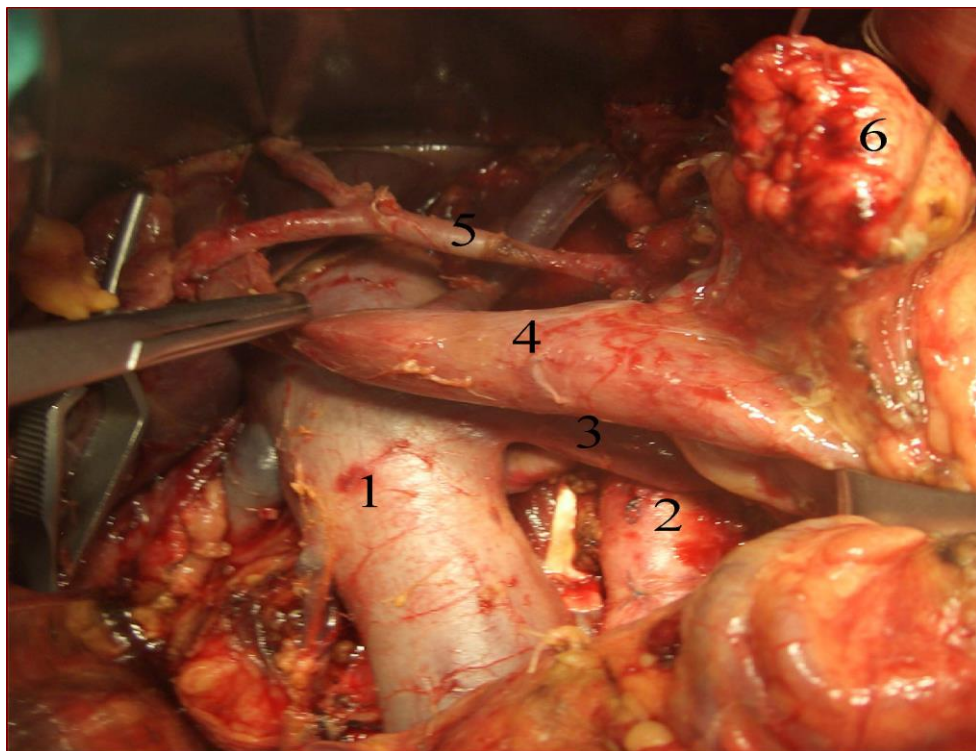


Рис.2.2. Радикальна панкреатодуоденальна резекція:

1 – нижня порожниста вена, 2 – аорта, 3 – ліва ниркова вена, 4 – воротна вена, 5 – загальна печінкова артерія, 6 – кукса підшлункової залози.

При розширеній радикальній ПДР (чи ТПЕ, що наведено на рис.2.3) додатково виконували видалення парааортальних лімфатичних вузлів до аортального отвору діафрагми. В роботі застосовували класифікацію лімфатичних вузлів згідно General Rules for Cancer of the Pancreas defined by the Japan Pancreas Society, 1st eng.ed. (1996). Аналогічні варіанти лімфаденектомій були виконані при раку термінального та дистального відділу ЗЖП.

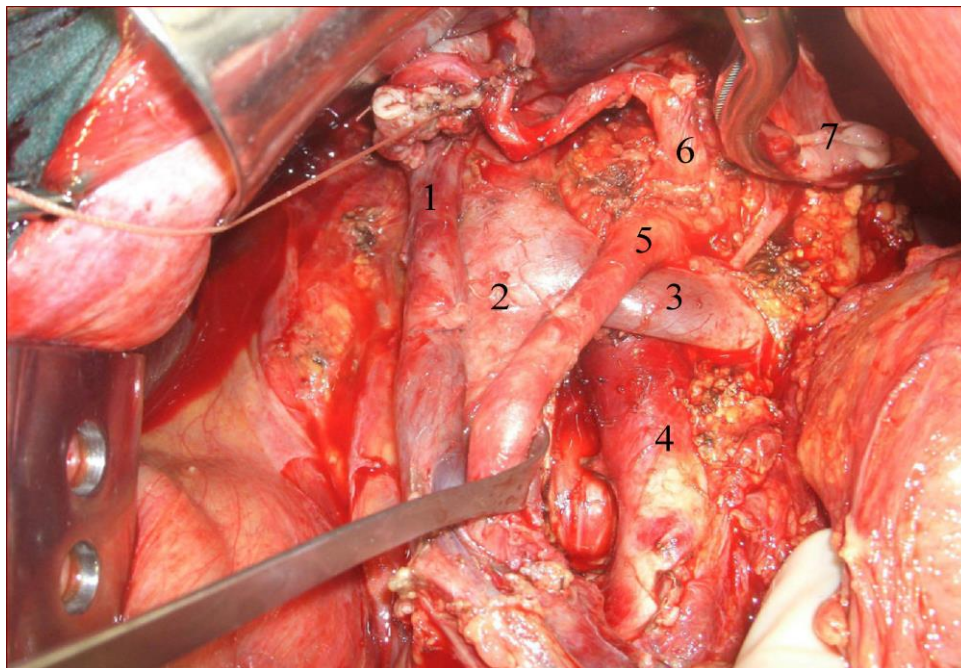


Рис.2.3. Розширена радикальна тотальна панкреатектомія +гастректомія:
1 – воротна вена, 2 – нижня порожниста вена, 3 – ліва ниркова вена, 4 –
аорта, 5 – верхня брижова артерія, 6 – черевний стовбур, 7 – стравохід.

При раку шлунка лімфаденектомія була виконана в обсязі D3 (за виключенням випадків паліативних резекцій, що не були залучені до дослідження).

При наявності по лінії резекції ПЗ атипових клітин виконували резекцію тіла/тіла-хвоста ПЗ (до 95% паренхіми – субтотальна резекція ПЗ).

Оскільки за мету дослідження поставлено не оцінка віддаленої виживаності хворих з окремими нозологічними одиницями, а метаболічні порушення після різних обсягів резекцій ПЗ, хворі з різною патологією залежно від типу лімфаденектомії об'єднані у три групи – стандартна (при РПЗ, лімфаденектомія при доброякісних новоутвореннях, ХП, семіномі, метастатичному ураженні ПЗ), розширена (при колоректальному раку, РПЗ), розширена радикальна (РПЗ, рак шлунку, рак термінального відділу ЗЖП).

Варіанти проксимальних резекцій (в тому числі у складі комбінованих операцій), залежно від обсягу лімфаденектомії, що були виконані хворим за обидва періоди досліджень, наведені у табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Варіанти проксимальних резекцій ПЗ, що виконані у хворих контрольної та основної групи

Характер оперативного втручання	Контрольна група	Основна група
Стандартна ПДР	34	47 (1)
Розширена ПДР	20 (4)*	8 (2)
Розширена радикальна ПДР	6 (2)	20 (4)

* – в дужках наведена кількість субтотальних проксимальних резекцій ПЗ.

Реконструктивний етап ПДР за Whipple містив формування інвагінаційного ПЄА за методикою проф. О.І.Дронова (пат. № 44014 А 22.01.01 15.01.02 Бюл.№ 1) та гепатикоєюно- та гастроентероанастомозів на єдиній, ізольованій за Ру, ретроколярно проведений петлі тонкої кишки. ПДР за Traverso-Longmire виконана у 6 хворих контрольної групи та у 5 – основної.

ДР містила відсічення ПЗ лівіше мезентеріальних судин (приблизно 40% паренхіми залози), субтотальна ДР – видалення 80-95% паренхіми залози.

Стандартна ДР містила видалення лімфатичних вузлів навколо черевного стовбуру (9), ворот селезінки (10), вздовж селезінкової артерії (11), по нижньому краю тіла та хвоста ПЗ (18). Радикальна ДР містила також видалення лімфатичних вузлів вздовж загальної печінкової артерії (8а), ВБА (14 а, b, c, d), ВБВ (14 v), верхнього краю черевного стовбура до нижнього краю лівої ниркової вени (16 а2), від нижнього краю лівої ниркової вени до верхнього краю вустя ВБА (16b1). При виконанні радикальної ДР у 3-х хворих контрольної групи та у всіх – основної, була застосована методика радикальної антеградної модульної дистальної резекції ПЗ зі спленектомією (RAMPS, за Strasberg S., 2003) (рис.2.4).

Варіанти ДР (в тому числі у складі комбінованих операцій) залежно від обсягу лімфаденектомії, що були виконані хворим за обидва періоди досліджень, наведені у табл. 2.6.

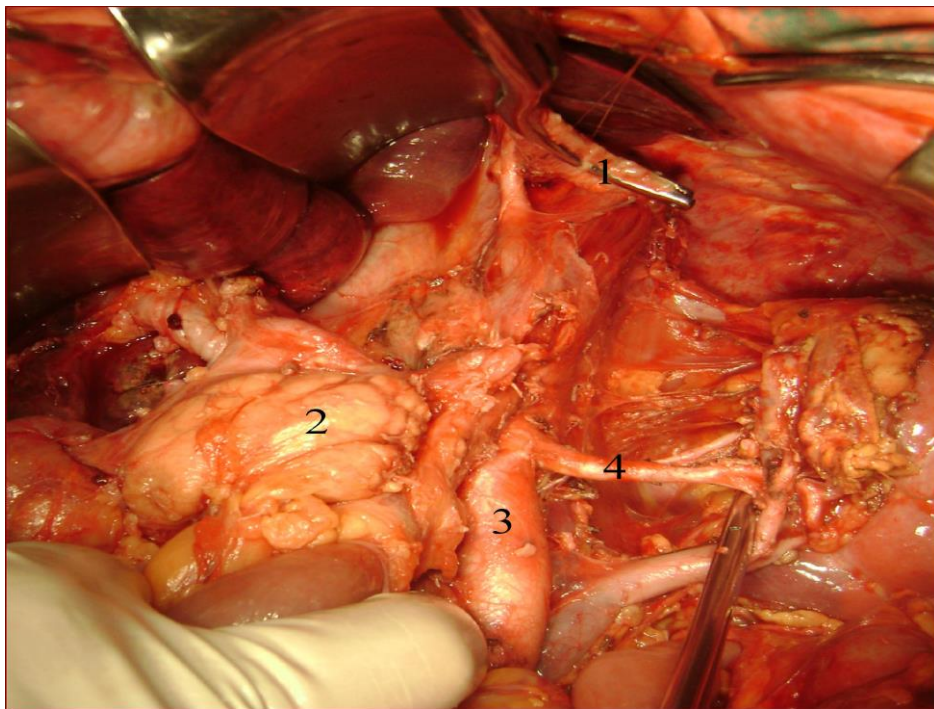


Рис.2.4. Радикальна антеградна модульна дистальна резекція підшлункової залози з спленектомією та гастректомією:

1 – стравохід, 2 – головка підшлункової залози, 3 – аорта, 4 – ліва ниркова артерія.

Таблиця 2.6

Варіанти дистальних резекцій, що були виконані у хворих контрольної та основної групи

Характер оперативного втручання	Контрольна група	Основна група
Стандартна ДР	13 (8) *	16 (3)
Радикальна ДР	5 (5)	6 (6)

* – в дужках наведена кількість субтотальних ДР

Серед ТПЕ в контрольній групі 3 виконані в комбінації з гастректомією, в основній – 4. З метою профілактики постпанкреаторезекційних порушень при наявності пухлинного процесу по краю резекції ПЗ у 2 хворих контрольної групи та у 6 – основної була виконана кріоабляція кукси ПЗ (патент на корисну модель № 35416).

Варіанти комбінованих резекцій наведені в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Варіанти комбінованих резекцій, що були виконані у хворих контрольної та основної групи

Варіант комбінованої резекції	Контрольна група (n=17)	Основна група (n=20)
З проксимальною резекцією ПЗ	7	10
З дистальною резекцією ПЗ	9	8
З органозберігаючою резекцією ПЗ	1	2

Серед комбінованих операцій в контрольній групі 4 виконані в комбінації з гастректомією, резекцією печінки – 1, нефректомією – 1, геміколектомією – 2, з резекцією трьох та більше органів (гемігепатектомія, гастректомія, геміколектомія, екстирпація матки тощо) – 9. В основній групі 4 операції виконано в комбінації з гастректомією, 4 – в комбінації з резекцією товстої/прямої кишки, 1 – с гемігепатектомією, 11 – з резекцією декількох органів.

Втручання на магістральних судинах під час резекції ПЗ було виконано у 30 хворих контрольної групи (з них померло 10, летальність склала 32,3%) та у 45 – основної групи (з них померло 4, летальність склала 8,9%) ($p < 0,05$).

Характер органозберігаючих резекцій ПЗ, що були виконані за обидва періоди досліджень (в тому числі у складі комбінованих операцій), наведений у табл. 2.8.

Для оцінки радикальності резекції, що виконана з приводу злоякісних новоутворень, використовували фактор R: R0 – лінія резекції макроскопічно незміненої тканини, мікроскопічно не містить пухлинні клітини; R1 – лінія резекції макроскопічно незміненої тканини, мікроскопічно містить пухлинні клітини, R2 – лінія резекції макроскопічно по тканині пухлини. В контрольній групі виконано 53 R0 резекцій (67,9%), 25 (32,1%) R1/2 резекцій, в основній – 42 (68,1%) та 23 (31,9%) відповідно.

Таблиця 2.8

Характер органозберігаючих резекцій, що були виконані у хворих контрольної та основної груп

Характер оперативного втручання	Контрольна група	Основна група
Операція Beger	2	4
Операція Frey	8	6
Центральна резекція ПЗ	3	3
Операція Izbicki	1	-
Вентральна резекція ПЗ	-	2
Дорзальна резекція ПЗ		2
Резекція головки ПЗ з сегментарною резекцією ДПК	-	1
Модифікована ДРПЗ	-	1
Всього	14	19

Оцінку відповіді резидуальної пухлини на лікування, що проводилося, здійснювали за допомогою Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) протоколу, що базується на вимірюванні розміру вогнищ до та після лікування.

Під безпосередньою післяопераційною летальністю та ускладненнями розуміли загальну кількість смертей (та ускладнень) протягом 30 діб після операції. Тільки хворі з ускладненнями ступеню II та вище (за класифікацією Claiven et al (1992)) були залучені до аналізу частоти та характеру ускладнень та летальності. Частота ускладнень у хворих контрольної групи склала 35,4% (35 ускладнень у 30 хворих), у хворих основної групи – 17,1% (21 ускладнення у 29 хворих).

Летальність в контрольній групі склала 11,1% (померло 11 хворих), в основній – 5,7% (померло 7 хворих) ($p < 0,05$). Частота релапаротомій та летальності в основній та контрольній групі наведені в табл. 2.9.

3 хворих, що померли: контрольна група: 3 – ТПЕ, 3 – стандартна ПДР, 2-розширена ПДР, 1 – розширена субтотальна проксимальна резекція ПЗ, 1-комбінована стандартна ПДР, 1 – розширена радикальна ПДР в комбінації з гастректомією, 1 – стандартна субтотальна ДР з гастректомією, резекцією і протезуванням воротної вени; основна група: 3 – ТПЕ, 1 – радикальна ПДР з

кріоабляцією кукси ПЗ, 2 – стандартна ПДР, 1 – комбінована резекція (розширена радикальна ПДР з резекцією печінки).

Таблиця 2.9

Частота релапаротомій та летальності в контрольній та основній групах

Тип оперативного втручання	Релапаротомії		Померло	
	I	II	I	II
ТПЕ	2 (28,6 %)	–	3 (42,8%)	3 (42,8%)
ПДР	4 (7,6%)	2 (3,1%)	5 (9,4%)	3 (4,6%)
ОРПЗ	–	–	–	–
ДР	1 (11,1%)	–	–	–
Комбіновані резекції	2 (11,8%)	1(5%)	3 (17,6%)	1 (5%)
Всього	9 (9,1%)	9 (7,3%)	11 (11,1%)	13 (10,6%)

За немедичними обставинами з подальшого аналізу вибуло з контрольної групи 2 хворих з стандартною ПДР, 1 – з розширеною ПДР, 1 – комбінованою ЦР, з основної – 5 – з стандартною ПДР, 2 – з радикальною ПДР, 1– з розширеною радикальною ПДР, 2 – з комбінованою ЦР.

Таким чином, враховуючи тих, що померли, тих, хто вибули з дослідження за будь-якими іншими обставинами, до аналізу постпанкреаторезекційних порушень були залучені наступні хворі (табл. 2.11).

Таблиця 2.10

Хворі контрольної та основної груп, що залучені у дослідження

Тип оперативного втручання	I	II
ТПЕ	4	4
ПДР:		
стандартна	29	40 (1)
радикальна	16 (3)*	5(2)
розширена радикальна	5 (2)	18 (4)
ОРПЗ	13	17
ДР:		
стандартна	12 (7)	16 (3)
радикальна	5(5)	6 (6)
Всього	84	106

* – в дужках наведена кількість субтотальних резекцій ПЗ.

В процесі перед- і післяопераційного обстеження хворих були встановлені різного роду супутні захворювання, які наведені в таблиці 2.11.

Таблиця 2.11

Характер супутньої патології у хворих контрольної та основної груп

Захворювання	I	II
Гіпертонічна хвороба	26 (31%)	37 (34,9%)
Ішемічна хвороба серця	17 (20,2%)	21 (19,8%)
Бронхіальна астма	3 (3,6%)	4 (3,8%)
Емфізема легень з пневмосклерозом	1 (1,2%)	2 (1,9%)
Цироз печінки	10(11,9%)	11 (10,5%)
Сечокам'яна хвороба	8 (9,5%)	11 (10,4%)
Ревматичні захворювання	2 (2,4%)	3 (2,8%)
Інші	7 (8,3%)	9 (8,5%)

Таким чином, основна та контрольна групи були однорідні за клінічними ознаками: характер основної та супутньої патології, віковий і статевий розподіл, обсяги оперативних втручань (хоча в основній групі при виконання первинної операції був застосований ряд хірургічних технологій, спрямованих на профілактику розвитку постпанкреаторезекційних розладів з максимальним досягненням «радикальності» операції). Середній термін спостереження за хворими, що оперовані, склав 63,4 міс (7-98 міс).

2.2. Методи обстеження хворих

Хворі були обстежені за допомогою комплексу найбільш інформативних клініко-лабораторних, інструментальних та морфологічних досліджень (обсяг обстеження визначався формою захворювання та задачею дослідження). Дослідження проводилися згідно з Хельсинською Декларацією, всі хворі надавали інформовану згоду згідно до протоколу, затвердженому етичним комітетом КМКЛ № 10 та НМУ імені О.О.Богомольця перед проведенням будь-яких досліджень та лікувальних міроприємств.

Всім хворим основної та контрольної групи виконували стандартні лабораторні дослідження (загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові з

формулою, біохімічний аналіз крові – білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, сечовина, креатинін, білок та білкові фракції, натрій калій, хлор, амілаза, коагулограму), вибірково, залежно від характеру патології та завдань досліджень – іонізований кальцій, загальний кальцій, магній, фосфор неорганічний, цинк, залізо, холінестеразу, трансферін сироватки крові, 25-гідроксівітамін D, 1,25-дігідроксівітамін D, вітамін A (з використанням трифлуороуксусної кислоти), вітамін E (за методом Emmerie та Enhel), паратгормон, пухлинні маркери сироватки крові (CA-19-9, CEA, CA-242, альфа-фетопротеїн, CA-72-4, CA-125, CA15-3, S-100, CD-44-std, нейроспецифічну енолазу тощо), фосфор сечі. Білкові фракції визначали електрофорезом на пластинах з агарозним гелем. Рівень амінокислот плазми визначали після депротеїнізації з сульфосаліциловою кислотою з використанням методики іоннообмінної хроматографії (5 хворих після ТПЕ, 3 – після ДР, у яких розвинувся ЦД, 3 – після ПДР з кріоабляцією кукси ПЗ, 6 – після ПДР). Дослідження амілази в панкреатичному соці/вмісті кіст ПЗ виконували за методикою Вольгемута, ліпази – за Шлигінім Г.К., Фомінім Л.С., Павловим З.І., протеаз – за модифікованим методом Гроса. Визначення лужності виконували за методом зворотного титрування в модифікації Добромислова. Результати досліджень представлені в умовних одиницях.

Концентрацію глюкози в цільній капілярній та венозній крові визначали глюкозооксидазним методом. Визначення глюкози та кетонів у сечі в загальному аналізі сечі, а також глюкози в трьох порціях добової сечі проводили лабораторно та за допомогою тест-смужок. Пероральний тест толерантності до глюкози з визначенням показників глюкози капілярної крові проводили за стандартною схемою. Кров брали до навантаження, після 30, 60, 90, 120, 150, 180 хвилин після перорального прийому розчину глюкози (75 г глюкози на 300 мл води). Оцінку тесту толерантності до глюкози, а також показників глюкози крові та сечі проводили згідно до критеріїв ЦД та інших категорій гіперглікемії ВООЗ (1999). Дослідження глікемічного профілю в ранньому післяопераційному періоді проводили за графіком 7, 9, 13, 17, 22 год.

Рівень HbA1/HbA1c визначали методом катіоннообмінної хроматографії високого тиску. У хворих з проміжним рівнем HbA1c (7-8%) призначали глюкозонавантажувальний тест з визначенням рівня глікемії через 2 години після вживання 75 г глюкози. За його результатами порушення толерантності до глюкози діагностували при досягненні концентрації глюкози крові понад 7,8 ммоль/л, але нижче 11,1 ммоль/л, ЦД – при концентрації глюкози вище 11,1 ммоль/л (ВООЗ, 1999). Дослідження імунореактивного інсуліну виконували за допомогою тест-наборів фірми “Hoechst”, рівень С-пептиду визначали шляхом твердофазового хемолюмінісцентного аналізу. Добове моніторування рівня глюкози здійснювали за допомогою системи тривалого глюкозного моніторингу (CGMS – continuous glucose monitoring system) (“Medtronic MINIMED”). Для калібрування системи до неї вводили показники глікемії, що отримані на глюкометрі, не менш, ніж 4 рази на добу. Через 3 доби, після завершення моніторування, дані завантажували до персонального комп’ютеру та обробляли за допомогою спеціального програмного забезпечення. Після обробки вони доступні у вигляді цифрових даних (288 вимірів глюкози на добу з указанням часу, меж коливань глікемії, середніх значень глікемії за добу та три доби) як у вигляді графіків, на яких вказані коливання глікемії за часом. Для контролю рівня глюкози крові в домашніх умовах використовували глюкометри One Touch Ultra, One Touch Ultra Easy, засновані на електрохімічному (ферментативному) методі.

Екзокринна функція ПЗ була оцінена шляхом визначення еластази-1 калу за допомогою імуноферментного аналізу ELISA з використанням двох моноклональних антитіл до людської еластази (ScheBo-Tech, Gissen, Germany). Нормальні значення еластази-1 кала у відповідності до рекомендацій фірми-виготовлювача становили більше 200 мкг/г. Зниження концентрації до 100 мкг/г свідчить про помірний ступень екзокринної недостатності, нижче за 100 мкг/г – важкий ступень екзокринної недостатності. Оскільки у деяких хворих перед проведенням обстеження спостерігали діарею, в цих випадках виконували ліофілізацію калу для попередження хибних результатів.

Стеаторею діагностували, якщо вміст жиру в калі перевищував 7 г/добу при вимірюванні методом Ван де Камера. Дев'ятнадцяти хворим було виконано мікробіологічне дослідження тонкокишкового вмісту, всім хворим, що перенесли резекції ПЗ, згідно з запропонованим алгоритмом виконували стандартне копрологічне дослідження та дослідження калу на дисбактеріоз. Двадцяти хворим виконано водневий дихальний тест, 15 – тригліцеридний дихальний тест.

Для визначення характеру порушень функції кишківника виконували тест з навантаженням лактозою. Дослідження лактазної недостатності виконували за стандартною методикою. Натщерце хворий отримує 50 г лактози, після чого в крові протягом 2 годин визначали рівень глюкози, отримуючи глікемічну криву. Остання порівнювалася з глікемічною кривою, що отримана після навантаження глюкозою. У здорових осіб навантаження глюкозою та лактозою призводить до однакового підйому рівня цукру крові (ідентичні глікемічні криві). При дефіциті лактази не відбувається підвищення рівня глюкози крові (плоска глікемічна крива).

Трофологічний статус оцінювали за ІМТ. Знижене живлення визначали при $ІМТ < 18,5 \text{ кг/м}^2$, достатнє – при $ІМТ = 18,6-24,9 \text{ кг/м}^2$, надлишкове – при $ІМТ = 25-29,9 \text{ кг/м}^2$. Для характеристики нутритивного статусу розраховували нутритивний індекс за формулою $(1,489 \times \text{сироватковий альбумін, г/л}) + (41,7 \times \text{представлена вага/звичайна вага})$. Показники нутритивного індексу оцінювали наступним чином: > 100 – нутритивні розлади відсутні, $97,5-100$ – нутритивні розлади легкого ступеню, $83,5-97,5$ – нутритивні розлади середнього ступеню важкості, $< 83,5$ – важкі нутритивні розлади. Звичайна вага визначалася як стабільна вага за 6 міс та більше перед поступленням до лікарні чи перед захворюванням. Kuzu A. et al. (2006) довели однакове прогностичне значення різних нутритивних індексів після великих абдомінальних оперативних втручань (нутритивний індекс, застосований в нашому дослідженні, Maastricht index, Subjective Global Assesment, Mini Nutritional Assesment), але нами обраний нами нутритивний індекс є найбільш

доступний у застосуванні. Лабораторними критеріями оцінки нутритивного статусу були рівень холінестерази сироватки крові, трансферину, альбуміну та кількість лімфоцитів.

Ультрасонографія виконувалась всім хворим обох груп в В-режимі апаратом Logiq α100 MP, «Acuson XP 128-10m» фірми General Electric, США з мультичастотним датчиком 3,5 МГц та лінійним датчиком 7,5 МГц за необхідністю було використане дуплексне сканування в режимах кольорового дуплексного картування, енергії відображеного доплеровського сигналу та імпульсної доплерографії, інтраопераційний УЗ-моніторинг, пункційні та катетеро-дренуючі втручання під контролем УЗ дослідження.

Фіброезофагогастродуоденоскопія та ЕРПХГ виконувалися фіброгастродуоденоскопом Fujinon PS2-HS, Японія.

В контрольній групі КТ виконували на рентгенівському комп'ютерному томографі «SeleCT SP» виробництва фірми «PICKER», що був встановлений в 2000 році (сканер «SeleCT SP» (v 2.91) виробництва «PICKER»), робоча станція «Silicon Graphics» (використовується RISC-мікропроцесор), операційна система O2, версія IRIX 6.3, система передачі зображень – програма «eFilm Work Station» (v 1.9), виробник – Merge Health Care (виконано 45 хворим). Більшості пацієнтів основній групі та деяким – контрольної (104 і 23 хворих відповідно) виконували МСКТ на апараті SOMATOM Sensation 40 SLICE (від 1 до 7 разів). Перед дослідженням виконували пероральне заповнення шлунка, ДПК та проксимальних відділів тонкої кишки 600-800 мл води для забезпечення негативного контрастування. Цей методичний прийом важливий для визначення стану стінки шлунка та тонкої кишки, що особливо проявляється на фоні введення контрастної речовини, а також наступних реконструкцій зображень. Стандартне сканування проводили в краніокаудальному напрямку з товщиною зрізу 5 мм і шагом реконструкції 4 мм. Потім, за допомогою автоматичного інжектора, з швидкістю 3,5 мл/с внутрішньовенно вводили контрастну речовину – «Омніпак» чи «Ультравіст » з концентрацією йоду 350 мг/мл з розрахунку 1 мл на 1 кг маси тіла хворого. Артеріопаренхіматозна фаза

сканування виконувалася на 30-й секундi, портальна – на 65-й-75-й с. після початку ін'єкції контрасту, відстрочена – на 4-6-й хвилині. Наступна обробка даних КТ містила обов'язкову побудову багатоплощинних (реконструкція зображень в інших, ніж аксіальна, площинах) і об'ємних (3D – тривимірних) реформацій на основі зображень, отриманих як в артеріальну, так і в портальну фазу.

В основній групі 58 хворим виконана МРТ на апараті MAGNETOM Avanto 1,5 Т чи 1,5 МРТ системі EXELART Vantage XGV виробництва Toshiba Medical System Corporation. Протокол дослідження містив виконання послідовності T1 FFE ВІ з подавленням жиру, на затримці дихання протягом 30 с, що проводилася в два етапи по 15 с кожний, послідовностей T2 TSE, T2 SPIR (з подавленням жиру), MRSP3D ВІ з синхронізацією дихання. У хворих основної групи також була застосована методика дифузійно-завислої МРТ.

Дев'ятнадцяти хворим основної групи була виконана ПЕТ на апараті ECAT EXACT-47, "Siemens", режим сканування 2D, з препаратом ^{18}F -ФДГ, 366 МБк, внутрішньовенно, ефективна доза 6,9 мЗв, дослідження виконували через 10 хвилин після введення препарату (Науковий Центр серцево-судинної хірургії імені А.М. Бакулева РАМН, відділ ядерної діагностики, ПЕТ-центр).

Для оцінки структури кісткової тканини хворим основної та контрольної груп застосовували двофотонну рентгенівську абсорбціометрію (Lunar DPX21200). Досліджували поперековий відділ хребта та шийку правого стегна. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини проводилася з використанням T та Z критеріїв. Діагностику остеопоротичних змін у кістковій тканині здійснювали згідно критеріям BOOЗ (1994): пацієнти з нормальною кістковою масою мали T-критерій від 0 до -1SD , з остеопенією – від -1 до $-2,5\text{SD}$, з остеопорозом – менше $-2,5\text{SD}$.

Якість життя хворих визначали за допомогою російської версії опитувальника MOS-SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form-36 – дослідження медичних результатів – SF-36) (Ware J.E., 1992). Опитувальник

складається з трьох рівнів: пункти (питання), 8 шкал, 2 сумарних вимірювання, що об'єднані у групи. Пункти формують наступні шкали:

1. Фізичне функціонування (ФФ), що відображує ступінь, в якій здоров'я обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом на сходи, переноска вантажів).
2. Рольове (фізичне) функціонування (РФФ) – вплив фізичного стану на рольове функціонування: роботу, виконання повсякденної діяльності.
3. Інтенсивність болю (Б) та його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, в тому числі роботою вдома та поза домом.
4. Загальний стан здоров'я (ЗЗ): оцінка хворим свого стану здоров'я на сьогодні та перспектив лікування.
5. Життєва активність (Ж) – відчуття себе повним сил та енергії чи, навпаки, знесиленим.
6. Соціальне функціонування (СФ) (ступень, де фізичний чи емоціональний стан обмежує соціальну активність – спілкування).
7. Вплив емоціонального стану на рольове функціонування (РЕФ), містить оцінку ступеню, де емоціональний стан заважає виконанню роботи чи іншої повсякденної діяльності, в тому числі великі затрати часу, зменшення об'єму роботи, зниження її якості тощо.
8. Оцінка психічного здоров'я (ПЗ) – характеризує настрій – наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій.

Вказані шкали опитувальника умовно розподілені на 2 групи: фізичний компонент здоров'я (1-4 шкали) і психічний його компонент. Кожний пункт шкали має декілька питань, а загальна їх кількість складає 36. Відповіді на питання оцінювали за номінальною шкалою від 1 до 5, а потім виводили загальний показний для кожного пункту за формулою підраховане значення $= (\text{реальне значення показника} - \text{мінімально можливе значення показника} : \text{можливий діапазон значень}) \times 100$.

Якість життя хворих оцінювали методом інтерв'ю. Дослідження проводили через 1, 3,6 міс, 1 та 3 роки після операції. Вибір термінів отримання

відповідної інформації визначався строками медико-соціальної реабілітації. Більшість хворих через 3 міс повертався до трудової діяльності, через 6 міс спостерігали відновлення загального стану (чи формування стійкого метаболічного дефіциту), через 1 рік проходило завершення стабілізації процесів адаптації до гіпопанкреатичного стану, наступав період можливих віддалених хірургічних ускладнень, прогресування фіброзного чи пухлинного процесу.

Ступень больового синдрому оцінювали за візуальною аналоговою шкалою.

Морфологічні дослідження містили гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні дослідження. Матеріалом дослідження були зразки тканини ПЗ та інших тканин та органів, отримані на операційному, біопсійному та секційному матеріалі. Нами також був задіяний в якості матеріалу дослідження гістологічний архів, відповідний темі, на глибину 10 років. Матеріал досліджували гістологічними, гістохімічними, імуногістохімічними, флюоресцентними, морфометричними методами. Гістологічні препарати готували за стандартними загальноприйнятими методиками: фіксація нейтральним забуференим 10% формаліном з наступною дегідратацією у спиртах висхідної концентрації, ксилолі (толуолі) з подальшою заливкою в гомогенізований парафін з добавкою воску. З парафінових блоків готували гістологічні зрізи на санному мікротомі товщиною 5-7 мкм, які, після відповідної обробки, зафарбовували гематоксиліном та еозином. Для визначення структурних співвідношень у сполучній тканині використовували зафарбування пікрофуксиновою сумішшю за ван Гізоном, для вивчення стану сполучної тканини та фібрин/фібриноїдних змін – зафарбування трихромом за Масоном. Для виявлення різних елементів сполучної тканини та ідентифікації інсулярних клітин застосовували метод Маллорі, забарвлення альдегід-фуксином. Препарати печінки фарбували гематоксиліном та еозином, за ван Гізоном, за допомогою реакції MSB (барвник Marsius Scarlrlt Blue), суданом III, IV, застосовували ШИК-реакцію для визначення глікогену. Нейтральні та кислі

мукополісахариди вивчали за допомогою відповідно PAS-реакції та зафарбування толуїдиновим синім при різних значеннях рН. Кальцієві депозити на мікроскопічному рівні в тканині ПЗ визначали гістохімічною реакцією з Алізариним червоним S. Дезоксірібонуклеїнова кислота визначалась за методом Фельгена-Россенбекка, для виявлення рібонуклеопротейдів застосовували забарвлення за методами Браше, Андерса (забарвлення азур II-еозином при рН 6,8) та А.Л. Шабаша з метиленовою синню при різних значеннях рН середовища забарвлення (рН 2,8; 3,2; 3,8; 4,2; 4,8; 5,2). Характер фіброзу ПЗ оцінювався як перидуктальний, між часточковий та внутрішньочасточковий. Ступень жирової інфільтрації паренхіми ПЗ оцінювали як 0 (відсутня), 1 (легка, 1-5%), середня – 2 (6-20%) та важка – 3 (більш як 20%). Морфологічну форму жирової дистрофії печінки визначали за критеріями Brunt E. (1999, 2001).

При дослідженні ДАК виділяли пухлини різного ступеня диференціювання: високо-, помірно- та низькодиференційовані, визначали також випадки недиференційованого раку – один з наявністю анапластичного компоненту, інший – остеобластоподібних гігантських клітин. Протокол мікроскопічного дослідження при РПЗ містив верифікацію гістологічного типу пухлини, ступінь злоякісності (диференціювання), стадію пухлинного процесу за системою pTNM, інформацію щодо радикальності оперативного втручання, наявність периневральної пухлинної інвазії, інвазії лімфатичних судин та вен, стан видалених лімфатичних вузлів, стан паренхіми ПЗ (характер фіброзу, наявність кальцинозу, конкрементів, PANIN, тубулярних комплексів).

Морфометричні дослідження проводили згідно методик Автанділова Г.Г.

Проведена гістологічна методика фарбування гематоксилін-еозином у випадках низькодиференційованих пухлин або вторинних метастатичних уражень не завжди дозволяла диференціювати пухлини ПЗ, тому додатково з парафінових блоків виготовляли зрізи товщиною 4-5мкм на спеціальні скельця з адгезивом (Poly-L-Lysin) та проводили імуногістохімічне дослідження з використанням первинних антитіл і візуалізаційної системи.

Для імуногістохімічного дослідження також були вибрані найбільш репрезентативні зразки архівного та поточного операційного матеріалу хворих, що оперовані з приводу ХП. Застосована панель моноклональних і поліклональних антитіл (мкАТ; пкАТ): Monoclonal Mouse Anti-Cow Vimentin Clone VIM 3B4, Monoclonal Mouse Anti-Human Neuron Specific Enolase Clone BBS/NC/VI-H14, Monoclonal Mouse Epithelial Membrane Antigen (EMA) Clone E29, Polyclonal Rabbit Anti-Human Synapthophysin Ready to use, Polyclonal Rabbit Anti-Human Chromogranin A, Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin Clone AE1/AE3, Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin Clone MNF116 Ready to use, Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 20 (CK20) Clone K_s20.8, Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin 7, Clone OV-TL 12/30, Carcinoembryonic Antigen, Clone II-7 Ready to Use, Polyclonal Rabbit Anti-Human CD117 (c-kit) 1:400, Monoclonal Mouse Anti-Human Melanosome Clone HMB-45 Ready to use, Monoclonal Mouse anti-Human CD34 Class II, Clone QBENd 10 Ready to use, Monoclonal Mouse Anti-Human Desmin, Clone D33 Ready to use, Monoclonal Anti-Human Placental Alkaline Phosphatase, Clone 8A9. У хворих на ХП також досліджували альфа-гладком'язевий актин, виментин (Dako), колаген I, III та V типів (ІМТЕК, Росія). Для виявлення антигенних детермінант зрізи обробляли в Target Retrieval Solution Ready-to-Use (Dako) впродовж 30 хвилин при 96⁰С. Для візуалізації реакції антиген-антитіло була застосована візуалізаційна система EnVision® (Dako)+Dual link System-HRP та коричневий DAB (Diaminobenzidine) і червоний хромоген AEC+Substrate-Chromogen (Ready-to-Use, Dako). Після постановки імуногістохімічної реакції зрізи дофарбовувались гематоксиліном Мейєра і розміщувались у середовище Faramount Aqueous Medium.

Оцінка імуногістохімічної експресії проводилась за якісним принципом: негативний результат (–), слабкопозитивний (±), позитивний (+). Виключали позитивну неспецифічну фонову реакцію, яку накопичували вогнища некрозу та масивні крововиливи пухлинної тканини.

Площину структур, що зафарбовані віментином, альфа-гладком'язевим актиномом, різними колагенами, розраховували за допомогою програми WCIF ImageJ в пікселях, а потім розраховували відсоток площини забарвлення по відношенню до площини світлового поля.

Препарати вивчали за допомогою мікроскопа типу AMERICAN OPTICAL з коаксіальною фотоприставкою на базі фотоапарата PENTACON із змінними компенсаційними окулярами. проводили на мікроскопі Axioscop-40 фірми «Carl Zeiss» за допомогою фотоапарата Canon PowerShot A95. Діапазон збільшень в прохідному світлі складав від гістотопографічної до масляної імерсії.

Повна інформація щодо кожного хворого, який був залучений до дослідження, зібрана в електронній базі даних. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми STATISTICA v7.0 [13]. Порівняльний аналіз за якісними ознаками проведений з використанням критерію χ^2 з поправкою Йейтса чи точного критерію Фішера. Описова статистика містила розрахунок медіани, мінімального і максимального значення ознак. Різниця між ознаками вважалася статистично достовірною при значеннях $p < 0,05$. Аналіз очікуваного (актуаріального) виживання проводили момент ним методом Каплан-Мейера, оскільки ряд хворих з основної групи ще не досягли п'ятирічного терміну з моменту операції.

Оцінку інформативності діагностичних тестів проводили за критеріями чутливість та специфічність за наступними формулами:

$$\text{Чутливість} = \text{ДП} / (\text{ДП} + \text{ХП}),$$

де ДП – дійснопозитивний результат, позитивна інтерпретація за наявністю патології, ХП – хибнопозитивний результат, негативна інтерпретація за наявністю патології.

$$\text{Специфічність} = \text{ДН} / (\text{ДН} + \text{ХН}),$$

де ДН – дійснонегативний результат, негативна інтерпретація за відсутністю патології, ХН – хибнопозитивний результат, позитивна інтерпретація за відсутністю патології.

$$\text{Діагностична ефективність} = (\text{ДП} + \text{ДН}) / (\text{ДП} + \text{ДН} + \text{ХП} + \text{ХН})$$

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА

ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНОГО СИНДРОМУ

3.1. Клінічні симптоми та синдроми після різних варіантів резекцій підшлункової залози

Аналізуючи літературні дані та власний досвід, ми дали наступне визначення постпанкреаторезекційного синдрому.

Постпанкреаторезекційний синдром – комплекс неспецифічних метаболічних розладів, що виникає чи прогресує після резекцій ПЗ внаслідок екзо- та/чи ендокринної недостатності ПЗ, порушень нейрогуморальної регуляції функцій ШКТ та розвитку структурно-функціональних змін в органах травної системи, печінкової дисфункції, патології мінерального і вітамінного обміну, імунологічного дисбалансу, наявності пізніх “хірургічних” ускладнень, прогресування пухлинного чи фіброзного процесу та який характеризується нутритивними порушеннями різного ступеня важкості, збільшенням частоти інфекційних захворювань та ускладнень, та призводить до зниження якості та тривалості життя хворих, що оперовані.

За хронологією ми розрізнили три фази ППРС: гостру, підгостру та хронічну. Перебіг гострої фази (перший місяць) переважно визначався наявністю ранніх післяопераційних ускладнень та «гострими» метаболічними порушеннями, другої (2–6 міс) – відстроченими хірургічними ускладненнями (рідинні скупчення, злукова хвороба, гнійно-септичні, тромбогеморагічні ускладнення тощо), виконанням етапних оперативних втручань (закриття стом, видалення залишкових вогнищ пухлини), формуванням «метаболічного» дефіциту, третьої (більше 6 міс) – метаболічними наслідками операції, прогресуванням пухлинного чи фіброзного процесу, наявністю «пізніх» хірургічних ускладнень. В даному розділі проведений аналіз основних клінічних симптомів і синдромів у пацієнтів в третій фазі ППРС. Хворі з раннім

прогресуванням пухлинного процесу (до 6 міс після операції) до аналізу залучені не були (2 хворих після ПДР контрольної групи, 2 – основної групи).

Серед основних клінічних синдромів, що спостерігали у оперованих хворих, були больовий, синдром мальасиміляції, синдром ендокринної панкреатичної недостатності, синдром біліарної та портальної гіпертензії, синдром печінкової недостатності, синдром вторинного імунодефіциту, що проявлявся розвитком опортуністичних інфекцій та вторинних пухлин. Досить рідко спостерігали демпінг-синдром, пептичну виразку анастомозу, гострий панкреатит кукси ПЗ. Важливим патогенетичним компонентом формування клінічної картини ППРС були пізні хірургічні ускладнення.

Больовий синдром спостерігали у 43 (52,4%) пацієнтів контрольної групи та 37 (35,6%) – основної групи. Серед 43 хворих контрольної групи з абдомінальним больовим синдромом 8 (18,6%) мали щоденний біль (хоча б один раз на день), 13 (30,2%) – щотижневий, 10 (23,3%) – щомісячний, 12 (27,9%) – щорічний. В основній групі щоденний біль мали 2 хворих (5,4%), щотижневий (10,8%), щомісячний – 15 (40,5%), щорічний – 16 (42,3%). Суттєвої різниці в частоті больового синдрому після різних варіантів резекцій ПЗ в обох групах не виявлено (табл. 3.1).

Причини больового синдрому в обох групах викладені в табл. 3.2.

Структура больового синдрому в контрольній та основній групах різниться: якщо в контрольній групі болі значною мірою пов'язані як з прогресуванням пухлинного процесу (23,3%), так і важкими порушеннями травлення та всмоктування (18,6%) та пізніми хірургічними ускладненнями (16,2%), то в основній групі найчастішими причинами больового синдрому були прогресування пухлинного процесу (29,7%) та супутня патологія інших органів та систем (18,9%).

При оцінці інтенсивності больового синдрому за даними десятибальної візуальної аналогової шкали, інтенсивність больового синдрому від 4 до 6 балів (помірний) спостерігали у 31 (72,1%) хворих контрольної групи та 33 (89,2%) – основної групи. Виражений больовий синдром (7 балів та більше) був у 12

Таблиця 3.1

Частота больового синдрому після різних варіантів резекцій ПЗ

Характер операції	Відсутній		Наявний									
	I	II	всього		щоденно		щотижня		щомісяця		щорічно	
			I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
ТПЕ	2 (50%)	3 (75%)	2 (50%)	1 (25%)	1 (50%)	–	1 (50%)	–	–	1(100%)	–	–
ПДР	23 (47,9%)	37 (60,6%)	25 (58,1%)	24 (39,4%)	3 (12%)	2 (8,3%)	7 (28%)	2 (8,3%)	7 (28%)	9 (37,5%)	8 (32%)	11 (45,9%)
ОРПЗ	6 (46,1%)	12 (70,6%)	7 (53,8%)	5 (29,4%)	1 (14,2%)	–	2 (28,6%)	1 (20%)	2 (28,6%)	2 (40%)	2 (28,6%)	2 (40%)
ДР	8 (47,1%)	15 (68,1%)	9 (52,9%)	7(31,8%)	3 (33,3%)	–	3 (33,3%)	1 (14,2%)	1 (11,1%)	3 (42,9%)	2 (22,3%)	3 (42,9%)
Всього	39 (47,5%)	67 (64,4%)	43 (52,4%)	37 (37,8%)	8 (18,6%)	2 (5,4%)	13 (30,2%)	4 (10,8%)	10 (23,3%)	15 (40,5%)	12 (27,9%)	16 (43,2%)

хворих контрольної групи та у 4 (10,8%) пацієнтів основної групи. При цьому важкий больовий синдром у хворих контрольної групи в 7 випадках був пов'язаний з прогресуванням пухлинного процесу, в 5 – з важким синдромом мальасиміляції, в основній групі всі випадки важкого больового синдрому були викликані прогресією пухлини.

Таблиця 3.2

Причини больового синдрому у хворих досліджуваних груп

Причина	Контрольна група	Основна група
Рецидив пухлинного процесу	10	11
Пізні хірургічні ускладнення	7	4
Важка екзокринна панкреатична недостатність	8	4
Супутня патологія інших органів та систем	4	7
Прогресування процесів фіброзу в куксі ПЗ та за її межами	7	5
Рецидивуючі епізоди гострого панкреатиту	6	3
Психічні проблеми у осіб з зловживанням алкоголем	1	3
Всього	43	37

У більшості хворих після резекцій ПЗ розвиваються різні варіанти синдрому порушеного перетравлювання та всмоктування, ступень вираженості якого в значній мірі визначає якість життя хворих та можливість проведення спеціального лікування. Цей синдром має багатофакторний характер, і в першу чергу, пов'язаний з порушенням екзокринної функції ПЗ. Недостатність панкреатичних ферментів, що необхідні для заключного етапу процесів травлення, призводить до порушення травної функції тонкої кишки, і як наслідок цього, до порушення різних видів обміну, трофічних, імунологічних і

регуляторних процесів в організмі хворих. Оскільки процеси перетравлювання та всмоктування настільки складі та пов'язані між собою, в подальшому для їх визначення та характеристики ми будемо використовувати термін «мальасиміляція», що був запропонований Riley S. et al. (1998).

Клінічні прояви синдрому порушення перетравлювання та всмоктування виявлялися у 46 (56,1%) хворих контрольної групи та 27 (25,9%) – основної групи і проявлялися, в першу чергу, синдромом кишкової диспепсії. Найчастіше хворі скаржилися на здуття животу, урчання, відчуття переливання, підвищене газоутворення. Більша частина хворих відмічала втрату ваги після операції, що суттєво залежало від характеру виконаного оперативного втручання. У ряду хворих спостерігали непереносимість молока та молочних продуктів, що клінічно проявлялося у вигляді схваткоподібних болів у животі, метеоризму та проносу після цих продуктів.

Найбільшу втрату ваги спостерігали у хворих після ТПЕ. В контрольній групі, до застосування програми інтенсивної нутритивної підтримки, втрата ваги протягом першого місяця після операції складала $26 \pm 2,8\%$ вихідної. Після застосування програми інтенсивної гіпераліментації в основній групі за цей же період втрата ваги складала $17,7 \pm 3,1\%$ вихідної. Незважаючи на відсутність раннього рецидиву, хірургічних ускладнень, у хворих обох груп в післяопераційному періоді спостерігали прогресуючу втрату ваги, стабілізація маси тіла спостерігалася лише через 3 міс після операції, при цьому ІМТ складав $63,9 \pm 13\%$ в контрольній групі та $74,5 \pm 8,2\%$ в основній групі від передопераційного рівня. Суттєвого зростання ваги через 6 та 12 міс після операції у жодного хворого з обох груп не було.

Зниження маси тіла після ПДР було менш суттєвим (від 7 до 13%), і визначалося, в першу чергу, наявністю та характером хірургічних ускладнень. За умов неускладненого післяопераційного періоду протягом першого місяця втрата ваги складала $9,7 \pm 2,2\%$ вихідної в контрольній групі та $7,6 \pm 2,6\%$ – в основній групі, стабілізацію ваги спостерігали через 2 міс після операції. За відсутністю рецидиву злоякісного процесу через 6 міс після операції після

стандартної ПДР в контрольній групі вихідної ваги досягли 5 хворих (18,5%), в основній 11 (28,9%), після розширених 5 (23,8%) та 6 (26,1%) відповідно.

Після ДР втрата ваги протягом першого місяця після операції в обох групах була менш суттєвою, ніж після ТПЕ та ПДР (до $6,9 \pm 1,7\%$ вихідної в контрольній, $7,2 \pm 2,3\%$ – в основній), стабілізацію ваги спостерігали через 3 тижні після операції. Більш суттєву втрату ваги ($10,8 \pm 1,8\%$ вихідної в контрольній групі, $12,1 \pm 2,9\%$ – в основній групі) спостерігали у хворих після комбінованих резекцій (ДР+гастректомія) зі сповільненою тенденцією до стабілізації.

Після ОРПЗ в обох групах втрата ваги складала до 5% вихідної відповідно в основній та контрольній групах з стабілізацією її протягом першого місяця після операції і зростанням вище передопераційного рівня (4 хворих (30,7%) контрольної групи та 7 (41,2%) основної групи) протягом трьох місяців після операції.

Порушення стільця характеризувалося діареєю, клінічні прояви якої суттєво залежали від етіологічного чинника. Водну діарею спостерігали переважно протягом перших 3 міс після деяких стандартних та розширених ПДР, яка через 6 міс зникала у всіх хворих (чи змінювала свій характер). Стеаторею спостерігали у більшості хворих з діарейним синдромом після резекцій ПЗ. Діарея після вживання молочних продуктів в поєднанні з метеоризмом та “великим” пінистим стулом з кислим запахом асоціювалася з лактазною недостатністю. Частота «симптомної» стеатореї після різних варіантів резекцій ПЗ наведена в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Частота «симптомної» стеатореї

Симптом	Всього		ТПЕ		ПДР		ОРПЗ		ДР	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Стеаторея	35 (42,7 %)	24 (23,1 %)	4 (100 %)	2 (50 %)	28 (58,3 %)	20 (32,8 %)	3 (23,1 %)	2 (11,8 %)	—	—

Після ДР ПЗ (як стандартних, так радикальних) «симптомна» стеаторея не зустрічалася в обох групах хворих, у хворих, яким виконано ОРПЗ – у 3 хворих контрольної групи та 2 – основної при триваючому зловживанні алкоголем, прогресуванні ХП.

За ступенем важкості ми розрізнили три форми діарейного синдрому. Легка форма діареї характеризувалась рідким стільцем 2–4 рази на добу, без втрати працездатності. Діарея середнього ступеню важкості характеризувалась рідким стільцем до 5 разів на добу протягом декількох діб, із сприятливим перебігом, що змінювався, з наступним погіршенням. При важкій діареї напади виникали після кожного прийому їжі, що призводило до зневоднювання, важких електролітних порушень, та в ряді випадків вимагало госпіталізації. Частота діарейного синдрому залежно від ступенів важкості наведена в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Характеристика ступенів важкості діарейного синдрому залежно
від характеру оперативних втручань

Ступінь важкості	ТПЕ		ПДР стандартна		ПДР розширена+ розширена радикальна	
	I	II	I	II	I	II
Легка	–	2	2	3	2	3
Середнього ступеня	3	1	2	3	3	3
Важка	1	–	1	–	2	–
Всього	4 (100%)	3 (75%)	5(18,5%)	6(15,8%)	7(33,3%)	6 (26,1%)

Частота діареї була вищою після розширених та розширених радикальних ПДР, ніж після стандартних як в основній, так і в контрольній групі ($p<0,05$), хоча за ступенями важкості діарейного синдрому суттєвих різниць між цими варіантами операцій не було. При аналізі частоти діарейного синдрому в різні терміни після стандартних та розширених і розширених радикальних оперативних втручань спостерігається її зменшення протягом часу (42,9%, 33,3% та 10,5% в контрольній групі та 34,8%, 30,4% та 10% в основній групі через 3,6,12 міс після операції відповідно). Після ДР тільки у 1 хворого контрольної та 1 – основної групи після розширених оперативних втручань спостерігали діарейний синдром легкого ступеня важкості, якій зник через 6 міс після операції.

Залежно від ступеня вираженості ми виділили три ступеня синдрому мальасиміляції після резекцій ПЗ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Ступінь важкості синдрому мальасиміляції залежно від характеру виконаних оперативних втручань

Ступінь	Всього		ТПЕ		ПДР		ОРПЗ		ДР	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Легкий	25	18	–	3	18	12	3	2	4	1
Середній	16	8	2	1	12	6	2	1	–	–
Важкий	8	1	2	–	5	1	1	–	–	–
Всього	46	27	4	4	35	19	6	3	4	1

Легка ступень захворювання (54,3% хворих в контрольній групі, 66,7% – в основній) проявлялася помірною стеато- та креатореєю, незначним (до 10%) дефіцитом маси тіла, відсутнім (чи помірним) гіповітамінозом. При середньоважких формах (34,8% в контрольній, 14,8% – в основній) відмічали

виражені порушення травлення та всмоктування, зокрема поліфекалію, виражену стеато- та креаторею, дефіцит маси тіла до 15%. Важка ступень (17,4% – в контрольній, 3,7% – в основній) характеризувалася вираженими метаболічними порушеннями, зниженням маси тіла до 30%, порушенням загального стану та різким зниженням працездатності, у більшості пацієнтів виявлялася гіпопротеїнемія, анемія, симптоми полівітамінної недостатності. У 2-х хворих контрольної групи (після ПДР) спостерігали вторинний квашиоркор у вигляді генералізованих набряків, гіпоальбумінемії, жирової інфільтрації печінки, психомоторних порушень та виражених змін шкіри.

В ряді випадків поява (чи підсилення) больового синдрому, наростаюча втрата ваги, збільшення стеатореї були першими ознаками рецидиву пухлинного процесу, що диктує необхідність ретельної диференційної діагностики причин синдрому мальасиміляції.

Шкіряні прояви спостерігали у 15 хворих (18,3%) контрольної групи та у –10 (9,6%) основної (до аналізу не були залучені хворі, що мали прояви з боку шкіри при терапії капецитабіном, цетуксімабом чи ерлотінібом). Зміни шкіри віддзеркалювали, в першу чергу, ознаки вітамінної недостатності і проявлялися зміною тургора шкіри, кровоточивістю ясен, ламкістю нігтів, випадінням волос, наявністю ангулярного стоматиту, хейліту, інколи – нейродерміту, переважно у хворих з важкою формою ЦД. Ці зміни спостерігали переважно після ПДР та ТПЕ, у 2 хворих контрольної групи та у 1 – основної після ОРПЗ, що продовжували зловживати алкоголем. Шкіряні зміни були практично відсутні після ДР ПЗ. У 2 хворих контрольної групи, яким виконано ПДР, спостерігали важкий ентеропатичний акродерматит (клінічний прояв недостатності цинку), що проявлявся ураженнями шкіри у вигляді хронічного еритематозно-бульозного дерматиту (переважно периорофіціального та акрального), з вторинним інфікуванням, патологією нігтів та алопецією, блефаритом та кон'юнктивітом. Рівень цинку у цих хворих складав 7,4 та 6,3 $\mu\text{моль/л}$.

Клінічні ознаки порушення мінеральної щільності кісткової тканини (у вигляді патологічних переломів, без наявності кісткових метастазів)

спостерігали у хворих після ТПЕ та ПДР (2 хворих після ТПЕ контрольної групи, 1 – основної, 2 хворих після ПДР контрольної групи, 1 – основної).

До операції в контрольній групі 16 пацієнтів (19,5%) мали ендокринну недостатність ПЗ, в основній – 18 (17,3%) хворих. З цих хворих в післяопераційному періоді зникнення ЦД відмічали у 6 пацієнтів контрольної групи (після ПДР – 2, ОРПЗ – 3, ДР – 1) і 9 – основної (після ПДР – 5, ОРПЗ – 3, ДР – 1). Після операції ЦД відмічався у 24 хворих (29,3%) контрольної групи і 24 (23,1%) – основної групи (табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

Ендокринна функція ПЗ після різних варіантів резекцій ПЗ

Оперативне втручання	I		II	
	Diabetes de novo	Всього	Diabetes de novo	Всього
ТПЕ	4	4 (100%)	4	4 (100%)
ПДР	5	10 (20,8%)	4	9 (14,8%)
ОРПЗ	1	3 (27,1%)	2	3 (17,7%)
ДР	4	7 (41%)	5	8 (36,3%)
Всього	24		24	

У 14 (58,3%) хворих контрольної групи і 15 (62,5%) – основної порушення ЦД вперше виник після операції (de novo diabetes). У 7 (50%) пацієнтів контрольної групи і 8 (47,1%) основної групи ЦД виник безпосередньо після операції (після ТПЕ – 4 та 4, ПДР – 1 та 1, ДР – 2 та 3, ОРПЗ – 0 та 0 відповідно), у 3 (21,4%) хворих контрольної та 2 (14,3%) – основної (після ПДР – 1 та 0, ДР – 2 та 2 відповідно) – до 2 років після операції, у 4 (28,6 %) хворих контрольної та 5 (35,7%) – основної (після ПДР – 3 та 3, ОРПЗ – 1 та 2 відповідно) через 2 і більше років після операції. В трьох

випадках виникнення ЦД після ПДР у віддалені терміни після операції було першою ознакою рецидиву пухлинного процесу.

В контрольній групі в 4 випадках ЦД виник після звичайної ПДР (11,1%), в 1 – після субтотальної (20%), в основній – в 3 випадках (6,7%)- після звичайної ПДР, в 1 (14,3%) – після субтотальної ПДР. Після ДР в основній групі в 1 випадку ЦД виник після звичайної резекції (33,3%), в 3 (30%) – після субтотальної резекції ПЗ, в контрольній групі – в 1 випадку після субтотальної резекції ПЖ (14,1%), в 2 випадках (18,2%) – після звичайної резекції ПЗ.

Зникнення ЦД спостерігали у хворих на РПЗ (2 хворих контрольної та 5 – основної), яким виконана ПДР, та у 8 хворих на ХП, яким виконано в контрольній групі 1 ДР та 3 ОРПЗ, в основній – 1 ДР та 3 ОРПЗ.

Детальна характеристика перебігу, моніторингу та терапії панкреатогенного ЦД після різних варіантів резекцій ПЗ надана в розділі 4.2.

Синдром біліарної гіпертензії та його прояви – механічна жовтяниця, холангіт – спостерігали у 8 (9,6%) хворих контрольної групи та у 5 (4,8%) - основної групи. У 4 хворих контрольної групи та 2 – основної після ПДР спостерігали механічну жовтяницю та холангіт при рецидиві пухлини в зоні ворот печінки, стенозу білідигестивного анастомозу після ПДР не було виявлено в жодному випадку в обох групах. У 3-х хворих контрольної групи та у 1 – основної в терміни від 1 до 4 років після ОРПЗ розвинувся тубулярний стеноз ЗЖП з механічною жовтяницею (у 1 пацієнта контрольної групи – з множинними холангіогенними абсцесами печінки), у 2 хворих основної групи та 1 – контрольної після ДР ПЗ спостерігали прогресування процесів фіброзу в головці ПЗ (у 1 – з розвитком множинних холангіогенних абсцесів печінки).

Клінічні прояви синдрому печінкової недостатності після різних варіантів резекцій ПЗ були неспецифічними, більш часто симптомні ураження печінки зустрічалися після ТПЕ та ПДР. У 2-х хворих контрольної групи після ТПЕ спостерігалися епізоди жовтяниці, транзиторний асцит без наявності прогресування пухлинного процесу. Аналогічні клінічні прояви відмічали у 1 хворого основної групи після ТПЕ. Після ПДР у 5 (10,4%) хворих контрольної

групи та у 4 хворих (6,5%) – основної, без вихідної патології печінки та наявності її метастатичного ураження спостерігали епізоди жовтяниці, без ознак холангіту, не пов'язані з застосуванням цитостатиків.

Синдром портальної гіпертензії спостерігали у 8,5% (7 хворих) контрольної групи та у 4,8% (5 хворих) основної групи. Його причинами були прогресування процесів фіброзу в ПЗ та оточуючих тканинах після ОРПЗ (1 хворий контрольної групи), прогресування пухлинного процесу (після ПДР, 2 хворих контрольної групи, 1 хворий основної групи), тромбоз воротної вени після її протезування при виконанні ПДР (2 хворих контрольної групи, 2-основної), наявність вихідної патології печінки з її клінічною маніфестацією (2 хворих контрольної групи, 1 – основної).

Демпінг-синдром (легкого ступеня) спостерігали досить рідко як у хворих основної, так і контрольної груп (по 1 пацієнту після ПДР в кожній групі – 2,1% та 0,96% відповідно). Частота пептичних виразок анастомозу після ПДР склала 4,2% (2 хворих) в контрольній групі, 0,96% (1 хворий) в основній групі.

Клінічні, лабораторні та інструментальні ознаки гострого рецидивуючого панкреатиту кукси ПЗ спостерігали у 6 (7,3%) хворих контрольної групи (в 1 випадку – тотальний панкреонекроз з арозивними кровотечами, множинними кишковими норицями через 2 роки після ПДР, і, як наслідок, утворення кісти кукси ПЗ, в 1 – з формуванням кісти кукси ПЗ) та у 3 (2,9%) хворих основної групи. Після ОРПЗ явища гострого рецидивуючого панкреатиту спостерігали у 3 (23%) хворих контрольної групи та 2 (11,8%) – основної групи на фоні триваючого зловживання алкоголю.

Частота пізніх хірургічних ускладнень серед хворих контрольної групи склала 13,4 %, основної групи – 5,7% ($p < 0,05$). Структура пізніх хірургічних ускладнень наведена в табл. 3.7.

Таблиця 3.7.

Структура пізніх хірургічних ускладнень

Характер ускладнення	Контрольна група	Основна група
Панкреатична нориця	2	1
Товстокишкова нориця	2	-
Післяопераційна вентральна кила	4	3
Злукова кишкова непрохідність	1	-
Абсцеси печінки (за виключенням холангіогенних)	-	2
Абсцеси черевної порожнини та заочеревинного простору	2	-
Гастростаз (6 міс після операції)	1	-
Всього	11 (13,4%)	6 (5,7%)

Серед опортуністичних інфекцій найбільш високою була частота туберкульозу легенів, який відмічався у 4 (4,9%) хворих контрольної групи та у 3 (2,9%) – контрольної групи. Всі хворі оперовані з приводу ускладнених форм ХП, до операції даних за активний туберкульозний процес не було у жодного хворого, в післяопераційному періоді всі хворі зловживали алкоголем, у всіх відмічали синдром мальабсорбції середнього та важкого ступеню. У 1 хворого контрольної групи на фоні важкого синдрому мальабсорбції з анасаркою, діареєю, декомпенсованим діабетом спостерігали спонтанну клостридіальну інфекцію, у 2 (1 хворий контрольної групи, 1– основної) – генералізовану герпетичну інфекцію (жодний з цих хворих не отримував хіміотерапії).

Пухлини інших органів у віддалені терміни після резекцій ПЗ спостерігали у 5 (6,1%) хворих контрольної групи, у 6 (5,7%) хворих основної

групи. В контрольній групі (всі хворі після ПДР з приводу раку БСД чи ПЗ) – рак молочної залози+злоякісна пухлина головного мозку + рак щитоподібної залози +рак легені (1 хвора), рак яєчників+ рак товстої кишки (1 хвора), рак тіла матки (1 хвора), рак паращитоподібних залоз – 1 хвора, рак щитоподібної залози – 1 хвора, в основній – рак товстої кишки + рак нирки + рак сечового міхура (1 хворий), рак товстої кишки (2 хворих), рак щитоподібної залози – 1 хвора, злоякісна лімфома – 1 хвора, рак яєчників – 1 хвора. Ці захворювання можуть бути проявом як генетично обумовлених спадкових синдромів, так і наслідком імунodefіцитного стану, тому необхідне ретельне обстеження цих хворих з метою вибору оптимальної лікувально–діагностичної тактики.

Таким чином, проведений аналіз характеру та частоти основних клінічних симптомів та синдромів у хворих досліджуваних груп показав різноманітність та неспецифічність симптомів та синдромів, що виникають після резекцій ПЗ. Вони можуть віддзеркалювати як метаболічні наслідки резекцій ПЗ, наявність хірургічних ускладнень, так і прогресування первинного захворювання (пухлинного чи фіброзно–дегенеративного процесу). Аналіз симптоматики хворих контрольної та основної груп показав суттєве зниження рівня хронічного больового синдрому та зменшення частоти та ступеня важкості синдрому мальабсорбції в основній групі, що є критерієм застосованої лікувальної тактики.

3.2. Комп'ютернотомографічна та магніторезонанснотомографічна семіотика анатомічних змін та ускладнень після резекцій підшлункової залози

Для вирішення лікувально-діагностичних задач нами був розроблений алгоритм обстеження хворих у віддалені терміни після резекцій ПЗ, який включає три етапи з послідовністю їх проведення. Основною задачею першого етапу діагностики було відокремлення групи хворих (що оперовані з приводу злоякісних новоутворень) з рецидивом чи прогресуванням пухлинного процесу,

оскільки саме це визначає характер подальшого специфічного лікування, детермінує якість та тривалість життя хворих. У хворих, що оперовані з приводу ускладнених форм ХП, необхідна своєчасна верифікація прогресуючих панкреатичних та парапанкреатичних фіброзних ускладнень, що вимагають повторних хірургічних втручань. Крім того, інструментальні методи діагностики дають змогу визначити наявність та характеристику пізніх «хірургічних» ускладнень (абсцеси, нориці, аневризми тощо) та обрати оптимальну лікувальну тактику. На другому етапі визначали домінуючий клінічний синдром та характер функціонально-метаболічних порушень, встановлювали їх причину з призначенням відповідного консервативного чи оперативного лікування. Третім етапом був клінічний, лабораторний, інструментальний моніторинг, який визначався морфологічним варіантом первинного захворювання, типом резекції ПЗ, функціонально-метаболічними післяопераційними порушеннями, характером здійснюваного лікування.

Основою першого етапу стало застосування комплексу хвильових та променевих методик, комбінація яких визначалася вихідною патологією ПЗ, характером проведеного оперативного втручання, наявною клінічною симптоматикою. Задачами інструментальних методів діагностики ППРС є своєчасна діагностика рецидиву пухлини після операцій з приводу злоякісних новоутворень, верифікація прогресування фіброзного процесу в куксі ПЗ та суміжних органах з розвитком біліарних, судинних ускладнень тощо, діагностика ранніх та пізніх ускладнень після резекцій ПЗ. Можливості окремих інструментальних методів дослідження в діагностиці постпанкреаторезекційних наслідків та ускладнень досліджені недостатньо, в зв'язку з чим необхідно визначення комплексної променевої та хвильової семіотики даних порушень та створення оптимального діагностичного алгоритму.

Верифікація заключень всіх методів дослідження, що були застосовані у обстежуваних хворих проводилася за даними наступного гістологічного дослідження (інтраопераційно чи біопсійного – 26 пацієнтів контрольної групи,

45-основної), у інших пацієнтів діагноз був верифікований на основі комплексного клініко-лабораторного дослідження та спостереження (в тому числі інструментального) за перебігом хвороби.

Серед інструментальних методів діагностики патології органів БПДЗ УЗД має найбільш широке застосування в зв'язку з неінвазивністю, відсутністю променевого навантаження, доступністю використання. УЗД виконано 100 % хворим контрольної та основної груп.

При оцінці стану кукси ПЗ та суміжних органів, проводилася оцінка наступних показників: візуалізація післяопераційних змін, розмір кукси залози, характер її морфологічних змін; ознаки інтрапанкреатичної чи біліарної гіпертензії, наявність парапанкреатичних рідинних скупчень, а також рідинних скупчень інших локалізацій, наявність збільшених лімфатичних вузлів черевної порожнини та заочеревинного простору, стан паренхіми печінки та наявність вогнищевих змін, стан кровотоку по воротній вені, її магістральним гілкам, артеріальній системі БПДЗ. Візуалізація кукси ПЗ після ПДР була можлива у 72,6% (82 з 113 пацієнтів), при цьому в більшості випадків спостерігали її атрофію, зникнення часточкової будови, локалізоване чи дифузне підвищення ехогенності ПЗ, наявності ділятациї (більш як 3 мм) головної панкреатичної протоки. В той ж час УЗД не давало змогу провести оцінку динаміки ступеню фіброзу ПЗ, що є важливим у хворих, оперованих з приводу ускладнених форм ХП.

Для визначення чутливості, специфічності та діагностичної ефективності УЗД в діагностиці післяопераційних змін та рецидиву пухлини на першому етапі дослідження (контрольна група) нами обстежено 29 хворих, які перенесли ПДР з приводу злоякісних уражень органів БПДЗ. Чутливість, специфічність та діагностична точність УЗД в диференційній діагностиці локального рецидиву пухлини та післяопераційних анатомічних змін в зоні ПСА та в куксі ПЗ була низькою (33,3%, 73,1% та 68,9%), низькими ці показники були також у визначенні наявності та характеру збільшення лімфатичних вузлів (44,4%, 68,4%, 58,6%). Чутливість, специфічність та діагностична ефективність УЗД

при верифікації вогнищевої патології печінки склали 66,7%, 86,7% та 82,6% відповідно, що вимагало проведення додаткових обстежень при виявленні даної УЗ-симптоматики. У той ж час УЗД довело досить високу чутливість і специфічність в діагностиці стеатозу печінки – 95,6% та 85,7% відповідно. УЗД показало високу чутливість (100%) в виявленні рідинних утворень в куксі ПЗ, парапанкреатичній зоні, але досить часто порожнини таких утворень мали множинні перетинки, додаткові, фіксовані до стінок, ехогенні структури, що не дозволяло виключити злоякісний процес і вимагало проводити додаткові методи дослідження (МРТ) (рис.3.1), визначення пухлинних маркерів крові (СА-19-9) та маркерів і ферментів кістозного вмісту (СЕА, СА-125, СА-19,9, амілаза, трипсин, ліпаза, патент на корисну модель 23956).

Таким чином, аналізуючи отримані результати УЗД не може бути використане як скрінінг для верифікації рецидиву пухлини та післяопераційних змін.

Нативне КТ (з пероральним контрастуванням) було виконано 24 хворому після ПДР, 11 – після ДР, 8 – ОРПЗ, 2 – після ТПЕ. На першому етапі роботи (контрольна група) проведено визначення діагностичної значущості цього методу дослідження.

