

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВАЛІХНОВСЬКА КАТЕРИНА ГЕННАДІЇВНА

УДК: 616.37-089.87-06:616.37-007.253-089-035-036.8-037-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ

«Експериментальне обґрунтування прогнозування, профілактики та лікування панкреатичних нориць після резекційних втручань на підшлунковій залозі»

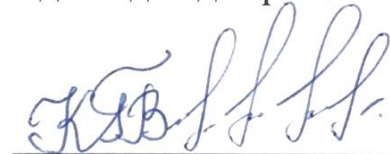
Спеціальність: 222 Медицина (спеціалізація 14.01.03. – «Хірургія»)

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня: доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



Валіхновська К. Г.

Науковий керівник:

Усенко Олександр Юрійович

доктор медичних наук, професор,

член-кореспондент НАМН України

Валіхновська К. Г. Експериментальне обґрунтування прогнозування, профілактики та лікування панкреатичних нориць після резекційних втручань на підшлунковій залозі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація 14.01.03. «Хірургія»). – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, 2019.

Актуальність. Сьогодні у всьому світі, і в Україні зокрема, спостерігається стійка тенденція до зростання поширеності захворювань органів гепатопанкреатодуоденальної зони та збільшення хірургічної активності при їхньому лікуванні, а саме виконання резекційних втручань на підшлунковій залозі.

Темп збільшення поширеності захворювань підшлункової залози суттєво перевищує темп зростання поширеності захворювань органів травлення у цілому.

Загальна поширеність захворювань органів травлення серед дорослих за 2006-2013 рр. збільшилась на 8,4%, тоді як поширеність захворювань підшлункової залози за цей період зросла майже вдвічі (на 56,8%). В Україні, згідно з даними Національного канцер-реєстру, у загальній структурі онкологічної захворюваності рак підшлункової залози в 2016-2017 роках становив 4,0% серед чоловіків та 3,2% серед жінок.

Останнім часом післяопераційна летальність після резекцій підшлункової залози зменшилась до 5%, тоді як частота ускладнень становить від 30 до 50%.

Найбільш частими післяопераційними ускладненнями хірургічних втручань на підшлунковій залозі є панкреатична нориця, частота якої становить 9-18%, гастростаз (19-23%), гастроінтестинальні або інтраабдомінальні кровотечі (1-8%), внутрішньочеревні абсцеси (9-10%).

Панкреатична нориця залишається одним з головних ускладнень після резекційних втручань на підшлунковій залозі.

Згідно з даними провідних світових клінік, частота формування післяопераційної панкреатичної нориці становить від 3 до 45%, при цьому 1/3 панкреатичних нориць є клінічно незначущими, водночас 60% нориць можуть значно подовжувати перебування пацієнта у стаціонарі, збільшувати вартість лікування та є основною причиною післяопераційної летальності.

Найчастішою причиною летальності за наявності панкреатичної нориці у хворого є основне її ускладнення – значна кровотеча, яка зазвичай виникає у період упродовж 30 днів після операції.

Післяопераційна летальність пацієнтів після резекційних втручань на підшлунковій залозі, ускладнених панкреатичною норицею, - вища, ніж за відсутності цієї патології (9,3 проти 1,2%, відповідно).

Отже, формування післяопераційної панкреатичної нориці при резекційних втручаннях на підшлунковій залозі залишається серйозною і актуальною проблемою хірургії підшлункової залози.

Зважаючи на частоту виникнення та тяжкість перебігу післяопераційної панкреатичної нориці, ретельне вивчення цього ускладнення є платформою для вдосконалення методів прогнозування виникнення, профілактики, діагностики та лікування категорії хворих, які мають ризик виникнення зазначеного вище ускладнення.

З огляду на наведене, метою нашого дослідження стало: вдосконалення методів прогнозування формування, профілактики та покращення результатів лікування панкреатичних нориць після резекційних втручань на підшлунковій залозі.

Для досягнення поставленої мети ми вирішували наступні завдання:

1. Провести аналіз частоти та причин виникнення панкреатичних нориць у пацієнтів, яким здійснювали резекційні хірургічні

втручання на підшлунковій залозі, та особливостей тактики лікування.

2. Оцінити структурно-функціональні зміни підшлункової залози та визначити причини формування панкреатичних нориць за умов експериментальних резекційних втручань.
3. Вдосконалити методи прогнозування та профілактики виникнення панкреатичних нориць у хворих, яким будуть виконувати резекційні втручання на підшлунковій залозі.
4. Розробити та запропонувати технологію хірургічного лікування панкреатичних нориць у пацієнтів після резекційних втручань на підшлунковій залозі.
5. Вдосконалити резекційні методики, техніку проведення хірургічних втручань на підшлунковій залозі.

Об'єктом дослідження стали резекційні хірургічні втручання на підшлунковій залозі.

Предметом дослідження були панкреатичні нориці у пацієнтів, які перенесли резекційні втручання на підшлунковій залозі.

Дослідження виконане за допомогою клінічних, лабораторних, інструментальних, гістологічних та статистичних методів.

Завдяки використанню сучасних високоінформативних методів дослідження та обробки даних поглиблене уявлення про особливості формування післяопераційних панкреатичних нориць (ППН).

Під час проведення дисертаційного дослідження, з'ясовані фактори, які достовірно впливають на частоту виникнення панкреатичної нориці після радикальних резекційних втручань, а саме – тип резекційного втручання (панкреатодуоденальна резекція за Whipple, пілорусзберігаюча панкреатодуоденальна резекція; $\chi^2=8.616,1$, $p=0.0033$, $p<0.01$), вид нозологічної форми (локалізація раку в головці підшлункової залози; $\chi^2=7.658,1$, $p=0.0057$, $p<0.01$), тип панкреатосюноанастомозу (інвагінаційний

панкреатодуктоєюноанастомоз; $\chi^2=12.75,1$, $p=0.0004$, $p<0.001$), спосіб дренування головної панкреатичної протоки (панкреатоєюноанастомоз на «зовнішньому» дренажі; $\chi^2=44.01,1$, $p<0.0001$), резекція венозних судин під час виконання дистальної резекції підшлункової залози ($\chi^2=8.350,1$, $p=0.0039$, $p<0.01$), рівень глікемії в передопераційному періоді ($P=0.0344$, $p<0.05$, $U=15061$), наявність у пацієнтів супутніх захворювань ($\chi^2=15.63,1$, $p=0.0001$, $p<0.001$).

Також встановлено, що проведення радикальних операцій з виконанням резекцій венозних судин достовірно не збільшувало ризик виникнення панкреатичної нориці після панкреатодуоденальних резекцій (панкреатодуоденальної резекції за Whipple та пілорусзберігаючої панкреатодуоденальної резекції з резекціями венозних судин; $\chi^2=0.3441$, $p=0.8952,1$; $\chi^2=0.5464$, $p=0.3637,1$ відповідно).

За результатами математичної обробки даних не виявлено достовірної відмінності між частотою виникнення панкреатичної нориці у пацієнтів, яким проводили відкриту чи лапароскопічну панкреатодуоденальні резекції ($\chi^2=0.3583,1$, $p=0.5495$), та відкриту чи лапароскопічну дистальні резекції ($\chi^2=0.05708,1$, $p=0.8112$), відповідно.

Достовірно не впливало на формування післяопераційної панкреатичної нориці виконання дистальних резекцій, порівнюючи з радикальними антеградними модульними панкреатоспленектоміями ($\chi^2=0.008630,1$, $p=0.9260$).

Під час порівняльного аналізу розвитку післяопераційної панкреатичної нориці залежно від типу патології встановлено недостовірність впливу на ризик її формування таких локалізацій, як рак великого сосочка дванадцятипалої кишки ($\chi^2=2.732,1$, $p=0.0983$), серозна цистаденома в головці підшлункової залози ($\chi^2=1.494,1$, $p=0.2216$), рак дванадцятипалої кишки ($\chi^2=0.1821,1$, $p=0.6696$), рак дистального відділу загальної жовчної протоки ($\chi^2=5.645,1$, $p=0.9940$), хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит з переважним ураженням головки підшлункової

залози ($\chi^2=2.110,1$, $p=0.1463$), рак тіла підшлункової залози ($\chi^2=0.2578,1$, $p=0.6116$), рак тіла-хвоста підшлункової залози ($\chi^2=0.6606,1$, $p=0.4163$), рак хвоста підшлункової залози ($\chi^2=0.01026,1$, $p=0.9193$).

Також було з'ясовано, що виконання інвагінаційного панкреатоєюноанастомозу ($\chi^2=0.01161,1$; $p=0.9142$) та панкреатоєюноанастомозу на «прихованому» дренажі ($\chi^2=0.04329,1$, $p=0.8352$) достовірно не збільшувало ризик виникнення панкреатичної нориці у пацієнтів після резекційних втручань на підшлунковій залозі.

Не встановлено достовірності впливу на розвиток післяопераційної панкреатичної нориці при лікуванні пухлин підшлункової залози таких факторів, як вік ($P=0.5915$, $U=18822$), стать ($\chi^2=1.259,1$, $p=0.2618$), рівні гемоглобіну ($P=0.9732$, $U=16445$), лейкоцитів ($P=0.4296$, $U=16909$), загального білірубіну ($P=0.0633$, $U=15532$), загального білку ($P=0.1096$, $U=16047$), АлАт ($P=0.0993$, $U=15732$), АсАт ($P=0.2081$, $U=16231$), показники індексу маси тіла ($P=0.1730$, $U=14240$), об'єм крововтрати під час проведення хірургічних втручань ($P=0.2934$, $U=16665$), тривалість операції ($P=0.9413$, $U=25033$), наявність механічної жовтяниці ($P=0.6797$, $\chi^2=0.1704,1$), гнійного холангіта ($\chi^2=0.03383,1$, $p=0.8541$), хронічного холангіта ($\chi^2=0.05574,1$, $p=0.8134$), дуоденальної непрохідності в передопераційному періоді ($\chi^2=2.342,1$, $p=0.1259$), застосування різних доз соматостатину в післяопераційному періоді ($\chi^2=0.4323,2$, $p=0.8056$).

Під час виконання експериментальної частини дисертаційного дослідження із застосуванням усіх електрохірургічних методів для резекційних втручань на підшлунковій залозі спостерігали надійний гемостаз завдяки утворенню коагуляційного струпу на резектованій поверхні та згортання крові в судинах під зоною резекції. В зоні резекції після електрозварювання спостерігали більш значне ущільнення тканини і випаровування рідини, ніж після використання біполярного та монополярного зварювання. Проте площа термічно ушкодженої тканини була меншою. Після резекції, виконаної за допомогою монополярного

зварювання, утворювався менш щільний коагуляційний прошарок, ніж у разі застосування біполярного зварювання. Через 21 добу в зоні резекції формувався більший об'єм сполучної тканини, ніж при використанні біполярного методу, зберігались виражені ознаки запалення. Після усіх видів електрорезекції у новоутвореній тканині формувались протоки, чого не спостерігали після застосування загальноприйнятої хірургічної техніки. У разі використання загальноприйнятої хірургічної техніки швидше, ніж при електрозварюванні, наростав об'єм новоутвореної сполучної тканини, що в пізні терміни могло призвести до формування значного об'єму рубцевої тканини. Проведення резекцій підшлункової залози за допомогою загальноприйнятої хірургічної техніки в ранні терміни спричиняло більш виражене запалення з домінуванням нейтрофільної інфільтрації, ніж після електрохірургічних методів. Також після застосування загальноприйнятої техніки виникали кровотечі з резектованої поверхні та крововиливи в струму.

Отже, з'ясовано, що використання всіх видів електрорезекції давало змогу скоротити час проведення операційного втручання, зменшити ризик виникнення кровотеч, створити більш герметичне з'єднання на резектованій поверхні, не ускладнюючи відновні процеси в досліджені терміни, на відміну від загальноприйнятої хірургічної техніки.

Під час виконання дисертаційної роботи вивчено фактори ризику післяопераційних панкреатичних норичь та доведено їх вплив на розвиток ускладнення за допомогою статистичного аналізу клінічного матеріалу.

Враховуючи такі фактори, як тип резекційного втручання (панкреатодуоденальна резекція за Whipple, пілорусзберігаюча панкреатодуоденальна резекція; $\chi^2=8.616,1$, $p=0.0033$, $p<0.01$), вид нозологічної форми (локалізація раку в головці підшлункової залози; $\chi^2=7.658,1$, $p=0.0057$, $p<0.01$), тип панкреатоеюноанастомозу (інвагінаційний панкреатодуктоєюноанастомоз; $\chi^2=12.75,1$, $p=0.0004$, $p<0.001$), спосіб дренажу головної панкреатичної протоки (панкреатоеюноанастомоз на «зовнішньому» дренажі; $\chi^2=44.01,1$, $p<0.0001$), резекція венозних судин під

час дистальної резекції підшлункової залози ($\chi^2=8.350,1$, $p=0.0039$, $p<0.01$), рівень глікемії в передопераційному періоді ($P=0.0344$, $p<0.05$, $U=15061$), наявність супутніх захворювань у пацієнтів ($\chi^2=15.63,1$, $p=0.0001$, $p<0.001$), можна спрогнозувати виникнення панкреатичної нориці в післяопераційному періоді при резекційних втручаннях на підшлунковій залозі.

Результати проведеної експериментальної частини дослідження показують, що після резекційних втручань на підшлунковій залозі із використанням загальноприйнятої хірургічної техніки можна прогнозувати утворення панкреатичної нориці. Застосування всіх видів електрорезекції на підшлунковій залозі не ускладнювало процеси відновлення паренхіми залози в післяопераційному періоді. З метою профілактики виникнення післяопераційної панкреатичної нориці, при резекційних втручаннях на підшлунковій залозі рекомендовано використання електрохірургічних інструментів.

Рівень глікемії в передопераційному періоді ($P=0.0344$, $p<0.05$, $U=15061$), наявність супутніх захворювань ($\chi^2=15.63,1$, $p=0.0001$, $p<0.001$) є факторами, на які можна впливати для попередження виникнення панкреатичної нориці в післяопераційному періоді у пацієнтів, яким заплановані резекційні втручання на підшлунковій залозі. Профілактика розвитку цього ускладнення полягає у корекції рівня глюкози в крові та лікуванні супутньої патології у пацієнтів у передопераційному періоді. Для запобігання формуванню панкреатичної нориці необхідно надавати перевагу виконанню інвагінаційного панкреатодуктоєюноанастомозу на реконструктивному етапі за наявності технічних умов при проведенні панкреатодуоденальної резекції. Рекомендовано обмежити, за можливістю, виконання панкреатоеюноанастомозу на «зовнішньому» дренажі, натомість варто застосовувати панкреатоеюноанастомоз на «прихованому» дренажі під час панкреатодуоденальної резекції.

На основі результатів експериментальної частини дисертаційного дослідження доведена вища ефективність застосування електрохірургічних

інструментів для резекційних втручань на підшлунковій залозі порівняно із загальноприйнятою хірургічною технікою. Рекомендовано проводити резекції підшлункової залози з використанням високоенергетичних електрохірургічних інструментів у такій послідовності надання переваги вибору:

- високоенергетичний електрохірургічний інструмент у режимі зварювання (режим DA2);

- високоенергетичний електрохірургічний інструмент в біполярному режимі (потужність 30);

- високоенергетичний електрохірургічний інструмент в монополярному режимі (потужність 80).

Впровадження результатів досліджень у практику вирішує важливе наукове питання – підвищення ефективності хірургічного лікування та реабілітації хворих з пухлинами підшлункової залози.

Отримані результати будуть використані для вдосконалення та покращення прогнозування формування, профілактики та хірургічного лікування панкреатичних нориць у хворих, які перенесли резекційні втручання на підшлунковій залозі.

Ключові слова: пухлини периампулярної зони; пухлини підшлункової залози; хірургічне лікування; панкреатична нориця, резекція підшлункової залози; електрозварювання; коагуляційний некроз; електрохірургія; біполярне зварювання; монополярне зварювання.

ABSTRACT

Valikhnovska K. H. Experimental substantiation of prognosis, prophylaxis and treatment of pancreatic fistulae following pancreas resections. - Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (specialty 14.01.03. Surgery). - Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, 2019.

Relevance. To date, the prevalence of diseases of the hepato-pancreatoduodenal zone requiring surgery, namely pancreatic resection, is steadily rising worldwide, including Ukraine.

The rate of increase in the prevalence of pancreatic diseases significantly exceeds the rate of increase in the prevalence of diseases of the entire digestive system.

The overall prevalence of diseases of digestive organs among adults rose by 8.4% in 2006-2013, while the prevalence of pancreatic diseases almost doubled (by 56.8%) during this period. 4.0% men and 3.2% women pancreatic cancer morbidity was registered in Ukraine, according to the National Cancer Registry, in 2016-2017.

Over the recent years, the lethality rate after pancreas resection has declined to 5%, whereas the frequency of complications remains high, ranging from 30% to 50%.

The most common postoperative complications following pancreatic surgery are pancreatic fistula, accounting for 9-18%, gastrostasis (19-23%), gastrointestinal and intra-abdominal bleeding (1-8%), and intraperitoneal abscesses (9-10%). Pancreatic fistula remains one of the major complications of pancreatic resections and the main cause of postoperative mortality.

According to data from the world's leading clinics, the incidence of postoperative pancreatic fistula is 3 to 45%, one-third of pancreatic fistulae are clinically insignificant, while 60% of fistulae can considerably prolong the patient's hospital stay, result in greater costs of treatment and are the main cause of postoperative mortality.

The most common cause of the patient's mortality in the presence of pancreatic fistula is its major complication - a significant bleeding, which typically occurs within 30 days after surgery.

The rate of postoperative mortality is higher in patients after pancreas resection complicated by pancreatic fistula than in those who do not develop this pathology (9.3 versus 1.2%, respectively).

Hence, the formation of postoperative pancreatic fistula after pancreatic resection remains a serious and urgent problem in the surgery of the pancreas.

Given the high incidence and severity of postoperative pancreatic fistula, a thorough study of this complication can be a platform for improving the prediction of the onset, prevention, diagnosis and treatment of patients who are at risk of the above complication occurrence.

Taking into account the above, the aim of our study was to improve the methods for the prediction, prevention and management of pancreatic fistula after resection of the pancreas.

To achieve this aim, we addressed the objectives as follows:

1. To conduct an analysis of the incidence and the causes of postoperative pancreatic fistulae in patients and assess the specific features of treatment tactics;
2. To evaluate structural and functional changes of the pancreatic tissue and determine the causes of pancreatic fistula formation under experimental resectional interventions;
3. To improve the methods for predicting and preventing the occurrence of pancreatic fistulae in patients undergoing pancreas resection;
4. To develop and offer the technology for surgical treatment of posresectional pancreatic fistulae;
5. To improve resection methods, a technique of pancreatic surgical interventions.

Pancreatic resections were the study object.

Pancreatic fistulae in patients following pancreas resections were the subject of the study.

The study was performed using clinical, laboratory, instrumental, histological, and statistical methods.

The use of modern highly informative methods of research and data processing was beneficial for an in-depth understanding of the features of postoperative pancreatic fistulae (POPF) formation.

During the research, we revealed the factors that significantly affected the incidence of postoperative pancreatic fistulae, including the type of resection (Whipple pancreaticoduodenectomy, pylorus preserving pancreaticoduodenectomy; $\chi^2=8.616,1$, $p=0.0033$, $p<0.01$), kind of pathology (cancer of the pancreatic head, $\chi^2=7.658,1$, $p=0.0057$, $p<0.01$), type of pancreaticojejunostomy (invaginative pancreatic duct-jejunostomy; $\chi^2=12.75,1$, $p=0.0004$, $p<0.001$), technique for drainage of the major pancreatic duct (pancreaticojejunostomy on external drainage, $\chi^2=44.01,1$, $p<0.0001$), resection of venous vessels following distal pancreatic resection ($\chi^2=8.350,1$, $p=0.0039$, $p<0.01$), glycemic level in the preoperative period ($P=0.0344, U=15061$), and the presence of concomitant diseases ($\chi^2=15.63,1$, $p=0.0001$, $p<0.001$).

It was also found out that radical operations with resection of venous vessels did not significantly increase the risk of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy (Whipple pancreaticoduodenectomy and pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy with resection of venous vessels; $\chi^2 = 0.3441$; $p=0.8952,1$; $\chi^2=0.5464$, $p=0.3637.1$, respectively).

Mathematical data processing showed no significant difference between the rate of the incidence of pancreatic fistula in patients who had undergone open or laparoscopic pancreatoduodenal resections ($\chi^2=0.3583.1$, $p=0.5495$) and those who had experienced open or laparoscopic distal resection ($\chi^2=0.05708.1$, $p=0.8112$), respectively.

When compared with radical antegrade modular pancreatectomy, distal resections did not affect the occurrence of postoperative pancreatic fistula significantly ($\chi^2=0.008630,1$, $p=0.9260$). A comparative analysis of the development of postoperative pancreatic fistula depending on the type of

pathology revealed the uncertainty of the risk of its formation in cancer of the large papillary of the duodenum ($\chi^2=2.732,1$, $p=0.0983$), serous cystadenoma in the pancreas head ($\chi^2=1.494,1$, $p=0.2216$), duodenal cancer ($\chi^2=0.1821,1$, $p=0.6696$), cancer of the distal choledochus ($\chi^2=5.645,1$, $p=0.9940$), chronic fibrous degenerative pancreatitis with a predominant lesion of the pancreas head ($\chi^2=2.110,1$, $p=0.1463$), pancreas body cancer ($\chi^2=0.2578,1$, $p=0.6116$), pancreatic body and tail cancer ($\chi^2=0.6606,1$, $p=0.4163$), and pancreatic tail cancer ($\chi^2=0.01026,1$, $p=0.9193$).

It was also found out that invaginative pancreaticojejunostomy ($\chi^2=0.01161,1$; $p=0.9142$) and pancreaticojejunostomy with the use of indirect drainage ($\chi^2=0.04329,1$, $p=0.8352$) did not significantly increase the risk of pancreatic fistula in patients after pancreas resection.

There was not revealed a significant dependency of postoperative pancreatic fistula occurrence in the treatment of pancreatic tumors on such factors as age ($P=0.5915$, $U=18822$), sex ($\chi^2=1.259,1$, $p=0.2618$), level of hemoglobin ($P=0.9732$, $U=16445$), erythrocytes ($P=0.9838$, $U=17910$), leukocytes ($P=0.4296$, $U=16909$), total bilirubin ($P=0.0633$, $U=15532$), total protein ($P=0.1096$, $U=16047$), AlAt ($P=0.0993$, $U=15732$) AsAT ($P=0.2081$, $U=16231$), body mass index ($P=0.1730$, $U=14240$), volume of blood loss during surgical procedures ($P=0.2934$, $U=16665$), duration of operation ($P=0.9413$, $U=25033$), the presence of mechanical jaundice ($P=0.6797$, $\chi^2=0.1704,1$), purulent cholangitis ($\chi^2=0.03383,1$, $p=0.8541$), chronic cholangitis ($\chi^2=0.05574,1$, $p=0.8134$), duodenal obstruction in the preoperative period ($\chi^2=2.342,1$, $p=0.1259$) or the use of different doses of somatostatin in the postoperative period ($\chi^2=0.4323,2$, $p=0.8056$).

When performing the experimental part of the dissertation research, it was established that all the electrosurgical methods used for resection interventions on the pancreas promoted a reliable hemostasis owing to the formation of a coagulative scab on the resection surface and blood coagulation in the vessels under the resection area. The use of electric welding resulted in more significant

tissue condensing and evaporation of the liquid in the resection area than in bipolar and monopolar welding. However, the area of the thermally damaged tissue was smaller. When using electroresection in monopolar mode, the area of coagulative necrosis was found to be less dense than after resection performed in bipolar mode. After 21 days, a more significant volume of connective tissue was formed and more pronounced inflammation persisted than in bipolar electroresection. As opposed to the commonly-accepted surgery, after the use of each type of electroresection, pancreatic ducts developed in newly formed tissue. The volume of newly formed connective tissue increased faster with the use of the commonly-accepted surgical technique than with electric welding, which could lead to the formation of a significant amount of cicatricial tissue in the later stages. In early terms following the commonly-accepted surgery, there was seen more severe inflammation with the dominance of neutrophil infiltration than after electroresection. Besides, with the use of the commonly-accepted technique there occurred resection surface bleeding and hemorrhages in the stroma.

To summarize, each of the above types of electroresection contributed to reduced surgery time, lower bleeding risks, and promoted the formation of more adequate sealing on the resection surface with no complications of the recovery process as opposed to the commonly-accepted surgical technique.

While doing the dissertation research, risk factors for postoperative pancreatic fistulas were studied and their effect on the development of a complication was proved with the use of statistical analysis of the clinical material.

Such factors as type of resection (Whipple pancreaticoduodenectomy, pylorus preserving pancreaticoduodenectomy; $\chi^2=8.616,1$, $p=0.0033$, $p<0.01$), kind of pathology (cancer of the pancreatic head, $\chi^2=7.658,1$, $p=0.0057$, $p<0.01$), type of pancreaticojejunostomy (invaginative pancreatic duct-jejunostomy; $\chi^2=12.75,1$, $p=0.0004$, $p<0.001$), technique for drainage of the major pancreatic duct (pancreaticojejunostomy on external drainage, $\chi^2=44.01,1$, $p<0.0001$), resection of venous vessels following distal pancreatic resection ($\chi^2=8.350,1$, $p=0.0039$, $p<0.01$), glycemic level in the preoperative period ($P=0.0344$, $U=15061$), the

presence of concomitant diseases in patients ($\chi^2=15.63,1$, $p=0.0001$, $p<0.001$) can be predictive for postoperative pancreatic fistula onset.