Принципово важливим є знання методики, за якою виконана ПДР, для правильної ідентифікації зон анастомозів та післяопераційних змін. Чітка співпраця хірурга та спеціаліста з променевої діагностики дає змогу суттєво підвищити ефективність проведеного обстеження. Верифікація аферентної петлі суттєвою мірою залежала від наявності в петлі повітря, рідини низької щільності чи перорального контрасту. Інколи наявність тонкокишкових складок дозволяло ідентифікувати петлю, але лише у малої кількості хворих (7 хворих, 8,3%). У більшості хворих (19 хворих, 79,1%) аферентна петля не заповнювалася пероральною контрастною речовиною. При нативному дослідженні місцевий рецидив було практично неможливо відрізнити від петель тонкої кишки, особливо в ранній стадії.

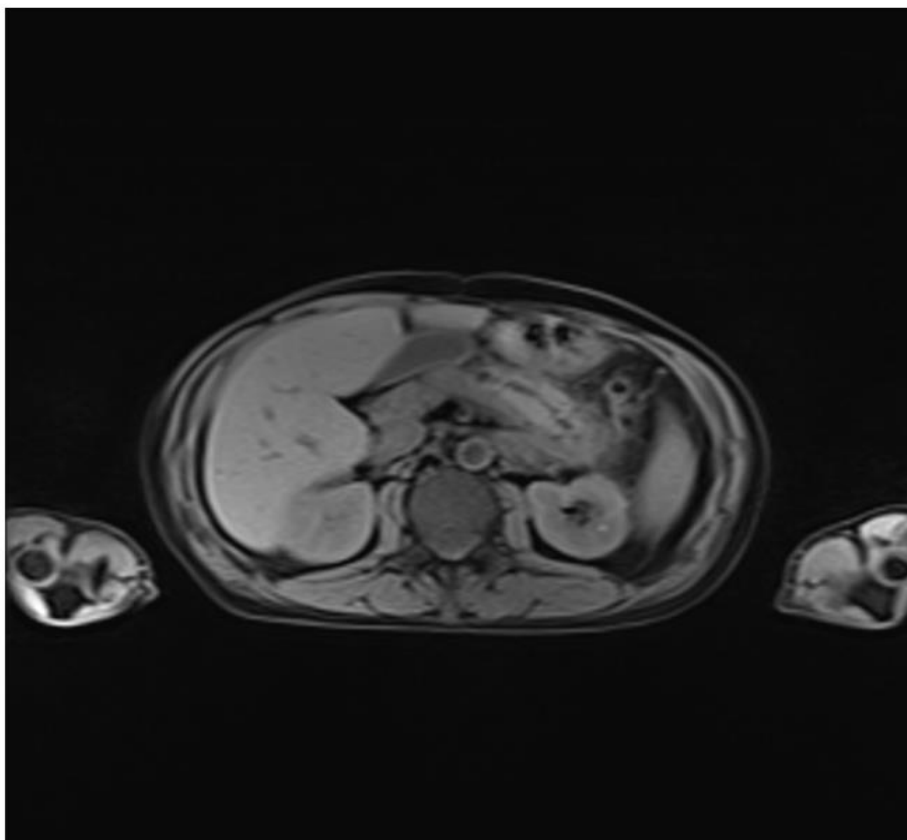


Рис.3.1. МРТ. Рецидив пухлини після ПДР у вигляді кістозного утворення:

амілаза, ліпаза, трипсин – відсутні, СА 19-9 – 2119 Од/мл, СЕА-280 нг/мл.

Чутливість, специфічність та діагностична ефективність при нативному КТ-дослідженні були низькими як в діагностиці локального рецидиву при злоякісних пухлинах, так і визначенні наявності та характеру лімфатичних вузлів (50%, 73,3%, 75% та 42,9%, 69,6%, 68,5% відповідно). В той ж час нативне КТ мало високу чутливість і специфічність в діагностиці стеатозу печінки (100% та 80% відповідно), тому поруч з УЗД використовувалось для визначення наявності та моніторингу стеатозу печінки, який, як доведено в нашому дослідженні (розділ 4.1), є специфічним наслідком проксимальних резекцій ПЗ.

Визначити динаміку фіброзу кукси ПЗ після її резекцій при нативному КТ дослідженні було неможливо.

Базуючись на результатах, отриманих у хворих контрольної групи, на другому етапі дослідження як метод скрінінгу для диференційної діагностики рецидиву пухлини, післяопераційних змін, виявлення ураження суміжних органів було застосовано МСКТ з болюсним контрастним підсиленням. Це дослідження виконано у 77 хворих після ПДР, 20 – ДР ПЗ, 4 –ТПЕ, 17 – ОРПЗ. Залежно від перебігу патологічного процесу, характеру програми обстеження чи скрінінгу кожному хворому дослідження виконували від 1 до 7 разів. Сканування в артеріальну фазу проводили на 30-й с, а сканування в порталну фазу – на 65–75-й с. після початку введення контрастного препарату. Постпроцесорна обробка містила побудову об'ємних та багатоплощинних реформацій на основі зображення обох фаз постконтрастного сканування. Цей підхід є універсальним, дозволяє отримати необхідну інформацію щодо кукси ПЗ, оточуючих органів і судинних структур, не залежить від кількості лінійок детекторів томографу, сканування може виконуватися як на томографі з 4, так і 40 рядами детекторів.

Внутрішньовенне контрастування дало змогу візуалізувати аферентну петлю після ПДР в зв'язку з підсиленням стінки кишки (53 хворих, 68,8%). У 10 хворих була використана методика, що запропонована Heiken J. et al. (1984), з використанням глюкагону, яка дозволила візуалізувати аферентну петлю в 100% випадків. Гастроентероанастомоз був розташований спереду, його ідентифікували за ходом шлунка. Панкреатосюностомоз був розташований правіше від залишених хвоста і тіла ПЗ (в більшості випадків спостерігали їх атрофію), позаду анастомозу візуалізувалися верхня брижова артерія і вена (рис. 3.2).



Рис.3.2. МСКТ. Стан після ПДР. Дані за рецидивів відсутні.

В 13 випадках (16,8%) спостерігали стеатоз ПЗ, критеріями якого були зниження денситометричних показників тканини органу нижче, ніж 30 Нu та різниця – 5 та менше в показниках аттенуації ПЗ та селезінки (порівнюється 5 ділянок ПЗ та 3 – селезінки). Локальні форми стеатозу були виявлені в 5 спостереженнях, що вимагало додаткового проведення МРТ, при цьому в двох випадках була виявлена пухлина кукси ПЗ. При аналізі КТ-зображень, що були виконані до операції, у 10 хворих ці зміни в ПЗ були відсутні.

В усіх випадках після ПДР була ідентифікована панкреатична протока, діаметр якої складав від 4 до 8 мм, при цьому була відсутня кореляція між функцією ПЗ і діаметром вірсунгової протоки, при аутопсійних спостереженнях жодного випадку стенозу ПСА навіть при діаметрі протоки більш як 10 мм виявлено не було (рис.3.3).

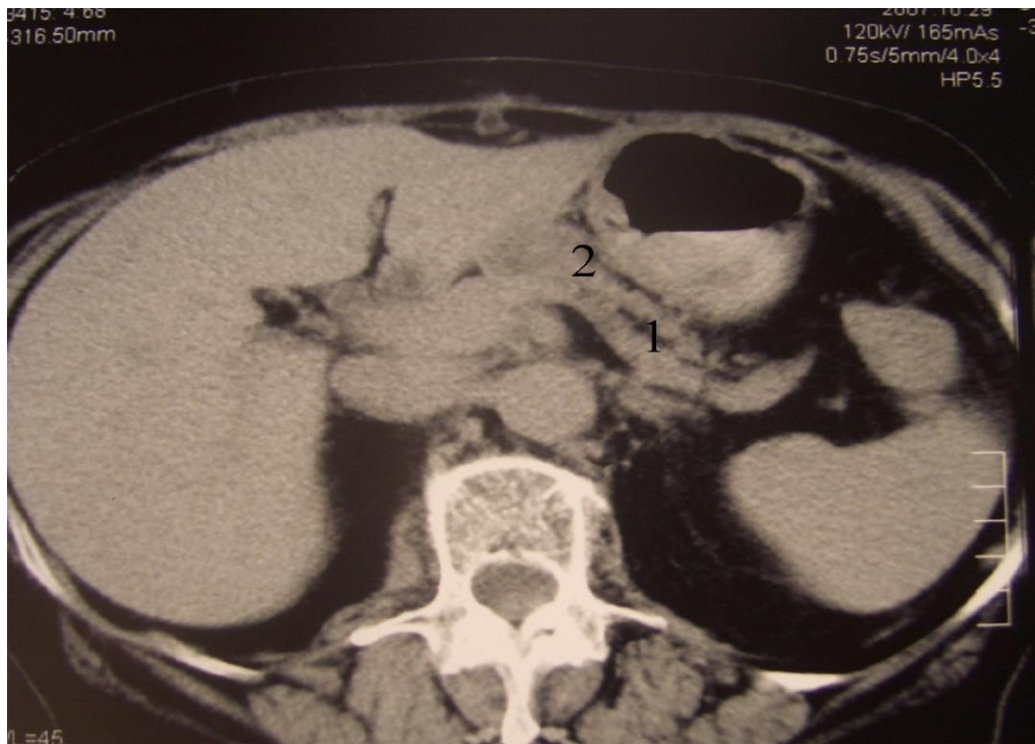


Рис.3.3. Стан після ПДР. Атрофія, фіброз кукси ПЗ, ділятація вірсунгової протоки. 1– вірсунгова протока, 2 – ПСА.

У 59 хворих, що перенесли ПДР, через 6 міс і більше після операції були виявлені різні ступені фіброзу ПЗ (легка – сегментарне підвищення ехогенності до 50 ОД Нн, середня – дифузно-вогнищеве фіброзне переродження, збільшення щільності тканини ПЗ до 75-80 ОД Нн, важка – розповсюджені фіброзно-склеротичні зміни, підвищення щільності тканини залози більш 80 ОД Нн). Легка ступень визначена у 7 хворих, середнього ступеня важкості – у 36, важка – у 16. При цьому передопераційні фіброзні зміни (КТ-верифіковані) були визначені у 3 хворих з легким післяопераційним фіброзом, 12 – середньоважким, 10 – важким фіброзом. У жодного хворого, що оперовані з приводу ускладнених форм ХП не спостерігали зменшення ступеню фіброзу ПЗ при МСКТ, що був визначений до операції, як після ПДР, так і ОРПЗ, однак після ПДР прогресування з легких і середньо важких форм до важких форм фіброзу спостерігалось у всіх пацієнтів, а після ОРПЗ тільки у 2 з 7 хворих (28,5%). Прогресуюча атрофія кукси ПЗ (зменшення об'єму, товщі паренхіми) спостерігалася у всіх хворих після ПДР, і була менш суттєва після ОРПЗ –

волюметричні характеристики кукси ПЗ наведені в розділі 4.1. Через 12 та 18 міс після операції у 2 хворих, що перенесли ПДР з кріоабляцією кукси залози, взагалі не вдалося диференціювати елементи хвоста ПЗ, при цьому важкі ендокринні порушення були відсутні. Суттєво менші фіброзні зміни після операції спостерігали після ДР (вихідний середньоважкий фіброз – 7 (35%), розвитку нових випадків і прогресування фіброзу не спостерігали, хоча у 2-х хворих у віддалені терміни після операції розвинулися компресійні ускладнення).

У однієї хворої після перенесеного важкого панкреонекрозу через 2 роки після ПДР спостерігалось повне заміщення дистальних відділів ПЗ кістозним утворенням, пункція якого підтвердила його доброякісний характер, ендокринних порушень у цієї хворої не спостерігали (рис.3.4).

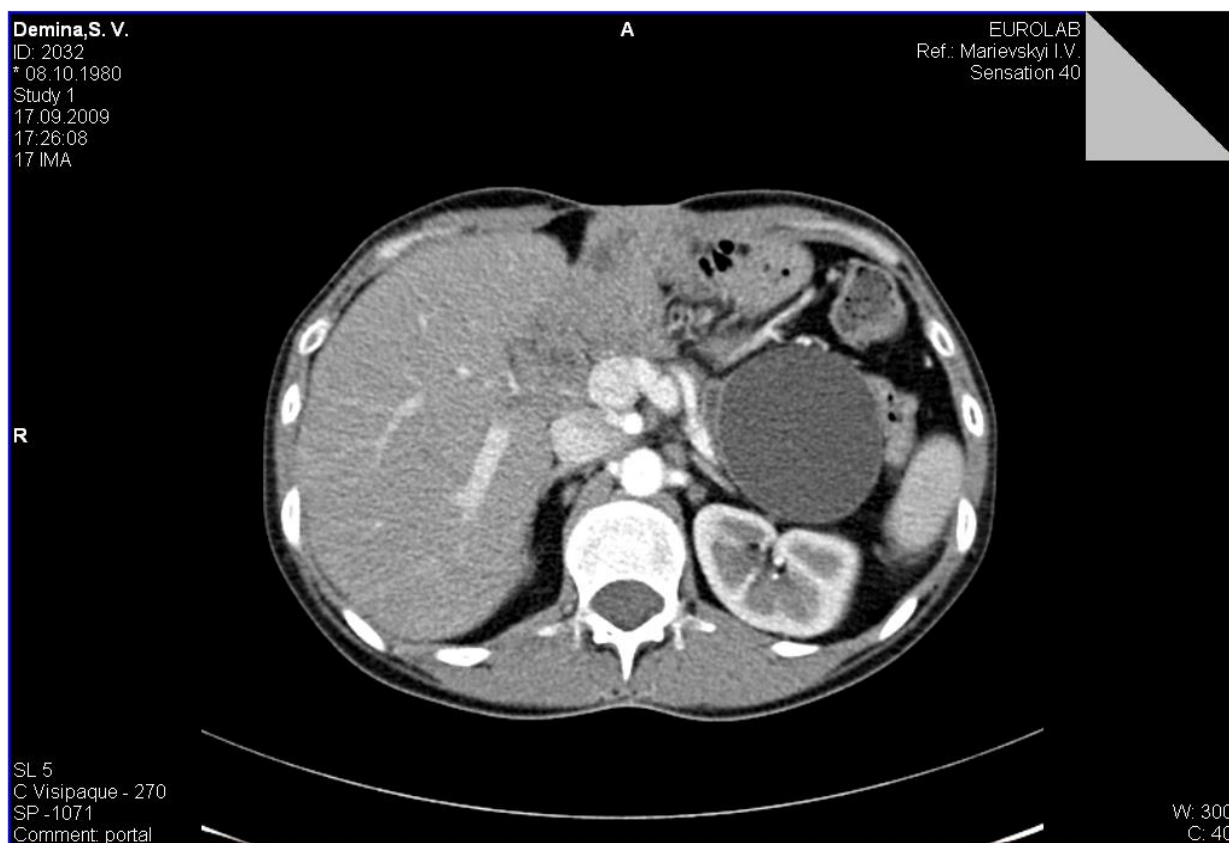


Рис.3.4. МСКТ. Кістозна трансформація кукси ПЗ після ПДР:

Амілаза, ліпаза, тріпсін – відсутні, СА 19-9 – 38 Од/мл, СЕА-0,05 нг/мл, СА-125-30 Од/мл.

Пневмобілію після ПДР спостерігали в 90,9 % випадках, переважно в протоках лівої частки печінки, при відсутності клінічних явищ холангіту, пневмобілія мала тенденцію к тривалій персистенції.

Після ПДР відмічали потовщення фасціальних пластинок у 46 (59,7%) хворих. Ступень потовщення суттєво відрізнялася у різних хворих і мала тенденцію до збереження протягом тривалого часу після операції. У більшості хворих після ПДР та операції Beger відмічали периваскулярну муфту навколо ЧС, загальної печінкової артерії, ВБА протягом 6 міс (а інколи і більше) після оперативного втручання.

Дослідження в динаміці з маркерним контролем давало змогу провести диференційну діагностику між післяопераційними змінами та наявністю рецидиву пухлини.

Реактивна лімфаденопатія з розмірами 1-1,5 см за короткою віссю, яка реєструвалася протягом перших 2 міс після ПДР, в жодному випадку не була ознакою рецидиву захворювання. В більшості випадків лімфаденопатія брижі тонкої кишки спостерігалася протягом 2 років і більше після операції. В той ж час дрібні лімфатичні вузли не мають специфічних ознак пухлинного ураження і починають диференціюватися лише при розмірах від 0,4 см як овоїдні структури з чіткими контурами, що зберігають відносно низьку щільність в порівнянні з паренхіматозними органами, що накопили контраст, і заповненими контрастом судинами. При визначенні чутливості, специфічності МСКТ (36 хворих після ПДР) ці показники склали 80 % та 68,9% відповідно при розмірі вузлів до 2 см та 100% та 91,4% відповідно при розмірі вузлів більш, як 2 см. При обстеженні хворих в динаміці, при зростанні показника СА-19-9 чи появи вогнищ в печінці спостерігалася також інтенсивне накопичення контрастної рідини в артеріальну фазу збільшуваними лімфатичними вузлами, що вже було прямою ознакою їх метастатичного ураження.

Місцевий рецидив злоякісної пухлини визначався у вигляді додаткового м'якотканинного компоненту зоні операції, гіподенситивного в артеріальну фазу. В цих випадках контрастне підсилення, що дозволяло провести

візуалізацію стінки кишки, визначало додатковий м'якотканинний компонент. Рецидив пухлини після ДР ПЗ визначався у вигляді м'якотканинного утворення, що зливався з куксою ПЗ, гіподенситивний в артеріальну фазу контрастного дослідження. При визначенні чутливості і специфічності МСКТ в діагностиці локального рецидиву (36 хворих після ПДР, 7 – після ДР) ці показники склали 100% та 95,2%.

В одному випадку після ПДР з приводу метастазу меланоми в голівку ПЗ, через 3 роки після операції виявлений новий метастаз в куксу ПЗ .

В артеріальну фазу МСКТ дослідження також визначалися особливості будови вісцеральних гілок черевної аорти, наявність аневризм (2 випадки – селезінкова та печінкова артерія). В 2 випадках, при наявності у хворих абсцесів печінки (рис.3.5), з метою визначення етіології даного ускладнення обом хворим виконана КТ-ангіографія, де виявлене ушкодження загальної печінкової та правої печінкової артерії (рис 3.6).

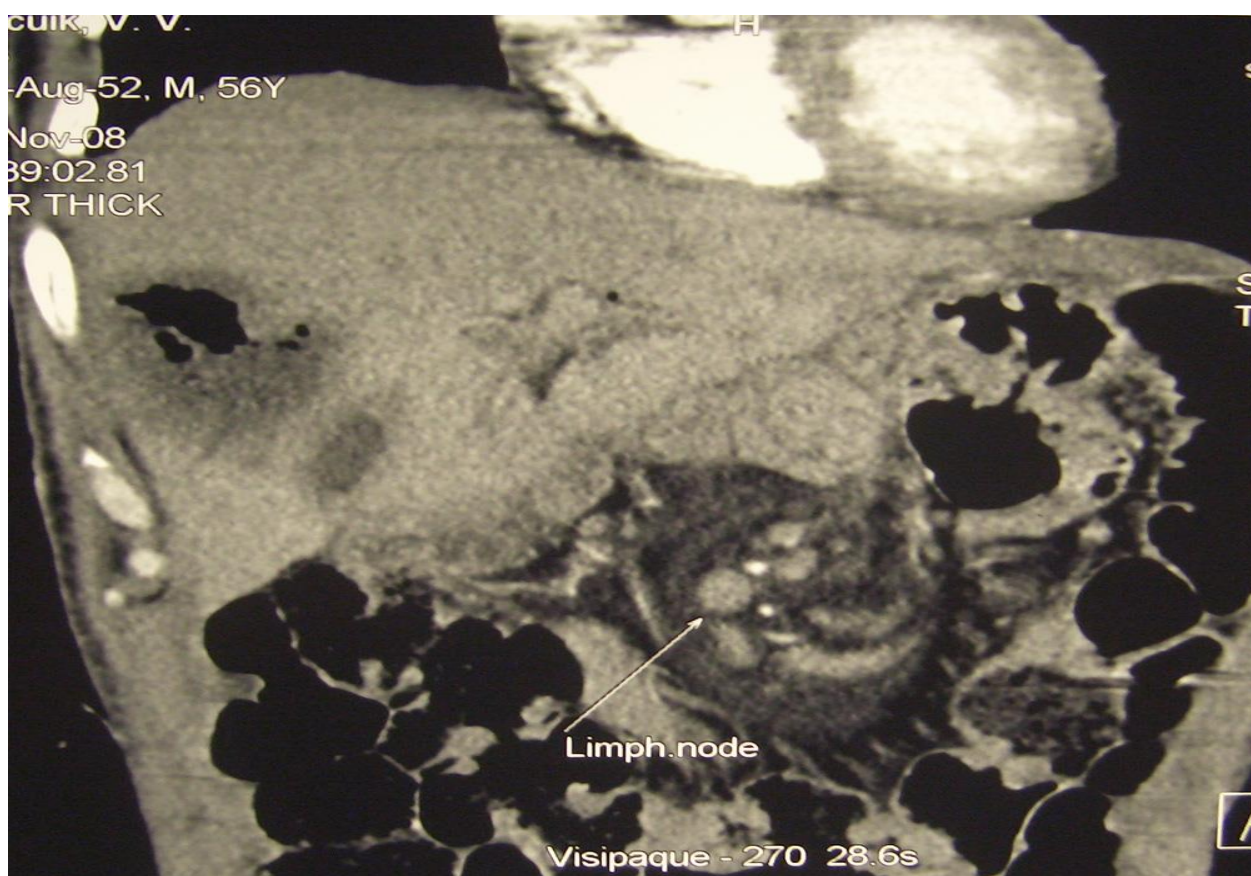


Рис.3.5. МСКТ. Абсцеси печінки після ПДР.



Рис.3.6. КТ-ангіографія. Ушкодження загальної печінкової артерії.

Чутливість і специфічність МСКТ в діагностиці метастазів печінки (36 хворих після ПДР, 7 – після ДР) склало 83,3% та 88% відповідно (суттєві складності були в диференційній діагностиці вогнищового стеатозу та метастатичного ураження печінки), тому виявлена вогнищева патологія печінки в більшості випадків вимагало виконання МРТ.

Таким чином, проведене дослідження довело необхідність багатофазного сканування (при болюсному контрастному підсиленні) у хворих, що перенесли резекції ПЗ. МСКТ в пізню артеріальну фазу дає змогу визначити наявність локального рецидиву, оцінити вволікання в пухлинний процес вісцеральних гілок черевної аорти, визначити патологію (аневризми, травми) артеріальних структур. Сканування в портальну фазу дає змогу визначити та оцінити характер ураження лімфатичних вузлів, стан судин системи воротної вени, їх вволікання в пухлинний процес, стан паренхіми печінки.

МРТ дослідження (+ МРПХГ) було виконано у 39 хворих після ПДР, 10 – ДР ПЗ, 1 – ТПЕ, 8 – ОРПЗ (у всіх цих хворих МРТ також виконана в доопераційному періоді). Як першу лінію дослідження МРТ проводили для моніторингу стану кукси ПЗ у хворих, що оперовані з приводу ІПМН, контролю стану печінки та ПЗ після виконаної кріоабляції, при первинних ізоденситивних пухлинах ПЗ, оцінці біліарної та панкреатичної протокових систем за наявності відповідної клінічної симптоматики. Для діагностики вволікання в процес судин в протокол дослідження була залучена ультракоротка послідовність T2-True FISP (Trufi) в коронарній та аксіальній проекціях, при цьому досліджували зміни ЧС, ВБА, ВБВ, селезінкових артерії і вени.

При визначенні ступеня фіброзу ПЗ у хворих, які перенесли ПДР, встановлено, що фіброз легкого ступеня до операції спостерігали у 8 хворих, середньої ступені важкості – у 5, важкий – 3 пацієнтів. Після операції (в терміни 6 міс і більше) фіброз розвинувся у 12 хворих (середньоважкий), зменшення ступеня фіброзу не спостерігали у жодного пацієнта, у 5 хворих з легким ступенем фіброзу розвинулися середньоважкі форми, у 1 – важка, при середній ступені важкості фіброзу у всіх хворих ці зміни прогресували до важких форм. Ці дані корелюють з результатами, що отримані при МСКТ дослідженні. Аналогічні результати отримані і у хворих після ОРПЗ (вихідні зміни - легкий фіброз – 3 хворих, середнього ступеню важкості – 4 хворих, важкий – 1 хворий) – регресія фіброзу була відсутня, але прогресія до важких форм спостерігалася у 3 хворих. У всіх цих хворих розвинулися компресійні ускладнення, які потребували оперативного втручання (важка форма фіброзу була також верифікована морфологічно). У 7 хворих на ускладнені форми ХП, яким виконана ДР, до операції легка форма фіброзу спостерігалася у 3 пацієнтів, середньо важка – у 4. Прогресування процесів фіброзу до важких форм спостерігали у 2 пацієнтів, у цих хворих розвинулися компресійні ускладнення, які потребували повторного оперативного втручання (ступень фіброзу, що була визначена на МРТ, відповідала морфологічним даним). Таким

чином, прогресування фіброзу, що визначене при МРТ, у хворих, яким виконані ОРПЗ чи ДР з приводу ускладнених форм ХП, може бути предиктором розвитку компресійних ускладнень, які потребують оперативного лікування.

МРПХГ дозволяла діагностувати біліарну і панкреатичну гіпертензію (чутливість і специфічність методики склали 100% та 98,1% відповідно). Ці дані також були отримані при УЗД та МСКТ, але об'ємна МІР реконструкція при МРТ давала змогу чітко на всьому протязі простежити протоки і оцінити їх стан, що є принципово важливим у хворих після ОРПЗ та пацієнтів, оперованих з приводу ІПМН. Функція біліодігестивного анастомозу оцінювалася за непрямыми ознаками – наявністю застійного рідинного вмісту в петлі кишки, наявністю холангіоектазії, а також рубцевих змін в ділянці ворот печінки (рис.3.7).

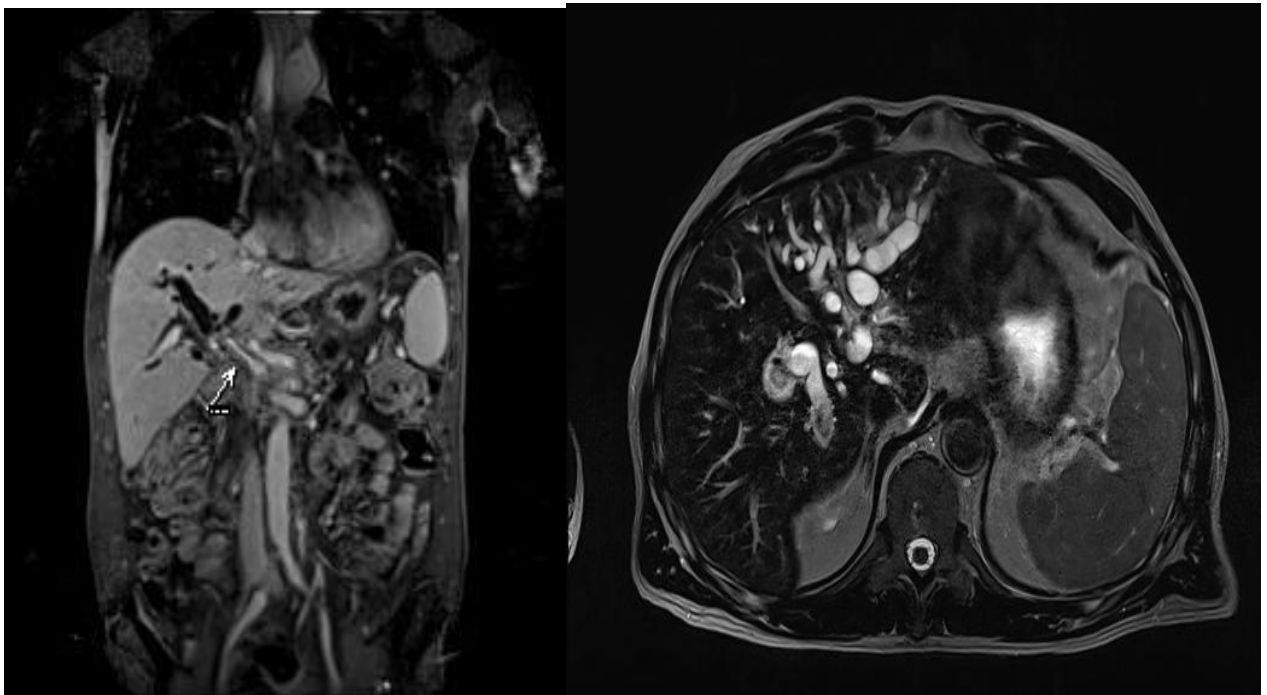


Рис. 3.7. МРТ. Стан після ПДР. Біліарна гіпертензія, стеноз воротної вени (інтраопераційно – кріоабляція воротної вени). СА-19-9 1450 нг/мл. Випадок розцінений як рецидив пухлини в воротах печінки.

МРТ мало високу чутливість (100 %), але низьку специфічність (76,7%) (n=25) в визначенні наявності локального рецидиву, оскільки ДАК та фіброзний панкреатит викликали однакове зменшення інтенсивності сигналу на T1-завислих зображеннях.

Чутливість та специфічність МРТ в діагностиці метастатичних змін печінки склали 100% та 96,9%. Метастази визначалися як вогнища округлої форми, різного діаметру, що мали підвищений МР сигнал на T2 ВЗ часто з зоною набряку і гіподенситивні на T1ВЗ, де набряковий компонент був виражений недостатньо.

У 19 хворих, де був клінічно встановлений діагноз рецидив пухлини (зростання СА-19-9, прогресуюча втрата ваги, больовий синдром) проведено одночасно МСКТ, МРТ та ПЕТ дослідження. Чутливість ПЕТ в визначенні локального рецидиву складала 100%, специфічність – 93,8%, МСКТ – 100% та 83,3%, МРТ – 75% та 88,2% відповідно, в виявленні метастазів печінки – ПЕТ – 41,7% та 43,8%, МСКТ – 75% та 77,8%, МРТ – 91,7% та 87,5% відповідно. ПЕТ, на відміну від інших методик дослідження дозволило діагностувати екстраабдомінальні метастази у 9 хворих (рис.3.8, 3.9.). Крім того, ПЕТ мало найбільшу чутливість і специфічність в визначенні інших інтраабдомінальних вогнищ (100% та 100%, у той час, як МСКТ – 60% та 73,6% та МРТ – 40% та 77,8% відповідно).

Таким чином, враховуючи низьку чутливість та специфічність УЗД та нативного КТ-дослідження в диференціальній діагностиці рецидиву пухлини та післяопераційних змін після резекцій ПЗ з приводу злоякісних новоутворень, скрінінговим методом вважаємо МСКТ з болюсним контрастним підсиленням, який при виявленні патологічних змін печінки, біліарної гіпертензії вимагає додаткового проведення МРТ-обстеження. ПЕТ є обов'язковим діагностичним методом у хворих з рецидивом пухлини, яким планується повторне оперативне втручання, оскільки дозволяє визначити додаткові інтра- та екстраабдомінальні пухлинні вогнища. МРТ дослідження має бути первинним методом обстеження хворих, що перенесли оперативні втручання з приводу ускладнених форм ХП,

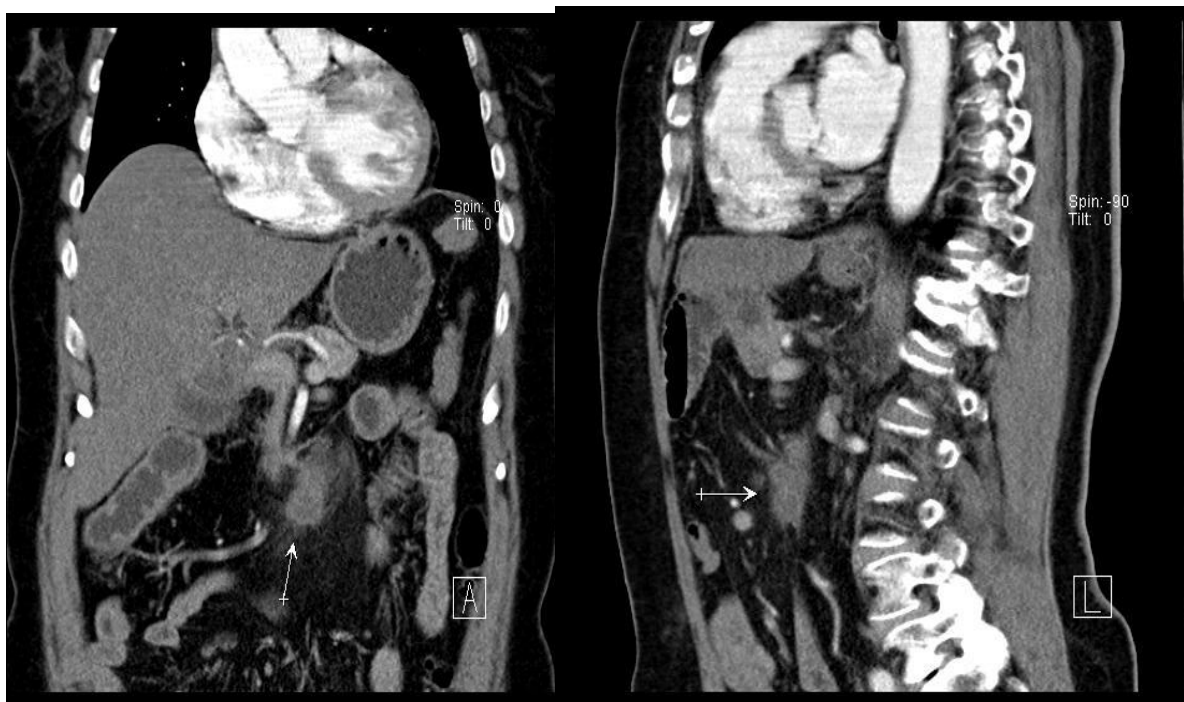


Рис. 3.8. Хвора Л., 57 р. МСКТ. Локорегіонарний рецидив через 21 міс після ПДР. Планується оперативне втручання з приводу рецидиву пухлини.

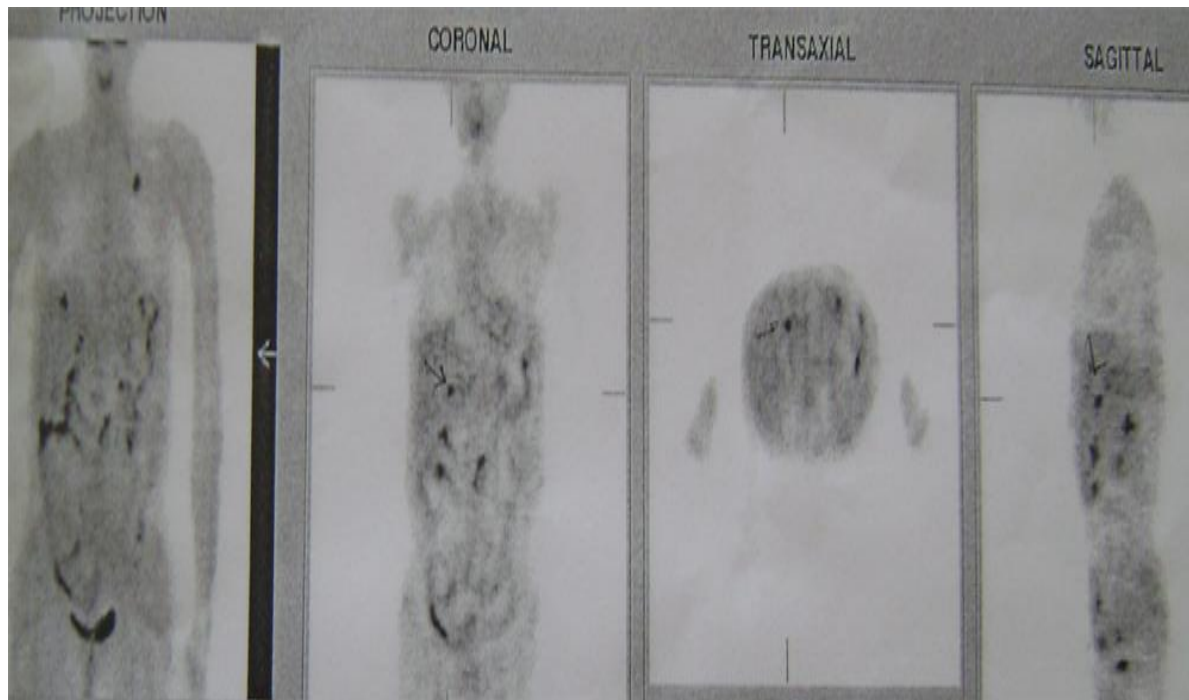


Рис.3.9. Хвора Л. 57 р. ПЕТ. Стан після ПДР. Локорегіонарний рецидив, метастази в підключичні лімфатичні вузли, печінку. Оперативне втручання недоцільне внаслідок дисемінації процесу.

оскільки найбільш чітко дає змогу оцінити динаміку стану паренхіми ПЗ, біліарної та панкреатичної протокової систем. Застосування розробленого алгоритму обстеження хворих з використанням променевих та хвильових технологій дозволило в основній групі хворих в 95% встановити наявність рецидиву пухлинного процесу, прогресування фіброзного процесу з розвитком компресійних ускладнень, диференціювати рецидив пухлини від післяопераційних змін, визначити розповсюдженість пухлини, діагностувати наявність пізніх хірургічних ускладнень, що дало змогу обрати оптимальну лікувальну тактику у хворих у віддалені терміни після резекцій ПЗ.

3.3. Аналіз причин незадовільних результатів резекцій підшлункової залози, ступені важкості і класифікація постпанкреаторезекційного синдрому

Постпанкреаторезекційні наслідки та порушення, що викликають обмеження багатьох аспектів життєдіяльності та знижують якість життя оперованих хворих, містять больовий синдром, синдром мальасиміляції, ендокринної панкреатичної недостатності, печінкової недостатності тощо, і як наслідок, порушення нутритивного статусу з розвитком серцево-судинних, неврологічних та інших ускладнень. Крім того, ступень важкості ППРС залежить від характеру перебігу основного захворювання, наявності супутньої патології, ускладнень з боку інших органів та систем, пов'язаних з імунними, інфекційними порушеннями тощо, наявності та важкості синдрому взаємного обтяження. На ступень важкості обмеження життєдіяльності впливають зниження рівнів фізичної та розумової працездатності, наявність станів, що потребують систематичних (в тому числі невідкладних) лікувальних заходів, що вимагають пацієнтів дотримуватися визначеного режиму життєдіяльності, що обмежує їх мобільність та можливість здійснювати звичайний ритм життєдіяльності, виконувати професійну діяльність колишньої інтенсивності та обсягу.

Ступень порушення функцій травлення та ендокринної регуляції, що призводить до обмеження життєдіяльності, встановлювали у відповідності до основних клініко-інструментальних та клініко-лабораторних даних. Визначення ступенів важкості ППРС проводили у хронічну фазу ППРС (6–12 міс та більше після операції).

При незначних, легких порушеннях функцій органів травлення (I ступень) були відсутні ознаки суттєвого порушення функцій органів та систем, необхідність в постійній медикаментозній терапії та дотриманні дієти. Цукровий діабет відсутній чи легкого ступеню. Больовий синдром періодичний, тимчасовий, помірний. Відсутні чи виявляються несуттєві відхилення показників функції органів травлення, ендокринної системи, системи кровообігу, нервової системи, кровотворення. Моторно-евакуаторна функція шлунку, кишківника знаходилася у межах норми чи була несуттєво змінена. Показники внутрішньопорожнинного травлення несуттєво знижені. Дефіцит маси тіла відсутній чи несуттєвий. В контрольній групі I ступень ППРС була у 43 (52,4%) хворих, в основній - 64 (61,5%) (табл.3.8). При аналізі показників нутритивного індексу виявлено, що у всіх хворих вони знаходилися на рівні 100 та вище (95,3% хворих контрольної групи, 100%-основної).

При помірних, середньо-важких порушеннях функціях травлення (II ступень) діагностувалися ознаки помірних порушень функцій органів і систем, що призводить до необхідності виконання визначеного режиму життєдіяльності, дотримання систематичної дієти та підтримуючої медикаментозної терапії, зменшення фізичних та розумових навантажень. Болі в животі непостійні, помірно виражені, симптоми диспепсії непостійні, регулярні. Клініка печінкової недостатності, інтоксикаційного синдрому відсутня, чи є епізодичні прояви цих ускладнень, ознаки портальної гіпертензії відсутні чи спостерігаються помірні відхилення показників тиску у системі воротної вени. Цукровий діабет легкого ступеня. Порушення трофологічного статусу несуттєві чи помірно виражені (дефіцит маси тіла легкий чи помірний – до 10 – 20% від належної ваги). В контрольній групі II ступень ППРС була у 20

(24,4%) хворих, в основній – 28 (26,9%) (табл.3.8) При аналізі показників нутритивного індексу встановлено, що у більшості хворих вони знаходилися в межах 95–100 (100% хворих контрольної і основної групи).

При виражених, важких порушеннях функцій травлення (III ступень) діагностуються ознаки вираженого порушення функцій органів та систем, що призводить до вимушеного обмеження режиму життєдіяльності, підтриманню постійної строгої дієти, необхідності регулярного застосування ентеральної та систематичної парентеральної терапії, необхідності дотримання домашнього чи ліжкового режиму. Абдомінальний больовий синдром практично постійний. Виражені моторно-евакуаторні порушення функцій ШКТ. Відмічаються явища печінкової недостатності, можлива наявність портальної гіпертензії без систематичних кровотеч. Цукровий діабет середнього чи важкого ступеня. Порушення трофологічного статусу помірні чи виражені (дефіцит маси тіла 20% і більше від належної ваги). В контрольній групі III ступень ППРС була у 13 (15,9%) хворих, в основній – у 10 (9,7%) (табл.3.8). При аналізі показників нутритивного індексу встановлено, що у більшості хворих вони знаходилися в межах 85 – 95 (92,3% хворих контрольної групи, 90% - основної групи).

При різко виражених, вкрай важких порушеннях функціях травлення (ступінь IV) визначаються ознаки різкого порушення функцій органів та систем, що призводить до примушеного суттєвого обмеження життєдіяльності хворого – відмов від фізичних та нервово-психічних навантажень, нездатності поза домом пересуватися без допомоги. Болі в животі постійні, різко виражені, призводять до відмови від прийому їжі, необхідності регулярного застосування парентерального живлення. Спостерігається синдром полігландулярної недостатності. Симптоми інтоксикації постійні, порушення трофологічного статусу носять різко виражений характер – аліментарна дистрофія, виснаження, квашиоркор. В контрольній групі IV ступень ППРС була у 6 (7,3%) хворих, в основній – 2 (1,9%) хворих (табл.3.8) При аналізі показників нутритивного індексу встановлено, що у більшості хворих вони були менш 85 (100% хворих контрольної і основної групи).

Розподіл хворих залежно від ступеня важкості ППРС наведений в табл.3.8. Частота важких форм (III – IV) ППРС в контрольній групі склала 23,2% (19 хворих) (після ТПЕ – 50%, ПДР– 22,9%, ОРПЗ – 23,1% ДР– 17,6%). В основній групі частота важких форм ППРС склала 11,5% (12 хворих) ($p<0,05$), при цьому після ТПЕ – 25%, ПДР – 9,8%, ОРПЗ – 11,8%, ДР – 13,6% пацієнтів.

Таблиця 3.8

Ступені важкості постпанкреаторезекційного синдрому

Характер оперативного втручання	Контрольна група				Основна група			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
ТПЕ	-	2	1	1	-	3	1	-
ПДР	25	12	8	3	37	18	5	1
Органо- зберігаючі резекції ПЗ	8	2	2	1	11	4	2	-
ДР	10	4	2	1	16	3	2	1
Всього	43	20	13	6	64	28	10	2
	(52,4 %)	(24,4 %)	(15,9 %)	(7,3 %)	(61,5 %)	(26,9 %)	(9,7%)	(1,9%)

При аналізі частоти і патогенетичних факторів розвитку важких форм ППРС після ДР ПЗ виявлена їх практично однакова частота в контрольній та основній групах (17,6% та 13,6% відповідно). У 1 хворого основної та 2 – контрольної групи, де були виконані R1/R2 мультівісцеральні резекції з приводу злоякісних новоутворень, спостерігалось прогресування пухлинного

процесу, з кахексією, больовим синдромом та метаболічним дефіцитом через 6 – 8 міс після операції (всі хворі померли протягом першого року після операції). У 2 хворих основної та 1– контрольної груп були виконані ДР ПЗ з приводу ускладнених форм ХП з наступним прогресуванням процесу в проксимальних відділах ПЗ, що потребувало повторних оперативних втручань (проксимальна резекція ПЗ за оригінальною методикою -1 хворий основної групи, 1– контрольної, що призвело до ліквідації метаболічного дефіциту, холангіостомія, дренування абсцесів печінки – 1 хворий основної групи (триваюче зловживання алкоголем в післяопераційному періоді), летальний наслідок). Протягом наступних 1-3 років після операції розвиток важких форм ППРС спостерігали у 3 хворих контрольної групи (2 – прогресування пухлинного процесу, 1– важкий декомпенсований ЦД на фоні триваючого зловживання алкоголем) та 2– основної групи (1- прогресування пухлинного процесу, 1 – декомпенсований ЦД на фоні вихідного цирозу печінки).

Частота важких форм після ОРПЗ була суттєво нижчою в основній групі в порівнянні з контрольною (2 хворих (11,8%) та 3 хворих (23,1%) відповідно, $p<0,05$). В контрольній групі причиною важких форм ППРС були прогресуюча важка екзо- та ендокринна панкреатична недостатність після операції Izbicki, больовий синдром (1 хворий), портальна гіпертензія з рецидивуючими шлунковими кровотечами після операції Frey (1 хворий), біліарна гіпертензія, холангіогенні абсцеси після операції Frey (1 хворий) (хворі загинули протягом 3-х років після оперативного втручання). В післяопераційному періоді всі хворі зловживали алкоголем. У всіх пацієнтів операції були виконані на фоні існуючого цирозу печінки. В основній групі важкі форми ППРС були обумовлені прогресуванням пухлинного процесу (1 хворий), триваючим зловживанням алкоголем на фоні вихідного цирозу печінки (1 хворий). Протягом 1-3 років в контрольній та основній групах не спостерігали розвитку важких форм ППРС та летальних наслідків, окрім тих, що вказані вище.

Частота важких форм ППРС після ПДР була суттєво нижчою в основній групі, ніж в контрольній (6 хворих (9,8%) та 11 хворих (22,9%) відповідно).

Причинами важких форм ППРС була операція на фоні важкого сформованого метаболічного дефіциту у хворих на ускладнені форми ХП з анамнезом захворювання більш як 10 років, з важким ЦД, наявністю вихідного цирозу печінки, після перенесених раніше дренуючих оперативних втручань (2 хворих (50%), яким виконана ПДР з приводу ХП в контрольній групі – обидва загинули через 2 та 3 роки після оперативного втручання, 3 пацієнта (16,7% хворих на ХП, яким виконана ПДР) в основній групі). У 2 хворих основної групи та у 3 - контрольної важкий метаболічний дефіцит був пов'язаний з раннім (протягом першого року) прогресуванням пухлинного захворювання після R1/R2 резекцій з приводу злякисних новоутворень на фоні застосування поліхіміотерапії (обидва хворі загинули протягом першого року). У 1 хворого основної групи та у 1 – контрольної важкі форми ППРС були викликані тромбозом воротної вени після її резекції і протезування (хворі загинули через 1 та 2 роки після оперативного втручання). У 1 хворого контрольної групи важка форма ППРС була пов'язана з розвитком абсцесів печінки, у 1 – прогресуванням вихідної печінкової недостатності (оперований на фоні цирозу печінки), у 3 – з розвитком важкої комбінованої екзо- та ендокринної панкреатичної недостатності (у 2 – на фоні вихідного цирозу печінки).

Протягом 1-3 років спостереження за відсутності прогресування пухлинного процесу важкі форми ППРС внаслідок комбінованої екзо- та ендокринної панкреатичної недостатності розвинулися у 3 (9,6 %) контрольної групи та 3 (5,8%) – основної групи. Летальних наслідків, пов'язаних з метаболічним дефіцитом, окрім вказаних вище, не було.

Частота важких форм після ТПЕ склала 50% в контрольній групі (2 хворих) та 25% (1 хворий) – в основній групі, всі випадки були пов'язані з комбінованою екзо- та ендокринною недостатністю ПЗ, 1 хвора контрольної групи загинула через 14 міс після операції від гіпоглікемії.

Таки чином етіологічними чинниками розвитку і прогресування важких форм ППРС є прогресування пухлинного чи фіброзного процесу з розвитком важких нутритивних порушень (58,1%, 52,6% в контрольній групі, 66,7% – в

основній), формування метаболічного дефіциту внаслідок екзо- та ендокринної недостатності ПЗ (58,1%, 68,4% в контрольній групі, 41,7% – в основній), наявність вихідної патології печінки (цироз) (41,2%, 42,1% в контрольній групі, 41,7% – в основній), триваюче зловживання алкоголем (19,4%, 21,1% – в контрольній групі, 16,7% – в основній), зволікання з «радикальним» оперативним втручанням (ПДР) при ускладнених формах ХП, при цьому виконання операції на фоні важкого сформованого метаболічного дефіциту призводить до несприятливих віддалених наслідків (16,1%, 10,5% в контрольній групі, 25%-в основній), наявність пізніх хірургічних ускладнень (9,7%, 10,5% в контрольній групі, 8,3% – в основній).

У зв'язку з різноманіттям патологічних проявів, що виникають в різні терміни після резекцій ПЗ, на основі комплексного дослідження основних етіопатогенетичних ланок ППРС, ми систематизували порушення, що виникають після операції, а також розробили їх патогенетично обгрунтовану класифікацію з метою оптимізації алгоритму діагностики та покращення лікувальних підходів. Наш досвід вказує на важливість врахування як нейрогуморальних, так і метаболічних порушень, що пов'язані з змінами функціональної діяльності органів травлення, що виникають після видалення ПЗ чи її частини та оточуючих органів. Досить часто до складних функціональних і метаболічних порушень приєднуються запальні процеси внаслідок пізніх післяопераційних ускладнень, прогресування фіброзного чи пухлинного процесу, розвитку опортуністичних інфекцій.

До першої групи ми віднесли ускладнення, що виникають внаслідок видалення частини ПЗ та прогресуючих в її куку процесів фіброзу та атрофії (екзо- та ендокринна недостатність ПЗ). До другої групи належать синдроми, пов'язані з порушенням функціональної діяльності органів травлення та їх компенсаторно-приспосовною перебудовою у відповідь на резекцію ПЗ. Це порушення функціональної діяльності печінки, неспецифічна ентеропатія, гастрит куку шлунку, демпінг-синдром тощо. До третьої групи відносимо органічні ураження – біліарну, портальну гіпертензію, пізні хірургічні

ускладнення (абсцеси черевної порожнини та заочеревинного простору, печінки, кишкові, панкреатичні нориці тощо). До четвертої групи входять комбіновані порушення (поєднання патологічних симптомів та синдромів), що зустрічається найбільш часто. Необхідно відмітити, що при всіх варіантах постпанкреаторезекційних проявів та ускладнень можуть бути метаболічні порушення (мікроелементний та вітамінний дефіцити з розвитком уражень шкіри та її додатків, порушенням мінералізації кісткової тканини, нефропатією тощо, серцево-судинні ускладнення, ендокринопатії), анемія, астения.

При визначенні органних клініко-функціональних, клініко-морфологічних та гуморально-гормональних особливостей проявів ППРС, необхідно враховувати (і, відповідно, проводити моніторинг) наявності прогресування пухлинного чи фіброзного процесу, що в значній мірі буде визначати подальшу тактику лікування (повторні оперативні втручання, ХРТ тощо).

Таким чином, класифікація ППРС може бути представлена у наступному вигляді:

Постпанкреаторезекційні синдром:

1. Фаза: гостра, підгостра, хронічна.
2. Ступень важкості: I-IV, квашиоркор, полігландулярна недостатність.
3. Наявність рецидиву пухлинного процесу: є, немає.

Провідні клінічні синдроми:

- I. Синдроми, пов'язані з видаленням частини ПЗ та фіброзно-атрофічними процесами в її куллі
 1. Ендокринна недостатність ПЗ (з вказанням важкості ЦД, ступеня компенсації, наявності специфічних ускладнень).
 2. Екзокринна недостатність ПЗ.
- II. Синдроми, що пов'язані з порушеннями функціональної діяльності органів ШКТ та їх компенсаторно-пристосовною перебудовою після резекції ПЗ.
 1. Неалкогольний стеатоз та стеатогепатит, інші морфофункціональні варіанти ураження печінки.

2. Неспецифічна ентеропатія (в верифікацією переважаючого клінічного синдрому – лактазна недостатність, синдром надлишкового бактеріального росту тощо).
3. Демпінг-синдром.
4. Діарея (внаслідок резекції нервових сплетінь, лімфаденектомії).

III. Органічні ураження: стриктури анастомозів, що сформовані, пептичні виразки кукси шлунку чи анастомозу, кістозні утворення кукси ПЗ, абсцеси печінки, черевної порожнини, заочеревинного простору, тромбоз воротної вени тощо.

IV. Поєднані ураження (комбінація патологічних синдромів).

V. Інфекційні ускладнення (в тому числі опортуністичні інфекції), вторинні пухлинні процеси.

При формулюванні клінічного діагнозу на перше місце виноситься фаза ППРС, потім основне ускладнення, вторинні і супутні захворювання, вказується ступень метаболічного дефіциту та наявність прогресування основного захворювання. Визначаючи органні клініко-функціональні, клініко-морфологічні та гуморально-гормональні особливості проявів постпанкреаторезекційного синдрому, необхідно враховувати часті і суттєві порушення з боку психоемоціональної сфери, що в значній мірі визначають якість життя хворих, що оперовані.

РОЗДІЛ 4

ВИЗНАЧЕННЯ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ ТА МОНІТОРИНГ
ОСНОВНИХ ЛАНОК ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНОГО СИНДРОМУ**4.1. Особливості етіопатогенезу, діагностики та лікування синдрому
мальасиміляції після різних варіантів резекцій підшлункової залози**

Ступень порушення екзокринної функції ПЗ після її резекцій досить різноманітна і її досить важко оцінювати за клінічними проявами. Нами проведення оцінка екзокринної функції ПЗ в різні терміни після операції на основі вимірювання еластази-1 калу, що на сьогодні є “золотим стандартом” в діагностиці екзокринної недостатності ПЗ.

Результати визначення еластази-1 калу після різних видів резекції ПЗ залежно від вихідної функції ПЗ та терміну післяопераційного періоду наведені в табл.4.1.

Таблиця 4.1

Показники еластази-1 після різних варіантів резекцій ПЗ

Ела-стаза калу, мкг/г	ТПЕ ¹ n=5	ПДР (нормальні вихідні показники) n=14	ПДР (знижені вихідні показни- ки) n=12	ППДР (нормальні вихідні показни- ки) n=4	ППДР (знижені вихідні показни- ки) n=3	ДР n=12
3 міс	10,8±3,2	128,9±10,7	85,6±7,7	174,5±17,4	122,7±13,3	396,3±84,6
6 міс	14,7±3,1	73,4±5,7*	68,7±9,6	113±19,8*	108,7±23,4	432,4±79,9
12 міс	9,8±4,2	33,5±17,2*	31,8±14,4*	23,9±12,5*	29,3±6,8*	347,7±65,8
24 міс	—	24,5±8,3* (n=8)	21,8±7,1* (n=5)	19,8±7,6*	—	432,5±75,8 (n=8)

¹— показники еластази-1 калу у хворих, яким була виконана ТПЕ до операції знаходилися у межах нормальних цифр; * p<0,05 порівняно з вихідними показниками.

Наведені дані свідчать, що після ДР екзокринна функція ПЗ практично не змінюється (до операції показники еластази-1 калу серед цієї групи хворих були несуттєво знижені лише у 2 пацієнтів) як в ранні, так у віддалені періоди після операції, що свідчить про недоцільність моніторингу цього показника після ДР. Цікавим є наявність еластази-1 калу у хворих після ТПЕ, рівень якої суттєво не змінювався протягом періоду спостереження. Нами також проведена оцінка показників еластази-1 калу через 6-7 міс після операції у 2 хворих з кріоабляцією кукси ПЗ (без формування ПЄА), отриманий показник склав $17,8 \pm 7,2$ мкг/г, у 3 хворих з кріоабляцією кукси ПЗ (з формуванням ПЄА), отриманий показник склав $16,6 \pm 6,4$ мкг/г та у 2 хворих з двоетапною ПДР після виконання реконструктивного етапу, отриманий показник до операції склав $19,9 \pm 7,7$ мкг/г, після $16,1 \pm 8,4$ мкг/г. Отримані дані свідчать про відсутність принципової різниці в показниках екзокринної функції ПЗ після вищевказаних оперативних втручань. Результати проведених досліджень доводять наявність у цих груп хворих екзокринної недостатності ПЗ, хоча клінічні прояви цього спостерігали лише у хворих після ТПЕ.

Після проксимальних резекцій ПЗ (ПДР та ППДР) також в значній мірі пригнічується функція ПЗ. Отримані дані свідчать, що післяопераційне пригнічення функції ПЗ суттєво не залежить від її доопераційної функції. Так, після ПДР (як при нормальних, так і знижених передопераційних показниках) спостерігається зниження функції залози через 3 міс, з прогресуючим падінням через 6 міс, через 12 міс рівень еластази-1 не підвищується. Низькі показники еластази-1 калу продовжують зберігатися через 24 міс після операції. Після ППДР спостерігається більш повільне зниження функції залози, але через 12 міс не відмічається різниці в показниках еластази-1 калу у хворих, що перенесли ПДР та ППДР ($p > 0,05$) (табл.4.1).

Різностямовані зміни в показниках еластази-1 калу відмічалися після ОРПЗ (операції Beger, Frey). Серед 12 оперованих хворих в доопераційному періоді зниження показників еластази-1 калу менше 20 мкг/г було у 3 пацієнтів, суттєвих змін цих показників післяопераційному періоді не спостерігали

Показники еластази-1 від 50 до 200 мкг/г були у 6 пацієнтів, нормалізація цього показника після операції відбулася у 3 хворих, у 2 – рівень еластази-1 залишився без суттєвих змін, у 1 – несуттєво знизився. При нормальних вихідних показниках еластази-1 кала (n=3) вони залишилися практично без змін через 3 і 6 міс після операції, дещо знижуючись ($137,6 \pm 14,4$ мкг/г) через 12 міс після операції.

З метою оцінки впливу об'єму кукси ПЗ на рівень екзокринної функції нами проведена оцінка волюметричних показників кукси ПЗ після різних варіантів проксимальних резекцій та визначений зв'язок між розмірами ПЗ та порушенням її функцій. Розміри ПЗ визначали при виконанні МСКТ з болюсним контрастним підсиленням (методика викладена у розділі II). Вибір фази контрастного підсилення для визначення об'ємів ПЗ залежав від часу максимального накопичення контрасту тканиною ПЗ (нормальна тканина – артеріальна фаза, ХП – венозна чи відстрочена фаза). Орієнтирами у виділенні контурів ПЗ були контрастовані судинні структури, зокрема верхня брижова та селезінкова вени. Об'єм головки та дистальних відділів ПЗ визначали окремо. Анатомічним орієнтиром відокремлення головки та дистальних відділів ПЗ була ВБВ (границя між проксимальними і дистальними відділами залози проводилася по перпендикуляру до контуру залози через центр окружності ВБВ. Після виділення визначених площин з використанням Image-Pro Plus (Media Cybernetics, MD) трьохмірний об'єм відповідних відділів залози був розрахований з використанням MATLAB (The MathWorks, MA).

При визначенні об'ємів відділів ПЗ у осіб, яким виконувалося КТ-дослідження з приводу будь-якої різних нозологій, де не виявлено уражень ПЗ та відсутнє зловживання алкоголем (n=20) визначено, що об'єм ПЗ коливався від 25 до 80 см³ (в середньому, 55,9), об'єм голівки ПЗ – від 8 до 45 (в середньому, 25), об'єм дистальних відділів – від 23 до 49 (в середньому, 38).

Результати проведеного аналізу довели, що є статистично значуща різниця в змінах об'ємів дистальної частини ПЗ після її резекцій. Як показано в табл.4.2, після виконання будь якої проксимальної резекції ПЗ через 6 міс

спостерігається прогресуюче зменшення дистальних відділів залози, яке більш суттєве після ПДР, ніж ППДР та ОРПЗ ($p < 0,05$) (в цей термін різниці в об'ємах дистальної частини між ППДР та ОРПЗ немає ($p > 0,05$)). Однак при аналізі волюметричних показників через 12 міс після операцій не показано достовірної різниці в об'ємах дистальної частини ПЗ між ПДР та ППДР, хоча зберігається суттєва різниця між в об'ємі кулки ПЗ у хворих після ПДР та ОРПЗ ($p < 0,05$). Таким чином як після ПДР, так і ППДР розвивається атрофія дистальних відділів ПЗ. Суттєва менша атрофія дистальних відділів ПЗ після ДРПЗ доводить, що збереження ДПК є важливим чинником, що дозволяє зменшити атрофію кулки ПЗ в післяопераційному періоді.

Таблиця 4.2

Об'єми дистальних відділів ПЗ після різних варіантів резекцій

Об'єм дистальних відділів ПЗ, см ³	ПДР (n=12)	ППДР (n=5)	ДРПЗ (n=10)
До операції	39,2±7,8	37,6±4,1	42,8 ±6,5
6 міс після операції	17,3±5,7*	24,3±3,2	26,9± 4,8*
12 міс після операції	12,7±6,2*	15,1±4,7*	27,9±5,3*

* – $p < 0,05$ порівняно з вихідними показниками.

Аналізуючи отримані дані вважаємо, що видалення панкреатодуоденального комплексу призводить до розвитку атрофії тканини ПЗ, що залишилася, що викликає різке зниження показників еластази-1 калу, що не має тенденції до відновлення з перебігом часу. Оскільки ОРПЗ не призводять до суттєвої атрофії дистальних відділів ПЗ та після цих операцій спостерігаються різноспрямовані зміни показників еластази-1 калу (при вихідному рівні еластази-1 не менш, ніж 20 мкг/г, оскільки в даних випадках відновлення екзокринної функції не спостерігали) вважаємо за доцільним

моніторинг цього показника тільки у хворих після ОРПЗ, для визначення перебігу характеру процесів фіброзу та вибору відповідної замісної терапії.

При аналізі показників екскреції жиру з калом у хворих з «симптомною» стеатореєю через 6-8 міс після ПДР (58,3% хворих контрольної групи та 32,8% - основної групи), виявлено, що середній відсоток екскреції жиру склав $22,5 \pm 7,8$ г/добу (досліджено 12 пацієнтів), в той час як при аналізі калу «бессимптомних» хворих ($n=15$) стеатореєю також виявили у всіх пацієнтів, при цьому середній рівень екскреції жиру складав $11,6 \pm 5,7$ г/добу. При аналізі показників екскреції жиру з калом у хворих після ДР (6 хворих) стеатореї не виявлено у жодного хворого. При виконанні дихального тригліцеридного тесту наявність стеатореї була підтверджена у 15 «бессимптомних» хворих після ПДР. Суттєвої різниці в показниках еластази-1 калу, яка була однаково низькою у хворих зі стеатореєю ($25,5 \pm 6,4$ мкг/г) та без неї ($27,3 \pm 5,9$ мкг/г) було ($p < 0,05$).

В контрольній групі у всіх хворих з «симптомною» стеатореєю проводилася замісна ферментна терапія (з кількістю ліпази 25000 ОД на прийом їжі, при необхідності з її збільшенням до 80000 тис ОД на прийом). У хворих з «безсимптомною» стеатореєю, відсутністю специфічної клінічної симптоматики систематична замісна ферментна терапія не проводилася (терапія «за вимогою»). Для оцінки застосованої лікувальної тактики проведено визначення параметрів, що характеризують нутритивний статус через 6 та 12 міс після операції (10 хворих з «безсимптомною» стеатореєю, 12 хворих з «симптомною» стеатореєю, хворі з прогресуванням пухлинного процесу, триваючим зловживанням алкоголю були виключені з дослідження).

Незважаючи на задовільний клінічний ефект від замісної ферментної терапії, у 8 (66,7%) хворих з «симптомною» стеатореєю та у всіх хворих (100%) з «безсимптомною» стеатореєю через 6 міс спостерігали знижені показники нутритивного статусу (показник трансферину сироватки крові складав $1,4 \pm 0,8$ г/л та холінестерази -3453 ± 569 ОД/л в групі «безсимптомних» хворих та $1,3 \pm 0,4$ г/л та 3257 ± 631 ОД/л відповідно у хворих з «симптомною» стеатореєю,

суттєвої різниці між показниками обох груп не було). При постійному застосуванні замісної ферментної терапії (група «симптомних» хворих) через 12 міс знижені показники холінестерази та трансферину залишалися лише у 4 (33,3%) хворих, на відміну від «безсимптомних» хворих, де знижені показники нутритивного статусу спостерігали у 8 (80%) пацієнтів. Відсутність діареї у ряду хворих при наявному синдромі мальасиміляції ми, як і інші автори (J.Dominguez-Munoz et al, 2010), пояснюємо тривалим розвитком процесів фіброзу і адаптацією організму до дієтичних навантажень. В той же час, як відомо з даних літератури (Montalto G. et al., 1994), мальасиміляція внаслідок панкреатичної недостатності призводить до суттєвого збільшення частоти серцево-судинних ускладнень внаслідок зниження плазменного рівня високощільного ліпопротеїну С, аполіпопротеїну А-I, ліпопротеїну А. Тому етіопатогенетично спрямована терапія синдрому мальасиміляції набуває вкрай суттєвого значення.

Враховуючи дані, що отримані у хворих контрольної групи, в основній групі хворих лікувальна тактика була змінена – хворим як з «симптомною», так і «безсимптомною» стеатореєю призначалася замісна ферментна терапія, з кількістю ліпази на прийом аналогічно щодо контрольної групи. При аналізі показників нутритивного статусу через 6 міс у хворих з «безсимптомною» стеатореєю (n=17) рівень трансферину та сироваткової холінестерази був знижений у 8 (47,1%) хворих, а у хворих з «симптомною стеатореєю» (n=13) - 7 (53,8%) хворих. Через 12 міс рівень трансферину і холінестерази був знижений у 4 (23,5%) «безсимптомних» хворих та у 3 (23,1%) хворих з «симптомною» стеатореєю. При подальшому дослідженні цих хворих визначені інші причини нутритивних порушень (синдром надлишкового бактеріального росту, лактазна недостатність тощо).

Таким чином, нутритивні показники (трансферин, холінестераза) можуть бути використані як маркери, що віддзеркалюють ефективність замісної ферментної терапії, дозволяють своєчасно діагностувати синдром мальасиміляції та проводити його відповідну корекцію.

Незважаючи на розвиток важкої екзокринної недостатності ПЗ у всіх хворих після ПДР та ТПЕ, синдром мальасиміляції розвинувся лише у 46 (56,1%) хворих контрольної групи та 27 (25,9%) – основної групи, що свідчить про наявність також інших патогенетичних чинників цього синдрому.

Для визначення інших причин порушення перетравлення та всмоктування нами проведено дослідження морфофункціональних змін тонкої кишки. Клінічна симптоматика, що спостерігалась у багатьох хворих після ПДР (непереносимість молочних продуктів, болі, здуття живота після їх прийому, “великий” пінистий стул) свідчили про наявність набутої лактазної недостатності. Тому з метою діагностики цієї патології 8 хворим з важким та 12 – з середнім ступенем важкості синдрому мальасиміляції проведена оцінка функції кишківника з врахуванням відповідної клінічної симптоматики. При виконанні тесту з навантаженням лактозою у 5 пацієнтів з важким ступенем синдрому мальасиміляції та у 6 – з мальасиміляцією середнього ступеня важкості отримали плоскі глікемічні криві, що свідчить про наявність набутої лактазної недостатності (55% хворих з важким та середнього ступеня важкості синдромом мальасиміляції). Дихальний водневий тест, проведений у цих хворих, підтвердив наявність набутої лактазної недостатності.

Мікробіологічне дослідження кишкового вмісту виконано у 19 хворих з синдромом мальасиміляції середнього та важкого ступеню після ПДР. Матеріал для дослідження отримували під рентгенологічним контролем на відстані 15 см за ГЕА. Дослідження проводилося посівом кишкового вмісту та його десятикратних розведень на спеціальний набір поживних мікробіологічних середовищ. Наявність мікрофлори у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту виявлена у 17 з 19 обстежених хворих (89,5%) (табл. 4.3).

При кількісному аналізі бактеріального росту у 8 хворих з середнім ступенем важкості визначили зростання 10^3 – 10^4 клітин в 1 мл кишкового вмісту, у 4 – 10^5 – 10^6 , з 7 хворих з важким ступенем синдрому мальасиміляції – у 1 зростання бактеріальних клітин становило 10^3 – 10^4 , у 6 пацієнтів – 10^5 – 10^6 .

Таблиця 4.3

Висіваємость єюнального вмісту у хворих після ПДР

Мікроорганізм	Кількість хворих*
E.coli	13
Enterococcus	12
Staphiloccocus	11
Candida albicans	11
Proteus	7

* у деяких хворих спостерігали асоціації мікроорганізмів.

Таким чином, проведене бактеріологічне дослідження єюнального вмісту свідчить, що після ПДР розвивається синдром надлишкового бактеріального росту з зміною локалізації аутофлори. Цей синдром в більшому ступеню зустрічається при важких ступенях синдрому мальасиміляції.

У 1 пацієнта після ПДР з важким синдромом мальасиміляції, який був резистентний до лікування, що проводилося, при дослідженні антигліадінових та трансглютаміназових антитіл діагностували целиацію.

Визначені функціональні зміни кишківника мали відповідний морфологічний субстрат, детальна характеристика якого надана в розділі 5.

Таким чином проведені дослідження довели, що після ПДР, на відміну від ДР, спостерігається розвиток екзокринної панкреатичної недостатності внаслідок прогресуючої атрофії дистальних відділів ПЗ (що доведено за допомогою КТ-волюметрії). При аналізі показників еластази-1 калу через 12 міс після ПДР та ППДР суттєва різниця між ними відсутня. Стабільно низькі показники еластази-1 калу через 6 міс та більше після ПДР, без тенденції до зростання, відсутність кореляції рівня еластази-1 з нутритивними показниками роблять недоцільним моніторинг цього показника для оцінки ефективності замісної ферментної терапії та визначення причин синдрому мальасиміляції у віддалені терміни після операції. Необхідність постійного застосування замісної ферментної терапії для корекції у хворих як з «симптомною», так і

«безсимптомною» стеатореєю свідчить за недоцільне постійного моніторингу рівню жиру в калі. В той ж час необхідний регулярний моніторинг показників нутритивного статусу з метою своєчасного виявлення нутритивних порушень. Відсутність значної атрофії кукси ПЗ після ОРПЗ свідчить про доцільність збереження ДПК з метою профілактики атрофії тканини ПЗ. Різнострамованість змін еластази-1 калу після ОРПЗ диктує необхідність моніторингу цього показнику в післяопераційному періоді. Розвиток неспецифічної ентеропатії у хворих після резекцій ПЗ визначає необхідність диференційної діагностики її основних патогенетичних ланок (лактазна недостатність, синдром надлишкового бактеріального росту тощо) при відсутності відповіді на замісну ферментну терапію і збереженні нутритивного дефіциту. Алгоритм діагностики та профілактики синдрому мальасиміляції, що виникає після резекцій ПЗ, наведений на рис.4.1.

4.2. Особливості перебігу, діагностики та лікування цукрового діабету після резекцій підшлункової залози

Цукровий діабет після резекцій ПЗ, що за класифікацією ВООЗ належить до діабету III типу, який спостерігали у хворих після резекцій ПЗ, характеризувався нестабільністю з частими епізодами постпрандіальної гіперглікемії та нічними гіпоглікеміями. Частота ЦД *de novo* після субтотальних проксимальних резекцій була 16,6% (2/12 хворих), звичайних – 9,9% (7/71), після субтотальних дистальних – 17,6% (3/17), звичайних – 21,4% (3/14). Отримані дані свідчать про відсутність чіткого зв'язку між об'ємом резекції ПЗ та частотою розвитку ЦД.

З метою визначення факторів, які можуть бути етіологічними чинниками розвитку та прогресування ЦД в післяопераційному періоді нами проведена оцінка МСКТ - параметрів стану кукси ПЗ у пацієнтів з ЦД та без нього після ПДР в терміни 1 рік і більше після перенесеного оперативного втручання (табл.4.4).

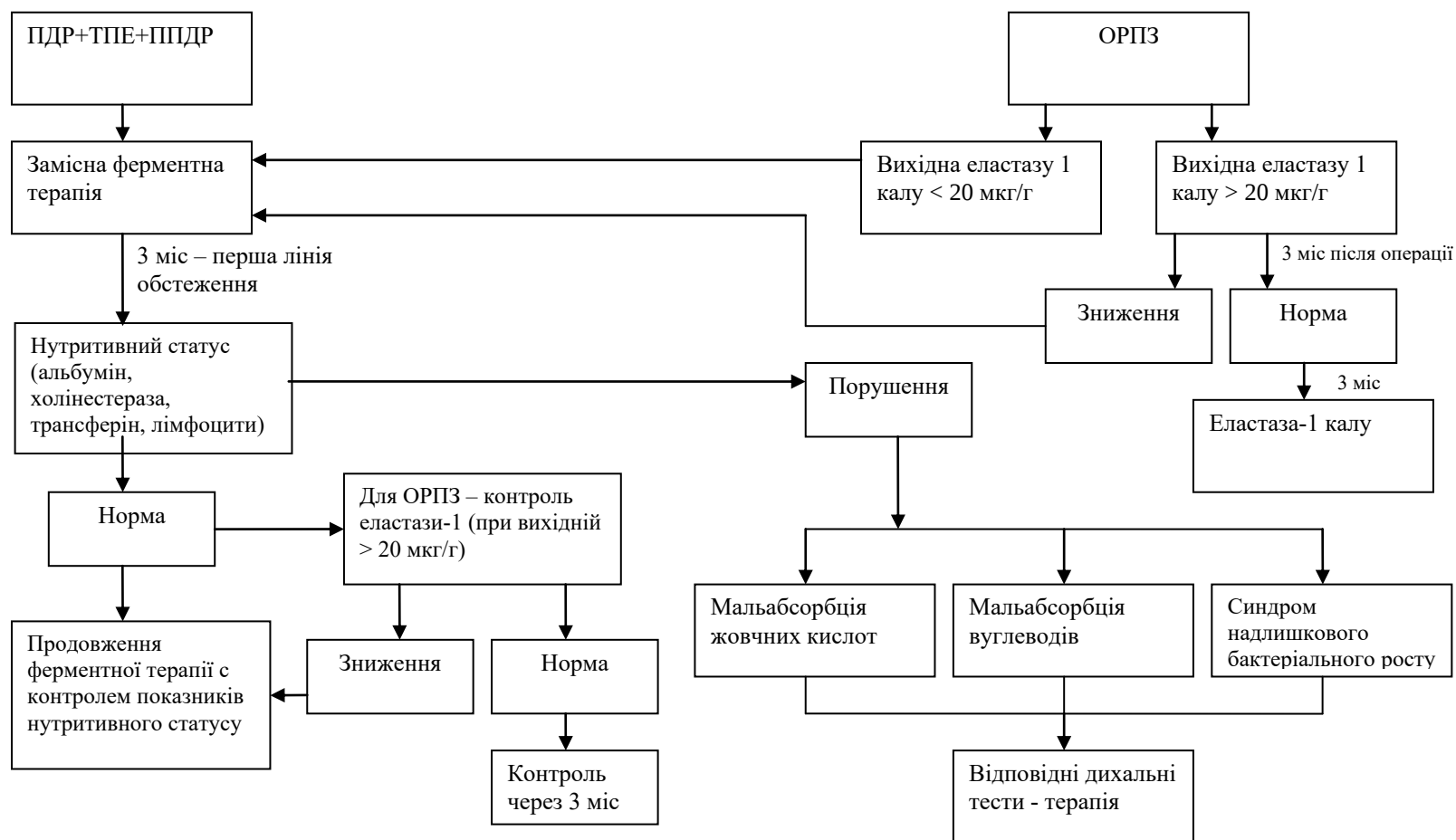


Рис. 4.1. Алгоритм профілактики і діагностики синдрому мальасиміляції.

Таблиця 4.4.

МСКТ-характеристики кукси підшлункової залози

МСКТ-характеристики кукси ПЗ	ПДР (з діабетом) (n=5)	ПДР (без діабету) (n=7)
Об'єм дистальних відділів залози, см ³	13,2±3,7	12,6±4,1
Фіброз (середнього ступеня/важкий)	3/2	4/3
Діаметр вірсунгової протоки, мм	7,1±2,3	6,8±1,4

Проведений аналіз показав, що відсутня суттєва різниця в об'ємі кукси ПЗ, ступеню фіброзу, діаметру вірсунгової протоки у пацієнтів з ЦД і без нього після ПДР. Аналогічні результати отримані у хворих, яким виконано звичайні ДР ПЗ (об'єм проксимальних відділів залози склав $31,2 \pm 4,6$ та $37,1 \pm 7,7$ см³ у пацієнтів з ЦД (n=3) та без ЦД (n=4), вірсунгова протока не візуалізовалася, фіброз (легкий /помірно важкий) був у 1/1 та 2/1 пацієнтів відповідно.

При оцінці ендокринної функції ПЗ після її резекцій визначили три ступеню важкості ЦД. Легка форма захворювання (I ступень) характеризувалася невисоким рівнем глікемії (до 8 ммоль/л натщесерце) з відсутністю суттєвих коливань рівню цукру крові протягом доби, несуттєвою глюкозурією (від слідів до 20 г/л). Стан компенсації підтримувався за допомогою дієтотерапії. Ангіо- та нейропатії визначалися на доклінічній та функціональній стадіях. Середня (II ступень) характеризувалася глікемією натщесерце до 14 ммоль/л, коливаннями глікемії протягом доби, добова глюкозурія не перевищувала 40г/л, епізодично спостерігався кетоацидоз. З метою компенсації ЦД застосовували пероральні цукрознижуючі препарати чи інсулін. У хворих спостерігали ангіонейропатії різних локалізацій та функціональних стадій. Важка (III) ступень ЦД характеризувалася високими рівнями глікемії (натщесерце вище 14 ммоль/л), суттєвими коливаннями вмісту

цукру крові протягом доби, високим рівнем глюкозурії (40-50г/л). У хворих виявлялися важкі ангіонейропатії. Кількість інсуліну, що застосовувалася не була критерієм визначення ступеню важкості ЦД внаслідок його вираженої нестабільності і різких добових коливань доз інсуліну. Розподіл хворих залежно від ступеня важкості ЦД наведений в табл.4.5.

Таблиця 4.5.

Розподіл хворих на ЦД залежно від ступеня важкості

Ступінь	ТПЕ		ПДР		ОРПЗ		ДР	
	I	II	I	II	I	II	I	II
I	-	-	1	1	2	2	1	1
II	1	4	5	6	1	1	5	7
III	3		4	2	-	-	1	-
Всього	4	4	10	9	3	3	7	8

Загальна частота важких форм ЦД після ТПЕ склала 37,5% (в контрольній –75%, в основній – 0%), після ПДР – 31,6% (в контрольній групі – 40%, в основній – 22,2%), після ДР – 6,7% (в контрольній групі – 14,3%, в основній – 0%), після ОРПЗ важких форм ЦД не спостерігали. Таким чином отримані результати свідчать про більш важкий перебіг ЦД після проксимальних, ніж після дистальних чи органозберігаючих резекцій ПЗ.

В усіх випадках важких форм ЦД після ТПЕ та ПДР вони поєднувалися з важким синдромом мальасиміляції (у 2 хворих – з квашиоркором). На відміну від інших дослідників, нами показаний досить високий рівень судинних та неврологічних ускладнень в досліджуваних групах хворих (62,5% та 41,7% в контрольній та основній групах). У всіх хворих з важким ЦД відмічали важкий стеатогепатит, полінейропатії, у більшості хворих з ЦД середнього ступеня важкості також були діагностовані полінейропатії, переважно після

проксимальних резекцій ПЗ. У 2 хворих контрольної групи з важким ЦД після ПДР спостерігали внутрішньосуставні переломи, що пов'язуємо з порушенням мінералізації кісткової тканини і розвитком діабетичної остеоартропатії. У 5 хворих (20,8%) контрольної групи та 2 (8,3%)- основної була зареєстрована діабетична ретінопатія.

Особливістю перебігу ЦД після ТПЕ була більш висока частота як денних, так і нічних гіпоглікемій, ніж після інших варіантів резекцій. Після ТПЕ доза інсуліну, яка в середньому складала 0,1 ОД/кг/год першу-другу добу після операції (в середньому 120–150 ОД інсуліну за першу добу) знижувалася і через 3 тижні складала від 4 до 30 ОД/добу. Дози інсуліну у хворих після проксимальних і дистальних резекцій практично не відрізнялись і при середній ступені важкості ЦД складали від 18 до 40 ОД/добу, при важких формах – від 40 до 65 ОД/добу. С-пептид в сироватці крові у всіх хворих після ТПЕ не визначався (менш 0,02 нмоль/л). В контрольній групі інсулінотерапію отримували 20 хворих, у 4-х застосовували діету, в основній групі інсулін отримував 21 хворий, у 3-х застосована дієтотерапія.

У зв'язку з різкою нестабільністю ЦД, особливо після ТПЕ, нами був застосований тривалий моніторинг глікемії CGMS (Continuous Glucose Monitoring System), що сумісно з даними щоденнику самоконтролю забезпечує найбільш повну інформацію щодо спрямованості (що вкрай важливо для визначення епізодів прихованої глікемії), розмірах, тривалості, частоті та причинах зміни глюкози крові протягом доби, дозволяючи більш адекватно оцінювати ступень компенсації вуглеводного обміну та проводити корекцію терапії.

Для оцінки доцільності застосування CGMS ми провели оцінку контролю глікемії у 5 хворих після ТПЕ, та у 4 з важкими формами ЦД після проксимальних резекцій, які проводили самоконтроль глюкози крові принаймні 8–10 разів на добу протягом 10 днів. При цьому, на фоні начебто адекватної інсулінотерапії, хворі знаходилися в нормоглікемічному стані лише 40% часу на добу, а часовий інтервал, при якому вони досягали строгого глікемічного

контролю (до 5,5 ммоль/л до їжі та 7,5 ммоль/л через 2 год після їжі) складав менш як 10% на добу. Це свідчить про недостатність існуючих методів моніторингу та корекції ЦД для щоденної підтримки нормоглікемії у цих хворих. Майже 30% часу хворі знаходилися в гіперглікемічному діапазоні з тенденцією до гіперглікемії у денні часи, що вірогідно, було обумовлено вкладом гіперглікемії після їжі. У той ж час біля 30% часу спостерігалися епізоди гіпоглікемії, що переважно мали місце у нічні часи (хоча спостерігалися і в денні) і не фіксувалися глюкометрами (рис 4.2).

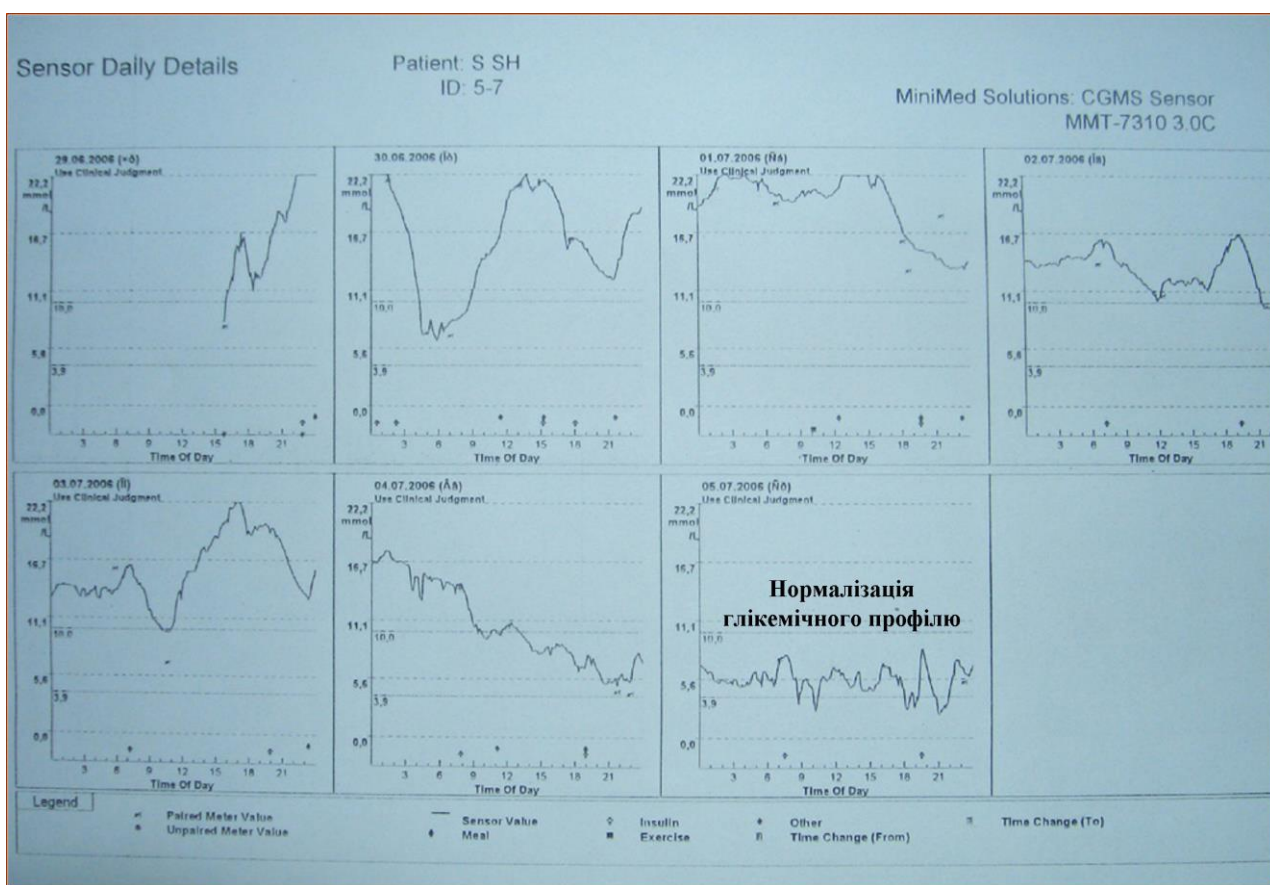


Рис.4.2. Показники CGMS у хворого після ТПЕ.

Всі хворі, що пройшли постійне моніторування глюкози крові за допомогою CGMS, потребували зміни схеми інсулінотерапії, зміни вуглеводного складу дієти та режиму введення інсуліну.

В контрольній групі для корекції гіперглікемії застосовували комбінацію інсулінів короткої та пролонгованої дії. Інсулінотерапія в основній групі у хворих після ТПЕ (а також більшості хворих після проксимальних і дистальних резекцій ПЗ), в першу чергу, містила застосування рекомбінантного аналогового інсуліну – гларгіну один чи два рази на день. Оскільки гларгін менш розчинний, ніж нативний людський інсулін при фізіологічному рН, це сповільнює його абсорбцію, наслідком чого є практично “безпіковий” інсуліновий профіль. Комбінація гларгіну з короткими інсулінами, зокрема з інсуліном лізпро чи інсуліном аспартат на їжу допомагала попереджувати постпрандіальну гіпоглікемію після кишкової абсорбції вуглеводів. Саме ця комбінація на фоні CGMS-моніторингу дозволила досягти адекватного глікемічного контролю. Всім хворим після ТПЕ у зв’язку з ризиком нічних гіпоглікемій рекомендували підтримувати вечірній рівень глюкози крові більш як 11 ммоль/л, при важких гіпоглікеміях самі пацієнти і родичі хворих були навчені застосуванню глюкагону в дозі 1 мг/мл. Про ефективність застосованої терапії свідчить показник HbA1c в основній групі хворих після ТПЕ – (6,7–9,2%) (в контрольній – (10,7–14,1%)). У одній хворій після ПДР з важкою формою ЦД була застосована помпова інсулінотерапія.

Таким чином, у частота розвитку ЦД після резекцій ПЗ складає 26,7%. Відсутня різниця в частоті розвитку ЦД після звичайних та субтотальних резекцій (як для проксимальних, так і дистальних). В ранні терміни після операції частота ЦД була суттєво вищою після дистальних резекцій, в більш пізні терміни (2 роки та більше) частота ЦД у зростала хворих після проксимальних резекцій, що пов’язуємо з морфологічно доведеною прогресуючою атрофією островців Лангергансу. Більш важкі форми ЦД спостерігали після проксимальних резекцій ПЗ, причиною чого вважаємо поглиблення ендокринної ПЗ на фоні синдрому мальасиміляції. Зниження частоти важких форм ЦД в основній групі в порівнянні з контролем (8,3% та 33,3% відповідно) свідчить про ефективність застосованої лікувально-діагностичної тактики.

4.3. Морфофункціональний аналіз стану печінки після різних варіантів резекцій підшлункової залози

Клінічні прояви патології печінки після різних варіантів резекцій ПЗ були неспецифічними, більш часто симптоматичні ураження печінки зустрічалися після ТПЕ (50% – контрольна група, 25% – основна) та ПДР (10,4% – контрольна група, 6,5% – основна) за відсутністю метастатичного ураження і вихідного гепатиту/цирозу. При лабораторних дослідженнях у хворих без клінічних проявів печінкової патології в багатьох випадках після ПДР спостерігали підвищення рівню АЛТ та АСТ, при цьому індекс АСТ/АЛТ був не більше за 2, частіше була підвищена активність АЛТ, інколи відмічали підвищення рівню ферментів холестази. У всіх хворих після ТПЕ також визначали підвищення рівня лужної фосфатази, гамаглутамілтрансептідази та суттєві зміни в протеїнограмі.

При скринінгових УЗ-дослідженнях більш як у 60% хворих після ПДР та у всіх хворих – після ТПЕ визначили УЗД-ознаки, що характерні для стеатозу печінки, а саме дистальне затухання ехосигналу, дифузну гіперехогенність печінки («яскрава печінка»), збільшення ехогенності печінки в порівнянні з нирками, нечіткість судинного малюнку. Тому з метою більш детальної оцінки характеру змін паренхіми печінки після різних варіантів резекцій ПЗ ми провели дослідження нативних КТ-зображень (що є «золотим» стандартом в діагностиці НС) в терміни 5–8 міс після оперативного втручання. Критеріями виключення хворих з цього дослідження були зловживання алкоголем в анамнезі, ожиріння ($IMT > 30$ кг/м²), наявність ЦД до операції, хронічні гепатити В та С, метастатичне ураження печінки, кріоабляція воротної вени, резекція чи кріодеструкція метастазів печінки під час операції, ХТ з використанням оксаліплатину, фторурацилу, таксанів, ірінотекану. До дослідження було залучено 56 хворих, 29 чоловіків та 17 жінок віком від 22 до 65 років. ТПЕ була виконана 5, ПДР – 39, ДР – 12 хворим. П'ятнадцять хворих отримували АХТ гемцитабіном в дозі 1000 мг/м² 1, 8, 15 день кожного циклу.

Для кожного хворого після ПДР визначали КТ-аттенуацію 4 ділянок печінки, та 1 зони селезінки (кожна ділянка являла собою коло діаметром 1,5 см). Для оцінки стеатозу печінки та моніторингу його важкості розраховували індекс печінкова/селезінкова аттенуація та різницю між печінковою та селезінковою аттенуацією. Наявність стеатозу печінки діагностували при коефіцієнті печінкова/селезінкова аттенуація менше ніж 0,9 чи показнику печінкової аттенуації на 10 HU менше, ніж показник селезінкової аттенуації (Kawamoto S. et al, 1998) (рис.4.3, 4.4).



Рис. 4.3. Жінка, 65 р. Непідсилені КТ-зображення перед ПДР – нормальна гомогенна КТ-аттенуація печінки, що несуттєво вище аттенуації селезінки (індекс печінкова/селезінкова аттенуація 1,2, різниця між печінковою та селезінковою аттенуацією 12,1).

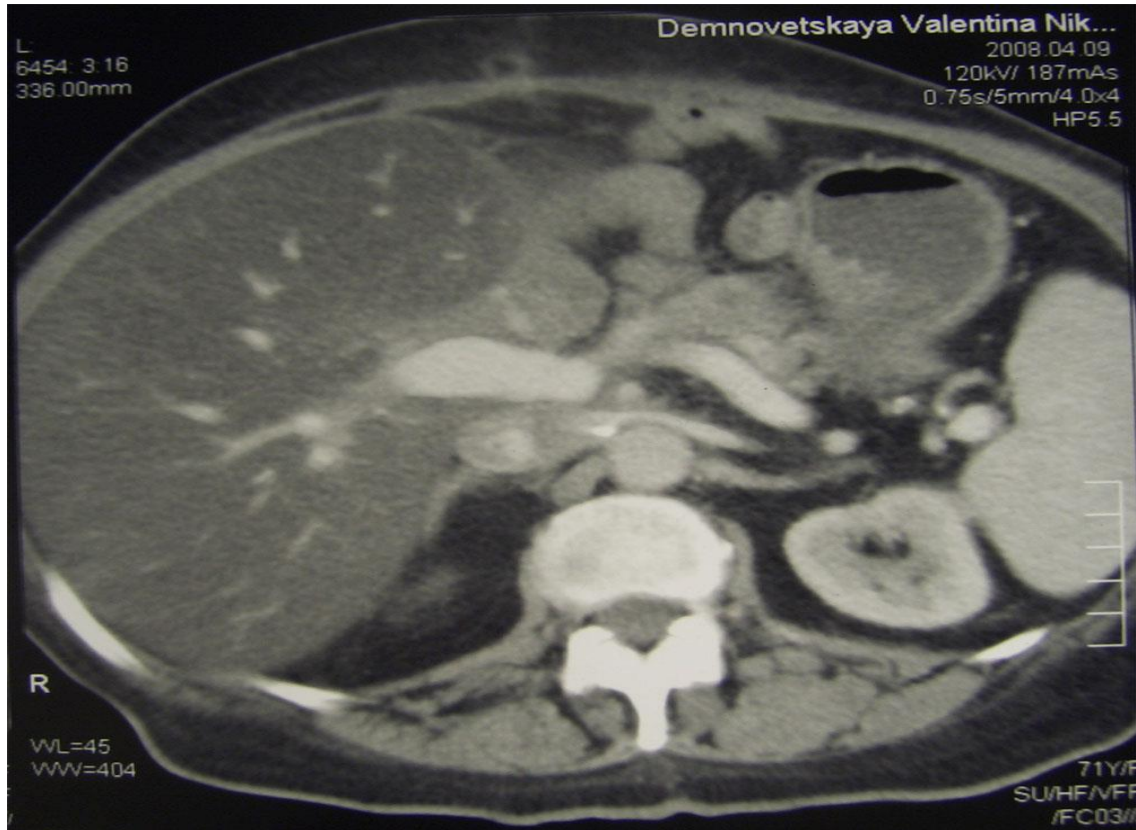


Рис.4.4. Непідсилені КТ-зображення тієї ж хворої через 5 міс після ПДР – зниження аттенуації печінки, що несуттєво вище аттенуації селезінки (індекс печінкова/селезінкова аттенуація – 0,09, різниця між печінковою та селезінковою аттенуацією – 56,1).

КТ-критеріями стеатозу печінки також були візуалізація внутрішньопечінкових судин, воротної та нижньої порожнистої вени як більш щільних структур по відношенню до печінкової тканини, перетинання нормальними кровоносними судинами зон зниженої рентгенконтрастності, що було характерним для вогнищового стеатозу.

Показники КТ-аттенуації наведені в табл. 4.6. Оскільки в усіх випадках ТПЕ та ДР була виконана спленектомія, для оцінки змін печінки у цих хворих використовували оцінку тільки печінкової аттенуації (норма – 50-57 Hu), що за даними Kodama Y. et al (2007) є оптимальним діагностичним критерієм накопичення жиру в печінці.

Таблиця 4.6

Показники КТ-аттенуації у хворих до- та після ПДР

Групи хворих	До операції	Після операції
Печінкова аттенуація:		
всі хворі (n=39)	56,7±6,4	43,1±4,2
з стеатозом (n=19)	54,2±4,2	20,3±7,9*
без стеатозу (n=20)	57,2±5,8	56,1±4,8
Селезінкова аттенуація:		
всі хворі	52,1±2,3	50,8±4,9
з стеатозом	51,8±3,2	50,5±6,1
без стеатозу	52,9 ±1,7	50,2±4,7
Індекс печінкова/ селезінкова аттенуація:		
всі хворі	1,16±0,16	0,79±0,32*
з стеатозом	1,03±0,14	0,41±0,35*
без стеатозу	1,19±0,12	1,17±0,12
Різниця між печінковою та селезінковою аттенуацією:		
всі хворі	6,37±4,92	-4,62±17,8*
з стеатозом	3,12±5,74	-26,7±15,6*
без стеатозу	7,95±5,3	7,75±±5,23

* – p<0,05

Зниження показників печінкової аттенуації спостерігали у 31 (79,5%), хоча не всі ці хворі відповідали КТ-критеріям печінкового стеатозу. Частота стеатозу склала 48,7%.

Після ПДР середні показники селезінкової аттенуації у всіх хворих залишалися практично без змін, у той час як показник печінкової аттенуації був знижений у всіх хворих ($p<0,05$) та середній індекс печінкова-селезінкова аттенуація та різниця між печінковою та селезінковою аттенуацією також були суттєво знижені ($p<0,05$). При контрольному КТ-дослідженні через 1 та 2 роки після оперативного втручання зникнення стеатозу не спостерігали у жодного хворого, в той час, стеатоз був виявлений у 6 та 9 хворих відповідно, де він був відсутній при первинному дослідженні.

У всіх хворих після ТПЕ спостерігали суттєве зниження печінкової аттенуації через 6 міс, у той час, як після ДР цей показник залишався у межах нормальних цифр (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Показники печінкової аттенуації після тотальної панкреатектомії та дистальної резекції підшлункової залози

Показник печінкової аттенуації, Нu	До операції	Після операції
ТПЕ	59,7±6,8	23,1±7,2
ДР	61,4±4,4	57,9±5,1

* $p<0,05$.

В більшості випадків спостерігали дифузний стеатоз печінки, у 4 хворих – географічний та у 2 – так званий focal sparing чи псевдотуморозний стеатоз (обом була виконана біопсія печінки, яка підтвердила діагноз стеатозу). За класифікацією Saadech S.et al.(2002) після ПДР у 9 хворих був стеатоз другого ступеню, у 10 – третього, у всіх хворих після ТПЕ – стеатоз третього ступеню.

З метою визначення факторів ризику розвитку НС та НСГ нами було проаналізовано перед- та післяопераційні показники, що наведені у табл. 4.8 та 4.9. При аналізі отриманих результатів нами не визначено суттєвого впливу вказаних вище передопераційних показників на розвиток стеатозу печінки після ПДР. При оцінці післяопераційних показників у хворих з стеатозом та без нього печінки суттєвими факторами, які впливають на розвиток, виявили швидке зниження маси тіла (з $72,2 \pm 5,2$ до $52,2 \pm 6,7$ кг) та наявність діареї.

Можливим механізмом впливу швидкого зниження маси тіла на розвиток стеатозу є зниження рівню есенціальних амінокислот, зниження синтезу ліпопротеїнів, з зниженням виведення ліпідів з печінки. Діарея призводить до надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, що викликає надмірну продукцію ендотоксинів та мітохондріальні ушкодження внаслідок активації

Таблиця 4.8

Передопераційні параметри у хворих з та без стеатозу печінки в післяопераційному періоді

Критерій	Хворі з стеатозом печінки	Хворі без стеатозу	P
Вік (<60,>60)	12/7	10/10	0,827
Чоловіки/жінки	10/9	12/8	0,485
Маса тіла	$72,2 \pm 5,2$	$76,3 \pm 7,3$	0,345
Холестирин, ммоль/л	$4,3 \pm 1,2$	$4,9 \pm 1,7$	0,231
Глікемія натщерце	$6,1 \pm 0,9$	$6,5 \pm 0,5$	0,341
Тригліцериди, ммоль/л	$3,1 \pm 0,8$	$2,8 \pm 0,4$	0,198
Злоякісна/доброякісна патологія (так/ні)	13/6	12/8	0,548
Рак ПЗ (так/ні)	7/6	5/6	1,64
R0/R1-2 резекція	10/3	8/2	0,176
М'яка/щільна кукса ПЗ	8/11	7/13	0,132

Таблиця 4.9

Післяопераційні параметри у хворих з та без стеатозу печінки в післяопераційному періоді

Критерій	Хворі з стеатозом печінки	Хворі без стеатозу	P
Маса тіла	52,2±6,7	67,2±5,6	2,944*
Діарея (так/ні)	12/7	4/16	2,844*
Рівень глікемії натщерце, ммоль/л	7,8±1,2	8,3±0,9	1,121
Холестирин, ммоль/л	2,8 ±1,1	2,3±1,8	0,675
Тригліцеріди, ммоль/л	1,1±0,9	1,6±0,7	0,342
АХТ (так/ні)	10/3	5/7	1,842
Інсулін (так/ні)	1/19	2/20	0,526
Еластаза калу (> 50, < 50 мкг/г)	4/15	3/17	0,904

* - показники знаходяться в зоні значущості.

перекисного окислення ліпідів. Ми не виявили зв'язку між розвитком цукрового діабету після операції та стеатозом печінки, застосуванням АХТ гемцитабіном та розвитком стеатозу.

Морфологічне дослідження тканини печінки виконано у 45 хворих після ПДР, 18 – ДР та 10 – ТПЕ (біопсійні, інтраопераційні, секційні дослідження).

Порушення функціональної здатності печінки передуює розвитку в ній структурних змін, але сучасні діагностичні тести не завжди виявляють та віддзеркалюють наявні функціональні порушення. В той ж час незмінена частина тканини печінки якоюсь мірою компенсує функцію дегенеративно

змінених часточок, тому не завжди функціональні тести є позитивними навіть за наявності морфологічного ураження печінки.

Морфологічні зміни в печінці після ТПЕ наступали рано і були досить наглядні. У хворих, що померли після ТПЕ в ранні терміни післяопераційного періоду від печінкової недостатності (2 пацієнти), відмічався глинисто-жовтий колір печінки (“гусяча печінка”) (рис. 4.5).

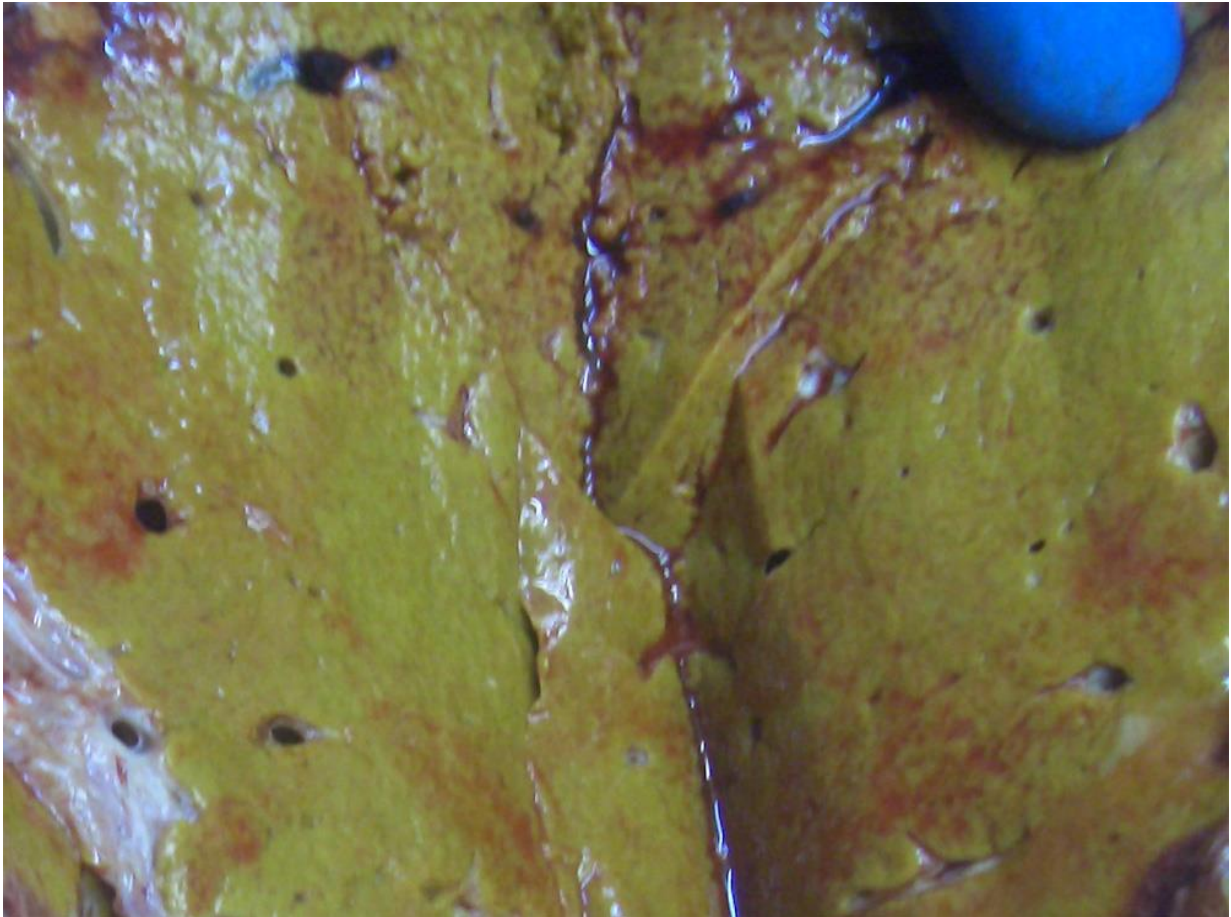


Рис.4.5. “Гусяча” печінка у хворої після ТПЕ (аутопсійне дослідження).

При гістологічному дослідженні дистрофічний процес захоплював як центральні, так і периферійні відділи часточок печінки, вся тканина печінки мала сотоподібний вигляд. Заповнені жиром гепатоцити зливалися, утворюючи жирові кісти, що були оточені макрофагами, лімфоцитами, плазматичними клітинами, нейтрофільними та еозінофільними лейкоцитами, епітеліоїдними та гігантськими клітинами. В цих двох випадках ожиріння мало крупнокрапельний тип. В гепатоцитах відмічалось різке зниження глікогену.

У 4 хворих, що померли в ранні терміни після ТПЕ від інших причин, спостерігали різну ступень атрофії і жирової дистрофії печінкової тканини. Ядра гепатоцитів були темні, дещо зменшені в розмірах, з широкими проміжками між клітинами. В клітинах спостерігали явища мутного набухання у вигляді нечіткості границь. Накопичення жиру в гепатоцитах починалося з периферичних частин часточок і розповсюджувалося до центру, наближаючись до кола центральних вен, ожиріння було за дрібнокрапельним типом. Хворі загинули рано, тому дистрофічний процес не розповсюджувався на всю часточку.

В терміни від 3 до 6 міс після операції (4 хворих) у всіх хворих спостерігали стеатоз III ступеня та стеатогепатит, з балонною дистрофією гепатоцитів, порталним та лобулярним запаленням в 3 зоні ацинусу, тканина печінки мала стільниковооподібний вигляд, ожиріння було за крупнокрапельним типом (рис.4.6).

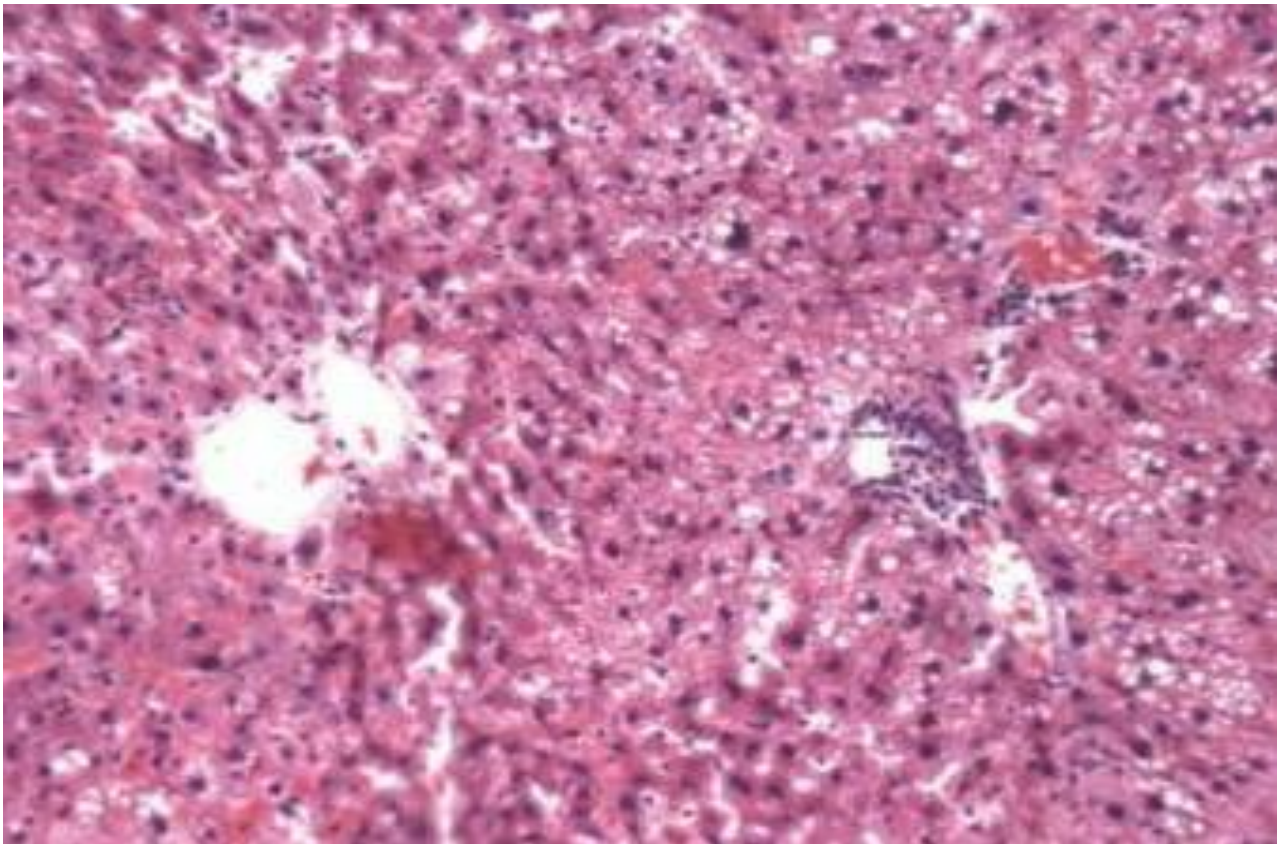


Рис.4.6. Важкий стеатоз печінки. Клітини, заповнені жиром, складають близько 75% печінкових клітин (ГЕ, $\times 200$).

У хворих в ранні терміни після ПДР (до 1 міс, 8 хворих) спостерігали зменшення в розмірах гепатоцитів, поодинокі клітини мали більш світлу цитоплазму, при гістохімічному дослідженні спостерігали помірне зменшення вмісту глікогену, жирова дистрофія була відсутня.

Вже через 3–6 міс після ПДР (17 хворих) явища стеатозу спостерігали у 11 (64,7%) хворих. Накопичення жиру в цитоплазмі гепатоцитів починалося переважно з периферійних частин часточок і розповсюджувалося на сусідні клітини, але в більшості випадків не захоплювало печінкові клітини, що розташовані навколо центральних вен (хоча в деяких випадках спостерігали жирову дистрофію з переважним ураженням центральної частини часточок). Відмічається незначне зменшення глікогену. При реакції Браше виявляється незначне зниження піронінофілії, що може бути пов'язано з білковою дистрофією печінки. Ожиріння переважно було за дрібнокрапельним типом. У 4 хворих відмічали стеатоз I ступеню, у 3 – II, у 6 – III ступеня, у 4 – НСГ 1–3 ступеню. Через 6 міс та більше після ПДР (20 хворих) спостерігали аналогічні зміни в печінці (13 хворих, 65%), жирова дистрофія у деяких хворих носила крупнокрапельний характер, у деяких – дрібнокрапельний, з ураженням як центральних, так і периферійних відділів часточок. У 2 хворих відмічали стеатоз I ступеню, у 4 – II, у 3 – III ступеня, у 4 – НСГ 1–3 ступеня.

Інші зміни в печінці спостерігаються після ДР ПЗ. В ранні терміни після операції (до 1 міс, 7 хворих) відмічається повнокрів'я центральних вен та міжчасточкових капілярів, набухання та зернистість цитоплазми гепатоцитів, границі клітин нечіткі, ядра частини клітин погано контуруються, ділянками спостерігається хроматоліз та каріолізіс. Жирова дистрофія була відсутня. При гістохімічному дослідженні спостерігалось незначне зменшення кількості глікогену, при цьому глікоген був розташований нерівномірно – в деяких клітинах багато гранул, а в деяких вони зовсім відсутні. В центральних відділах часточок глікогену було значно менше, ніж в нормі. При реакції Браше виявляється незначне зниження піронінофілії, що може бути пов'язано з білковою дистрофією печінки. Зміни в печінці відповідали раннім змінам після

ПДР. Визначені зміни вказують на тимчасове порушення вуглеводного обміну в ранні терміни після ДР ПЗ (як і після ПДР), що відповідає лабораторним даним та функціональним дослідженням.

В терміни від 3 до 6 міс після ДР ПЗ (6 хворих) суттєвих змін печінкової паренхіми не спостерігали. В ділянках, віддалених від печінкових вен, вміст зерен глікогену в гепатоцитах був несуттєво знижений, в той час, як поблизу центральних вен його розподіл був такий самий, як у нормі. Гістохімічна реакція на рибонуклеопротейни добре виражена, спостерігалася виражена фельген-позитивна реакція в ядерній плазмі гепатоцитів.

В терміни більш як 6 міс після операції (5 хворих) структурних змін паренхіми печінки також виявлено не було. В печінкових клітинах рівномірно розповсюджені зерна глікогену, незначне зниження спостерігалось в клітинах, що розташовані подалі від центральних вен. Добре виражена гістохімічна реакція на рибонуклеопротейни. Фельген-позитивна реакція в ядерній плазмі печінкових клітин була добре виражена. Жирова дистрофія не спостерігалася.

Таким чином, морфологічним варіантом ураження печінки після резекцій ПЗ є неалкогольний стеатоз, який зустрічається в 48,7% ПДР, в 100% – після ТПЕ та не зустрічається після ДР ПЗ. В жодному випадку ми не спостерігали зворотного розвитку стеатозу, а, навпаки, відмічали розвиток нових випадків з перебігом часу. Факторами ризику розвитку стеатозу є швидке зниження маси тіла після операції та наявність діарейного синдрому. Хворі з діарейним синдромом та швидким зниженням маси тіла внаслідок білкової недостатності є групою ризику щодо розвитку НС, де повинен проводитися моніторинг стану паренхіми печінки (нативне КТ) та її функції, при необхідності – з застосуванням гіпераліментативної профілактичної терапії. При плануванні резекції печінки в цій групі хворих з приводу її метастатичного чи іншого ураження необхідне виконання передопераційної біопсії та нативного КТ-дослідження для врахування ступеню та характеру НС чи НСГ, визначення можливості виконання резекції та її об'єму, доцільності застосування абляційних технологій.

4.4. Метаболічні наслідки тотальної панкреатектомії та методи їх профілактики

Показами до виконання ТПЕ в контрольній групі були мультицентричний РПЗ (6 випадків) та інвазивна ІПМН з тотальним ураженням головної панкреатичної протоки (1 хворий), в основній групі – мультицентричний РПЗ (4 випадки, в одному випадку діагностували змішану екзо- та ендокринну пухлину), рак шлунку з інвазією ПЗ (1 випадок), світлоклітинний рак нирки з тотальним метастатичним ураженням ПЗ (2 випадки).

В контрольній групі 3 операції виконані в комбінації з гастректомією (внаслідок ураження пухлинним процесом лівої шлункової вени) (рис.4.7), 1 – з резекцією і аутопротезуванням воротної вени, в основній – 4 – з гастректомією (з них 1 в тому числі з резекцією воротної вени (рис.4.8), 1 – з резекцією воротної вени та резекцією печінки), 1 – з нефректомією та резекцією верхньої брижової вени.

В ранньому післяопераційному періоді в контрольній та основній групі померло по 3 хворих (летальність в кожній групі склала 42,9%): в контрольній 1 пацієнт внаслідок некрозу кукси шлунка, 1 – гострої печінкової недостатності, 1 – тромбозу судинного трансплантата, в основній причинами смерті стали гостра печінкова недостатність (1 хворий), гостра серцево-судинна недостатність (1 хворий) та тромбоз судинного трансплантата (1 хворий) (всі хворі перенесли комбіновані операції). У всіх хворих, що загинули, передопераційний індекс нутритивного ризику, розрахований за формулою $(1,489 \times \text{сироватковий альбумін, г/л}) + (41,7 \times \text{представлена вага/звичайна вага})$ складав менше, ніж 95, що відповідало нутритивним розрадом середнього та важкого ступеню.



Рис.4.7. Тотальна панкреатектомія з гастректомією з приводу метастазу світлоклітинного раку нирки в підшлункову залозу: 1– підшлункова залоза, повністю уражена пухлиною, 2 – селезінка, 3 – шлунок.

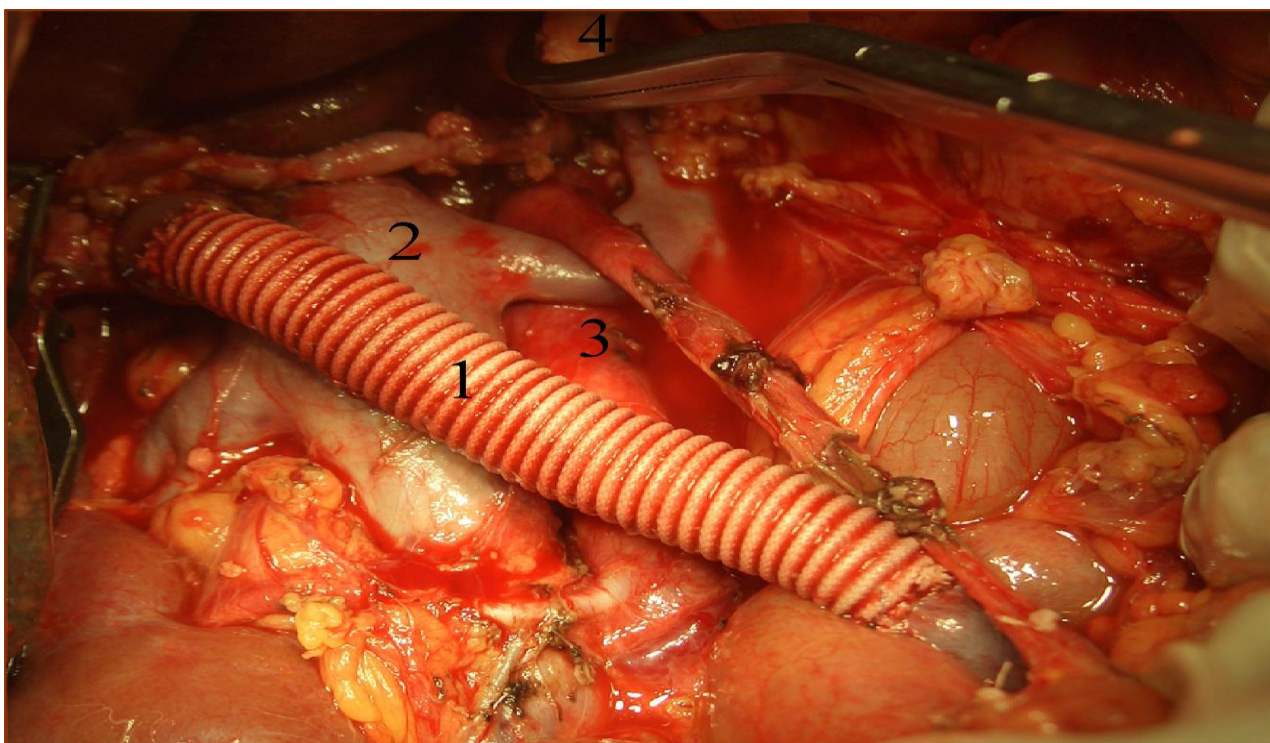


Рис.4.8. Тотальна панкреатектомія з гастректомією, резекцією і протезуванням воротної вени: 1 – протез воротної вени, 2 – нижня порожниста вена, 3 – аорта, 4 – кукса стравоходу.

Враховуючи високий відсоток несприятливих наслідків після комбінованих операцій, в подальшому ми відмовилися від застосування ТПЕ при неможливості виконання R0-резекцій на користь паліативних операцій (шунтування з кріоабляцією пухлини) при ДАК та комбінації ТПЕ з абляційними процедурами при недуктальних пухлинах (нейроендокринні пухлини, метастази рака нирки, інвазивні ІПМН тощо). В основній групі виконано 2 таких операції – ТПЕ з кріодеструкцією метастазів печінки (1 – змішана екзо- та ендокринна карцинома, 1 – метастаз раку нирки). Пацієнту з раком нирки кріодеструкція метастазу печінки була виконана як перший етап впливу на метастаз при плануванні етапної мультівісцеральної резекції, через 3 міс йому проведена атипова резекція VII–VIII сегментів печінки з кріоабляцією лінії резекції.

До аналізу віддалених результатів залучені 4 хворих контрольної групи та 4 – основної, показники виживаності та причини летальних наслідків яких наведені в табл.4.10.

Таблиця 4.10

Виживаність хворих досліджуваних груп після ТПЕ

№	Діагноз	Виживаність
Контрольна		
1	ІПМН	4,5 роки, живий, з прогресією пухлини
2	ДАК	5 років, живий без прогресії пухлини
3	ДАК	Прожила 1 рік 2 міс, загинула від гіпоглікемії
4	ДАК	Прожив 3 роки 1 міс, загинув від дисемінації пухлини
Основна		
1	Рак шлунку	Прожила 2 роки, загинула від дисемінації пухлини

Продовження табл.4.10

2	Рак нирки	9 міс після операції, живий, без прогресії пухлини
3	Змішана екзо-ендокринна пухлина	Прожила 2,5 роки, загинула від дисемінації пухлини
4	ДАК	Прожила 2 роки 8 міс, загинула від дисемінації пухлини

Таким чином, оцінюючи виживаність хворих з ДАК після ТПЕ, можна зробити висновок що вона відповідає виживаності хворих з аналогічною морфологією пухлини після ПДР.

Оскільки всі хворі оперовані з приводу злоякісних новоутворень, вкрай важливим показником, що визначає доцільність та можливість виконання даної операції, є терміни початку хіміотерапії. В контрольній групі у всіх хворих лікування було розпочато від 40 до 53 доби після операції (всі хворі отримували гемцитабін за 3-тижневою схемою, 2 пацієнти пройшли 3 курси лікування, 2 – 4 та 6 курсів). В основній групі ХТ проводилася 3 хворим (2 – гемцитабін, 1 – доцетаксел+цисплатін) (розпочата на 37, 41, 43 добу після операції, пацієнти отримали по 4, 5 та 4 циклів лікування відповідно).

В віддаленому періоді у хворих після ТПЕ виявлені суттєві порушення всіх видів обміну.

Найбільш суттєві та тривалі були зміни в показниках білкового обміну. Протягом першого місяця після операції у всіх хворих (в обох групах) знижувалася загальна кількість білка, але через 3 міс цей показник майже приходив до норми. У хворих, що оперовані, вже в ранні терміни після операції значно знижувалася кількість альбумінів та збільшувався рівень грубодисперсних глобулінів, при цьому в більшій мірі зростала β -глобулінова фракція, у всіх хворих прогресуюче знижувався альбуміно-глобуліновий коефіцієнт. У всіх хворих після ТПЕ, незважаючи на зниження загальної

кількості білка, вміст β -глобулінів в післяопераційному періоді зростав і наприкінці першого місяця після операції становив 30-35% тої кількості білку, що визначалася у пацієнта. Аналіз наших спостережень показав, що у зв'язку з вираженою гіпопротеїнемією абсолютна кількість окремих фракцій може бути менше доопераційного рівня, тому для отримання коректної інформації необхідно порівнювати показники, що відображують, яку частину загального білка складала дана фракція до і після видалення ПЗ. У всіх хворих після ТПЕ спостерігали також зростання рівню γ -глобулінів, при цьому в більшості випадків відмічали зливання β та γ глобулінів, що свідчило про розвиток глибоких порушень білковосинтетичної функції печінки. Порушення співвідношення білкових фракцій, навіть при нормалізації загального рівня білку, спостерігали і в більш пізні терміни після операції протягом тривалого терміну післяопераційного періоду – 6 міс, 1 рік та більше. Суттєвої різниці в співвідношеннях альбумінової і глобулінової фракцій між хворими контрольної та основної груп не було, незважаючи на більш швидке відновлення загального рівня білку у хворих основної групи (наприкінці другого місяцю, у хворих основної групи – наприкінці третього місяцю після операції).

Зміни в білковому спектрі сироватки крові суттєво відрізнялися у хворих після ТПЕ та інших варіантів резекцій ПЗ. Так, після ПДР протягом місяця спостерігалася гіпопротеїнемія, з наступним зростанням рівня білку, яке через 1,5-2 міс практично не відрізнялося від доопераційного. У всіх обстежених хворих (у деяких навіть при нормальному рівні білка) спостерігали зміни співвідношення білкових фракцій (кількість альбумінів знижувалася, зростала кількість глобулінів переважно за рахунок β -глобулінів, але збільшувалася і кількість γ та α -2 глобулінових фракцій), але у більшості хворих ці зміни зникали через 2 міс після операції. В більш пізні терміни після операції суттєву диспротеїнемію спостерігали лише у хворих з важким ступенем мальабсорбції.

Після ДР ПЗ протягом перших двох тижнів після операції визначали гіпопротеїнемію, головним чином після комбінованих резекцій, з подальшою

стабілізацію рівню білку, диспротеїнемія у цих хворих була практично відсутньою.

При аналізі амінокислотного складу плазми у хворих після ТПЕ виявлено, що ця операція призводить до хронічної гіперацидемії, зокрема рівень аланіну, серіну, орнітину та аргініну суттєво підвищувався, на відміну від хворих після ПДР та ПДР з кріоабляцією кукси ПЗ, після яких не спостерігається суттєвих змін в амінокислотному складі крові. Дефіцит інсуліну характеризується підвищенням лейцину, ізолейцину та валіну та зменшенням концентрації глікогеничних амінокислот, зокрема аланіну (саме ці зміни спостерігалися у 3 хворих після ДР, у інших амінокислотний профіль був без суттєвих змін). Хоча у всіх хворих після ТПЕ спостерігали зниження ІМТ, описаний в літературі амінокислотний профіль при мальнотритивних станах характеризувався змінами інших показників, а саме зниженням рівню всіх есенціальних амінокислот. Крім того, у всіх хворих після ПДР також було зниження маси тіла, а зміни в амінокислотному профілі в цих групах хворих були цілком різноспрямовані. Показники амінокислотного складу крові у хворих після різних варіантів резекцій ПЗ наведені в табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Зміни амінокислотного складу крові у хворих після різних варіантів резекцій ПЗ

Амінокислота, $\mu\text{моль}$	ТПЕ (n=5)	ПДР+кріо (n=3)	ПДР (n=6)
Таурин	58,9 $\pm$ 8,5	49,7 $\pm$ 3,6	69,9 $\pm$ 10,1
Треонін	110,7 $\pm$ 7,8	138,9 $\pm$ 6,7	106,6 $\pm$ 8,1
Серін	221,1 $\pm$ 21,2*	101 $\pm$ 10,8	114,4 $\pm$ 12,1
Пролін	212,5 $\pm$ 19,5	173,8 $\pm$ 14,2	188,5 $\pm$ 16,9
Цитрулін	31,2 $\pm$ 7,7	35,8 $\pm$ 4,4	34,6 $\pm$ 7,2
Гліцин	223 $\pm$ 13	271,6 $\pm$ 10,2	277,3 $\pm$ 23

Продовження табл.4.11

Аланін	689,9±85,6*	315,5±14	334,2±52
α-амінобутірат	20,3±3	17,8±3,5	21,2±2,4
Валін	206±8,9	197,8±11,3	208,5±6,2
Метіонін	27,7±2,6	26,3±1,1	31,3±3,2
Ізолейцин	65,1±3,2	74,1±4,4	66,3±7,9
Лейцин	127,3±6,7	118,9±9,3	131,7±12,2
Тірозін	56,7±5,3	53,4±4,2	51,6±4,5
Фенілаланін	48,9±2,1	55,7±4,8	51,2±1,2
Орнітин	209,1±19,3*	70,9±8,4	69,6±6,3
Лізін	185,4±7,8	198±14	182±7,7
Гістидін	82,1±3,3	84±3,3	79,5±5,1
Тріптофан	35,3±3,8	33,6±4,8	39,4±6,3
Аргінін	201±26*	76,7±7,1	83,1±5,6

* $p < 0,05$.

Оскільки аланін та серін є субстратами для глюконеогенезу, а орнітин та аргінін приймають участь у синтезі сечовини, яка є вторинним продуктом печінкового глюконеогенезу, виявлені амінокислотні зміни можна пов'язати з хронічним дефіцитом глюкагону, при цьому відсутність підвищення лейцину, ізолейцину та валіну свідчить, що дефіцит інсуліну у обстежених хворих був помірним.

У всіх хворих основної та контрольної групи проведена оцінка екскреції жиру з калом, що в середньому склало $23,5 \pm 4,3$ г/добу в контрольній групі та $11,9 \pm 5,2$ г/добу – в основній ($p < 0,05$). Всі ці хворі отримували дієту без

обмеження вживання жиру (в середньому, 170 г/добу) та замісну ферментну терапію (20-80 тис Од ліпази на прийом їжі), в основній групі з корекцією інших патогенетичних ланок синдрому мальасиміляції, аналогічно щодо хворих після ПДР. В той час, при оцінці показників нутритивного статусу у хворих обох груп вони знаходилися за нижньою межею норми як через 6, так і через 12 міс після операції у всіх хворих обох груп, без суттєвої різниці між групами в обидва терміни після операції (табл.4.12).

Таблиця 4.12.

Показники нутритивного статусу у хворих після тотальної панкреатектомії

Показник	Контрольна група		Основна група	
	6 міс	12 міс	6 міс	12 міс
Альбумін, г/л	27,1±3,8	30,3±4,6	28,4±5,2	29,1±4,8
Трансферін, г/л	1,4±0,8	1,7±0,7	1,7±0,77	1,3±0,9
Холінестераза, ОД/л	3957±235	4100±349	3678±479	3421±331

При оцінці показників вітамінного та мікроелементного гомеостазу через 6 міс після операції всіх хворих контрольної групи були знижені рівні вітаміну А (520±83 ОД/л), Е (4,6±1,2мг/л), 25-гідроксівітаміну D (23±4,5нмоль/л), 1,25 дігідроксівітаміну D (15,2±3,4нг/л) (замісна терапія проводилася “за вимогою”). У хворих основної групи показники рівню вітаміну А, Е знаходилися у межах норми, у 2 хворих були знижені показники 25-гідроксівітаміну D та 1,25 дігідроксівітаміну D, незважаючи на застосовану постійну замісну терапію. Показники рівня цинку були знижені у всіх хворих контрольної групи (7,3 ±1,8μмоль/л) та у 3 хворих основної групи, рівень іонізованого кальцію – у всіх хворих контрольної групи (2,1±0,04 ммоль/л), 3 хворих – основної групи. Визначені зміни у рівнях мікроелементів пов’язуємо з гіпоальбумінемією, яка зберігається в післяопераційному періоді у хворих обох груп.

З метою оцінки ефективності моніторингу та терапії хворих після ТПЕ проведена порівняльна оцінка показників якості життя (SF-36) через 6-8 міс після перенесеного оперативного втручання (ТПЕ та ПДР). В передопераційному періоді у всіх хворих спостерігалось зниження якості життя за всіма шкалами, без суттєвої різниці між тими, яким виконувалася ПДР чи ТПЕ (також відсутня суттєва різниця між показниками пацієнтів контрольної та основної груп). При визначенні показників якості життя у хворих контрольної групи через 6-8 міс після операції (після ТПЕ – 4 хворих, ПДР – 10 хворих, всі пацієнти оперовані з приводу злоякісних новоутворень, без ознак рецидиву пухлинного процесу) суттєвою в оцінці життєдіяльності у хворих як після ТПЕ, так і ПДР була роль емоціональних проблем, про що свідчить зниження показників емоційного функціонування, показників загального здоров'я, життєздатності, психічного здоров'я (більш суттєві були зміни у хворих, які перенесли ТПЕ). Ці показники у хворих після ПДР були нижчими за загальнопопуляційні, але вищими, ніж до операції ($p < 0,05$). Таки критерії якості життя, як фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування у хворих після ПДР були вище передопераційного рівня, але нижчими ніж в загальній популяції (за виключенням показника болі, якій відповідав популяційному рівню). Показники фізичного функціонування у хворих після ТПЕ були аналогічними передопераційного рівня, а показник РФФ навіть нижчим за нього. Несприятливими факторами, що впливають на якість життя оперованих хворих, є розуміння можливості рецидиву захворювання, проведення ХТ, необхідність зміни стилю та образу життя (головним чином після ТПЕ), трудова дезадаптація (всі хворі контрольної групи після ТПЕ не відновили трудову діяльність, тільки один хворий основної групи залишився працювати за спеціальністю), необхідність щомісячної госпіталізації (після ТПЕ) для профілактики та лікування метаболічних розладів. Отримані результати наведені на рис. 4.9.

При аналізі показників якості життя хворих основної групи після ТПЕ ($n=4$) та ПДР ($n=8$), всі хворі оперовані з приводу злоякісних новоутворень) в

терміни 6 – 8 міс після операції суттєвої різниці між показниками якості життя хворих обох груп не виявлено, хоча показники як фізичного, так і психічного здоров'я були знижені у в порівнянні з популяційними значеннями і суттєво вищими за передопераційні показники (рис. 4.10). В той ж час, через 1 рік та більше після операції у 6 (75%) хворих контрольної групи та 7 (100%) хворих основної групи без прогресії пухлинного процесу показники якості життя відповідали популяційним, а всіх пацієнтів після ТПЕ вони зберігалися на тому ж рівні с тенденцією до зниження переважно у хворих контрольної групи.

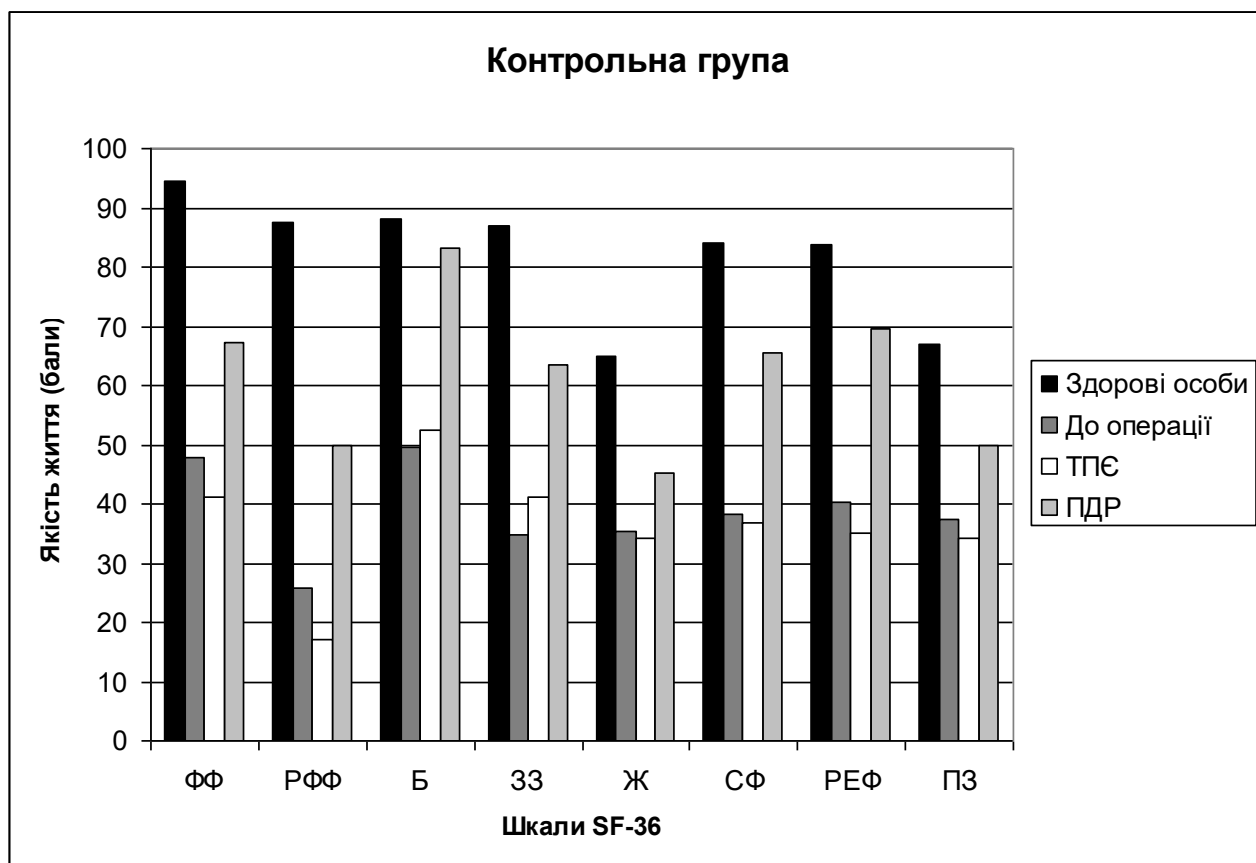


Рис.4.9. Порівняльна оцінка якості життя здорових осіб та хворих на злоякісні новоутворення органів БПДЗ до та після ПДР та ТПЕ (контрольна група).

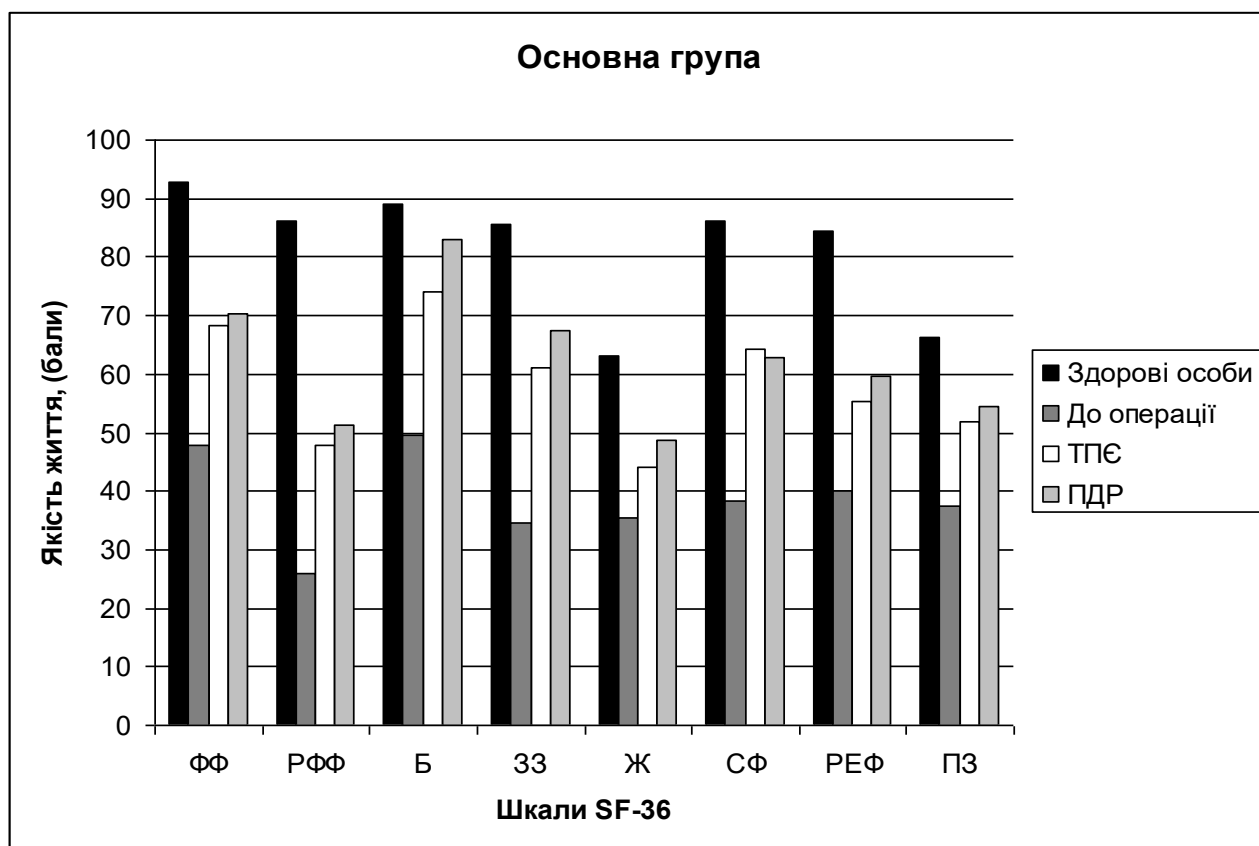


Рис.4.10. Порівняльна оцінка якості життя здорових осіб та хворих на злоякісні новоутворення органів БПДЗ до та після ПДР та ТПЕ (основна група).