The findings of the experimental part of the study show that the use of the commonly-accepted surgical technique in pancreas resection can be employed as a predictive factor in the occurrence of pancreatic fistula. The use of all types of electroresection surgery on the pancreas does not affect the parenchymal regeneration in the postoperative period. In order to prevent the onset of postoperative pancreatic fistula, it is advisable to use electrosurgical devices during pancreas resection.

Preoperative glycemic level ($P=0.0344$, $p<0.05$, $U=15061$) and the presence of concomitant diseases in patients ($\chi^2=15.63,1$, $p=0.0001$, $p<0.001$) are the factors that can be influenced to prevent the onset of pancreatic fistula in the postoperative period in patients who are scheduled for pancreatic resection. The prevention of this complication involves the correction of glycemic level and management of concomitant pathology in patients in the preoperative period. In order to prevent the formation of pancreatic fistula, invaginative pancreatic duct-jejunostomy should be a technique of choice at the reconstructive stage upon availability of specific conditions during of pancreaticoduodenectomy. If possible, it is advisable to minimize the use of pancreatojejunostomy on external drainage, instead, pancreaticojejunostomy with indirect drainage should be performed in pancreaticoduodenectomy.

Based on the results of the experimental part of the dissertation research, we proved the use of electrosurgical instruments in resection interventions on the pancreas to be more effective in comparison with the commonly-accepted surgical technique. Based on the findings of our research, we find it advantageous to perform resections of the pancreas using high-energy electrosurgical instruments in the following sequence of choice preferences:

- high-energy electrosurgical device in welding mode (mode DA2);

- high-energy electro-surgical device functioning at 30 watts in bipolar mode;
- high-energy electro-surgical device functioning at 80 watts in monopolar mode.

The introduction of the research outcomes into practice can be beneficial for the solution to an important scientific issue – improved effectiveness of surgical treatment and rehabilitation of patients with pancreatic tumors.

The results will be used to promote better prediction of the occurrence, prevention and surgical treatment of pancreatic fistulae in patients who underwent resection of the pancreas.

Key words: periampullary tumours; tumours of pancreas; surgical treatment; pancreatic fistula; pancreatic resection; electric welding; coagulative necrosis; electro-surgery; bipolar welding; monopolar welding.

Список публікацій здобувача

1. Валіхновська КГ. Вплив методів резекції на структурно-функціональні зміни підшлункової залози. Клін. хірургія. 2018;85(7):75-8. doi: 10.26779/2522-1396.2018.07.75.
2. Валіхновська КГ. Панкреатичні нориці після резекцій підшлункової залози. Аналіз причин виникнення та методів профілактики. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2018;22(4):640-6. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-11.
3. Валіхновська КГ. Ретроспективний аналіз факторів ризику виникнення панкреатичних нориць у хворих після панкреатодуоденальних резекцій. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2018;22(3):436-41. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-07.
4. Усенко ОЮ, Валіхновська КГ, Савицька ІМ, Кропельницький ВО. Вплив монополярного та біполярного методів резекції на відновні процеси в підшлунковій залозі. Клін. хірургія. 2018;85(12):55-9. doi: 10.26779/2522-

- 1396.2018.12.55. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
5. Усенко ОЮ, Валіхновська КГ, Савицька ІМ, Ліходієвський ВВ. Експериментальне дослідження морфологічних змін у підшлунковій залозі після її резекції із застосуванням електрохірургічних інструментів. Клін. хірургія. 2018;85(10):74-7. doi: 10.26779/2522-1396.2018.10.74. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
 6. Valikhnovska KG, Savytska IM. Features of the application of electrosurgical methods in pancreatic surgery. East Eur Sci J. 2019;(7 Pt 1):14-20. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
 7. Валіхновська КГ, Савицька ІМ, Д'ячкова НВ, Ліходієвський ВВ. Дубенко ДЄ. Морфологічні зміни підшлункової залози безпосередньо після резекції із застосуванням електрохірургічних інструментів: експериментальне дослідження. В: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю до 150-річчя кафедри гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця Досягнення та перспективи сучасної гістології; 2018 Жовт 4-5; Київ. Київ; 2018, с. 83-4. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка тез до публікації).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПАНКРЕАТИЧНИХ НОРИЦЬ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЙНИХ ВТРУЧАНЬ НА ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	32
1.1. Панкреатичні нориці у структурі ускладнень резекції підшлункової залози.....	32
1.2. Післяопераційні панкреатичні нориці, методи їх прогнозування, профілактики та лікування.....	40
1.3. Морфологічні особливості перебудови підшлункової залози за умов експериментальних хірургічних втручань.....	54
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ	58
2.1. Характеристика експериментального дослідження.....	58
2.2. Характеристика пацієнтів, яким проводилися резекційні втручання на підшлунковій залозі.....	59
2.3. Методи дослідження.....	64
2.3.1. Методи клінічної діагностики хворих.....	64
2.3.2. Методи інструментальної та лабораторної	

діагностики хворих.....	66
2.4. Характеристика резекційних втручань на підшлунковій залозі.....	67
2.4.1. Методики операції панкреатодуоденальної резекції..	67
2.4.2. Методики дистальної резекції підшлункової залози..	80
2.5. Методи статистичної обробки даних.....	88
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ.....	90
3.1. Методика проведення експериментального дослідження із встановленням особливостей відновлення підшлункової залози.....	90
3.1.1. Методика виконання часткової резекції підшлункової залози з використанням загальноприйнятої хірургічної техніки.....	92
3.1.2. Методика виконання часткової резекції підшлункової залози з використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в режимі зварювання.....	93
3.1.3. Методика виконання часткової резекції підшлункової залози з використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в біполярному режимі.....	94
3.1.4. Методика виконання часткової резекції підшлункової залози з використанням високоенергетичного електрохірургічного	

інструмента в монополярному режимі.....	95
3.2. Макроскопічна оцінка зони експериментальних хірургічних втручань на підшлунковій залозі.....	96
3.3. Оцінка впливу методів резекції на структурно-функціональні зміни підшлункової залози.....	105
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ВИНИКНЕННЯ ПАНКРЕАТИЧНИХ НОРИЦЬ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЙНИХ ВТРУЧАНЬ НА ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ.....	131
4.1. Аналіз частоти формування післяопераційних панкреатичних нориць в залежності від типу резекційних втручань на підшлунковій залозі.....	131
4.2. Аналіз частоти формування післяопераційних панкреатичних нориць в залежності від резекцій венозних судин при хірургічних втручаннях на підшлунковій залозі.....	133
4.3. Аналіз частоти формування післяопераційних панкреатичних нориць в залежності від нозологічної форми при виконанні панкреатодуоденальних резекцій.....	135
4.4. Аналіз частоти формування післяопераційних панкреатичних нориць в залежності від нозологічної форми при виконанні дистальних резекцій підшлункової залози.....	138
4.5. Аналіз частоти формування післяопераційних панкреатичних нориць в залежності від інших	

факторів при виконанні резекційних втручань на підшлунковій залозі.....	139
4.6. Методи профілактики панкреатичних нориць після резекційних втручань на підшлунковій залозі.....	144
4.7. Методи лікування панкреатичних нориць після резекційних втручань на підшлунковій залозі.....	147
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..	153
ВИСНОВКИ.....	172
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	177
ДОДАТКИ.....	200

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АсАт	аспартатамінотрансфераза
АлАт	аланінамінотрансфераза
ВБВ	верхня брижова вена
ВС ДПК	великий сосочок дванадцятипалої кишки
ВЧЕХ	високочастотна електрохірургія
ДВЗ-синдром	синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання
ДПК	дванадцятипала кишка
ДРПЗ	дистальна резекція підшлункової залози
ЕГДФС	езофагогастродуоденофіброскопія
ЕРПХГ	панкреатохолангіографія
ЗПН	зовнішня панкреатична нориця
ІМТ	індекс маси тіла
КТ	комп'ютерна томографія
ЛФ	лужна фосфатаза
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МРХПГ	магнітно-резонансна холангіопанкреатографія
ПСА	панкреатоєюноанастомоз
ПЗ	підшлункова залоза
ПДР	панкреатодуоденальна резекція
ПН	панкреатична нориця

ППДР	пілорусзберігаюча панкреатодуоденальна резекція
ППН	післяопераційна панкреатична нориця
РПЗ	рак підшлункової залози
УЗД	ультразвукове дослідження
BL	biochemical leak, біохімічне витікання
PF grade B	pancreatic fistula grade B, панкреатична нориця класу B
PF grade C	pancreatic fistula grade C, панкреатична нориця класу C
RAMPS	radical antegrade modular pancreateosplenectomy, радикальна антеградна модульна дистальна резекція ПЗ

ВСТУП

В останні роки у світі спостерігається стійка тенденція до зростання захворюваності на рак підшлункової залози (ПЗ), що призводить до збільшення хірургічної активності при лікуванні (Усенко О. Ю. та співавт., 2016; Jeune F. та співавт., 2019) [34, 111]. Серед усіх злоякісних захворювань рак ПЗ (РПЗ) займає 13 місце, а в структурі смертності від злоякісних новоутворень – 4 позицію. До 80% хворих – це люди працездатного віку (Lakatos G. та Tulassay Z., 2010) [122].

В Україні, згідно з даними Національного канцер-реєстру, у загальній структурі онкологічної захворюваності РПЗ в 2016-2017 роках становив 4,0% серед чоловіків та 3,2% серед жінок. У 2016 році загальна кількість випадків захворювання на РПЗ становила 4314, серед них 2341 серед чоловіків (54,3%) і 1973 серед жінок (45,7%). Захворюваність становила 6,5 на 100 тис. населення; чоловіків – 9,3; жінок – 4,5 (стандартизований показник, світовий стандарт) на 100 тис. відповідного населення. Загальна кількість померлих становила 3549, чоловіків – 1961 (55,3%), жінок – 1588 (44,7%). Згідно зі стандартизованим світовим показником, смертність становила 5,4 на 100 тис. населення; серед чоловіків – 7,8; серед жінок – 3,7 на 100 тис. відповідного населення. У 2015 році 75,4% (чоловіків – 76,1%, жінок – 74,5%) з числа вперше захворілих прожили менше 1 року (Національний канцер-реєстр України, 2018) [17].

Незважаючи на вдосконалення існуючих технологій, впровадження нових хірургічних і медикаментозних методів лікування, результати лікування РПЗ практично не змінюються, і п'ятирічна виживаність у більшості світових центрів не перевищує 10% (Vincent A. та співавт., 2011) [176]. При цьому, при збільшенні частоти виконання резекційних втручань на ПЗ і зменшенні до 5% показника летальності після резекцій, характерною особливістю хірургічної панкреатології залишається велика кількість післяопераційних ускладнень, причому протягом тривалого часу цей

показник не має тенденції до зниження, досягаючи 30-50% (Шалімов О. О. та Копчак В. М., 2006; Копчак В. М. та співавт., 2017; Beger H. G., 2016) [18, 39, 62].

Найбільш частими післяопераційними ускладненнями при резекційних втручаннях на ПЗ є панкреатична нориця (ПН), що становить від 9% до 18%, гастростаз (від 19% до 23%), гастроінтестинальні або інтраабдомінальні кровотечі (від 1% до 8%), внутрішньочеревні абсцеси (від 9% до 10%) (Кригер А. Г. та співавт., 2016; Goodman J. та Becker Y. T., 2009) [19, 97]. Отже, як свідчать статистичні дані провідних світових хірургічних центрів, післяопераційні ускладнення при хірургічних втручаннях на ПЗ – складна та серйозна проблема, при цьому їх прогнозування, профілактика та лікування є одним з пріоритетних завдань сучасної панкреатології (Andren-Sandberg A. та Azodi O., 2009; Navarro S., 2017) [53, 140].

Основним специфічним ускладненням після резекційних операцій на ПЗ залишається ПН (Ліфшиць Ю. З., 1994) [22]. Частота формування післяопераційної панкреатичної нориці (ППН), згідно сучасних уявлень, варіює у межах від 3 до 45%. Операції, що виконуються з приводу лікування ППН, складають в середньому 6% від загального числа хірургічних втручань на ПЗ (Bartoli F. G. та співавт., 1991; Malleo G. та співавт., 2014) [59, 128].

Згідно даних провідних світових клінік, 1/3 ПН є клінічно незначимими, проте у 60% хворих зростає ризик розвитку септичних ускладнень і арозивних кровотеч, значно збільшується тривалість перебування пацієнта у стаціонарі і вартість його лікування, неминуче зростає летальність. Післяопераційна летальність пацієнтів після резекційних втручань на ПЗ, що ускладнилися ПН, є більшою, ніж за відсутності даної патології (9,3 проти 1,2%, відповідно) (Pedrazzoli S., 2017; Wang X. та співавт., 2018; Esker V. L. та співавт., 2019) [88, 145, 177]. В пацієнтів, у яких після резекції ПЗ сформувалася ПН, може виникати необхідність більш тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії, парентерального харчування, релапаротомії. Серед асоційованих з ПН ускладнень також

називають парапанкреатичне скупчення рідини, внутрішньочеревні абсцеси, гастростаз (Fu S. J. та співавт., 2015) [90].

Чинники ризику виникнення ППН поділяють на 3 групи: 1) гістоморфологічні особливості ПЗ (консистенція, ліпоматоз паренхіми, діаметр протоки ПЗ); 2) індивідуальні особливості пацієнта (вік, стать, супутні захворювання); 3) операційні чинники (тривалість операції, крововтрата, інтраопераційне переливання крові, травматичність операції) (De Carlis LG та співавт., 2014) [83]. Утворення ППН багато в чому залежить від типу резекційного втручання на ПЗ: частота виникнення ППН та асоційованих з нею ускладнень у 3 рази більша після дистальної, ніж панкреатодуональної резекції (Peng Y. P. та співавт., 2017) [146].

Розроблену в 2005 р. Міжнародною групою хірургів-панкреатологів з провідних хірургічних центрів світу клінічну класифікацію ПН у 2016 р. було оновлено та запропоновано нові критерії визначення і класифікація ППН. Підкреслюється, що нова діагностична класифікація та критерії більше відповідають реальній клінічній практиці, потенційно сприяючи досягненню кращого клінічного результату при веденні пацієнтів з ППН (Han X. L. та співавт., 2017) [104].

Консервативні методи лікування ПН у більшості спостережень не дають стійких результатів. Що стосується хірургічних методів, то незважаючи на успішне закриття нориць (більше 90%), операції часто мають повторний характер (у 14% випадків відмічають рецидивуючий перебіг ППН), є травматичними і небезпечними, при цьому летальність, за даними літератури, досягає 6-10% внаслідок загального виснаження хворих, особливо за наявності внутрішніх ППН (Hackert T. та Büchler M. W., 2015; Smits F. J. та співавт., 2018 [99, 161]).

Таким чином, не дивлячись на розроблені протоколи лікування ПН, остаточного рішення проблеми на даний час немає. В залежності від клінічної класифікації ПН, тактика ведення конкретного пацієнта змінюється, що змушує лікаря відхилятися від певних схем та алгоритмів лікування. Існує

багато питань щодо вибору найефективніших хірургічних прийомів, резекційних технік, методів прогнозування, способів діагностування, протоколів лікування хворих та профілактики формування ППН. Безсумнівною є необхідність стратифікації пацієнтів з метою ідентифікації чинників ризику виникнення та оцінки тяжкості перебігу ПН, що досі активно дискутується фахівцями.

Для поліпшення результатів резекцій ПЗ потрібним є подальший пошук оптимальних методів прогнозування виникнення ППН і способів надійної профілактики та ефективного лікування ускладнення.

Мета дослідження: вдосконалення методів прогнозування, профілактики та покращення результатів лікування ПН після резекційних втручань на ПЗ.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз частоти та причин виникнення панкреатичних нориць у пацієнтів, яким здійснювали резекційні хірургічні втручання на підшлунковій залозі, та особливостей тактики лікування.

2. Оцінити структурно-функціональні зміни підшлункової залози та визначити причини формування панкреатичних нориць за умов експериментальних резекційних втручань.

3. Вдосконалити методи прогнозування та профілактики виникнення панкреатичних нориць у хворих, яким будуть виконувати резекційні втручання на підшлунковій залозі.

4. Розробити та запропонувати технологію хірургічного лікування панкреатичних нориць у пацієнтів після резекційних втручань на підшлунковій залозі.

5. Вдосконалити резекційні методики, техніку проведення хірургічних втручань на підшлунковій залозі.

Об'єкт дослідження – резекційні хірургічні втручання на ПЗ.

Предмет дослідження – панкреатичні нориці у пацієнтів, які перенесли резекційні втручання на ПЗ.

Методи дослідження

1. Клінічні
2. Лабораторні
3. Інструментальні
4. Гістологічні
5. Статистичні

Наукова новизна дослідження. Завдяки використанню сучасних високоінформативних методів дослідження та обробки даних поглиблено уявлення про особливості формування ППН. Вперше визначено вплив індивідуальних клінічних та біохімічних параметрів пацієнтів на виникнення ППН після резекційних втручань на ПЗ. В даній роботі вперше представлені вдосконалені методи прогнозування, профілактики ПН після резекційних хірургічних втручань на ПЗ та лікувально-діагностичні алгоритми, резекційні техніки, що дозволяють покращити їх ефективність та результати лікування. Вдосконалені методи профілактики та лікування панкреатичної нориці на основі результатів клінічного та експериментального досліджень.

Отримано нові дані про особливості структурно-функціональних змін ПЗ за умов експериментальних хірургічних втручань та чинників, що впливають на цей процес, що дозволяє рекомендувати використання електрохірургічних інструментів в зазначених режимах (високоенергетичний електрохірургічний інструмент у режимі зварювання (режим DA2); високоенергетичний електрохірургічний інструмент у біполярному режимі (потужність 30); високоенергетичний електрохірургічний інструмент у монополярному режимі (потужність 80)), визначено їхні переваги і недоліки та показання до застосування.

Особистий внесок автора. Дисертація є самостійною роботою автора. Ідея дисертаційної роботи, обґрунтування мети, завдань та вибір методів дослідження належать здобувачу. Автором самостійно проведений науково-патентний пошук та узагальнено дані літератури. Здобувач провів набір клінічного матеріалу та проаналізував його з використанням сучасних

методів статистичної обробки. Згідно результатів проведених досліджень, автором було вдосконалено методи прогнозування, профілактики виникнення ПН після резекційних хірургічних втручань на ПЗ, покращено лікувально-діагностичні алгоритми, резекційні техніки, обґрунтовані висновки та надані практичні рекомендації. Дисертант особисто виконав експериментальне дослідження на тваринах та брав участь у більшості резекційних втручань на ПЗ.

Впровадження результатів дослідження. Результати досліджень впроваджено в клінічну практику у пацієнтів, яким виконувалися резекційні втручання на підшлунковій залозі в базовій установі кафедри хірургії та трансплантології НМАПО імені П.Л. Шупика у ДУ НІХТ імені О. О. Шалімова. Результати досліджень використовувалися в лекційному матеріалі для слухачів циклів кафедри хірургії та трансплантології. Кількість актів впровадження – 4.

Апробація матеріалів дисертації. Тези «Морфологічні зміни підшлункової залози безпосередньо після резекції із застосуванням електрохірургічних інструментів: експериментальне дослідження» представлені на науково-практичну конференцію з міжнародною участю до 150-річчя кафедри гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця «Досягнення та перспективи сучасної гістології» (м. Київ, 2018). Матеріали дисертаційного дослідження представлені на Всеукраїнській практичній конференції молодих учених, присвяченій Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» (м. Київ, 2019).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Аспірант Валіхновська Катерина Геннадіївна була співвиконавцем НДР кафедри хірургії та трансплантології НМАПО імені П.Л. Шупика на тему: «Розробка режимів високоенергетичних методів коагуляції при резекції паренхіматозних органів та оцінка їх ефективності (експериментальне дослідження)» № державної реєстрації 0117U000907, термін виконання НДР

2017-2020 роки, науковий керівник - Усенко Олександр Юрійович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, завідувач кафедри хірургії та трансплантології НМАПО імені П.Л. Шупика та її власне дослідження стало фрагментом даної науково-дослідної роботи.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати досліджень використані для вдосконалення та покращення прогнозування виникнення, профілактики та хірургічного лікування ПН у хворих, що перенесли резекційні втручання на ПЗ. Впровадження в практику результатів проведених досліджень сприяє підвищенню ефективності лікування та реабілітації зазначеної категорії хворих.

Виявлені при експериментальних резекційних втручаннях на ПЗ закономірності структурно-функціональних змін ПЗ та чинники, що впливають на цей процес, дозволяють збільшити ефективність планування лікувальних та профілактичних заходів при резекціях ПЗ. Запропоновано рекомендації щодо профілактики панкреатичних нориць, які розвиваються в процесі післяопераційної перебудови ПЗ при використанні різних хірургічних технік. Практичне значення полягає у виявленні при експериментальних резекційних втручаннях на підшлунковій залозі структурно-функціональних змін підшлункової залози та чинників, що впливають на цей процес, що дозволяє рекомендувати застосування електрохірургічних інструментів в зазначених режимах:

- високоенергетичний електрохірургічний інструмент у режимі зварювання (режим DA2);
- високоенергетичний електрохірургічний інструмент у біполярному режимі (потужність 30);
- високоенергетичний електрохірургічний інструмент у монополярному режимі (потужність 80).

Запропоновано нові підходи до лікування хворих з пухлинами ПЗ і ризиком розвитку ППН, засновані на диференційованому виборі методу хірургічного втручання.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт. 5 статей у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття у періодичному наукометричному виданні іншої держави, яка входить до країн Європейського Союзу, з них 3 статті – одноосібно. Опубліковано 1 тези на науково-практичній конференції.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота виконана українською мовою на 202 сторінках друкованого тексту, з яких 176 сторінок основного тексту, складається з анотації, вступу, розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури (198 джерел), додатків. Робота ілюстрована 41 рисунком, містить 14 таблиць.

РОЗДІЛ 1
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ПАНКРЕАТИЧНИХ НОРИЦЬ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЙНИХ
ВТРУЧАНЬ НА ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗИ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Панкреатичні нориці у структурі ускладнень резекції підшлункової залози

Сьогодні у світі, у тому числі й в Україні, спостерігається стійка тенденція до збільшення поширеності захворювань підшлункової залози (ПЗ), що є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності у зв'язку з істотним впливом на економіку країн, здоров'я і якість життя хворих та їх сімей [33, 41, 69]. При цьому, рак ПЗ (РПЗ), займаючи 13 місце у світі в структурі онкологічної захворюваності, у структурі смертності розташовується на 8 позиції [159]. Частота РПЗ складає від 2,5 до 6,6% усіх злоякісних новоутворень і більше 23% пухлин органів черевної порожнини. Загальна п'ятирічна виживаність хворих становить близько 6%. При цьому резектабельність при РПЗ складає 10-20%, лише у деяких клініках досягає 30% (при виконанні комбінованих втручань, з резекцією судин) [110, 118].

За даними Національного канцер-реєстру України, РПЗ займає 9 місце в структурі онкологічної захворюваності (у 2016-2017 рр. РПЗ виявлено у 4,0% чоловіків та у 3,2% жінок) та 5 місце – у структурі смертності [17]. У більшості пацієнтів з РПЗ захворювання діагностується у пізній стадії і близько 80% пацієнтів з РПЗ вмирають протягом року з моменту встановлення діагнозу [81].

До доброякісних пухлин ПЗ віднесені внутрішньопротокові папілярно-муцинозні пухлини, муцинозні кістозні утворення, серозна цистаденома, солідно-псевдопапілярна пухлина і нейроендокринні пухлини, найчастіше інсуліноми (75% гормонально-активних нейроендокринних пухлин ПЗ) [3]. В

процесі формування даної патології у 20-50% хворих розвиваються ускладнення, такі як нагноєння, перфорація, кровотеча, механічна жовтяниця та інші. Практично усі ці ускладнення вимагають невідкладного хірургічного втручання [9].

Незважаючи на розробку численних хірургічних способів, резекція ПЗ залишається технічно складною процедурою, що традиційно супроводжується великою кількістю післяопераційних ускладнень і досить високим рівнем летальності [78, 80, 129]. З одного боку, у наш час розроблені способи хірургічних втручань з низьким рівнем ускладнень і смертності, з іншого – залишився незмінним обмежений лікувальний успіх, незважаючи на впроваджені нові мультимодальні онкологічні стандарти діагностики і лікування РПЗ. Летальність після таких операцій у спеціалізованих клініках становить приблизно 5%, а кількість ускладнень в післяопераційному періоді може досягати 50% [24, 70]. Так, E. Dominguez-Comesaña та співавт. (2013) досліджено захворюваність і смертність пацієнтів (n=117), які перенесли резекцію ПЗ. Середній показник захворюваності після операцій становив 48,7%. Найчастішими ускладненнями були внутрішньоочеревні абсцеси (15,38%). Частота післяопераційних панкреатичних норниць (ППН) досягала 10%. Необхідність повторного втручання виникла в 14,53% випадків. Загальна смертність становила 5,12%. Наявність післяопераційних ускладнень, необхідність повторного втручання та похилий вік корелювали зі смертністю пацієнтів. За висновками авторів, резекція ПЗ має високі показники захворюваності. Показник смертності є низьким і переважно обмежується пацієнтами старше 70 років [85].

За даними літератури, найбільш частим ускладненням після ПДР є неспроможність панкреатодигестивних анастомозів, що розвивається в 9-14% випадків, післяопераційні кровотечі реєструють в 3-13% спостережень, а гнійно-запальні ускладнення в післяопераційному періоді зустрічаються у 1-20% пацієнтів [45, 55, 112].

Y. Watanabe та співавт. (2017) досліджено вплив післяопераційних ускладнень на виживання після резекції ПЗ хворих на рак (n=122). Встановлено, що 31% пацієнтів мали серйозні післяопераційні (переважно, післяопераційні нориці ПЗ та кровотечі), а 33% – лише незначні ускладнення. Автори підкреслюють, що післяопераційні ускладнення після резекційних втручань на ПЗ несприятливо впливають на прогноз: пацієнти з тяжкими ускладненнями мають значно гірший прогноз виживання без рецидивів та загальної виживаності, ніж хворі без серйозних ускладнень. Крім того, наявні ускладнення значно погіршують ефективність ад'ювантної хіміотерапії [178].

Частота формування зовнішніх панкреатичних нориць (ЗПН) після резекцій ПЗ, за даними різних авторів, варіює від 10 до 50% [95, 134]. Як підкреслюють С. В. Nahm та співавт. (2018), частота ППН досягає 41% випадків і, незважаючи на консенсусне визначення ППН, дослідження факторів ризику, створення моделей прогнозування та розвиток стратегій мінімізації наслідків даного ускладнення, показники ППН суттєво не зменшились [137]. Збільшення числа хворих з ППН пов'язано з підвищенням хірургічної активності при патології органів гепатопанкреатодуоденальної зони, що робить проблему особливо актуальною [10, 29].

У МКХ-10 ЗПН визначається як патологічне сполучення між протоковою системою чи постнекротичною порожниною ПЗ і зовнішньою поверхнею тіла [23]. Точна та об'єктивна передопераційна оцінка ризику ППН дозволяє хірургам розробити відповідні лікувальні стратегії для окремих пацієнтів, які проходять панкреатикодуоденектомію, оцінюючи еластичність, фіброз та жирову інфільтрацію ПЗ. Ці модальності включають: імпульсну ультразвукову електрографію, що надає інформацію про пружні властивості ПЗ; контрастну комп'ютерну томографію (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ) з/без контрастного посилення, що відображають гістологічну ступінь фіброзу ПЗ; мультidetекторну КТ та/або МРТ, що оцінює мікроскопічну інфільтрацію жирової тканини ПЗ [152, 166].

Певний час універсального визначення панкреатичної нориці не було: існувало 26 визначень післяопераційної панкреатичної нориці, і автори трактували це ускладнення, виходячи з власного досвіду [60]. У 2005 р. Міжнародна дослідницька група з питань вивчення ПН (ISGPF) під керівництвом С. Bassi, узагальнивши досвід хірургів з 15 країн, сформулювала поняття «Післяопераційна панкреатична нориця» і розробила її класифікацію. Згідно визначення, післяопераційна панкреатична нориця – це аномальне сполучення між епітелієм панкреатичних протоків та іншими епітеліальними поверхнями, внаслідок чого туди проникає секрет ПЗ, що містить амілазу та інші ферменти. Відповідно до даних ISGPF, панкреатична нориця є патологічним сполученням між протоковою системою ПЗ й іншою епітеліальною поверхнею, яка містить структурні елементи підшлункової залози та багату на ензими рідину [60]. Цей стан може бути обумовлений витіканням секрету ПЗ через неспроможність панкреатоентероанастомозу або виникати внаслідок травми ПЗ і порушення цілісності її поверхні. Консенсусом прийняте визначення ППН як виділення рідини по дренажу будь-якого об'єму в ділянці проведення операції та із вмістом амілази втричі більшим за її нормальні показники в сироватці крові. Також було запропоноване клінічне градуювання післяопераційної панкреатичної нориці (класи А, В, С; grades А, В, С) у залежності від тяжкості ускладнення [163].

Запропоновані у 2005 р. ISGPF визначення та класифікація ППН були прийняті в усьому світі, що дозволяло порівнювати різні хірургічні підходи і стратегії зменшення наслідків формування ППН [149]. В. Р. Chen та співавт. (2018) встановлено, що з 2006 по 2009 рр. 6-63% первинних документів відповідали визначенню та критеріям ISGPF у порівнянні з 84-98% в 2010 р. З досліджень, які відповідали критеріям ISGPF, 36% було орієнтовано на нориці класу В і С, а 15% – класу А. Встановлено, що 88% європейських хірургів використовували критерії у порівнянні з 77% та 72% фахівців з Азії та Північної Америки, відповідно. У 46% проаналізованих оглядових статей та підручників не було визначено поняття ППН. Серед дослідників, що

використовували визначення ППН, 74% користувалися виключно критеріями ISGPF, тоді як 26% – користувалися іншими джерелами. За висновками авторів, критерії ISGPF були широко прийняті як стандарт для визначення ППН, при цьому критерії визначення нориць класу А були досить сумнівними [75]. W. B. Pratt та співавт. (2007) застосували класифікацію ISGPF при оцінці ППН у 176 пацієнтах. Під час дослідження було з'ясовано, що клінічна значущість у пацієнтів з ППН класу А та у пацієнтів без нориці була рівнозначною. Більше того, витрати на лікування, перебування пацієнта у стаціонарі та у реанімаційному відділенні, використання ресурсів, збільшувались у геометричній прогресії при порівнянні тяжкості ПН від класу А до класу С [147]. W. S. Kim та співавт. (2011) після резекції (n=247) нориці ПЗ виявили у 42,5% випадків (ППН класу А – у 33,2%; класу В – у 3,6%; класу С – у 5,7%). Не було виявлено жодної різниці між групою пацієнтів без нориць та групою хворих з норицею класу А з точки зору клінічних результатів, включаючи післяопераційне перебування у стаціонарі (11 проти 12 днів, відповідно). Середня тривалість перебування в стаціонарі хворих з ППН класів В і С була значно більше, ніж пацієнтів без нориць (21 і 28,5 днів, відповідно). М'яка текстура ПЗ і більш тривалий час операції (>300 хв.) були пов'язані з утворенням ППН класів В і С. За висновками авторів, незважаючи, що класифікація ISGPF є надійною при градуванні ППН, нориці класу А не мають клінічної значущості. Автори вважають, що на практиці слід розглядати тільки нориці класу В і С [116]. Наведені дані свідчать про клінічну незначимість ПН класу А, у той час як умовою чіткого визначення ППН є її клінічна значимість. Випадки, коли спостерігається підвищення активності амілази в дренажі, встановленому в ділянці хірургічного втручання, що не впливає на клінічний результат, не визначаються як панкреатична нориця.

Оскільки протягом наступних років у клінічній практиці виникли й інші обмеження (так, в основі дефініції ISGPF (2005) лежить вивчення одного чинника – відокремлюваного з дренажу, а тип С нориці визначений як

неспроможність анастомозу, що вимагає операції), постала необхідність перегляду та обґрунтування наукової значимості даної класифікації ПН. В 2016 р. Міжнародна дослідницька група з хірургії ПЗ (ISGPS) оновила систему визначення та класифікацію ППН [149].

Таблиця 1.1

**Класифікація та градування післяопераційної панкреатичної
нориці (ISGPS, 2016) [61]**

Параметр	Біохімічне витікання	Grade B	Grade C
Підвищення активності амілази втричі за нормальний ліміт у сироватці крові	Так	Так	Так
Постійно функціонуючий перипанкреатичний дренаж більше ніж 3 тижні	Ні	Так	Так
Зміна тактики лікування ПН	Ні	Так	Так
Черезшкірні або специфічні ендоскопічні втручання з метою дренування скупчень рідини, пов'язані з ППН	Ні	Так	Так
Ангіографічні втручання з метою зупинки кровотечі, пов'язаної з ППН	Ні	Так	Так
Повторна операція з приводу ППН	Ні	Ні	Так
Прояви інфекції, пов'язані з ППН	Ні	Так, без пошкодження органу	Так, з пошкодженням органу
Пошкодження органу, спричинене ППН	Ні	Ні	Так
Смерть, пов'язана з ППН	Ні	Ні	Так

Визначені чинники ризику розвитку ППН, які умовно поділяють на пацієнт-асоційовані чинники і чинники, пов'язані з самим захворюванням. Було помічено, що у чоловіків ризик розвитку нориці більший, проте даний факт досі не отримав достовірних підтверджень [125]. Відомо, що вік понад 70 років асоційований з підвищеним ризиком розвитку панкреатичної нориці [78]. До інших пацієнт-асоційованих чинникам ризику відносять тривалість збереження жовтяниці, кліренс креатиніну, величину інтраопераційної крововтрати [77].

Основна роль у розвитку ППН належить чинникам, асоційованим безпосередньо із захворюванням, а саме текстура тканини ПЗ, характер панкреатичної патології, великий об'єм відокремлюваного панкреатичного соку, розмір протоків ПЗ і біохімічні параметри [154]. Текстуру тканини ПЗ, як правило, обумовлює основне захворювання. Наприклад, у пацієнтів з хронічним панкреатитом ділянки фіброзу ПЗ, що залишилися, добре тримають панкреатичний анастомоз, тоді як у випадках РПЗ або периампулярної зони м'яка і крихка структура органу більш ймовірно призведе до неспроможності накладеного анастомозу [71].

У дослідженні О. Akgul та співавт. (2018) серед 150 пацієнтів, що перенесли резекцію ПЗ, середній вік складав 64 роки, більшість пацієнтів – чоловіки (59,3%, n=89). ППН виявлені у 22% прооперованих. Основним факторам ризику формування ППН присвоювався певний бал (діаметр панкреатичної протоки <5 мм: 8 балів; м'яка текстура ПЗ: 5 балів; рівень загального сироваткового білку <6 г/дл: 3 бали; КТ-показник вісцерального абдомінального жиру ≥ 230 см²: 2 бали). Пацієнти, які отримали 4-5 балів, мали низький ризик виникнення ППН, тоді як пацієнти з наявністю 6-18 балів мали високий ризик виникнення ППН [50]. Частота виявлення ППН при прогнозуванні їх формування у групі пацієнтів високого ризику, за даними J. Yang та співавт. (2015), становить 53,8% (14/26), а частота ППН у групі низького ризику – 7,8% (19/243). Чутливість та специфічність системи прогнозування склали 87,9 та 94,1%, відповідно [188].

В. У. Ну та співавт. (2016) після ПДР спостерігали 49,9% випадків нориць ПЗ, у тому числі 13,17% випадків нориць класу А, 33,02% – класу В і 3,71% – класу С [107]. Не виявлено суттєвої кореляції між ППН та наступними факторами: вік, гіпертонія, вживання алкоголю, куріння, попередні хірургічні втручання у верхній частині живота, передопераційне лікування жовтяниці, передопераційний рівень білірубину, альбуміну, дренаж головної панкреатичної протоки, інтраопераційна крововтрата, тривалість операції, інтраопераційна трансфузія крові. І, навпаки, спостерігалася значна кореляція між ППН та наступними факторами: чоловіча стать (54,23% і 42,35%, відповідно), індекс маси тіла (ІМТ): ≤ 25 vs. > 25 , 46,94% і 57,82%, відповідно), рівень глюкози в крові ($\leq 6,0$ ммоль), цукровий діабет (хворі з діабетом і без: 51,61% і 39,19%, відповідно), техніка формування анастомозу, діаметр головної панкреатичної протоки (≤ 3 мм vs. > 3 мм: 57,81% і 38,36%, відповідно) та текстура ПЗ (м'яка і тверда: 56,72% і 29,93%, відповідно) [107]. С. J. Уео та співавт. (2000) також виявили тісний зв'язок між текстурою тканини ПЗ і ризиком розвитку нориці: в жодного з 53 хворих з щільною текстурою ПЗ не було зареєстровано випадків ППН, у той час, як у 19 з 75 пацієнтів (25%) з м'якою структурою ПЗ ускладнення розвинулося [190]. Важливість передопераційної стратифікації пацієнтів щодо ризику ППН за допомогою простих клінічних параметрів підкреслюють й U. F. Wellner та співавт. (2010). Текстуру ПЗ, яка оцінюється хірургом під час операції, автори вважають найсильнішим прогностичним фактором ризику формування нориць. Результати дослідження, впевнені автори, сприятимуть периопераційній оцінці ризику та догляду за пацієнтом, а також вибору методів анастомозу [180].

К. Søreide та К. J. Labori (2016) малий діаметр головної панкреатичної протоки також розглядають як один з чинників ризику розвитку ППН. У дослідженні, що включало 62 пацієнтів після виконання ПДР, розвиток нориці при розмірах протоки ПЗ 3 мм і більше автори виявили усього в 4,88% випадків, а при розмірах протоки не більше 3 мм – в 38,1% [162]. К. J. Roberts та співавт. (2013) побудували оцінку ризику формування ППН на основі лише

двох змінних: ІМТ та доопераційного рентгенологічного вимірювання ширини панкреатичної протоки. Нориці виникли у 42 з 155 (27,1%) пацієнтів (нориці типі А, В та С у 32%, 8%, 2%, відповідно). Встановлено, що пацієнти з панкреатичною протокою >10 мм, незалежно від ІМТ, ризикують у $<5\%$ випадків, а пацієнти з ІМТ $30-35$ кг/м² з панкреатичною протокою <3 мм мають $30-55\%$ ризик виникнення нориці [153].

Таким чином, лікування новоутворень ПЗ є однією з найважливіших проблем сучасної хірургії. Складне топографо-анатомічне положення органу, його близькість до життєво важливих структур, а також впровадження у хірургічну практику нових резекційних технологій вимагають прогнозування і профілактики розвитку загрозливих для життя інтраопераційних і післяопераційних ускладнень. При цьому, післяопераційні панкреатичні нориці є значимим і одним з найбільш небезпечних ускладнень резекцій підшлункової залози.

1.2. Післяопераційні панкреатичні нориці, методи їх прогнозування, профілактики та лікування

Як свідчить аналіз літературних джерел, післяопераційна панкреатична нориця (ППН) – одне з найбільш частих ускладнень резекції ПЗ [179]. При порівнянні виживаності пацієнтів з раком головки ПЗ після ПДР з ППН і без ППН, А. І. Дроновим та співавт. (2016) встановлено, що медіана виживаності складає 13 і 22 місяці відповідно, 2-річна виживаність – 17 і 52%, відповідно, 5-річна виживаність – 0 і 18%, відповідно [12].

У більшості пацієнтів з ППН катаболічні процеси в організмі переважають над анаболічними. Більше того, у випадках, коли об'єм відокремлюваного з нориці перевищує 200 мл на день, має місце порушення водно-сольового балансу [144]. Небезпека існування ППН полягає й у тому, що витікання панкреатичного секрету в 1,5-15% спостережень призводить до арозивних кровотеч з магістральних артерій (рідше з вен) і (або) до розвитку

поширеного перитоніту (1-2%), летальність при цьому досягає 14-64%. Тобто пацієнти вмирають не власне від нориць, а від ускладнень, які вони провокують [161, 195].

Одним з найскладніших питань панкреатобіліарної хірургії є профілактика і лікування ППН. Методи профілактики ППН можна згрупувати в наступні категорії: фармакологічні методи; передопераційне опромінення; модифікації хірургічної техніки. Єдина думка фахівців щодо тактики лікування і профілактики ППН – від консервативної терапії до радикальних хірургічних втручань сьогодні відсутня [136, 109, 151].

Згідно з визначенням ISGPS, біохімічне витікання (раніше ППН класу А) – це стан, який не розглядається як істинна ПН. У літературі вживається термін «біохімічна нориця», що не має клінічного впливу. Виникає при виділенні секрету екзокринною частиною ПЗ безпосередньо з поверхні її паренхіми внаслідок резекційної травми або з ділянки анастомозу. Біохімічне витікання не впливає на перебіг післяопераційного періоду та на тривалість перебування пацієнта в стаціонарі. В деяких випадках, дренаж може залишатися після виписки пацієнта протягом 3 тижнів після операції з метою спостереження. Пацієнт при цьому відчуває себе задовільно та може дотримуватися стандартних рекомендацій щодо відновлення [75, 148, 173]. Отже, біохімічне витікання значно не впливає на розвиток клінічних ускладнень та не може бути класифіковане як ПН, проте не повинно бути повністю проігнорованим.

ППН класу В відносяться до клінічно значимих ПН і потребують зміни тактики лікування. Більшість пацієнтів з ППН класу В потребують тривалого дренування та виписуються з інтраабдомінальним дренажем (терміном понад 3 тижні). Альтернативою лікування є черезшкірні та ендоскопічні втручання. У випадку кровотечі або псевдоаневризми, які пов'язані з ППН, необхідними є переливання крові та/або ангіографія. Кожний раз, коли необхідна повторна операція, можливі зміни ПН до класу С. ППН класу В у післяопераційному періоді, як правило, характеризується інфекційними ускладненнями (лейкоцитоз, незначна лихоманка), які потребують застосування антибіотиків.

За наявності летального результату (наприклад, внаслідок серцевої недостатності, тромбоемболії легеневої артерії або ниркової недостатності), ППН класу В переходить до ПН класу С (за умови, якщо вона є тригерним фактором). Пацієнт з ППН класу В за наявності певних ускладнень може отримувати ентеральне, парентеральне харчування, аналоги соматостатину [100, 113].

При ППН класу В, що призводить до пошкодження органу або до нестабільності клінічного перебігу, коли постає необхідність релапаротомії, ППН відноситься до класу С. Перебування пацієнта в лікарні подовжується, часто хворі потребують лікування в палаті інтенсивної терапії. За новою класифікацією ППН, післяопераційне органне пошкодження визначається як стан, при якому необхідна реінтубація, гемодіаліз або/чи використання інотропних препаратів більше 24 години з метою корекції дихальної, ниркової або серцевої недостатності. Повторна операція звичайно виконується після невдалих спроб черезшкірного або/чи ендоскопічного втручання, за відсутності покращення стану пацієнта. Вважається, що при будь-якому летальному випадку, пов'язаному з ППН, та якщо при цьому зафіксована смерть пацієнта до повторного хірургічного втручання, ППН відноситься до класу С [124, 184].

Таким чином, дані літератури свідчать, що прості та об'єктивні визначення та класифікація ППН є фундаментальним кроком до розвитку методів профілактики та лікування даного післяопераційного стану.

За даними А. П. Радзиховського, операції, що виконуються з приводу ППН, складають в середньому 6% загального числа хірургічних втручань на ПЗ [29]. Більше 4/5 ППН після проксимальних, центральних і дистальних резекцій ПЗ лікують консервативно або з використанням сучасних мініінвазивних методів [73]. Водночас, консервативні методи лікування ППН у 10-60% випадків не дають стійких результатів [121, 126].

Погляди про необхідність застосування інгібіторів протеаз або групи соматостатину в якості профілактики або лікуванні норичь переважно єдині. З метою пригнічення екзокринній функції ПЗ у післяопераційному періоді

широко використовуються соматостатин і його синтетичні аналоги (октреотид) [44, 119]. Водночас, результати рандомізованого клінічного дослідження профілактичного використання октреотиду дали підставу О. Belyaev та співавт. (2013) стверджувати, що частота розвитку місцевих ускладнень достовірно не відрізняється між контрольною і основною, що отримувала октреотид, групами пацієнтів; частота системних ускладнень, які розвиваються як наслідок панкреатичної нориці, також достовірно не відрізнялася. На думку авторів, використання октреотиду в спеціалізованих центрах, де частота розвитку нориці у пацієнтів після ПДР є невисокою, не асоційовано з додатковою користю для хворих, але є виправданим у випадках, коли операція виконується менш досвідченими хірургами [64]. N. Akamatsu та співавт. (2010) пацієнтам з високим ризиком розвитку ППН з метою профілактики ускладнення пропонують застосування октреотиду, зовнішнє дренивання зовнішньої панкреатичної протоки, виконання двоетапної панкреатоєюностомії [49]. K. Søreide та K. J. Labori (2016) при проведенні мета-аналізу 49 систематичних оглядів, опублікованих у базах даних PubMed/MEDLINE, Cochrane library, EMBASE протягом 2005-2015 рр., встановили, що метод формування анастомозу та використання аналогів соматостатину може дещо зменшити ризик розвитку ППН. Використання фібринових герметиків, на думку авторів, не надають очікуваного ефекту. Периопераційна кровотеча та трансфузія крові, що підвищують ризик розвитку ППН, є модифікованими факторами, що залежать від техніки резекції ПЗ та досвіду хірургів. Концентрація амілази у виділеннях по дренажу сприяє ранньому виявленні ускладнення [162]. Як підкреслюють С. В. Nahm та співавт. інтраопераційне встановлення дренажів пацієнтам, яким виконували ПДР, продемонструвало значне зниження частоти виникнення ППН у порівнянні з групою пацієнтів, яким не встановлювали дренажі (5,9% vs. 11,9%, відповідно) та пов'язаних з норицями ускладнень (13,0% vs. 26,4%, відповідно) [137].

Передопераційне опромінення підшлункової залози знижує її екзокринну функцію через високу чутливість ацинарних клітин, що стало підґрунтям

концепції використання опромінення для зниження ймовірності розвитку ППН, особливо у випадках злоякісних новоутворень ПЗ, оскільки разом з профілактикою розвитку нориці воно підвищує резектабельність пухлини [106].

Однією з основних умов запобігання розвитку ППН є обробка кукси підшлункової залози. До рекомендованих методів такої обробки відносять: лігування панкреатичних протоків; облітерацію панкреатичних протоків; панкреатоеюностомію; панкреатогастростомію [45].

Лігування панкреатичної протоки є одним з історично перших хірургічних прийомів обробки кукси підшлункової залози. Водночас, дана процедура асоційована з високою частотою інфекційних ускладнень, панкреатичною недостатністю та, як і раніше, частим розвитком ППН [94]. Облітерація панкреатичної протоки фібриновим клеєм чи синтетичними полімерами сприяє зниженню частоти розвитку нориць до 4-7%. Основні переваги даної методики – її технічна проста і менший час, ніж формування панкреатодигестивного анастомозу. До недоліків облітерації відносять її неповноту і виникнення фізіологічні порушення [51, 156, 194].

У наш час існує дві можливості дренування кукси залози в травний тракт – формування анастомозу з тонкою кишкою або з шлунком. В обох варіантах існують анастомози, які формують з точною адаптацією протока і слизової кишки («duct-to-mucosa»), і є анастомози, при яких увесь зріз залози занурюється в просвіт кишки або шлунку (інвагінаційні). Відмічають, що жоден з видів анастомозу не є фізіологічним і не здатний відновити доопераційну анатомію. Крім того, механізми розвитку фіброзної тканини між ПЗ і серозною оболонкою (чи слизовою) кишки або шлунку досі остаточно не досліджені [108, 157]. За висновками Т. Kurohi та співавт. (2010), серед 39 пацієнтів після дистальної панкреатектомії ППН розвинулися у 10 хворих (25,6%). Фіброз ПЗ, який оцінюється за допомогою динамічної контрастної МРТ, був єдиним предиктором формування нориць ПЗ після операції. Передопераційна оцінка фіброзу ПЗ за допомогою МРТ може забезпечити отримання надійної та

об'єктивної інформації для прогнозування ризику ППН після дистальної панкреатектомії [120].

Повне або часткове висічення норицевого ходу для закриття нориць ПЗ є ризикованим при сполученні норицевого каналу з системою протоків ПЗ і порушенні нормального відтоку панкреатичного секрету в ДПК. Формування фістулодигестивних анастомозів (при норицях головки ПЗ) є паліативним втручанням і часто призводить до рецидиву нориці, не ліквідовуючи при цьому панкреатичну гіпертензію. Найбільш патогенетично обґрунтованим вважають висічення норицевого ходу з формуванням панкреатоєюноанастомозу (ПЄА), рідше – дистальна резекція ПЗ з ПЄА. Проте, відмічають, що, незважаючи на успішне закриття нориць ПЗ (більше 90%), такі операції часто носять повторний характер – у 14% спостережень відзначається рецидивуючий перебіг нориць ПЗ, а також є травматичними і небезпечними, летальність при цьому досягає 6-10% внаслідок загального виснаження пацієнтів, особливо за наявності внутрішніх нориць ПЗ [57, 66, 198].

Прихильники панкреатогастростомії відмічають наступні її переваги перед ПЄА [196]: природне близьке прилягання шлунку і ПЗ сприяє створенню анастомозу без натягнення; товста і з великою кількістю судин стінка шлунку забезпечує добре кровопостачання анастомозу; через кисле середовище і відсутність ентерокінази спостерігається неповна активація ферментів ПЗ; простота моніторингу прохідності анастомозу шляхом визначення вмісту амілази в ранньому післяопераційному періоді, використовуючи назогастральний зонд. Основним ускладненням панкреатогастростомії є шлунково-кишкова кровотеча [196]. Водночас, у деяких проспективних рандомізованих дослідженнях встановлено, що частота розвитку ППН, як й інших післяопераційних ускладнень, достовірно не відрізняється між групами пацієнтів, у яких виконувалася панкреатогастростомія і ПЄА [103, 197].