Таким чином, ТПЕ – операція, що супроводжується високою частотою післяопераційних ускладнень та летальності, важкими метаболічними порушеннями, які частково підлягають корекції при застосуванні комплексної замісної терапії. Ця операція має виконуватися за суворими показами (як онкологічними, так і психологічними – зміна стилю та образу життя в післяопераційному періоді, необхідність постійної замісної терапії) у визначеного контингенту хворих. Виконання симультанних операцій (резекція печінки, воротної вени) підвищує число післяопераційних ускладнень та летальність, що обумовлює доцільність застосування абляційних технологій, переважно у хворих з непротоковими пухлинами ПЗ (рак нирки, нейроендокринні пухлини, ППМН тощо) чи виконання паліативних оперативних втручань. Алгоритм моніторингу та лікування порушень, що виникають після ТПЕ, наведений на рис.4.11.

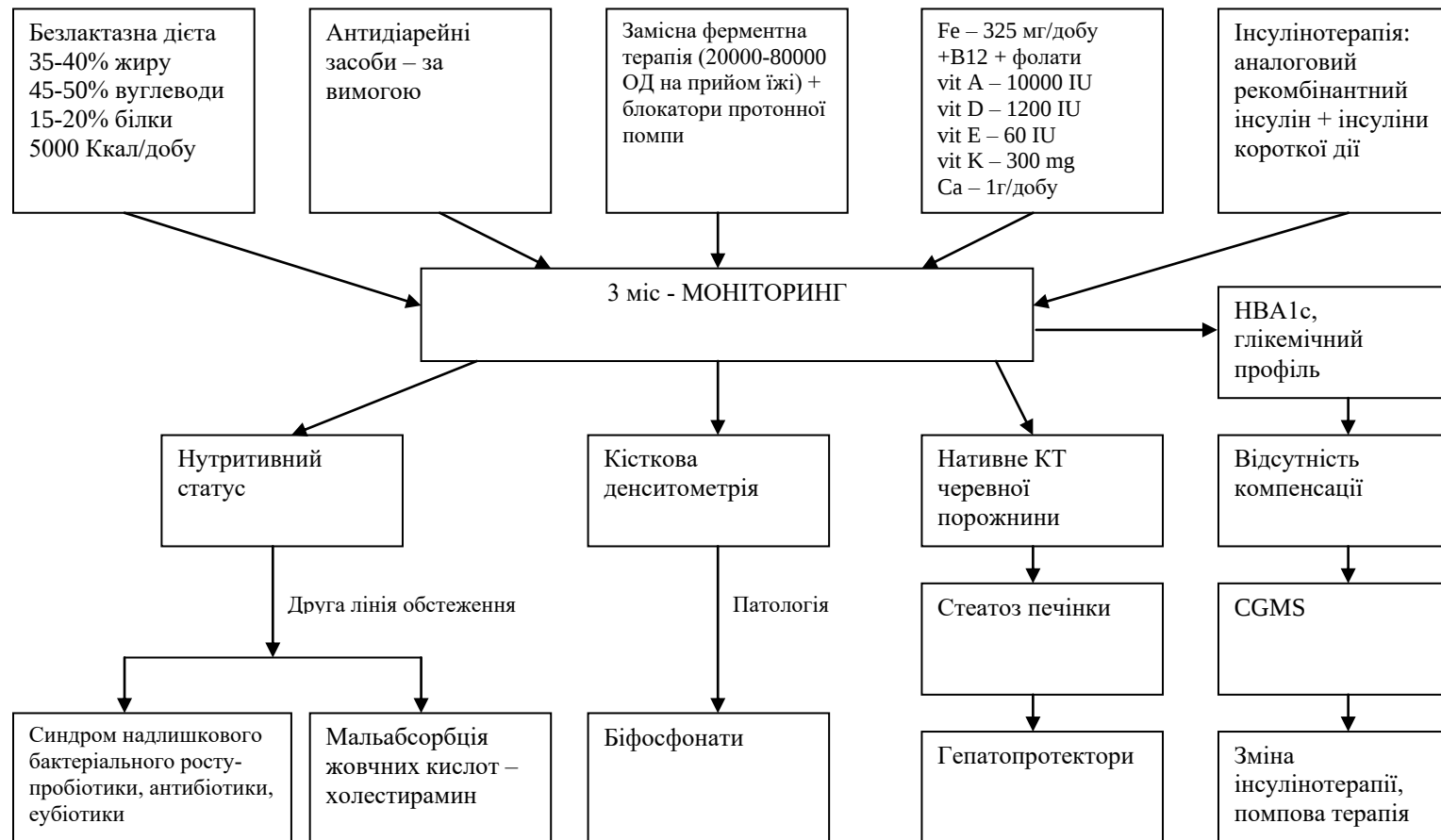


Рис 4. 11. Алгоритм лікування хворих після тотальної панкреатектомії.

4.5. Особливості повторних та реконструктивних операцій після резекцій підшлункової залози

Повторні операції після резекційних оперативних втручань на ПЗ належать до найбільш складних розділів реконструктивної хірургії органів черевної порожнини. Якщо повторні операції на печінці після її резекцій в останні роки досить широко виконуються в спеціалізованих клініках, повторні операції після резекцій ПЗ належать до ексклюзивних оперативних втручань. Первинні операції на органах БПДЗ зони є технічно досить складними, а повторні оперативні втручання мають ще більш технічні труднощі, що обумовлено зміною звичайних анатомічних взаємовідносин, злуковим процесом, розвитком процесів панкреатичного та перипанкреатичного фіброзу, локальним рецидивом пухлини.

Всі повторні оперативні втручання, виконані у віддалені терміни хворим, що перенесли резекції ПЗ, ми розподілили на наступні групи: 1) операції внаслідок рецидиву панкреатиту чи наявності нових фіброзних ускладнень, операції при рецидивах пухлинного процесу; 2) операції після патогенетично необґрунтованих чи нерадикальних первинних втручань; 3) багатоетапні хірургічні втручання; 4) операції з приводу гнійно-септичних та інших віддалених хірургічних ускладнень; 5) операції з приводу інших захворювань. Характер оперативних втручань, що були виконані у хворих контрольної та основної груп у віддаленому періоді після резекцій ПЗ, наведений в табл. 4.13.

Частота повторних оперативних втручань у віддалені терміни після резекцій ПЗ склала 23,2% в контрольній групі та 13% – в основній.

Операції внаслідок прогресування ХП з наявністю компресійних ускладнень та операції при рецидивах пухлинного процесу були виконані у 24 пацієнтів (в контрольній групі – 15 (65,2%), в основній – 9 (56,2%)). Після ПДР прооперовано 14 хворих (в контрольній – 8, в основній – 6). З приводу рецидиву ДАК операції виконані 10 хворим (в контрольній групі 3 пацієнтам

(50%) виконана експлоративна лапаротомія, 3 – кріодеструкція метастазів печінки, в основній – 3 пацієнтам виконана кріодеструкція метастазів печінки, 1– резекція воротної вени, ререзекція ПЗ), з приводу рецидиву раку БСД в основній групі прооперований 1 хворий (кріодеструкція метастазів печінки), з приводу рецидивів інших пухлин ПЗ в контрольній групі прооперовано 2 хворих (рецидив солідно-псевдопапілярної пухлини – 1 хворий (виконана сегментарна резекція печінки), рецидив раку товстої кишки (виконана сегментарна резекція печінки з кріоабляцією лінії резекції, заочеревинна лімфаденектомія) – 1 хворий), в основній групі прооперований 1 хворий з рецидивом меланоми (виконано видалення метастатичних вогнищ різної локалізації (ПЗ, тканин калитки, м'яких тканин).

Таблиця 4.13

Характер повторних оперативних втручань після резекцій підшлункової залози

Тип операції	ТПЕ		ПДР		ОРПЗ		ДР	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Операції внаслідок прогресування пухлини чи процесів фіброзу	–	–	8	6	4	1	3	2
Операції після патогенетично необґрунтованих чи нерадикальних первинних втручань	–	–	–	–	1	1	–	–
Багатоетапні хірургічні втручання	–	1	2	2	1	–	–	1
Операції з приводу віддалених хірургічних ускладнень	–	–	2	1	–	–	–	–

Продовження табл..4.13

Операції з приводу інших захворювань	—	—	2	1	—	—	—	—
Всього	—	1	14	10	6	2	3	3

Застосування комплексного обстеження у хворих основної групи з обов'язковим залученням ПЕТ у хворих на злоякісні новоутворення, яким планується повторне оперативне втручання з приводу рецидиву пухлини дозволило запобігти експлоративних лапаротомій в основній групі хворих.

Після ОРПЗ прооперовано 4 хворих контрольної групи та 1 – основної внаслідок прогресування явищ ХП. Двом хворим контрольної групи та одному – основної, у яких прогресували процеси фіброзу та розвинувся стеноз ЗЖП з механічною жовтяницею, була виконана ПДР, 1 – сформований гепатикоєюноанастомоз, 1 виконана холангіостомія, вскриття, дренування абсцесів печінки.

Для визначення можливих причин розвитку віддалених біліарних ускладнень проведений аналіз показників первинної операції (наявність ділятації ЗЖП, об'єм операції та морфологічні зміни тканини ПЗ) хворих, яким виконані повторні операції (n=3) та пацієнтів з хорошими віддаленими результатами (n=3) після ДРПЗ за Frey. Встановлено, що об'єм оперативного втручання не відрізнявся у хворих обох груп (проводили висічення передньої та задньої порцій головки ПЗ з залишенням фіброзної перетинки товщою 0,5-0,7 см, в створеній порожнині візуалізували перетягу вірсунгову протоку, розсікали її на всьому протязі і формували загальний анастомоз з ізольованою за Roux петлею тонкої кишки) (рис.4.12).

Вихідна ділятація ЗЖП спостерігалася у 1 хворого в кожній групі, жовтяниці не було у жодного пацієнта. В той ж час відмічалася значна різниця в морфологічних змінах ПЗ між цими групами хворих. Для контролю виявлених змін оцінена імуногістохімічна характеристика нормальної тканини

ПЗ (визначена при забарвленні гематоксилін-еозіном) у 4 пацієнтів, яким були виконано ПДР з приводу раку БСД.

При проведенному морфологічному дослідженні встановлено, що фіброз ПЗ був виявлений у хворих обох груп. Відмічали наявність всіх видів фіброзу: перидуктальний, міжчасточковий та внутрішньочасточковий. Для оцінки ступенів фіброзу на базі показників площі експресії віментину зразки тканин за ступенем змін були розподілені на 3 групи: I ступень – в межах 10,00 – 19,99% площини світлового поля, II – 20,00-20,99%, III – 30,0% і вище.

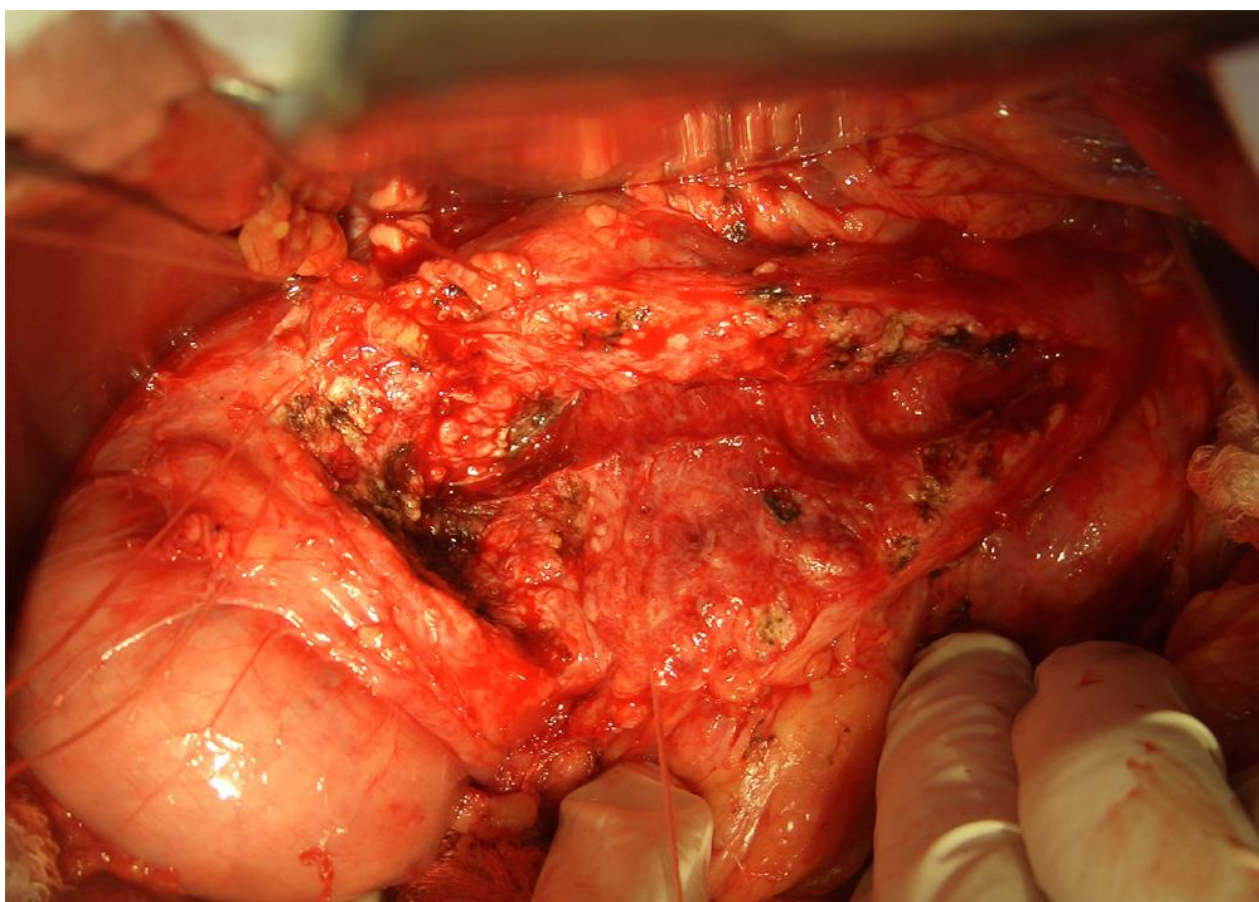


Рис. 4.12. Операція Frey – різниця в об'ємі оперативного втручання між хворими з прогресуванням фіброзних ускладнень і без них була відсутня.

Встановлено, що фіброз I ступеня спостерігався у 1 хворого, а II – у 2 серед пацієнтів з хорошими віддаленими результатами, у всіх хворих, яким виконано повторні втручання, був фіброз III ступеня. При імуногістохімічному аналізі тканини ПЗ доведено, що у хворих з незміненою тканиною ПЗ

сполучнотканинний каркас мав незначний вміст колагену III типу, лише в одному випадку реєструвалась мінімальна експресія колагену типу V, що може бути пов'язано з віком хворого (65 років), експресія колагену типу I в усіх випадках була відсутня. У хворих з хорошими віддаленими результатами після операції Frey спостерігали підсилену експресію колагену типу III та появу експресії колагену типу V, які за малюнком були подібні, але площа експресії колагену типу V у 2 з 3 пацієнтів не перевищувала експресію колагену типу III. У всіх хворих, яким було виконано повторні операції, експресія колагену V суттєво перевищувала експресію колагену III, при цьому спостерігалася поява колагену типу I в міжчасточковій сполучній тканині різного ступеню вираженості. Колаген типу I не розщеплюється протеазами і накопичується в позаклітинному матріксі, що сприяє прогресуванню явищ фіброзу. У 1 хворого з хорошим результатом первинної операції, та у всіх, яким виконані повторні втручання, отримали позитивну реакцію з антитілами до гладком'язевого актину- α , що свідчить про наявність міофібробластів (які, поруч з фібробластами, синтезують колаген).

Таким чином, отримані результати дають змогу висловити припущення, що наявність фіброзу III ступеню та експресії колагену I можуть бути предикторами несприятливого наслідку операції Frey (що свідчить за доцільність виконання у цих пацієнтів Beger), хоча для остаточних висновків необхідні подальші дослідження.

Після ДР прооперовано 5 хворих (3 – контрольної, 2 – основної). Показами до операції серед хворих контрольної групи були розвиток пухлини в головці ПЗ після ДР з приводу кровотечі в порожнину кісти на тлі ХП – 1 хворий, виконана ТПЕ, рецидив пухлини в куксі ПЗ – 1 хворий, виконана субтотальна дистальна резекція ПЗ, гастректомія, лівобічна геміколектомія, резекція тонкої кишки, прогресування процесів фіброзу в головці ПЗ – 1 хворий (виконана проксимальна резекція ПЗ за оригінальною методикою). Показами до операції серед хворих основної групи були прогресування процесів фіброзу в проксимальних відділах ПЗ (1 – виконана проксимальна резекція ПЗ за

оригінальною методикою, 1 – холангіостомія, вскриття дренажу абсцесів печінки (1)). Ретельний МРТ-моніторинг стану кукси ПЗ у хворих, яким виконано ОРПЗ чи ДР з приводу ускладнених форм ХП дозволяє своєчасно прогнозувати розвиток та діагностувати компресійні біліарні ускладнення і попередити формування абсцесів печінки.

Виникнення в ранні терміни після операції (до 6 міс) рецидивів симптомів ХП вважали показником того, що його основні патогенетичні ланки не були усунені під час первинного оперативного втручання (серед хворих досліджуваних груп такі пацієнти були відсутні). Виникнення (рецидив) панкреатичної, біліарної, портальної гіпертензії в терміни рік і більше після перенесеного оперативного втручання ми розглядаємо як природний перебіг патологічного процесу в тканині ПЗ.

Ряд авторів вважають, що прогресування процесів фіброзу в проксимальних відділах ПЗ після ДР показом для екстирпації кукси ПЗ, хоча виконання ТПЕ супроводжується розвитком важких метаболічних ускладнень і призводить до зниження якості життя хворих, що оперовані. Тому нами був запропонований спосіб видалення тільки тканини головки ПЗ, прилеглої до ДПК, з наступним V-подібним висіченням головки з формуванням латеротермінального ПСА на ізольованій за Roux петлі тонкої кишки (патент на корисну модель № 35415 від 10.09.2008) (виконано у 2 пацієнтів).

Спосіб здійснювали наступним чином. Після виконання широкої мобілізації ДПК з висіченням фіброзно змінених перипанкреатичних тканин, відсіченням ЗЖП та дистальною резекцією шлунку, дуоденектомією з видаленням тканини ПЗ, що прилягає до ДПК, V-подібним висіченням головки ПЗ з розкриттям головної панкреатичної протоки і протоків дрібніших калібрів формували латеротермінальний ПСА на ізольованій за Roux петлі тонкої кишки та гепатикоеюно- та гастроентероанастомоз на окремій петлі тонкої кишки (рис.4.13).

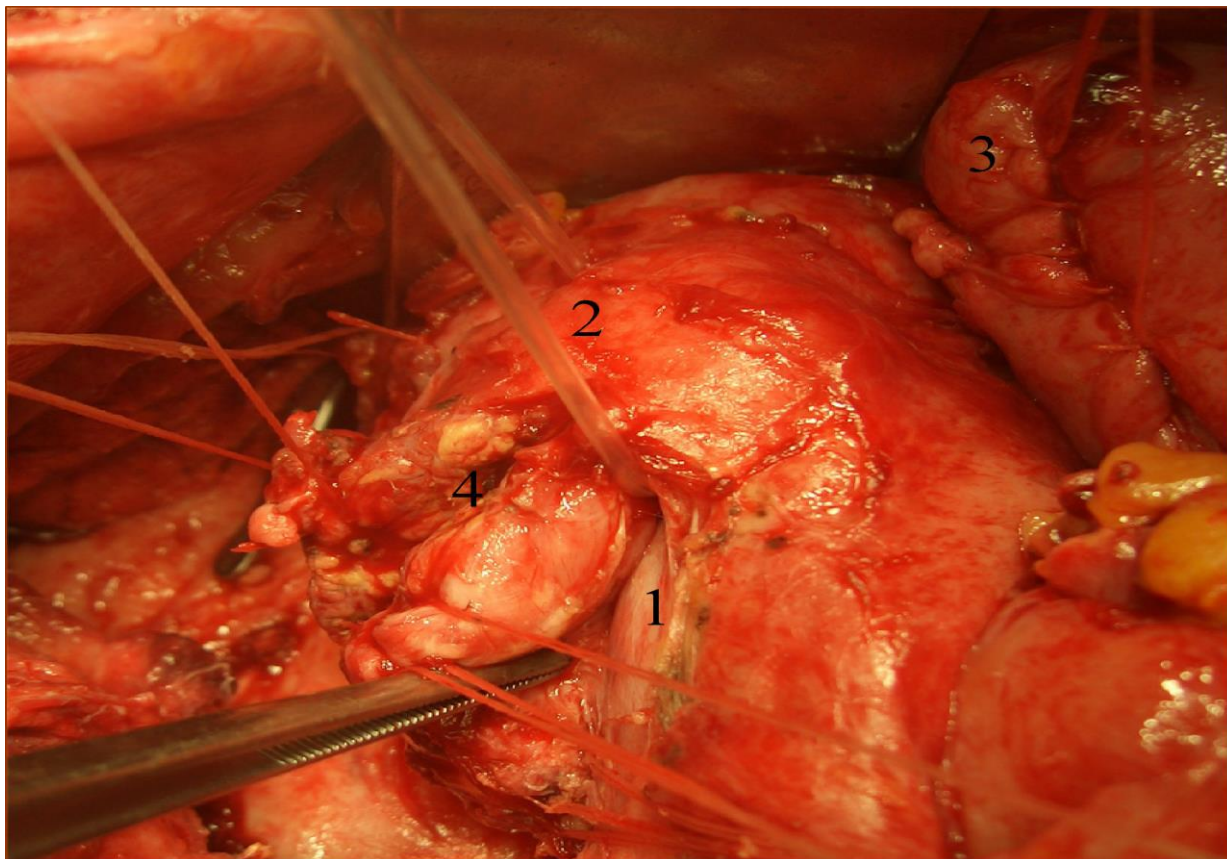


Рис. 4.13. Проксимальна і дистальна резекція підшлункової залози з збереженням її центральної частини:

1 – воротна вена, 2 – перешієк підшлункової залози, 3 – кукса шлунка, 4 – розкрита протока головки підшлункової залози та протоки другого порядку.

Виконання такого варіанта оперативного втручання дало змогу зберегти зону α клітин, що попереджує важкі гіпоглікемічні епізоди в післяопераційному періоді. У оперованих хворих показники еластази-1 калу через 2 міс були менш 20 мкг/г, ЦД зник у обох хворих через 1-2 міс після повторної операції.

Операції після патогенетично необґрунтованих чи нерадикальних первинних втручань виконані у 2 хворих після ОРПЗ з приводу ХП (1 (4,4%) - основна група, 1 (6,3%) – контрольна), коли у віддаленому періоді після операції за даними комплексного інструментального та морфологічного обстеження був встановлений рак ПЗ (в контрольній групі пацієнту виконана

експлоративна лапаротомія, в основній – ПДР). Для запобігання первинно нерадикальних операцій у всіх хворих основної групи при виконанні ОРПЗ проводилося ретельне інтраопераційне морфологічне дослідження тканини ПЗ з метою своєчасної діагностики злякисного процесу.

Багатоетапні хірургічні втручання були виконані у 3 хворих контрольної групи (13%) (2 – відстрочене формування ПСА після ПДР, 1 – операції Beger) та у 4 (25%) – основної групи (1 хворий після ТПЕ – сегментарна резекція печінки з кріоабляцією лінії резекції після попередньої кріоабляції метазів печінки під час первинного втручання, 2 хворих після ПДР – сегментарна резекція печінки з кріоабляцією резидуальної пухлини, 1 хворий після ДР – правобічна гемігепатектомія з резекцією воротної вени). Розвиток стеатозу печінки після ПДР та ТПЕ (у всіх хворих, що оперовані при передопераційній біопсії печінки верифікований важкий стеатоз) суттєво обмежує можливості виконання етапних розширених резекцій печінки. Тому застосування паліативних резекцій в комбінації з абляційними технологіями с наступною ХТ вважаємо варіантом вибору у лікуванні даної групи пацієнтів. Застосування оптимізованих та розроблених методик профілактики неспроможності ПСА (позаслизовий ПСА на зовнішньому дренажу протоки, дренажу протоки ПЗ через холедоєюноанастомоз та куксу міхурової протоки (патент № 53746 від 11.10.2010) дало змогу в основній групі уникнути двоетапного формування ПСА.

Операції з приводу гнійно-септичних та інших специфічних віддалених хірургічних ускладнень після резекцій ПЗ були виконані у 3 хворих (2 (8,7%) – контрольна група, 1 (6,3%) – основна) після ПДР (гастростаз – регастроентеростомія (1), кіста кукси ПЗ після перенесеного панкреонекрозу кукси ПЗ – зовнішнє дренажування кісти (1), абсцеси печінки внаслідок інтраопераційної перев'язки правої печінкової артерії – вскриття, дренажування абсцесів (1)). Стенозу білідигестивного анастомозу (за виключенням рецидиву пухлини в зоні ворот печінки) та ПСА не спостерігали в жодному випадку.

Операції з приводу інших захворювань були виконані у 3 хворих після ПДР (2 (8,7%) – контрольна група, 1 (6,3%) – основна) з приводу раку БСД (рак яєчників+рак товстої кишки – 1 хвора – виконана розширена екстирпація матки+правобічна геміколектомія, рак тіла матки – 1 хвора (виконана операція Вертгейма), рак молочної залози – 1 хвора (виконана мастектомія по Пейті)). Досить висока частота пухлин інших локалізацій при цій нозології (за нашими спостереженнями – 14%) вимагає ретельного післяопераційного моніторингу та своєчасної їх діагностики.

Післяопераційна летальність в контрольній групі склала 4,3%, в основній – 6,3% (в кожній групі померло по 1 хворому після холангіостомії, дренивання абсцесів печінки після операції Frey та ДР з прогресуванням процесів фіброзу в головці ПЗ на фоні триваючого зловживання алкоголем, цирозу печінки). Частота післяопераційних ускладнень склала 26,1% в контрольній групі, 25% – в основній, релапаротомій не було в обох групах хворих.

Таким чином, отримані результати свідчать про необхідність ретельного тривалого післяопераційного моніторингу хворих, що перенесли різні варіанти резекцій ПЗ. Комплексні лабораторні і інструментальні діагностичні методи дають змогу своєчасно визначити рецидив первинного захворювання, верифікувати післяопераційні ускладнення, своєчасно визначити покази до операції, уникнути експлоративних лапаротомій у хворих з диссемінованим пухлинним процесом. Прецизійна техніка оперування, використання сучасних засобів для гемостазу та диссекції тканин (зокрема LigaSure, що було застосовано у 3 хворих основної групи), кріоабляції, що дає змогу виконати резекцію печінки і уникнути розвитку печінкової недостатності на фоні важкого стеатозу дають можливість суттєво зменшити травматичність оперативного втручання та частоту післяопераційних ускладнень.

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНОГО СИНДРОМУ

Анатомо-морфологічні дослідження інтраопераційних, біопсійних та секційних препаратів тканин куksi ПЗ, печінки, шлунку, ДПК, тонкої кишки хворих в різні терміни після резекцій ПЗ (до аналізу залучені матеріали КМКЛ № 1, КМКЛ № 18, Національного інституту раку) дозволили провести комплексний аналіз щодо компенсаторно-приспосовних, дистрофічно-дегенеративних та репаративних процесів в вищевказаних органах після різних варіантів резекцій ПЗ та оцінити взаємозв'язок між морфологічними, клінічними та лабораторно-інструментальними показниками хворих з різними формами ППРС.

Комплексний морфологічний аналіз структури куksi ПЗ в різні строки після проксимальних та дистальних резекцій показав суттєві відмінності між обома типами операцій.

При оцінці анатомічних особливостей регенерації ПЗ (при розтинах та повторних оперативних втручаннях) жодного разу як після ПДР, так і ДР ПЗ ми не спостерігали збільшення куksi ПЗ, навпаки, в більшості випадків реєструвалася її атрофія, яка була більш суттєва після проксимальних резекцій. Дані анатомічних досліджень корелюють з показниками, отриманими при КТ-волюметрії, що викладено в розділі 3.

В ранні терміни після ДР ПЗ (до 20 діб, 3 хворих, резекція була виконана з приводу злоякісних пухлин ПЗ) структура ацинусів була незміненою, клітини ацинусів, які були несуттєво збільшені, знаходилися у стані білкової та жирової дистрофії. В центральних частинах клітин спостерігали значну кількість зимогенних гранул. Кількість рибонуклеопротейнів зменшувалася, фельген-позитивна реакція на дезоксирибонуклеїнову кислоту була несуттєво послаблена. В більшості клітин була значно зменшена кількість зерен та брилок

глікогену. Багато острівців Лангергансу були збільшені у розмірах, гіпертрофовані (рис. 5.1).

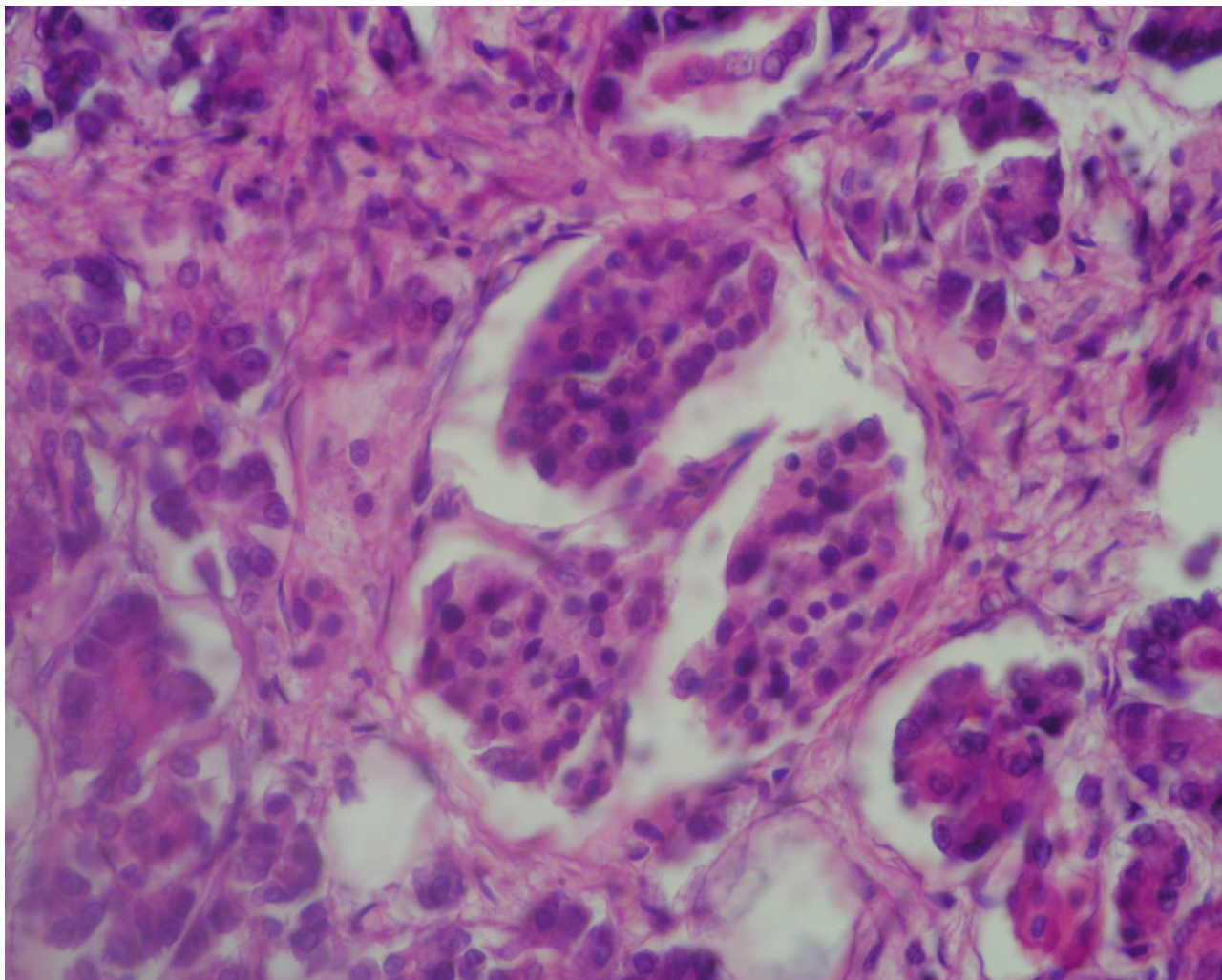


Рис.5.1. Гіпертрофовані острівці Лангергансу після дистальної резекції підшлункової залози, ГЕ x 200 .

В терміни від 1 до 6 міс післяопераційного періоду (2 хворих) відмічалось збільшення об'єму ациноцитів, підвищення вмісту в них рибонуклеопротейнів, збільшення об'єму ядер з підвищенням вмісту дезоксирибонуклеїнової кислоти. В гіпертрофованих клітинах глікоген був представлений у вигляді крупних утворень (зерен та брилок).

В терміни від 6 до 12 міс після операції (3 хворих) по краю кукси ПЗ реєструвалося розростання сполучної тканини, яка практично не розповсюджувалося в глибину кукси ПЗ. Відмічалися ділянки розширення вивідних протоків, що були вислані кубічним епітелієм. Зовнішні стінки протоків являли собою щільну сполучну тканину. В паренхімі ПЗ спостерігали збільшення об'єму ацинарних клітин, збільшення об'єму ядер клітин з підвищеним вмістом дезоксірібонуклеїнової кислоти. В ациноцитах кількість глікогену та його розподілення практично не відрізнялося від нормальної структури ацинарної клітини. Кількість острівців Лангергансу була зменшена, але відмічалася збільшення маси клітинних елементів, які мали округлу форму, з блідо забарвленою протоплазмою. В ацинарних клітинах PAS-реакція була краще виражена, ніж в клітинах лангергансових острівців. Гістохімічна реакція на рібонуклеопротейни була значно виражена в ациноцитах, у той час як в острівцях вони містяться у малій кількості.

Через 12 міс та більше після операції (4 хворих) сполучна тканина в ділянці кукси ПЗ спостерігалася переважно тільки в ділянці зрізу, стінки крупних вивідних протоків були вислані циліндричним епітелієм, а їх розширені ділянки – більш низьким кубічним епітелієм, вказані протоки були окутані шаром щільної сполучної тканини. Ділянками ацинарні клітини були збільшені у розмірах, мали конічну форму та виражену базофілію. Ядра розташовувалися в базальних частинах ациноцитів та містили багато хроматину. В ацинарних клітинах була добре виражена PAS-реакція (інтенсивніше, ніж в лангергансових острівцях), вони були багаті вмістом рібонуклеопротейнів. В гіпертрофованих ацинарних клітинах, а також в клітинах лангергансових острівців спостерігали деяке підсилення фельген-позитивної реакції. Клітини лангергансових острівців мали округлу форму, їх цитоплазма блідо зафарбовувалася.

Таким чином, репаративні процеси після ДР ПЗ можна умовно розділити на два етапи. Перший – інтенсивні відновлювальні процеси, які проявляються у гіпертрофії як екзо- так і ендокринної паренхіми, про що свідчить підсилений

рібонуклеопротейновий обмін в гіпертрофованих клітинних елементах ПЗ, наявність крупних зерен глікогену, що являє собою структурно-хімічний еквівалент для адаптації ділянки ПЗ, яка залишилася, до нових умов функціонування. На другому етапі активність процесів гіпертрофії знижується, гістологічна структура ПЗ практично відновлюється, розвиток фіброзу в куксі ПЗ мінімальний, однак об'єм органу не досягає доопераційних показників, навпаки, в більшості випадків спостерігається його зменшення.

Інші зміни структури паренхіми кукси ПЗ спостерігали після ПДР. В ранні терміни після операції (до 1 міс, аналізовані препарати 3-х пацієнтів, хворі з некрозом кукси ПЗ не були залучені до дослідження) відмічали набряк, міжчасточкову інфільтрацію лімфоцитами, гістіоцитами, плазматичними клітинами, часточкова будова залози була переважно збережена. Ацинуси були дещо збільшені в розмірах, переважно за рахунок вистілаючих їх клітин. В клітинах спостерігається розширення гомогенної зони та звуження зимогенної, що гістохімічно проявляється у збільшенні кількості рібонуклеїнової кислоти та зменшенні кількості білка.

В терміни від 1 до 6 міс після операції (3 хворих) гістологічна структура ПЗ була значно порушеною. Часточки були представлені у вигляді окремих дрібних острівців, що розділені пучками колагенових волокон. Кінцеві відділи виглядали невеличкими скупченнями залозистих трубочок, що розташовані в сполучній тканині. Вивідні протоки вислані циліндричним епітелієм, просвіт їх різко розширений і заповнений слизом. Нейтральні і кислі полісахариди в клітинах вивідних відділів практично не виявляються.

В терміни від 6 до 12 міс після операції (5 хворих) у більшості випадків спостерігали явища між- та внутрішньочасточкового фіброзу з вогнищами ліпоматозу та вогнищевою метаплазією епітеліальної вистілки протоків (рис.5.2). В міжчасточковому інтерстиції, в периваскулярних та перидуктальних просторах зустрічалася дифузна чи дрібновогнищева запальна інфільтрація. В фіброзній тканині визначали вогнищеві регенерати, які склалися з трубочок, які були вислані кубічним, без ознак секреції, епітелієм.

Місцями епітеліальні регенерати диференціювалися в острівці Лангергансу. Крім того, явища регенерації спостерігали і в вивідних протоках, при цьому вивідні протоки інколи розгалужувалися. При цьому епітелій втрачав здатність виробляти слиз, що багата нейтральними мукополісахаридами.

Через 12 міс та більше після операції (6 хворих) спостерігали прогресування процесів фіброзу з зменшенням чи повним зникненням регенераторних процесів. В більшості випадків ацинарна тканина не мала часточкової будови, була пронизана масивними прошарками фіброзної тканини, лише в деяких ділянках знаходилися поодинокі здавлені часточки. Біля залишків залозистої тканини знаходилися численні фіброзні прошарки, де були замуrowані нервові ганглії, волокна, товстостінні судини, і різних розмірів ділянки інкреторних клітин, що інколи утворювали великі скупчення. В подібних ділянках можна було бачити острівці Лангергансу та залозисті трубочки кінцевих відділів. Клітини їх зменшені в об'ємі, ядра мали округлу форму, з великою кількістю хроматину. Крім того, зустрічалися ділянки, що нагадували за формою часточку з зруйнованими ацинарними клітинами, але які містили незмінні острівці Лангергансу. В ці терміни кислі та нейтральні мукополісахариди в клітинах кінцевих відділів практично не визначалися. Вміст нуклеїнових кислот різко знижений, окрім клітин з гіперхромними ядрами, де їх концентрація була досить велика. Вищевказані гістохімічні зміни свідчать про різке зниження функції екскреторної частини змінених часточок. Дистрофічним змінам підлягав епітелій крупних протоків, який змінювався з циліндричного на низькопризматичний. В просвіті протоків скупчувалася велика кількість слизових пробок, що свідчило про порушення дренажної функції протоків. При атрофії ацинарної паренхіми ендокринна тканина ПЗ не тільки не підлягала атрофічним змінам, а й спостерігалась гіперплазія ендокринного апарату.

Одним з морфологічних проявів пострезекційних змін в куксі ПЗ був її ліпоматоз (рис.5.3). Морфологічними проявами ліпоматозу були розростання жирової клітковини, яка практично повністю заміщує ацинарну тканину, а

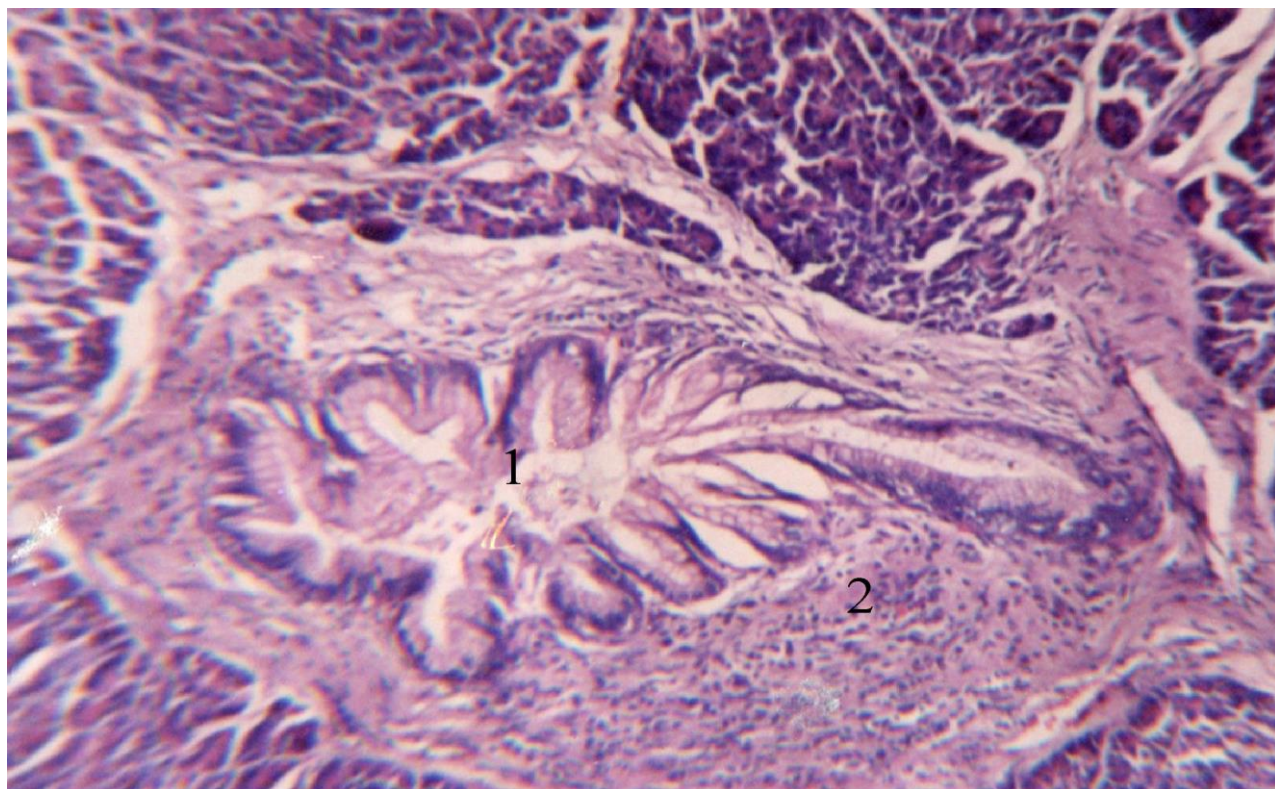


Рис.5.2. Важкий фіброз кукси ПЗ після ПДР. ГЕх200..Деформація стінки та початки метаблазії епітеліальної вистілки протоків ПЗ (1), інтенсивна проліферація колагенових волокон по ходу стромального каркасу (2).

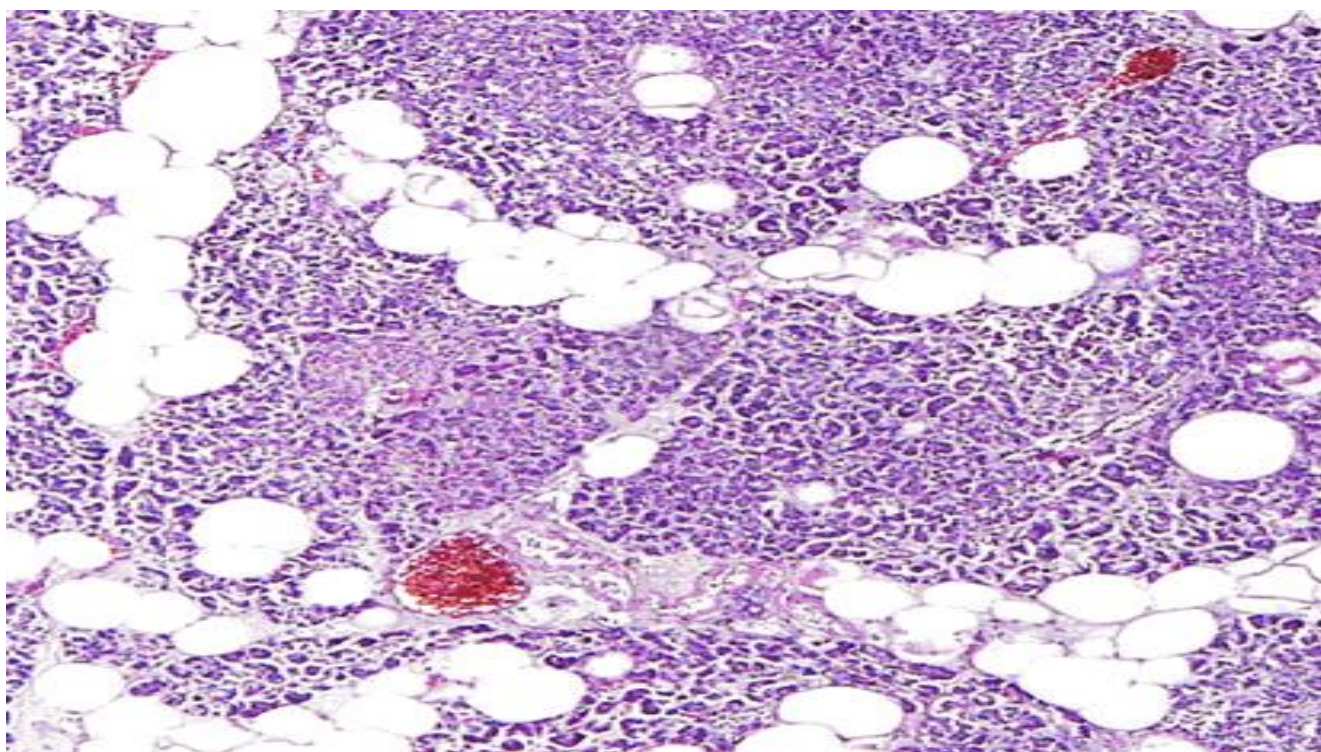


Рис. 5.3. Ліпоматоз кукси підшлункової залози ГЕх100.

острівцевий апарат при цьому зберігається. В цих випадках групи острівців розташовані в сполучнотканинних прошарках жирової клітковини. Типовим було розташування серед фіброзно-жирової тканини великої кількості м'якотканинних нервів.

Таким чином, дослідження стану паренхіми ПЗ після ПДР свідчить, що регенеративно-репаративні процеси носять двофазний характер. Перший етап – активація регенеративних процесів в ранні терміни з відновленням екзокринної паренхіми за рахунок гіпертрофії ациноцитів, гіпертрофії та гіперплазії дуктального епітелію, а ендокринної – гіпертрофії ендокринних клітин, що збереглися, та ациноінсулярної трансформації. Другий етап – припинення регенеративних процесів з прогресуючою інволюцією ацинарної паренхіми, втратою часточкової структури залози, деформацією ацинусів за рахунок метаплазії ацинарних клітин в протоці, епітеліально-трубчатої трансформації ацинусів з атрофією та загибеллю цих структур, прогресуючої атрофії ацинарної паренхіми з вираженим фіброзом органу, протокової проліферації з перидуктальним склерозом та порушенням дренажної функції протоків, скупченням секрету в кістозно розширених протоках. В жодному з досліджуваних випадків прохідність сформованого ПСА (незважаючи на наявність ділятки панкреатичної протоки) не була порушеною (рис.5.4).

При співставленні результатів оцінки функціональної активності ПЗ з даними морфологічних досліджень відмічається відсутність чіткого паралелізму між структурними змінами кукси ПЗ і функціональними тестами її діяльності: у той час, як тести досягали показників, близьких до норми, і досить стабільно утримувалися на цьому рівні навіть після розширених як проксимальних, так і дистальних резекцій, в більшості випадків спостерігали атрофію кукси ПЗ. Таким чином, достатньо повна компенсація функцій ПЗ проявлялася за відсутності відновлення об'єму її паренхіми, тобто регенерація за ступенем заміщення структур, що втрачені, набагато відставала від заміщення втраченої функції, а функціональна компенсація випереджувала структурну регенерацію. Невідповідність регенерації паренхіми

функціональним тестам дала змогу висунути гіпотезу, що функція ПЗ деякою мірою компенсується іншими відділами ШКТ, в межах якого розвиваються компенсаторно-пристосовні процеси.

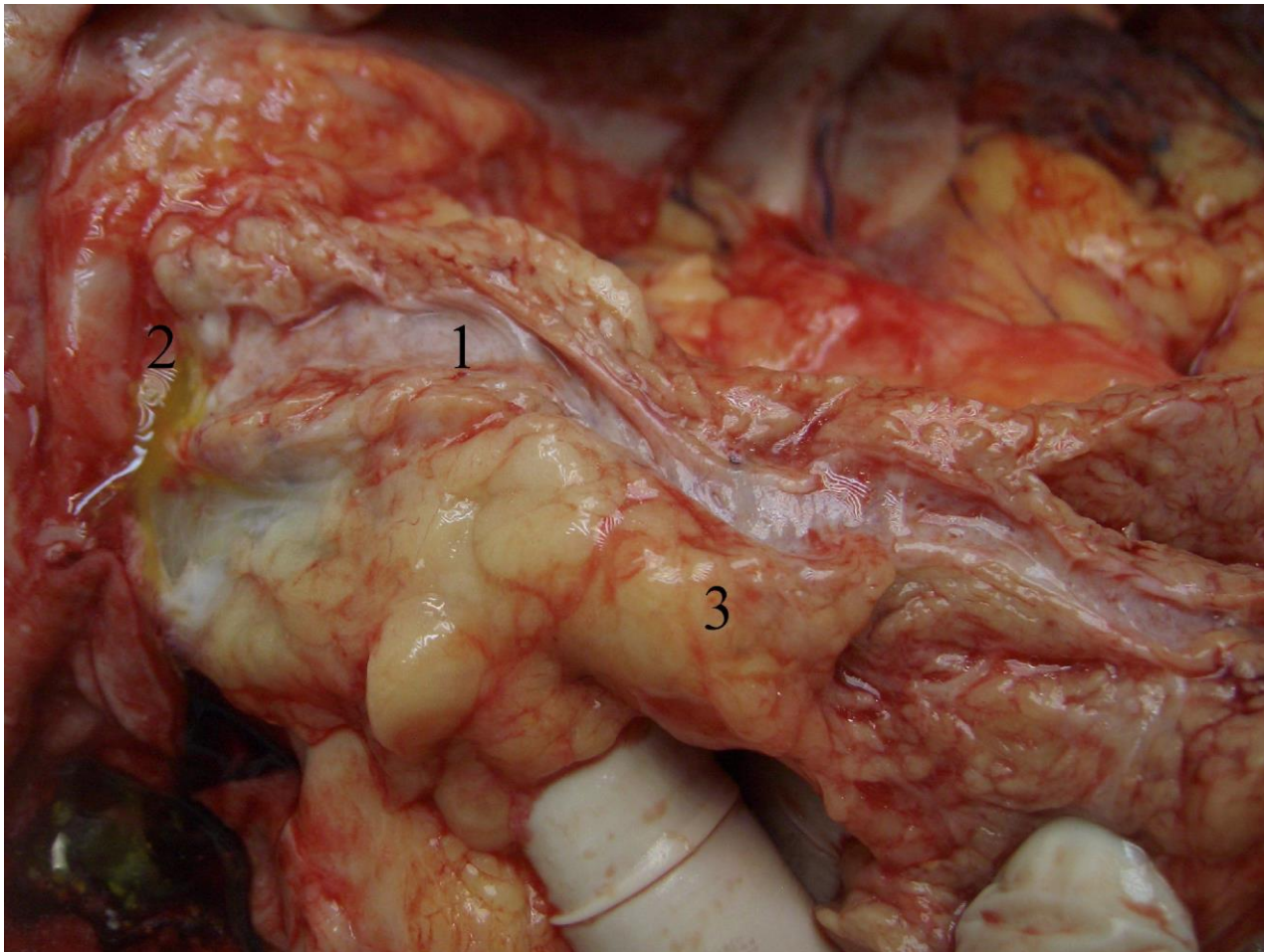


Рис.5.4. Атрофія паренхіми ПЗ, ділятація вірсунгової протоки, збереження прохідності ПСА (аутопсійний випадок, 3 роки після ПДР).

Для оцінки морфологічних субстратів компенсаторно-пристосовних реакцій була проведена оцінка різних відділів ШКТ (шлунок, ДПК, тонка кишка) в різні терміни після резекції ПЗ.

При ендоскопії та біопсії слизової оболонки шлунку у хворих після ДР як у відносно ранні терміни після операції (до 1 року, 12 хворих) так і більш пізні (15 хворих) суттєвих морфологічних змін знайдено не було. У 18 хворих секреція соляної кислоти була збережена, у 4 – підвищеною, у 5 – зниженою.

Протягом першого року після ПДР (43 хворих) підвищена секреторна функція кукси шлунка спостерігалася у 41,8% хворих, а дифузна гіперемія, набряк складок – у всіх хворих. Більшість пацієнтів мала збережені шлункові залози з вираженими гранулами секрету в головних клітинах.

При дослідженні слизової оболонки шлунка у віддалені терміни після ПДР (1 рік та більше, 47 хворих) у більшості хворих спостерігали різного ступеня атрофію залоз (рис.5.5.), яка часто супроводжувалася пілоричною та кишковою метаплазією. У 6 хворих була початкова (I) ступень атрофії, коли щільність залоз помірно зменшена, частина з них вкорочена, має звивистий хід. В залозах, що збережені, відмічалась збільшена кількість слизоутворюючих клітин за рахунок зменшення кількості обкладочних та головних клітин. Покривний епітелій помірно продукує слиз, який дає нормальну гістохімічну реакцію на нейтральні мукополісахариди. Частина *lamina propria*, де відсутні залози, заміщена рихлою сполучною тканиною з суттєвою інфільтрацією її лімфоїдними та плазматичними клітинами. З цих хворих у 2 секреція соляної кислоти була збереженою, у 4 – відсутня. У 29 хворих атрофія була більш суттєвою (II ступень) – кількість залоз різко зменшена, вони вислані слизоутворюючими, інколи пілоричного типа, клітинами. У деяких хворих атрофія залоз супроводжувалася аденоматозними розростаннями поверхневого епітелію. У 12 хворих відмічали капіляростаз, набряк в *lamina propria*, помірну лейкоцитарну інфільтрацію. Секреція соляної кислоти у хворих з субтотальною атрофією була нульовою. У 12 хворих відмічена тотальна атрофія залоз та заміщення слизової оболонки м'язовою та сполучною тканиною, що розрослася, у 3 відмічали поліпозне розростання покривного епітелію.

Таким чином, у більшості хворих у віддалені терміни після ПДР спостерігається атрофічний процес у куксі шлунка, що в ряді випадків супроводжується поліпозними розростаннями слизової оболонки.

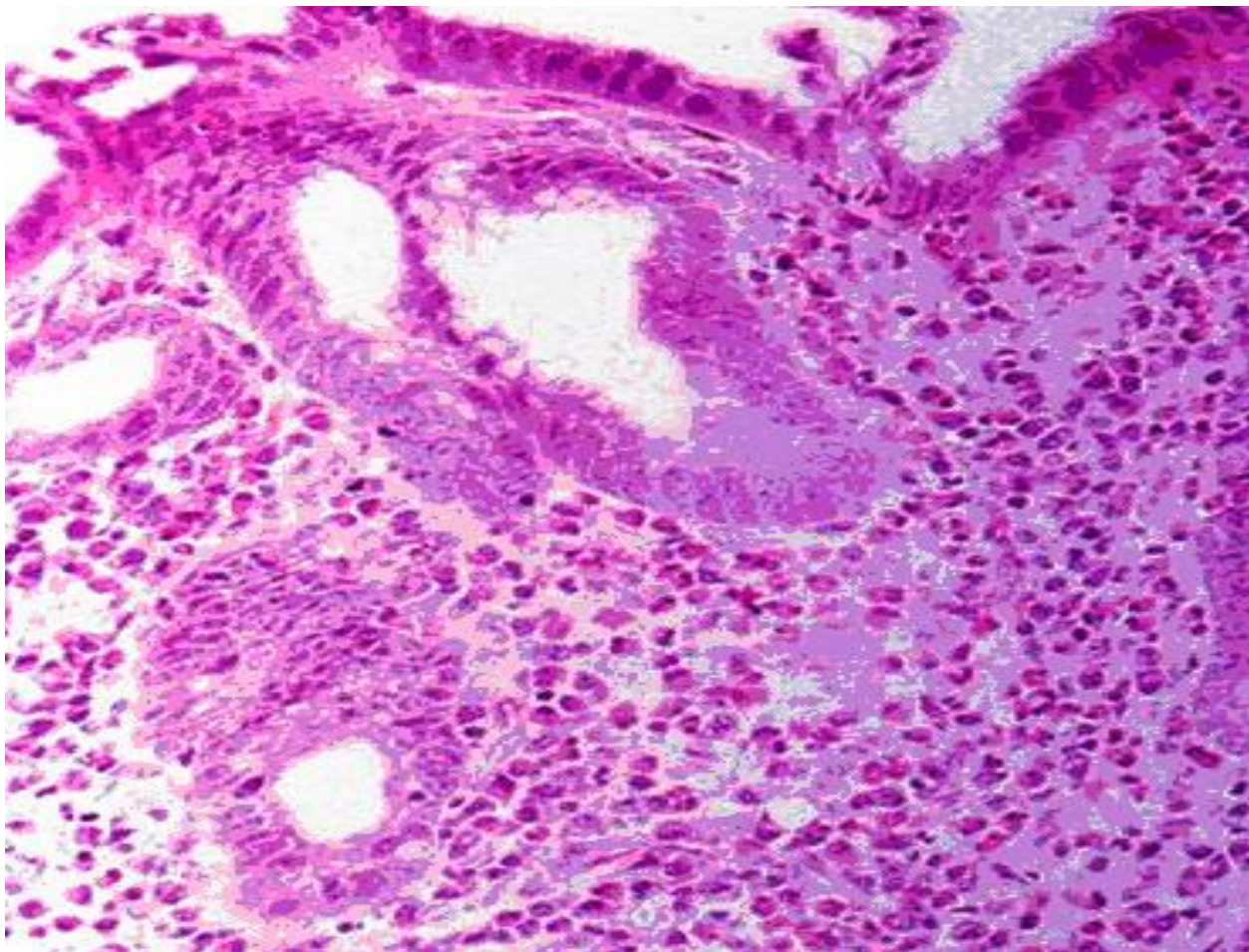


Рис.5.5. Атрофія залоз шлунку після ПДР, ГЕх150.

Отримані результати свідчать, що відсутність ПЗ викликає пригнічення функціональної здатності залоз слизової оболонки шлунка.

Після ППДР (1 рік та більше) атрофічні процеси в слизовій оболонці шлунка були менш суттєво вираженими, ніж після ПДР (слизова оболонка без суттєвих змін – 7, атрофія I ступеня – 3, атрофія II ступеня – 1 хворий).

Таким чином, компенсаторна реакція, спрямована на збереження процесу травлення у хворих після ПДР та ТПЕ, перебігає з перенавантаженням в ранні терміни після операції, що підтверджується функціонально-морфологічними даними (висококіслий шлунок, гіпертрофія слизової оболонки, гіперплазія обкладочних клітин) з наступним виснаженням компенсаторних процесів, прогресуючою атрофією слизової оболонки з структурною перебудовою та значним зниженням секреторної функції.

Морфологічні зміни ДПК були оцінені у 11 хворих після ОРПЗ та у 15 – після ДР ПЗ. У хворих після ОРПЗ в ДПК протягом перших 3 міс після операції спостерігали відносно нормальну структуру ворсин та крипт слизової оболонки. Бокалоподібні клітини були заповнені секретом, що містив кислі та нейтральні мукополісахариди. В подальшому спостерігалася укорочення ворсин, різке зменшення кількості крипт та розвиток на їх місці сполучної тканини, значно зменшувалася кількість бокалоподібних клітин, бокалоподібні клітини фарбувалися муцикарміном та альціановим синім дуже блідо, що віддзеркалює знижений вміст муцинів. Власна тканина ворсин та шару крипт була розрихлена, підслизовий шар та м'язи кишки помірно потоншені, розрихлені (при забарвленні за Маллорі реєструвалися жовтогарячі ділянки волокон сполучної тканини замість блакитного кольору) та цегляно-червоний колір для м'язових волокон чи їх пучків на фоні звичайного для них пурпурового забарвлення. У всіх хворих спостерігалася гіперплазія бруннерових залоз (рис. 5.6).

Значна частина кінцевих відділів бруннерових залоз була розташована не тільки в підслизовому шарі, а й у власному шарі слизової оболонки. Обробка за Хочкіссом визначила інтенсивно забарвлені в малиновий колір нейтральні мукополісахариди, що заповнювали їх секреторні відділи.

Слизова оболонка ДПК у хворих після ДР ПЗ була без суттєвих змін, ворсинки і крипти мали нормальний вигляд, інколи зі зменшенням кількості крипт та розвитком на їх місці сполучної тканини. Спостерігалася розширення лімфатичних судин та лімфоїдна інфільтрація. Бокалоподібні клітини мали нормальний вигляд. У цих хворих також спостерігали гіперплазію бруннерових залоз.

Таким чином, ОРПЗ викликають розвиток атрофічних змін слизової ДПК, які нагадують картину хронічного дуоденіту. Гіперплазію бруннерових залоз можна розглядати як компенсаторно-пристосовну реакцію, спрямовану на підтримання рН та концентрації мукопротеїнів в кишківнику.

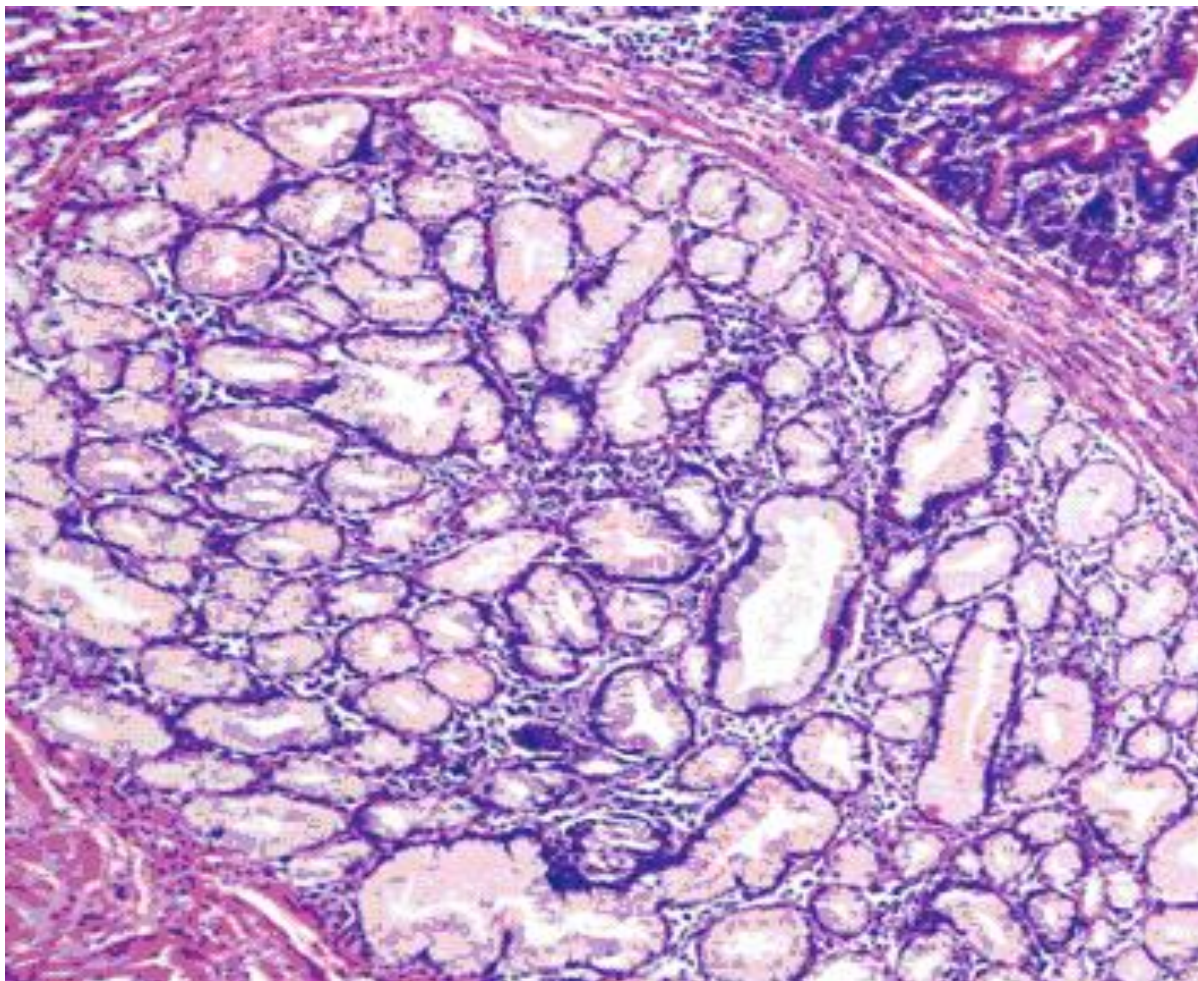


Рис. 5.6. Гіперплазія бруннерових залоз після ОРПЗ, ГЕх200

Біопсія слизової оболонки тонкої кишки у хворих після ДР, ТПЕ та ПДР виконувалася при фіброскопії, аспіраційним зондом, у випадках повторних операцій з втручанням на кишківнику – інтраопераційно.

При гістологічному дослідженні слизової тонкої кишки після ДР загальна архітектоніка та товщина слизової майже не відрізнялися від норми, хоча при цьому на ворсинах спостерігали скупчення рідини в міжепітеліальних просторах, а активність лужної та кислої фосфатази була послаблена.

В ранні терміни після ПДР, а особливо після ТПЕ з гастректомією, слизова проксимальних відділів тонкої кишки була гіперплазована, інколи спостерігали гіперплазію тільки шару ворсин, що утворювали “мереживо” з багатьма виростами, а інколи вся слизова, в т.ч. і крипти, були потовщені. У той ж час епітелій на ворсинках був з явищами дистрофії, зі зниженою активністю кислої та лужної фосфатази. При гістохімічному виявленні РНК у цих хворих

спостерігали зміщення градієнту вмісту РНК в ентероцитах до верхівки ворсин, що свідчить про прискорене просування ентероцита з крипти у ворсину і недостатньому диференціюванні його у середній частині ворсини, де відбувається найбільш інтенсивне всмоктування. У віддалені терміни після операції (більше 1 року) спостерігали набряк строми кишкових ворсин з лімфоїдною інфільтрацією, часто відмічали явища атрофії, підвищеної слизопродукції, гіперплазії бокалоподібних клітин. У всіх хворих після ТПЕ спостерігали виражену атрофію слизової оболонки тонкої кишки, скорочення і розширення ворсин, атрофію епітелію, що їх покриває, подовження крипт, зниження кількості бокалоподібних клітин та зменшення слиноутворення (рис.5.7). При гістохімічному дослідженні виявлено зниження активності лужної фосфатази в зоні щіткової облямівки ентероцитів з одночасним зниженням інтенсивності ШИК-реакції, зміною полярності ядер епітеліальних клітин, появу в їх цитоплазмі грубодисперсної ШИК-позитивної зернистості та вираженої піронінофільії, що віддзеркалює порушення функціонального стану ентероцитів та свідчить про порушення секреції та всмоктування. В деяких місцях щіткова облямівка епітелію була значно потоншена, активність лужної фосфатази майже відсутня. Найбільш яскраво ці зміни виражені при підсиленій десквамації епітелію, коли формуються дефекти епітеліального шару, а також при апікальному зміщенні ядер та послабленні ШИК-реакції в зоні щіткової облямівки. Виявлені зміни свідчать про недостатність мембранного травлення. Також відмічається підсилення активності кислої фосфатази в надядерній зоні цитоплазми ентероцитів та в зоні щіткової облямівки, що може бути віддзеркаленням компенсаторної реакції.

Таким чином проведені морфо-функціональні дослідження довели, що процеси відновлення структурно-функціонального гомеостазу після ПДР та ДР суттєво різняться. Так, якщо після ДР в ранні терміни після операції відбувається гіпертрофія як екзокринної, так і ендокринної частини ПЗ з наступним зниженням інтенсивності регенераційних процесів та майже повним відновленням гістологічної структури органу, з мінімальним ступенем фіброзу

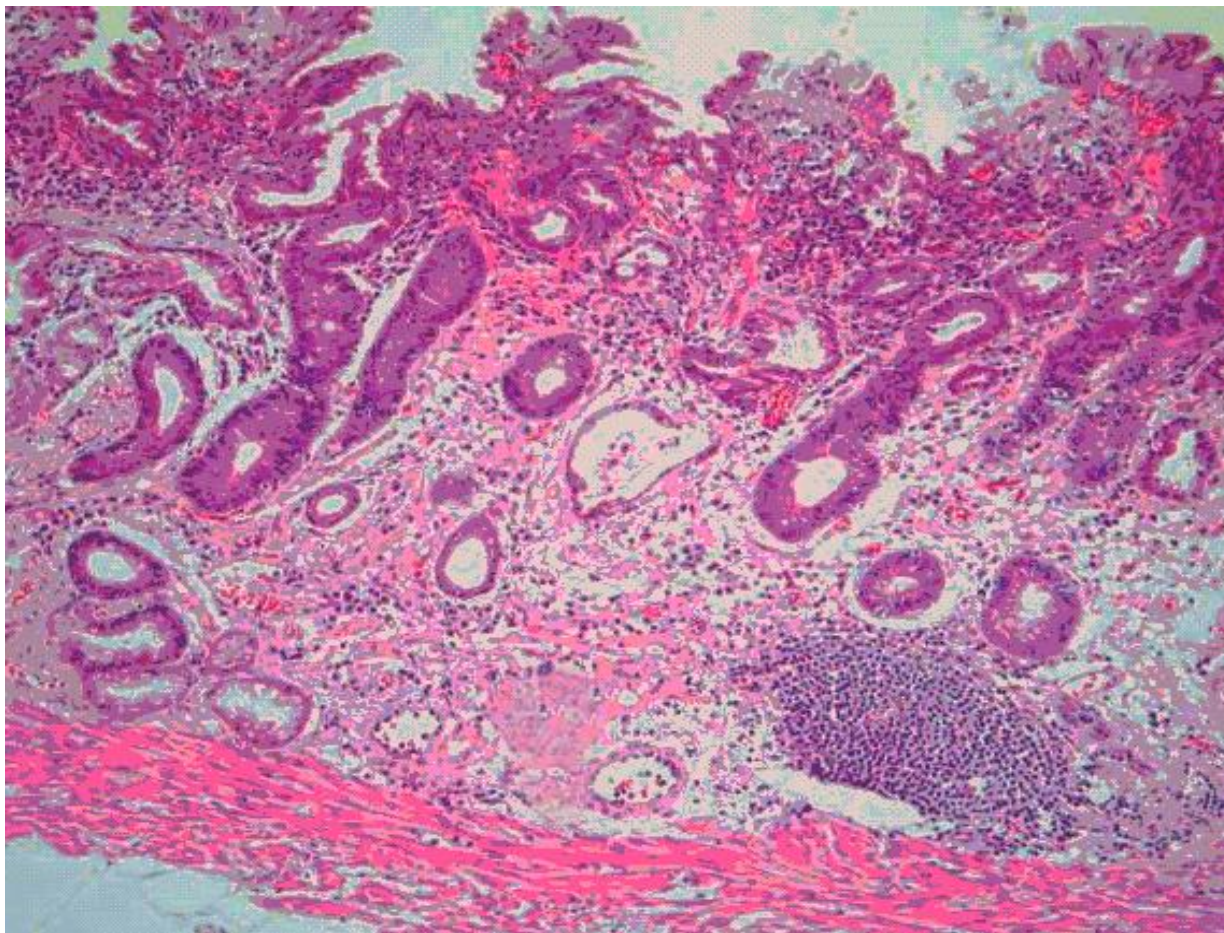


Рис.5.7. Атрофія слизової оболонки тонкої кишки після ТПЕ, ГЕх150.