З кінця ХХ ст. стали використовувати мініінвазивні способи лікування ускладнень резекції ПЗ. Разом з традиційними хірургічними втручаннями все більш актуальною стає можливість застосування альтернативних методів

лікування панкреатичних нориць, що пов'язано з розвитком ендоскопічних технологій [123]. F. Maire та співавт. (2015) спостерігали 161 пацієнта після енуклеації пухлини ПЗ [127]. У випадках розвитку ППН було запропоновано консервативне лікування (аналоги соматостатину в поєднанні з ентеральним або парентеральним харчуванням та дренажем). Через 20 днів при збереженні нориці використовували ендоскопічне лікування (панкреатична сфінктеротомія). Серед оперованих 56% мали ППН. Протягом 3 тижнів при консервативному лікуванні у 78 (86%) хворих нориця закрилася. Ендоскопічне лікування було потрібно 7 (8%) пацієнтам. Середній щоденний витік панкреатичного секрету складав 240 мл. Ускладнень ендоскопічного лікування зафіксовано не було. Закриття нориць зареєстровано у всіх випадках через 13 (3-24) днів. Медіана спостереження становила 46 (21-70) місяців. У жодному випадку не розвинулись екзокринна панкреатична недостатність, діабет або рецидив пухлини ПЗ. За висновками авторів, ендоскопічне втручання є безпечним та ефективним, і може використовуватися за відсутності відповіді на консервативне лікування [127].

С. Г. Шаповальянц та співавт. (2012) узагальнено 12-річний досвід ендоскопічного протезування протоки ПЗ у пацієнтів з панкреатичними норицями, що не піддалися консервативній ліквідації (n=44) [40]. У 6 пацієнтів виявлена повна перерва протоки, що зумовило неможливість ендоскопічного посібника. У 38 спостереженнях (86,4%) проводили ендоскопічне втручання. У 24 (63,2%) випадках вдалося виконати панкреатодуоденальне протезування, у інших 14 (36,8%) – встановити стент не вдалося. У 94,7% випадків процедура була остаточним етапом лікування, у 8,3% – передувала плановій хірургічній операції. Частота ускладнень склала 8,3%. Накопичений позитивний досвід дозволив авторам рекомендувати ендоскопічне протезування протоки ПЗ до ширшого застосування як альтернативу традиційному хірургічному втручанню або як етап підготовки до операції, що значно покращує стан пацієнтів [40].

S. Klek та співавт. (2011) у відкритому контрольованому рандомізованому дослідженні продемонстрували, що ентеральне харчування підвищує

ймовірність закриття ППН більш ніж в 2 рази у порівнянні з повним парентеральним харчуванням, а також скорочує час закриття нориці і асоційоване з прискореним відновленням пацієнтів, меншою кількістю ускладнень, пов'язаних з харчуванням і меншою вартістю втручання. Через 30 днів показники закриття ППН у пацієнтів, які отримували ентеральне і парентеральне харчування, становили 60% і 37%, відповідно [117]. Т. Okabayashi та співавт. (2006) підкреслюють, що раннє ентеральне харчування (починаючи з першого післяопераційного дня) було асоційоване не лише зі зниженням частоти розвитку ППН, але і з підтримкою постійної концентрації загального білка і альбуміну в крові, підтримкою ІМТ, раннім відновленням числа лімфоцитів в периферичній крові і меншою тривалістю госпіталізації [141]. Водночас, мета-аналіз, виконаний Y. Shen та W. Jin, не встановив достовірних відмінностей у кількості випадків ППН у пацієнтів з і без ранньої нутритивної підтримки [158].

При проведенні ретроспективного аналізу особливостей формування клінічно значущих ПН після 126 ПДР U. F. Wellner та співавт. (2012) встановлено, що найважливішими чинниками ризику є високий ІМТ, тяжка патологія ПЗ і закриття ПЗ ручним швом. З них ІМТ та закриття ручним швом були незалежними факторами ризику. При цьому, хоча ручний шов був фактором ризику в підгрупі пацієнтів з низьким ризиком формування ПН, високий ІМТ ще більше підвищив швидкість розвитку нориці та її тяжкість у підгрупі пацієнтів з високим ризиком [181].

S. Andrianello та співавт. (2016) досліджено вплив шовного матеріалу на розвиток і тяжкість ППН (n=130) після панкреатикодуоденектомії [54]. У 65 випадках операцію проводили з використанням швів, що розсмоктуються (1 група), у 2 групі (n=65) застосовували шви з поліестеру, шовку і полібутестеру, що не розсмоктуються. У 2 групі реєстрували таку ж частоту ППН, але з менш тяжкими проявами і меншою кількістю епізодів післяопераційної кровотечі у порівнянні з 1 групою. Аналіз результатів застосування полідіоксанону і поліестеру показав, що використання поліестеру пов'язано з меншою частотою

ППН (11,9% і 31,7%, відповідно), при цьому нориці класу С не спостерігались, у той час як при використанні полідіоксанону їх виявлено у 30% випадків. Показано, що тверда ПЗ, діагноз аденокарциноми ПЗ при остаточній гістології та застосування поліестеру пов'язано з меншою частотою ППН. Автори вважають, що необхідні подальші дослідження для вивчення впливу панкреатичного секрету та жовчі на різні види швів та реакції тканини ПЗ на шовні матеріали. При цьому, втручання з поліефірними швами є безпечним і ефективним, оскільки пов'язане з меншою частотою ППН з менш важкими їх проявами [54].

S. Takahashi та співавт. (2016) розглянуто особливості формування ППН після операцій з приводу периампулярної пухлини (n=93) за допомогою ультразвукових ножиць (1 група) та скальпелю (2 група) для оцінки їх ефективності і зменшенні ризику ППН. Індекс маси тіла, основний діаметр протоків ПЗ або інші клініко-патологічні фактори, які вивчалися як прогностичні для формування ППН, між групами не відрізнялися. Частота всіх класів ППН та нориць класу В була значно нижчою у 2 групі (52 і 4%, відповідно), у порівнянні з 1 групою (74 і 42%, відповідно). При використанні скальпелю також було значно менше тяжких післяопераційних ускладнень [167].

Хірургічне лікування ускладнених кіст ПЗ найчастіше закінчується усуненням кісти і зовнішнім дренажуванням, що у післяопераційному періоді супроводжується частим формуванням стійких ЗПН і рецидивів [58, 105]. Аналіз літературних джерел свідчить про досить значне відсоткове варіювання частоти розвитку нориць після лікування кістозних утворень ПЗ, які складають від 5 до 45% [21, 47, 130, 150]. В. А Бахтиним та співавт. (2011) оцінено результати хірургічного лікування 72 хворих з ускладненими псевдокістами ПЗ, у тому числі 29 хворих з інтраопераційним застосуванням безконтактної аргоноплазмової коагуляції (БАПК, 2 група) [2]. Результатів лікування показали, що операції зовнішнього дренажування (1 група) характеризуються більш несприятливим перебігом післяопераційного періоду з частим формуванням стійких ЗПН і розвитком рецидиву псевдокіст. Інтраопераційне

застосування БАПК дозволило знизити частоту формування ЗПН з 47,9% до 25,0% і рецидив псевдокіст з 20,3% до 12,5%. У 37,5% хворих 1 групи і 20,8% хворих 2 групи причиною функціонування ППН і рецидивів псевдокіст визнана панкреатична гіпертензія. Пацієнтам з виявленим порушенням пасажу панкреатичного соку знадобилися повторні операції внутрішнього дренивання: в 1 групі – 31,3% хворим, в 2 групі – 20,8%. Розширення спектру хірургічних втручань на користь внутрішнього дренивання, завдяки застосуванню БАПК, зменшує ризик рецидиву і виключає можливість формування ЗПН [2]. Аналогічні дані отримано Д. Ю. Семеновим та співавт. (2017), які упевнені в існуванні прямої залежності між виникненням ЗПН після черезшкірного дренивання постнекротичних кіст і ступенем змін головної панкреатичної протоки з формуванням панкреатичної гіпертензії. Ліквідація нориць відбувалася за рахунок доповнення транскутанних втручань мініінвазивними методами – ендоскопічною папілосфінктеротомією, ендоскопічним формуванням цистогastro-, цистодуоденоанастомозу на «втраченому дренажі», ендопанкреатичним ретроградним стентуванням; антеградними ендопанкреатичними втручаннями – транскутанним ендопанкреатичним стентуванням [30].

Оцінка, запропонована Т. Yamamoto та співавт. (2017), включала наступні фактори ризику формування ППН: діаметр головної панкреатичної протоки, відношення ворітної вени до пухлини (прикріплена/стиснена/втягнута), товщина внутрішньочеревного жиру, ІМТ, ступінь крововтрати та м'яка ПЗ, а також інший діагноз крім раку ПЗ. Серед пацієнтів (n=108) з діаметром головної панкреатичної протоки ≤ 3 мм, які пройшли панкреатикодуоденектомію, 54 пацієнтам на тривалий час був встановлений стент. За висновками авторів, стентування під час панкреатикодуоденектомії не зменшує ризик формування ППН у хворих з основною протокою ПЗ невеликого діаметру [187].

Таким чином, до сьогодні відсутні чіткі, патогенетично обґрунтовані рекомендації щодо профілактики формування ЗПН, виходячи з вираженості

певних прогностичних ознак [144]. U. F. Teixeira та співавт. (2018) вивчали значення показника амілази у післяопераційному ексудаті черевної порожнини, виміряне у ранній термін після хірургічного втручання, як корисний інструмент для прогнозування виникнення ППН у пацієнтів після ПДР (n=102) [169]. Вимірювання амілази проведено через 1, 3, 5 та 7 днів після операції. За даними першого післяопераційного дня, пацієнти були поділені на 3 групи: значення амілази <270 U/L (група 1); від 271 до 5 000 U/L (група 2); значення >5 000 U/L (група 3). Частота ППН становила 25,5%, що становила 3,33%, 27,3% та 41,02% у трьох групах, відповідно. Встановлено, що ризик розвитку ППН збільшувався при збільшенні рівню амілази. Рівні амілази в усі дні спостереження у пацієнтів з ППН були вищими, ніж у хворих без даного ускладнення. Крім того, 37,5% пацієнтів 3 групи померли, маючи при цьому значно вищі показники амілази. Автори вважають, що раннє визначення рівню амілази – це корисний тест стратифікації пацієнтів щодо ризику формування ППН після ПДР з приводу РПЗ, і корелює з тяжкістю ускладнення [169]. За даними Д. М. Смирнова та співавт. (2012), ЗПН ускладнили перебіг післяопераційного періоду (n=153) в 19,7% випадків [31]. Однофакторний аналіз у групі «Пре-ризик» показав наявність 6 значимих чинників ризику формування ЗПН: ІМТ, вміст гемоглобіну, HbA1c, малий діаметр панкреатичної протоки, пальпаторно «м'яка» тканина ПЗ і відсутність інвазії пухлини у загальну панкреатичну протоку. Багатофакторний аналіз підтвердив наявність 3 значимих чинників – HbA1c (менше 5,7%), діаметр панкреатичної протоки менше 3 мм і «м'якої» тканині ПЗ. Однофакторний аналіз параметрів групи «Пост-ризик» показав наявність 3 значимих чинників: вміст сироваткової амілази, амілази післяопераційного ексудату черевної порожнини і С-реактивного протеїну (CRP). Багатофакторний аналіз підтвердив, що вони є значимими незалежними чинниками ризику розвитку ЗПН. Показники групи «Пост-ризик» були узагальнені в сукупному індексі ризику (ІР) ЗПН. У випадку значення ІР ЗПН 0, 1, 2 або 3 (ретроспективно) – рівень ЗПН збільшується на 4,0%, 20,6%, 51,7% або 88,9%, відповідно. Таким чином, отримані дані дозволяють авторам

вважати вміст сироваткової амілази, амілази післяопераційного ексудату черевної порожнини і С-реактивного протеїну ранніми предикторами формування ЗПН після ПДР [31]. Аналогічні дані представлено К. Takeishi та співавт. (2016), які доводять, що рівень амілази >1300 IU/l у післяопераційному ексудаті у першій післяопераційний день і CRP $>12,8$ g/dl у другий післяопераційний день були кращими показниками для клінічно значимого виявлення ППН. Чутливість та специфічність виявлення даних показників становили 79 і 81%, відповідно [168].

L. K. Winer та співавт. (2018) баланс рідини вважають незалежним предиктором розвитку ППН після ПДР [183]. Проаналізований баланс рідини у перші 72 години у 104 пацієнтів, яких було поділено на групи з низьким, середнім і високим балансом рідини. ППН виявлено у 18 (17,3%) пацієнтів. Істотних демографічних відмінностей, різниці у соматичному статусі і особливостях хірургічного втручання між групами не було. Пацієнти з високим рівнем балансу рідини значно перевищували показники ППН у порівнянні з пацієнтами з середнім та низьким балансом (31,4% проти 11,4% і 8,8%, відповідно). Враховуючи зусилля, спрямовані на мінімізацію ускладнень після ПДР, періопераційний баланс рідини, на думку авторів, може бути визнаний прогностичним тестом, важливим для профілактики ППН [183].

Однією з методик профілактики виникнення післяопераційних ускладнень при резекції ПЗ є управління виділеннями по дренажу після втручання. Раннє видалення дренажу в перші три післяопераційні дні (POD ≤ 3) для пацієнтів з активністю амілази у виділеннях по дренажу (≤ 5000 U/L) на перший післяопераційний день (POD 1 DFA ≤ 5000 U/L) було протестовано у рандомізованих дослідженнях. Автори дійшли висновків, що рутинне припинення дренажу підвищує смертність, тяжкість та частоту загальних ускладнень і формування ППН [65, 131, 132]. M. T. McMillan та співавт. (2015) проаналізовано результати 137 ПДР, при цьому пацієнтів було рандомізовано у групи з встановленням внутрішньоочеревинного дренажу (n=68) або з відсутністю дренажу (n=69) [131]. Були класифіковані наступні фактори ризику

ППН: (I) фактори відносно пацієнта, (II) характеристика ПЗ, (III) інтраопераційні фактори, (IV) застосування періопераційних методів пом'якшення ризику розвитку ППН, (V) фактори, пов'язані з досвідом хірургів і особливостями закладу, де проводилося втручання. Загалом, показники ризику ППН були вищими в групі пацієнтів без дренажу (20,3 проти 13,2%, відповідно). Пацієнти з незначним/низьким ризиком ППН мали більш значний ризик ускладнення при застосуванні дренажу (14,8 проти 4,0%, відповідно). І навпаки, було значно менше ППН (12,2 проти 29,5%, відповідно) при застосуванні дренажу в пацієнтів з помірним/високим ризиком. При застосуванні дренажу в пацієнтів помірною та високою ризику, які страждали на ППН, спостерігалось зменшення смертності на 90 днів (22,2 проти 42,9%, відповідно). Результати даного дослідження підтверджують, що застосування дренажів зменшує швидкість формування та тяжкість ППН у пацієнтів з помірним/високим рівнем ризику, але їх можна було б уникнути приблизно у третини пацієнтів з незначним/низьким рівнем ризику [131]. В іншому дослідженні [133] авторами при інтернет-опитуванні 897 хірургів з різних країн, встановлено, що серед наведених факторів ризику розвитку ППН найважливішими вважають (II) характеристику ПЗ (90,7%), тоді як (I) фактори відносно пацієнта та (III) інтраопераційні фактори були обрані відповідно 71,2 та 69,3% фахівців. І навпаки, (V) фактори, пов'язані з досвідом хірургів і особливостями закладу, де проводилося втручання (31,7%) та (IV) застосування періопераційних методів пом'якшення ризику розвитку ППН (21,3%) називалися хірургами не часто. При цьому, 80% хірургів використовують показник концентрації дренажної амілази для прийняття рішень щодо видалення дренажу; лише 45,2% хірургів приймають рішення щодо видалення дренажу в термін $POD \leq 3$, спираючись на показник амілази у виділеннях. Оцінюючи клінічні особливості, хірурги змогли визначити сценарії незначного і високого ризику, але мали утруднення при диференціюванні низького і помірною ризику виникнення ППН. За висновками авторів, існуюча значна мінливість у сприйнятті ризиків хірургами негативно впливає на застосування

заходів регулювання ризику ППН. Поява протоколів управління стратифікованим ризиком обґрунтовує важливість точної оцінки факторів ризику і підтверджують існуючий потенціал при підрахунку індивідуального ризику виникнення ППН [133].

Показанням до повторного хірургічного втручання є погіршення загального стану хворого, незважаючи на усі заходи підтримувальної терапії, септичні вогнища в черевній порожнині, недоступні для черезшкірного або ендоскопічного дронування, підозра на перитоніт [57, 160]. Згідно з даними J. A. Tol та співавт. (2014), невдача консервативного лікування, що потребувала хірургічного втручання, мала місце у 21% пацієнтів з ППН, причому у 36% пацієнтів відзначалася кровотеча, яка значно збільшувала ризик смертності. Крім того, у цих пацієнтів ризик смерті впродовж 5 років після ПДР був в 6 разів вищим [170].

Серед хірургічних методів лікування ППН виділяють: хірургічну обробку рани з дронуванням парапанкреатичної ділянки (з або без зовнішнього дронування головної протоки ПЗ); спробу відновлення герметичності у місці «витоку»; формування нового панкреатоентероанастомозу, резекцію панкреатоентероанастомозу з лігуванням чи закриттям протоків ПЗ; панкреатектомію [14]. При цьому, M. W. Büchler та співавт. (2003) вважають, що панкреатектомія не повинна розглядатися як варіант лікування ППН, оскільки для більшості пацієнтів можна обійтися консервативними методами лікування, а ціною панкреатектомії є абсолютна ендокринна і екзокринна недостатність при збереженні високого рівню післяопераційної смертності [67].

Таким чином, вдосконалення хірургічної техніки, схем післяопераційної інтенсивної терапії, а також збільшення числа операцій, що проводяться в спеціалізованих центрах, призвело до деякого зниження частоти розвитку ППН. Але навіть після цього ускладнення, як і раніше, реєструється, в середньому в 10-25% пацієнтів. Профілактика розвитку і лікування ППН є серйозною і досі актуальною проблемою. Основними напрямками практичної хірургії, що призводять до зменшення частоти формування ППН, є: вдосконалення

хірургічної техніки, прецизійність обробки кукси ПЗ, розробка нових і вдосконалення наявних способів формування панкреатодигестивних співусть. Дискусія про те, який метод обрати, триває.

1.3. Морфологічні особливості перебудови підшлункової залози за умов експериментальних хірургічних втручань

Використання високочастотних енергій для виконання коагуляції і розтину тканин стало одним з найбільших досягнень хірургії ХХ ст. Розріз, коагуляція (біполярна, монополярна), електрозварювання є основними прийомами, що застосовують в сучасній хірургії [101]. Високочастотна електрохірургія (ВЧЕХ) отримала поширення у багатьох галузях медицини. Її застосовують при виконанні 85% хірургічних операцій в гінекології і абдомінальній хірургії, офтальмології і урології, в проктології і торакальній хірургії. На сьогодні без використання ВЧЕХ неможливо уявити розтин покривів, накладання швів при абдомінальних операціях, резекцію паренхіматозних органів, видалення деяких пухлин і виконання багатьох інших втручань [46, 101, 135, 165].

Методика ВЧЕХ має наступні переваги [164]: розтин і гемостаз здійснюють одним рухом інструменту, а подальша коагуляція судин не вимагає його заміни; зникає потреба у використанні і залишенні у тканинах чужорідного тіла – шовного матеріалу або металевих дужок; висока температура відповідає вимогам асептики і абластики; значно зменшується час операції або маніпуляції; знижується крововтрата; досягнення знеболюючого і косметичного ефекту; зменшення посттравматичного запалення у тканинах [164].

У багатьох дослідженнях показано, що біполярний вплив є більш ефективним і безпечним за інші види енергії, тому біполярна електрохірургія є універсальною для більшості електрохірургічних процедур. Монополярні

пристрої використовують при більш простих хірургічних операціях, наприклад, для розтину шкіри перед введенням ендохірургічних інструментів [56, 87, 98].

У ВЧЕХ, призначеної для більш складних втручань, існують й інші режими з метою надання хірургу додаткових можливостей [13]. Так, високочастотна електрозварювальна технологія істотно зменшує час хірургічного втручання, забезпечує точну і безпечну дисекцію структур операційного поля, виключає використання шовних матеріалів та дренажів, зводить до мінімуму тривалість кровотечі, зменшує кількість післяопераційних ускладнень. Використання електрозварювальних технологій найбільшого поширення отримало в абдомінальній хірургії. На сьогодні зварювальні технології використовуються майже в усіх хірургічних втручаннях на черевній порожнині [26].

Технологія електрозварювання в медицині завоювала міцні позиції завдяки тканиннозберігаючому ефекту при енергетичному впливі на оперований орган, який проявляється незначною деструктивною дією на живу тканину, дозволяє робити одномоментно атравматичний розріз і коагуляцію практично без порушення морфоструктури тканини [25].

Використання монополярної електрокоагуляції супроводжується рядом негативних явищ: термічне ушкодження тканини на неконтрольовану глибину, що призводить до опіку і некротичних змін навколишніх тканин і, як наслідок, до розвитку запалення, що подовжує терміни загоєння рани, до деформації і формування грубої рубцевої тканини; можливість зупинити тільки капілярну кровотечу, тобто перекрити судину діаметром до 1 мм; налипання тканини на наконечник інструменту, що знижує ефективність і вимагає його чищення, подовжуючи хірургічне втручання; підвищене утворенням токсичного диму з неприємним запахом під час виконання гемостазу [42].

Біполярна коагуляція має високу швидкість деструкції тканин, але надає масивну неселективну пошкоджуючу дію. У зоні застосування біполярного коагулятора спостерігаються перифокальні зміни тканин, які за структурою, формою, кольором значно відрізнялися від інтактних тканин. При цьому на

поверхні тканин утворюється зона коагуляційного темного струпа. Також характерним є утворення диму, що утруднює візуалізацію і вимагає його аспірації [38].

Універсальних та ідеальних способів дисекції та коагуляції досі не існує, відсутні строго аргументовані показання до раціонального застосування кожного з методів. Застосування одного виду енергії ефективно при втручанні на одних органах і не забезпечує бажаного результату при втручанні на інших, а нераціональне використання різних технологій супроводжується розвитком певних ускладнень [37].

При цьому, існує обмежена кількість даних щодо змін, що виникають в тканинах ПЗ внаслідок впливу електрохірургічних інструментів при резекційних втручаннях.

А. В. Воробей та співав. (2017) оцінено морфологічні зміни тканини ПЗ у пацієнтів при використанні електрокоагуляційного і лазерного способів резекції [8]. Сформовані 2 групи по 20 пацієнтів. У групі 1 резекцію ПЗ виконували з використанням електрокоагуляції; у групі 2 застосовували лазерне випромінювання. Вираженість фіброзних змін в тканині ПЗ і ступінь ушкоджуючої дії лазера і електрокоагуляції визначали на підставі морфометричної оцінки даних світлової мікроскопії. Морфометричне дослідження показало значне ($p < 0,05$) зменшення середнього показника глибини зони термічного ушкодження у пацієнтів 2 групи – 410 мкм у порівнянні з моно- і біполярною коагуляцією – 705 мкм. Встановлені ефекти лазерного випромінювання, на думку авторів, можуть сприяти попередженню розвитку важких післяопераційних ускладнень (післяопераційний панкреатит, кровотеча, неспроможність панкреатоєюноанастомозу) при резекції ПЗ [8].

Експериментальна частина дослідження А. М. Бабія та співавт. (2014) виконана на 6 лабораторних нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях масою 220-280 г [1]. Тваринам зроблені лапаротомія, резекція печінки і дистального відділу ПЗ із застосуванням в автоматизованому режимі комплексу електрозварювання ЕК-300М1. При морфогістологічному дослідженні тканин

печінки і ПЗ через 9 місяців встановлено, що зміни в тканинах відповідали площі аплікації електродів інструментарію і не поширювалися на навколишні структури, залишаючи їх інтактними, без ознак злукового процесу з сусідніми органами. В ділянці дії електродів була наявна велика кількість тканинних компонентів, структурно не пошкоджених, що створювало сприятливі передумови для подальших репаративних процесів. Після дистальної резекції ПЗ не відзначалося лінії резекції, тканина мала блискучу поверхню. При морфологічному дослідженні виявлено, що розподіл клітин, включаючих α ГМА, – міофібробластів у межах сполучної тканини (на місці грануляційної тканини) відповідав закономірностям процесу ремоделювання регенерату, що утворився. Морфологічні дослідження в експерименті переконливо демонструють ефективність електротермічної резекції ПЗ [1].

Таким чином, відомо, що панкреатична нориця залишається одним з головних та тяжких ускладнень після резекційних втручань на підшлунковій залозі, проте зараз залишаються невивченими всі фактори ризику виникнення післяопераційних панкреатичних нориць. Існує багато протиріч щодо впливу певних факторів на розвиток вищезазначеного ускладнення в дослідженні різних авторів. Сьогодні в сучасній панкреатології необхідна розробка найбільш вдосконалених методів в прогнозуванні, профілактиці та лікуванні післяопераційних панкреатичних нориць з метою попередження виникнення або ліквідації незадовільних результатів хірургічних втручань на підшлунковій залозі. Актуальним є покращення резекційних методик, техніки проведення хірургічних втручань. Також необхідно розробити та запропонувати технологію хірургічного лікування панкреатичних нориць у пацієнтів після резекційних втручань на підшлунковій залозі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

2.1. Характеристика експериментального дослідження

В основу експериментальних хірургічних втручань покладено результати проведення сліпого контрольованого експериментального дослідження з встановленням морфологічних особливостей перебудови ПЗ.

Експериментальне дослідження проводилось на 45 6-місячних білих щурах вагою 190-210 г, що утримувалися в умовах клініки-віварію. Згідно схеми експерименту і у відповідності до поставлених задач, усі тварини були розділені на групи:

I група (5 щурів) – контрольна група тварин, яким виконували лапаротомію з ревізією ПЗ та проводили подальше гістологічне дослідження частини тканини підшлункової залози з метою оцінки стану інтактного органу.

II група (10 щурів) – група порівняння. Тваринам цієї групи виконували резекцію частини ПЗ із застосуванням загальноприйнятої хірургічної техніки, а саме – використовували хірургічні ножиці з наступним прошиванням культі залози вузловими швами.

Третю експериментальну групу було поділено на підгрупи:

Група III а (10 щурів) – тварини, яким виконували резекцію частини ПЗ із використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента у режимі зварювання.

Група III б (10 щурів) – тварини, яким виконували резекцію частини ПЗ із використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в біполярному режимі.

Група III с (10 щурів) – тварини, яким виконували резекцію частини ПЗ із використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в монополярному режимі.

Хірургічні втручання, утримання, догляд та усі маніпуляції були проведені у відповідності до Директиви Ради Європи 2010/63/EU щодо захисту тварин, що використовуються у наукових цілях [32] та Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [27]. При роботі з лабораторними тваринами дотримувалися Науково-практичних рекомендацій по утриманню лабораторних тварин та роботі з ними МОЗ України [16].

2.2. Характеристика пацієнтів, яким проводилися резекційні втручання на підшлунковій залозі

В основу дисертаційної роботи покладено аналіз клінічного матеріалу, безпосередніх та віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів, оперованих з приводу пухлинного ураження ПЗ та периампулярної зони у НІХТ імені О. О. Шалімова з 2008 по 2017 роки у відділенні хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних протоків.

При роботі з матеріалом при виконанні дисертаційного дослідження користувались класифікацією панкреатичних нориць (ПН), розробленою Міжнародною дослідницькою групою з питань хірургічних втручань на підшлунковій залозі (International Study Group of Pancreatic Surgery, ISGPS) з доповненнями і змінами (2017) [61].

Проведено ретроспективний аналіз частоти виникнення післяопераційних панкреатичних нориць (ППН) після резекційних втручань на ПЗ у 503 пацієнтів віком від 22 до 81 року (у середньому $56,8 \pm 11,2$ років), чоловіків – 253 (50,3 %), жінок – 250 (49,7 %) оперованих з приводу пухлинного ураження периампулярної зони та ПЗ протягом 2008-2017 рр.

Розподіл пацієнтів за віком і статтю наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів за віком і статтю

Вікові групи, роки	Кількість хворих n (%)	Чоловіків n (%)	Жінок n (%)
До 30	9 (1,8)	-	9 (1,8)
30-39	32 (6,36)	19 (3,78)	13 (2,58)
40-49	85 (16,9)	39 (7,75)	46 (9,15)
50-59	144 (28,62)	78 (15,5)	66 (13,12)
60-69	189 (37,59)	93 (18,5)	96 (19,09)
70 і більше	44 (8,76)	24 (4,78)	20 (3,98)
Всього	503 (100)	253 (50,3)	250 (49,7)

Наведені у табл. 2.1 дані показують, що 53,68 % пацієнтів були працездатного віку, що свідчить про значну медичну і соціально-економічну значущість проблеми.

Проведено 503 резекційних втручань на ПЗ, характеристику яких наведено у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Типи радикальних резекційних втручань

Тип резекційного втручання	Кількість втручань, n (%)
Панкреатодуоденальна резекція за Whipple (ПДР за Whipple)	247 (49,11)
Пілорусзберігаюча панкреатодуоденальна резекція (ППДР)	162 (32,21)

Продовження табл. 2.2

Тип резекційного втручання	Кількість втручань, n (%)
Лапароскопічна пілорусзберігаюча панкреатодуоденальна резекція (лапароскопічна ППДР)	5 (0,99)
Дистальна резекція підшлункової залози	48 (9,54)
Радикальна антеградна модульна дистальна резекція підшлункової залози (RAMPS)	35 (6,96)
Лапароскопічна дистальна резекція підшлункової залози	6 (1,19)
Всього	503 (100)

З резекціями венозних судин ПЗ виконано 72 резекційних втручання (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Типи радикальних хірургічних втручань з резекціями венозних судин

Тип резекційного втручання	Кількість втручань, n (%)
ПДР за Whipple	52 (72,2)
ППДР	8 (11,1)
Дистальна резекція ПЗ	12 (16,7)
Всього	72 (100)

Після виконання резекційних втручань на ПЗ проаналізована кількість втручань за нозологічною формою та локалізацією, типом втручання. Опрацьовані дані наведено у табл. 2.4, табл. 2.5.

Таблиця 2.4

Нозологічні форми при виконанні панкреатодуоденальної резекції

Нозологічна форма/Локалізація	Кількість втручань, n (%)
Рак головки ПЗ	228 (55,07)
Рак великого сосочка ДПК	115 (27,78)
Рак дистального відділу загальної жовчної протоки	24 (5,8)
Рак ДПК	7 (1,69)
Серозна цистаденома головки ПЗ	8 (1,93)
Хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит з переважним ураженням головки ПЗ	4 (0,97)
Інші	28 (6,76)
Всього	414 (100)

Примітка. Інші нозологічні форми: нейроендокринна пухлина головки ПЗ (n=10), муциозна цистаденома головки ПЗ (n=3), рак головки-перешийка ПЗ (n=4), рак головки-гачка ПЗ (n=3), нейроендокринна пухлина головки-тіла ПЗ (n=1), рак головки-тіла ПЗ, злоякісна лімфома головки ПЗ, кавернозна лімфангіома головки ПЗ, аденома великого сосочка ДПК, аденома ДПК, рак гачка ПЗ, рак перешийка ПЗ – по 1 випадку кожної нозологічної форми.

Таблиця 2.5

Нозологічні форми при дистальній резекції підшлункової залози

Локалізація	Кількість втручань, n (%)
Рак тіла ПЗ	24 (26,97)
Рак тіла-хвоста ПЗ	23 (25,84)
Рак хвоста ПЗ	19 (21,35)
Інші	23 (25,84)
Всього	89 (100)

Примітка. Інші нозологічні форми: рак перешийка-тіла ПЗ (n=4), цистаденома тіла-хвоста ПЗ (n=4), цистаденома хвоста ПЗ (n=6), нейроендокринна пухлина тіла ПЗ (n=5), нейроендокринна пухлина хвоста ПЗ (n=2), рак перешийка-хвоста ПЗ і серозна кістозна пухлина тіла ПЗ – по 1 випадку кожної нозологічної форми.

При виконанні панкреатодуоденальної резекції пацієнтів розподілили за типом сформованого панкреатодигестивного анастомозу під час хірургічного втручання (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Тип панкреатоєюноанастомозу при панкреатодуоденальній резекції

Тип панкреатоєюноанастомозу	Кількість, n (%)
Інвагінаційний панкреатодуктоєюноанастомоз	196 (47,34)
Інвагінаційний панкреатоєюноанастомоз	176 (42,51)
Панкреатоєюноанастомоз на “прихованому” дренажі	13 (3,14)

Продовження табл. 2.6

Тип панкреатоєюноанастомозу	Кількість, n (%)
Панкреатоєюноанастомоз на “зовнішньому” дренажі	29 (7,01)
Всього	414 (100)

Наявність у пацієнта супутніх захворювань зумовлювала тяжкість стану хворого та в подальшому впливала на вибір лікувальної тактики в передопераційному та післяопераційному періодах. На момент госпіталізації у 282 хворих спостерігали наявність одного або кілька супутніх захворювань.

2.3. Методи дослідження

Комплекс діагностичних заходів у пацієнтів визначався основним захворюванням, наявністю супутньої патології, тяжкістю ускладнень основного захворювання, загальним соматичним станом хворого. Клінічні, інструментальні та лабораторні дослідження були проведені всім хворим, незалежно від характеру основного захворювання.

2.3.1. Методи клінічної діагностики хворих

У хворих з пухлинним ураженням периампулярної зони та ПЗ клінічна картина складалася з наявності симптомів самого пухлинного утворення та його ускладнень.

Симптоми, безпосередньо пов'язані з пухлинним утворенням, були представлені болем та дискомфортом у животі. Також у деяких випадках пацієнти пред'являли скарги на відчуття пухлинноподібного утворення в

черевній порожнині. Симптоми пухлинної інтоксикації проявлялись втратою ваги, нудотою, анорексією, загальною слабкістю.

Наявність симптомів компресії сусідніх анатомічних структур та органів зумовлювалася розмірами та локалізацією пухлинного утворення.

За наявності компресії жовчовивідних шляхів спостерігали симптоми механічної жовтяниці – загальну інтоксикацію, пожовтіння склер та шкіри, свербіж, потемніння сечі та посвітління калу. Клініка холангіту виникала у випадку приєднання інфекційного компоненту. Спостерігались підвищення температури тіла, значне потовиділення та озноб.

Внаслідок компресії ворітної вени виникали симптоми портальної гіпертензії – асцит, розширення венозних коллатералей. Спостерігали розширення вен стравоходу, шлунку, гемороїдальних, передньої черевної стінки. Кровотечі із зазначених вен супроводжувалися загальною слабкістю, анемією, нудотою, анорексією.

Симптоми, пов'язані з компресією головної панкреатичної протоки спостерігалися у деяких випадках при локалізації пухлини в ділянці голівки, перешийка, тіла ПЗ. При розвитку швидкої компресії протоки розвивались такі симптоми, як гострий біль оперізуючого характеру, який іррадіював у спину, лопаткові та плечові зони. Симптоми зовнішньосекреторної недостатності виникали при розвитку повільної компресії панкреатичної протоки або у випадку патологічних змін значної частини паренхіми залози. Спостерігалися порушення дефекації у вигляді проносів або закрепів, метеоризм, схуднення пацієнтів.

За наявності компресії шлунково-кишкового тракту, проявлялися симптоми високої часткової непрохідності: нудота, блювання, втрата ваги, анорексія.

Найчастішою локалізацією болю була епігастральна ділянка, праве підребер'я. Іноді біль виникав у лівому підребер'ї. У більшості випадків біль був переміжного характеру, низької інтенсивності. За наявності у пацієнта розповсюдженого пухлинного процесу або значних змін головки та

прилеглих анатомічних структур при хронічному фіброзно-дегенеративному панкреатиті, відмічали сильний постійний больовий синдром.

У випадку обтурації просвіту ДПК, розповсюдженості пухлинного утворення, наявності зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, у хворих спостерігали втрату ваги. При декомпенсованій стадії обтурації просвіту ДПК виникали нудота та блювання.

2.3.2. Методи інструментальної та лабораторної діагностики хворих

У передопераційному періоді пацієнтам виконували електрокардіографічне обстеження в стандартних відведеннях, оглядову рентгенографію органів грудної та черевної порожнин, ультрасонографію органів черевної порожнини, езофагогастродуоденофіброскопію (ЕГДФС) та (або) ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію (ЕРПХГ), комп'ютерну томографію (КТ) органів черевної порожнини, магнітно-резонансну томографію (МРТ) органів черевної порожнини з магнітно-резонансною холангіопанкреатографією (МРХПГ), ендоскопічну ультрасонографію, ангіографію, доплерографію судин черевної порожнини, додаткові дослідження з приводу супутньої патології та ускладнень. Показаннями до застосування інструментальних методів були дані клінічної симптоматики та показники скринінгових методів обстеження в залежності від даних окремого клінічного випадку.

Лабораторні дослідження включали: загальні аналізи крові та сечі, коагулограму, біохімічне дослідження крові.

Серед біохімічних показників визначали: білкові фракції, вміст загального та прямого білірубінів, активність аспартатамінотрансферази (АсАт), аланінамінотрансферази (АлАт), лужної фосфатази (ЛФ), амілази, сечовини, креатиніну.

2.4. Характеристика резекційних втручань на підшлунковій залозі

При локалізації пухлин в межах головки та гачка ПЗ, дистального відділу загальної жовчної протоки, ДПК, великого сосочка ДПК, виконували ПДР за Whipple [82], ППДР за Traverso [63].

При пухлинному ураженні лівого анатомо-хірургічного сегмента ПЗ виконували дистальну резекцію ПЗ у різних модифікаціях [63].

2.4.1. Методики операції панкреатодуоденальної резекції

Панкреатодуоденальна резекція за Whipple

Після виконання білатеральної субкостальної лапаротомії проводили ревізію органів черевної порожнини, визначають розповсюдженість пухлинного процесу, наявність метастатичного ураження. Мобілізували правий згин ободової кишки прийомом Cattell-Braasch [72]: розсікали парієтальну очеревину в латеральному напрямі від сліпої кишки, висхідної ободової кишки до печінкового кута поперечної ободової кишки та печінково-дванадцятипалої зв'язки. Згодом виконували мобілізацію ДПК та ПЗ за Кохером, розсікаючи очеревину по низхідній та нижньогоризонтальній частині дванадцятипалої кишки. Поетапно виконували мобілізацію та видалення гастропанкреатодуоденального комплексу (головка ПЗ, ДПК, 1/3 шлунку, жовчний міхур з протоками), моноблочно з регіонарними лімфовузлами. Виконували розкриття сальникової сумки шляхом пересічення шлунково-ободової зв'язки, зберігаючи при цьому шлунково-сальникові судини по великій кривині шлунку. З метою візуалізації верхньої брижової вени, її передню поверхню виділяли по нижньому краю ПЗ в ділянці нижньогоризонтальної частини ДПК. З метою візуалізації верхньої брижової артерії, розсікали фасцію Герота в горизонтальному напрямі від верхнього краю лівої ниркової вени, виконували дисекцію по задній поверхні ПЗ та відокремлення гачкоподібного відростка, мезопанкреаса від зазначеної

артерії. В окремих випадках верхньобрижову артерію виділяли транмезентеріально, а саме нижче ділянки прикріплення брижі поперечної ободової кишки за Nakaо [138]. Після остаточної інформації про можливу інфільтрацію зазначених судин, визначали резектабельність пухлини та об'єм хірургічного втручання. В окремих випадках на даному етапі резекційного втручання, після мобілізації, виконували пересічення нижньої панкреатодуоденальної та гастродуоденальної артерії з метою зменшення крововтрати (CLIP-метод).

Виділяли структури гепатодуоденальної зв'язки та одночасно виконували її лімфодисекцію. Видаляли лімфовузли, що розташовані в тканинах вздовж загальної печінкової артерії (8а, 8р - підгрупи) і позаду неї (12а, 12b, 12р-підгрупи). Після лігування та пересічення міхурової артерії та протоки, видаляли жовчний міхур. Пересікали загальну жовчну протоку нижче її розвилки на 1-1,5 см (рис. 2.1).

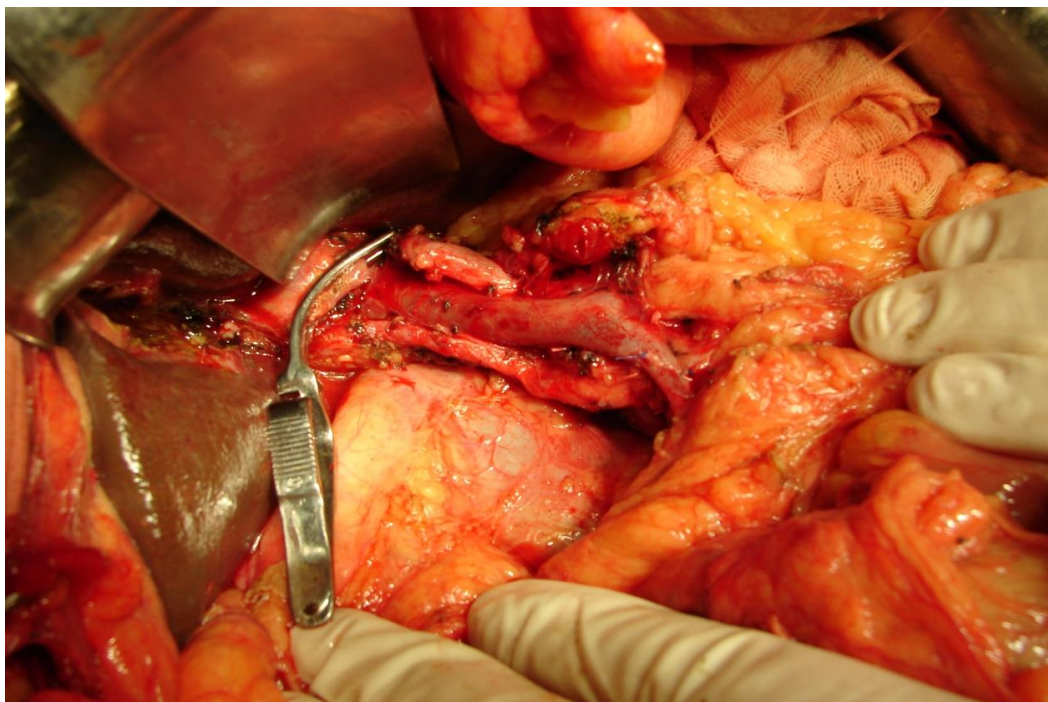


Рис. 2.1. Зовнішній вид післяопераційного поля після завершення резекційного етапу ПДР

Після виділення лігували та пересікали стовбур Генле (права шлункова-сальникова вена, верхня панкреатодуоденальна вена, права ободова вена). Після послідовної перев'язки гастроудоденальної артерії, устя правої шлункової артерії та правої шлункової вени виконували мобілізацію антрального відділу шлунку разом з лімфовузлами 5 та 6 груп, які залишалися на препараті, що вилучали. Згодом пересікали шлункові та шлунково-сальникові артерії та вени по малій та великій кривизні. Пересічення шлунку виконували на межі тіла і антрального відділу за допомогою лінійного степлера. Після обробки брижі дуодено-єюнального переходу та верхнього відділу брижі тонкої кишки, пересікали кишку за допомогою лінійного степлера на 15-20 см від зв'язки Трейтца. На даному етапі пересікали стовбури першої і другої єюнальних артерій, задньої і передньої нижніх панкреатодуоденальних артерій. Виконували деротацію тонкої кишки через вікно брижі кишечника. Формували тунель між верхньою брижовою веною та задньою поверхнею ПЗ, брали залозу на трималку та пересікали її на рівні перешийка за допомогою монополярного скальпеля або біполярного пінцета. Виконували дисекцію та видалення гачкоподібного відростка ПЗ. На даному етапі лігували і пересікали передню і задню нижні панкреатодуоденальні вени. Виконували пересічення сполучнотканинно-жирової пластинки або структур зв'язки гачка ПЗ, яка пов'язана з правою напівокружністю верхньою брижовою артерії одночасно з її моноблочною лімфодисекцією та невректомією по ходу правої напівокружності (14р, 14d групи лімфовузлів видаляли) (рис. 2.1). Реконструктивний етап виконують таким чином: на єдиній петлі тонкої кишки за Child [165] почергово формували позадуободові інвагінаційний панкреатоеюноанастомоз, гепатикоеюноанастомоз та попередуюбодовий гастроентероанастомоз.

В залежності від клінічної ситуації, застосовували різні типи панкреатоеюноанастомозів. При м'якій текстурі ПЗ виконували панкреатоеюноанастомоз на «прихованому» дренажі або панкреатоеюноанастомоз на «зовнішньому» дренажі.

Інвагінаційний панкреатодуктоєюноанастомоз «duct-to-mucosa»

Першим етапом формували перший ряд швів між задньою поверхнею капсули культі ПЗ та серозно-м'язевою оболонкою тонкої кишки. Культю залози фіксували у бік кишки.

На другому етапі формували отвір в стінці тонкої кишки, що відповідає діаметру головної панкреатичної протоки. З метою формування прецизійного дуктоєюноанастомоза накладали окремі вузлові шви на стінки головної панкреатичної протоки та тонкої кишки на задню та передню губи анастомозу, відповідно.

Третім етапом формували передній ряд швів між культею ПЗ та серозно-м'язевою оболонкою тонкої кишки, при цьому залозу інвагінували в кишку (рис. 2.2–2.4).

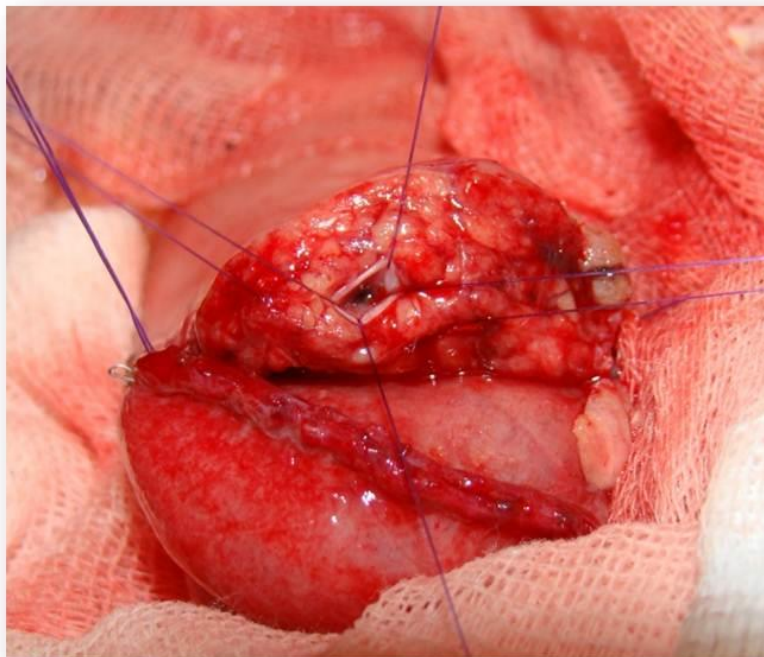


Рис. 2.2. Етап виконання інвагінаційного панкреатодуктоєюноанастомозу. Сформована задня губа зовнішнього ряду

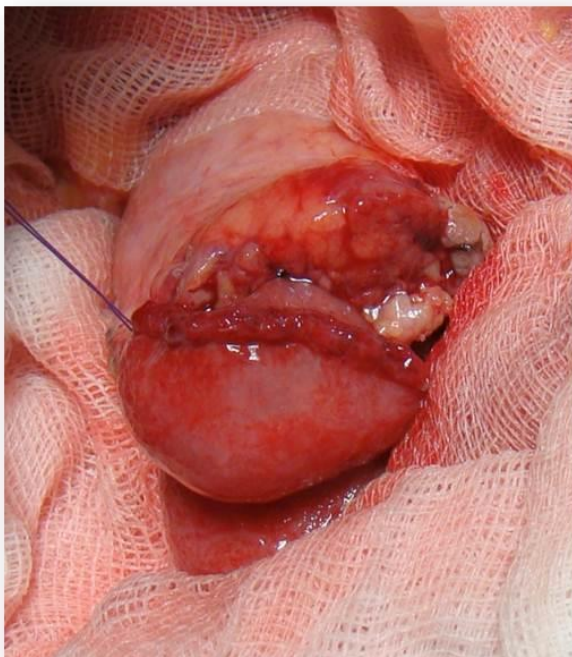


Рис. 2.3. Етап виконання інвагінаційного панкреатодуктоєюноанастомозу. Сформовано внутрішній ряд панкреатодуктоєюноанастомозу

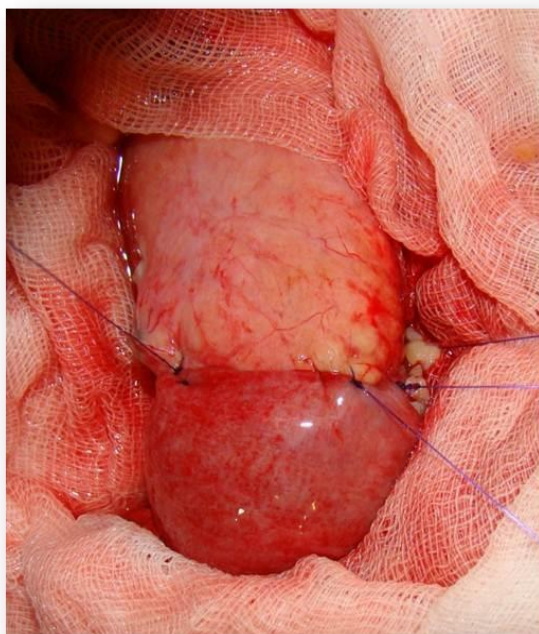


Рис. 2.4. Етап виконання інвагінаційного панкреатодуктоєюноанастомозу. Завершений вид панкреатодуктоєюноанастомозу

Інвагінаційний панкреатосюноанастомоз

Першим етапом виконували перший ряд швів між задньою поверхнею культі ПЗ та серозно-м'язовою оболонкою тонкої кишки. Культю залози фіксували в бік кишки. На другому етапі формували отвір в стінці тонкої кишки, що відповідає культі ПЗ. Виконували формування панкреатосюноанастомозу накладанням окремих вузлових швів на стінки культі ПЗ та тонкої кишки на задню та передню губи анастомозу, відповідно.