та незначною атрофією кукси ПЗ, то після ПДР спостерігається інтенсифікація репаративних процесів в ранні терміни після операції з наступним їх зникненням та розвитком фіброзу і прогресуючої атрофії кукси ПЗ. В основі компенсації функцій ПЗ лежить функціональна взаємозамінність різних відділів травної системи, тобто компенсація перебігає за типом заміщення. При цьому розвиток компенсації триває до певних меж з подальшим розвитком явищ декомпенсації. Максимальне збереження інших відділів ШКТ (зокрема, ДПК, шлунка) можливо дозволяє попередити розвиток атрофії тканини ПЗ. Співставлення результатів морфологічних досліджень з функціональними тестами дозволяє внести доповнення в існуючі уявлення щодо процесів, які забезпечують відновлення/збереження функції ПЗ після резекції.

РОЗДІЛ 6

ХІРУРГІЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ, СПРЯМОВАНІ НА ПРОФІЛАКТИКУ РОЗВИТКУ ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНОГО СИНДРОМУ

6.1. Вибір хірургічної тактики при злоякісних пухлинах біліопанкреатодуоденальної зони з урахуванням постпанкреаторезекційних порушень, що прогнозуються

Аналізуючи дані обстеження та лікування хворих, яким виконано різного об'єму резекції ПЗ, вважаємо, що профілактика розвитку ППРС, в першу чергу, визначається раціональною хірургічною тактикою при виконанні первинного оперативного втручання. Вибір хірургічної тактики в обох групах хворих залежав від характеру патологічного процесу – максимально радикальна при злоякісних новоутвореннях органів БПДЗ та максимально органозберігаюча – при ускладнених формах ХП, доброякісних пухлинах та пухлинах з проміжним злоякісним потенціалом.

Розширення об'єму оперативного втручання при злоякісних новоутвореннях БПДЗ, спрямоване на досягнення максимальної радикальності операції, виконувалося за рахунок збільшення обсягу лімфаденктомії та невректомії, резекції судинних структур, видалення суміжних органів, виконання субтотальної/тотальної панкреатектомії. В той ж час виконання деяких варіантів таких оперативних втручань в деяких випадках призводило до збільшення частоти віддалених та безпосередніх ускладнень (що доведено у хворих контрольної групи), і це спонукало до оптимізації та розробки лікувальної тактики, що поєднує максимальну радикальність та фізіологічну можливість.

Незважаючи на репрезентативність хворих обох груп, в основній групі пацієнтів впроваджені в практику ряд хірургічних прийомів та технологій при виконанні радикальних операцій у хворих на злоякісні новоутворення органів БПДЗ.

З метою профілактики важких постпанкреаторезекційних порушень у хворих з тотальним/мультицентричним пухлинним ураженням ПЗ при вихідних нутритивних порушеннях важкого та середнього ступеня, що, як доведено в розділі 4.4, є предиктором несприятливого наслідку ТПЕ, нами був розроблений та впроваджений в клінічну практику спосіб виконання ПДР з кріоабляцією кукси ПЗ та застосуванням цитотоксичних агентів в післяопераційному періоді (патент на корисну модель № 35416 від 10.09.2008). Цей варіант операції був застосований у 2 (5%) хворих контрольної групи та 6 (9,5%) – основної.

З метою визначення характеру морфологічних змін в тканині ПЗ, що уражена пухлиною, яка підлягала кріодеструкції, та оцінки її кріопатоморфозу, на першому етапі роботи нами досліджені препарати тканини ПЗ у хворих на нерезектабельний РПЗ, де була виконана кріоабляція пухлини (n=8, аутопсійні випадки чи пацієнти, яким виконана релапаротомія з приводу післяопераційних ускладнень), в терміни 10 діб-8 міс після операції. При оцінці виявлених морфологічних змін встановлено, що низькотемпературний вплив призводив до розвитку асептичного некрозу пухлини, та, при лізисі і абсорбції некротизованих мас, – розвитку процесів фіброзу та склерозу ПЗ.

В ранні терміни після кріодеструкції (до 14 діб) спостерігали виражений набряк паренхіми пухлини, діapedезні крововиливи в її товщу, дисоціацію паренхіми пухлини, значні порушення цілісності судин мікроциркуляторного русла (дрібні артерії, вени та капіляри підлягали некрозу, стінки їх були гомогенні, клітинні елементи практично не визначалися, в окремих ділянках спостерігали скупчення ядерного детриту). На межі кріомодифікованих тканин, та тих, що не підлягали впливу низьких температур, спостерігали відсутність лейкоцитарного валу, що свідчить про асептичний характер некрозу. При оцінці стану паренхіми ПЗ, що була неуражена пухлиною, спостерігали поширені поля ішемічного та геморагічного некрозів, тромбоз внутрішньоорганних вен, виявлялися некротизовані островці Лангергансу, розрізнити клітинний склад в яких було неможливо у зв'язку з перетворенням

клітин у гомогенний детрит слабо еозінофільний чи слабкобазофільний при фарбуванні гематоксилін-еозіном. Однак в цілому ендокринна паренхіма органу підлягала значно меншій альтерації, ніж екзокринна, при цьому багато острівців Лангергансу при світловій мікроскопії виглядали інтактними (рис.6.1).

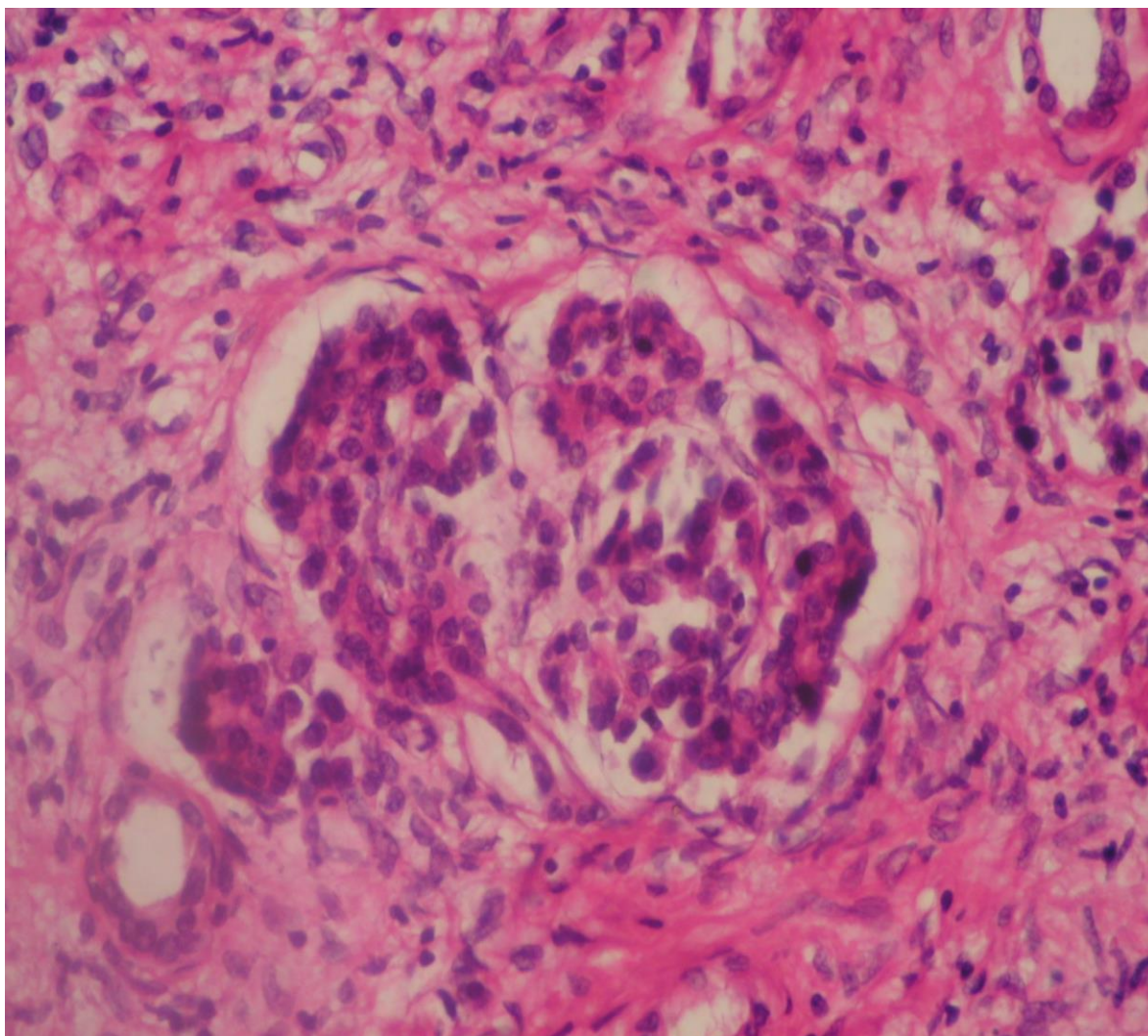


Рис.6.1. Збережені острівці Лангергансу після кріодеструкції (ГЕ,х200).

При аналізі аутопсійних та біопсійних препаратів ПЗ в терміни 3-5 міс після кріоабляції спостерігали масивний склероз строми пухлини і прилеглої тканини ПЗ, виявлялася значна кількість гігантських багатоядерних макрофагів (рис.6.2).

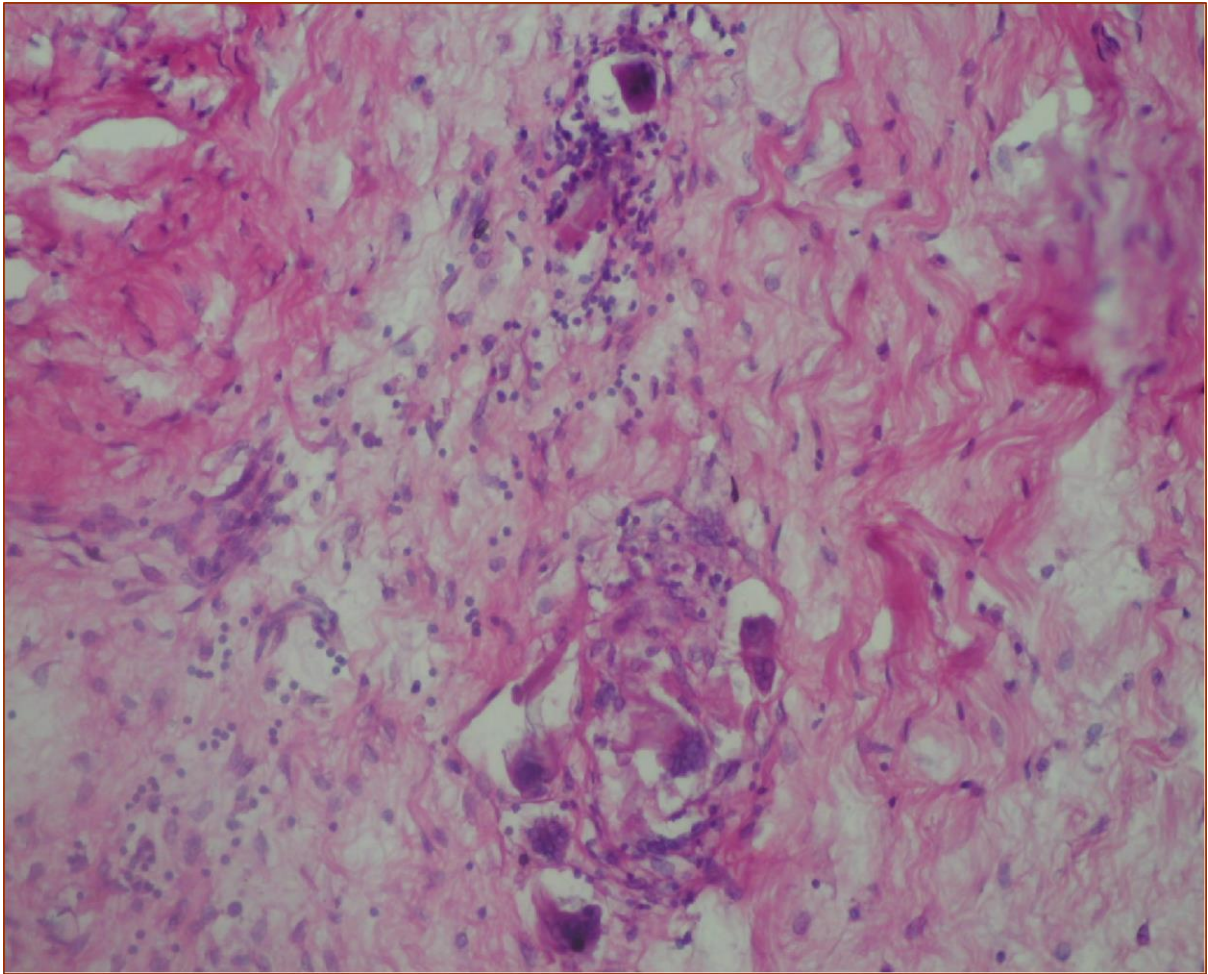


Рис.6.2. Гігантські багатоядерні макрофаги після кріодеструкції пухлини ПЗ (ГЕ, x200).

Поодинокі групи пухлинних клітин були “замуровані” серед пластів сполучної тканини, в ряді випадків спостерігали їх “спустошення”, виповнення детритом, девіталізовані пухлинні клітини також знаходилися в просвіті дрібних судин ПЗ (рис.6.3). В прилеглій тканині ПЗ визначали масивне розростання сполучної тканини, в збережених часточках виявлялася їх септація з майже повним заміщенням паренхіми сполучною тканиною. При практично повній атрофії ацинарної тканини можливо було бачити множинні вогнища проліферації протоків. До них прилягали дрібні островки ендокринної тканини, які склалися з крупних клітин з світлою цитоплазмою, та дрібних клітин з гіпертрофованими ядрами.

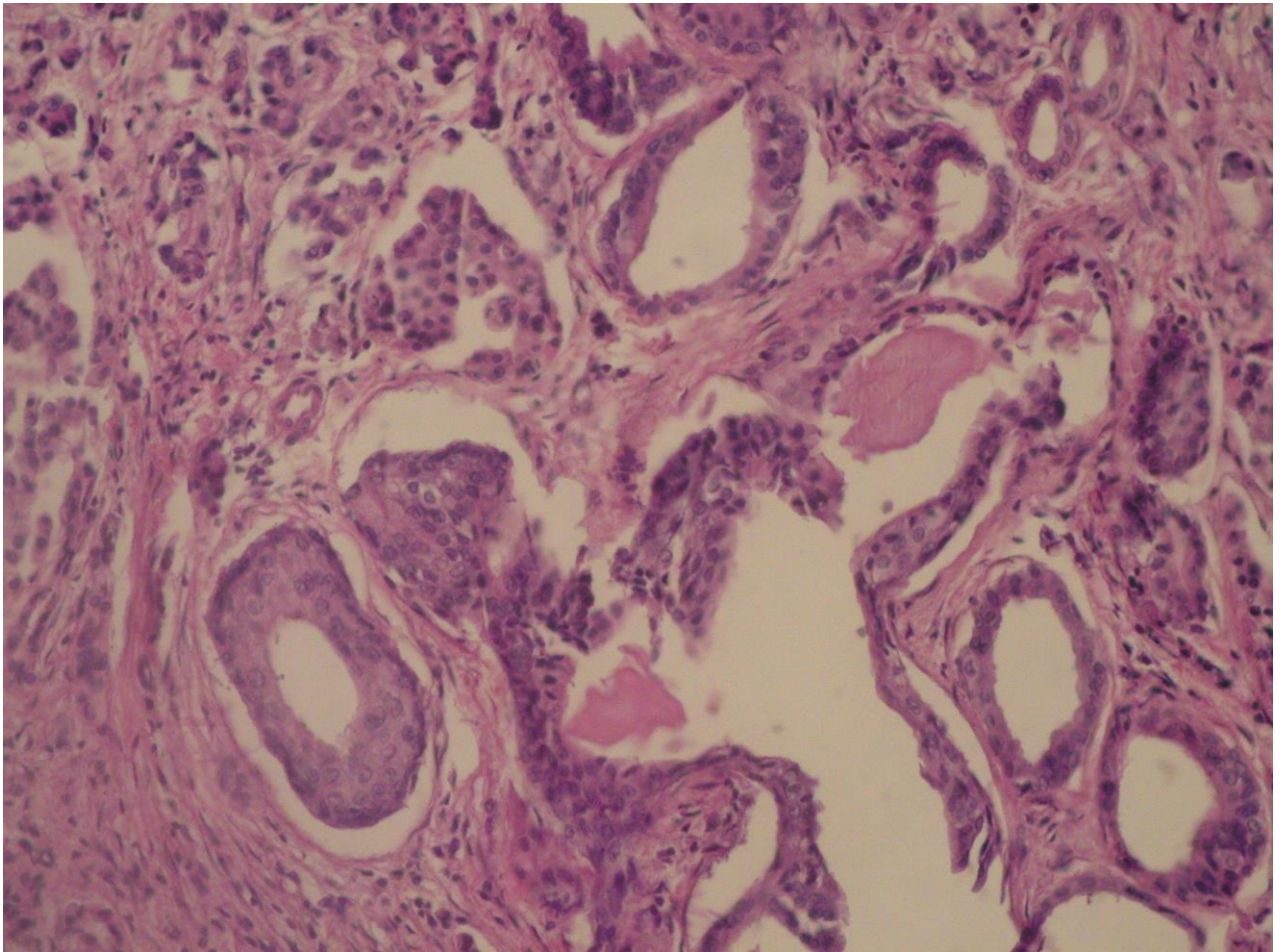


Рис.6.3. Карциноматоз судин після кріодеструкції пухлини ПЗ, ГЕх200.

Таким чином, кріоабляція пухлини призводить до її суттєвого патоморфозу з зниженням вітальності пухлинних клітин розвитком в ранні терміни дисциркуляторно-некротичних, а потім – склероатрофічних процесів екзокринної паренхіми при збереженні ділянок ендокринної паренхіми, що попереджує розвиток важких метаболічних порушень в післяопераційному періоді.

Проведені морфологічні дослідження створили підґрунтя до впровадження в клінічну практику розробленого методу. Операцію виконували наступним чином. Після мобілізації та видалення гастропанкреатодуоденального комплексу, виконання лімфаденектомії, при

експрес-гістологічній верифікації наявності пухлинного росту по лінії резекції ПЗ проводили кріоабляцію кукси залози (рис.6.4).



Рис.6.4. Кріоабляція кукси підшлункової залози:

1 – кукса підшлункової залози.

Кріовплив виконували апаратом «КРІО-ПУЛЬС» прямим контактним способом шляхом накладання кріоаплікатора на передню поверхню кукси ПЗ. Температуру аплікатора встановлювали в діапазоні -185 – -190°C , час одноразового впливу складав 4–10 хвилин (використовували одноразові цикли заморожування), діаметр кріоаплікатора 20-30 мм. Останні два параметри визначали залежно від розміру резидуальної пухлини (R1/R2 резекція) та/чи об'єму кукси ПЗ, що визначали при КТ-воллюметрії (виконання цього дослідження з визначенням розмірів головки, тіла, хвоста

ПЗ проводили у всіх хворих, де планували резекцію ПЗ, на другому етапі роботи). Інтраопераційно контроль об'єму кріоабляції виконували за допомогою УЗД (оцінювали формування “ice-ball”, розмір якого мав по принаймні на 0,5 см виходити за межі пухлини). Кріовплив здійснювали з 2–4 зон з використанням спонтанного відтаювання.

Після кріодеструкції кукси формували інвагінаційний ПСА (1 хворий – контрольна група, 3 – основна група) чи зовнішню панкреатикостому (1–контрольна група, 3 – основна група) (рис.6.5), реконструкцію ШКТ проводили шляхом формування всіх анастомозів на єдиній ретроколярній петлі тонкої кишки.

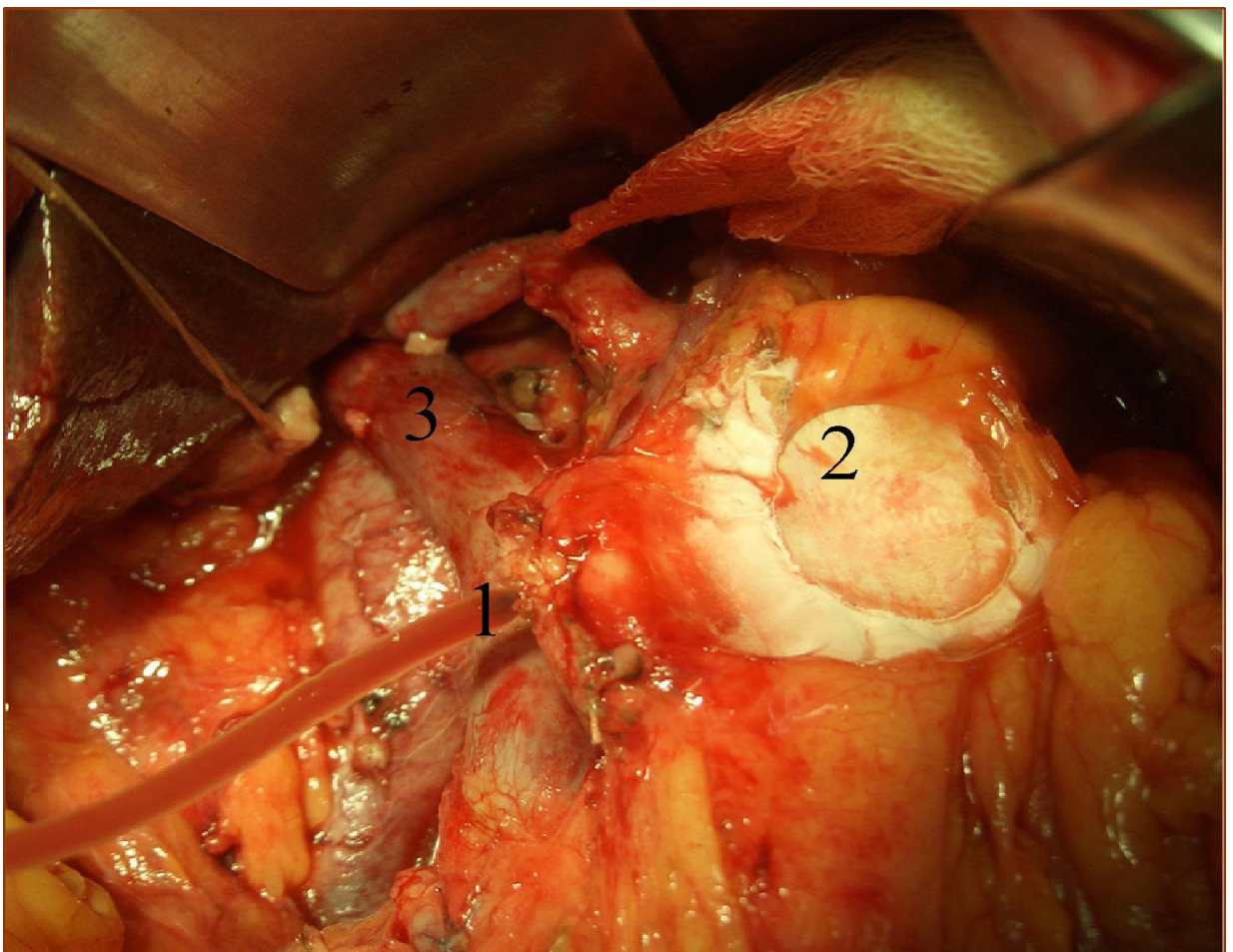


Рис.6.5. Зовнішня панкреатикостома після кріоабляції кукси ПЗ:

1 – панкреатикостома, 2 – кукса підшлункової залози, що підлягала кріодеструкції, 3 – воротна вена.

Вкрай важливим є експрес-морфологічна верифікація пухлинного процесу в куксі ПЗ. При проведенні кріоабляції неураженої пухлиною тканини ПЗ спостерігали розвиток важкого панкреонекрозу кукси (1 випадок у хворого основної групи з дрібними осередками пухлини) з множинними арозивними кровотечами, що призвело до летального наслідку.

Неспроможності ПСА не спостерігали в жодному випадку, дебіт панкреатичного соку по панкреатикостомі складав 5-10 мл/добу перші 2-4 доби (панкреатичні ферменти в ньому були відсутні), потім виділення рідини по панкреатикостомі припинялося, через 21 добу дренаж панкреатичної протоки був видалений у всіх хворих. З врахуванням цього в останні два роки ми відмовилися від формування ПСА на користь зовнішньої панкреатикостоми.

В післяопераційному періоді всі хворі отримували ХТ за схемою GEMOX (хіміотерапія була розпочата від 21 до 28 доби після операції, всі хворі отримали повний курс лікування (6 циклів), на відміну від пацієнтів, які перенесли ТПЕ (див. розділ 4.4)). Через 12 та 14 міс після операції ЦД розвинувся у 2 хворих (доза інсуліну складала 8-16 ОД/добу, гіпоглікемії не спостерігали у жодного хворого), у інших пацієнтів ЦД був відсутній. 1 хворий помер через 13 міс після операції внаслідок прогресування захворювання (множинні метастази печінки), локорегіонарного рецидиву не виявлено у жодного пацієнта, у 1 хворого через 18 місяців після операції виявлені метастази в печінку. Показники еластази-1 калу у всіх хворих складали від 5 до 12 мкг/г. Зниження рівню сироваткової холінестерази через 6 міс після операції було у одного хворого, у інших пацієнтів цей показник знаходився у межах норми, показники альбуміну і трансферіну у всіх хворих через 6 міс та 1 рік після операції знаходилися в межах норми, що віддзеркалює відсутність суттєвих нутритивних порушень. При МСКТ у всіх хворих визначалась різка атрофія кукси ПЗ (у 2 пацієнтів кукса взагалі не визначалась) (рис. 6.6).

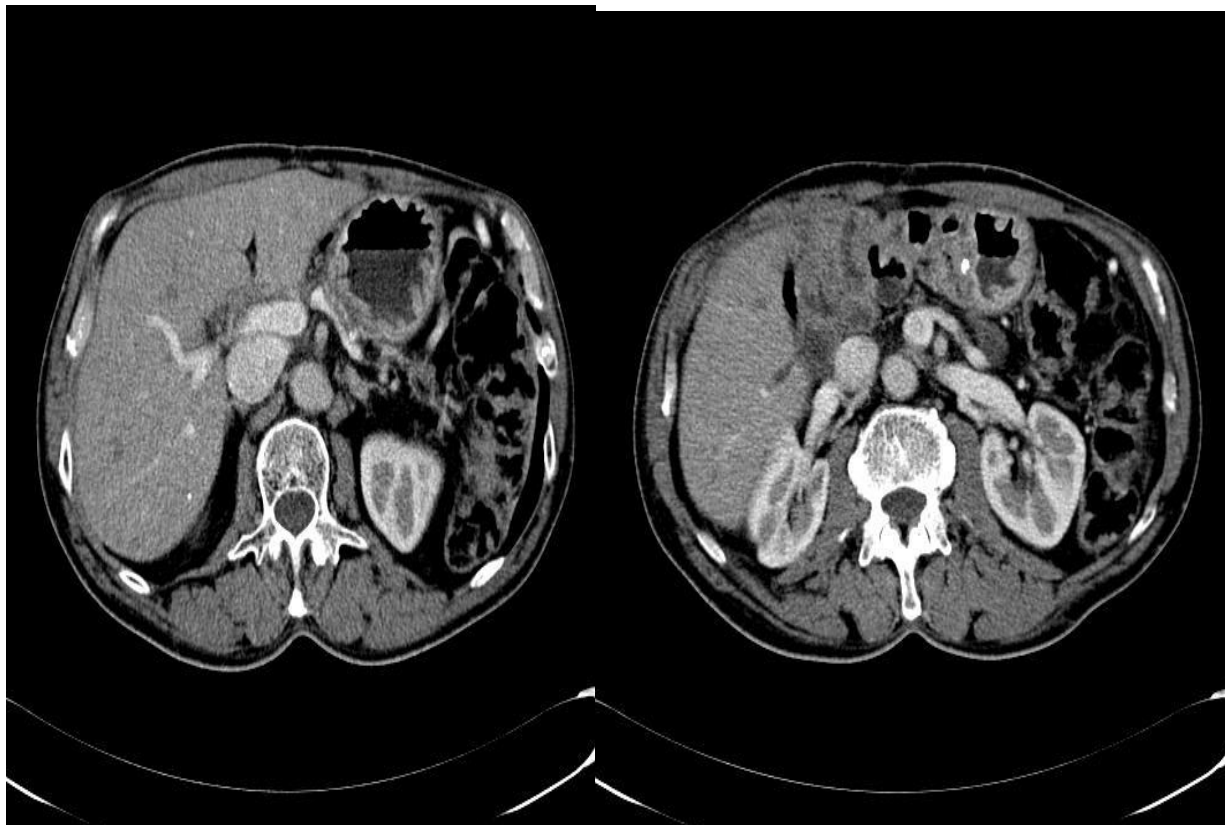


Рис. 6.6. МСКТ: відсутність візуалізації кукси підшлункової залози після кріоабляції через 2 роки після операції. Дані за локорегіонарний рецидив відсутні.

Таким чином, кріоабляція кукси ПЗ при виконанні R1/R2-резекції є можливою альтернативою ТПЕ в плані зменшення метаболічних наслідків, але ця операція потребує подальшої оцінки її онкологічної ефективності.

Втручання на магістральних судинах під час резекції ПЗ було виконано у 30 хворих контрольної групи (з них померло 10, летальність склала 32,3%) та у 45 – основної групи (з них померло 4, летальність склала 8,9%) ($p < 0,05$).

Характер оперативних втручань на судинах, що були виконані у хворих контрольної та основної груп, наведений у табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Характер оперативних втручань на судинах у хворих основної
та контрольної груп

Характер оперативного втручання	Контрольна група	Основна група
ТПЕ з:		
резекцією і протезуванням ВВ синтетичним протезом	—	2(2)
резекцією і протезуванням ВВ чи ВБВ аутовеною	1(1)*	1(1)
ПДР з:		
резекцією і протезуванням ВВ/ВБВ ауто веною	2 (1)	—
резекцією та протезуванням ВВ синтетичним протезом	4 (2)	4 (1)
крайовою резекцією ВВ	8	10
Кріодеструкцією ВВ та/ чи ВБВ	7 (2)	14
Кріодеструкцією венозних структур в комбінації з резекцією венозних структур	—	2
Кріодеструкцією венозних та артеріальних структур	4	8
резекцією і протезуванням печінкової артерії+кріоВВ	1(1)	—
резекцією і протезуванням ВБА+кріоВВ	1(1)	—
Дистальна резекція з:		
резекцією ВВ з протезуванням синтетичним протезом	1(1)	3
резекцією черевного стовбура+кріодеструкцією воротної вени	1(1)	—
резекцією воротної вени	—	1

Аналізуючи існуючі літературні дані, виявлено, що відсутні роботи, в яких оцінюються віддалені функціональні результати резекцій ПЗ з втручаннями на магістральних судинах. При аналізі результатів проведених нами оперативних втручань встановлено, що крайова резекція ВВ/ВБВ не призводила до суттєвих післяопераційних функціональних порушень, збільшення частоти безпосередніх та віддалених ускладнень і летальності (летальність відсутня як в основній, так і в контрольній групі, терміни початку хіміотерапії однакові у пацієнтів як з крайовою резекцією, так і без неї). В 2 випадках у хворих основної групи з метою уникнення циркулярної резекції вени при інвазії пухлини на рівні впадіння селезінкової вени та вище проводили закриття дефекту (3/4 просвіту судини) з використанням «заплати» Gore-Tex (рис 6.7).

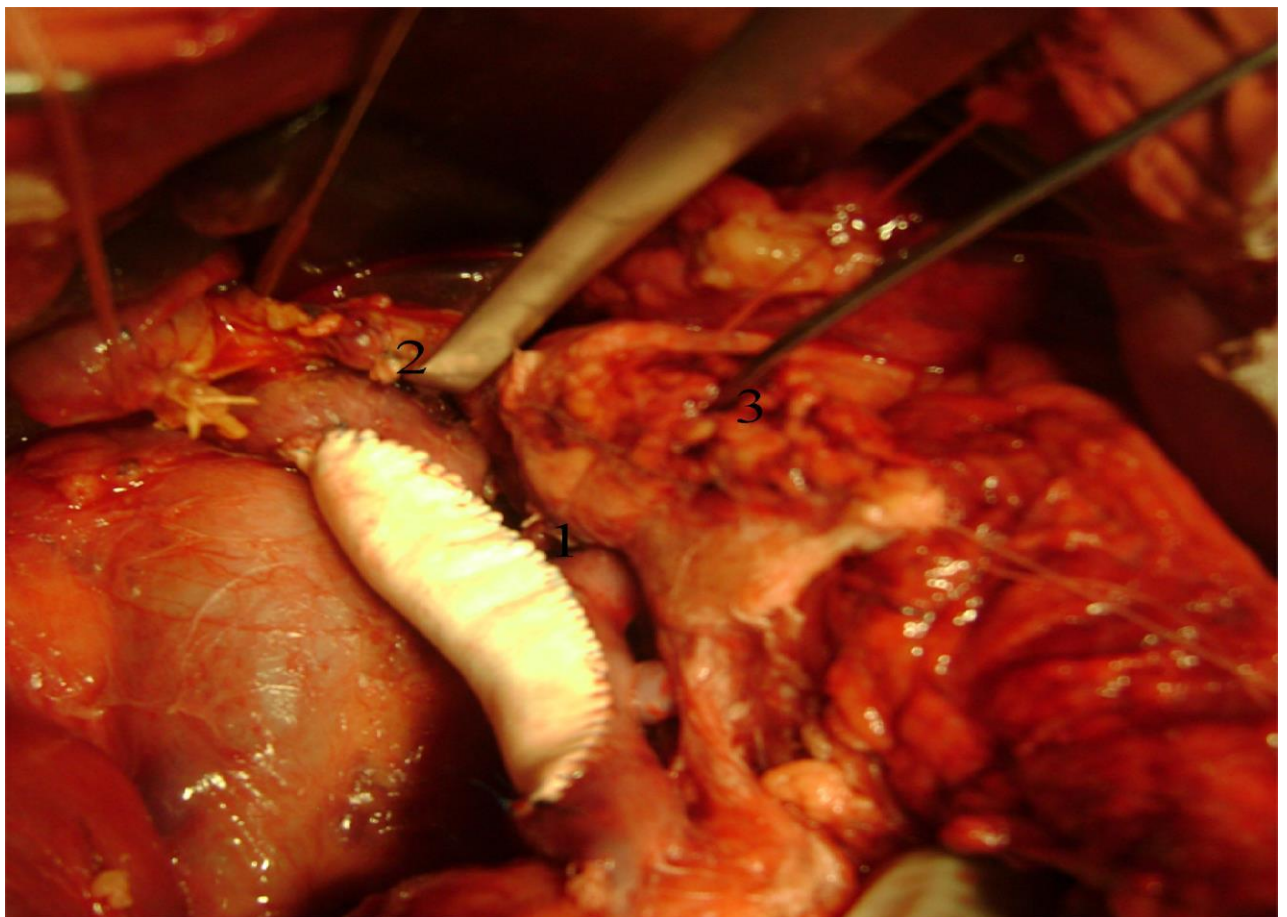


Рис.6.7. Резекція 2/3 воротної вени з використанням заплати Gore-Tex:

1 – селезінкова вена, 2 – печінкова артерія, 3 – кукса підшлункової залози.

В той ж час, резекція венозних структур (ВВ, ВБВ) з їх протезуванням при виконанні проксимальних резекцій ПЗ (ТПЕ, ПДР) супроводжується високою післяопераційною летальністю (контрольна група – 4/7 (57%), з них після ПДР – 3/6 (50%), основна група – 4/7 (57%), з них після ПДР – 1/4 (25%)) внаслідок серцево-судинної та печінкової недостатності, при цьому тромбоз судинного трансплантату спостерігали лише в 1 випадку після ТПЕ при використанні аутовени. У хворих, що померли, нутритивний індекс був менший за 80 (важкі нутритивні порушення), у всіх цих пацієнтів показники білірубіну становили понад 100 мкмоль/л, незважаючи на передопераційне біліарне дренування. В контрольній групі ХТ не проводили внаслідок неможливості досягти прийнятного функціонального статусу хворого, в основній групі – у одного пацієнта, при цьому лікування було розпочато на 52 добу після операції.

Віддалені результати проведених операцій також несприятливі – відсутність/суттєве зниження кровотоку по протезу (визначена при УЗД з дуплексним скануванням, МРТ та МСКТ-ангіографії) через 8–14 міс після операції була виявлена у 2 (з 3) хворих контрольної групи та у 2 (з 3) пацієнтів основної групи після проксимальних резекцій, у всіх оперованих хворих спостерігалися явища портальної гіпертензії, транзиторного асцити. Після ДР з протезуванням ВВ в основній групі летальності не спостерігали (в контрольній групі помер один оперований хворий), прохідність протезу в терміни 6-17 міс після операції була збережена у всіх хворих.

Резекція артеріальних структур (ВБА, печінкова артерія) при ПДР, яка була виконана у 2 хворих контрольної групи та резекція ЧС при ДР в основній групі в усіх випадках призвела до летального наслідку, що стало підґрунтям для подальшої відмови від цього варіанту оперативних втручань на даному етапі опрацюванні проблеми на користь шунтуючих чи абляційних операцій у хворих основної групи.

З врахуванням результатів судинних резекцій, що отримані у хворих контрольної групи, з метою зниження післяопераційної летальності, збільшення резектабельності пухлини, покращення віддалених результатів лікування

хворих нами був опрацьований та впроваджений в клінічну практику метод кріоабляції стінки судини, ураженою пухлиною (7 хворих контрольної групи, летальність склала 28,6%, померло 2 хворих, 14 хворих основної групи, летальних наслідків не було) (рис.6.8).

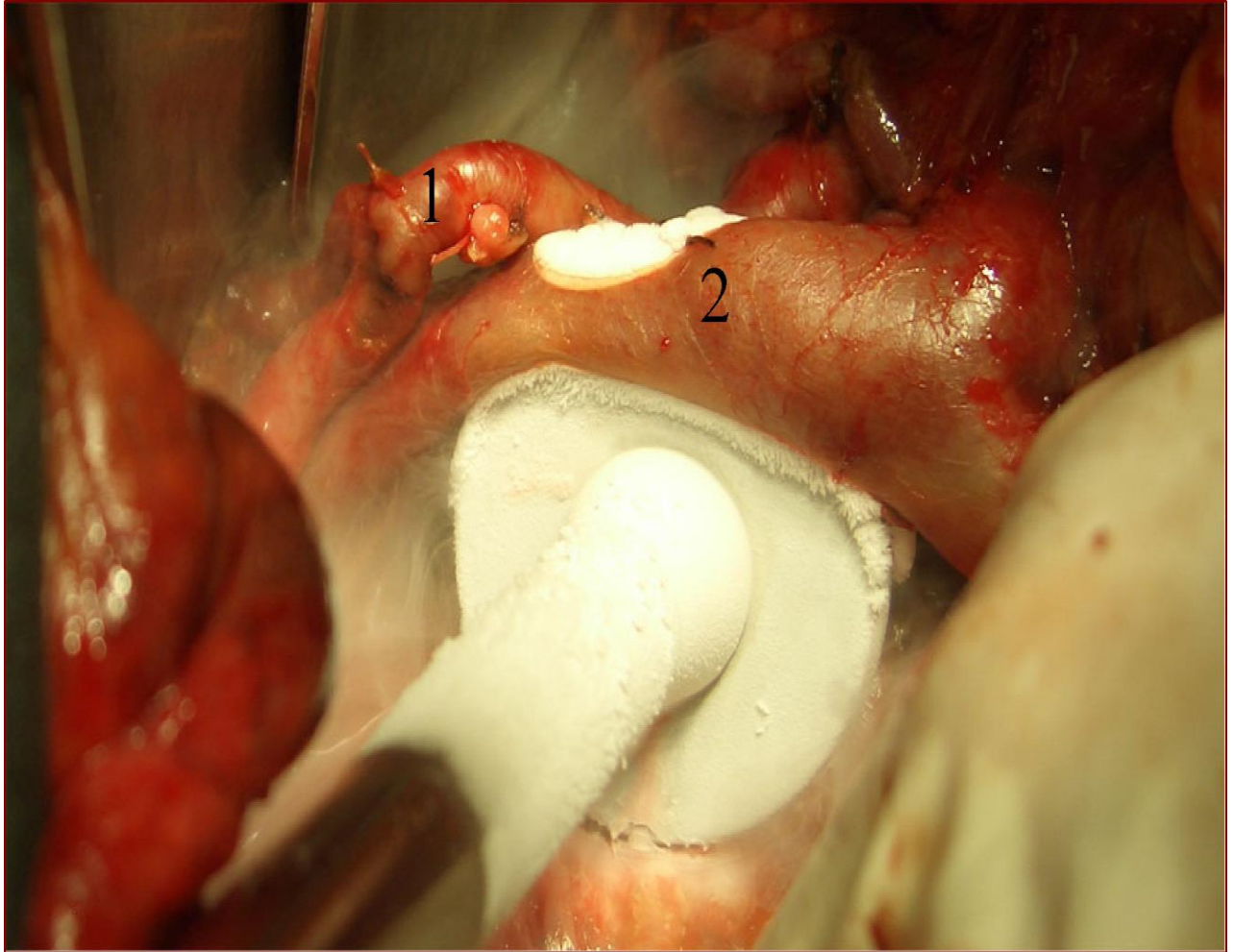


Рис.6.8. Кріоабляція воротної вени:

1 – печінкова артерія, 2 – воротна вена.

При плануванні резекції ПЗ з втручанням на магістральних судинах з метою анатомічної верифікації судинної ангіоархітектоники та визначення характеру та ступеню ураження судин у всіх хворих основної групи перед операцією була застосована МСКТ-ангіографія. Особливості анатомії венозних структур, що викликали складності при виконанні судинної реконструкції чи робили її виконання неможливим, були наявність множинних тонкокишкових гілок, які впадали в ВБВ поблизу конfluence ВВ. Варіантами артеріальної анатомії, що

робили неможливим виконання резекції ПЗ були низьке відходження загальної печінкової артерії від ЧС з розташуванням під ВВ, відходження загальної печінкової артерії від ВБА та розповсюдження її крізь ретроперітонеальний край резекції м'яких тканин. Відходження загальної печінкової артерії від ВБА спостерігали у 14 хворих, від аорти – у 8 пацієнтів. Знання варіантів артеріальної анатомії дає змогу попередити інтраопераційну травму цих судин з розвитком безпосередніх і віддалених післяопераційних ускладнень.

Для доопераційного визначення інвазії стінок судини застосовували критерії Li H. et al. (2005). Для ураження артеріальних судин критерієм інвазії було їх розташування в структурі пухлини/чи охоплення судини пухлиною більш як на 50% її діаметру в поєднанні з нерівністю стінки чи зменшенням калібру артерії. До критеріїв венозної інвазії відносилися венозна облітерація, оточення вени пухлини більш як на 50% її діаметру, нерівність стінки, зменшення калібру вени та краплеподібна деформація ВВВ.

Показами до застосування кріоабляції стінки судини, що уражена пухлиною, вважали наявність резидуальної пухлини на судині, сумніви в радикальності операції за наявністю тісного контакту пухлини з стінкою ВВ/ВБВ тощо при виявленні елементів пухлини при експрес-цитологічному дослідженні мазків-відбитків, що отримані з сумнівної ділянки судини. Протипоказом до виконання кріоабляції було повне проростання судини пухлиною, оскільки це суттєво збільшувало ризик кровотеч в післяопераційному періоді (з 4 хворих контрольної групи з тотальним ураженням судинної стінки арозивну кровотечу з етальним наслідком спостерігали у 2 пацієнтів (50%)). Тому в основній групі хворих при тотальному ураженні судини пухлиною виконували резекцію судини з протезуванням, а в разі неможливості досягти R0-резекції проводили шунтуючі оперативні втручання.

Кріоабляцію судини, що уражена пухлиною, здійснювали наступним чином. Після видалення гастродуоденопанкреатичного комплексу та

виконання лімфо- та невродисекції, проводили припинення кровотоку по судині з використанням судинних затискачів. Швидкість заморожування була $100 \pm 10^\circ$ на хв, температура деструкції $-185 - 190^\circ\text{C}$, час впливу – 5 хв (використовували одноразові цикли заморожування) з наступним відтаюванням з швидкістю $20 \pm 5^\circ$, діаметр кріоаплікатора залежав від характеру судини, що уражена. На початку заморожування спостерігали примерзання стінки судини до кріозонду. В подальшому, залежно від діаметру судини, зона замерзання збільшувалася, розповсюджуючись від зони контакту з кріозондом на протилежний бік судини, циркулярно охоплюючи її та утворюючи льодовий тромб. Зона замороження циркулярно захоплювала оточуючі тканини навколо судини з формуванням «льодової кулі» (рис 6.9).

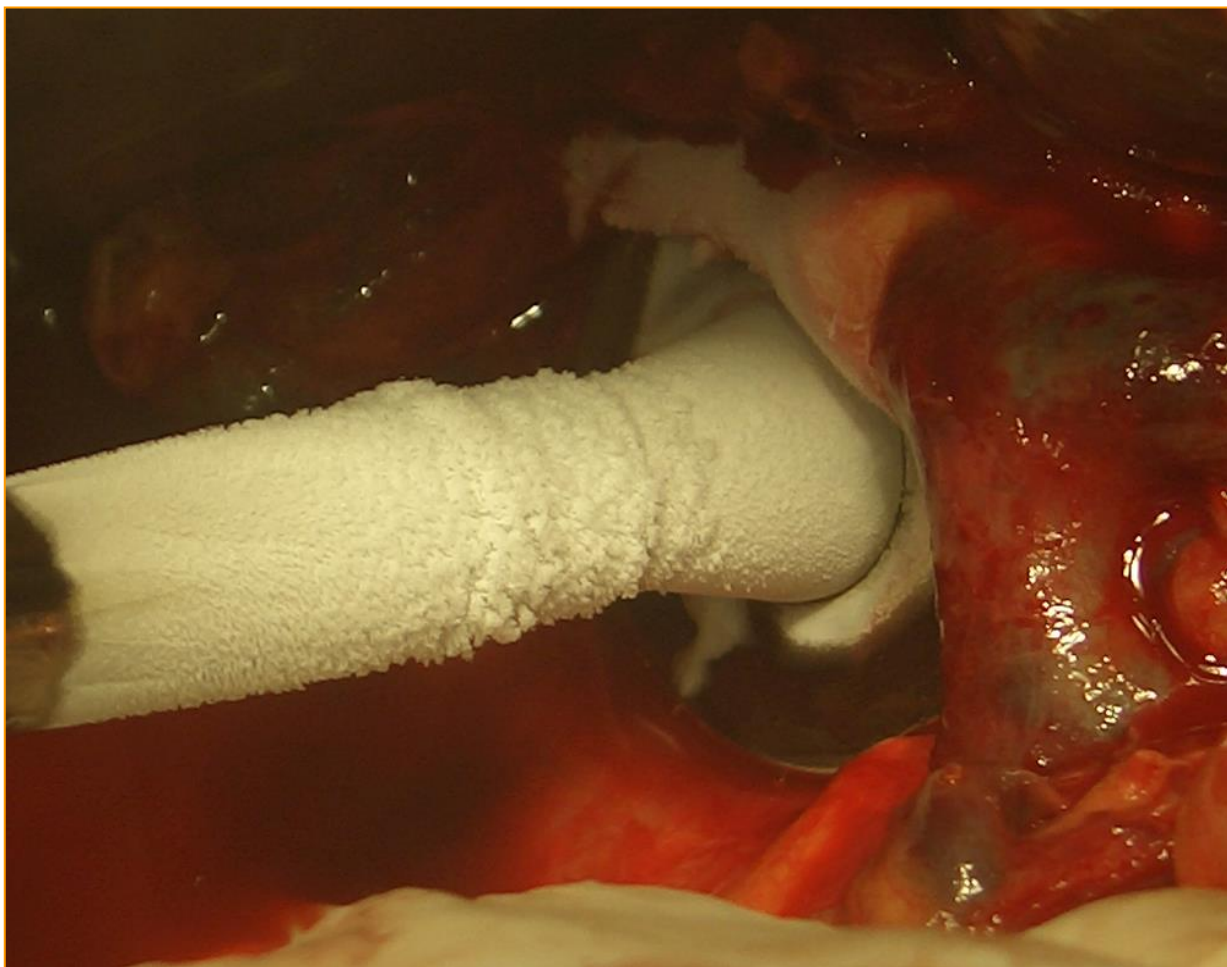


Рис.6.9. Кріоабляція воротної вени (формування «льодової» кулі).

Відтаювання судини спостерігали з боку притоку крові, суттєвих візуальних змін судинної стінки після кріоабляції не спостерігали. З метою профілактики кровотеч в післяопераційному періоді у 4 хворих основної групи було використане зовнішнє протезування стінки судини синтетичним судинним протезом.

При неповному проростанні судини пухлиною кровотеч, формування аневризм не спостерігали у жодному випадку. В основній групі, за умов неускладненого перебігу післяопераційного періоду ($n=10$), хіміотерапевтичне лікування було розпочато на 28-34 добу після операції. Локальний рецидив в зоні кріоабляції судини спостерігали у 1 хворого основної групи через 1 рік після операції, тромбозу судин (протягом 8 міс-1 року) не було у жодного хворого.

При морфологічному дослідженні стінки судини, що підлягала впливу низьких температур ($n=3$, аутопсійні спостереження, в терміни 8–29 діб після операції), спостерігали набухання її стінки, гомогенізацію, скупчення кислих мукополісахаридів, імбібіцію білками (інколи – тільки субендотеліального шару, інколи – всіх шарів, у тому числі адвентиції). У 2 випадках спостерігали вогнищевий фібриноїдний некроз, який захоплював тільки інтиму. В вогнищах некрозу визначалися лейкоцитарні скупчення. При фарбуванні еластичних волокон (фуксілін та пікрофуксин, гематоксилін-еозін) була збережена внутрішня еластична мембрана, яка мала звитий вигляд та чіткі контури. Еластичні волокна м'язового шару не були змінені (рис.6.10), і тільки в зоні некрозу спостерігали їх фрагментацію та потоншення, життєздатних елементів пухлини в стінки судини виявлено не було.

Таким чином, при виконанні кріовливу на стінку судини за визначеними показами досягається неодночасна загибель клітинних елементів стінки судини з збереженням еластичного кріостійкого каркасу, що попереджує ризик кровотечі, з наступним заміщенням зруйнованих тканин волокнистою сполучною тканиною та відновленням ендотеліальної оболонки (2 аутопсійних спостереження в терміни 16 та 21 міс після операції). Застосований метод має

прийнятні безпосередні і віддалені функціональні результати з збереженням онкологічної радикальності.

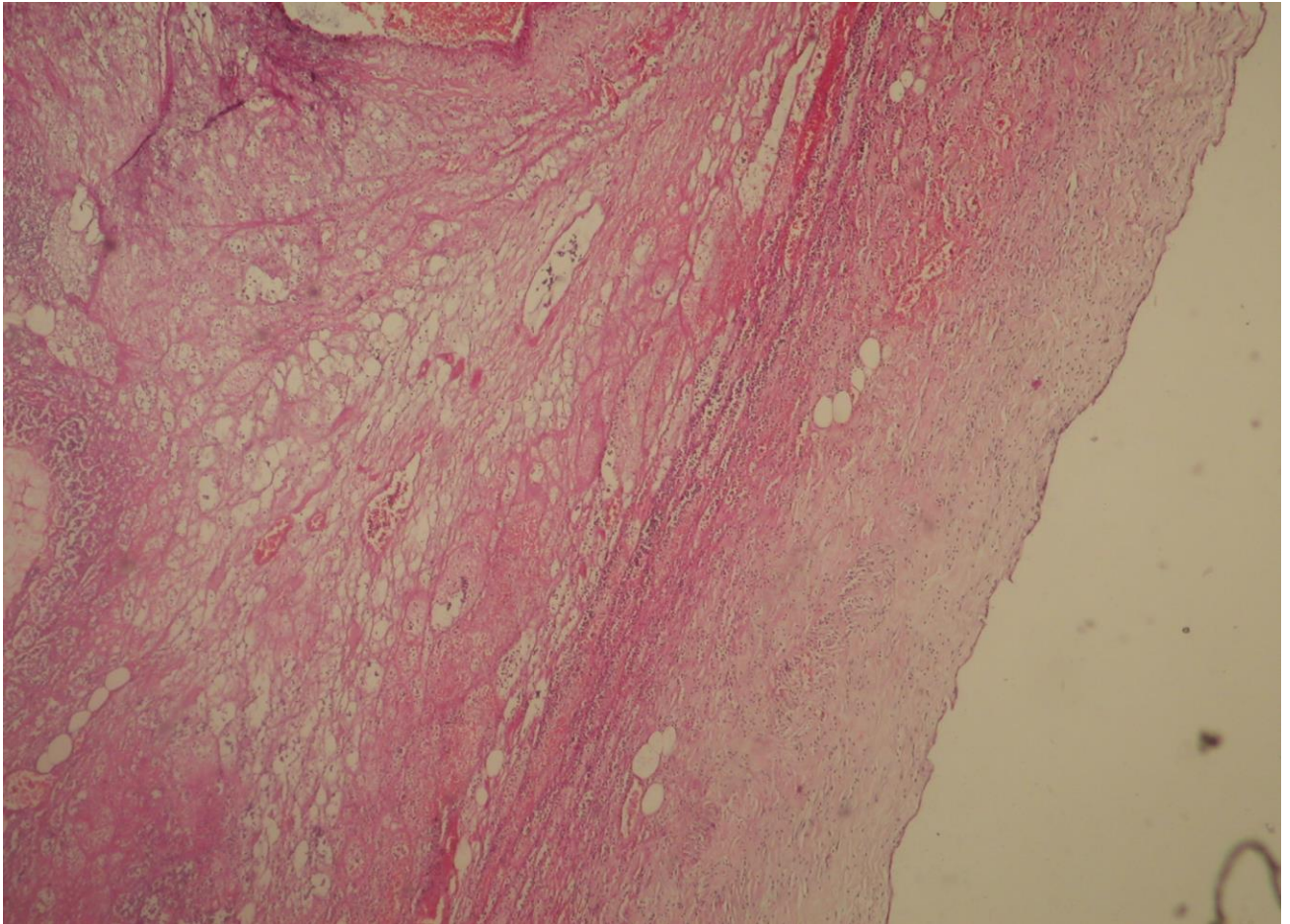


Рис.6.10. Збереження еластичних волокон стінки воротної вени після ріодеструкції, ГЕх100.

У хворих на злоякісні новоутворення органів БПДЗ (ДАК, злоякісні пухлини термінального та дистального відділу ЗЖП) виконували розширену та розширену радикальну лімфо- та нейродисекцію, при цьому змінювалося також співвідношення між розширеними радикальними і розширеними операціями в контрольній та основній групах хворих (1/3,3 та 2,5/1 відповідно). Принциповими моментами розширеної радикальної операції в основній групі була повна екстирпація гачка ПЗ, повна резекція черевного і мезентеріального сплетінь, позасудинна резекція кореня брижі тонкої кишки з периваскулярною мобілізацією ВБА до 2-3-ї тонкокишкових артерій, резекція поперекових

відділів правої та лівої ножек діафрагми, видалення заочеревинної клітковини з лімфатичними вузлами 16a1intet, 16a2inter, latero, 16 b1 inter, latero, 16 b2 inter, latero, латерокавальними лімфатичними вузлами. Межами дисекції в заочеревинному просторі були аортальний отвір діафрагми, біфуркація аорти, ворота правої та лівої нирки. Проведені морфологічні дослідження щодо ураження лівої порції нервового сплетіння ВБА в контрольній групі, в тому числі з використанням імуногістохімічних методів дослідження (12 хворих, ураження правої порції – 7, з них лівої порції – 5) підтвердили необхідність виконання розширеної нейродисекції.

В контрольній групі летальність після стандартної ПДР була 11,8% (померло 4 хворих), розширених операцій – 15,3% (померло 4 хворих), в основній – 4,3% (померло 2 пацієнта) та 7,14% (померло 2 пацієнта) відповідно (різниця між контрольною та основною групами суттєва), частота післяопераційних ускладнень – 41,1% (14 ускладнень у 10 хворих) та 57,7% (15 ускладнень у 11 хворих) і 27,7% (13 ускладнень у 10 хворих) та 42,8% (12 ускладнень у 9 хворих) (також суттєва різниця в межах групи та між групами) (табл. 6.2). В контрольній групі крововтрата склала 750 ± 95 мл та 1110 ± 120 мл, в основній – 470 ± 50 мл та 640 ± 87 мл, тривалість операції – 480 ± 40 хв та 520 ± 50 хв, 350 ± 45 хв. та 440 ± 50 хв, тривалість перебування в стаціонарі після операції – 16,8 та 22,3 і 11,4 та 17,2 доби відповідно.

Таблиця 6.2.

Основні периопераційні показники у хворих контрольної та основної групи

Показник	Контрольна група		Основна група	
Летальність, %	11,8	15,3	4,3	7,14
Післяопераційні ускладнення, %	41,1	57,7	27,7	42,8
Крововтрата, мл	750 ± 95	1110 ± 120	470 ± 50	640 ± 87

Продовження табл. 6.2.

Тривалість операції, хв	480 ± 40	520 ± 50	350 ± 45	440 ± 50
Післяопераційний ліжкодень	16,8	22,3	11,4	17,2

Кількість видалених лімфатичних вузлів при стандартних операціях (що виконані з приводу злоякісних новоутворень) склала 11,4 та 16,8, при розширених – 32,3 та 37,9 в контрольній та основній групах відповідно. Частота пухлинного ураження лімфатичних вузлів, що додатково видалялися при розширених операціях (в тому числі з використанням імуногістохімічного методу досліджень), склала 30,7% та 35,7% в контрольній та основній групах. Лімфорею (до 30 діб, потребувала консервативного лікування чи мініінвазивних втручань) спостерігали тільки у хворих після розширених операцій (26,9% (7 хворих) – контрольна та 10,7% (3 хворих) – основна група, $p < 0,05$). Терміни початку ХТ в основній групі були однакові між стандартними та розширеними операціями (27,5 та 32,3 доба), хоча в контрольній групі ХТ після розширених операцій була розпочата дещо пізніше (31,6 та 43,8 доба відповідно). Показники нутритивного статусу (за виключенням 3 хворих з лімфореєю) в основній групі на момент початку ХТ були однакові у хворих після стандартних та розширених операцій.

Незважаючи на більш високу частоту діареї у хворих після розширених операцій як в контрольній, так і основній групах (що викладено в розділі 3.1), в основній групі була відсутня різниця в показниках нутритивного статусу між стандартними та розширеними втручаннями через 3 та 6 міс після операції. Через 3 міс після операції показники трансферину та холінестерази були нижчими за нормальні значення у всіх хворих, а альбуміну – 5 (33,3%) хворих після стандартних операцій, 7 (36,8%) – після розширених втручань.

Через 6 міс показники альбуміну знаходилися в межах нормальних значень у 13 (86,7%) хворих після стандартних операцій, 17 (89,5%) пацієнтів – після розширених операцій. Показники трансферину та холінестерази залишалися зниженими у 6 (40%) хворих після стандартних операцій та у 6 (31,6%) після розширених операцій (табл.. 6.3).

Таблиця 6.3.

Показники нутритивного статусу хворих основної групи через 3 та 6 міс після операції

Показник	Стандартні (n= 15)		Розширені (n=19)	
	3 міс	6 міс	3 міс	6 міс
Альбумін, г/л	31,1±4,6	37,5±5,1	33,7±6,2	39,4±6,8
Трансферін, г/л	1,7±0,4	2,4±0,6*	1,4±0,6	2,6±0,8*
Холінестераза, ОД/л	3431±189	8234±654*	4123±579	9567±742*

p<0,05

Через 3 та 6 міс після операції показники якості життя за SF-36 в основній групі хворих були однакові як після стандартних так і розширених операцій (знижені за всіма доменами в порівнянні з загальнопопуляційними, але вищі за передопераційні) (див. розділ 7), хоча в контрольній групі показники якості життя були нижчими після розширених операцій, що пояснюється більшою кількістю післяопераційних ускладнень. 1-, 2-, 3-х річна виживаність (сумарний аналіз обох груп пацієнтів) після розширених операцій з приводу ДАК склала 95%, 82% та 61%, після стандартних-78%,43% та 24%.

Таким чином вдосконалення хірургічних технологій дозволило суттєво знизити безпосередню летальність та частоту ускладнень після розширених операцій в основній групі (p<0,05), хоча вони перевищували аналогічні показники після стандартних операцій (p<0,05). Відсутність різниці в

функціональному статусі пацієнтів після стандартних і розширених операцій на момент виписки, однакові терміни початку ХТ, відсутність різниці в частоті та характері метаболічних порушень у віддалені терміни після операції, тенденція до збільшення виживаності після розширених втручань свідчать про можливість використання даного типу операцій в клінічній практиці.

Вкрай важливим є реконструктивний етап операції, адекватне виконання якого забезпечує профілактику як ранніх, так і віддалених ускладнень і наслідків резекцій підшлункової залози. Суттєвої різниці в виконанні реконструктивного етапу у хворих після стандартних і розширених операцій не було.

З метою попередження безпосередніх і віддалених біліарних ускладнень при формуванні гепатикоєюноанастомозу використовували адаптацію і фіксацію слизової кишки до її серозної оболонки 5-6 мукосерозними швами з використанням Vysril 5/0 чи PDS 5/0 (патент 51590А Україна від 15.11.02). Стриктури анастомозу не спостерігали в жодному випадку після виконання будь-яких варіантів ПДР у хворих як контрольної, так і основної групи.

При накладанні ПЄА застосовували методику інвагінаційного трьохрядного ПЄА. Після видалення панкреатодуоденального комплексу мобілізували куксу тонкої кишки, щоб вона вільно лягала в «вікно» в брижі поперековоободової кишки і до кукси ПЗ. Потім звільнювали край зрізу кишки від брижі на 2-2,5 см, контролюючи зону ішемії кишки. Відступаючи від краю зрізу кишки 2 см накладали субсерозний циркулярний шов, після чого накладали перший ряд швів між кишкою та краєм кукси ПЗ. Відступаючи 1 см дистальніше кисетного шву, накладали другий ряд серозно-капсульних швів, інвагінуючи куксу ПЗ в просвіт тонкої кишки. Кінці ниток кисетного шву виколювали через дуплікатору кишки назовні і затягували. Куксу тонкої кишки занурювали в просвіт тонкої кишки на 2-2,5 см (рис.6.11).

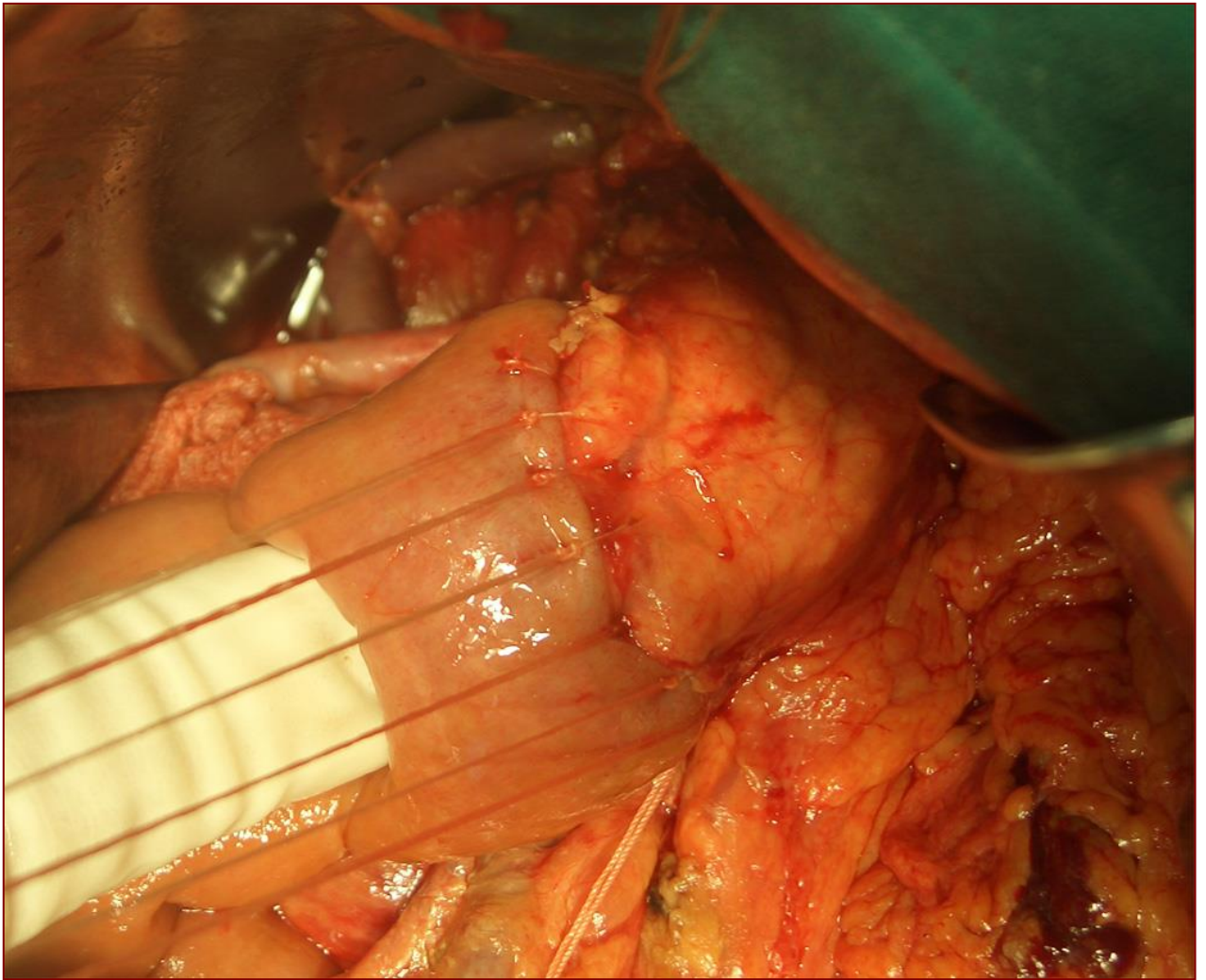


Рис.6.11. Формування панкреатоєюноанастомозу.

При невідповідності діаметрів кукси ПЗ та кишки застосовували серотомію, а для покращення інвагінації кукси залози – розроблений пристрій у вигляді «лопатки», що запобігає прорізуванню швів.

Про оцінці віддалених результатів даного варіанту анастомозу (28 пацієнтів) при використанні МРПХГ непрохідності анастомозу не визначено в жодному випадку, хоча у всіх пацієнтів спостерігали помірну ділятацію панкреатичної протоки (6-9 мм), що ще раз підтверджує викладені раніше дані про відсутність кореляції стенозу анастомозу і ділятації головної панкреатичної протоки.

У всіх хворих формували ретроколярний гастроентероанастомоз. При коректній фіксації анастомозу нижче «вікна» брижі поперековоободової кишки

гастростазу як в ранньому, так і у віддаленому післяопераційному періоді у хворих основної групи не спостерігали в жодному випадку (частота гастростазу у хворих контрольної групи склала 8,3% (5 пацієнтів)).

Застосування опрацьованої хірургічної тактики у хворих на злоякісні новоутворення органів БПДЗ (кріоабляція кукси ПЗ, судинних структур, застосування розширеної лімфо- та нейродисекції, прецизійне виконання реконструктивного етапу) дозволяє суттєво зменшити частоту безпосередніх та віддалених специфічних ускладнень, що присутні розширеним радикальним операціям, попередити розвиток важких нутритивних порушень, своєчасно розпочати ХТ. Отримані віддалені результати проведених операцій свідчать про прийнятне співвідношення хірургічної можливості та фізіологічної і онкологічної доцільності запропонованої хірургічної тактики.

6.2. Вибір хірургічної тактики у хворих на ускладнені форми хронічного панкреатиту та пухлини з проміжним злоякісним потенціалом з врахуванням постпанкреаторезекційних порушень, що прогнозуються

Проведені нами морфофункціональні дослідження довели суттєву перевагу ОРПЗ з збереженням ДПК в досягненні оптимальних віддалених функціональних результатів операцій. В той ж час своєчасне виконання ПДР у хворих на ускладнені форми ХП дає змогу попередити розвиток важких післяопераційних метаболічних ускладнень, запобігає повторним оперативним втручанням. Тому в основній групі хворих нами були вдосконалені покази до виконання різних варіантів ОРПЗ та методики їх виконання, суттєво розширився спектр варіантів виконаних ОРПЗ (див. розділ 2).

Чітка передопераційна оцінка анатомічних і патологічних змін паренхіми та протокової системи ПЗ, з оцінкою характеру ускладнень фіброзу у хворих на ХП, визначення морфологічної структури пухлини у хворих на новоутворення з проміжним злоякісним потенціалом дало змогу розширити спектр паренхімозберігаючих оперативних втручань на ПЗ в основній групі. Так, при

імуногістохімічній верифікації гастроінтестинальної стромальної пухлини (n=2) та ворсинчастої аденоми ДПК (n=1) була виконана дуоденектомія без резекції ПЗ (в контрольній групі такі ураження були показом до виконання ПДР). Спосіб здійснювали наступним чином. Після повної мобілізації ДПК за Кохером кишку розсікали на 2 см нижче за воротар. Тонка кишка після попередньої мобілізації відсікалася на 15 см нижче за зв'язку Трейця і переміщувалася зліва направо. Друга, третя та четверта порція ДПК відсікалися від ПЗ та видалялися разом з проксимальними 15 см тонкої кишки. Пankреатична та загальна жовчева протоки зшивалися між собою, формувалася холедохопанкреатоєюноанастомоз та дуоденодуоденоанастомоз. Через 3 міс після операції при МРПХГ ділятка протоків була відсутньою. В одному випадку після відсічення ДПК на 2 см нижче за воротар та між другою та третьою порціями видалялася вертикальна частина ДПК разом з термінальними відділами загальної жовчевої та панкреатичної протоки. Виділялася за Roux петля тонкої кишки, з якою формувалася панкреатоєюно-, гепатикоєюно-, та дуоденоєюноанастомози.