Третім етапом формували передній ряд швів між культею ПЗ та серозно-м'язовою оболонкою тонкої кишки, при цьому залозу інвагінували в кишку.

Панкреатосюноанастомоз на «прихованому» дренажі

Формували перший ряд окремих вузлових швів між серозною-м'язовою оболонкою тонкої кишки та задньою поверхнею капсули культі ПЗ по типу «кінець-в-бік». В головну протоку ПЗ заводили дренаж, який окремими вузловими швами фіксували до стінки протоки. Після формування задньої губи панкреатосюноанастомозу шляхом накладання окремих вузлових швів на стінки капсули культі ПЗ та краї підслизової оболонки тонкої кишки, «прихований» дренаж занурювали в просвіт кишки. Згодом аналогічним способом формували передню губу анастомозу, накладаючи вузлові шви на підслизову оболонку тонкої кишки та культю ПЗ. Завершували панкреатосюноанастомоз на «прихованому» дренажі накладанням ряду швів між культею ПЗ та серозно-м'язовою оболонкою тонкої кишки, при цьому залозу інвагінували в кишку.

Панкреатосюноанастомоз на «зовнішньому» дренажі

Аналогічно до попередніх анастомозів формували перший ряд окремих вузлових швів між серозно-м'язовою оболонкою тонкої кишки та задньою поверхнею капсули культі ПЗ по типу «кінець-в-бік». В головну протоку ПЗ перед формуванням передньої губи анастомозу залози заводили еластичний

катетер вглиб на 3-5 мм, який відповідає діаметру головної панкреатичної протоки. При цьому з метою дренивання панкреатичного соку в еластичному дренажі формували торцевий та боковий отвори. Катетер фіксували окремими 1-2 вузловими швами до стінки протоки. Формують задню губу панкреатоєюанастомозу шляхом накладання окремих вузлових швів на стінки капсули культі ПЗ та краї підслизової оболонки тонкої кишки. «Зовнішній» дренаж виводили через петлю кишки на відстані 10-20 см від панкреатоєюанастомозу та через черевну стінку справа, через окрему контрапертуру фіксуючи до шкіри. Згодом аналогічним способом формували передню губу анастомозу, накладаючи вузлові шви на підслизову оболонку тонкої кишки та культю ПЗ. Завершували панкреатоєюанастомоз на «зовнішньому» дренажі накладанням ряду швів між капсулою культі підшлункової залози та серозно-м'язовою оболонкою тонкої кишки, при цьому залозу інвагінували у кишку. В післяопераційному періоді необхідно контролювати дебіт панкреатичного соку по зовнішньому дренажу головної панкреатичної протоки. Дренаж видаляли не раніше, ніж на 14 післяопераційну добу за умови обов'язкового виконання черездренажної панкреатографії.

На відстані 10-15 см від панкреатоєюанастомозу на єдиній петлі тонкої кишки формували гепатикоєюанастомоз позадуободово. Першим етапом створювали отвір в тонкій кишці на протилежній брижі стороні діаметром, що відповідає діаметру загальної жовчної протоки. Другим етапом після накладання двох швів по кутах анастомозу, формували задню губу гепатикоєюанастомозу безперервним швом. Стінки тонкої кишки та загальної жовчної протоки прошивали через всі шари. Третім етапом формували передню губу гепатикоєюанастомоза безперервним швом.

Гастроентероанастомоз формували попередуюбодово на петлі тонкої кишки на відстані 30-40 см від гепатикоєюанастомозу типу «кінець-в-бік». Перед накладанням анастомозу, верхні 2/3 просвіту культі шлунку перитонізували. Окремими вузловими швами формували задню губу та

передню гастроентероанастомозу, діаметр якого має бути не менше 6 см. Перед закінченням формування передньої губи зазначеного анастомозу, заводили один зонд в тонку кишку для ентерального харчування та другий зонд в шлунок з метою декомпресії, після чого накладали останні окремі вузлові шви.

Наприкінці хірургічного втручання, встановлювали дренажі через контрапертури до панкреатоєюноанастомозу зліва та до гепатикоєюноанастомозу підпечінково справа. Після перевірки надійності гемостаза, рану пошарово зашивали (рис. 2.5).

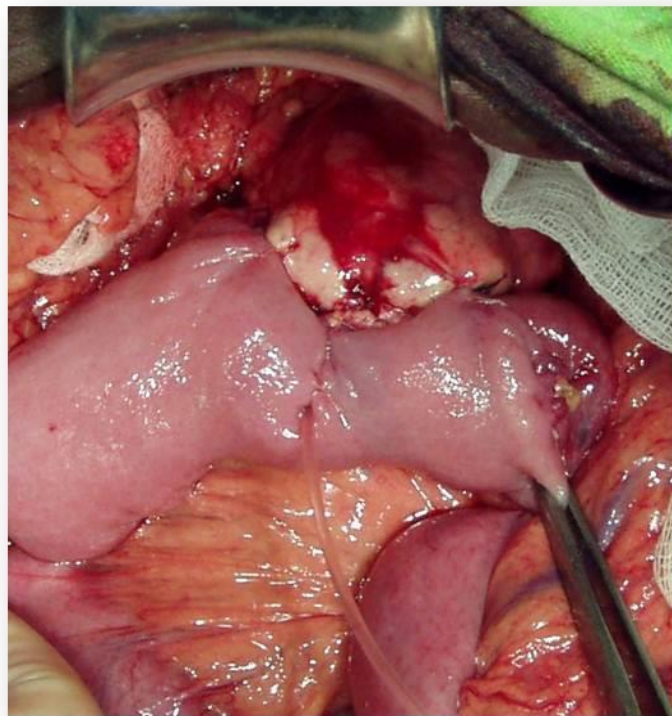


Рис. 2.5. Остаточний вигляд позаслизового панкреатоєюноанастомозу на «зовнішньому дренажі»

Пілорусзберігаюча панкреатодуоденальна резекція за Traverso

Пілорусзберігаюча панкреатодуоденальна резекція показана при кістозних пухлинах та непухлинних кістах головки ПЗ, хронічному фіброзно-дегенеративному панкреатиті з переважним ураженням головки ПЗ.

Методика хірургічного втручання подібна до панкреатодуоденальної резекції за Whipple. Після виконання білатеральної субкостальної лапаротомії, проведення ревізії органів черевної порожнини та визначення розповсюдженості пухлинного процесу, виконували мобілізацію правого згину ободової кишки прийомом Cattell-Braasch. Після мобілізації ДПК та ПЗ за Кохером, виконували розкриття шлунково-ободової зв'язки. На даному етапі зберігаються шлунково-сальникові судини, які проходять по великій кривизні шлунку. Виконували дисекцію структур гепатодуоденальної зв'язки, пересічення міхурової артерії та протоки, видалення жовчного міхура та пересічення загальної жовчної протоки. Виділяли, пересікали послідовно гастродуоденальну артерію, праву шлункову артерію, праву шлункову вену. При виділенні стовбура Генле, праву шлунково-сальникову вену пересікали у ділянці її впадіння в верхньобрижову вену. Також виконували пересічення правої шлунково-сальникової артерії. Формували тунель між верхньою брижовою веною та задньою поверхнею ПЗ. ДПК пересікали на відстані 2-3 см від воротаря в дистальному напрямі. Після деротації тонкої кишки, пересічення ПЗ по перешийку, виконували дисекцію та видалення гачкоподібного відростка ПЗ та мезопанкреаса з одночасною дисекцією правої напівокружності верхньої брижової артерії. Після видалення панкреатодуоденального комплексу, реконструктивний етап виконували таким чином: на єдиній петлі тонкої кишки за Child почергово формували позадуободові панкреатоєюноанастомоз, гепатикоєюноанастомоз та попередуободовий дуоденоентероанастомоз.

Панкреатодуоденальна резекція за Whipple з резекціями магістральних судин

На етапі планування панкреатодуоденальної резекції з резекціями магістральних судин необхідно попередньо визначити кількість судин, які уражені пухлинним процесом, тип, діаметр судини та довжину ураженого сегменту. Ураження пухлинним процесом ворітної вени, верхньо-брижової

вени, портоспленомезентеріального конfluence не є протипоказаннями до виконання радикальної операції. При вrostанні пухлини в артеріальні судини панкреатодуоденальна резекція з артеріальною реконструкцією може проводитись в окремих випадках при чітко визначених ризиках хірургічного втручання, ступеню ураження та типу судини, гістологічного типу пухлини, віку пацієнта (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Критерії резектабельності пухлин підшлункової залози [166]

Статус резектабельності	Артерії	Вени
Резектабельна	Відсутній контакт з артеріями: черевний стовбур (ЧС), верхньобрижова артерія (ВБА), загальна печінкова артерія (ЗПА)	Відсутній контакт з верхньобрижовою веною (ВБВ)/ворітною веною (ВВ) або прилягання $\leq 180^\circ$ окружності без деформації контуру
Гранично резектабельна	Для головки ПЗ: - контакт пухлини з ЗПА без розповсюдження на ЧС та біфуркацію печінкових артерій - контакт пухлини з ВБА $\leq 180^\circ$ окружності Для тіла/хвоста ПЗ: - контакт пухлини з ЧС $\leq 180^\circ$ окружності - контакт пухлини з ЧС $> 180^\circ$ окружності без розповсюдження на аорту та гастродуоденальну артерію (ГДА)	- контакт пухлини з ВБВ або ВВ $> 180^\circ$ окружності, контакт пухлини $\leq 180^\circ$ окружності з деформацією контуру або ознаками тромбозу з можливістю реконструкції - контакт пухлини з нижньою порожнистою веною (НПВ)

Продовження табл. 2.7

Статус резектабельності	Артерії	Вени
Нерезектабельна	<p>Віддалені метастази (включаючи метастази в не регіонарні лімфовузли)</p> <p>Для головки ПЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - контакт пухлини з ВБА >180° окружності - контакт пухлини з ЧС >180° окружності - контакт пухлини з першою інтестинальною гілкою ВБА <p>Для тіла/хвоста ПЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - контакт пухлини >180° окружності ВБА або ЧС - контакт пухлини з ЧС та розповсюдження на аорту 	<p>Для головки ПЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - без можливості реконструкції ВБВ/ВВ - контакт пухлини з проксимальними інтестинальними гілками ВБВ <p>Для тіла/хвоста ПЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> без можливості реконструкції ВБВ/ВВ

Техніка операційного доступу, ревізії, мобілізації правого згину ободової кишки прийомом Cattell-Braasch та мобілізації ДПК та ПЗ за Кохером відповідають панкреатодуоденальній резекції за Whipple. При виконанні мобілізації ПЗ за Кохером важливо попередньо визначити інвазію пухлинного процесу в верхню брижову вену або ворітну вену. При підозрі на ураження зазначених судин, необхідно відмовитись від створення тунелю між верхньою брижовою веною за задньою поверхнею ПЗ. З метою виключення інвазії пухлини в артеріальні судини необхідно враховувати тип судин. Візуалізація ураження пухлинним процесом черевного стовбура та його гілок можлива при їх ретельній дисекції та скелетизації. При дисекції структур гачкоподібного відростка є можливість виключити інвазію пухлини в верхню брижову артерію. При виконанні трансмезентеріального доступу до верхньобрижової вени та верхньобрижової артерії, на етапі виділення цих

структур нижче брижі поперечної ободової кишки, проводили дисекцію зазначених судин в напрямі до нижньогоризонтального відділу ДПК та згодом продовжували їх виділяти до верхнього краю залози, зміщуючись від них вліво. Після виділення ворітної вени вище перешийка ПЗ, виконували пересічення шлунку на межі тіла і антрального відділу за допомогою лінійного степлера. Виконували обробку брижі дуоденоєюнального переходу та верхнього відділу брижі тонкої кишки та пересічення кишки за допомогою лінійного степлера. Пересічення ПЗ можливе після мобілізації її верхнього, нижнього країв та задньої поверхні. Необхідно відділити від задньої поверхні ПЗ селезінкову вену. При ураженні верхньобрижової вени її дисекцію проводять по лівому краю для того, щоб видалити вену з комплексом. Гачкоподібний відросток, мезопанкреас з верхньобрижовою веною відділяють від правої напівкružності верхньобрижової артерії одночасно з її моноблочною лімфодисекцією та невректомією. В ділянці впадіння нижньої панкреатодуоденальної артерії у верхню брижову артерію її пересікали. Необхідно зазначити, якщо пухлина уражує верхньобрижову вену нижче конfluence, селезінкову вену доцільно зберегти. Верхньобрижову вену при цьому затискали вище та нижче ділянки ураження та видаляють одночасно з панкреатодуоденальним комплексом. Пересічення селезінкової вени виконували при проростанні пухлиною ворітної вени або портоспленомезентеріального конfluence.

У залежності від об'єму ураження судин, виконували такі типи резекцій:

- крайову;
- циркулярну.

Тип судинної реконструкції залежав від типу виконаної резекції, розміру ураженої ділянки судини. Пряму венозну судинну реконструкцію «кінець-в-кінець» виконували після циркулярної резекції верхньобрижової вени або портоспленомезентеріального конfluence, якщо відстань між проксимальним і дистальним кінцями судини не перевищувала 2 см. В

окремих випадках за відсутності натягу між кінцями при більшому об'ємі ураження також можлива реконструкція судини «кінець-в-кінець». Необхідно зазначити, що за умови резекції портоспленомезентеріального конfluence, виконували формування портоспленального анастомозу між кінцями селезінкової та ворітної вен по типу «кінець-в-бік». За відсутності можливості виконання прямої реконструкції по типу «кінець-в-кінець», проводили реконструкцію за допомогою аутовенозного графта. З метою уникнення порушень венозного кровотоку у відповідних органах, використовували для аутовенозної реконструкції зовнішню здухвинну вену, ліву ниркову вену, внутрішню яремну вену. Виконання венозної реконструкції вимагає прецизійної техніки та досвіду хірурга.

У нашій практиці формування анастомозу здійснювали за допомогою методу безперервного шва з двома кутовими швами-тримачами. На першому етапі формували два шви-тримачі. На другому етапі формували задню губу венозного анастомозу, на третьому – передню губу, відповідно.

При виконанні крайової резекції вен, на етапі венозної реконструкції безперервним швом, необхідно брати до уваги діаметр вени після резекції, який має бути не менше 6 мм.

При пухлинній інвазії на невеликій ділянці в загальну печінкову або власну печінкову артерії після проведенні резекції зазначених судин, за умови відсутності натягу між кінцями, виконували артеріальну судинну реконструкцію по типу «кінець-в-кінець». Якщо пухлина вростає в черевний стовбур або загальну печінкову артерію та вражає значну ділянку судини, після її резекції використовують судинний аутоотрансплантат, для якого найбільше підходить зовнішня здухвинна артерія.

З метою судинних реконструкцій вен та артерій можуть застосовуватися штучні судинні протези, проте існує високий ризик їх інфікування.

2.4.2. Методики дистальної резекції підшлункової залози

Дистальна резекція ПЗ зі спленектомією показана при злоякісних пухлинах ПЗ у ділянці тіла та хвоста. При виконанні дистальної резекції ПЗ з резекціями судин, необхідно враховувати тип ураженої судини.

Дистальна резекція ПЗ зі спленектомією заднім доступом

Виконували білатеральну субкостальну лапаротомію, ревізію органів черевної порожнини. Здійснювали розкриття сальникової сумки шляхом пересічення шлунково-ободової зв'язки, зберігаючи при цьому праві шлунково-сальникові артерію та вену. Виконували пересічення шлунково-селезінкової зв'язки, селезінково-ободової, ободово-діафрагмальної. При пересіченні шлунково-селезінкової зв'язки виконували пересічення коротких шлункових та лівих шлунково-сальникових судин. На даному етапі при виявленні проростання пухлини в шлунок або поперечну ободову кишки та визначення об'єму проростання пухлини, вирішували питання про виконання субтотальної резекції шлунку, гастректомії або резекції кишки, відповідно. Пересікали зрощення хвоста ПЗ від ретроперитонеальної клітковини шляхом тракції за селезінку зліва-направо. Виконували мобілізацію ПЗ до місця її пересічення. Здійснювали лімфодисекцію навколо загальної печінкової артерії (8а, 8р групи).

В окремих випадках, при виконанні розширеної резекції, здійснювали видалення черевних лімфовузлів (9 група), лівошлункових (7 група), гепатодуоденальних (12а, 12b, 12р групи).

Після виконання лімфодисекції навколо гирла селезінкової артерії (11р група) по чергово виконували виділення, перев'язку, пересічення селезінкової артерії в ділянці її відходження від черевного стовбура. По нижньому краю ПЗ виконували лімфодисекцію 18 групи лімфовузлів, які видаляли з препаратом. Виділяли, перев'язували та пересікали селезінкову вену в зоні портоспленомезентеріального конфлюенса. Виконували дистальну резекцію

ПЗ зі спленектомією. Паренхіму ПЗ пересікали по перешийку, над ворітною веною. Виконували моноблочне видалення комплексу. Культю ПЗ прошивали П-подібними швами з метою зменшення інтраопераційної кровотечі. Здійснювали ретельний гемостаз. Встановлювали дренажі зліва: один в ложе селезінки, два до кукси ПЗ. Операційну рану пошарово зашивали.

Дистальна резекція ПЗ зі спленектомією переднім доступом

З метою досягнення радикалізму операції в своїй практиці виконували дистальну резекцію підшлункової залози переднім доступом (справа-наліво).

Після розкриття сальникової сумки перев'язували та пересікали селезінкову артерію у місці її відходження від черевного стовбуру. Формували тунель між перешийком ПЗ та ворітною веною. Перед пересіченням ПЗ вводили 0,1 мг Окрестатину внутрішньовенно. ПЗ пересікали по перешийку за допомогою монополярного скальпеля або біполярного пінцета. Культю ПЗ ушивали гемостатичними вузловими П-подібними швами. Після звільнення портоспленомезентеріального конфлюенса, виконували виділення, перев'язку та пересічення селезінкової вени в ділянці її злиття з верхньобрижовою веною. Здійснювали моноблочну лімфодисекцію та невректомію по ходу лівої напівкожності верхньої брижової артерії та черевного стовбура. Виконували виділення, перев'язку та пересічення коротких шлункових судин. Панкреатоспленальний комплекс (дистальна частина ПЗ, селезінка, лімфатичні вузли) видаляли в напрямі від тіла-хвоста до селезінки в площині між фасціями Тольда та Герота. Фасцію Тольда залишали на стороні видаленого комплексу.

Дистальна резекція ПЗ з резекцією судин

Про нерезектабельність пухлини свідчить пухлинна інвазія у верхньобрижову або гастродуоденальну артерію. Резекцію черевного стовбура

без подальшої реконструкції виконували при вrostанні пухлини в черевний стовбур та загальну печінкову артерію за відсутності ураження процесом верхньобрижової та гастродуоденальної артерій.

Крайову резекцію портоспленомезентеріального конfluence виконували при інвазії пухлини в устя селезінкової вени з подальшою реконструкцією дефекту безперервним швом. При проведенні повної резекції портоспленомезентеріального конfluence виконували судинну реконструкцію з використанням аутовенозного графта або накладали прямий венозний анастомоз «кінець-в-кінець».

Радикальна антеградна модульна дистальна резекція ПЗ (RAMPS)

Радикальна антеградна модульна дистальна резекція ПЗ (radical antegrade modular pancreateosplenectomy, RAMPS) використовується при наявності у хворих злоякісних пухлин лівого анатомо-хірургічного сегмента ПЗ з метою досягнення максимальної радикалізації резекційного втручання. Існує два варіанти зазначеної методики – RAMPS-anterior (передня RAMPS) та RAMPS-posterior (задня RAMPS).

Радикальна антеградна модульна дистальна резекція ПЗ RAMPS-anterior

При виконанні RAMPS-anterior після лімфодисекції та невректомії по ходу лівої напівкожності верхньої брижової артерії та лівої половини черевного стовбура до рівня аорти, дисекцію продовжували у площині між фасцією Герота та лівим наднирником. Лімфатичні вузли та нервові сплетення переміщували на панкреатоспленальний комплекс. Задня межа дисекції проходила по передніх поверхнях стінок лівої ниркової вени, лівої надниркової вени, лівого наднирника, а нижня межа – нижній край лівої ниркової вени відповідно. Перев'язували та пересікали нижню брижову вену у разі її впадіння в селезінкову вену. Пересічення селезінково-ниркової

зв'язки виконували на останньому етапі видалення панкреатоспленального комплексу (рис. 2.6).

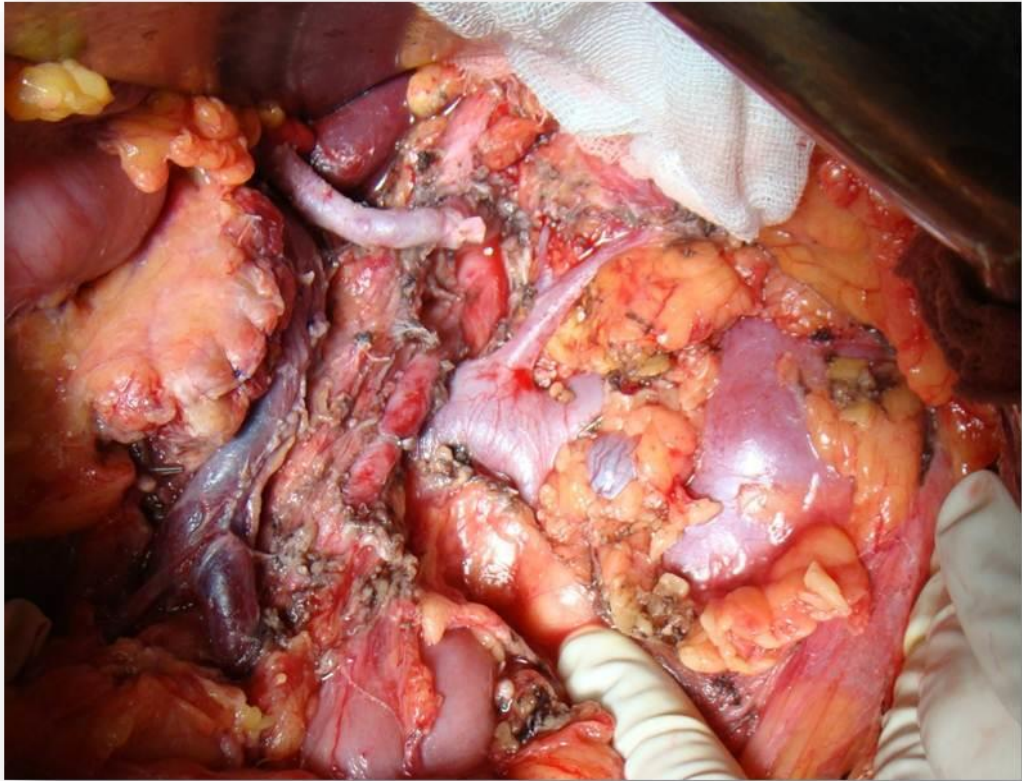


Рис. 2.6. Зовнішній вид після завершення резекційного етапу RAMPS-anterior

Радикальна антеградна модульна дистальна резекція ПЗ RAMPS-posterior

Виконання дистальної резекції RAMPS-posterior є досить травматичною операцією і виконувалася в окремих випадках при ознаках злоякісного пухлинного процесу, інвазійного росту, збільшення лімфатичних регіонарних лімфовузлів.

При виконанні RAMPS-posterior після оголення лівої напівкожності верхньої брижової артерії та лівої половини черевного стовбура дисекцію здійснювали вглиб вздовж лівої поверхні аорти до діафрагми в площині позаду лівого наднирника. Парааортальні лімфовузли при здійсненні дисекції

зміщували на сторону комплексу. На етапі дисекції позаду лівого наднирника виконували виділення, перев'язку, пересічення надниркової вени, середньої, верхньої, нижньої надниркової артерій, нижньої брижової вени. Фасцію Герота разом з параренальною клітковиною видаляли. Після виділення нижньої та верхньої поверхні ПЗ, пересікали селезінково-ниркову зв'язку.

Дистальна резекція ПЗ зі збереженням селезінки

Дистальну резекцію ПЗ зі збереженням селезінки виконують при доброякісних кістозних пухлинах, непухлинних кістах, кістах ПЗ запального характеру.

Після виконання білатеральної субкостальної лапаротомії, ревізії органів черевної порожнини, виконували широке розкриття сальникової сумки шляхом пересічення шлунково-ободової зв'язки, зберігаючи при цьому праві шлунково-сальникові артерію та вену. Тіло та хвіст мобілізували в напрямі справа-наліво, шлунково-селезінкову зв'язку зберігали. Почергово виконували виділення, перев'язку, пересічення селезінкової артерії в ділянці її відходження від черевного стовбура та селезінкової вени в зоні портоспленомезентеріального конфлюенса. Після пересічення паренхіми підшлункової залози по перешийку, виконували повторну перев'язку селезінкових судин. Комплекс видаляли без селезінки. Кровопостання селезінки здійснювалася через збережені короткі селезінкові судини.

Дистальна резекція зі збереженням селезінки та селезінкових судин

Методика виконання дистальної резекції зі збереженням селезінки та селезінкових судин до моменту створення тунелю між верхньобрижовою/ворітною веною та перешийком ПЗ аналогічна методиці дистальної резекції зі спленектомією. Після мобілізації селезінкову артерію та вену брали на судинні трималки. ПЗ пересікали по перешийку та мобілізували справа-наліво вздовж селезінкових судин. Виконували лігування та пересічення судинних гілок, які відходили від селезінкових

артерії та вени на ПЗ. Хвіст ПЗ виділяли з товщі селезінково-ниркової зв'язки у воротах селезінки. На завершальному етапі виконували видалення ПЗ разом з парапанкреатичними лімфатичними вузлами та оточуючою клітковиною.

Лапароскопічні резекції ПЗ

Лапароскопічна пілорусзберігаюча панкреатодуоденальна резекція

При виконанні лапароскопічної пілорусзберігаючої панкреатодуоденальної резекції положення пацієнта – на спині з розведеними ногами та припіднятим головним кінцем. Перший порт для відеоапаратури встановлювали на 1 см нижче пупка, інші 3 порти – під контролем лапароскопу: 1 порт (5 мм) – по середній лінії в епігастральній ділянці, 1 порт (5 мм) – у правому підребер'ї по середньоключичній лінії, 1 порт (10 мм) – в лівій здухвинній ділянці. Пересікали шлунково-ободову зв'язку в напрямі до пілоричного відділу шлунку апаратом ультразвукової дисекції, зберігаючи шлунково-сальникові судини. Виділяли структури гепатодуоденальної зв'язки з одночасною лімфодисекцією. Видаляли лімфовузли, що розташовані у тканинах вздовж загальної печінкової артерії (8a, 8p підгрупи) і позаду неї (12a, 12b, 12p підгрупи). Виконували кліпування та пересічення міхурової артерії та протоки, видаляли жовчний міхур. Пересікали загальну жовчну протоку нижче її розвилки на 1-1,5 см та накладали зажим на проксимальний кінець. Виконували мобілізацію ДПК та ПЗ за Кохером. Кліпували та пересікали послідовно гастродуоденальну артерію, гирло правої шлункової артерії та праву шлункову вену. Після мобілізації кліпували та пересікали стовбур Генле (права шлункова-сальникова вена, верхня панкреатодуоденальна вена, права ободова вена). Також виконували пересічення правої шлунково-сальникової артерії. На даному етапі резекційного втручання виконували формування тунелю між верхньою брижовою веною та задньою поверхнею ПЗ. ДПК пересікали на відстані 2-3 см від воротаря у дистальному напрямі. Виконували пересічення

ПЗ по перешийку. Тонку кишку пересікали за допомогою лінійного степлера на 15-20 см від зв'язки Трейтца. Після виконання деротації тонкої кишки, проводили дисекцію та видалення гачкоподібного відростка ПЗ, мезопанкреаса разом з дисекцією правої напівокружності верхньої брижової артерії. Панкреатодуоденальний комплекс видаляли у пластиковому контейнері через розширений до 5 см доступ у мезогастральній ділянці. Реконструктивний етап виконували таким чином: на єдиній петлі тонкої кишки за Child почергово формували позадуободові інвагінаційний панкреатодуктоєюноанастомоз або інвагінаційний панкреатоєюноанастомоз, гепатикоєюноанастомоз та попередуюбодовий дуоденоентероанастомоз. Гепатикоєюноанастомоз та дуоденоентероанастомоз виконували безперервним однорядним швом. Наприкінці хірургічного втручання, після проведення ретельного гемостазу, встановлювали дренажі до панкреатоєюноанастомозу зліва та до гепатикоєюноанастомозу підпечінково справа. Операційні рани пошарово зашивали.

Лапароскопічна дистальна резекція ПЗ

Лапароскопічна дистальна резекція ПЗ виконується при доброякісних кістозних пухлинах та кістах ПЗ непухлинної етіології. Зазвичай виконання даної методики при злоякісних пухлинах ПЗ вимагає достатньої технічної підготовки хірурга при виконанні лімфодисекції. Операцію не виконують при наявності у пацієнта тромбозу селезінкової вени, портальної гіпертензії, при злуковій хворобі. Також не виконують лапароскопічну дистальну резекцію при поширеності пухлинного процесу на оточуючі органи, при інвазії пухлини в верхньобрижову/ворітну вени, черевний стовбур, загальну печінкову та верхньобрижову артерії.

У лапароскопічному варіанті дистальної резекції ПЗ ми виконували три методики:

- дистальна резекція ПЗ зі спленектомією;

- дистальна резекція ПЗ зі збереженням селезінки та резекцією селезінкових судин;
- дистальна резекція ПЗ зі збереженням селезінки та селезінкових судин.

Лапароскопічна дистальна резекція ПЗ з видаленням селезінки та селезінкових судин

При виконанні лапароскопічної дистальної резекції ПЗ положення пацієнта – на спині з розведеними ногами та поворотом тулуба на 15⁰ вправо. Перший порт (10 мм) для відеоапаратури вводили на 1 см нижче пупка, 1 порт (5 мм) – по середній лінії в епігастральній ділянці, 1 порт (5 мм) – у правому підребер'ї по середньоключичній лінії, 1 порт (10 мм) – у лівій здухвинній ділянці.

Додатково встановлювали пристрій для ручної асистенції у лівій підреберній ділянці кілька разів.

Після розкриття сальникової сумки за допомогою апарата ультразвукової дисекції, виконували мобілізацію та кліпування селезінкової артерії. Проводили мобілізацію нижнього краю ПЗ та селезінкової вени, яку попередньо кліпували. Послідовно пересікали селезінкову артерію, селезінкову вену, ПЗ. Після кліпування та пересічення коротких шлункових судин завершували мобілізацію та видалення комплексу разом із селезінкою. З черевної порожнини комплекс видаляли після розширення доступу під пупком.

Лапароскопічна дистальна резекція ПЗ зі збереженням селезінки та видаленням селезінкових судин

При виконанні лапароскопічної дистальної резекції підшлункової залози зі збереженням селезінки та видаленням селезінкових судин не мобілізували селезінку. Зберігали шлунково-селезінкову зв'язку з метою збереження коротких шлункових та лівих шлунково-сальникових судин, за

допомогою яких здійснювалося кровопостачання селезінки. Зазначена методика застосовувалася при доброякісних кістозних пухлинах та запальних кістах тіла та хвоста ПЗ у випадку їх зрощення зі стовбуром селезінкової вени.

Лапароскопічна дистальна резекція ПЗ зі збереженням селезінки та селезінкових судин

Методика використовується при доброякісних пухлинах тіла та хвоста ПЗ, що не виходять за межі її капсули. При розкритті сальникової сумки зберігали короткі шлункові та ліві шлунково-сальникові судини в товщі шлунково-селезінкової зв'язки. Після формування тунелю між перешийком ПЗ та верхньобрижовою веною мобілізували селезінкові артерію та вени. Пересікали ПЗ по перешийку в площині між мобілізованими селезінковими судинами та задньою поверхнею ПЗ. Виділяли та кліпували дрібні судини, що відходили від селезінкових артерії та вени до залози. Продовжували дисекцію в напрямі воріт селезінки, після вивільнення хвоста ПЗ, препарат видаляли.

Післяопераційний період

У післяопераційному періоді всі заходи направлені на попередження виникнення післяопераційних ускладнень. З метою профілактики післяопераційного панкреатиту та формування ППН призначали: інгібітори протонної помпи, H₂-гістаміноблокатори, аналоги соматостатину, антибактеріальні препарати, кристалоїдні та колоїдні розчини, аналгетики. Пацієнтам після ПДР призначали ентеральне зондове харчування спеціальними сумішами до відновлення моторики шлунку та видалення зонду з кишечника.

2.5. Методи статистичної обробки даних

Отримані дані під час дисертаційного дослідження було зведено в загальну базу даних та проведено їх статистичну обробку.

З метою виявлення та дослідження факторів ризику виникнення ПН після резекційних втручань на ПЗ застосовували методи статистичного оброблення даних. Критерії згоди допомагають вирішити питання про узгодженість теоретичного та емпіричного виду розподілу аналізованих показників. Під час перевірки закону розподілу (за критерієм Колмогорова-Смірнова) підтвердження нормальності розподілу не було виявлено, тому для подальшого дослідження використовувалися непараметричні критерії. З метою виявлення наявності зв'язку між зазначеними факторами і частотою виникнення ПН здійснювали аналіз таблиць часток і пропорцій із застосуванням критерію відповідності χ^2 -квадрат (критерій Фішера, χ^2). Сформувано нульову гіпотезу, яка полягала в тому, що рівень частоти формування ППН не залежить від значення факторів, що вивчалися.

Порівнювали розрахункове значення χ^2 із табличним, взятим з $(k-1)$ ступенем свободи і заданим рівнем значимості. У випадку, коли розрахункове значення було більше табличного, нульова гіпотеза відкидалась, і приймалась альтернативна гіпотеза про наявність вірогідного зв'язку між фактором, що вивчався і частотою виникнення ПН. Результати оброблення даних підтверджували достовірність впливу на формування ПН факторів на рівні значущості $p < 0,05$.

Вірогідність відмінності середніх величин оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні, який використовується для оцінки відмінностей між двома незалежними вибірками по рівню ознаки вимірної кількості. Розрахунки за цим критерієм підтверджували достовірність впливу факторів на розвиток ПН на рівні значущості $p < 0,05$.

Розрахунки під час дисертаційного дослідження здійснювали за допомогою пакетів прикладного програмного забезпечення Statistica 5,0 [15] та MS Excel [11].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ

3.1. Методика проведення експериментального дослідження із встановленням особливостей відновлення підшлункової залози

Проведено сліпе контрольоване експериментальне дослідження із встановленням морфологічних особливостей перебудови ПЗ за умов експериментальних хірургічних втручань, яке було виконано на 45 шестимісячних білих щурах вагою 190-210 г, що утримувалися в умовах експериментальної клініки-віварію, природнього світлового режиму, звичайної температури, вологості, з вільним доступом до їжі та води. У відповідності до поставлених задач тварини були розділені на такі групи:

I (n=5) – контрольна група тварин, яким була виконана лапаротомія з ревізією ПЗ.

II (n=10) – тварини групи порівняння; яким була виконана резекція частини ПЗ із застосуванням загальноприйнятої хірургічної техніки.

До складу III експериментальної групи входили підгрупи:

III a (n=10) – тварини, яким було виконано резекцію частини ПЗ із використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в режимі зварювання (апарат Патонмед ЕКВЗ–300 Д; режим DA2).

III b (n=10) – тварини, яким було виконано резекцію частини ПЗ із використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в біполярному режимі (апарат ЕХВА-350М/120Б «НАДІЯ – 2»; потужність 30).

III c (n=10) – тварини, яким було виконано резекцію частини ПЗ із використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в монополярному режимі (апарат ЕХВА-350М/120Б «НАДІЯ – 2»; потужність 80).

Хірургічні втручання, утримання, догляд та усі маніпуляції були проведені у відповідності до Директиви Ради Європи 2010/63/EU щодо захисту тварин, що використовуються у наукових цілях [32] та Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [27]. При роботі з лабораторними тваринами дотримувалися Науково-практичних рекомендацій по утриманню лабораторних тварин та роботі з ними МОЗ України [16].

Хірургічні втручання здійснювались під загальним внутрішньочеревним наркозом (0,2 мл розчину тіопенталу натрію 5 % та 0,4 мл розчину пропофолу 1%) в асептичних умовах.

Щурам I групи була виконана серединна лапаротомія з доступом до ПЗ, висікали її частину з подальшим гістологічним дослідженням для оцінки стану інтактного органу.

Щурам II групи після виконання хірургічного доступу була проведена резекція частини ПЗ з використанням хірургічних ножиць та прошиванням культі залози вузловими швами ниткою Prolene 4-0.

Щурам III а групи було виконано хірургічне втручання аналогічне до втручання у II групі тварин, проте обробку кукси залози здійснювали з використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в режимі зварювання.

Щурам III б групи проведено хірургічне втручання аналогічне до втручання у II групі тварин, проте обробку кукси залози було виконано із використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в біполярному режимі.

Щурам III с групи було виконано хірургічне втручання аналогічне до втручання у II групі тварин, проте обробку кукси залози здійснювали із використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в монополярному режимі.

Для антибіотикопрофілактики було введено розчин біциліну-5 у дозі 1 млн ОД на 1 кг живої маси.

Після закінчення експериментального хірургічного втручання тварин утримували в умовах з підвищеною температурою повітря (30°C) до відновлення поведінкової активності та захисних рефлексів, у подальшому – у звичних умовах.

З метою післяопераційного знеболення було введено розчин декскетопрофену 3-5 мг/кг підшкірно протягом перших 3 діб післяопераційного періоду.

Тварин виводили з експерименту внутрішньочеревним передозуванням 10% розчину тіопенталу натрію через 3, 7, 21 діб після резекційного втручання.

Обробка отриманого матеріалу та виготовлення гістологічних препаратів була проведена за стандартними загальногістологічними методами. Для проведення дослідження ділянки ПЗ в зоні резекції із захопленням прилеглої ділянки видаляли безпосередньо після операції та через 3, 7, 21 діб, отриманий матеріал фіксували 24 години в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, ущільнювали у парафіні за загальноприйнятою схемою. Зрізи товщиною 7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином, азур-2-еозином, пікрофуксином за методом ван Гісона [43]. Гістологічні препарати вивчали із застосуванням світлооптичного мікроскопу Leica DM500, фотодокументування здійснювали камерою Leica ICC50 HD.

3.1.1. Методика виконання часткової резекції підшлункової залози з використанням загальноприйнятої хірургічної техніки

При виконанні резекції ПЗ із застосуванням загальноприйнятої хірургічної техніки хірургічні втручання відтворювали на 10 щурах. Виконували депіляцію серединної ділянки живота щура. Операційне поле оброблювали розчином бетадину тричі. Виконували верхньосерединну лапаротомію з обкладанням черевної порожнини стерильними серветками.

Проводили мобілізацію великої кривизни шлунку шляхом розсічення ножицями шлунково-селезінкового сальника. Мобілізували дистальну частину ПЗ тупою дисекцією від навколишніх структур. Після візуалізації стовбурів селезінкової та лівої шлунково-сальникової артерій, виконували пересічення паренхіми ПЗ щура на 2 см проксимальніше дистальної частини з наступним прошиванням тканини залози П-подібними швами з метою гемостазу. Розсікали підшлунково-селезінкову зв'язку. У воротах селезінки виконували мобілізацію дистальної частини ПЗ з перев'язкою дрібних судин, зберігаючи селезінкову артерію. Препарат розміром 1×0,5 см відправляли на патогістологічне дослідження. Виконували промивання черевної порожнини 0,9 % розчином NaCl. Проводили ретельний гемостаз. Безперервним швом зашивали очеревину з м'язами живота. Безперервним швом зашивали шкіру живота. Виконували обробку ділянки резекційного втручання розчином бетадину.

3.1.2. Методика виконання часткової резекції підшлункової залози з використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в режимі зварювання

При виконанні резекції ПЗ із застосуванням електрохірургічного інструмента в режимі зварювання резекційні втручання відтворювали на 10 щурах. Виконували депіляцію серединної ділянки живота щура. Після обробки операційного поля розчином бетадину, виконували верхньосерединну лапаротомію. Виконували мобілізацію великої кривизни шлунку шляхом розсічення ножицями шлунково-селезінкового сальника. Після знаходження дистальної частини ПЗ проводили її мобілізацію тупою дисекцією від оточуючих структур. Після візуалізації стовбурів селезінкової та лівої шлунково-сальникової артерій, на 2 см проксимальніше дистальної частини ПЗ виконували розсічення паренхіми біполярним пінцетом («апарат Патонмед ЕКВЗ-300», режим зварювання, алгоритм DA2). В ділянці

підшлунково-селезінкової зв'язки виконували діатермокоагуляцію біполярним пінцетом (режим зварювання, алгоритм DA2). Селезінкову артерію зберігали. Видалений препарат розміром 1×0,5 см відправляли на патогістологічне дослідження. Виконували промивання черевної порожнини 0,9 % розчином NaCl та проводили ретельний гемостаз. Безперервним швом зашивали очеревину з м'язами живота та шкіру. Ділянку хірургічного втручання оброблювали розчином бетадину.

При проведенні гострого досліду, резекцію частини ПЗ виконували із застосуванням електрохірургічного інструмента в режимах зварювання DA1, DA2, DA3, DA4. Нами встановлено, що застосування електрохірургічного інструмента в режимі зварювання DA2 забезпечує надійний герметизм резектованої поверхні, найменше пошкоджуючи тканини, ніж інші зазначені режими.

3.1.3. Методика виконання часткової резекції підшлункової залози з використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в біполярному режимі

При виконанні резекції ПЗ із застосуванням електрохірургічного інструмента у біполярному режимі резекційні втручання відтворювали на 10 щурах. На першому етапі виконували послідовно депіляцію серединної ділянки передньої черевної стінки щура, обробляли операційне поле розчином бетадину тричі та виконували верхньосерединну лапаротомію. Виконували мобілізацію великої кривизни шлунку, розсікаючи ножицями шлунково-селезінковий сальник. Мобілізували тупою дисекцією від навколишніх структур дистальну частину ПЗ. Після візуалізації стовбурів селезінкової та лівої шлунково-сальникової артерій, на 1,5 см проксимальніше дистальної частини ПЗ, виконували діатермокоагуляцію біполярним затискачем (апарат «Надія-2», ЕХВА-350М/120Б, режим коагуляції, потужність 30), місце коагуляції пересікали хірургічними

ножицями. В ділянці підшлунково-селезінкової зв'язки виконували діатермокоагуляцію біполярним затискачем (режим коагуляції, потужність 30), селезінкову артерію зберігали. Місце коагуляції пересікали ножицями. Утворений препарат – частину ПЗ 1×0,5 см – видаляли та відправляли на патогістологічне дослідження. Виконували промивання черевної порожнини 0,9% розчином NaCl. Після проведення гемостазу безперервним швом зашивали очеревину з м'язами живота. Безперервним швом зашивали шкіру передньої черевної ділянки. Ділянку резекційного втручання оброблювали розчином бетадину.

3.1.4. Методика виконання часткової резекції підшлункової залози з використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в монополярному режимі

При виконанні резекції ПЗ із застосуванням електрохірургічного інструмента у монополярному режимі хірургічні втручання відтворювали на 10 щурах. Послідовно виконували депіляцію серединної ділянки живота з її обробкою розчином бетадину, верхньосерединну лапаротомію, мобілізацію великої кривизни шлунку та дистальної частини ПЗ. Знаходили стовбури селезінкової та лівої шлунково-сальникової артерій. На 2 см проксимальніше дистальної частини ПЗ виконували пересічення паренхіми монополярним скальпелем (апарат «Надія-2», ЕХВА-350М/120Б, режим різання, потужність 80). В ділянці підшлунково-селезінкової зв'язки виконували діатермокоагуляцію монополярним скальпелем (режим різання, потужність 80), селезінкову артерію зберігали. Утворений препарат – частину ПЗ 1×0,5 см – видаляли та відправляли на патогістологічне дослідження. Виконували промивання черевної порожнини 0,9% розчином NaCl. Після проведення ретельного гемостазу безперервним швом зашивали очеревину з м'язами живота. Безперервним швом зашивали шкіру. Ділянку резекційного втручання оброблювали розчином бетадину.

Під час гострого досліду, виконання резекції частини ПЗ за допомогою електрохірургічного інструмента в монополярному режимі при потужності 100 супроводжувалося значною травматизацією тканин, тому в подальшому використовували зварювання при потужності 80.

3.2. Макроскопічна оцінка зони експериментальних хірургічних втручань на підшлунковій залозі

Тварин виводили з експерименту внутрішньочеревним передозуванням розчином тіопенталу натрію через 3, 7, 21 діб після резекційного втручання. Крім того, матеріал для досліджень отримували безпосередньо після хірургічного втручання.

Після виконання резекції із застосуванням загальноприйнятої хірургічної техніки безпосередньо після операції (гострий дослід) ПЗ в зоні резекції була гіперемована, набрякла (рис. 3.1). На резектованій поверхні утворився згортки крові.

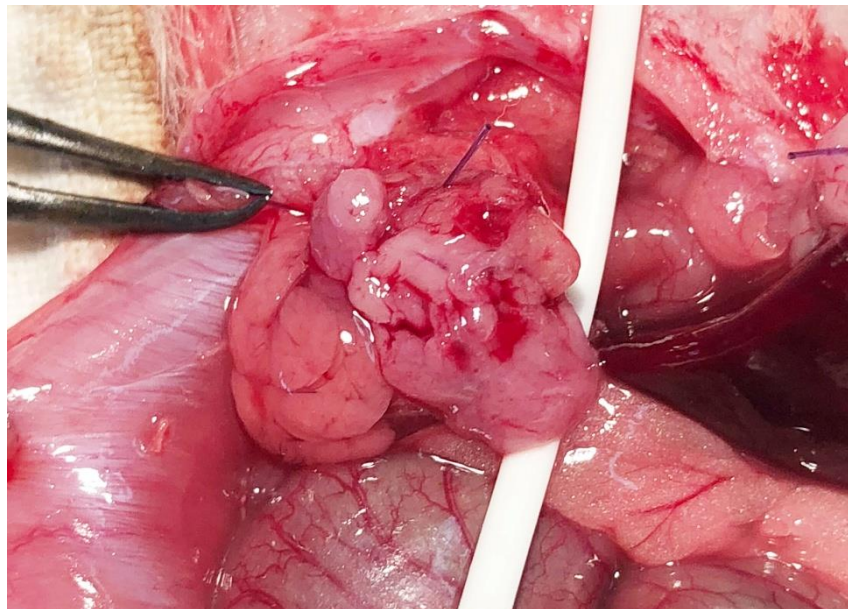


Рис. 3.1. ПЗ білого щура після резекції із застосуванням загальноприйнятої хірургічної техніки безпосередньо після операції

Після виконання резекції з використанням електрохірургічного інструмента в режимі зварювання безпосередньо після хірургічного втручання зона зварювання мала вигляд тонкої вдавненої смужки (рис. 3.2), оточуючі тканини були білуватого кольору, тканина залози мала ознаки помірного набряку.

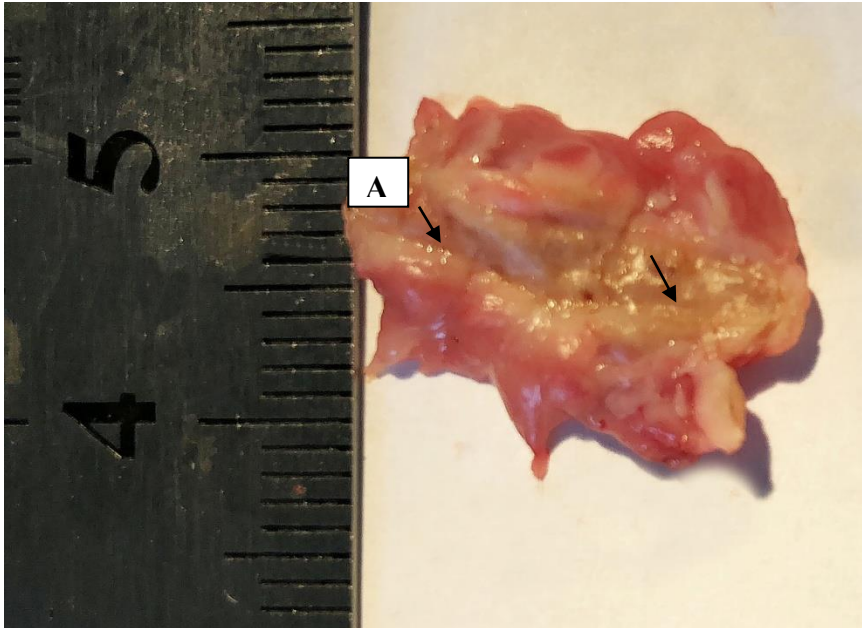


Рис. 3.2. ПЗ білого щура безпосередньо після резекції, виконаної методом зварювання (режим DA2). А - лінія зварювання

Після резекції із застосуванням електрохірургічного інструмента в біполярному режимі безпосередньо після операції на резектованій поверхні утворювався прошарок з коагульованих тканин переважно білуватого кольору (рис. 3.3). Візуально ознаки набряку не спостерігались.

Безпосередньо після резекції ПЗ з використанням електрохірургічного інструмента в монополярному режимі резектована ділянка була червоного кольору з тонким шаром коагульованих тканин на поверхні. Спостерігався набряк тканин на відстані до 3-6 мм.

На 3 добу після резекції із застосуванням загальноприйнятої хірургічної техніки лапаротомна рана шкіри починала загоюватись, запалення було слабо виражене. В зоні операції утворились злуки між петлями тонкої кишки та

резектованою поверхнею підшлункової залози. ПЗ була запалена, виглядала набряклою з повнокровними судинами. У зоні розташування швів тканина залози була білувата, частково некротизована. Зона некрозу візуально мала вигляд майже білого прошарку.