Через 3 та 6 міс після операції еластаза-1 калу, цукор крові, HbA1c, альбумін, трансферін, холінестераза у всіх хворих знаходилися у межах нормальних показників.

В трьох випадках при нейроендокринній пухлині (n=2) та серозній цистаденомі (n=1) без контакту з головною панкреатичною протокою (МРТ+МРПХГ) була виконана енуклеація пухлини. Пankреатичної нориці не спостерігали в жодному випадку, екзокринна і ендокринна функція ПЗ через 6 міс-1 рік були не порушені.

У разі наявності фіброзних змін в головці ПЗ, за наявністю панкреатичної гіпертензії, псевдокіст при прогнозуванні компресійних ускладнень (МРТ-критерії – збільшення головки ПЗ, ступень фіброзу, яка, як доведено в наших дослідженнях у хворих на ускладнені форми ХП, в 81% випадків (17/21) корелює з гістологічно і імуногістохімічно визначеним ступенем фіброзу) була застосована операція Frey. Принциповою умовою для виконання даної операції

вважали не наявність, а прогнозування розвитку компресійних ускладнень фіброзу. Основними особливостями в виконанні даного типу операції було широке висічення тканин передньої та задньої половин головки ПЗ з залишенням фіброзного каркасу товщиною 0,5 см, в утвореній порожнині візуалізували дистальний кінець головної панкреатичної протоки, розсікали його на всьому протязі та формували загальний анастомоз з петлею тонкої кишки, що виключена за Roux. Чітко визначенні покази до виконання даного втручання призвели до суттєвого зниження частоти повторних оперативних втручань (внаслідок прогресування явищ фіброзу) в основній групі в порівнянні з контрольною (16,7% (1/6) та 50% (4/8) відповідно).

Наявність сегментарної портальної гіпертензії та біліарної гіпертензії були показами до виконання операції Beger. У одного хворого основної групи була використана Бернська модифікація операції Beger. При цьому після видалення головки ПЗ була залишена стрічка тканини залози в ділянці перешийка. У зв'язку з наявністю стриктури ЗЖП протоку розсікали і її краї фіксували до сполучнотканинної пластинки для відновлення відтоку жовчі. Після цього формували ПСА з ізольованою за Roux петлею тонкою кишки з сполучнотканинним каркасом ложа видаленої головки ПЗ. Застосування цієї модифікації операції дозволило суттєво зменшити ризик кровотечі з притоків ВВ в ділянці перешийка ПЗ за наявності портальної гіпертензії. У одного хворого основної групи при розширенні головної панкреатичної протоки більше 8 мм операцію Beger доповнювали формуванням повздожнього панкреатосюноанастомозу. У 2 хворих основної групи за наявності розширення головної панкреатичної протоки більше як 8 мм після резекції головки ПЗ виконували дренування панкреатичної протоки в ДПК з використанням тонкокишкової вставки.

При оцінці віддалених результатів операції Beger та Frey (1 рік та більше) суттєвої різниці в показниках еластази-1 калу, частоти ЦД та показниках якості життя не визначено, що свідчить про функціональну рівноцінність цих операцій при виконанні їх за відповідними показами (табл. 6.4).

Таблиця 6.4.

Порівняльна характеристика віддалених результатів операції Beger та Frey

Післяопераційні параметри	Операція Beger (n=6)	Операція Frey (n=7)
Еластаза -1 калу, мкг/г	126,5±12,8	132,3±7,1
Цукровий діабет	1/6	1/7
Больовий синдром	1/6	1/7

Закладка ПЗ з роз'єднаністю її протокових систем в ембріогенезі дає змогу виконувати ізольовану резекцію тільки вентральної чи дорзальної її частини. Чітка верифікація біліарної і панкреатичної протокової систем можлива за допомогою МРПХГ, виконання якої ми вважаємо за доцільне при плануванні будь-якого органозберігаючого варіанту резекції ПЗ (це дослідження було виконано у всіх хворих основної групи). Показами до виконання вентральної резекції ПЗ був ХП з переважним ураженням головки ПЗ з наявністю внутрішньоорганної кісти та хронічного абсцесу в ділянці вентральної частини ПЗ з стенозом вірсунгової протоки та ЗЖП, субкомпенсованим стенозом нисхідної частини ДПК (виконано у 2 хворих основної групи). При здійсненні методики проводили анатомічну резекцію тільки вентральної частини головки з стенозованою ділянкою ДПК та дистальним відділом гепатикохоледоху. Операцію виконували при МРПХГ-верифікованому санторінієвому протоці та малому дуоденальному соску (рис.6.12), що виключає необхідність формування ПЄА (перев'язується кукса головної панкреатичної протоки). Впадіння санторінієвої протоки в вірсунгову



Рис.6.12. МРПХГ – pancreas divisum.

на рівні головки ПЗ в трьох випадках зробило проведення даного типу операції неможливим (виконано ПДР)

Операцію здійснювали наступним чином (рис.6.13). Зверху паралельно та на 3 см нижче верхнього краю головки залози виконували перетинання низхідної частини ДПК. Нижня границя визначалася нижньогоризонтальним відділом ДПК на відстані 3 см від мезентеріальних судин. Видалявся гачок ПЗ, поєднуючи вертикальний розріз з горизонтальним. Ретельне видалення гачка вважаємо вкрай важливим, оскільки це попереджує розвиток гнійно-некротичних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді і формування кістозних порожнин – у віддаленому (спостерігали в одному випадку після операції Beger).

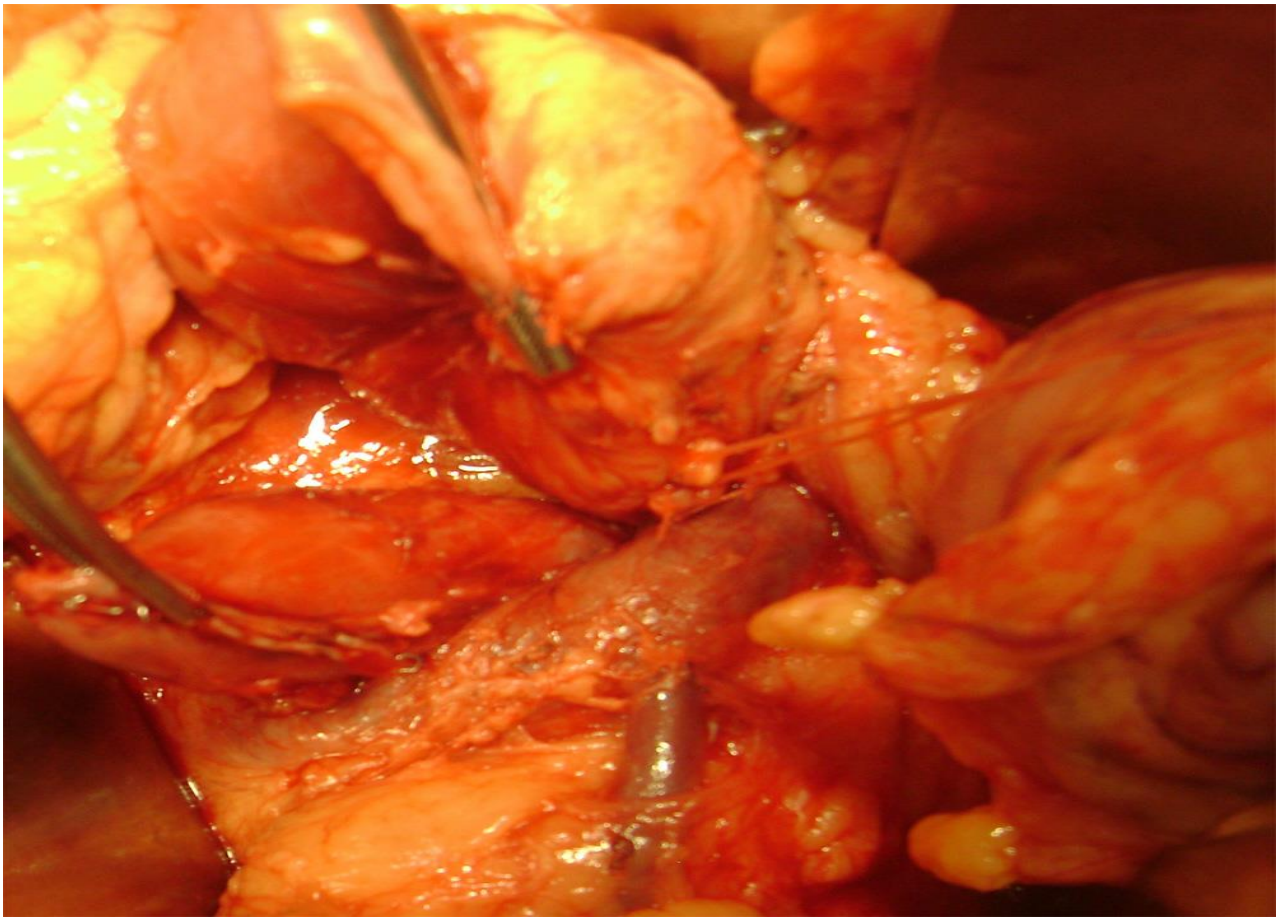


Рис.6.13. Вентральна резекція підшлункової залози.

Куксу ЗЖП прошивали, перев'язували, пасаж жовчі відновлювали формуванням гепатикосюноанастомозу, а їжі –дуоденодуоденоанастомозом. Санторінієву протоку катетерізували та виводили назовні через куксу пухлинної протоки з метою декомпресії протокової системи.

При верифікації ізолюваного ураження дорзальної частини ПЗ (ІПМН, інвазія пухлини шлунка) в 2 випадках у хворих основної групи була виконана дорзальна резекція ПЗ. З метою мінімізації ризику ішемії ДПК мобілізацію за Кохером не виконували, гастродуоденальна артерія та задня панкреатикодуоденальні аркади були збережені. Всі дрібні гілки гастродуоденальної артерії спереду від перешийка ПЗ перетиналися, що дозволило мобілізувати цю артерію справа та візуалізувати передню поверхню ЗЖП вище краю ПЗ. Від цього рівня розпочинали латеральну трансакцію аренхіми ПЗ від внутрішнього контуру ДПК та продовжували каудально.

Позаду площина розрізу локалізувалася вздовж передньої поверхні ЗЖП. Повне висічення дорзальної частини ПЗ вимагало поетапного перетинання передньої панкреатичної артеріальної аркади та лігування передньонижньої панкреатодуоденальної вени у зоні злиття з ВБВ. Дорзальна панкреатична протока відсікалася та лігувалася в 3 мм від ДПК. Спереду лінія трансекції досягала поєднання головки-гачок ПЗ (рис.6.14).

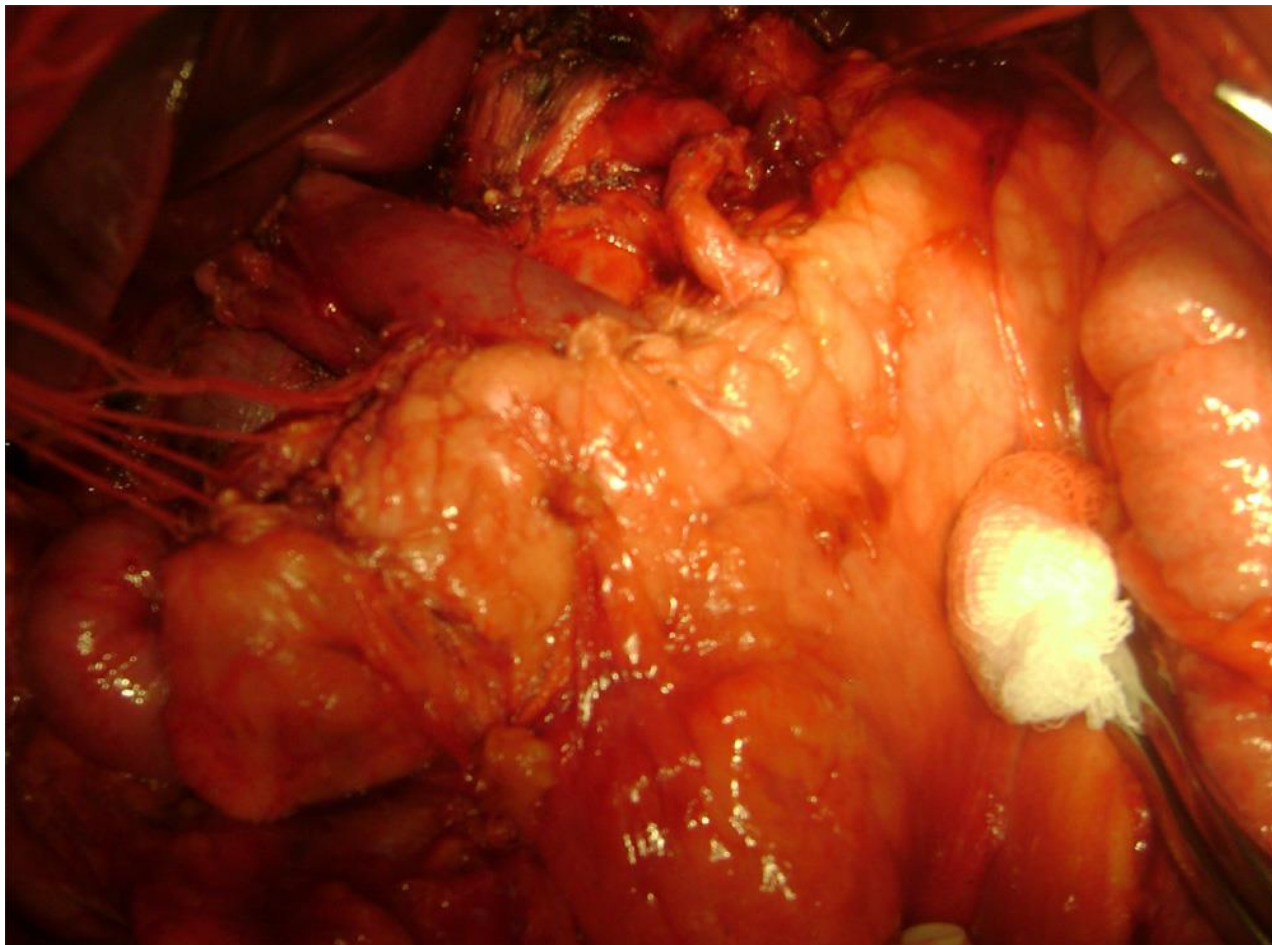


Рис.6.14. Дорзальна резекція підшлункової залози.

Резекція головки ПЗ з сегментарною дуоденектомією була виконана у однієї хворої основної групи (рис. 6.15).

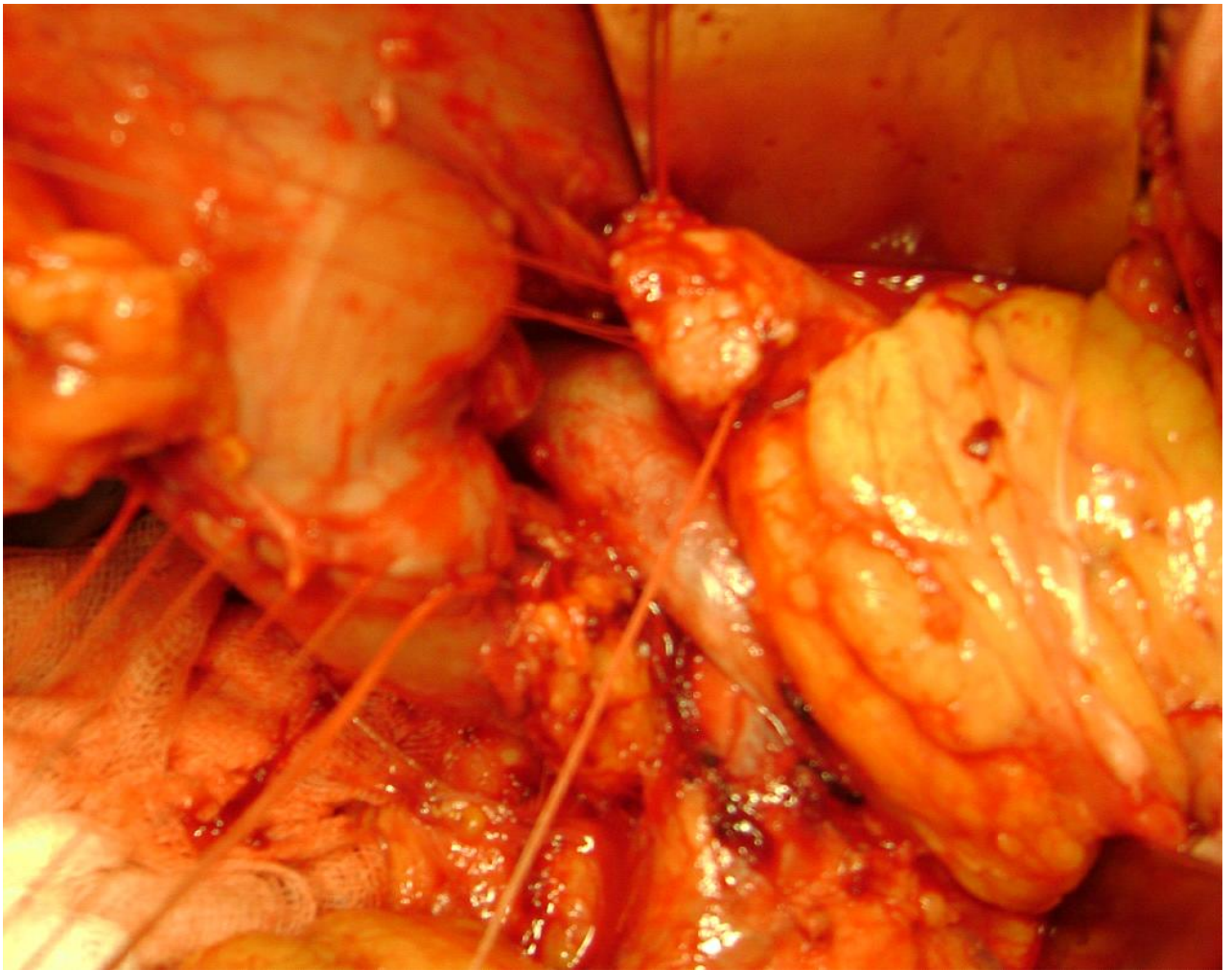


Рис.6.15. Резекція головки підшлункової залози з сегментарною дуоденектомією.

Показам до операції були метастаз ліпосаркоми в головку ПЗ. Найбільш важливим етапом даної операції було збереження дуоденальних гілок гастродуоденальної артерії та передньої нижньої панкреатодуоденальної артерії. Цим попереджається ішемія ДПК, що зберігається. Після створення тунелю під перешийком ПЗ та перетинання перешийка ретельно відсікалися і перев'язувалися панкреатичні гілки передньої нижньої панкреатодуоденальної артерії зі збереженням дуоденальних гілок. Передня нижня панкреатодуоденальна артерія перетинається і лігується біля великого дуоденального соска. ДПК відсікалася 2 см дистальніше великого дуоденального соска. Гачок ПЗ виділявся від ВБВ і екстрапанкреатичного

нервового сплетіння, відсікалася і перев'язувалася задня нижня панкреатодуоденальна артерія. Виконувалася дисекція верхнього краю ПЗ, при цьому пересікалися та перев'язувалися передні та задні панкреатодуоденальні артерії з збереженням дуоденальних гілок гастродуоденальної артерії. Після цього видалялася головка ПЗ з другою порцією ДПК, інтрапанкреатичною частиною ЗЖП. Формувався дуоденодуоденоанастомоз та панкреатоєюно- та гепатікоєюноанастомози на ізольованій за Roux петлі тонкої кишки.

У випадку псевдокісти головки ПЗ, ускладненою кровотечею, була виконана ізольована резекція головки ПЗ з резекцією головної панкреатичної протоки з розмежуванням протокової системи ПЗ та порожнини кісти з формуванням ПСА на ізольованій за Roux петлі тонкої кишки. Разом з надійною профілактикою рецидивної кровотечі, при даному методі операції виконується резекція фіброзно зміненої панкреатичної паренхіми (яка є “пейсмейкером” фіброзу) і ліквідується панкреатична гіпертензія (патент на корисну модель № 35414 від 10.09.2008). Протягом дворічного спостереження за цим хворим розвитку ЦД не спостерігали, екзокринна недостатність була помірно вираженою (еластаза-1 калу 124 мкг/г), показники трансферину, холінестерази знаходилися у межах нормальних значень.

В основній групі хворих в порівнянні з контрольною суттєво збільшилось кількість ПДР (Whipple чи Traverso-Longmire, суттєва різниця в віддалених функціональних результатах цих операцій (хворі з важкими формами ППРС до аналізу залучені не були) – еластаза-1 калу, частота ЦД, частота та характер больового синдрому була відсутня) (табл.6.5) з приводу ускладнених форм ХП (18 та 4 відповідно), показами до виконання якої були наявність трьох компресійних ускладнень фіброзу чи підозра на РПЗ.

Таблиця 6.5.

Порівняльна характеристика віддалених результатів ПДР та ППДР

Післяопераційні параметри	ПДР (n=9)	ППДР (n=7)
Еластаза -1 калу, мкг/г	21,8±7,4	18,3±5,1
Цукровий діабет	1/9	1/7
Больовий синдром (VAS>3)	1/9	1/7
Порушення моторно-евакуаторної функції шлунка	1/9	1/7

При даних варіантах резекції обов'язково врахували зміни панкреатичної протоки – при рівномірній ділятці протоки формували інвагінаційний терміно-термінальний ПСА, у разі наявності вірсунголітіазу, наявності стенозу протоки застосовували поздовжній ПСА. З метою профілактики неспроможності дуоденоєюноанастомозу у 3-х хворих основної групи при виконанні операції Traverso-Longmire була застосована методика операції з збереженням гастродуоденальної артерії, яка дозволяє зберегти суттєво більшу куку ДПК, що може сприяти покращенню віддалених функціональних результатів даного типу втручань. При проведенні такого варіанту операції мобілізація комплексу досягається шляхом перев'язки та перетинання передньої та задньої панкреатодуоденальної артерій.

У двох хворих основної групи була виконана ПДР с збереженням нижньогоризонтального відділу ДПК з використанням тонкокишкової вставки.

При виконанні цієї методики після виділення панкреатодуоденального комплексу мобілізували нижньогоризонтальний відділ ДПК від нижнього краю головки ПЗ і гачка з ретельним збереженням нижніх передніх та задніх панкреатодуоденальних артерій, після чого відсікали ДПК поза зоною ішемії.

На 20-30 см нижче за дуоденоєюнальний перехід виділяли петлю тонкої кишки, формували дуоденоєюноанастомоз та єюнодуоденоанастомоз. Панкреатоєюноанастомоз формувався на виключеній петлі тонкої кишки. Перевагою цієї методики є збереження нижньогоризонтальної ділянки ДПК з дуоденальним пейсмером. При оцінці віддалених функціональних результатів через 1 рік після операції атрофія кукси ПЗ (МСКТ-волюметрія) була практично відсутня (28,4 та 27,1 см³), що відповідало показникам, отриманим після ДРПЗ, еластаза-1 калу складала 138 мкг/г (до операції – 111 мкг/г) та 127 мкг/г (до операції – 95 мкг/г), ЦД, нутритивні порушення були відсутні. При гістологічному дослідженні слизової тонкої кишки виявлено, що загальна архітектоніка та товща слизової оболонки суттєво не відрізнялися від нормальної картини, хоча епітелій на ворсинах був дещо стиснутий скупченням між епітеліальної рідини, у обох хворих була знижена реакція на кислу та лужну фосфатазу. Суттєві відмінності від аналогічних показників, що отримані у хворих після стандартної операції Whipple, свідчать про функціональну доцільність даного оперативного втручання.

В одному випадку у пацієнта основної групи була застосована операція Traverso-Longmire з збереженням нижньогоризонтального відділу ДПК та використанням тонкокишкової вставки (поданий патент на винахід), хоча суттєвої різниці в показниках еластази-1калу (119,5мкг/г), розміром кукси ПЗ (29,7см³) між ПДР з тонкокишковою вставкою та даною операцією не було.

У 1 хворого основної групи з наявністю 3 компресійних ускладнень, вірсунголітіазу, ретропанкреатичної псевдокісти, не пов'язаною з головною панкреатичною протокою, була виконана ПДР за Whipple, доповнена повздовжньою вірсунготомією, з формуванням співустя між панкреатичною протокою та ретропанкреатичною псевдокістою з наступним її зовнішньо-внутрішнім дрениванням (патент на корисну модель 53745 від 11.10.2010) з сприятливими функціональними результатами (через 1 рік після операції рецидив кісти відсутній, глікемічний профіль – у межах норми, холінестераза, трансферін – у межах нормальних показників).

При аналізі показників якості життя хворих на ХП після ПДР (SF-36) у 15 (83,3%) пацієнтів основної групи через 3 міс після операції вони не відрізнялися від показників хворих після ДРПЗ, хоча були нижчими за загальнопопуляційні, головним чином за психологічними доменами, а через 6 міс після операції у 77,8% хворих після ПДР та 76,9% – після ОРПЗ показники якості життя відповідали загальнопопуляційним. Несприятливі результати ПДР з прогресуючим зниженням якості життя в післяопераційному періоді за всіма доменами відмічали у 2 хворих контрольної та 3 – основної групи з тривалістю захворювання більш як 10 років, важким вихідним метаболічним дефіцитом (нутритивний індекс менше за 80), цирозом печінки, що ставить питання про доцільність виконання даного типу операції у таких пацієнтів. Суттєвої різниці в показниках якості життя між хворими, яким виконано ПДР та ППДР, як в ранні, так і відстрочені терміни післяопераційного періоду, не було.

Таким чином вдосконалення тактики та технічних прийомів при плануванні і виконанні ОРПЗ призвело до суттєвого зниження частоти важких форм ППРС в основній групі в порівнянні з контрольною (2 хворих (11,8%) та 3 хворих (23,1%) відповідно, $p < 0,05$).

РОЗДІЛ 7

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОСТПАНКРЕАТОРЕЗЕКЦІЙНИМ СИНДРОМОМ

На сьогодні більшість дослідників розглядає якість життя як інтегральний критерій ефективності реабілітації хворих на важкі захворювання чи тих, які перенесли хірургічні операції, що призводять до інвалідизації чи стійкої втрати працездатності. Вказаний критерій також дозволяє провести оцінку адаптації пацієнта після проведеного лікування до звичних для нього умов життя та ступень реінтеграції до суспільства. Принципово важливою відмінністю визначення якості життя від клінічних та інструментальних методів, які традиційно застосовуються в медицині, є те, що оцінка стану хворого базується на його суб'єктивному сприйнятті, яке не завжди збігається з думкою лікаря та оточення. Ця особистість оцінки якості життя дозволяє апелювати до особи хворого. Оцінка якості життя самим хворим – важливий і надійний показник його загального стану. Вивчення якості життя надає лікарю унікальну можливість подивитися очима пацієнта на його захворювання і зміни, що відбуваються в процесі медичних і психосоціальних дій. Ці дані разом із традиційним медичним висновком дозволяють скласти цілісну і об'єктивну картину стану хворого. Оскільки показники якості життя можуть змінюватися в часі залежно від стану, зумовленого дією багатьох екзогенних та ендогенних чинників, потрібен його постійний моніторинг і при необхідності – коректування лікувальних та реабілітаційних дій.

Рівень соціально-трудової реабілітації, як складовий компонент якості життя, також є надзвичайно важливим критерієм ефективності лікування в зв'язку з тим, що вказує на ступень можливості реалізації пацієнтом індивідуальних соціальних програм, а саме, власного творчого потенціалу, втраченої чи резервної працездатності, зайнятості суспільно-корисною діяльністю.

На першому етапі дослідження нами проведено визначення якості життя людей загальної української популяції за SF-36. Російська версія SF-36 була узаконена Міжнародним центром дослідження якості життя в м. Санкт-Петербург. Наявність версії опитувальника мовою анкетованих дає більш об'єктивну інформацію в зв'язку з кращим розумінням ними сенсу запитання.

До дослідження було залучено 36 здорових осіб, що максимально відповідали оперованим хворим за віком ($48,7 \pm 7,2$ роки), статтю (чоловіків – 22, жінок – 14), рівнем освіти, соціальним статусом, сімейним положенням, наявністю фонової патології.

Крім того, була проведена оцінка показників якості життя за SF-36, виживаності, основних периопераційних параметрів та показників нутритивного статусу 23 хворих на злоякісні новоутворення ПЗ, які перенесли шунтуючі оперативні втручання (гепатікоєюностомія – 3, холедоходуоденостомія – 4, гепатікоєюностомія+гастроентеростомія – 13, холедоходуоденостомія+гастроентеростомія – 3), що максимально відповідали пацієнтам, яким виконано резекційні оперативні втручання за віком ($57,3 \pm 11,3$), статтю (14 чоловіків, 9 жінок), розповсюдженістю пухлинного процесу (T2-3, N0-1, M0 за TNM, 2006). В усіх випадках проведена гістологічна верифікація пухлинного процесу. Наявність метастатичного ураження печінки чи застосування кріоабляції первинної пухлини чи метастазів були критеріями виключення хворих з дослідження.

При визначенні показників якості життя пацієнтів загальної популяції були визначені достатньо високі показники ФФ, РФФ, що свідчить про відсутність суттєвих фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності. Спостерігався високий показник СФ, достатня емоційна та фізична здатність до спілкування з іншими особами. Достатньо високими були також показники ЗЗ та РЕФ. Деяко нижчими були показники життєздатності та психічного здоров'я ($71,8 \pm 4,9$ та $70,1 \pm 5,6$) (табл.7.1).

Таблиця 7.1

Показники якості життя здорових осіб та хворих досліджуваних груп
до виконання операцій на підшлунковій залозі

Показ- ники	Здорові особи	ШО*	Контрольна група		Основна група	
			Злоякісні новоутво- рення	ХП	Злоякісні новоутво- рення	ХП
ФФ	94,5±1,2	46,8±3,04	47,2±6,5	43,9±7,8	51,2±5,9	48,7±3,6
РФФ	87,4±7,5	27,9±4,5	24,5±2,7	33,1±4,4	26,3±4,8	27,9±6,1
Б	88,2±7,1	45,6±7,1	42,9±10,1	21,8±3,6	51,1±5,3	23,5±3,7
ЗЗ	86,9±5,2	36,7±4,3	33,8±7,4	29,3±5,2	35,6±7,9	31,4±8,3
Ж	64,8±4,4	39,4±4,1	35,3±5,1	31,2±6,01	37,8±8,2	34,5±4,2
СФ	84,2±9,01	40,1±5,9	43,2±2,7	45,9±7,8	46,4±3,2	39,1±4,8
РЕФ	83,7±8,7	42,1±9,7	45,6±6,3	36,9±4,4	39,9±3,1	40,1±2,3
ПЗ	67,1±3,9	37,4±6,1	33,5±8,2	48,3±2,9	29,5±1,7	51,2±3,1

*ШО – доопераційні показники хворих, яким виконано шунтуючі операції.

При дослідженні показників якості життя хворих, яким виконано резекції ПЗ, виявлено більш низькі показники за всіма шкалами SF-36 до виконання оперативного втручання, як у хворих з доброякісною патологією, так і з злоякісними новоутвореннями ПЗ, в порівнянні з здоровими особами ($p < 0,05$) (табл.7.1). Так, у всіх пацієнтів був знижений показник ФФ, РФФ, що віддзеркалює суттєве підвищення ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності. Суттєвий вплив на обмеження функціональної активності мав больовий синдром, який був більш суттєвий у хворих з ускладненими формами ХП в порівнянні з хворими на злоякісні новоутворення органів БПДЗ ($p < 0,05$). Обмеженою була потреба в повноцінній реалізації соціальної активності. Суттєво вираженою в обмеженні життєдіяльності була роль емоційних проблем (більш суттєва, $p < 0,05$, у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями). На цьому фоні спостерігалось суттєве зменшення показників ЗЗ, життєздатності, психологічного здоров'я (більш суттєве у хворих на злоякісні новоутворення) ($p < 0,05$). В рамках цих показників хворі мали гірші взаємостосунки з оточуючими, проблеми у стосунках з представниками іншої статі.

При визначенні показників якості життя пацієнтів, яким виконано шунтуючі оперативні втручання, суттєва різниця в цих показниках з показниками хворих на злоякісні новоутворення ПЗ, яким виконано резекційні втручання, відсутня (див. табл.7.1).

Таким чином у хворих як на злоякісні так і доброякісні ураження ПЗ в передопераційному періоді якості життя за показниками SF-36 суттєво знижена в порівнянні зі здоровими особами. У них суттєво знижувалася фізична і соціальна активність, емоційний статус, значно знижувалася суб'єктивна оцінка емоційного стану, настрою, і, цілком, загального здоров'я (див. табл.7.1).

В контрольній групі окремо проведений аналіз показників якості життя, основних периопераційних показників та виживаності у хворих, яким виконано R1/R2 проксимальні резекції ПЗ (12 хворих) та шунтуючі оперативні втручання (23 хворих) (табл. 7.2)

Таблиця 7.2.

Основні периопераційні показники хворих, яким виконано паліативні
резекції та шунтуючі операції

Показник	R1/R2 резекції	Шунтуючі операції
П/о ускладнення, %	16,7	4,3*
Летальність, %	58,3	17,4*
П/о ліжкодень	20,1	6,2*
Об'єм крововтрати, мл	950±123	—
Тривалість операції, хв.	475±85	164±37*
Ускладнення ХТ, %	20	63,6*
Можливість проведення повного циклу ХТ, %	80	38,1*
Медіана виживаності, міс	14,2	7,6*

* $p < 0,05$

У хворих, яким виконано резекції ПЗ, була суттєво більша тривалість операції, крововтрата, вищий післяопераційний ліжкодень, більша частота післяопераційних ускладнень та летальності (летальність при виконанні шунтуючих операцій – 4,3% (помер 1 хворий), частота ускладнень – 17,4% (4 пацієнта), при виконанні паліативних ПДР – 16,7% (померло 2 пацієнта) та 58,3% (7 ускладнень у 5 хворих). Через 1 міс після операції показники якості життя в обох групах пацієнтів були нижчими за передопераційний рівень за значенням фізичних доменів і більшості психологічних доменів (більш суттєве зниження фізичних доменів було у хворих після резекцій ПЗ). Через 3 та 6 міс після операції спостерігалось прогресуюче зниження всіх показників якості

життя у хворих, яким виконано шунтуючі втручання порівняно з передопераційними значеннями (табл. 7.3). В той ж час у 8 (80%) хворих, яким виконано ПДР, відмічали покращення показників якості життя через 3 міс (суттєве підвищення в порівнянні з передопераційним рівнем, у 2 пацієнтів відсутність динаміки цих показників пов'язана з побічними ефектами ХТ), та у 8 (80%) – через 6 міс (відсутність суттєвих змін в показниках якості життя у 2 пацієнтів пов'язана з раннім прогресуванням пухлинного процесу).

Незважаючи на комплексну замісну терапію (ферментна терапія, при цьому дози ферментів були однаковими з тими, які застосовувалися у хворих після резекцій ПЗ, гіпераліментація, корекція печінкової недостатності тощо) у всіх хворих після шунтуючих оперативних втручань спостерігався синдром мальасиміляції середнього та важкого ступеню, показники еластази-1 калу склали $23,7 \pm 7,8$ мкг/г, діарейний синдром був у 10 (47,6%) пацієнтів, через 3 міс після операції показники нутритивного статусу (трансферін, холінестераза, альбумін, лімфоцити) були суттєво знижені у всіх пацієнтів, була суттєво вищою частота ускладнень ХТ в порівнянні з пацієнтами, яким виконано паліативні резекції ПЗ. Медіана виживаності після шунтуючих операцій склала 7,6 міс, після паліативних ПДР – 14,2 міс ($p < 0,05$).

Таблиця 7.3.

Показники якості життя за SF-36 після резекційних та шунтуючих оперативних втручань

Показ- ники	Резекції			Шунтуючі втручання		
	1 міс	3 міс	6 міс	1 міс	3 міс	6 міс
ФФ	$27,1 \pm 7,2$	$59,5 \pm 4,3$	$67,5 \pm 7,7$	$38,5 \pm 3,4$	$24,3 \pm 4,5$	$19,9 \pm 5,7$
РФФ	$19,1 \pm 1,4$	$39,6 \pm 7,1$	$59,8 \pm 6,2$	$23,4 \pm 4,7$	$21,1 \pm 5,3$	$16,4 \pm 4,3$
Б	$28,3 \pm 2,9$	$44,3 \pm 5,2$	$64,8 \pm 9,3$	$37,9 \pm 4,5$	$31,2 \pm 5,4$	$17,6 \pm 6,6$

Продовження табл. 7.3

ЗЗ	22,8±4,1	45,8±3,8	61,4±7,4	29,7±1,3	23,4±2,7	18,5±5,3
Ж	37,8±3,7	45,7±5,5	56,1±4,6	39,1±5,6	24,5±4,2	19,3±4,8
СФ	32,3±7,6	43,5±4,2	65,1±7,7	34,7±2,9	27,5±3,3	20,1±4,1
РЕФ	47,8±5,4	56,9±6,2	67,1±3,9	44,6±5,1	32,2±4,8	23,4±3,1
ПЗ	46,8±9,1	54,1±4,3	59,6±5,1	44,3±3,3	32,3±4,7	19,9±6,7

Таким чином, результати, які отримані у хворих контрольної групи, свідчать про можливість й імовірну доцільність виконання паліативних резекцій ПЗ, про що говорить як тенденція до покращення виживаності у цих хворих, так і прийнятні функціональні результати цих операцій.

При оцінці показників якості життя через 3 міс після виконання ПДР у хворих на злоякісні новоутвореннями органів БПДЗ як контрольної, так і основної груп, було показано зменшення депресивного стану, підвищення загальної активності. Насамперед це відносилося до критеріїв психічного здоров'я, рольового емоціонального функціонування, що було обумовлено ліквідацією морфологічного субстрату захворювання, жовтяниці, орієнтацією хворого на сприятливий результат виконаного оперативного втручання. У всіх хворих спостерігали низькі показники рольового фізикального функціонування (що в першу чергу відображало здатність людини виконувати свою роботу чи роботу по дому), та емоційного функціонування (емоційна здатність людини займатися професійною діяльністю чи домашньою роботою). При порівнянні показників якості життя хворих після ПДР та ДР (за виключенням розширених комбінованих операцій), у пацієнтів після ДР вони були суттєво вищими за

всіма доменами ($p < 0,05$). Різниця в показниках якості життя після R0 та R1/R2 у хворих контрольної групи в цей термін післяопераційного періоду була відсутня. Суттєвої різниці в показниках якості життя хворих контрольної та основної групи через 3 міс після дистальних резекцій не спостерігали, в той же час показники якості життя хворих, яким виконана ПДР були дещо вищими у пацієнтів основної групи, що в першу чергу пов'язуємо зі зниженням кількості ранніх післяопераційних ускладнень (табл.. 7.4).

Таблиця 7.4.

Показники якості життя у хворих на злоякісні новоутворення органів БПДЗ через 3 місяці після проксимальних та дистальних резекцій підшлункової залози

Показники ЯЖ	Контрольна група		Основна група	
	ПДР (n=21)	ДР (n=8)	ПДР (n=25)	ДР (n=9)
ФФ	55,8±5,1	78,9±5,3	64,6±7,4	81,2±5,5
РФФ	37,7±7,2	65,4±4,1	46,8±5,3	67,6±4,9
Б	43,5±5,6	63,3±4,6	54,1±5,1	67,6±6,6
ЗЗ	47,9±6,8	69,7±5,6	58,1±4,6	71,2±4,4
Ж	43,3±4,4	56,1±2,5	49,0±6,9	58,3±4,4
СФ	44,2±5,4	72,1±4,8	51,1±7,1	69,5±5,7
РЕФ	46,1±3,1	76,1±3,7	57,9±6,4	65,8±6,6
ПЗ	42,7±4,5	59,8±6,1	53,2±4,1	57,1±3,2

Через 6 міс після ПДР у переважної більшості хворих контрольної і основної груп показники якості життя були нижчими за табл. тна опуляційни, що в першу чергу, пов'язуємо з проведенням ХТ, необхідністю регулярного знаходження в стаціонарі, зміни стилю та образу життя. Через 1 рік після ПДР, що виконана з приводу злоякісних новоутворень, у 14 (66,6%) хворих контрольної групи та у 25 (88%) хворих основної групи ($p<0,05$) показники якості життя відповідали табл. тна опуляційним, в той час, як після ДР вже через 6 міс у 5 (62,5 %) хворих контрольної групи та у 7 (77,9%) основної групи (різниця між групами суттєва) показники якості життя також відповідали табл. тна опуляційним (табл. 7.5). Через 1 рік у всіх хворих після ДР (за виключенням по 1 пацієнту з основної та контрольної груп з рецидивом пухлинного процесу) показники якості життя відповідали табл. тна опуляційним.

Таблиця 7.5.

Показники якості життя хворих на злоякісні новоутворення органів БПДЗ контрольної та основної груп через 6 та 12 міс після операції

Показ- ник	Контрольна група				Основна група			
	ПДР		ДР		ПДР		ДР	
	6міс	12 міс	6 міс	12 міс	6 міс	12 міс	6 міс	12 міс
ФФ	53,2± 4,3	78,3± 2,1	73,6± 4,2	93,4± 4,4	65,8± 1,6	83,6± 7,1	78,7± 3,9	91,4± 4,1
РФФ	48,6± 5,4	65,9± 4,8	78,8± 2,1	85,6± 4,1	67,8± 4,8	79,3± 4,5	76,9± 7,1	81,2± 7,4
Б	53,1± 3,8	67,8± 2,4	73,3± 5,7	82,1±4, 3	74,5± 7,8	76,5± 4,7	77,8± 1,1	84,2± 5,6
ЗЗ	45,9± 2,6	69,7± 5,6	65,3± 4,6	77,6± 7,9	67,7± 4,5	78,9± 5,6	69,4± 7,2	88,2± 5,6

Продовження табл..7.5

Ж	44,4± 5,1	52,3± 4,5	52,1± 3,6	59,7± 3,6	56,3± 5,6	54,7± 5,3	58,7± 6,4	64,1± 4,5
СФ	41,3± 6,4	68,4± 4,6	77,1± 7,8	79,3± 1,7	66,9± 6,8	72,6± 7,9	76,6± 2,3	83,4± 5,6
РЕФ	49,1± 4,7	56,7± 1,8	71,1± 4,9	65,4± 5,2	69,5± 7,8	77,1± 4,7	73,2± 5,1	82,3± 4,8
ПЗ	42,7± 4,5		54,8± 5,6		54,1± 8,7	59,7± 7,2	56,7± 4,5	58,9± 4,2

У хворих, що оперовані з приводу злоякісних новоутворень, з розвитком рецидиву захворювання (8 міс–5 років), показники якості життя були знижені за всіма шкалами, при цьому була відсутня суттєва різниця між показниками хворих, яким виконано проксимальні та дистальні резекції. В той же час, при аналізі показників якості життя у хворих з рецидивом захворювання основної та контрольної груп, спостерігається суттєве покращення цих показників в основній групі (табл.. 7.6), що досягається застосуванням опрацьованих лікувальних схем (паліативна хіміотерапія, імунотерапія (з використанням препаратів Чистотілу) в контрольній групі, табл. тна терапія (застосування ерлотинібу) у хворих основної групи, комплексна корекція синдрому мальасиміляції, терапія больового синдрому, в тому числі з застосуванням тривалої епідуральної аналгезії, тощо).

Таблиця 7.6

Показники якості життя у хворих контрольної та основної груп
з рецидивом пухлинного процесу

Показник	Контрольна група n=8	Основна група n=9
РФФ	42,3±3,3	37,4±2,4*

Продовження табл. 7.6

ФФ	35,3±4,1	53,2±4,1
Б	35,20±5,8	67,3±2,2
ЗЗ	50,6±3,2	56,7±3,4*
РЕФ	31,2±3,7	45,9±5,5
Ж	42,5±4,3	58,7±4,6
СФ	33,4±1,8	46,1±2,9
ПЗ	21,7±2,1	37,0±3,2
ФЗ	36±3,9	49,1±4,2
ПЗ	38,7±1,6	52,3±4,8

* - різниця несуттєва ($p>0,05$)

При порівнянні показників якості життя хворих, яким виконана ПДР з приводу ускладнених форм ХП та злоякісних новоутворень ПЗ, у пацієнтів з ХП вони були суттєво вищими за всіма доменами в терміни 3, 6, 12 та більше місяців після операції (табл. 7.4, 7.5, 7.7.).

Таблиця 7.7.

Показники якості життя у хворих на ускладнені форми ХП після ПДР та ОРПЗ

Показник	3 міс		6 міс		12 міс	
	ПДР	ОРПЗ	ПДР	ОРПЗ	ПДР	ОРПЗ
ФФ	67,8±7,3	71,2±2,9	78,9±9,3	71,8±5,5	87,2±4,4	83,6±6,6
РФФ	51,2±4,6	49,4±6,5	74,4±5,1	78,9±7,9	85,4±7,9	89,6±4,2

Продовження табл.7.7

Б	59,9±4,1	54,2±8,7	79,1±5,7	76,8±2,3	83,1±4,5	87,9±5,1
ЗЗ	66,7±6,4	68,9±5,5	75,6±5,4	81,3±3,3	86,5±6,7	79,3±4,8
Ж	59,7±8,4	56,3±5,7	67,8±3,3	63,6±2,2	65,7±7,9	61,9±4,9
СФ	54,3±4,1	59,2±4,8	79,1±3,8	81,5±5,6	84,3±5,1	79,9±2,1
РЕФ	67,8±7,9	65,6±4,3	76,9±4,6	84,2±2,8	75,6±5,4	81,2±4,3
ПЗ	65,6±4,3	61,2±10,7	71,2±8,1	74,5±4,7	67,9±4,5	62,6±4,3

При аналізі показників якості життя хворих, яким виконана ПДР з приводу ускладнених форм ХП, у 15 (83,3%) пацієнтів основної групи через 3 міс після операції вони не відрізнялися від показників хворих після ОРПЗ, хоча були нижчими за загальнопопуляційні, головним чином за психологічними доменами, а через 6 міс після операції у 77,8% хворих після ПДР та 76,9% – після ОРПЗ показники якості життя відповідали загальнопопуляційним. Показники якості життя хворих контрольної групи після ОРПЗ (в терміни 1 рік і більше після перенесеного оперативного втручання) в деяких випадках були навіть нижчими за показники якості життя хворих після ПДР основної групи, що пов'язуємо з досить високою частотою повторних операцій внаслідок прогресування процесів фіброзу з розвитком компресійних ускладнень у цих пацієнтів. Прогресуюче зниження показників якості життя після ПДР, що виконані з приводу ускладнених форм ХП, спостерігали у 2 хворих контрольної групи та 3 – основної внаслідок прогресуючого метаболічного дефіциту з тривалістю захворювання більш як 10 років.

Таким чином, проведений аналіз показників якості життя хворих, яким виконана ПДР з приводу ускладнених форм ХП, показав, що це втручання є ефективною операцією, що усуває основний патологічний процес і суттєво покращує якість життя пацієнтів. Наявність незадовільних результатів та віддалених летальних наслідків обумовлена занедбаністю основного

захворювання, важким вихідним метаболічним дефіцитом, супутньою патологією. Своєчасна діагностика ускладнень ХП, що потребують хірургічного втручання, дає змогу розширити застосування ДРПЗ, які мають виконуватися на більш ранніх строках, ніж ПДР, в першу чергу для попередження розвитку ускладнень фіброзу.

При аналізі показників якості життя пацієнтів, яким виконана ПДР за Whipple (n=7) та ППДР (n=5) з приводу ускладнених форм ХП в терміни 3, 6 та 12 міс після перенесеного оперативного втручання доведена відсутність суттєвих відмінностей між обома типами оперативних втручань щодо показників якості життя (табл.7.8).

Таблиця 7.8.

Показники якості життя у хворих на ускладнені форми ХП після ПДР та ППДР

Показник	3 міс		6 міс		12 міс	
	ПДР	ППДР	ПДР	ППДР	ПДР	ППДР
ФФ	67,8±7,3	59,7±6,8	78,9±9,3	80,1±5,6	87,2±4,4	83,5±6,9
РФФ	51,2±4,6	56,1±7,1	74,4±5,1	69,5±4,4	85,4±7,9	87,4±7,4
Б	59,9±4,1	56,4±5,7	79,1±5,7	77,8±7,7	83,1±4,5	79,7±5,5
ЗЗ	66,7±6,4	70,1±7,3	75,6±5,4	71,7±8,1	86,5±6,7	88,9±4,4
Ж	59,7±8,4	53,3±5,2	67,8±3,3	63,4±5,2	65,7±7,9	62,1±4,2
СФ	54,3±4,1	58,9±4,3	79,1±3,8	75,7±6,7	84,3±5,1	79,7±3,8
РЕФ	67,8±7,9	64,3±6,2	76,9±4,6	81,2±6,1	75,6±5,4	80,1±2,3
ПЗ	65,6±4,3	70,1±4,9	71,2±8,1	66,6±4,9	67,9±4,5	71,2±5,9

Результати соціально-трудової реабілітації хворих наведені в таблиці 7.9. Згідно даних, що наведені у представленій таблиці, кількість осіб, які не

Таблиця 7.9.

Результати соціально-трудової реабілітації хворих, яким виконано різні варіанти резекцій підшлункової залози

Показник	Контрольна група				Основна група			
	ТПЕ	ПДР	ОРПЗ	ДР	ТПЕ	ПДР	ОРПЗ	ДР
Непрацюючі	-	12	-	4	-	11	4	5
Повернулися до попередньої трудової діяльності	-	6	4	3	1	36	7	10
Змінили характер трудової діяльності	-	14	6	4	-	16	5	5
Не відновили трудову діяльність	4	18	3	6	3	9	1	2
Всього	4	50	13	17	4	63	17	22

планували трудову діяльність, суттєво не різнилася в контрольній та основній групах (16/84 (19%) та 20/106 (18,9%) відповідно). Більш сприятливою соціально-трудова реабілітація була в основній групі. Так, в контрольній групі серед працюючих пацієнтів не відновили трудову діяльність у зв'язку з інвалідністю 31 (49,2%) хворих (4 (100%) – після ТПЕ, 18 (47,4%) – після ПДР, 3 (37,5%) – після ОРПЗ, 6 (46,2%) – після ДР), в основній групі – 15 (20,3%) (3 (75%) – після ТПЕ, 9 (17,3%) після ПДР, 1 (7,9%) – після ОРПЗ, 16/8 (2 (11,7%) – після ДР). Таким чином, відмічається суттєва різниця у кількості пацієнтів, які не відновили трудову діяльність в контрольній та основній групах (31 (36,9%) та 15 (14,2%) відповідно, $p < 0,05$). У хворих контрольної групи відмова від трудової діяльності була обумовлена як прогресуванням пухлинного процесу (12 хворих, 38,7%), так і важкими метаболічними порушеннями (19 хворих, 61,3%), у той час, як в основній групі метаболічні наслідки операції були причиною інвалідності у лише у 3 хворих після ТПЕ та 3 – після ПДР (40%).

Таким чином, отримані результати свідчать, що показники якості життя хворих, що перенесли ПДР, через 1 рік після операції наближаються до популяційної норми, при цьому відновлення показників як фізичного, так і психічного здоров'я відбувається суттєво повільніше у хворих, яким виконано резекції ПЗ з приводу злоякісних новоутворень в порівнянні з хворими, що прооперовані з приводу ускладнених форм ХП. Відновлення відповідних показників якості життя після ДР, що виконані з приводу злоякісних новоутворень, відбувається в більш ранні терміни – через 6 міс після операції. Відсутні суттєві відмінності в показниках якості життя хворих на ускладнені форми ХП, яким виконано ОРПЗ та ПДР, що свідчить про доцільність виконання ПДР за чітко обґрунтованими клінічними показами. На якість життя хворих, яким виконано резекції ПЗ, суттєво впливає розширення об'єму оперативного втручання (зокрема, виконання ТПЕ), наявність прогресування пухлинного процесу, післяопераційних ускладнень, важких метаболічних порушень. Застосування комплексної паліативної терапії (в тому числі повторних оперативних

втручань) дозволило суттєво підвищити показники якості життя у пацієнтів з рецидивом пухлинного процесу за всіма доменами в основній групі порівняно з контрольною. Застосування етапної диференційованої комплексної терапії, що побудована залежно від часу , що минув з операції, ступеня важкості та характеру постпанкреаторезекційних порушень дозволило суттєво покращити результати медичної, соціальної та трудової реабілітації в основній групі хворих. Використання етіопатогенетично обґрунтованої лікувально-діагностичної тактики у пацієнтів після резекцій ПЗ дозволила знизити частоту важких форм ППРС з 23,2% в контрольній групі до 11,5% в основній групі.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

З кожним роком у світі зростає кількість хворих, яким виконуються резекції ПЗ як с приводу злоякісної, так і доброякісної патології. Завдяки досягненням сучасної хірургії та анестезіології суттєво знизилися частота ранніх післяопераційних ускладнень та летальності після резекцій ПЗ, а застосування сучасних методик хіміо- та таргентної терапії дозволяє збільшити життя у хворих на злоякісні новоутворення органів БПДЗ. В той ж час у віддаленому післяопераційному періоді у багатьох пацієнтів спостерігаються важкі нутритивні порушення, що значно обмежує життєдіяльність, працездатність та суттєво знижує якість життя. Резекція ПЗ створює нові топографо-анатомічні та функціональні взаємовідносини між органами ШКТ, руйнує сформований в онто- та філогенезі механізм взаєморегуляції органів травлення, ендокринних залоз, призводячи до глибоких функціонально-морфологічних змін в органах та системах органів, прямо чи опосередковано пов'язаних з процесами травлення та ендокринної регуляції. Створення між органами травної системи (а також іншими системами організму) новітніх анатомо-фізіологічних зв'язків, зміна їх морфофункціонального стану складає сутність адаптаційних реакцій організму, що здійснюються ним у відповідь на втрату частини ПЗ та суміжних органів з їх багатогранними функціями та складними механізмами регуляції. Тому комплексне дослідження, спрямоване на визначення частоти та характеру постпанкреаторезекційних розладів, з'ясування патофізіологічних механізмів їх розвитку з розробкою відповідних методів профілактики, діагностики та лікування визначених порушень, є вкрай актуальним.

В основу роботи покладено аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування 222 хворих, яким виконано різні варіанти резекцій ПЗ в Київському Центрі хірургії захворювань печінки, жовчних протоків та підшлункової залози за період з 2001 по 2010 роки. Залежно від задач дослідження, характеру моніторингу та лікування постпанкреаторезекційних

порушень, застосованих вдосконалених та розроблених методик первинних оперативних втручань, хворі були розподілені на дві групи – контрольну та основну. Середній вік хворих контрольної групи складав $51,3 \pm 10,8$ р., основної групи – $50,3 \pm 9,8$ р, співвідношення чоловіків і жінок контрольної групи було 1,4, основної – 1,5. Переважна більшість працездатних осіб серед хворих досліджуваних груп свідчить про високу соціально-економічну значущість проблеми. Верифікація новоутворень ПЗ проводилася на основі даних гістологічного та імуногістохімічного досліджень у відповідності до класифікацій екзокринних та ендокринних пухлин ПЗ (ВООЗ 1998, 2000). Хворі на злоякісні новоутворення ПЗ в контрольній групі склали 78,8% (n=78), в основній – 58,5% (n=72), серед них пацієнтів з III-IV ст. пухлинного процесу в контрольній групі – 67(85,9%), в основній – 60 (83,3%). В контрольній групі виконано 53 R0 резекцій (67,9%), 25 (32,1%) R1/2 резекцій, в основній – 42 (68,1%) та 23 (31,9%) відповідно. Для класифікації злоякісних пухлин органів БПДЗ використовували TNM 6-та редакція, 2002 р. відповідно до визначених нозологічних одиниць. Для визначення форм ХП застосовували класифікацію О.О.Шалімова (1997). Обсяг лімфаденектомії при злоякісних новоутвореннях органів БПДЗ відповідав визначеному на консенсусній конференції Castelfranco Veneto, 1999 (стандартна, розширена і розширена радикальна при проксимальних резекціях, стандартна та радикальна – при дистальних). В контрольній групі хворих стандартна ПДР (в тому числі у складі комбінованих операцій) була виконана у 34, розширена – у 20, розширена радикальна – у 6 пацієнтів, в основній групі ці цифри склали 47, 8 та 20 хворих відповідно. Реконструктивний етап ПДР за Whipple містив формування інвагінаційного ПСА за методикою проф. О.І.Дронова та гепатикоєюно- та гастроентероанастомозів на єдиній, ізольованій за Ру, ретроколярно проведений петлі тонкої кишки. ПДР за Traverso-Longmire виконана у 6 хворих контрольної групи та у 5 – основної. При виконанні радикальної ДР у 3 хворих контрольної групи та у всіх – основної, була застосована методика радикальної антеградної модульної дистальної резекції ПЗ зі спленектомією (RAMPS, за

Strasberg S., 2003). В контрольній групі стандартна ДР, в тому числі і в складі комбінованих операцій, була виконана у 13 пацієнтів, радикальна ДР – у 5, в основній групі ці цифри склали 16 та 6 хворих відповідно. Серед комбінованих операцій в контрольній групі 4 виконані в комбінації з гастректомією, резекцією печінки – 1, нефректомією – 1, геміколектомією – 2, з резекцією трьох та більше органів (гемігепатектомія, гастректомія, геміколектомія, екстирпація матки тощо) – 9. В основній групі 4 операції виконано в комбінації з гастректомією, 4 – в комбінації з резекцією товстої/прямої кишки, 1 – с гемігепатектомією, 11 – з резекцією декількох органів. Серед ОРПЗ, що були виконані за обидва періоди досліджень (в тому числі у складі комбінованих операцій), були наступні втручання: операція Beger – 2 контрольна, 4 – основна група, операція Frey – 8 та 6, центральна резекція ПЗ – 3 та 3, операція Izbicki – 1 та 0, вентральна резекція ПЗ – 0 та 2, дорзальна резекція ПЗ – 0 та 1, резекція головки ПЗ з сегментарною резекцією ДПК – 0 та 2 відповідно, модифікована ДРПЗ (патент на корисну модель № 35414) - 0 та 1 відповідно.

Частота ускладнень (ступень II та вище за Clavien) у хворих контрольної групи склала 35,4% (35 ускладнень у 30 хворих), у хворих основної групи – 17,1% (21 ускладнення у 29 хворих). Летальність в контрольній групі склала 11,1% (померло 11 хворих), в основній – 5,7% (померло 7 хворих) ($p < 0,05$). З врахуванням безпосередньої післяопераційної летальності, пацієнтів, які вибули з дослідження за немедичними обставинами, до аналізу віддалених наслідків та ускладнень резекцій ПЗ залучено 190 хворих (84 – контрольна група, 106 – основна). Цим пацієнтам були виконані наступні оперативні втручання: ТПЕ – 4-контрольна група, 4 – основна, ПДР – 50 – контрольна група, 63 – основна, ОРПЗ – 13-контрольна група, 17 – основна, ДР – 17 – контрольна група, 22 – основна. Крім того, до аналізу метаболічних наслідків операцій в дослідження на другому етапі було залучено 3 хворих, яким виконана ізольована дуоденектомія, 3 – енуклеація пухлин ПЗ (на першому етапі дослідження ці операції не проводилися).

Основна та контрольна групи однорідні за клінічними ознаками: характер основної та супутньої патології, віковий і статевий розподіл, обсяги оперативних втручань (хоча в основній групі при виконання первинної операції був застосований ряд хірургічних технологій, спрямованих на профілактику розвитку постпанкреаторезекційних розладів з максимальним досягненням «радикальності» операції). Середній термін спостереження за хворими, що оперовані, склав 63,4 міс (7-98 міс).

Вперше термін «синдром після резекційних втручань на підшлунковій залозі» був застосований Siewert R. в 1982 р., а визначення «постпанкреаторезекційний синдром» запропонував Земсков В.С. та співавт. в 1986 р. Автори дали наступне визначення цього терміну – постпанкреаторезекційний синдром – комплекс патологічних процесів і станів, що розвиваються після резекцій підшлункової залози, клінічно пов'язаних з перенесеним раніше панкреонекрозом та виконаним оперативним втручанням. Морфологічним субстратом постпанкреаторезекційного синдрому автори вважали хронічний панкреатит кукси підшлункової залози. Ми розширили поняття «постпанкреаторезекційний синдрому», оскільки сьогодні суттєво змінився контингент хворих, яким виконуються резекції підшлункової залози – це переважно пацієнти з злоякісними та доброякісними пухлинами органів біліопанкреатодуоденальної зони та ускладненими формами хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту, при цьому вкрай рідко виконуються резекції підшлункової залози з приводу гострого панкреатиту. Вихідні зміни підшлункової залози, об'єм оперативного втручання (зокрема лімфаденектомії, резекції судинних структур та суміжних органів), особливості специфічної післяопераційної терапії суттєво впливають на характер та ступень важкості післяопераційних метаболічних порушень. Аналізуючи літературні дані та власний досвід, ми дали наступне визначення постпанкреаторезекційного синдрому.

Постпанкреаторезекційний синдром – комплекс неспецифічних метаболічних розладів, що виникає чи прогресує після резекцій ПЗ внаслідок екзо- та/чи ендокринної недостатності ПЗ, порушень нейрогуморальної регуляції функцій ШКТ та розвитку структурно-функціональних змін в органах травної системи, печінкової дисфункції, патології мінерального і вітамінного обміну, імунологічного дисбалансу, наявності пізніх “хірургічних” ускладнень, прогресування пухлинного чи фіброзного процесу та який характеризується нутритивними порушеннями різного ступеня важкості, збільшенням частоти інфекційних захворювань та ускладнень, та призводить до зниження якості та тривалості життя хворих, що оперовані. За хронологією ми розрізнили три фази ППРС: гостру, підгостру та хронічну. Перебіг гострої фази (перший місяць) переважно визначався наявністю ранніх післяопераційних ускладнень та «гострими» метаболічними порушеннями, другої (2-6 міс) – відстроченими хірургічними ускладненнями (рідинні скупчення, злукова хвороба, гнійно-септичні, тромбогеморагічні ускладнення тощо), виконанням етапних оперативних втручань, формуванням «метаболічного» дефіциту, третьої (більше 6 міс) – метаболічними наслідками операції, прогресуванням пухлинного чи фіброзного процесу, наявністю «пізніх» хірургічних ускладнень.

При аналізі клінічної симптоматики контрольної та основної груп хворих виявлено наявність декількох груп симптомів та синдромів: больового, синдрому мальасиміляції, ендокринної недостатності ПЗ. Оцінюючі клінічні прояви ППРС в обох групах, показано суттєве зниження частоти хронічного больового синдрому (35,6% vs 52,4%), синдрому мальасиміляції (56,1% vs 25,9%) та частоти пізніх хірургічних ускладнень (5,7% vs 13,4%) в основній групі в порівнянні з контрольною. Рідше зустрічалися синдром біліарної гіпертензії (9,6% – контрольна група, 4,8% – основна), портальної гіпертензії (8,5% – контрольна група, 4,8% – основна), вторинного імунодефіциту, що проявлявся розвитком опортуністичних інфекцій (7,3% – контрольна група, 3,8% – основна) та вторинних пухлин (6,1% – контрольна група, 5,7% – основна), демпінг-синдром після ПДР (2,1% – контрольна група, 0,96% –

основна), пептичні виразки анастомозу (4,2% – контрольна, 0,96% – основна) та ін. Клінічні прояви синдрому мальасиміляції були у 46 (56,1%) хворих контрольної групи та 27 (25,9%) – основної групи. Стеаторею спостерігали у більшості хворих з діарейним синдромом після резекцій ПЗ (частота «симптомної» стеатореї склала 42,7% в контрольній групі та 23,1% – в основній). Після ДР ПЗ (як стандартних, так радикальних) «симптомна» стеаторея не зустрічалася, після ОРПЗ – 23% в контрольній групі, 11,7% – в основній при триваючому зловживанні алкоголем, прогресуванні ХП. Частота діареї була вищою після розширених ПДР, ніж після стандартних як в основній (26,1% та 15,8%), так і в контрольній групі (33,3% та 18,5%) ($p < 0,05$), хоча за ступенями важкості діареї суттєвих різниць між цими варіантами операцій не було. Частота діареї після стандартних та розширених оперативних втручань зменшувалася протягом часу (42,9%, 33,3% та 10,5% в контрольній групі та 34,8%, 30,4% та 10% в основній групі через 3, 6, 12 міс після операції відповідно). Легка ступень синдрому мальасиміляції була у 54,3% хворих контрольної групи та 66,7% – основної, середньоважка – у 34,8% та 14,8%, важка – у 17,4% та 3,7% хворих відповідно.

До операції в контрольній групі у 19,5% пацієнтів була ендокринна недостатність ПЗ, в основній – в 17,3% випадків. З цих хворих в післяопераційному періоді зникнення ЦД відмічали у 6 пацієнтів контрольної групи (після ПДР – 2, ОРПЗ – 3, ДР – 1) і 9 – основної (після ПДР – 5, ОРПЗ – 3, ДР – 1). Після операції ЦД був у 29,3% хворих контрольної групи і 23,1% – основної. У 58,3% хворих контрольної групи і 62,5% – основної розвинувся *de novo diabetes*. У 50% пацієнтів контрольної групи і 47,1% – основної ЦД виник безпосередньо після операції (після ТПЕ – 4 та 4, ПДР – 1 та 1, ДР – 2 та 3, ОРПЗ – 0 та 0 пацієнтів відповідно), у 21,4% хворих контрольної та 14,3% – основної (після ПДР – 1 та 0, ДР – 2 та 2 пацієнти відповідно) – до 2 років після операції, у 28,6 % хворих контрольної та 35,7% – основної (після ПДР – 3 та 3, ОРПЗ – 1 та 2 хворих відповідно) через 2 і більше років після операції. В трьох випадках виникнення ЦД після ПДР у віддалені терміни після операції було

першою ознакою рецидиву пухлинного процесу. Частота ЦД *de novo* після субтотальних проксимальних резекцій була 16,6% (2/12 хворих), звичайних – 9,9% (7/71), після субтотальних дистальних – 17,6% (3/17), звичайних – 21,4% (3/14), що свідчить про відсутність чіткого зв'язку між об'ємом резекції ПЗ та частотою розвитку ЦД. Зникнення ЦД спостерігали у хворих на РПЗ (2 хворих контрольної та 5 – основної), яким виконана ПДР, та у 8 хворих на ХП, яким виконано в контрольній групі 1 ДР та 3 ОРПЗ, в основній – 1 ДР та 3 ОРПЗ.

При аналізі клінічної симптоматики виявлена її неспецифічність, тобто вищевказані синдроми були проявом як метаболічних порушень, так і прогресування пухлинного чи фіброзно-дегенеративного процесу, що свідчить про необхідність застосування комплексної діагностичної програми для своєчасного виявлення рецидиву первинного захворювання, хірургічних ускладнень та встановлення показів до повторного оперативного втручання.

Частота важких форм ППРС (III–IV, клінічно визначені ступені важкості захворювання корелюють з показниками нутритивного індексу) в контрольній групі склала 23,2% (19 хворих) (після ТПЕ – 50%, ПДР – 22,9%, ОРПЗ – 23,1% ДР – 17,6%). В основній групі частота важких форм ППРС склала 11,5% (12 хворих) ($p < 0,05$), при цьому після ТПЕ – 25%, ПДР – 9,8%, ОРПЗ – 11,8%, ДР – 13,6% пацієнтів. Етіологічними чинниками розвитку і прогресування важких форм ППРС були прогресування пухлини чи процесів фіброзу з розвитком важких нутритивних порушень (52,6% в контрольній групі, 66,7% – в основній), формування метаболічного дефіциту внаслідок екзо- та ендокринної недостатності ПЗ (68,4% – в контрольній групі, 41,7% – в основній), наявність вихідної патології печінки (цироз) (42,1% в контрольній групі, 41,7% – в основній), зволікання з «радикальним» оперативним втручанням (ПДР) при ускладнених формах ХП, при цьому виконання операції на фоні важкого сформованого метаболічного дефіциту призводить до несприятливих віддалених наслідків (10,5% – в контрольній групі, 25% – в основній), триваюче зловживання алкоголем (21,1% – в контрольній групі, 16,7% – в основній),

наявність пізніх хірургічних ускладнень (10,5% – в контрольній групі, 8,3% – в основній) (в ряді випадків спостерігалася комбінація цих факторів).

Для вирішення лікувально-діагностичних задач нами був розроблений алгоритм обстеження хворих у віддалені терміни після резекцій ПЗ, який включає три етапи з послідовністю їх проведення.

Основною задачею першого етапу діагностики постпанкреаторезекційних порушень було відокремлення групи хворих з рецидивом чи прогресуванням пухлинного процесу, оскільки саме це визначає характер подальшого специфічного лікування, детермінує якість та тривалість життя хворих. На другому етапі визначали домінуючий клінічний синдром та характер функціонально-метаболічних порушень, встановлювали їх причину з призначенням відповідного консервативного чи оперативного лікування. Третім етапом був клінічний, лабораторний, інструментальний моніторинг, який визначався морфологічним варіантом первинного захворювання, типом резекції ПЗ, функціонально-метаболічними післяопераційними порушеннями, характером здійснюваного лікування.

На першому етапі був використаний комплекс хвильових та променевих методик, комбінація яких визначалася вихідною патологією, характером проведеного оперативного втручання, наявною клінічною симптоматикою. При оцінці методів, які були застосовані у хворих контрольної групи (УЗД та нативне КТ), доведена їх низька чутливість та специфічність у визначенні рецидиву захворювання, ускладнень та характеру післяопераційних змін. Чутливість, специфічність та діагностична ефективність УЗД в диференційній діагностиці локального рецидиву пухлини та післяопераційних змін в зоні ПСА склала 33,3%, 73,1% та 68,9%, наявності та характеру збільшення лімфатичних вузлів – 44,4%, 68,4%, 58,6%, верифікації вогнищевої патології печінки – 66,7%, 86,7% та 82,6%. УЗД показало високу чутливість (100%) у виявленні рідинних утворень в куксі ПЗ, парапанкреатичній зоні, але досить часто порожнини таких утворень мали множинні перетинки, додаткові, фіксовані до стінок, ехогенні структури, що не дозволяло виключити злоякісний процес і

вимагало проводити додаткові методи дослідження (МРТ), визначення пухлинних маркерів крові (СА-19-9) та маркерів і ферментів кістозного вмісту (СЕА, СА-125, СА-19,9, амілаза, трипсин, ліпаза) (патент на корисну модель № 23956). Чутливість, специфічність та діагностична ефективність при нативному КТ були низькими як в діагностиці локального рецидиву, так і характеру ураження лімфатичних вузлів (50%, 73,3%, 75% та 42,9%, 69,6%, 68,5% відповідно). В той ж час це дослідження мало високу чутливість і специфічність в діагностиці стеатозу печінки (100% та 80% відповідно). Базуючись на результатах, отриманих в контрольній групі, у хворих основної групи як метод скрінінгу для диференційної діагностики рецидиву пухлини, післяопераційних змін, виявлення ураження суміжних органів було застосовано МСКТ з болюсним контрастним підсиленням. В 16,8% у хворих після ПДР спостерігали стеатоз ПЗ (до операції – 3,9%). Фіброз кукси ПЗ зареєстрований у 76,6% пацієнтів після ПДР (до операції – 32,5%). У жодного хворого, що оперовані з приводу ускладнених форм ХП, не спостерігали зменшення ступеня фіброзу ПЗ при МСКТ, що був визначений до операції, як після ПДР, так і ОРПЗ, однак після ПДР прогресування з легких і середньо важких форм до важких форм фіброзу спостерігалось у всіх пацієнтів, а після ОРПЗ – тільки 28,5% хворих. Прогресуюча атрофія кукси ПЗ була у всіх хворих після ПДР, і менш суттєва – після ОРПЗ. Суттєво менші фіброзні зміни після операції спостерігали після ДР (вихідний середньо важкий фіброз – 7 (35%), розвиток нових випадків і прогресування фіброзу не спостерігали, хоча у 2 хворих у віддалені терміни після операції розвинулися компресійні ускладнення). При визначенні чутливості, специфічності МСКТ в діагностиці ураження лімфатичних вузлів ці показники склали 80 % та 68,9% при розмірі вузлів до 2 см та 100% та 91,4% при розмірі вузлів понад 2 см, локального рецидиву – 100% та 95,2%, метастазів печінки – 83,3% та 88% (суттєві складності були в диференційній діагностиці вогнищевого стеатозу та метастатичного ураження печінки), тому виявлена вогнищева патологія печінки в більшості випадків вимагало виконання МРТ. При визначенні ступеня фіброзу ПЗ у хворих, які

перенесли ПДР, встановлено, що фіброз ПЗ до операції був у 41% пацієнтів, після (через 6 міс і більше) – 66,7%, прогресування фіброзу до більш важких форм відмічали у 87,5% хворих. У хворих на ХП, яким було виконано ОРПЗ, до операції фіброз ПЗ спостерігали в 100%, в післяопераційному періоді його регресії не було в жодному випадку, а прогресування – в 37,5% (в усіх випадках розвинулися компресійні ускладнення, які потребували оперативного втручання, важка форма фіброзу також була верифікована морфологічно). Аналогічні результати отримані у хворих, яким виконано ДР – вихідний фіброз – 100%, прогресія до важких форм – 28,5% з розвитком компресійних ускладнень і повторною операцією. Таким чином, прогресування фіброзу, що визначене при МРТ, у хворих, яким виконані ОРПЗ чи ДР з приводу ускладнених форм ХП, може бути предиктором розвитку компресійних ускладнень, які потребують оперативного лікування. Чутливість і специфічність МРПХГ в діагностиці біліарної і панкреатичної гіпертензії склали 100% та 98,1%. Ці дані також були отримані при УЗД та МСКТ, але об'ємна МІР-реконструкція при МРТ давала змогу чітко на всьому протязі простежити протоки і оцінити їх стан, що є принципово важливим у хворих після ОРПЗ та пацієнтів, оперованих з приводу ППМН. Чутливість і специфічність МРТ в визначенні локального рецидиву склали 100 % та 76,7%. Низька специфічність пов'язана з однаковим зменшенням інтенсивності сигналу на T1-завислих зображеннях. Чутливість та специфічність МРТ в діагностиці метастатичних змін печінки склали 100% та 96,9%. У 19 хворих, де був клінічно встановлений діагноз рецидив пухлини (зростання СА-19-9, прогресуюча втрата ваги, больовий синдром) проведено одночасно МСКТ, МРТ та ПЕТ дослідження. Чутливість ПЕТ в визначенні локального рецидиву складала 100%, специфічність – 93,8%, МСКТ – 100% та 83,3%, МРТ – 75% та 88,2% відповідно, в виявленні метастазів печінки – ПЕТ – 41,7% та 43,8%, МСКТ – 75% та 77,8%, МРТ – 91,7% та 87,5% відповідно. ПЕТ, на відміну від інших методик дослідження, дозволило діагностувати екстраабдомінальні метастази у 9 хворих. Крім того, ПЕТ мало найбільшу чутливість і специфічність у

визначенні інших інтраабдомінальних вогнищ (100% та 100%, у той час, як МСКТ – 60% та 73,6% та МРТ – 40% та 77,8% відповідно). Таким чином, скрінінговим методом обстеження у хворих, що перенесли резекції ПЗ з приводу злоякісних новоутворень, має бути МСКТ, з приводу ХП – МРТ+МРПХР, при плануванні повторних оперативних втручань у хворих на злоякісні новоутворення потрібно виконання ПЕТ.

Наступним етапом було визначення домінуючого симптомокомплексу постпанкреаторезекційних порушень, що суттєво залежало від варіанту резекції ПЗ. Одним з основних синдромів після проксимальних резекцій ПЗ був синдром екзокринної недостатності ПЗ, в ряді випадків ускладнений синдромом мальасиміляції. Нами було проведено оцінку показників еластази-1 калу як «золотого стандарту» для оцінки екзокринної функції ПЗ в різні терміни після різних обсягів резекції ПЗ. Отримані результати свідчать, що після ДР екзокринна функція ПЗ практично не змінюється як в ранні, так і у віддалені періоди після операції. Після ПДР спостерігали зниження екзокринної функції ПЗ через 3 міс, з прогресуючим падінням через 6 та 12 міс без подальшої нормалізації. Після ППДР відмічали більш повільне зниження функції ПЗ, але через 12 міс не реєструвалася різниця в показниках еластази-1 калу у хворих, що перенесли ПДР та ППДР ($p > 0,05$). Різностямовані зміни в показниках еластази-1 калу відмічали після ОРПЗ: нормалізація функції ПЗ була 25% випадків, але відновлення функції ПЗ при вихідному рівні еластази-1 < 20 мкг/г не спостерігали в жодному разі. При КТ-волюметрії доведено, що після будь якої проксимальної резекції ПЗ через 6 міс відбувається прогресуюче зменшення дистальних відділів ПЗ, яке більш суттєве після ПДР ($14,3 \pm 2,7$ см³), ніж ППДР ($24,3 \pm 3,2$ см³) та ОРПЗ ($26,9 \pm 4,8$ см³) ($p < 0,05$) (в цей термін різниці в об'ємах дистальної частини між ППДР та ОРПЗ немає ($p > 0,05$)). Однак через 12 міс після операції не визначено різниці в об'ємах кукси ПЗ між ПДР та ППДР, хоча зберігається суттєва різниця між об'ємом кукси ПЗ у хворих після ПДР ($12,7 \pm 6,2$ см³) та ОРПЗ ($27,9 \pm 5,3$ см³) ($p < 0,05$).

При аналізі показників екскреції жиру з калом (з одночасним виконанням тригліцеридного дихального тесту) у хворих з «симптомною» та «безсимптомною» стеатореєю різниця між ними суттєва – $22,5 \pm 7,8$ та $11,6 \pm 5,7$ г/добу, хоча різниця в показниках еластази-1 кала відсутня ($25,5 \pm 6,4$ та $27,3 \pm 5,9$ мкг/г, $p > 0,05$). У хворих з «безсимптомною» стеатореєю, відсутністю клінічної симптоматики систематична в контрольній групі замісна ферментна терапія не проводилася (терапія «за вимогою»), що призводило до зниження показників нутритивного статусу через 12 міс у 80% хворих. В основній групі хворих лікувальна тактика була змінена – пацієнтам як з «симптомною», так і «безсимптомною» стеатореєю призначалася замісна ферментна терапія, з кількістю ліпази на прийом 20-30 тис ОД, при цьому показники нутритивного статусу через 12 міс після операції були знижені у лише у 23,5% «безсимптомних» хворих та у 23,1% хворих з «симптомною» стеатореєю. Таким чином, нутритивні показники (трансферин, холінестераза), можуть бути використані як маркери, що віддзеркалюють ефективність замісної ферментної терапії, дозволяють своєчасно діагностувати синдром мальасиміляції та проводити його відповідну корекцію. Відсутність суттєвих змін в показниках еластази-1 калу після ДР, її різке зниження без подальшого відновлення після ПДР, ППДР, ТПЕ та різноспрямовані зміни після ОРПЗ роблять за доцільне моніторування цього показника в післяопераційному періоді лише у хворих, що перенесли органозберігаючі резекції ПЗ. Для визначення інших причин порушення перетравлення та всмоктування у хворих з синдромом мальасиміляції було проведено дослідження змін тонкої кишки, що довело наявність лактазної недостатності у 55% пацієнтів та надлишкового бактеріального росту з зміною локалізації аутофлори у – у 89,5% хворих, що свідчить про необхідність проведення відповідних обстежень у хворих з синдромом мальасиміляції.

При визначенні патогенетичних механізмів ендокринних порушень після резекцій ПЗ доведена відсутність різниці в об'ємі кукси ПЗ, ступені фіброзу, діаметру вірсунгової протоки (визначеному при МСКТ) та наявності ЦД як

після проксимальних, так дистальних резекцій. Загальна частота важких форм ЦД після ТПЕ складала 37,5% (контрольна – 75%, основна – 0%), після ПДР – 31,6% (контрольна – 40%, в основна – 22,2%), після ДР – 6,7% (контрольна – 14,3%, основна – 0%), після ОРПЗ важких форм ЦД не спостерігали. Таким чином отримані результати свідчать про більш важкий перебіг ЦД після проксимальних, ніж після дистальних чи органозберігаючих резекцій ПЗ. В усіх випадках важких форм ЦД після ТПЕ та ПДР вони поєднувалися з важким синдромом мальасиміляції. На відміну від інших дослідників, нами показаний високий рівень судинних та неврологічних ускладнень в досліджуваних групах хворих (62,5% та 41,7% в контрольній та основній групах). Особливістю перебігу ЦД після ТПЕ була більш висока частота як денних, так і нічних гіпоглікемій, ніж після інших варіантів резекцій. Після ТПЕ доза інсуліну, яка в складала 0,1 ОД/кг/год першу-другу добу після операції (в середньому 120–150 ОД інсуліну за першу добу) знижувалася і через 3 тижні складала від 4 до 30 ОД/добу. Дози інсуліну у хворих після проксимальних і дистальних резекцій практично не відрізнялись і при середній ступені важкості ЦД складали від 18 до 40 ОД/добу, при важких формах – від 40 до 65 ОД/добу. У зв'язку з різкою нестабільністю ЦД, особливо після ТПЕ, нами був застосований тривалий моніторинг глікемії CGMS, що дозволило досягти нормоглікемії 80% часу на добу в порівнянні з 40% в контрольній групі. В контрольній групі для корекції гіперглікемії застосовували комбінацію інсулінів короткої та пролонгованої дії. Інсулінотерапія в основній групі у хворих після ТПЕ (а також більшості хворих після проксимальних і дистальних резекцій ПЗ), в першу чергу, містила застосування рекомбінантного аналогового інсуліну – гларгіну один чи два рази на день. Про ефективність застосованої терапії свідчить показник HbA1c в основній групі хворих після ТПЕ – (6,7–9,2%) (в контрольній – (10,7–14,1%)). У однієї хворої після ПДР з важкою формою ЦД була застосована помпова інсулінотерапія.

Клінічні прояви патології печінки після різних варіантів резекцій ПЗ були неспецифічними, більш часто симптомні ураження печінки зустрічалися

після ТПЕ (50% – контрольна група, 25% – основна) та ПДР (10,4% – контрольна група, 6,5% – основна) за відсутністю метастатичного ураження і вихідного гепатиту/цирозу. При нативному КТ (з морфологічною верифікацією діагнозу) через 5-8 міс після операції (39 – ПДР, 12 – ДР, 5 – ТПЕ) стеатоз печінки був виявлений у 100% хворих після ТПЕ, 48,7% – після ПДР, 0% – ДР. Після ПДР середні показники селезінкової аттенуації залишалися практично без змін, у той час як показник печінкової аттенуації ($56,7 \pm 6,4$ та $43,1 \pm 4,2$ Нu), індекс печінкова-селезінкова аттенуація ($1,16 \pm 0,16$ та $0,79 \pm 0,32$ Нu) та різниця між печінковою та селезінковою аттенуацією ($6,37 \pm 4,92$ та $-4,62 \pm 17,8$ Нu) були суттєво знижені ($p < 0,05$). При подальшому КТ-моніторингу зникнення стеатозу не спостерігали у жодного хворого після ПДР, через 1 рік зареєстровано 30% нових випадків стеатозу, через 2 – ще 15%. У всіх хворих через 6 міс після ТПЕ було суттєве зниження печінкової аттенуації ($59,7 \pm 6,8$ та $23,1 \pm 7,2$ Нu), у той час, як після ДР цей показник залишався у межах нормальних цифр ($61,4 \pm 4,4$ та $59,9 \pm 5,1$ Нu). При аналізі 18 перед- та післяопераційних показників хворих із стеатозом та без стеатозу суттєвими факторами, які впливають на його розвиток, були швидке зниження маси тіла (з $72,2 \pm 5,2$ до $52,2 \pm 6,7$ кг) ($p < 0,05$) та наявність діареї ($p < 0,01$).

Тотальна панкреатектомія була виконана у 7 пацієнтів контрольної та основної групи, при цьому летальність в кожній групі склала 42,9% (всім хворим були виконані комбіновані операції – з гастектомією, протезуванням судин тощо). У пацієнтів, що загинули, передопераційний нутритивний індекс складав менше, ніж 83. В контрольній групі у всіх хворих ХТ була розпочата від 40 до 53 доби після операції (всі хворі отримували гемцитабін за 3-тижневою схемою, 2 пацієнти пройшли 3 курси лікування, 2–4 та 6 курсів). В основній групі ХТ проводилася 3 хворим (розпочата на 37, 41, 43 добу після операції, пацієнти отримали по 4, 5 та 4 циклів лікування відповідно).

У віддалені терміни після операції найбільш суттєві та тривалі були зміни в показниках білкового метаболізму, що проявлялося зниженням кількості альбумінів, збільшенням рівня β - та γ глобулінів з їх зливанням, яке

зберігалось протягом тривалого часу (1 рік і більше) після операції, хронічною гіперацидемією, зокрема зростанням рівня аланіну ($689,9 \pm 85,6$ $\mu\text{ммоль}$), серіну ($221,1 \pm 21,2$ $\mu\text{ммоль}$), орнітину ($209,1 \pm 19,3$ $\mu\text{ммоль}$) та аргініну (201 ± 26 $\mu\text{ммоль}$), на відміну від хворих після ПДР та ПДР з кріоабляцією кукси ПЗ, у яких не зареєстровано суттєвих змін в амінокислотному складі крові, а зміни в білковому профілі зникали через 2 міс після операції. Рівень екскреції жиру з калом складав $23,5 \pm 4,3$ г/добу в контрольній групі та $11,9 \pm 5,2$ г/добу – в основній ($p < 0,05$). В основній групі всі хворі отримували дієту без обмеження жиру (в середньому, 170 г/добу) та замісну ферментну терапію (25 – 100 тис Од ліпази на їжу) з корекцією інших патогенетичних ланок синдрому мальасиміляції, аналогічно щодо хворих після ПДР. В той час, при оцінці показників нутритивного статусу вони знаходилися за нижньою межею норми як через 6, так і через 12 міс після операції у всіх хворих обох груп, без суттєвої різниці між групами. При оцінці показників вітамінного та мікроелементного гомеостазу через 6 міс після операції у всіх хворих контрольної групи були знижені рівні вітаміну А (520 ± 83 ОД/л), Е ($4,6 \pm 1,2$ мг/л), 25-гідроксівітаміну D ($23 \pm 4,5$ нмоль/л), 1,25 дігідроксівітаміну D ($15,2 \pm 3,4$ нг/л) (замісна терапія проводилася “за вимогою”). У хворих основної групи показники рівню вітаміну А, Е знаходилися у межах норми, у 2 хворих були знижені показники 25-гідроксівітаміну D та 1,25 дігідроксівітаміну D, незважаючи на застосовану постійну замісну терапію. Показники рівня цинку були знижені у всіх хворих контрольної групи ($7,3 \pm 1,8$ $\mu\text{ммоль/л}$) та у 3 хворих основної групи, рівень іонізованого кальцію – у всіх хворих контрольної групи ($2,1 \pm 0,04$ ммоль/л), 3 хворих – основної групи. Показники якості життя за SF 36 (як фізичного, так і психічного здоров'я) через 6-8 міс після операції в контрольній групі були нижчими, ніж у хворих після ПДР та загальнопопуляційного рівня (нами визначенні ці показники в української популяції у 36 осіб, які відповідали досліджуванім за статтю, віком, освітою тощо), у той час як в основній групі вони дорівнювали показникам хворих після ПДР, хоча також були нижчими за

загальнопопуляційні. В той ж час через 1 рік та більше у 83,3% хворих після ПДР без рецидиву захворювання показники якості життя відповідали загальнопопуляційним, а у пацієнтів після ТПЕ вони залишалися без змін з тенденцією до погіршення.

Частота повторних оперативних втручань у віддалені терміни після резекцій ПЗ склала 23,2% в контрольній групі та 13% – в основній. Операції внаслідок прогресування ХП з наявністю компресійних ускладнень та при рецидивах пухлинного процесу виконані у 15 (65,2%) пацієнтів контрольної групи, 9 (56,2%) – основної (експлоративні лапаротомії при рецидиві РПЗ – 50% контрольна група, 0% – основна). Для визначення можливих причин розвитку віддалених біліарних ускладнень після операції Frey був проведений аналіз показників первинної операції (наявність ділятації ЗЖП (ns), об'єм операції (ns) та морфологічні зміни тканини ПЗ) хворих, яким виконані повторні операції (n=3) та пацієнтів з хорошими віддаленими результатами (n=3). Доведено, що наявність фіброзу III ступеня (визначеному за рівнем експресії віментину) та експресія колагену I можуть бути предикторами несприятливого наслідку операції Frey, з можливою доцільністю первинного виконання операції Beger у цих пацієнтів. При прогресуванні процесів фіброзу в головці ПЗ після ДР з метою уникнення ТПЕ нами був запропонований спосіб виконання ПДР з видаленням тільки тканини ПЗ, прилеглої до ДПК, з наступним V-подібним висіченням тканини головки ПЗ з формуванням латеротермінального ПСА (патент на корисну модель № 35415) (виконано у 2 пацієнтів). У оперованих хворих показники еластази-1 калу через 2 міс були менше 20 мкг/г, ЦД зник у обох хворих через 1-2 міс після повторної операції, епізоди гіпоглікемії були відсутні.

Операції після нерадикальних первинних ОРПЗ (виявлення злоякісного процесу) виконано у 1 (4,4%) хворого контрольної, 1 (6,3%) – основної групи, з приводу віддалених хірургічних ускладнень – у 2 (8,7%) контрольної, 1 (6,3%) – основної групи, операції з приводу інших захворювань (злоякісні

новоутворення інших локалізацій) – у 2 (8,7%) контрольної, 1(6,3%)–основної групи.

Багатоетапні хірургічні втручання були виконані у 3 (13%) хворих контрольної групи (2 – відстрочене формування ПСА після ПДР, 1 – операції Beger) та у 4 (25%) – основної групи (різного обсягу резекції печінки після ТПЕ (1), ПДР (2), ДР (1) з кріоабляцією лінії резекції). Наявність важкого стеатозу печінки після ПДР та ТПЕ (верифікованого морфологічно) суттєво обмежувала можливості виконання етапних розширених резекцій печінки. Тому застосування паліативних резекцій в комбінації з кріоабляцією було варіантом вибору у даної групи пацієнтів. Застосування оптимізованих та розроблених методик профілактики неспроможності ПСА (позаслизовий ПСА на зовнішньому дренажу протоки, дренування протоки ПЗ через холедоеюноанастомоз та куксу міхурової протоки (патент на корисну модель № 53746) дало змогу в основній групі уникнути двоетапного формування ПСА. Післяопераційна летальність в контрольній групі склала 4,3%, в основній – 6,3% (в кожній групі померло по 1 хворому після холангіостомії, дренування абсцесів печінки після операції Frey та ДР з прогресуванням процесів фіброзу в головці ПЗ на фоні триваючого зловживання алкоголем, цирозу печінки). Частота післяопераційних ускладнень склала 26,1% в контрольній групі, 25% – в основній, релапаротомій не було в обох групах хворих.

З метою визначення морфологічного субстрату ППРС нами проведено дослідження процесів регенерації ПЗ та компенсаторно-приспосовних процесів в інших органах травної системи після резекцій ПЗ. В терміни від 2–3 діб до 18 років після резекцій ПЗ був оцінений морфофункціональний стан кукси ПЗ, слизової оболонки шлунку та ДПК, тонкої кишки за допомогою гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних методів. Дослідження стану паренхіми ПЗ після ПДР свідчить, що регенеративно-репаративні процеси носять двофазовий характер. В ранні терміни після операції спостерігається підсилення регенераційної активності епітелію, що проявляється в гіпертрофії ацинарних клітин, збільшенні в них вмісту нуклеїнових кислот, послабленні секреції

зімогену. В прошарках сполучної тканини утворюються регенерати з недиференційованого епітелію, що втрачає здатність до секреції слизу. Можливим джерелом розвитку ацинарного епітелію в прошарках сполучної тканини є вивідні протоки, епітелій яких схильний до проліферації та диференціювання. Острівці Лангергансу розвиваються у товщі новоутворених часточок і досягають величезних розмірів. В більш тривалі терміни після операції в ПЗ інтенсивність регенеративних процесів різко сповільнюється та зникає, в ПЗ спостерігається прогресуюче розширення сполучнотканинних перетинок з розвитком масивного фіброзу, атрофія ацинусів, прогресуюча атрофія острівців Лангергансу, з атрофією кукси ПЗ. Інші процеси спостерігаються після ДР ПЗ. Так, в ранні терміни після операції відбувається гіпертрофія як екзокринної, так і ендокринної частини ПЗ з наступним зниженням інтенсивності регенераційних процесів та майже повним відновленням гістологічної структури органу, з мінімальним ступенем фіброзу та незначною атрофією кукси ПЗ. Нами показано, що в основі компенсації функцій ПЗ лежить функціональна взаємозамінність різних відділів травної системи, тобто компенсація перебігає за типом заміщення, що віддзеркалює виявлені зміни в тонкій кишці, ДПК (гіперплазія бруннерових залоз тощо). При цьому розвиток компенсації триває до певних меж з подальшим розвитком явищ декомпенсації. Максимальне збереження інших відділів ШКТ (зокрема, ДПК, шлунка) можливо дозволяє попередити розвиток атрофії тканини ПЗ.

Проведені нами дослідження дали змогу розробити класифікацію ППРС, яка визначає патогенетичні і диференційно-діагностичні аспекти цієї проблеми і може бути представлена у наступному вигляді:

Постпанкреаторезекційний синдром:

1. Фаза: гостра, підгостра, хронічна.
2. Ступень важкості: I-IV, квашиоркор, полігландулярна недостатність.
3. Наявність рецидиву пухлинного процесу: є, немає.

Провідні клінічні синдроми:

- I. Синдроми, пов'язані з видаленням частини ПЗ та фіброзно-атрофічними процесами в її куксі:
 3. Ендокринна недостатність ПЗ (з указанням важкості ЦД, ступеня компенсації, наявності специфічних ускладнень).
 4. Екзокринна недостатність ПЗ.
- II. Синдроми, що пов'язані з порушеннями функціональної діяльності органів ШКТ та їх компенсаторно-приспосовною перебудовою після резекції ПЗ:
 5. Неалкогольний стеатоз та стеатогепатит, інші морфофункціональні варіанти ураження печінки.
 6. Неспецифічна ентеропатія (з верифікацією переважаючого клінічного синдрому – лактазна недостатність, синдром надлишкового бактеріального росту тощо).
 7. Демпінг-синдром.
 8. Діарея (внаслідок резекції нервових сплетінь, лімфаденектомії).
- III. Органічні ураження: стриктури анастомозів, що сформовані, пептичні виразки кукси шлунку чи анастомозу, кістозні утворення кукси ПЗ, абсцеси печінки, черевної порожнини, заочеревинного простору, тромбоз воротної вени тощо.
- IV. Поєднані ураження (комбінація патологічних синдромів).
- V. Інфекційні ускладнення (в тому числі опортуністичні інфекції), вторинні пухлинні процеси.

Профілактика постпанкреаторезекційних порушень, в першу чергу, визначалася раціональною хірургічною тактикою. Хоча обидві групи пацієнтів були репрезентативні за характером виконаних оперативних втручань, в основній групі хворих як на злоякісні, так і доброякісні ураження ПЗ, був застосований ряд хірургічних прийомів і технологій, спрямованих як на попередження розвитку віддалених ускладнень і метаболічних наслідків, так і досягнення максимальної «радикальності» первинної операції. З метою профілактики метаболічних порушень у хворих з тотальним/мультицентричним пухлинним ураженням ПЗ при нутритивному індексі нижчому за 83, нами був

розроблений спосіб виконання ПДР з кріоабляцією кукси ПЗ та застосуванням цитотоксичних агентів в післяопераційному періоді (патент на корисну модель № 35416). При дослідженні кріопатоморфозу пухлини на першому етапі роботи показано, що низькотемпературний вплив призводить до суттєвого зниження вітальності пухлинних клітин з розвитком в ранні терміни дисциркуляторно-некротичних, а потім – склероатрофічних процесів екзокринної паренхіми при збереженні ділянок ендокринної паренхіми. Цей варіант операції був застосований у 2 (5%) хворих контрольної групи та у 6 (9,5%) – основної. Кріовплив виконували апаратом «КРІО-ПУЛЬС» прямим контактним способом шляхом накладання кріоаплікатора на передню поверхню кукси ПЗ. Температуру аплікатора встановлювали в діапазоні -185 -190°C , час одноразового впливу – 4–10 хвилин (використовували одноразові цикли заморожування), діаметр кріоаплікатора 20–30 мм. Останні два параметри визначали залежно від розміру резидуальної пухлини (R1/R2 резекція) та/чи об'єму кукси ПЗ, (КТ-волюметрія). Інтраопераційно контроль об'єму кріоабляції виконували за допомогою УЗД (оцінювали формування “ice-ball”). Кріовплив здійснювали з 2–4 зон, з використанням спонтанного відтаювання. Після кріодеструкції кукси формували інвагінаційний ПСА (1 хворий – контрольна група, 3 – основна група) чи зовнішню панкреатікостому (1 хворий – контрольна група, 3 – основна група), гепатікоєюно- та гастроентероанастомози на ретроколярній петлі тонкої кишки. Вкрай важливим є експрес-морфологічна верифікація пухлинного процесу в куксі ПЗ при виконанні її кріоабляції. При проведенні кріоабляції неураженої пухлиною тканини ПЗ спостерігали розвиток важкого панкреонекрозу кукси (1 випадок у хворого основної групи) з множинними арозивними кровотечами, що призвело до летального наслідку в куксі ПЗ при виконанні її кріоабляції. При проведенні кріоабляції неураженої пухлиною тканини ПЗ спостерігали розвиток важкого панкреонекрозу кукси (1 випадок у хворого основної групи) з множинними арозивними кровотечами, що призвело до летального наслідку.

Неспроможності ПСА не було в жодному випадку, дебіт панкреатичного соку по панкреатикостомі складав 5-10 мл/добу перші 2-4 доби (панкреатичні ферменти в ньому були відсутні), потім виділення рідини по панкреатикостомі припинялося, через 21 добу дренаж панкреатичної протоки був видалений у всіх хворих. В післяопераційному періоді всі хворі отримували ХТ за схемою GEMOX (розпочата від 25 до 30 доби після операції, 6 циклів, на відміну від пацієнтів, які перенесли ТПЕ). Через 12 та 14 міс після операції ЦД розвинувся у 2 хворих (доза інсуліну складала 8-16 ОД/добу, гіпоглікемії не спостерігали у жодного хворого), у інших пацієнтів ЦД був відсутній. 1 хворий помер через 13 міс після операції внаслідок прогресування захворювання, локорегіонарного рецидиву не виявлено у жодного пацієнта, у 1 хворого через 18 місяців після операції виявлені метастази в печінку. Показники еластази-1 калу у всіх хворих складали від 5 до 12 мкг/г. Зниження рівню сироваткової холінестерази через 6 міс після операції було у одного хворого, у інших пацієнтів цей показник знаходилася у межах норми, показники альбуміну і трансферіну у всіх хворих через 6 міс та 1 рік після операції знаходилися в межах норми, що віддзеркалює відсутність суттєвих нутритивних порушень. При МСКТ у всіх хворих визначалась різка атрофія кукси ПЗ (у 2 пацієнтів кукса взагалі не визначалась).

Втручання на магістральних судинах під час резекції ПЗ було виконано у 30 хворих контрольної групи (з них померло 10, летальність склала 32,3%) та у 45 – основної групи (з них померло 4, летальність склала 8,9%) ($p < 0,05$). Крайова резекція ВВ/ВБВ не призводила до суттєвих післяопераційних функціональних порушень, збільшення частоти безпосередніх та віддалених ускладнень і летальності (відсутня як в основній, так і в контрольній групі, терміни початку ХТ однакові у пацієнтів як з крайовою резекцією, так і без неї). В той ж час, резекція венозних структур (воротна вена, ВБВ) з їх протезуванням при виконанні проксимальних резекцій ПЗ (ТПЕ, ПДР) супроводжувалася високою післяопераційною летальністю (контрольна група – 4/7 (57%), з них після ПДР – 3/6 (50%), основна група – 4/7 (57%), з них після

ПДР 1/4 (25%)) внаслідок серцево-судинної та печінкової недостатності, при цьому тромбоз судинного трансплантату спостерігали лише в 1 випадку після ТПЕ при використанні аутовени. У хворих, що померли, нутритивний індекс був менший за 80. При УЗД з дуплексним скануванням, МРТ та МСКТ-ангіографії через 8-14 міс після операції різке зниження/відсутність кровотоку по протезу було виявлено у 2 (з 3) хворих контрольної групи та у 2 (з 3) пацієнтів основної групи після проксимальних резекцій, у всіх оперованих хворих спостерігалися явища портальної гіпертензії, транзиторного асцити. Після ДР з протезуванням ВВ (3 пацієнти) в основній групі летальності не спостерігали, прохідність протезу в терміни 6-17 міс після операції була збережена у всіх хворих. Резекція артеріальних структур (ВБА, печінкова артерія) при ПДР, яка була виконана у 2 хворих контрольної групи та резекція ЧС при ДР в основній групі в усіх випадках призвела до летального наслідку, що стало підґрунтям для подальшої відмови від цього варіанту оперативних втручань на даному етапі опрацюванні проблеми на користь шунтуючих чи абляційних операцій у хворих основної групи. З врахуванням отриманих результатів нами був опрацьований та впроваджений в клінічну практику метод кріоабляції стінки судини, ураженою пухлиною (7 хворих контрольної групи, летальність склала 28,6%, померло 2 хворих, 14 хворих основної групи, летальних наслідків не було). При цьому швидкість заморожування була $100 \pm 10^\circ$ на хв, температура деструкції $-185 - 190^\circ\text{C}$, час впливу – 5 хв з наступним відтаюванням з швидкістю $20 \pm 5^\circ$. Протипоказом до виконання кріоабляції вважали повне проростання судини пухлиною, оскільки це суттєво збільшувало ризик кровотеч в післяопераційному періоді (з 4 хворих контрольної групи з тотальним ураженням судинної стінки арозивну кровотечу після кріоабляції з летальним наслідком спостерігали у 2 пацієнтів (50%)). З метою профілактики кровотеч в післяопераційному періоді у 4 хворих основної групи було використане зовнішнє протезування стінки судини синтетичним судинним протезом. При неповному проростанні судини пухлиною кровотеч, формування аневризм не було в жодному випадку. Локальний рецидив в зоні

кріоабляції судини зареєстрований у 1 хворого основної групи через 1 рік після операції.

У хворих на злоякісні новоутворення органів БПДЗ виконували розширену радикальну лімфо- та нейродисекцію, частота даних оперативних втручань, як показано вище, була суттєво більша в основній групі ($p < 0,05$). Принциповими моментами операції в основній групі була повна екстирпація гачка ПЗ, повна резекція черевного і мезентеріального сплетінь, позасудинна резекція кореня брижі тонкої кишки з периваскулярною мобілізацією ВБА до 2-3-й тонкокишкових артерій, резекція поперекових відділів правої та лівої ножек діафрагми, видалення заочеревинної клітковини з лімфатичними вузлами 16a1inter, 16a2inter, latero, 16 b1 inter, latero, 16 b2 inter, latero, латерокавальними лімфатичними вузлами. Межами дисекції в заочеревинному просторі були аортальний отвір діафрагми, біфуркація аорти, ворота правої та лівої нирки. В контрольній групі летальність після стандартної ПДР була 11,8%, розширених операцій – 15,3%, в основній – 4,3% та 7,14% відповідно (різниця між контрольною та основною групами суттєва), частота післяопераційних ускладнень – 39,1% та 57,6% і 26,7% та 42,8%. В контрольній групі крововтрата склала 750 ± 95 мл та 1110 ± 120 мл, в основній – 470 ± 50 мл та 640 ± 87 мл, тривалість операції – 480 ± 40 хв та 520 ± 50 хв, 350 ± 45 хв. та 440 ± 50 хв, тривалість перебування в стаціонарі після операції – 16,8 та 22,3 і 11,4 та 17,2 доби відповідно. Кількість видалених лімфатичних вузлів при стандартних операціях склала 11,4 та 16,8, при розширених – 32,3 та 37,9 в контрольній та основній групах відповідно. Лімфорею (до 30 діб, потребувала консервативного лікування чи мініінвазивних втручань) спостерігали тільки у хворих після розширених операцій (26,9% - контрольна та 10,7% - основна група, $p < 0,05$). Терміни початку ХТ в основній групі були однакові між стандартними та розширеними операціями (27,5 та 32,3 доба), хоча в контрольній групі ХТ після розширених операцій була розпочата дещо пізніше (31,6 та 43,8 доба відповідно). Показники нутритивного статусу (за виключенням 3-х хворих з лімфореєю) в основній групі на момент початку ХТ

були однакові у хворих після стандартних та розширених операцій. Незважаючи на більш високу частоту діареї у хворих після розширених операцій як в контрольній, так основній групах (що викладено вище), в основній групі відсутня різниця в показниках нутритивного статусу між стандартними та розширеними втручаннями через 3 та 6 міс після операції. Через 3 та 6 міс після операції показники якості життя за SF36 в основній групі хворих були однакові як після стандартних так і розширених операцій. 1-, 2-, 3-х річна виживаність (сумарний аналіз обох груп пацієнтів) після розширених операцій з приводу ДАК склала 95%, 82% та 61%, після стандартних-78%, 43% та 24%. Таким чином вдосконалення хірургічних технологій дозволило суттєво знизити безпосередню летальність та частоту ускладнень після розширених операцій в основній групі ($p < 0,05$), хоча вони перевищували аналогічні показники після стандартних операцій ($p < 0,05$). Відсутність різниці в функціональному статусі пацієнтів після стандартних і розширених операцій на момент виписки, однакові терміни початку ХТ, відсутність різниці в частоті та характері метаболічних порушень у віддалені терміни після операції, тенденція до збільшення виживаності після розширених втручань свідчать про прийнятне співвідношення хірургічної можливості та фізіологічної і онкологічної доцільності виконання цих операцій.

Вкрай важливим є реконструктивний етап операції, адекватне виконання якого забезпечує профілактику як ранніх, так і віддалених ускладнень і наслідків резекцій підшлункової залози. Суттєвої різниці в виконанні реконструктивного етапу у хворих після стандартних і розширених операцій не було.

З метою попередження безпосередніх і віддалених біліарних ускладнень при формуванні гепатикоеюноанастомозу використовували адаптацію і фіксацію слизової кишки до її серозної оболонки 5-6 мукосерозними швами з використанням Vustril 5/0 чи PDS 5/0 (патент 51590А Україна від 15.11.02). Стриктури анастомозу не спостерігали в жодному випадку після виконання будь-яких варіантів ПДР у хворих як контрольної, так і основної групи. При

накладанні ПЄА застосовували методику інвагінаційного трьохрядного ПЄА. Після видалення панкреатодуоденального комплексу мобілізували куксу тонкої кишки, щоб вона вільно лягала в «вікно» в брижі поперековоободової кишки і до кукси ПЗ. Потім звільнювали край зрізу кишки від брижі на 2-2,5 см, контролюючи зону ішемії кишки. Відступаючи від краю зрізу кишки 2 см накладали субсерозний циркулярний шов, після чого накладали перший ряд швів між кишкою та краєм кукси ПЗ. Відступаючи 1 см дистальніше кисетного шву, накладали другий ряд серозно-капсульних швів, інвагінуючи куксу ПЗ в просвіт тонкої кишки. Кінці ниток кисетного шву виклювали через дуплікатору кишки назовні і затягували. Куксу тонкої кишки занурювали в просвіт тонкої кишки на 2-2,5 см. При невідповідності діаметрів кукси ПЗ та кишки застосовували серотомію, а для покращення інвагінації кукси залози – розроблений пристрій у вигляді «лопатки», що запобігає прорізуванню швів. При оцінці віддалених результатів даного варіанту анастомозу (28 пацієнтів) при використанні МРПХГ непрохідності анастомозу не визначено в жодному випадку, хоча у всіх пацієнтів спостерігали помірну ділятацію панкреатичної протоки (6-9 мм), що ще раз підтверджує викладені раніше дані про відсутність кореляції стенозу анастомозу і ділятації головної панкреатичної протоки.

У всіх хворих формували ретроколярний гастроентероанастомоз. При коректній фіксації анастомозу нижче «вікна» брижі поперековоободової кишки гастростазу як в ранньому, так і у віддаленому післяопераційному періоді у хворих основної групи не спостерігали в жодному випадку (частота гастростазу у хворих контрольної групи склала 8,3% (5 пацієнтів)).

Чітка передопераційна оцінка анатомічних і патологічних змін паренхіми та протокової системи ПЗ, з оцінкою характеру фіброзних ускладнень у хворих на ХП, визначення морфологічної структури пухлини у хворих на новоутворення з проміжним злоякісним потенціалом дає змогу виконати паренхімозберігаючи оперативні втручання на ПЗ. В основній групі при імуногістохімічній верифікації GIST (n=2) та аденоми ДПК (n=1) була виконана дуоденектомія без резекції ПЗ (в контрольній групі такі ураження були показом

до виконання ПДР). Через 6 міс еластаза-1 калу, цукор крові, HbA1c знаходилися у межах нормальних показників. В трьох випадках при нейроендокринній пухлині (n=2) та серозній цистаденомі (n=1) без контакту з головною панкреатичною протокою (МРТ+МРПХГ) була виконана енуклеація пухлини. Панкреатичної нориці не спостерігали в жодному випадку, екзокринна і ендокринна функція ПЗ через 6 міс-1 рік були не порушені.

В основній групі хворих в порівнянні з контролем суттєво збільшилось кількість ПДР (Whipple чи Traverso-Longmie, суттєва різниця в віддалених функціональних результатах цих операцій була відсутня) з приводу ускладнених форм ХП (18 та 4 відповідно), показами до виконання якої були наявність трьох компресійних ускладнень чи підозра на РПЗ. При даних варіантах резекції обов'язково врахували зміни панкреатичної протоки – при рівномірній ділятатії протоки формували інвагінаційний терміно-термінальний ПСА, у разі наявності вірсунголітіазу, наявності стенозу протоки формували поздовжній ПСА. У хворих основної групи в 2 випадках була виконана ПДР з збереженням нижньогоризонтального відділу ДПК з використанням тонкокишкової вставки. При цьому через 1 рік після операції атрофія кукси ПЗ (МСКТ-волюметрія) була практично відсутня (28,4 та 27,1см³), що відповідало показникам, отриманим після ОРПЗ, еластаза-1 калу складала 138 мкг/г (до операції-111 мкг/г) та 127 мкг/г (до операції-95 мкг/г), ЦД, нутритивні порушення були відсутні. У 1 хворого основної групи з наявністю трьох компресійних ускладнень, вірсунголітіазу, ретропанкреатичної псевдокісти, не пов'язаною з головною панкреатичною протокою, була виконана ПДР за Whipple, доповнена повздовжньою вірсунготомією, з формуванням співустя між панкреатичною протокою та ретропанкреатичною псевдокістою з наступним її зовнішньо внутрішнім дренажуванням (патент на корисну модель 53745) з сприятливими функціональними результатами. В основній групі показами до операції Frey (n=6) вважали не наявність, а прогнозування розвитку компресійних ускладнень. При оцінці віддалених результатів операції Beger та Frey (1 рік та більше) суттєвої різниці в показниках еластази-1 калу,

частоти ЦД та показниках якості життя не визначено. При аналізі показників якості життя хворих на ХП після ПДР (SF-36) у 15 (83,3%) пацієнтів основної групи через 3 міс після операції вони не відрізнялися від показників хворих після ДРПЗ, хоча були нижчими за загальнопопуляційні, головним чином за психологічними доменами, а через 6 міс після операції у 77,8% хворих після ПДР та 76,9% – після ОРПЗ показники якості життя відповідали загальнопопуляційним. Несприятливі результати ПДР з прогресуючим зниженням якості життя в післяопераційному періоді за всіма доменами відмічали у 2 хворих контрольної та 3 – основної групи з тривалістю захворювання більш як 10 років, важким вихідним метаболічним дефіцитом, цирозом печінки (нутритивний індекс менше за 80), що ставить запитання про доцільність виконання даного типу операції у таких пацієнтів.

В контрольній групі не відновили трудову діяльність у зв'язку з інвалідністю 31 (49,2%) пацієнтів (4 (100%) – після ТПЕ, 18(47,4%) після ПДР, 3 (37,5%) – після ОРПЗ, 6 (46,2%) – після ДР), в основній групі – 15 (20,3%) (3 (75%) – після ТПЕ, 9 (17,5%) після ПДР, 1 (7,9%) – після ОРПЗ, 2 (11,7%) – після ДР). У хворих контрольної групи відмова від трудової діяльності була обумовлена як прогресуванням пухлинного процесу, так і важкими метаболічними порушеннями (19 хворих, 61,3%), у той час, як в основній групі метаболічні наслідки операції були причиною інвалідності у 3 хворих після ТПЕ та 3 – після ПДР (40%). Показники якості життя хворих, що перенесли резекції ПЗ, через 1 рік після операції наближалися до популяційної норми (ПДР), через 6 міс – після ДР, за виключенням хворих, яким виконана ТПЕ, пацієнтів з прогресуванням первинного захворювання, важкими метаболічними порушеннями. Застосування комплексної паліативної терапії (в тому числі повторних оперативних втручань) дозволило суттєво підвищити показники якості життя у пацієнтів з рецидивом пухлинного процесу за всіма доменами в основній групі порівняно з контрольною. Була відсутня різниця в показниках якості життя у хворих, яким виконана ПДР та ППДР. Етіопатогенетично обґрунтована лікувальна-діагностична тактика у пацієнтів після резекцій ПЗ

дозволила знизити частоту важких форм ППРС з 23,2% в контрольній групі до 11,5% – в основній групі.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення проблеми профілактики, діагностики та лікування порушень, що виникають після резекцій підшлункової залози на основі наукового аналізу етіопатогенетичних механізмів розвитку постпанкреаторезекційних наслідків та ускладнень з визначенням диференційованих показів до консервативного та оперативного лікування, індивідуалізованим вибором його характеру, удосконаленням існуючих та розробкою оригінальних методик первинних операцій, спрямованих на максимальне збереження тканини підшлункової залози та відновлення її функціонального резерву, зниження частоти післяопераційних ускладнень і рецидивів первинного захворювання, покращення якості життя хворих, що оперовані.

1. Постпанкреаторезекційний синдром – комплекс мультиорганних функціональних порушень, органічних змін та метаболічних ускладнень, що виникає/прогресує після резекцій підшлункової залози, ступень важкості якого (I-IV) визначається глибиною нутритивних розладів. Етіологічними чинниками розвитку важких форм постпанкреаторезекційного синдрому є прогресування пухлинного чи фіброзного процесу з розвитком важких нутритивних порушень (58,1%), формування метаболічного дефіциту внаслідок екзо- та ендокринної недостатності підшлункової залози (58,1%), наявність вихідної патології печінки (цироз) (41,2%), триваюче зловживання алкоголем (19,4%), зволікання з «радикальним» оперативним втручанням (панкреатодуоденальна резекція) при ускладнених формах хронічного панкреатиту (16,1%), наявність пізніх хірургічних ускладнень (9,7%).

2. Мультиспіральна комп'ютерна томографія з багатофазним скануванням в пізню артеріальну та порталну фази є скрінінговим методом обстеження хворих, що перенесли резекції підшлункової залози з приводу злоякісних новоутворень, який при виявленні вогнищевих змін печінки, біліарної гіпертензії вимагає додаткового проведення магнітнорезонансної томографії. Позитронна емісійна томографія є обов'язковим методом діагностики у пацієнтів з рецидивом пухлини, яким планується повторне оперативне втручання. Магнітнорезонансна томографія є первинним методом моніторингу хворих, оперованих з приводу ускладнених форм хронічного панкреатиту. Застосування розробленого алгоритму дозволило в 95% встановити правильний діагноз і обрати оптимальну лікувальну тактику.

3. Глибокі порушення екзокринної функції підшлункової залози, що виникають після панкреатодуоденальної резекції, не відновлюються в будь-які терміни після операції і пов'язані з прогресуючою атрофією дистальних відділів підшлункової залози. Синдром мальасиміляції, що розвивається після панкреатодуоденальної резекції та тотальної панкреатектомії в 52,9% випадків, пов'язаний з поєднанням екзокринної недостатності підшлункової залози та неспецифічної ентеропатії. Відсутність кореляції порушень екзокринної функції підшлункової залози та ступеня важкості синдрому мальасиміляції обумовлює необхідність моніторингу параметрів нутритивного статусу, а не показників екзокринної функції підшлункової залози після панкреатодуоденальної резекції.

4. Частота післяопераційного цукрового діабету, яка визначається варіантом резекції підшлункової залози, становить 26,7%, при цьому вона не залежить від об'єму видаленої тканини залози, об'єму кукси підшлункової залози, ступеня її фіброзу. Висока частота важких форм цукрового діабету після проксимальних резекцій підшлункової залози пов'язана з поглибленням ендокринної дисфункції підшлункової залози на фоні синдрому мальасиміляції. Застосування патогенетично обґрунтованої лікувальної тактики призводить до

зниження частоти важких форм цукрового діабету в основній групі до 8,3% в порівнянні з 33,3% в контрольній групі.

5. Морфологічним варіантом ураження печінки після резекцій підшлункової залози є неалкогольний стеатоз, який зустрічається в 48,7% панкреатодуоденальної резекції, в 100% – після тотальної панкреатектомії та не зустрічається після дистальної резекції, без тенденції до зворотного розвитку прогресуючий з перебігом часу, факторами ризику розвитку якого є швидке зниження маси тіла після операції та наявність діарейного синдрому. мультиспіральний комп'ютерний томографічний моніторинг стану печінкової паренхіми після панкреатодуоденальної резекції та тотальної панкреатектомії дозволяє своєчасно відокремити групу хворих важким ступенем захворювання, що потребують гіпераліментативної нутритивної підтримки.

6. Тотальна панкреатектомія – операція, що характеризуються глибокими метаболічними порушеннями, ступень важкості яких можна суттєво зменшити адекватною корекцією на основі визначених патогенетичних механізмів, при цьому якість життя оперованих хворих дорівнює такій пацієнтів, що перенесли панкреатодуоденальну резекцію.

7. Регенеративно-репаративні процеси після резекцій підшлункової залози носять двофазний характер: регенераційна гіпертрофія в ранні терміни як після проксимальних, так дистальних резекцій з подальшим розвитком фіброзу та атрофії кукси залози після панкреатодуоденальної резекції та практично повним відновленням гістологічної структури органу (без анатомічного відновлення) після дистальної резекції. В основі компенсації функцій підшлункової залози лежить функціональна взаємозамінність різних відділів травної системи, ступень та характер якої визначається типом оперативного втручання на підшлунковій залозі та інших органах, індивідуальними особливостями організму.

8. Застосування опрацьованої хірургічної тактики у хворих на злоякісні новоутворення органів біліопанкреатодуоденальної зони (кріоабляція кукси підшлункової залози, судинних структур, розширена лімфаденектомія з

нейродисекцією, прецизійне виконанням реконструктивного етапу) дозволяє суттєво зменшити частоту безпосередніх та віддалених специфічних ускладнень, що присутні розширеним радикальним операціям, попередити розвиток важких нутритивних порушень, своєчасно розпочати хіміотерапію, збільшити медіану виживаності хворих.

9. Резекційні методи при ускладнених формах хронічного панкреатиту та пухлинах з проміжним злоякісним потенціалом мають бути органозберігаючими з максимально фізіологічним реконструктивним етапом. Своєчасне виконання панкреатодуоденальної резекції за наявності трьох компресійних ускладнень дозволяє уникнути повторних оперативних втручань, попередити важкі післяопераційні нутритивні порушення і досягти показників якості життя хворих, що відповідають таким після органозберігаючих резекцій.

10. Показники якості життя хворих, що перенесли резекції підшлункової залози, через 6 міс-1 рік після операції наближаються до популяційної норми, за виключенням показників хворих, яким виконана тотальна панкреатектомія, з прогресуванням первинного захворювання, важкими нутритивними порушеннями. Етіопатогенетично обґрунтована лікувальна-діагностична тактика у пацієнтів після резекцій підшлункової залози дозволила знизити частоту важких форм постпанкреаторезекційного синдрому з 23,2% в контрольній групі до 11,5% в основній групі.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Неспецифічність клінічних проявів метаболічних постпанкреаторезекційних порушень та ознак прогресування пухлинного процесу вимагає планового застосування комплексу лабораторних та інструментальних обстежень, зокрема мультиспіральна комп'ютерна томографія з болюсним контрастним підсиленням, магнітнорезонансна томографія + магнітнорезонансна панкреатохолангіографія, позитронна емісійна томографія, маркерного контролю з метою своєчасної верифікації рецидиву пухлини і визначенні оптимальної тактики лікування хворого.
2. Комплексний характер мальасиміляції після резекцій підшлункової залози свідчить про необхідність визначення як функціональної недостатності підшлункової залози, так і інших причин кишкової диспепсії (недостатність абсорбції вуглеводів, жовчних кислот, синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці тощо). Відсутність суттєвих змін в показниках еластази-1 калу після дистальної резекції, її різке зниження без подальшого відновлення після панкреатодуоденальної резекції, пілорозберігаючої панкреатодуоденальної резекції, тотальної панкреатектомії та різноспрямовані зміни після органозберігаючої резекції підшлункової залози роблять за доцільне моніторування цього показника в післяопераційному періоді лише у хворих, що перенесли органозберігаючу резекцію підшлункової залози.
3. Замісна ферментна терапія після панкреатодуоденальної резекції повинна тривало призначатися як при «симптомній», так і «безсимптомній» стеатореї. Контроль ефективності лікування має містити оцінку параметрів нутритивного статусу, а не показників екзокринної функції підшлункової залози.
4. Особливості виникнення та перебігу цукрового діабету після різних варіантів резекцій підшлункової залози обумовлюють диференційований моніторинг та лікування ендокринної недостатності підшлункової залози залежно від типу її резекції.

5. Можливість моніторингу та часткової корекції метаболічного дефіциту, що виникає після тотальної панкреатектомії, з досягненням прийнятних показників виживаності та якості життя оперованих хворих робить можливим виконання цієї операції за відповідними онкологічними показами (мультицентричне ураження підшлункової залози при раку підшлункової залози, інтрадуктальна папілярна муцинозна неоплазма з ураженням головної панкреатичної протоки, метастази раку нирки тощо).
6. Висока частота розвитку стеатозу печінки після панкреатодуоденальної резекції та тотальної панкреатектомії робить за необхідне моніторування стану печінкової паренхіми (нативна комп'ютерна томографія) з врахуванням ступеню та характеру стеатозу при проведенні хіміотерапії та плануванні наступних оперативних втручань (резекція, кріодеструкція метастазів печінки).
7. Збереження навіть мінімального фрагменту кріомодифікованої тканини підшлункової залози при виконанні проксимальних резекцій з приводу злоякісних новоутворень підшлункової залози з метою підтримання ендокринної функції на фоні мобілізації компенсаторних механізмів з боку інших органів та систем та протезуванні екзокринної функції дозволяє уникнути важких метаболічних порушень в післяопераційному періоді і досягти прийнятних показників виживаності хворих.
8. Застосування кріоабляції судинних структур при злоякісних пухлинах біліопанкреатодуоденальної зони за відсутності повного проростання судини пухлиною зменшує частоту безпосередніх післяопераційних ускладнень та летальності, покращує віддалені функціональні результати операцій, дає змогу своєчасного початку хіміотерапії.
9. Використання технологій розширеної лімфо- і нейродисекції у хворих на злоякісні новоутворення, хоча і супроводжується помірним підвищенням частоти безпосередніх ускладнень і летальності, не пов'язано з погіршенням функціонального статусу і якості життя пацієнтів у віддалені терміни після операції, та сприяє підвищенню виживаності оперованих хворих.

10. Органозберігаючі оперативні втручання є пріоритетними у хворих на ускладнені форми хронічного панкреатиту та пухлини з низьким злоякісним потенціалом. В той же час своєчасна панкреатодуоденальна резекція у хворих з трьома компресійними ускладненнями, виконана до розвитку важких метаболічних порушень попереджує прогресуючий нутритивний дефіцит в післяопераційному періоді і дозволяє досягти хороших показників якості життя оперованих пацієнтів.

11. Складність діагностики рецидивів, пізніх ускладнень, метаболічних порушень після резекцій підшлункової залози, що виконані у хворих на ускладнені форми хронічного панкреатиту, злоякісні новоутворення органів біліопанкреатодуоденальної зони, підвищена важкість вибору та технічного виконання етапних, повторних та реконструктивних операцій обумовлює необхідність концентрації таких хворих в спеціалізованих відділеннях та центрах, що обладнані сучасною апаратурою і мають висококваліфікованих спеціалістів в галузі лабораторної та інструментальної діагностики, інтервенційної радіології та гепатопанкреатобіліарної хірургії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аганезов С.А. Морфологические и гистохимические изменения в культе поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции / С.А. Аганезов, Р.О. Перзадаев // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. – 1974. – Т.67, вып.10. – С.15 –19.
2. Алибегов Р.А. Факторы прогноза и качество жизни больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию /Р.А.Алибегов, Т.И.Прохоренко, О.А.Сергеев, И.Д.Жвиташвили // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. –Т.14, №1. – С.96–101.
3. Араблинский А.В. К вопросу о неинвазивной диагностике жирового гепатоза при неалкогольном стеатогепатите/А.В.Араблинский, М.Х.Чеченов // Медицинская визуализация. – 2008. – № 1. – С.46–51.
4. Бакунов В.А. Влияние выключения внешнесекреторной способности поджелудочной железы на структуру слизистой желудка /В.А.Бакунов// Патология и экспериментальная хирургия поджелудочной железы:клинико-экспериментальное исследование. – Ставрополь,1979. – С.28–33.
5. Березницкий Я.С. Хирургическое лечение опухолей панкреатодуоденальной зоны / Я.С.Березницкий, Л.М.Гришина, Р.В.Дука и др. //Харківська хірургічна школа. – 2008. – Т.29, № 2. – С.79–81.
6. Благовидов Д.Р. Компенсаторные процессы после резекций поджелудочной железы (в эксперименте) / Д.Р. Благовидов, Д.С. Саркисов – М.: Медицина.– 1976.– 136 с.
7. Велигоцкий Н.Н. Проблемы хирургического лечения хронического панкреатита / Н.Н.Велигоцкий, Д.В.Оклея // Международный медицинский журнал.– 2006. – Т.12, № 1. – С.45–50.
8. Войновский А.Е. Дифференцированная хирургическая тактика при хроническом панкреатите : автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия», 14.00.19 «Лучевая диагностика и

- лучевая терапия» /А.Е. Войновский. – М., 2008. – 42 с.
9. Волков В.С. Резекция поджелудочной железы / В.С. Волков, Е.С. Катанов – Саранск: изд-во «Саранск».– 1990.– 128 с.
 - 10.Габисониа Г. Компенсаторные процессы после субтотальной дистальной резекции поджелудочной железы : автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук : спец 14.777 «Хирургия» / Г. Габисониа.– Тбилиси, 1971.– 45 с.
 - 11.Гаджиев А.Н. Изменение углеводного обмена и инкреторной функции поджелудочной железы после ее обширных резекций (экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук.– спец. 14.00.27 «Хирургия» / А.Н. Гаджиев. – Баку, 1994.– 27 с.
 - 12.Гальперин Э.И. Хронический панкреатит, резекционные и дренирующие вмешательства / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, Г.Г. Ахаладзе, Р.М. Нурутдинов // Хирургия. – 2006. – № 8. – С. 4–9.
 - 13.Гланц С. Медико–биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998.– 459 с.
 - 14.Данилов М.В. Повторные и реконструктивные операции при заболеваниях поджелудочной железы : руководство для врачей / М.В. Данилов, В.Д. Федоров – М. : Медицина, 2003.– 424 с.
 - 15.Добров С.Д. Органосохраняющие технологии при хроническом панкреатите головки поджелудочной железы / С.Д. Добров, А.С. Полякевич, Е.М. Блажитко, Г.Н. Толстых, В.А. Митин // Анналы хирургической гепатологии. – 2007.– Т.12, № 2.– С. 96–102.
 - 16.Зубков О.Б. Хирургия хронического панкреатита. Морфофункциональные аспекты / О.Б.Зубков, Б.С.Запорожченко, В.И.Шишлов // Хірургія України.– 2006.–№ 4.– С.47–52.
 - 17.Егоров В.И. Результаты стандартной и расширенной панкреатодуоденальной резекции при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы // В.И.Егоров, В.А.Вишневский, И.А.Козлов и др. Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 4. – С.19–32.

- 18.Егоров В.И. КТ–ангиография как надежный метод верификации заболеваний, вариантов строения и послеоперационных изменений артерий целиако–мезентериального бассейна / В.И. Егоров, Н.И. Яшина, Г.Г. Кармазановский, А.В. Федоров // Медицинская визуализация.– 2009.– № 3.– С.82–93.
- 19.Егоров В.И. Возможности методов визуализации для определения объема оперативного вмешательства при мультифокальных внутривисцеральных папиллярных муцинозных опухолях поджелудочной железы (Клиническое наблюдение) / В.И. Егоров, Г.Г. Кармазановский, А.И. Щеглев и др. // Медицинская визуализация. – 2009.– № 2.– С.34–40.
- 20.Егоров В.И. Резекция головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Как делать и как называть ? / В.И. Егоров, В.А. Вишневский, А.Т. Шастный, Шевченко Т.В., Жаворонкова О.И., Петров Р.В., Полторацкий М.В., Мелехина О.В.// Хирургия.– 2009.– №8.– С.57 –66.
- 21.Ивашкин В.Т. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение / В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, И.А. Соколова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – № 6. – С.32–37.
- 22.Кадошук Т.А. Оценка эффективности органосохраняющей хирургической тактики при осложненном хроническом панкреатите / Т.А. Кадошук, О.Е. Каниковский, В.В. Петрушенко и др. // Клиническая хірургія .– 2009.– № 7–8. – С.48–50.
- 23.Кармазановский Г.Г. Целесообразность и диагностическая эффективность болюсного контрастного усиления при компьютерно-томографической диагностике рака поджелудочной железы / Г.Г. Кармазановский, О.Ю. Ахлынова // Хирургия.– 2009.– № 1. – С.60–67.
- 24.Кармазановский Г.Г. Компьютерно-томографические критерии выбора метода и оценки результатов хирургического лечения хронического панкреатита/ Г.Г. Кармазановский, И.А.Козлов,Н.И.Яшина, Л.В.Винокурова// Медицинская визуализация.– 2006.– № 3 – С.75–86.

25. Козлов И.А. Резекция головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите / И.А. Козлов, В.А. Кубышкин // Хирургия. – 2004. – № 11. – С. 64–69.
26. Копчак В.М. Современные хирургические подходы в хирургическом лечении осложненных форм хронического панкреатита / В.М. Копчак, А.Ю. Усенко, И.М. Тодуров и др. // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2–3. – С. 96–97.
27. Копчак В.М. Хирургическое лечение хронического панкреатита / В.М. Копчак, И.В. Хомяк, Д.А. Чевердюк и др. // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2. – С. 124–125.
28. Краснов В.П. О пролиферации экзо- и эндокринного отдела поджелудочной железы после ее резекции / В.П. Краснов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1978, Т. 85, № 4. – С. 464–467.
29. Кубышкин В.А. Рак поджелудочной железы / В.А. Кубышкин, В.А. Вишневский В.А. – М.: ИД «Медпрактика» – М., 2003. – 386 с.
30. Лебедева А.Н. Изучение углеводного обмена после дистальной резекции поджелудочной железы при хроническом панкреатите / А.Н. Лебедева, В.С. Демидова, В.А. Кубышкин, Т.В. Шевченко, И.Т. Пашовкин // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 18–21.
31. Лучевая диагностика (МРТ, КТ, УЗИ, ОФЭКТ и ПЭТ) заболеваний печени: Руководство для врачей / Под ред. Труфанова Г.Е. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 264 с.
32. Маслов С.И. Восходящая инфекция желчных путей после панкреатодуоденальной резекции / С.И. Маслов // Актуальные вопросы хирургической патологии органов пищеварения. – 1968. – С. 121–124.
33. Мукарамов А.И. Секреторная деятельность тонкой кишки после резекции поджелудочной железы / А.И. Мукарамов // Вестник хирургии имени Грекова. – 1976. – Т. 117, № 10. – С. 49–51.
34. Ничитайло М.Е. Рациональная техника панкреатодуоденальной резекции и применение трансплантационных технологий как основа

- благоприятных непосредственных результатов / М.Е. Ничитайло, А.В. Скумс, А.И. Литвин, В.П. Шкарбан, И.И. Булик, Ю.П. Цюра // Клиническая хирургия.– 2009.– № 6.– С.5–8.
35. Оноприев В.И. Отдаленные результаты хирургического лечения различных клиничко–морфологических форм хронического осложненного панкреатита / В.И. Оноприев, М.Л. Рогаль, Г.С. Жуков и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 142–149.
- 36.Островский А.Г. Влияние обширных резекций поджелудочной железы на билиарную систему / А.Г. Островский, Ю.К. Майдель //Анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия. – Саранск.– 1975.– С.339–340
- 37.Паклина О.В. Морфогенез хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы : автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / О.В. Паклина.– М., 2009.– 47 с.
- 38.Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – 448 с.
- 39.Постпанкреаторезекционный синдром / В.С. Земсков, В.И. Билецкий, С.Н. Панченко, В.Д. Люлькин – К. : Здоров'я, 1986. – 176 с.
- 40.Пугачева О.Г. Перспективы компьютернотомографической диагностики рака поджелудочной железы (обзор зарубежной литературы) / О.Г. Пугачева, Г.Г. Кармазановский // Медицинская визуализация.– 2008.– №3.– С.84–93.
- 41.Радионов И.А. Оптимизация методов диагностики первичноо хронического панкреатита при его оперативном лечении / И.А. Радионов, Л.И. Зинчук, К.А. Краснов // Бюллетень СО РАМН.– 2009.– Том 139, № 5. – С.107–112.
- 42.Рязанов Д.Ю. Діагностика та хірургічне лікування панкреатиту на етапах розвитку його ускладнень : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт.

- мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія» /Д.Ю. Рязанов. – Запоріжжя, 2006.– 41 с.
- 43.Савельева Т.В. Применение многослойной спиральной компьютерной томографии при планировании лечения пациентов с опухолевым поражением органов билиопанкреатодуоденальной зоны / Т.В. Савельева Т.В., В.А. Кащенко, Т.Н. Трофимова, А.Е. Борисов // Вестник хирургии имени Грекова. – 2009.– Т. 168, № 2. – С. 34–40.
 - 44.Скумс А.В., Ничитайло М.Ю., Цюра ЮП. Панкреатодуоденальна резекція з резекцією судин в лікуванні раку головки підшлункової залози / А.В. Скумс, М.Ю. Ничитайло, Ю.П. Цюра //Клінічна хірургія.–2009.– Т.1.– С.52–55.
 - 45.Старченко Г.А. Результаты гастропанкреатодуоденальной резекции по поводу периампуллярного рака / Г.А. Старченко, В.В. Данильченко, К.А. Бултачев, О.В. Рыков, А.Г. Котельников // Анналы хирургической гепатологии.– 2009.– Т. 14, № 2.– С.76–83.
 - 46.Тимербулатов В.М. Возможна ли коррекция инсулиновой недостаточности путем аутотрансплантации селезеночной ткани при проведении дуоденопанкреатэктомии? / В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, Ш.В. Тимербулатов // Хирургия. – 2006. – № 3. – С. 22–27.
 - 47.Тлостанова М.С. Роль позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ALU) в определении стадии, прогноза и оценке эффективности хирургического лечения рака поджелудочной железы / М.С. Тлостанова, Л.А. Тютин, Д.В. Рыжкова и др. // Медицинская визуализация. – 2008. – № 4.– С.55–60.
 - 48.Тодуров И.М. Хирургическое лечение осложненных форм хронического панкреатита: дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія» / И.М. Тодуров. – К., 2005. – 316 с.
 - 49.Халматов А.Х. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы после резекции ее различных отделов : автореф. дис. на соиск. уч. степ.

- докт. мед. наук : спец. 14777 «Хирургия»/ А.Х. Халматов. – Свердловск, 1970.– 33 с.
- 50.Хидоятов Б.А. Электронномикроскопический и количественный анализ экзо– и эндокринных отделов поджелудочной железы после ее частичной резекции / Б.А. Хидоятов, Т.А. Томилина // Труды молодых ученых Узбекистана. – 1975.–Т.6, № 21.– С.127–128.
- 51.Хирургия поджелудочной железы: [монография] / А.А.Шалимов, С.А.Шалимов, М.Е.Ничитайло, А.П.Радзиховский. – Симферополь: Таврида, 1997.– 560 с.
- 52.Хунов З.Д. Особенности кровоснабжения панкреатодуоденальной зоны после резекции и полного удаления поджелудочной железы : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд.мед.наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» /З.Д. Хунов.– Ставрополь, 1972.– 16 с.
- 53.Шалимов А.А. Радикальное хирургическое лечение рака органов периапулярной зоны / А.А.Шалимов, В.М.Копчак // Клінічна хірургія.– 2006.– № 6.– С.21–25.
- 54.Шарашидзе Л.К. Структурные и гистохимические изменения печени после субтотальной резекции поджелудочной железы / Л.К. Шарашидзе, И.И. Джимшерашвили, А.А. Кутубидзе // Тр. Ин-та эксперимент. и клинич. хирургии Министерства здравоохранения ГССР, – 1976.– Т.16.– С.34–39.
- 55.Шеянов Г.Г. Чувствительность частично панкреатэктомизированных крыс к инсулину / Г.Г. Шеянов, Г.А. Рапопорт // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины.– 1972.– Т.3, № 5. – С.33–35.
- 56.Шкарбан П.Е. Хирургическое лечение хронических панкреатитов с непроходимостью главного панкреатического протока : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук – спец. 14.00.27 «Хирургия» / П.Е. Шкарбан. – К., 1979.– 27 с.

- 57.Щеголев А.И. Онкоморфология поджелудочной железы : Пособие для врачей / А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, Н.Н. Щеголева, О.Д. Мишнев – М.: 2007.– 53 с.
- 58.Abramson M.A. Surgical resection versus palliative chemoradiotherapy for the management of pancreatic cancer with local venous invasion: a decision analysis / M.A.Abramson, E.W.Swanson, E.E.Wang // J. Gastrointest. Surg. – 2009.– V.13, N1.– P.26–34.
- 59.Agarwal G. Prospective study of pancreatic b–cell and exocrine function following duct decompression in tropical calcific pancreatitis / G. Agarwal, S. Sikora, G. Choudhuri, E. Bhatia // World J Surg.– 2002.– Vol. 26, N 2. – P. 171–175.
- 60.Agnifili A. Pylorus–preserving pancreatoduodenectomy allows a better maintenance of glucose homeostasis / A Agnifili, M. Marino, R.Verzaro et al. // Minerva Gastroenterol Dietol. – 1997.– Vol. 43, N 3. – P. 135–142.
- 61.Alexakis N. Duodenum– and spleen–preserving total pancreatectomy for end–stage chronic pancreatitis / N. Alexakis, P. Ghaneh, S. Connor et al. // Br J Surg. –2003.– Vol. 90, N 11.– P. 1401–1408.
- 62.Alexakis N. Major resection for chronic pancreatitis in patients with vascular involvement is associated with increased postoperative mortality / N. Alexakis, R. Sutton, M. Raraty et al. // Br J Surg. – 2004.– Vol. 91, N 8.– P.1020–1026.
- 63.Allendorf J., Schroepe B., Lauerman M. et al.Postoperative glycemic control after central pancreatectomy for mid–gland lesions.central pancreatectomy for mid–gland lesions // World J Surg. –2007.– Vol. 31, N 1.– P. 164–168.
- 64.Amann S. Acid steatocrit: A simple rapid gravimetric methods to determine steatorrhea / S. Amann, S. Josephson, P. Toskes // Am J Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92. – P. 2280 – 2284.
- 65.Amano H. Pancreatic duct patency after pancreaticogastrostomy: long–term follow–up study / H. Amano, T. Takada, B. Ammori et al // Hepatogastroenterology. – 1998. – Vol. 45, N 24. – P. 2382–2387.

- 66.Andersen D. Mechanisms and emerging treatments of the metabolic complications of chronic pancreatitis / D. Andersen // *Pancreas*. – 2007.– Vol. 35, N 1.– P.1–15.
- 67.Armstrong T. Pancreaticoduodenectomy for peri–ampullary neoplasia leads to specific micronutrient deficiencies / T. Armstrong, L. Strommer, F. Ruiz–Jasbon et al.// *Pancreatology*. – 2007. – Vol. 7, N 1.– P. 37–44.
- 68.Aspelund G. Improved outcomes for benign disease with limited pancreatic head resection / G. Aspelund, M. Topazian, J. Lee, D. Andersen // *J Gastrointest Surg*. –2005.– Vol. 9, N 3. – P. 400–409.
- 69.Assan R. Survival and rehabilitation after total pancreatectomy. A follow–up of 36 patients / R. Assan, J. Alexandre, A. Tiengo et al. // *Diabete Metab*. – 1985. – Vol.11, N 5. – P. 303–309.
- 70.Aube C. Evaluation of the permeability of pancreaticogastric anastomoses (PGA) with dynamic magnetic resonance pancreatography after secretin stimulation (secretin MRCP) / C. Aube, J. Lebigot, P. Pessaux et al. // *Abdom Imaging*. – 2003. – Vol. 28, N 4. – P. 563–570.
- 71.Bak M. Therapeutic problems of patients with diabetes mellitus after total pancreatectomy / M. Bak // *Pol Arch Med Wewh*. – 1989.–Vol. 81, N 3.– P. 137–143.
- 72.Barkin J. Defect in assimilation following combined radiation and chemotherapy in patients with locally unresectable pancreatic carcinoma / J. Barkin, M. Kalser, S. Thomsen, D. Redlhammer // *Cancer*. – 1982.– Vol. 50, N 10. – P. 2189–2192.
- 73.Bassi C. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition / C.Bassi, C.Dervenis, G.Butturini, et al. // *Surgery*. – 2005.–Vol. 138.– P.8–13.
- 74.Beger H.G. Duodenum–preserving subtotal and total pancreatic head resections for inflammatory and cystic neoplastic lesions of the pancreas / H.G.Beger, B.M.Rau, F.Gansauge, B.Poch // *J. Gastrointest Surg*. – 2008.– Vol.12, N 6.– P.1127–1132.

75. Beger H.G. Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience / H.G. Beger, W. Schlosser, H.M. Friess, M.W. Buchler // *Ann. Surg.* – 1999. – 230:5129.
76. Belina F. Duodenopancreatectomy versus duodenum-preserving pancreatic head excision for chronic pancreatitis / F. Belina, J. Fronek, M. Ryska // *Pancreatology.* – 2005. – N 5. – P. 547–552.
77. Bielecki K. Postoperative intestinal mioelectric disorders after Whipple and Traverso–Longmire pancreatoduodenectomies in pigs / K. Bielecki, K. Borycka, A. Kiciak et al. // *ISW 2007 (Abstract book).* – 2007. – P. 59.
78. Billings B. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? / B. Billings, J. Christein, W. Harmsen et al. // *J Gastrointest Surg.* – 2005. – Vol. 9, N 8. – P. 1059–1066.
79. Bini L. Medical therapy of malabsorption in patients with head pancreatic resection / L. Bini, L. Fantini, R. Pezzilli et al. // *JOP. J Pancreas (Online)* – 2007. – Vol.8, N 2. – P. 151–155.
80. Bittner R. Glucose homeostasis and endocrine pancreatic function in patients with chronic pancreatitis before and after surgical therapy / Bittner R., Butters M., Büchler M. et al. // *Pancreas.* – 1994. – Vol. 9, N 1. – P. 47–53.
81. Blanc B. Limited pancreatic resections for intraductal papillary mucinous neoplasm / B. Blanc, A. Sauvanet, A. Couvelard, et al. // *Chir (Paris).* – 2008. – Vol.145, N6. – P.568–578.
82. Blanchet M. Total pancreatectomy for mucinous pancreatic tumors / M. Blanchet, F. Andrelli, J. Scoazek // *Ann Chir.* – 2002. – Vol. 127, N 6. – P. 439–448.
83. Blondet J. The role of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis / J. Blondet, A. Carlson, T. Kobayashi et al. // *Surg Clin North Am.* – 2007. – Vol. 87, N 6. – P. 1477–501.
84. Bloomston M. Cytoreduction results in high perioperative mortality and decreased survival in patients undergoing pancreatectomy for neuroendocrine

- tumors of the pancreas / M. Bloomston, P. Muscarella, M. Shah et al. // *J Gastrointest Surg.*–2006.– Vol. 10, N 10.– P. 1361–1370.
85. Bluemke D. Recurrent pancreatic adenocarcinoma: spiral CT evaluation following the Whipple procedure / D. Bluemke, R. Abrams, C. Yeo, et al. // *Radiographics.* – 1997. – Vol. 17, N. 2. – P. 303–313.
86. Bluemke D. CT evaluation following Whipple procedure: potential pitfalls in interpretation / D. Bluemke, E. Fishman, J. Kuhlman et al. // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1992. – Vol. 16, N. 5. – P. 704–708.
87. Bockhorn M. Crossing the Rubicon: when pancreatic resection with curative intent ends in an R2 status: impact of "Desmoplastic Pseudo–Pancreatitis" and anatomical site of irresectability / M. Bockhorn, G. Cataldegirmen, A. Kutup et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Feb 19.
88. Braga M. Pancreatic enzyme replacement therapy in post–pancreatectomy patients / M. Braga, M. Cristallo, R. De Franchis et al. // *Int. J. Pancreatol.* – 1989. – N 5 (Suppl). – P. 37–44.
89. Braga M. Postoperative management of patients with total exocrine pancreatic insufficiency / M. Braga, A. Zerbi, S. Dal Cin et al. // *Br J Surg.* – 1990. – Vol. 77, N6. – P. 669–672.
90. Braga M. Fat absorption and gastroenteric pH profile in postsurgical pancreatic insufficiency: role of the association of H₂–receptor antagonists with pancreatic enzymes / M. Braga, A. Zerbi, A. Malesci et al. // *Pancreas.* – 1993. – Vol 8, N 4. – P. 494–498.
91. Briggs C.D. Systematic review of minimally invasive pancreatic resection / C.D. Briggs, C.D. Mann, G.R. Irving, et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – Vol. 13, N6. – P. 1129–1137.
92. Bruno M. Comparative effects of enteric–coated pancreatin microsphere therapy after conventional and pylorus–preserving pancreatoduodenectomy / M. Bruno, J. Borm, F. Hoek et al. // *Br J Surg.*– 1997. – Vol. 84. – P. 952–956.
93. Bruno O. Utility of CT in the diagnosis of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy in patients with soft pancreas / O. Bruno, G.

- Brancatelli, A. Sauvanet et al. // Am. J. Roentgenol.– 2009.– Vol. 193, N 3.– P.175–180.
94. Büchler M. Duodenum–preserving pancreatic head resection: long–term results / M. Büchler, H. Friess, R. Bittner et al // J Gastrointest Surg. – 1997. – Vol.1, N 1. – P. 13–19.
 95. Büchler M. Changes in morbidity after pancreatic resection – toward the end of completion pancreatectomy / M. Büchler, M. Wagner, B. Schmied et al. // Archive Surgery. – 2003. – Vol. 138, N 12. – P. 1310–1315.
 96. Calculli L. Exocrine pancreatic function assessed by secretin cholangio–Wirsung magnetic resonance imaging / L.Calculli, R.Pezzilli, M.Fiscaletti, et al. // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2008.– Vol.7, N2.– P.192–195.
 97. Casadei R. Clinical outcome of patients who underwent total pancreatectomy/ R. Casadei, C.Ricci, F.Monari et al. //Pancreas.-2010.- Vol.39, N 4. – P. 546–547.
 98. Cataldegirmen G. Late morbidity after duodenum–preserving pancreatic head resection with bile duct reinsertion into the resection cavity / G. Cataldegirmen, D. Bogoevski, O. Mann et al. // Br J Surg. – 2007.– Dec 27.
 99. Chiang K. Pancreaticoduodenectomy versus Frey's procedure for chronic pancreatitis: preliminary data on outcome and pancreatic function / K. Chiang, C. Yeh, J. Hsu et al. // Surg Today. – 2007.– Vol. 37, N 11.– P. 961–966.
 100. Crippa S. Middle pancreatectomy: indications, short– and long–term operative outcomes / S. Crippa, C. Bassi, A. Warshaw et al. // Ann Surg. – 2007. – Vol. 246, N 1.– P. 69–76.
 101. Dalla Valle R. Pancreatic carcinoma recurrence in the remnant pancreas after a pancreaticoduodenectomy / R. Dalla Valle, C. Mancini, P. Crafa, R. Passalacqua // JOP. – 2006.– Vol. 7, N 5.– P. 473–477.
 102. DeLeon D.D. Role endogenous glucagon like peptide 1 in islet regeneration after partial pancreatectomy / D.D. DeLeon, S. Deng, R. Madani et al.// Diabetes. – 2003. – Vol. 52, N 2. – P. 365–371.

103. Diener M.K. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / M.K. Diener, N.N. Rahbari, L. Fischer et al. // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 247, N 6. – P. 950–961.
104. Doi R. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. / R. Doi, M. Imamura, R. Hosotani, et al. – 2008. – Vol. 38, N 11. – P. 1021–1028.
105. Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme replacement therapy : exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery / J. Dominguez-Munoz // *HPB (Oxford)*. – 2009. – Vol. 11, Suppl. 3. – P. 3–6.
106. Doi R. Dresler C. Metabolic consequences of (regional) total pancreatectomy / C. Dresler, J. Fortner, K. McDermott, D. Bajorunas // *Ann Surg.* – 1991. – Vol. 214, N 2. – P. 131–140.
107. Duron F. Pancreatectomy and diabetes / F. Duron, J. Duron // *Ann Chir.* – 1999. – Vol. 53, N 5. – P. 406–411.
108. Eddes E. Cholecystokinin secretion in patients with chronic pancreatitis and after different types of pancreatic surgery / E. Eddes, A. Masclee, H. Gielkens et al. // *Pancreas.* – 1999 – Vol. 19, N 2. – P. 119–125.
109. Eddes E. Pancreatic polypeptide secretion in patients with chronic pancreatitis and after pancreatic surgery / E. Eddes, M. Verkijk, H. Gielkens et al. // *Int J Pancreatol.* – 2001. – Vol. 29, N 3. – P. 173–180.
110. Endo K. Erythritol-based dry powder of glucagon for pulmonary administration / K. Endo, S. Amikawa, A. Matsumoto // *Int J Pharm.* – 2005. – Vol. 290, N 1–2. – P. 63–71.
111. Falconi M. Long-term results of Frey's procedure for chronic pancreatitis: a longitudinal prospective study on 40 patients / M. Falconi, C. Bassi, L. Casetti et al. // *J Gastrointest Surg.* – 2006. – N 10. – P. 504–510.
112. Falconi M. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours / M. Falconi, W. Mantovani, S. Crippa et al. // *Br J Surg.* – 2007. – Nov 26.

113. Fang W.L. Functional and morphological changes in pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy / W.L.Fang, C.H.Su, Y.M.Shyr, et al. // *Pancreas*. – 2007. – Vol.35, N4. – P.361–365.
114. Farkas G. Dose-dependent effect of pancreatin replacement upon the pancreatic function in the period after pancreatic surgery / G. Farkas, L. Leindler, G. Mihalovits // *Magy Seb.* – 2001. – Vol. 54, N 6. – P.347–350.
115. Farnell M. The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence / M. Farnell, G. Aranha, Y. Nimura, F. Michelassi // *J Gastrointest Surg.* – 2008. – Vol.12,N4.-P.651-656.
116. Farnell M. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma / M. Farnell, R. Pearson, M. Sarr et al. // *Surgery*. – 2005. – Vol. 138, N 4. – P. 618–628.
117. Farsi M. Treatment of the pancreatic stump after pancreaticoduodenectomy. duct occlusion versus pancreaticojejunostomy / M. Farsi, B. Boffi, S. Cantafio et al. // *Minerva Chir.* – 2007. – Vol. 62, N 4. – P. 225–233.
118. Frey C. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure) / C. Frey, K. Mayer // *World J Surg.* – 2003. – Vol. 27. – P. 1217–1230.
119. Fujino Y. Long-term assessments after pancreaticoduodenectomy with pancreatic duct invagination anastomosis / Y.Fujino, Y.Suzuki, I.Matsumoto // *Surg Today*. – 2007. – Vol.37, N.10. – P.860–866.
120. Fujita H. Nutritional management after massive resection of the pancreas / H. Fujita, K. Katayama, Y. Kusajima et al. // *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. – 1984. – Vol. 85, N 9. – P. 990–994.
121. Furuta K. Experimental study on liver regeneration after simultaneous partial hepatectomy and pancreatectomy / K. Furuta, A. Kakita, T. Takahashi // *Hepatol Res.* – 2000. – Vol. 17, N 3. – P. 223–236.

122. Gaia E. Medical complications of pancreatic resections / E. Gaia, P. Salacone // JOP. – 2007. – Vol. 8, Suppl 1. – P. 114–117.
123. Gagandeep S. Extended pancreatectomy with resection of the celiac axis: the modified Appleby operation / S. Gagandeep, A. Artinyan, N. Jabbour et al. // Am J Surg. – 2006. – Vol. 192, N 3. – P. 330–335.
124. Garcea G. Total pancreatectomy with and without islet cell transplantation for chronic pancreatitis: a series of 85 consecutive patients / G. Garcea, J. Weaver, J. Phillips // Pancreas. – 2009. – Vol. 38, N1. – P. 1–7.
125. Germentia S. Quality of life in long-term survivors after pancreaticoduodenectomy / S. Germentia, R. Salvia, F. Mazzearella, Malleo G, Partelli S, Rossini R, Inama M, Pederzoli P // JOP. J. Pancreas (Online). – 2008. – Vol. 9, N 6 (Suppl). – P. 814–815.
126. Giulianotti P.C. Robotic-assisted laparoscopic distal pancreatectomy of a redo case combined with autologous islet transplantation for chronic pancreatitis / P.C. Giulianotti, J. Kuechle, P. Salehi, V. Gorodner, C. Galvani, E. Benedetti, J. Oberholzer // Pancreas. – 2009. – Vol. 38, N 1. – P. 105–107.
127. Gleisner A. Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? / A. Gleisner, L. Assumpcao, J. Cameron et al. // Cancer. – 2007. – Vol. 10, N 11. – P. 2484–2492.
128. Gruessner R. Transplant options for patients undergoing total pancreatectomy for chronic pancreatitis / R. Gruessner, D. Sutherland, L. Dunn et al. // J Am Coll Surg. – 2004. – Vol. 198, N 4. – P. 559–567.
129. Haberkorn U. Pancreatic cancer-Diagnostics: PET/ U. Haberkorn // Chinese-German Journal of Clinical Oncology – 2007. – Vol. 6, N2. – P. 117–122.
130. Hackert T. Acute retinopathy following pancreatic head resection for chronic pancreatitis: a rare, severe complication / T. Hackert, W. Hartwig, H. Friess et al. // JOP. – 2005. – Vol. 6, N 5. – P. 460–463.
131. Hamilton L. Hemoglobin A1c can be helpful in predicting progression to diabetes after Whipple procedure / L. Hamilton, D. Rohan Jeyarajah // HPB (Oxford). – 2007. – Vol. 9, N1. – P. 26–28.

- 132.Hartwig W. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk–analysis and long–term outcome / W.Hartwig, T.Hackert, U.Hinz, et al. // Ann Surg. – 2009.– Vol.250, N1.– P.81–87.
- 133.Hashimoto N. In vivo evaluation of long–term patency of pancreaticoenterostomy after Whipple operation / N. Hashimoto, H. Fujiwara, H. Nomura, H. Ohyanagi //Hepatogastroenterology. – 2000.– Vol. 47, N 33. – P. 866–888.
- 134.Hashimoto N. Comparison of the functional and morphological changes in the pancreatic remnant between pylorus–preserving pancreatoduodenectomy and pancreatoduodenectomy / N. Hashimoto, T. Yasuda, S. Haji et al. //Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol. 50, N 54. – P. 2229–2232.
- 135.Hashimoto M. CT features of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / M.Hashimoto, M.Koga, K.Ishyama, et al. // American J. Roentgenol. – 2007. – Vol.188, N. 4. – P. 323–327.
- 136.Hayashi K. Differentiation and proliferation of endocrine cells in the regeneratiny rat pancreas after 90% pancreatectomy / K. Hayashi, H. Takai, K. Handa // Arch.Histol.Cytol. – 2003. – Vol. 66, N 2. – P. 163–174.
- 137.Heidt D. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and postoperative sequelae / D. Heidt, C. Burant, D. Simeone // J Gastrointest Surg. – 2007.– Vol.11, N 2.– P. 209–216.
- 138.Heise J. Effect of resection or duct drainage on glucose stimulated beta cell function in chronic pancreatitis / J. Heise, H. Becker, C. Niederau, H. Roher // Langenbecks Arch Chir. – 1994. – Vol. 379, N 1. – P. 44–49.
- 139.Heise J. Long–term results following different extent of resection in chronic pancreatitis / J. Heise, M. Katoh, R. Lüthen, H. Röher // Hepatogastroenterology. – 2001.– Vol. 48, N 39. – P. 864–868.
- 140.Higashiguchi T. Importance of nutritional management for the treatment of carcinoma of the pancreas / T. Higashiguchi, T. Kita, T. Noguchi et al. // Gan To Kagaku Ryoho. – 1988. – Vol. 15. – P. 847–853.

- 141.Hirano S. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results / S. Hirano, S. Kondo, T. Hara //Ann Surg. 2007.– Vol. 246, N 1.– P. 46–51.
- 142.Horst E. Accelerated radiochemotherapy in pancreatic cancer is not necessarily related to a pathologic pancreatic function decline in the early period / E. Horst, M. Seidel, O. Micke et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys.– 2002 .– Vol. 52, N 2.– P. 304–309.
- 143.House M. Incidence and outcome of biliary strictures after pancreaticoduodenectomy / M. House, J. Cameron, R. Schulick et al. // Ann Surg. – 2006. – Vol. 243, N 5.– P. 571–576.
- 144.Hsu J. Outcome of pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis / J. Hsu, C. Yeh, T. Hwang et al. // J Formos Med Assoc. – 2005. – Vol. 104, N 11. – P. 811–815.
- 145.Huang J. Quality of life and outcomes after pancreaticoduodenectomy / J. Huang, C. Yeo, T. Sohn //Ann Surg.–2000. – Vol.231, N6.– P.890–898.
- 146.Huguier M. Cancer of the exocrine pancreas. A plea for resection / M. Huguier, H. Baumel, J. Manderscheid // Hepatogastroenterology. – 1996.– Vol 43, N 9.– P. 721–729.
- 147.Hutchins R. Long-term results of distal pancreatectomy for chronic pancreatitis in 90 patients / R. Hutchins, R. Hart, M. Pacifico et al. // Curr Surg. – 2003. – Vol. 60, N5.– P. 482–487.
- 148.Hyodo M. Pancreatogastrostomy (PG) after pancreatoduodenectomy with or without duct-to-mucosa anastomosis for the small pancreatic duct: short- and long-term results / M. Hyodo, H. Nagai // Hepatogastroenterology. – 2000.– Vol. 47, N 34.– P. 1138–1141.
- 149.Ihse I. Total pancreatectomy for cancer of the pancreas: is it appropriate? / I. Ihse, H. Anderson, A. Ander-Sanberg // World J Surg. – 1996. – Vol. 20, N3. – P. 288–293.

150. Ihse I. Intraoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the pancreas / I. Ihse, R. Andersson, A. Ask et al. // *Pancreatology*. – 2005. – Vol. 5, N 4–5. – P. 438–442.
151. Imamura M. A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer / M. Imamura, R. Doi, T. Imaizumi et al. // *Surgery*. – 2004. – Vol. 136, N 5. – P. 1003–1111.
152. Ishigami K. Significance of perivascular soft tissue around the common hepatic and proximal superior mesenteric arteries arising after pancreaticoduodenectomy: evaluation with serial MDCT studies / K. Ishigami, et al. // *Abdom. Imaging* – 2008. – Vol. 33, N 6. – P. 654–61.
153. Ishigami K. Significance of mesenteric lymphadenopathy after pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinomas: evaluation with serial MDCT studies / K. Ishigami K., K. Yoshimitsu, H. Irie, et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2007. – Vol. 61, N 3. – P. 491–498.
154. Ishikawa O. Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas / O. Ishikawa // *Hepatogastroenterology*. – 1996. – Vol. 43. – P. 320–325.
155. Ishikawa O. Long-term follow-up of glucose tolerance function after pancreaticoduodenectomy: comparison between pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy / O. Ishikawa, H. Ohgashi, H. Eguchi et al. // *Surgery*. – 2004. – Vol. 136, N 3. – P. 617–623.
156. Ishizu H. The role of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) after resection of the pancreas / H. Ishizu, M. Takahashi, Y. Kondo et al. // *Surg Today*. – 1997. – Vol. 27, N 3. – P. 285–287.
157. Ito K. Duodenum preservation in pancreatic head resection to maintain pancreatic exocrine function (determined by pancreatic function diagnostic test and cholecystokinin secretion) / K. Ito // *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. – 2005. – Vol. 12, N 2. – P. 123–128.

- 158.Ito T. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan / T. Ito, M. Otsuki, T. Itoi // J Gastroenterol. – 2007.– Vol. 42, N 4. – P. 291–297.
- 159.Iwasaki M. Pathophysiologi in diabetes after major resection of the pancreas with special reference to insulin metabolism and glucagon secretion (autotranslation) / M. Iwasaki // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. – 1982. – Vol. 58, N 3. – P. 248 – 258.
- 160.Jang J. Randomized prospected trial of the effect of induced hypergastrinemia on the prevention of pancreatic atrophy after pancreatoduodenectomy in humans /J.Jang, S.Kim, J.Han et al. // Ann. Surg. – 2003.– Vol.237,N4. – P.522-529.
- 161.Jang J. Comparison of the functional outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy / J. Jang, S. Kim, S. Park, Y. Park // World J Surg. – 2002. – Vol. 26, N 3. – P. 366–371.
- 162.Jethwa P. Diabetic control after total pancreatectomy / P. Jethwa, M. Sodergren, A. Lala et al. //Dig Liver Dis. – 2006.– Vol. 38, N 6.– P. 415–419.
- 163.Jiang K. Standard with extended pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: a meta-analysis / K. Jiang, Y. Miao // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 45, N 1.– P. 9–16.
- 164.Johansson H. The effect of endogenous hypergastrinemia and hypogastrinemia on the exocrine and endocrine rat pancreas/ H.Johansson, L.Grimelius, P.Heitz et al. // Ups J Med Sci– 1979. – Vol.84, N.3. – P.247–254.
- 165.Johnson C. Quality of life after pancreatectomy / C. Johnson, F. Howse, D. Fitzsimmons et al. // Ann Surg Oncol. – 2007. – Vol. 14, N 2. – P. 750–751.
- 166.Jung D. An analysis on the amount of excreted pancreatic juice after pancreatoduodenectomy / D. Jung, S. Hwang, S. Lee // Korean J Gastroenterol.–2004.– Vol. 43, N 5.– P. 309–315.

- 167.Kahl S. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery / S. Kahl, P. Malferteiner // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2004. – Vol. 18, N 5. – P. 945 – 955.
- 168.Karmann H. Pancreatic hormones disappearance after total pancreatectomy in the duck: correlation between plasma glucagon and glucose / H. Karmann, F. Laurent, P. Mialhe // Horm.Metab.Res. – 1987. – Vol. 538, N 19.
- 169.Karpoff H. Results of total pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas / H. Karpoff, D. Klimstra, M. Brennan, K. Konlon // Arch.Surg. – 2001. – Vol. 136, N. 1. – P. 44–47.
- 170.Kato H. Development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy: proposal of a postoperative NAFLD scoring system / H. Kato, S. Isaji, Y. Azumi, M. et al.// J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2010.– Vol.17, N3.-P.296-304.
- 171.Kat'uchová J. Patient quality of life following resection procedures for chronic pancreatitis / J.Kat'uchová, J.Bober, P.Závacký // Rozhl. Chir. – 2008.– Vol.87, N 4.– P.207–212.
- 172.Kawamoto M. Type of gastrointestinal reconstruction affects postoperative recovery after pancreatic head resection / M. Kawamoto, H. Konomi, K. Kobayashi et al. // J Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2006 .– Vol. 13, N 4.– P. 336–343.
- 173.Kawarada Y. Simultaneous extensive resection of the liver and the pancreas in dogs / Y. Kawarada, M. Sanda, K. Kawamura et al. //Gastroenterol Jpn. – 1991.– Vol. 26, N6.– P. 747–756.
- 174.Keck T. Total pancreatectomy: renaissance of a surgical procedure/ T.Keck, U.T.Hopt // Chirurg. – 2008.– Vol.79, N 12.– P.1134–1140.
- 175.Kennedy E. Pancreaticoduodenectomy with extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma / E. Kennedy, C. Yeo // Surg Oncol Clin N Am. – 2007.–Vol. 16, N 1.– P.157–176.

176. Kim H. Focal fatty replacement of the pancreas: usefulness of chemical shift MRI / H. Kim, J. Byun, S. Park et al. // *Am. J. Roentgenol.* – 2007. – Vol.188, N 2. – P. 429–432.
177. Kim J. CT analysis of postoperative tumor recurrence patterns in periampullary cancer / J. Kim, H. Ha, D. Han, et al. // *Abdom. Imaging.* – 2003. – Vol.28, N.3. – P.384–391.
178. Kim Z. Prediction of post-operative pancreatic fistula in pancreaticoduodenectomy patients using pre-operative MRI: a pilot study / Z. Kim, M.J. Kim, J.H. Kim et al. // *HPB (Oxford)*. – 2009. – Vol.11, N 3. – P.215–221.
179. Kinoshita H. Surgical treatment for chronic pancreatitis: results of pancreatic duct drainage operation and pancreatic resection / H. Kinoshita, M. Hara, M. Hashimoto et al. // *Kurume Med J.* – 2002. – Vol. 49, N (1–2). – P. 41–46.
180. Kita T. Pathophysiology during follow-up after extensive pancreatectomy / T. Kita, K. Nakamura, H. Kida // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* – 1994. – Vol. 89, N 5. – P. 1426–1429.
181. Kitamura T. Combination of Type2 diabetes and malnutrition worsened by anastomotic stenosis and pancreas atrophy following resection of the pancreas head/ T. Kitamura, R. Anaguchi-Hirano, K. Kouchara // *Inter Med* – 2008. – Vol. 47. – P. 1225 – 1230.
182. Ko K. Resection of liver metastasis after a pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer: a case report / K. Ko, S. Fujioka, K. Kato et al. // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – Vol. 48, N 38. – P. 375–377.
183. Kobayashi S. A case with a single liver metastasis from pancreatic cancer surviving for 29 months / S. Kobayashi, M. Ohashi, N. Tenma, H. Matsuura // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2007. – Vol. 34, N 10. – P. 1671–1674.
184. Kocher H. Technical limitations of lymph node mapping in pancreatic cancer / H. Kocher, M. Sohail, I. Benjamin, A. Patel // *Eur J Surg Oncol.* – 2007, Apr 11.

- 185.Kondo S. Ischemic gastropathy after distal pancreatectomy / S. Kondo, H. Katoh, S.Hirano et al. Ischemic gastropathy after distal pancreatectomy // Surg. Today. – 2004.– Vol.34, N4.– P.337–340.
- 186.Kono T. Pancreatic polipeptide administration reduces insulin requiriments of artificial pancreas in pancreatectomized dogs / T. Kono, K. Hanazaki, K. Yazawa et al. // Artificial Organs. – 2002. – Vol. 29, N 1. – P. 83–87.
- 187.Kono T. Clinical application of (11)C–methionine positron emission tomography for evaluation of pancreatic function / T. Kono, S. Okazumi, R. Mochizuki et al. // Pancreas. – 2002. – Vol. 25, N 1. – P. 20–25.
- 188.Kostro J. Quality of life after surgical treatment of pancreatic cancer / J.Kostro, Z.Sledziński //Acta Chir Belg. – 2008. – Vol.108, N 6.– P.679–684.
- 189.Kovach S. Cryoablation of unresectable pancreatic cancer / S. Kovach, R. Hendrickson, C. Cappadona // Surgery. – 2002. – Vol. 131, N4. – P. 463–464.
- 190.Krechler T. Pancreatic carcinoma and diabetes mellitus / T. Krechler, J. Novotný, M. Zeman et al. // Cas Lek Cesk.– 2004.– Vol. 143, N 2.–P. 97–100.
- 191.Kuhlmann K. Microscopically incomplete resection offers acceptable palliation in pancreatic cancer / K. Kuhlmann, S. de Castro, T. van Heek et al. / Surgery. – 2006. – Vol. 139, N 2.– P. 188–196.
- 192.Kurauchi N. The limits of resection in hepatopancreatectomies in rats / N. Kurauchi // Hokkaido Igaku Zasshi. – 1996. – Vol. 71, N 6.– P. 699–710.
- 193.Kuroki T. Combined pancreatic resection and pancreatic duct–navigation surgery for multiple lesions of the pancreas: intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas / T.Kuroki, Y.Tajima, N.Tsuneoka, et al. // Hepatogastroenterology. – 2008.– Vol.55, N 86–87.– P.1830–1833.
- 194.Kurosaki I. Pancreaticogastrostomy: unreliable long–term pancreatic duct patency / I. Kurosaki, K. Hatakeyama, T. Kobayashi, K. Nihei //Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol. 50, N 50.– P. 545–549.
- 195.Le Blanc–Louvry I. Upper jejunal motility after pancreatoduodenectomy according to the type of anastomosis, pancreaticojejunal or pancreaticogastric /

- I. Le Blanc–Louvry, P. Ducrotte, C. Peillon // *J Am Coll Surg.* – 1999.– Vol. 188, N 3.– P. 261–270.
- 196.Lee B. Insulin secretory defect plays a major role in the development of diabetes in patients with distal pancreatectomy / B. Lee, H. Kang, J. Heo et al. // *Metabolism.* –2006.– Vol. 55, N 1.– P. 135–141.
- 197.Lemaire E. Functional and morphological changes in the pancreatic remnant following pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastric anastomosis / E.Lemaire, D.O'Toole, A.Sauvanet, et al. // *Br. J. Surg.* – 2000. – Vol.87, N. 4. – P. 434–438.
- 198.Lepanto L. Postoperative changes, complications, and recurrent disease after Whipple's operation: CT features / L.Lepanto, D.Gianfelice, R.Déry // *Am. J. Roentgenol.* – 1994. – Vol. 163, N 4 – P. 841–846.
- 199.Lillemoe K. Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer / K. Lillemoe, J. Cameron, C.Yeo et al. // *Ann. Surg.* – 1996. –Vol. 223, N 6.– P. 718–725.
- 200.Litwin J. Changes in glucose metabolism after Kausch–Whipple pancreatectomy in pancreatic cancer and chronic pancreatitis patients / J. Litwin, S. Dobrowolski, E. Orłowska–Kunikowska, Z. Sledziński // *Pancreas.* – 2008.– Vol.36, N 1.– P.26–30.
- 201.Lundstedt C. CT of liver steatosis after subtotal pancreatectomy / C. Lundstedt, A. Andrén–Sandberg // *Acta Radiol.* – 1991.– 32(1). – P. 30–33.
- 202.Lygidakis N. Reappraisal of a method of reconstruction after pancreatoduodenectomy / N. Lygidakis, S. Jain, M. Sacchi, P. Vrachnos // *Hepatogastroenterology.* – 2005. – Vol. 52, N 64. – P. 1077–1082.
- 203.Maartense S. Effect of surgery for chronic pancreatitis on pancreatic function: pancreatico–jejunostomy and duodenum–preserving resection of the head of the pancreas / S. Maartense, M. Ledeboer, W. Bemelman et al. // *Surgery.* – 2004.– Vol. 135, N 2.– P. 125–130.

204. Maple J. Silent celiac disease activated by pancreaticoduodenectomy / J. Maple, R. Pearson, J. Murray et al. // *Dig Dis Sci.* – 2007. – Vol. 52, N 9. – P. 2140–2144.
205. Martin R.C. 2nd. Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long-term outcomes / R.C. Martin 2nd, C.R. Scoggins, V. Egnatashvili, et al. // *Arch. Surg.* – 2009. – Vol. 144, N 2. – P. 154–159.
206. Matsumoto H. Evaluation regarding effect and quality of life after distal pancreatectomy combining total gastrectomy / H. Matsumoto, K. Miwa, K. Tsugawa et al. // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* – 1993. – Vol. 94, N 12. – P. 1244–1248.
207. Matsumoto J. Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase / J. Matsumoto, L. Traverso // *J Gastrointest Surg.* – 2006. – Vol. 10, N 9. – P. 1225–1229.
208. Matsumoto S. Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT / S. Matsumoto, H. Mori, H. Miyake et al. // *Radiology.* – 1995. – Vol. 194, N 2. – P. 453–458.
209. Matveyenko A. Mechanisms of impaired fasting glucose and glucose intolerance induced by an approximate 50% pancreatectomy / A. Matveyenko, J. Veldhuis, P. Butler // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55, N 8. – P. 2347–2356.
210. McIntosh G. In situ freezing of the pancreas and portal vein in the pig / G. McIntosh, K. Hobbs, A. O'Reilly // *Cryobiology.* – 1985. – Vol. 22, N 2. – P. 183–190.
211. Menge B.A. Metabolic consequences of a 50% partial pancreatectomy in humans / B.A. Menge, H. Schrader, T.G. Breuer, et al. // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52, N 2. – P. 306–317.
212. Mihaljevic A.L. Beger's operation and the Berne modification: origin and current results / A.L. Mihaljevic, J. Kleeff, H. Friess // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2009. – Oct 2.

213. Michalski C. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer / C. Michalski, J. Kleeff, M. Wente et al. // *Br J Surg.* – 2007. – Vol. 94, N 3. – P. 265–273.
214. Mitsunaga S. Extrahepatic portal vein occlusion without recurrence after pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy / S. Mitsunaga, T. Kinoshita, M. Kawashima et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 64, N 3. – P. 730–735.
215. Miwa S. Is major hepatectomy with pancreatoduodenectomy justified for advanced biliary malignancy? / S. Miwa, A. Kobayashi, Y. Akahane et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2007. – Vol. 14, N 2. – P. 136–141.
216. Miura F. Repeated pancreatectomy after pancreatoduodenectomy / F. Miura, T. Takada, H. Amano et al. // *J Gastrointest Surg.* – 2007. – Vol. 11, N 2. – P. 179–186.
217. Miyakawa S. Estimation of fat absorption with the ¹³C-trioctanoin breath test after pancreatoduodenectomy or pancreatic head resection / S. Miyakawa, M. Hayakawa, A. Horiguchi et al. // *World J Surg.* – 1996. – Vol. 20, N 8. – P. 1024–1028.
218. Miyakawa S. Fat absorption after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy reconstructed with Billroth II pancreaticojejunostomy or Billroth I pancreaticogastrostomy / S. Miyakawa, N. Niwamoto, A. Horiguchi et al. // *Hepatogastroenterology.* – 2000. – Vol 47, N 31. – P. 264–268.
219. Mizumoto R. Carbohydrate metabolism and endocrine function in the pancreas remnant after major pancreatic resection / R. Mizumoto, Y. Kwarada, H. Goshima et al. // *Am J Surg.* – 1982. – Vol. 43, N 2. – P. 237–243.
220. Mobius C. Five-year follow-up of a prospective non-randomised study comparing duodenum-preserving pancreatic head resection with classic Whipple procedure in the treatment of chronic pancreatitis / Mobius C., Max D., Uhlmann D. et al. // *Langenbecks Arch Surg.* – 2007. – N 3. – P. 359–364.

221. Monill J. Pancreatic duct after pancreatoduodenectomy: morphologic and functional evaluation with secretin-stimulated MR pancreatography / J. Monill, J. Pernas, J. Clavero // *Am. J. Roentgenol.* – 2004. – Vol. 183, N 5. – P. 1267–1274.
222. Mongelli D. Alterations of calcium and phosphorus metabolism in patients treated with duodenoencephalopancreatectomy / D. Mongelli, D. Danieli, A. Adami, M. D'Agosto, P. Tenchini, G. Serio // *Chir. Ital.* – 1979 Feb. – Vol. 31, N 1. – P. 42–51.
223. Morrow C. Chronic pancreatitis: long-term surgical results of pancreatic duct drainage, pancreatic resection, and near-total pancreatectomy and islet autotransplantation / C. Morrow, J. Cohen, D. Sutherland, J. Najarian // *Surgery.* – 1984. – Vol. 96, N 4. – P. 608–616.
224. Mortelé K. Postoperative findings following the Whipple procedure: determination of prevalence and morphologic abdominal CT features / K. Mortelé, M. Lemmerling, B. de Hemptinne, et al. // *Eur. Radiol.* – 2000. – Vol. 10, N 1. – P. 123–128.
225. Mou Y. Study on the quality of life after pancreaticoduodenectomy / Y. Mou, Q. Chen, X. Xu et al. // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2007. – Vol. 45, N 1. – P. 17–20.
226. Mucci–Hennekinne S. Management of a stenotic pancreatico–digestive tract anastomosis following pancreatoduodenectomy / S. Mucci–Hennekinne, D. Brachet, H. Clouston et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2007. – Vol. 14, N 5. – P. 514–517.
227. Muehling B. Comparative analysis of extracellular matrix proteins in chronic pancreatitis: differences between pancreatic head and tail / B. Muehling, A. Kolb, M. Ramadani et al. // *Pancreas.* – 2004. – Vol. 28, N 2. – P. 174–180.

- 228.Müller M. Middle segmental pancreatic resection: An option to treat benign pancreatic body lesions / M. Müller, H. Friess, J. Kleeff et al. // Ann Surg.– 2006.– Vol. 244, N 6.– P. 909–918.
- 229.Muller M. Long-term follow-up of a randomized clinical trial comparing Beger with pylorus-preserving Whipple procedure for chronic pancreatitis / M. Muller, H. Friess, D. Martin // Br J Surg. – 2007.– N 10. – P. 272–277.
- 230.Müller M.W. Middle segmental pancreatic resection : An organ-preserving option for benign lesions / M.W.Müller, V.Assfalg, C.W.Michalski, et al. // Chirurg. – 2009.– Vol.80, N 1.–P.14–21.
- 231.Müller M. Is there still a role for total pancreatectomy? / M. Müller, H. Friess, J. Kleeff et al. // Ann Surg. – 2007. – Vol. 246, N 6.– P. 966–975.
- 232.Nagakawa T. Postoperative management of total pancreatectomy / T. Nagakawa, K. Ueno // Gan To Kagaku Ryoho – 1986. – Vol. 13, N 11. – P. 3119–3126.
- 233.Nakagohri T. Inferior head resection of the pancreas for intraductal papillary mucinous neoplasms / T. Nakagohri, T. Kinoshita, M. Konishi et al. // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2009.– Aug 29.
- 234.Nakamura H. Usefulness of a ¹³C-labeled mixed triglyceride breath test for assessing pancreatic exocrine function after pancreatic surgery / H.Nakamura, M.Morifuji, Y.Murakami, et al. // Surgery. – 2009.– Vol.145, N2.– P.168–175.
- 235.Nakamura H. Predictive factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy/ H. Nakamura, Y. Murakami, K. Uemura et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2009.– Vol.13, N 7.– P.1321–1327.
- 236.Nakamura Y. Laparoscopic pancreatic resection: some benefits of evolving surgical techniques / Y.Nakamura, E.Uchida, T.Nomura et al. // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2009.– Jul 8.
- 237.Nakano H. Second surgery after a pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary malignancies / H.Nakano, T.Asakura, S.Koizumi // Hepatogastroenterology. – 2008.– Vol.55, N 82–83.– P.687–691.

- 238.Nakanura Y. Liver injury with perivenular fibrosis and alcoholic hyalin after pancreatoduodenectomy for pancreatic carcinoma / Y. Nakanuma, G. Ohta, I. Konishi, Y. Shima // *Acta Pathol Jpn.* – 1987. – Vol. 37, N 12.– P. 1953–1960.
- 239.Nakao A. Pancreatic head resection with segmental duodenectomy: safety and long-term results / A. Nakao, L. Fernández-Cruz // *Ann Surg.* – 2007.– Vol. 246, N 6.– P. 923–931.
- 240.Nakao A. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer / A. Nakao, S. Takeda, S. Inoue et al. // *World J Surg.* – 2006.– Vol.30, N6.– P. 976–982.
- 241.Nathan H. Peri-operative mortality and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a population-based perspective/ H.Nathan, C.L.Wolfgang, B.H.Edil, et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2009.– Vol.99, N2.–P.87–92.
- 242.Neoptolemos J. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin / J. Neoptolemos, P. Ghaneh, A. Andren-Sandberg et al. // *Int J Pancreatol.* – 1999. – Vol. 25, N 3. – P. 171–180.
- 243.Nguyen T. Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors / T. Nguyen, T. Sohn, J. Cameron et al. // *J Gastrointest Surg.* – 2003. – Vol. 7, N 1. – P. 1–9.
- 244.Niedergethmann M. Early and enduring nutritional and functional results of pylorus preservation vs classic Whipple procedure for pancreatic cancer / M. Niedergethmann, E. Shang, M. Farag Soliman et al. // *Langenbecks Arch Surg.*– 2006.– Vol. 391, N 3. – P. 195–202.
- 245.Nieveen van Dijkum E. Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma / E. Nieveen van Dijkum, K. Kuhlmann, C. Terwee et al. // *Br. J. Surg.*–2005.–Vol. 92, N 4.– P.471–477.

246. Nonami K. Pancreatic function after pancreatoduodenectomy—correlation between the volume ratio of parenchyma and the number of Langerhans' islets // *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. –1983.– Vol. 84, N 6.– P. 529–544.
247. Nomura R. Development of hepatic steatosis after pancreatoduodenectomy / R. Nomura, Y. Ishizaki, K. Suzuki, S. Kawasaki // *Am. J. Roentgenol.* – 2007. – Vol.189, N 6.– P. 1484–1488.
248. Nordback I. Obstructed pancreaticojejunostomy partly explains exocrine insufficiency after pancreatic head resection / I. Nordback, M. Parviainen, A. Piironen et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42, N 2. – P. 263–270.
249. O'Connell A.M. Secretin–assisted CT of the pancreas: improved pancreatic enhancement and tumour conspicuity / A.M.O'Connell, S.M.Lyon, P.O'Sullivan // *Clin. Radiol.* – 2008. – Vol.63, N4. – P.401–406.
250. O'Connor J. Survival after attempted surgical resection and intraoperative radiation therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma / J. O'Connor, W. Sause, L. Hazard et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* –2005.– Vol. 63, N 4.– P. 1060–1066.
251. Ocuin L.M. Comparison of central and extended left pancreatectomy for lesions of the pancreatic neck / L.M.Ocuin, J.M.Sarmiento, C.A.Staley, et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008.– Vol.15, N8.–P.2096–2103.
252. Ohta T. Sentinel navigation surgery for pancreatic head cancer/ T. Ohta, H.Kitagawa, M.Kayahara et al.// *Oncol Rep.*–2003.–Vol. 10, N 2.– P.315–319.
253. Ohtsuka T. Improvement of glucose metabolism after a pancreatoduodenectomy / T. Ohtsuka, K. Kitahara, N. Kohya et al. // *Pancreas.*– 2009.– Vol. 38, N 6.– P.700–705.
254. Ohuchida J. Pylorus–preserving pancreatoduodenectomy: preoperative pancreatic function and outcome / J. Ohuchida, K. Chijiwa, T. Ohtsuka et al. // *Hepatogastroenterology.* – 2007. – Vol. 54, N 75. – P. 913–916.
255. Okamoto A. Resection versus palliation: treatment of stage III and IVA carcinomas of the pancreas employing intraoperative radiation / A. Okamoto, K. Tsuruta, K. Karasawa et al.//*World J Surg.*–2003.– Vol.27,N 5.– P.599–605.

- 256.Okushiba T. Experimental studies of the significance of pancreatico–enterostomy on the chronic pancreatitis, with special reference to changes of the endocrine function and histology in the remnant pancreas / T. Okushiba //Hokkaido Igaku Zasshi.– 1993. – Vol. 68, N 3.– P. 391–406.
- 257.Olah A. Long–term follow–up results of surgery for chronic pancreatitis / A. Olah, D. Kelemen, O. Horvath, T. Belagyi // Hepatogastroenterology. – 2004. – Vol. 51.– P. 1179–1182.
- 258.Ono K. A case of unstable diabetes mellitus after total pancreatectomy controlled by CSII / K. Ono, M. Matsumoto, M. Takii, H. Ishizu // Fukuoka Igaku Zasshi. – 1991. – Vol. 82, N 8. – P. 467–469.
- 259.Ota T. Operative outcome and problems of right hepatic lobectomy with pancreatoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract / T. Ota, T. Araida, M. Yamamoto, K. Takasaki // J Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2007.– Vol. 14, N 2.– P. 155–158.
- 260.Ouchi K., Palliative operation for cancer of the head of the pancreas: significance of pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy for survival and quality of life / K. Ouchi, T. Sugawara, H. Ono et al. // World J Surg. – 1998. – Vol. 22, N 4.– P. 413–416.
- 261.Ozaki H. The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection / H. Ozaki, T. Hiraoka, R. Mizumoto et al. // Surg Today. – 1999. – Vol. 29, N1. – P. 16–22.
- 262.Park C. Fat replacement with absence of acinar and ductal structure in the pancreatic body and tail / C. Park, J. Han, T. Kim, B. Choi //J Comput Assist Tomogr. – 2000.– Vol. 24, N 6.– P. 893–895.
- 263.Parano F. Total pancreatectomy for chronic pancreatitis / F. Parano, D. Ghinolfi // J Am Coll Surg. – 2004. – Vol. 199, N 3. – P. 51–56.
- 264.Parviainen M. Late postoperative quality of life following pancreatic head resections / M.Parviainen, S.Räty, I.Nordback, et al. // Hepatogastroenterology. – 2008.– Vol.55, N 82–83.– P.711–716.

265. Pastorino G. Multiparametric evaluation of functional outcome after pylorus-preserving duodenopancreatectomy / G. Pastorino, F. Ermili, F. Zappatore et al. // *Hepatogastroenterology*. – 1995. – Vol. 42, N 1. – P. 62–67.
266. Patti M. Gastric emptying and small bowel transit of solid food after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy / M. Patti, C. Pellegrini, L. Way // *Arch Surg*. – 1987. – Vol. 122, N 5. – P. 528–532.
267. Pedrazzoli S. Parenchyma-sparing resection for pancreatic neoplasm / S. Pedrazzoli, A. Canton, C. Sperti, C. Pascuali // *J. Heratobiliary Pancreat Sci* – 2010. – Vol. 17, N2. – P. 203.
268. Pedrazzoli S. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group / S. Pedrazzoli, V. DiCarlo, R. Dionigi et al. // *Ann Surg*. – 1998. – Vol. 228, N 4. – P. 508–517.
269. Peiper M. Current status of radical systematic lymphadenectomy in pancreatic cancer – a review of the literature / M. Peiper, E. Bolke, K. Orth et al. // *Eur J Med Res*. – 2007. – Vol. 12, N 2. – P. 47–53.
270. Pessaux P. Permeability and functionality of pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy with dynamic magnetic resonance pancreatography after secretin stimulation / P. Pessaux, C. Aube, J. Lebigot et al. // *J. Am. Coll. Surg*. – 2002. – Vol. 194, N 4. – P. 454–462.
271. Pezzilli R. Pancreatectomy for pancreatic disease and quality of life / R. Pezzilli, L. Fantini, A. Morselli-Labate // *JOP*. – 2007. – Vol. 8. – Suppl 1. – P. 118–131.
272. Pontiroli A. Metabolic effects of intranasally administrated glucagon: comparison with intramuscular and intravenous injection / A. Pontiroli, M. Alberetto, S. Pozza // *Acta Diabetol. Lat*. – 1985. – Vol. 22, N 2. – P. 103–110.
273. Pliam M. Further evaluation of total pancreatectomy / M. Pliam, W. ReMine // *Arch Surg*. – 1975. – Vol. 110, N 5. – P. 506–512.

- 274.Punwani S. Non–invasive quantification of pancreatic exocrine function using secretin–stimulated MRCP / S. Punwani, A. Gillams, W. Lees // *Eur. Radiol.* – 2003. – Vol. 13, N 2. – P. 273–276.
- 275.Rabiee A. Late failure of Frey procedure due to gastro–jejunal fistula formation / A. Rabiee, K. Moreman, P. Nikoomanesh, D.K. Andersen // *JOP.* – 2009.– Vol.10, N 4.– P.445–447.
- 276.Rault A. Pancreaticojejunal anastomosis is preferable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy for longterm outcomes of pancreatic exocrine function / A. Rault, A. SaCunha, D. Klopfenstein et al. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2005. – Vol. 201, N 2. – P. 239–244.
- 277.Reddy S. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long–term survival / S.Reddy, C.L.Wolfgang, J.L.Cameron, et al. // *Ann. Surg.* – 2009.– Vol.250, N2.– P.282–287.
- 278.Reid–Lombardo K., Ramos–De la Medina A., Thomsen K. et al. Long–term Anastomotic Complications After Pancreaticoduodenectomy for Benign Diseases / K. Reid–Lombardo, A. Ramos–De la Medina, K. Thomsen et al. // *J. Gastrointest. Surg.*–2007.– Vol. 11, N 12.– P. 1704–1711.
- 279.Reinders M. Outcome of microscopically nonradical, subtotal pancreaticoduodenectomy (Whipple's resection) for treatment of pancreatic head tumors / M. Reinders, J. Allema, T. van Gulik et al. // *World J. Surg.* – 1995.– Vol. 19, N 3.– P. 410–414.
- 280.Reiser C. Pancreatic cancer–surgery for reccurent disease / C. Reiser, J. Kleeff, M. Buchler // *Chienese–German Journal of Clinical Oncology.* – 2007.– Vol. 6, N 2.– P. 159–161.
- 281.Riediger H. Long–term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients / H. Riediger, U. Adam, E. Fischer et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2007. – Vol. 11, N 8.– P. 949–959.
- 282.Ris F. Thierry B. Islet autotransplantation to prevent diabetes after pancreatectomy for benign disease of the pancreas / F. Ris, P. Morel, D. Bosco, B. Thierry // *Rev. Med. Suisse.* – 2007.– Vol. 27, N 3 (117). – P. 1627–1631.

- 283.Royall D. Nutritional status and function in patients following Whipple procedure compared with controls / D. Royall, K. Jeejeebhoy, B. O'Connor et al. // J. Am. Coll. Nutr. – 1996. – Vol. 15, N 1.– P. 73–78.
- 284.Saif M. New developments in the treatment of pancreatic cancer: highlights from the 44 ASCO Annual Meeting/ M. Saif // JOP. – 2008.– Vol. 9, N 4.– P. 391–397.
- 285.Saif M. Gemcitabine–induced liver fibrosis in a patient with pancreatic cancer / M. Saif, A. Shahrokni, D. Cornfeld // JOP.– 2007.– Vol. 8, N 4.– P. 460–467.
- 286.Sakata N. How much of the pancreatic head should we resect in Frey's procedure? / N.Sakata, S.Egawa, F.Motoi, et al. // Surg. Today. 2009.–Vol.39, N2.– P.120–127.
- 287.Sanda M. Studies on glucose metabolism and pancreatic endocrine function after simultaneous major resection of the liver and pancreas / M. Sanda // Nippon Geka Gakkai Zasshi.– 1989.– Vol. 90, N 5.– P. 753–766.
- 288.Sato N. Duct–parenchymal ratio predicts exocrine pancreatic function after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy / N. Sato, K. Yamaguchi, K. Chijiwa, M. Tanaka // Am J Surg. – 1998. – Vol. 176, N 3. – P. 270–273.
- 289.Sato N. Short–term and long–term pancreatic exocrine and endocrine functions after pancreatectomy / N. Sato, K. Yamaguchi, K. Yokohata, et al. //Dig. Dis. Sci. – 1998.– Vol. 43, N 12.– P. 2616–2121.
- 290.Sauvanet A. Functional results of pancreatic surgery / A. Sauvanet // Pev. Prat. – 2002. –Vol. 52, N 15.– P. 1572–1575.
- 291.Schlosser W. Surgical treatment of chronic pancreatitis with pancreatic main duct dilatation :long-term results after head resection and duct drainage/ W. Schlosser, A.Schwarz, H. Beger //HPB.-2005.-Vol.7,N2-P.114-119.
- 292.Schlosser W. Duodenum–preserving pancreatic head resection leads to relief of common bile duct stenosis / W. Schlosser, B. Poch, H. Beger // Am J Surg.–2002.– Vol. 183, N 1.– P. 37–41.
- 293.Schneider A. Does secretin–stimulated MRCP predict exocrine pancreatic insufficiency?: A comparison with noninvasive exocrine pancreatic function

- tests / A. Schneider, R. Hammerstingl, M. Heller // J. Clin. Gastroenterol.– 2006. – Vol. 40, N 9. – P. 851–855.
- 294.Schneider M. Whipple's procedure plus intraoperative pancreatic duct occlusion for severe chronic pancreatitis: clinical, exocrine, and endocrine consequences during a 3–year follow–up / M. Schneider, R. Meister, S. Domschke et al. //Pancreas. – 1987.– Vol. 2, N 6.– P. 715–726.
- 295.Schneider M. Therapeutic pancreatic duct occlusion in chronic pancreatitis: clinical, exocrine and endocrine consequences in a 12 month follow–up study / M. Schneider, G. Lux, C. Gebhardt et al. // Langenbecks Arch Chir.– 1985.– Vol. 363, N 3.– P. 149–163.
- 296.Schniewind B. Bypass surgery versus palliative pancreaticoduodenectomy in patients with advanced ductal adenocarcinoma of the pancreatic head, with an emphasis on quality of life analyses / B. Schniewind, B. Bestmann, R. Kurdow et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2006.– Vol. 13, N 11.– P. 1403–1411.
- 297.Schniewind B. Quality of life after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head / B. Schniewind, B. Bestmann, D. Henne–Bruns et al. // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93.– P. 1099–1107.
- 298.Schrader H. Impaired glucose–induced glucagon suppression after partial pancreatectomy / H.Schrader, B.A.Menge, T.G.Breuer, et al. //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009.– Vol.94, N 8.– P.2857–2863.
- 299.Schurr P. Aggressive surgery improves long–term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience / P. Schurr, T. Strate, K. Rese et al. // Ann. Surg. – 2007.– Vol. 245, N 2.– P. 273–281.
- 300.Scialpi M. Imaging evaluation of post pancreatic surgery / M.Scialpi, M.Scaglione, L.Volterrani // Eur. J. Radiol. – 2005. – Vol.53, N.3. – P.17–24.
- 301.Seelig M.H. Redo–surgery following curative resection of pancreatic carcinoma: the difference between true and suspected recurrence / M.H.Seelig, M.Janot, A.M.Chromik, et al. // Dig. Surg. – 2009.– Vol.26, N3.– P.222–228.

- 302.Seelig M. Pancreatic redo procedures: to do or not to do — this is the question / M. Seelig, A. Chromik, D. Weyhe et al. //J. Gastrointest. Surg.— 2007.— Vol.11, N 9.— P. 1175–1182.
- 303.Shah N.S. Variance in elective surgery for chronic pancreatitis / N.S.Shah, A.K.Siriwardena // JOP. – 2009.—Vol.10, N1.—P.30–36
- 304.Shamberger R. Long-term nutritional and metabolic consequences of pancreaticoduodenectomy in children / R. Shamberger, W. Hendren, A. Leichtner // Surgery. – 1994.— Vol. 115, N 3.— P. 382–388.
- 305.Sharma M. Uncinectomy: a novel surgical option for the management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas / M. Sharma, D. Brams, D. Birkett, J. Munson // Dig. Surg. – 2006.— Vol. 23, N 1–2.— P. 121–124.
- 306.Shikano T. Middle pancreatectomy: Safety and long-term results / T. Shikano, A. Nakao et al.// Surgery. – 2010.— Vol.147, N1.- P.21-29.
- 307.Shinchi H. Value of magnetic resonance cholangiopancreatography with secretin stimulation in the evaluation of pancreatic exocrine function after pancreaticogastrostomy / H.Shinchi, S.Takao, K.Maemura, et al. // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2004.— Vol.11, N1.— P.50–55.
- 308.Shiota M. Clinical and experimental study on reconstruction after pancreatectomy—Part II. Myoelectric activity of small intestine after pancreatoduodenectomy / M. Shiota // Nippon Geka Gakkai Zasshi. – 1988.— Vol. 89, N 8.— P. 1241–1251.
- 309.Shibata S. Outcomes and indications of segmental pancreatectomy. Comparison with distal pancreatectomy / S. Shibata, T. Sato, H. Andoh, et al. // Dig. Surg. –2004.—Vol. 21, N 1.— P. 48–53.
- 310.Shimada K. Clinical implications of combined portal vein resection as a palliative procedure in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma / K. Shimada, T. Sano, Y. Sakamoto, T. Kosuge // Ann. Surg. Oncol. – 2006.— Vol. 13, N 12.— P. 1569–1578.
- 311.Shimizu Y. Late complication in patients undergoing pancreatic resection with intraoperative radiation therapy: gastrointestinal bleeding with occlusion

- of the portal system / Y. Shimizu, K. Yasui, N. Fuwa et al. // J Gastroenterol. Hepatol. – 2005.– Vol. 20, N 8.– P. 1235–1240.
- 312.Shinagawa Y. Effect of total gastrectomy on remnant islet cell function after major pancreatectomy in rats / Y. Shinagawa, T. Suzuki // Pancreas. – 1992.– Vol. 7, N 1. – P. 30–33.
- 313.Shinchi H. Value of magnetic resonance cholangiopancreatography with secretin stimulation in the evaluation of pancreatic exocrine function after pancreaticogastrostomy / H. Shinchi, S. Takao, K. Maemura //J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.– 2004. – Vol. 11, N 1. – P. 50–55.
- 314.Shrikhande S. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma / S. Shrikhande, J. Kleeff, C. Reiser et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14, N 1.– P. 118–127.
- 315.Siquini W. Surgical treatment of pancreatic disease : [монографія] / W.Siquini. – Springer, 2009.– 516 p.
- 316.Siriwardana H. Systematic review of outcome of synchronous portal–superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer / H. Siriwardana, A. Siriwardena // Br. J. Surg. – 2006.– Vol. 93.– P. 662–673.
- 317.Siewert R. Syndrome after resecting interventions on the pancreas (including drainage operations) / R. Siewert, P. Lankisch // Z Gastroenterol Verh.– 1982.–N 17.– P. 38–49.
- 318.Sledzianowski J. Recurrent pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: reoperation for stenosis of the pancreaticojejunostomy/ J. Sledzianowski, F. Muscari, B. Suc, G. Fourtanier // Ann. Chir – 2004.– Vol. 129, N 1.– P. 37–40.
- 319.Slezak L. Pancreatic resection: effects on glucose metabolism / L. Slezak, D. Andersen // World J. Surg. – 2001. – Vol. 25, N 4. – P. 452–460.
- 320.Smith S.L. Computed tomography after radical pancreaticoduodenectomy (Whipple's procedure) / S.L.Smith, F.Hampson, M.Duxbury, et al. // Clin. Radiol. – 2008.– Vol.63, N8.– P.921–928.
- 321.Song X. Right hemicolectomy combined with pancreatico– duodenectomy for the treatment of colon carcinoma invading the duodenum or pancreas

- /X.Song,L.Wang,W.Zhan // Chin. Med. J. (Engl).– 2006.– Vol. 119, N 20.– P. 1740–1743.
- 322.Speicher J. Pancreatic exocrine function preserved after distal pancreatectomy /J. Speicher, L.Traverso// J GastroIntest Surg.–2010.–Vol.14,N6.-P.1006-1111.
- 323.Strate T. Long–term follow–up of a randomized trial comparing the beger and frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis / T. Strate, Z. Taherpour, C. Bloechle et al.// Ann Surg. – 2005.– Vol. 241, N 4.– P. 591–598.
- 324.Strobel O. Duodenum–preserving pancreatic head resection: technique according to Beger, technique according to Frey and Berne modifications / O.Strobel, M.W.Büchler, J.Werner // Chirurg. – 2009.– Vol.80, N1.– P.22–27.
- 325.Strobel O. Surgical therapy of chronic pancreatitis: Indications, techniques and results / O.Strobel, M.W.Büchler, J.Werner // Int. J. Surg. –2009.– Vol.7,N4.-P.305-312.
- 326.Stumpp P. Imaging after a whipple operation: improving visibility of the afferent jejunal loop in spiral computed tomography using biliary contrast medium / P.Stumpp, R.Kloppel, T.Kahn // J. Computer Assisted Tomography – 2005. – V.29, N3 – P.394–400.
- 327.Sudo T. Immunohistochemical changes of the islet cells of Langerhans after partial hepatectomy in dogs / T. Sudo, R. Shobu, T. Kuyama, T. Suzuki //Am J Gastroenterol. – 1986.– Vol. 81, N 4.– P. 266–271.
- 328.Sudo T. Effect of intravenously administered fat emulsion on liver function in totally depancreatized dogs / T. Sudo, R. Tsubakimoto, M. Miyamoto et al. // Nippon Geka Hoka. – 1990.– Vol. 59, N 5.– P. 105–115.
- 329.Sugiyama M. Peroral jejunoscopy for treating stenosis of hepaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy / M. Sugiyama, Y. Izumisato, N. Ubukata et al. // Hepatogastroenterology .– 2001.– Vol. 48, N 39.– P. 681–683.
330. Sutherland D.E. Islet autotransplant outcomes after total pancreatectomy: a contrast to islet allograft outcomes / D.E.Sutherland,

- A.C.Gruessner, A.M.Carlson, et al. // Transplantation. – 2008.– Vol.86, N 12.– P.1799–1802.
- 331.Sween K.H. Survival after surgical manegement of pancreatic carcinoma: does curative and radical surgery trulu exist / K.H. Sween, T. Tran, J. Erdmann et al. // Langenbecks Arch Surg. – 2004.– Vol. 14, N 5.
- 332.Tajima Y. Use of the time–signal intensity curve from dynamic magnetic resonance imaging to evaluate remnant pancreatic fibrosis after pancreaticojejunostomy in patients undergoing pancreaticoduodenectomy / Y. Tajima, S. Matsuzaki, J. Furui et al. // Br J Surg.– 2004. – Vol. 91, N 5. – P. 595–600.
- 333.Tajima Y. Monitoring fibrosis of the pancreatic remnant after a pancreaticoduodenectomy with dynamic MRI / Y.Tajima, T.Kuroki, N.Tsuneoka, et al. // J. Surg. Res. – 2010. – Vol.158, N1.-P.61-68.
- 334.Tajima Y. Pancreatic fibrosis correlates with exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy / Y.Tajima, T.C.Tran, G.van 't Hof, et al. // Dig Surg. – 2008.– Vol.25, N4.–P.311–318.
- 335.Takada T. Simultaneous hepatic resection with pancreato–duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival? / T. Takada, H. Yasuda, H. Amano et al. // Hepatogastroenterology. – 1997.–Vol. 44, N 14.– P. 567–573.
- 336.Takada T. Duodenum–preserving total pancreatic head resection and pancreatic head resection with segmental duodenostomy / T. Takada, H. Yasuda, I. Nagashima et al. // Nippon Geka Gakkai Zasshi. – 2003.– Vol. 104, N 6.– P. 476–480.
- 337.Tamaki H. Changes in the glucose metabolism and endocrine function in the remnant pancreas after major pancreatectomy with special reference to the function antiinsulin system in Sandmeyeris diadetes / H. Tamaki // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. – 1980. – Vol.56, N7. – P.962 – 972.
- 338.Tang T. Effects of partial pancreatectomy on liver regeneration in rats / T. Tang, T. Hashimoto, L. Chao // J. Surg. Res. – 1997.– Vol. 72, N 1.– P. 8–14.

- 339.Tani M. The evaluation of duct-to-mucosal pancreaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy / M. Tani, H. Onishi, H. Kinoshita et al. // World J. Surg.–2005.– Vol. 29, N 1.– P. 76–79.
- 340.Tanjoh K. Peculiar glucagon processing in the intestine in the genesis of the paradoxical rise of serum pancreatic glucagon in patient after total pancreatectomy / K. Tanjoh, R. Tomita, M. Fukuzawa, N. Hayashi // Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol. 50, N 50. – P. 535–546.
- 341.Tanjoh K. Metabolic modulation by concomitant administration of insulin and glucagon in pancreatectomy patients / K. Tanjoh, R. Tomita, K. Mera, N. Hayashi // Hepatogastroenterology. – 2002.– Vol. 49, N 44. – P. 538–543.
- 342.Tenmoku S. Endocrine and exocrine pancreatic functions following partial pancreatectomy + partial hepatectomy / S. Tenmoku, M. Miyata, T. Fukumoto et al. // Acta Chir Scand. – 1986.– Vol. 152.– P .675–679.
- 343.Tran T. Funcional changes after pancreatoduodenectomy: diagnosis and treatment / T.Tran, J. vanLanschot, M.Bruno C.van Eijck// Pancreatology. – 2009.– Vol. 9,N6.– P .729–737.
- 344.Tran K. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a prospective randomized trial / K. Tran, C. Van Eijck, V. Di Carlo et al. // Ann. Surg. –2002.– Vol. 236, N 4.– P. 422–428.
- 345.Tsiotos G. Pancreas regeneration after resection: does it occur in humans? / G. Tsiotos, M. Barry, C. Johnson, M. Sarr // Pancreas. – 1999.– Vol. 19, N 3.– P. 310–313.
- 346.Ueno K. Metabolic and nutritional management after extended radical operation for pancreatobiliary carcinoma / K. Ueno, T. Nagakawa, K. Konishi et al.// Nippon Geka Gakkai Zasshi. – 1988. – Vol. 89, N 9. – P. 1367–1378.
- 347.Van Berge Henegouwen M. Postoperative weight gain after standard Whipple's procedure versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: the influence of tumour status / M. Van Berge Henegouwen, T. Moojen, T. van Gulik et al.// Br. J. Surg. – 1998.– Vol. 85, N 7.– P. 922–926.

348. Van Loo E.. Long-term quality of life after surgery for chronic pancreatitis / E. Van Loo, M. Van Baal, H. Gooszen et al. // Br J Surg.-2010.- Vol.97,N7.- P.1079-1086.
349. Vigili de Kreutzenberg S. Glucose turnover and recycling in diabetes secondary to total pancreatectomy: effect of glucagon infusion / S. Vigili de Kreutzenberg, L. Maifreni, G. Lisato et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1990.- Vol. 70, N 4. – P. 1023–1029.
350. Wagner M. Pylorus-preserving total pancreatectomy. Early and late outcome / M. Wagner, K. Z'graggen, C. Vagianis // Dig.Surg. – 2001.- Vol. 18, N 3.-P. 188–195.
351. Walkowiak J. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis / J. Walkowiak, K. Herzig, K. Strzykala et al. // Pediatrics.- 2002. – Vol. 110. – Pt 1.
352. Wang C. Duodenum-preserving total pancreatic head resection without segment resection of the duodenum for chronic pancreatitis / C.Wang, T.Liu, H.Wu, et al. // Langenbecks Arch. Surg. – 2009.- Vol.394, N3.- P.563–568.
353. Webb M.A. Islet auto transplantation following total pancreatectomy: a long-term assessment of graft function / M.A.Webb, S.C.Illouz, C.A.Pollard, et al. // Pancreas. – 2008. – Vol.37, N3.- P.282–287.
354. Wenger F. Gastrointestinal quality of life after duodenopancreatectomy in pancreatic carcinoma. Preliminary results of a prospective randomized study: pancreatoduodenectomy or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy / F. Wenger, C. Jacobi, K. Haubold et al. // Chirurg. – 1999.- Vol. 70, N 12.- P. 1454–1459.
355. Wente M. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis / M. Wente, S. Shrikhande, M. Muller, et al. // Am. J. Surg. – 2007.- Vol. 193, N 2. – P. 171–183.
356. Wente M.N. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery

- (ISGPS) / M.N. Wente, C. Bassi, C. Dervenis et al.// Surgery. – 2007.– Vol.142, N 5.– P.761–768.
- 357.Witlingen J. Islet concentration in the head, body, tail and uncinate process of the pancreas / J. Witlingen, C. Frey// Ann Surg. – 1974. – Vol. 179, N 4. – P. 412–414.
- 358.Witzigmann H. Outcome after duodenum-preserving pancreatic head resection is improved compared with classic Whipple procedure in the treatment of chronic pancreatitis/ H. Witzigmann, D. Max, D. Uhlmann et al. // Surgery. – 2003. – Vol. 134, N 1. – P. 53–62.
- 359.Wu Y. Extended Appleby's operation for pancreatic cancer involving celiac axis / Y. Wu, H. Yan, L. Chen et al. // J. Surg. Oncol. – 2007.– Vol. 96, N 5.– P. 442–446.
- 360.Yamada Y. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas:correlation of helical CT and dynamic MRI imaging features with pathologic findings/ Y.Yamada, H.Mori, S.Masumoto //Abominal.Imag.Springer Science+Business Media, LLC 2007.101007/s00261-007-9289-y.
- 361.Yamaguchi K. Total pancreatectomy for intraductal papillary–mucinous tumor of the pancreas: reappraisal of total pancreatectomy / K. Yamaguchi, H. Konomi, K. Kobayashi, et al.// Hepatogastroenterology. – 2005.– Vol. 52, N 65.– P. 1585–1590.
- 362.Yamaguchi K. Intraoperative radiation enhances decline of pancreatic exocrine function after pancreatic head resection / K. Yamaguchi, K. Nakamura, M. Kimura // Dig. Dis. Sci. –2000.– Vol. 45, N 6. – P. 1084–1090.
- 363.Yamaguchi K. Is there any benefit of preservation of the spleen in distal pancreatectomy? / K. Yamaguchi, H. Noshiro, K. Yokohata et al. // Int. Surg.– 2001.– Vol. 86, N 3.– P. 162–168.
- 364.Yamaguchi K. Which is a less invasive pancreatic head resection: PD, PPPD, or DPPHR? / K. Yamaguchi, K. Yokohata, K. Nakano et al. // Dig. Dis. Sci. – 2001. – Vol. 46, N 2. – P. 282–288.

- 365.Yamaguchi K. Which is less invasive—distal pancreatectomy or segmental resection? / K. Yamaguchi, K. Yokohata, M. Ohkido et al. //Int. Surg.— 2000.— Vol. 85, N 4.— P. 297–302.
- 366.Yang X. The role of fecal elastase–1 in pancreatic diseases / X. Yang, J. Li, J.Qian // Zhonghua Nei Ke Za Zhi.— 2006. – Vol. 45, N 4.— P. 285–288.
- 367.Yang Y. Outcome of pancreaticoduodenectomy with extended retroperitoneal lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas / Y. Yang, Y. Wan, X. Tian et al. // Chin. Med. J. (Engl). –2005.— Vol. 118, N 22.— P. 1863–1869.
- 368.Yi Sh-Q Innervation of the pancreas from the perspective of perineural invasion of pancreatic cancer / Sh-Q Yi,K.Miwa, T.Ohta //Pancreas.—2003.— Vol.27.— P.225–229.
- 369.Yu H. Zinc deficiency with acrodermatitis enteropathica–like eruption after pancreaticoduodenectomy / Yu H., Shan Y., Lin P. // J. Formos. Med. Assoc.— 2007.—Vol. 106, N 10.— P. 864–868.
- 370.Yu H.H. Effect of pancreatoduodenectomy on course of hepatic steatosis/ H.H.Yu H.H., Y.S.Shan, P.W.Lin // World J Surg.—2010.—Vol.34, N 9.— P.2122–2127.
- 371.Zacharias T. Surgery for recurrence of periampullary malignancies / T.Zacharias, E.Oussoultzoglou, D.Jaeck, et al.// J. Gastrointest. Surg.— 2009.— Vol.13,N4.— P.760–767.