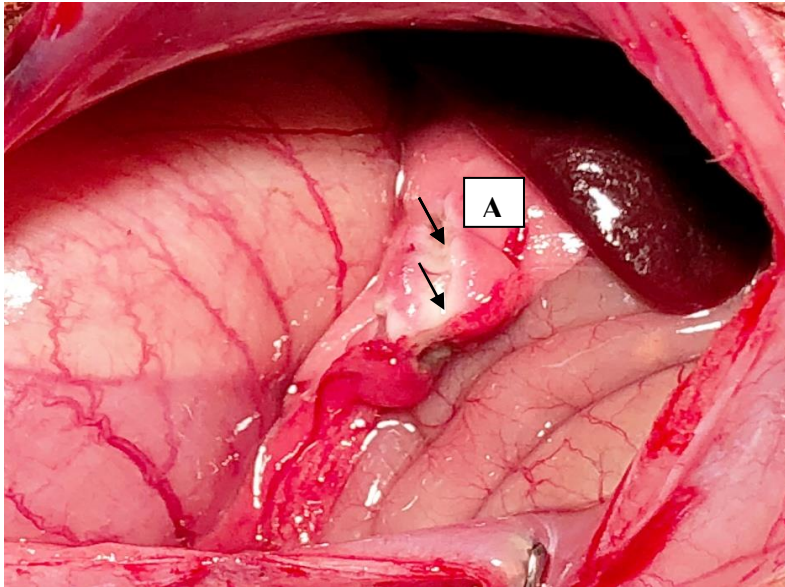


Рис. 3.3. ПЗ білого щура безпосередньо після резекції, виконаної електрохірургічним інструментом у біполярному режимі (потужність 30). Гострий дослід. А – зона резекції

Через 3 доби після виконання резекції із застосуванням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в режимі зварювання у деяких тварин спостерігались тонкі злуки з сальником, що легко розділювались. В інших тварин виникали злуки між резектованою поверхнею ПЗ та капсулою селезінки. Візуально на резектованій поверхні відзначалась білувата тканина, під якою тканина залози була червоного кольору з повнокровними судинами (рис. 3.4).

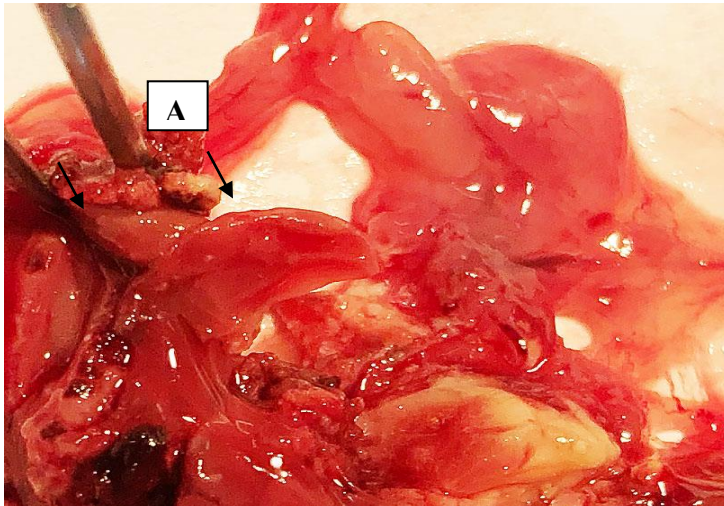


Рис. 3.4. ПЗ білого щура після резекції, виконаної методом зварювання (режим DA2), через 3 доби після операції. А – зона резекції

На 3 добу після резекції в біполярному режимі рана шкіри мала ознаки загоєння. В черевній порожнині утворилась тонка пухка злука між сальником та резектованою поверхнею залози. Після відділення сальника на поверхні була помітна ділянка білуватої тканини шириною 1-2 мм, в якій відзначались темно-коричневі або майже чорні невеличкі включення карбонізованої тканини (рис. 3.5). Тканина залози мала помірні ознаки набряку, що були більш значними навколо резектованої ділянки на відстані до 5-6 мм.

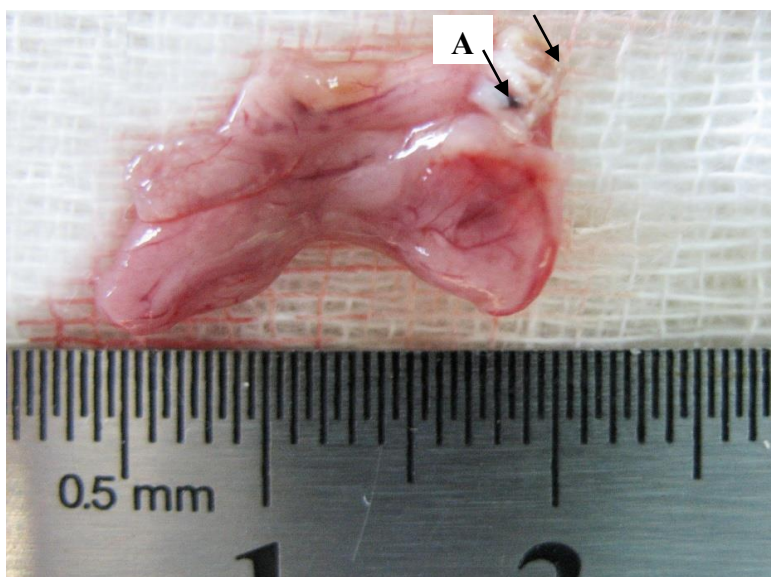


Рис. 3.5. ПЗ білого щура після резекції, виконаної електрохірургічним інструментом у біполярному режимі (потужність 30), через 3 доби після операції. А – місце резекції

Через 3 доби після резекції у монополярному режимі рана черевної стінки почала загоюватись, в черевній порожнині утворились тонкі одиничні злуки між сальником та резектованою поверхнею ПЗ. Навколо зони резекції тканина залози була набрякла, гіперемована з ознаками запалення, кровоносні судини повнокровні. На поверхні помітний відзначався тонкий гіпертермічний шов, утворений ущільненими коагульованими тканинами (рис. 3.6).

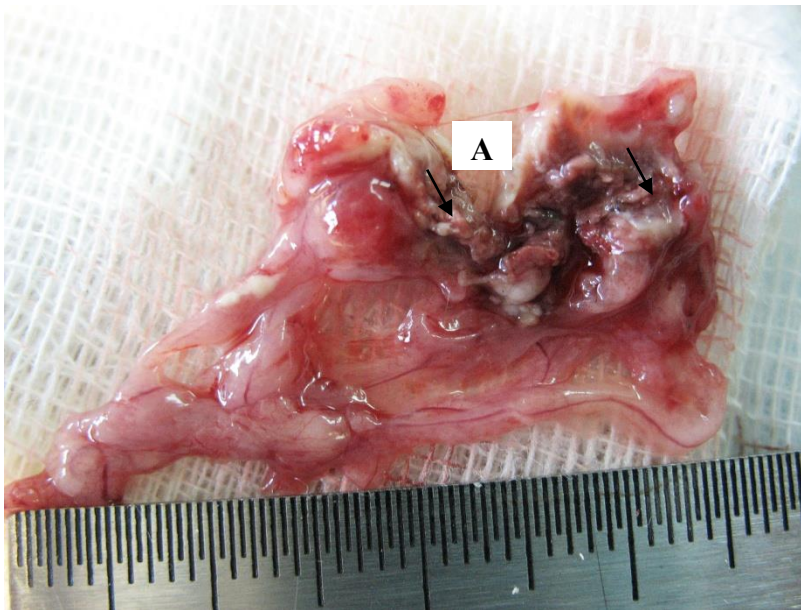


Рис. 3.6. ПЗ білого щура після резекції, виконаної електрохірургічним інструментом в монополярному режимі (потужність 80), через 3 доби після операції. А – зона резекції

На 7 добу після резекції із застосуванням загальноприйнятої хірургічної техніки рана шкіри почала епітелізуватися, загоюватися, була вкрита струпом.

Резектована ділянка була щільно підпаяна до нижньої поверхні селезінки (рис. 3.7), відділялась важко з пошкодженнями оточуючих тканин. ПЗ набрякала, тканина її була мутна, білувата.



Рис. 3.7. Щільні злуки з поверхнею селезінки, виражений набряк ПЗ білого щура після резекції із застосуванням загальноприйнятої хірургічної техніки через 7 днів після операції

Через 7 днів після резекції з використанням електрохірургічного інструмента у режимі зварювання на поверхні шкіри був помітний тонкий струп, рана була частково епітелізована. Очеревина та органи черевної порожнини не мали ознак запалення. Між резектованою поверхнею та сальником або капсулою селезінки (в одному випадку) виникли пухкі злуки, які легко розділювались.

Після відділення злук на резектованій поверхні рубець мав білуватий колір з маленькими чорними або темно-коричневими краплями (залишки коагуляційного струпу) (рис. 3.8). В зоні резекції візуально ознак запалення також не спостерігалось.



Рис. 3.8. ПЗ білого щура після резекції, виконаної методом зварювання (режим DA2), через 7 діб після операції. А – зона зварювання

Через 7 діб після резекції у біполярному режимі органи черевної порожнини були без виражених ознак запалення. Виникли тонкі злуки між резектованою поверхнею та селезінкою або сальником, вони легко розділювались без пошкоджень оточуючих тканин. У ПЗ була гіперемованою переважно ділянка навколо зони резекції. На резектованій поверхні тканина мала білуватий або жовтуватий колір (рис. 3.9).

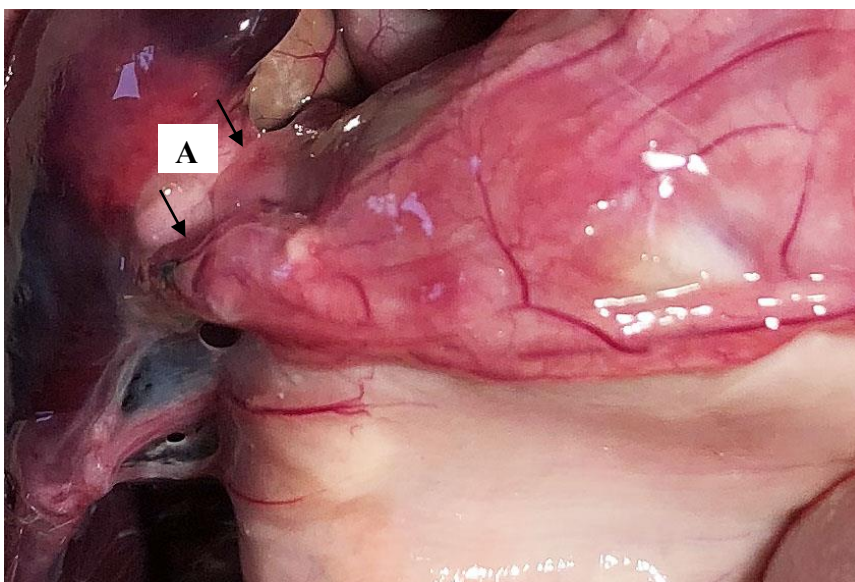


Рис. 3.9. ПЗ білого щура після резекції, виконаної електрохірургічним інструментом у біполярному режимі (потужність 30), через 7 діб після операції. А – зона резекції

Через 7 діб після резекції у монополярному режимі рана черевної стінки зажила без ускладнень. У черевній порожнині ознак запалення виявлено не було. Між сальником та резектованою поверхнею ПЗ виникли пухкі злуки. У деяких спостереженнях до резектованої поверхні не щільно була підпаяна селезінка. ПЗ візуально була змінена мало, без виражених ознак запалення, на резектованій поверхні відзначався тонкий білуватий рубець.

На 21 добу після резекції із застосуванням загальноприйнятої хірургічної техніки рана шкіри не мала ознак запалення. У черевній порожнині за рахунок злукового процесу утворився конгломерат, до складу якого входили петлі тонкої кишки, сальник, селезінка та ПЗ. Зона резекції стала помітна лише після розділення злук. В більшості випадків злуки були щільні, роз'єднувались важко. Резектована поверхня ПЗ щільно приростала до стінки кишки, або поверхні селезінки, і розділити ці зрощення без пошкоджень було майже неможливо. На резектованій поверхні сформувався широкий щільний рубець, в деяких випадках в зоні шва утворювався абсцес, оточений щільною капсулою (рис. 3.10). ПЗ була набрякла, більш яскрава, з ознаками запалення.

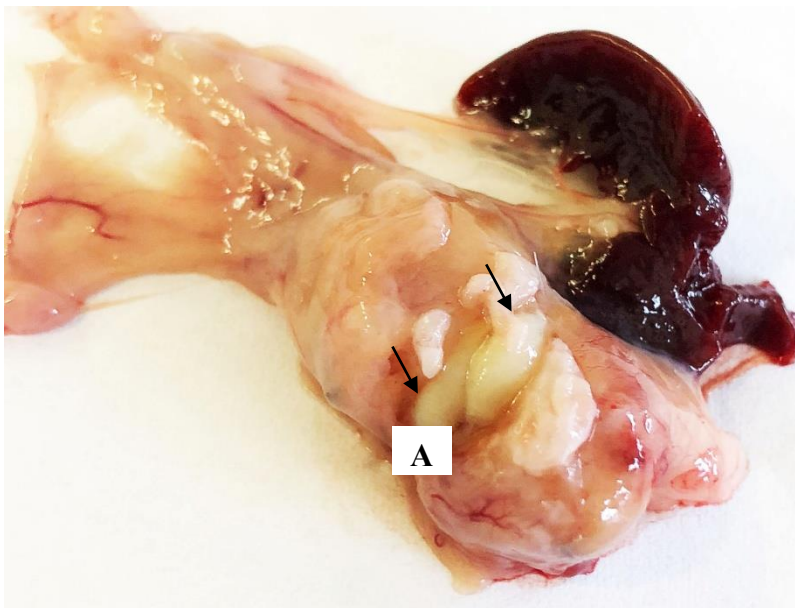


Рис. 3.10. Абсцес в зоні резекції при застосуванні загальноприйнятої хірургічної техніки. А – капсула абсцесу розітнута

Через 21 добу після резекції в режимі зварювання сальник покривав резектовану ділянку, пухкими злуками був фіксований до ПЗ. В деяких випадках резектована поверхня була прирощена до нижньої поверхні селезінки. Після відділення ПЗ від зрощень на поверхні ставали помітними білуваті включення (залишки коагуляційного струпу). Тканина ПЗ навколо резектованої ділянки була помірно набрякла, на віддаленні без особливостей.

На 21 добу після резекції в біполярному режимі рана черевної стінки зажила без ускладнень. Ознаки запалення очеревини та органів черевної порожнини відсутні. Підшлункова залоза була сірувато-рожевого кольору без виражених ознак запалення, резектованою ділянкою вона була підпаяна до нижньої поверхні селезінки (рис. 3.11) або до брижі тонкої кишки. Злуки легко розділювались без травмування спаяних органів. На резектованій поверхні відзначалась ущільнена ділянка жовтуватого кольору (сформований рубець) шириною до 3 мм. Навколо зони резекції, а також на віддаленні візуально ознак запалення виявлено не було.

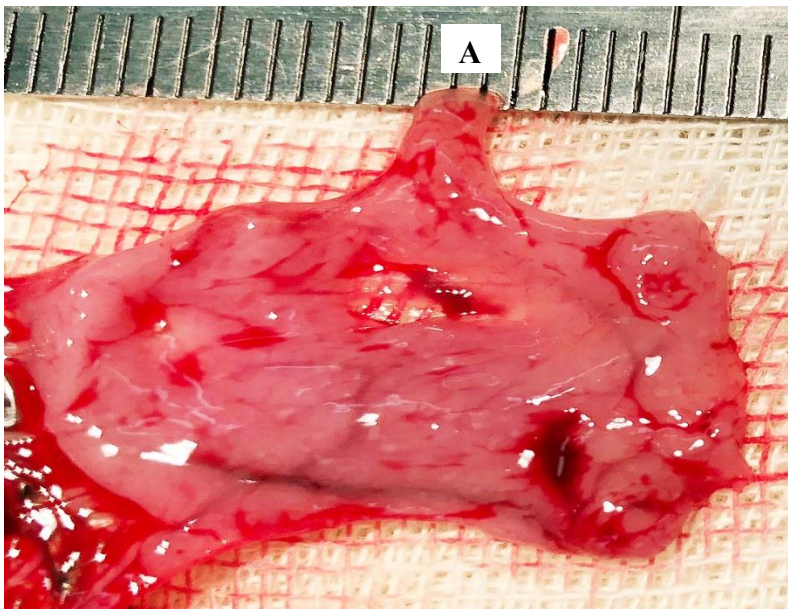


Рис. 3.11. ПЗ білого щура після резекції, виконаної електрохірургічним інструментом у біполярному режимі (потужність 30), через 21 добу після операції. А – зона резекції

Через 21 добу після операції в монополярному режимі ПЗ у зоні резекції була підпаяна до нижньої поверхні селезінки. Злуки нещільні, розділювались легко без ушкодження органів. Візуально ознак запалення не відзначались. На резектованій поверхні утворився світло-жовтуватий вузький рубець шириною 1,5-2 мм (рис. 3.12). У ПЗ макроскопічно ознаки запалення були відсутні або слабо виражені (у однієї тварини).

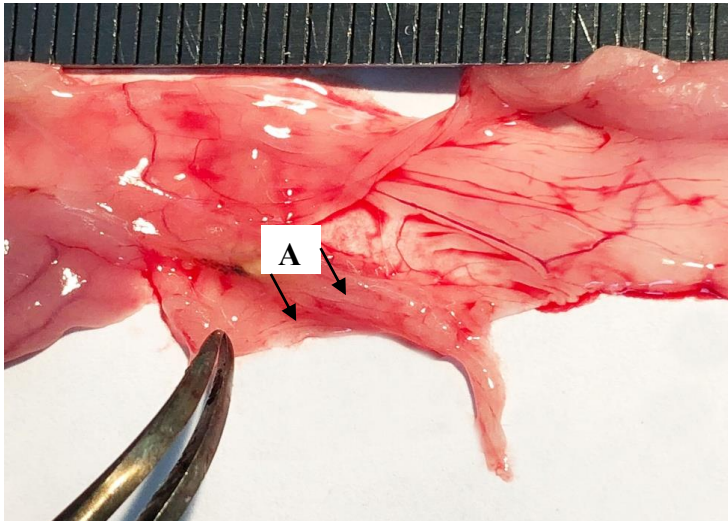


Рис. 3.12. ПЗ білого щура після резекції, виконаної електрохірургічним інструментом у монополярному режимі (потужність 80), через 21 добу після операції. А – зона резекції

3.3. Оцінка впливу методів резекції на структурно-функціональні зміни підшлункової залози

Особливістю будови ПЗ у білих лабораторних щурів є відносна роз'єднаність часточок паренхіми, які сплюснені та розташовані між листками брижі тонкої кишки. Екзокринні часточки складаються з ацинусів, до складу яких входять 6-10 панкреатоцитів. Базальна частина цих клітин забарвлюється базофільно, не має зернистості (гомогенна зона); в апікальній частині накопичуються ацидофільні гранули, що забарвлюються еозинофільно (зимогенна зона) (рис. 3.13). Панкреатичні острівці мають

переважно кулясту форму, щільність їх більша в часточках, що розташовані ближче до тонкої кишки.

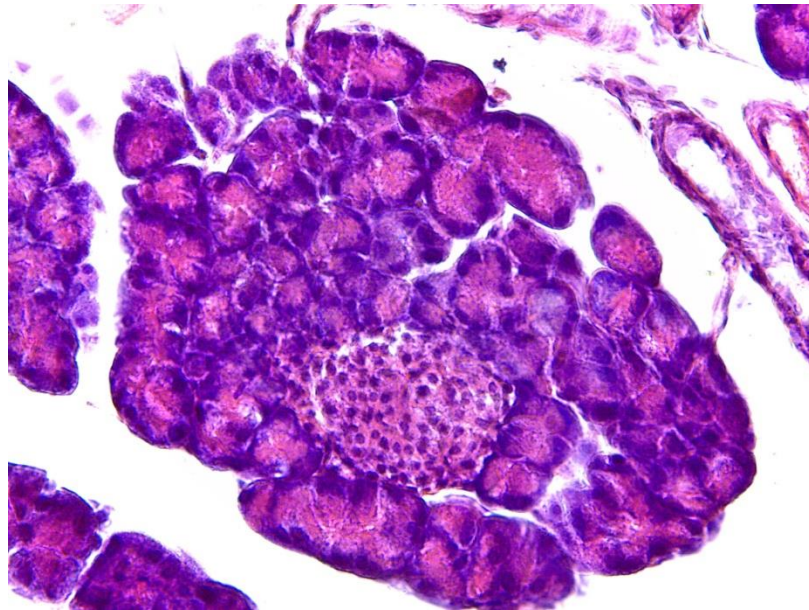


Рис. 3.13. ПЗ білого щура. Контроль. Забарвлення гематоксином та еозином. Збільшення 400

Резекція хірургічними ножицями. Гострий дослід

Безпосередньо після резекції, виконаної хірургічними ножицями, резектована поверхня органу вкрита струпом, що утворився переважно згорнутою кров'ю, а також невеликим об'ємом фрагментів клітинних тіл та міжклітинної речовини. Тканина залози у зоні резекції як би зім'ята, в деяких місцях ущільнена внаслідок компресії, частина капілярів під зоною резекції закриті, здавлені набряком, інші – розкриті, артерії та вени розширені, вени повнокровні, відзначаються крововиливи в стромі, невеликі поодинокі крововиливи спостерігаються і на віддаленні. Паренхіма залози помірно дистрофічно змінена, що більш виражено в зоні резекції. В стромі ПЗ під зоною резекції спостерігається підвищений вміст тканинних базофілів відносно норми, судини гемомікроциркуляторного русла розширені, повнокровні (рис. 3.14), на віддаленні ознаки повнокров'я дещо згасають.

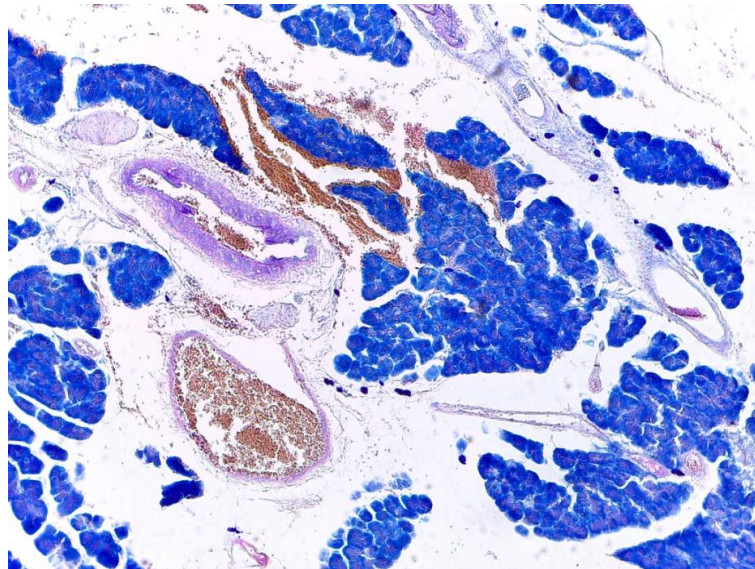


Рис. 3.14. ПЗ білого щура під зоною резекції хірургічними ножицями. Гострий дослід. Забарвлення азур-2-еозином. Збільшення 100

Зварювання у режимі DA1. Гострий дослід

У зоні резекції коагуляційний струп не утворюється, проте змінюються тинкторіальні властивості клітин ПЗ, цитоплазма екзокринних панкреатоцитів стає поліхроматофільною, під цією зоною утворюється ділянка, на якій панкреатоцити мають слабо еозинофільну майже гомогенну цитоплазму, ядра в цих клітинах просвітлені або не простежуються, глибше зберігається типове забарвлення клітин (рис. 3.15).

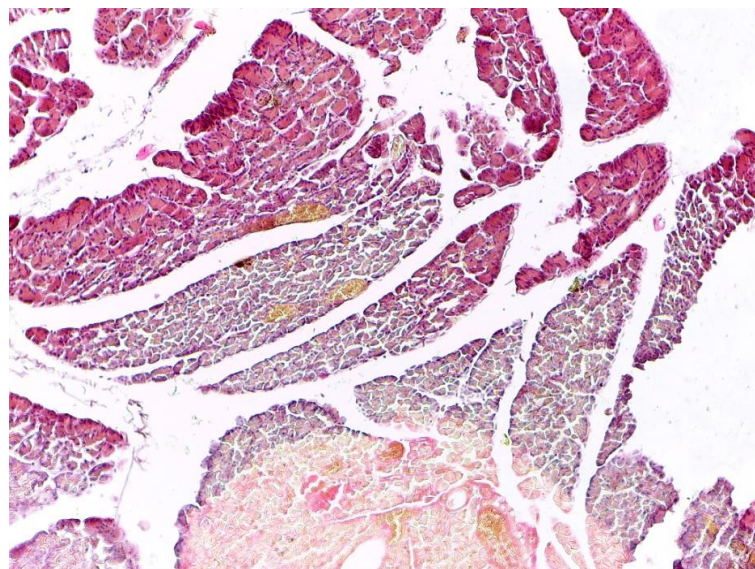


Рис. 3.15. ПЗ білого щура в зоні резекції. Зварювання у режимі DA1. Гострий дослід. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 100

Безпосередньо під зоною впливу спостерігається дезагрегація паренхіматозних клітин на невелику глибину, судини переважно закриті; далі розташована паренхіма збережена, кровоносні судини розширені, заповнені кров'ю. Глибше панкреатоцити дистрофічно змінені з гіперхромними ядрами. На віддаленні дистрофічні зміни виражені слабо.

Зварювання у режимі DA2. Гострий дослід

На поверхні зони резекції утворився коагуляційний струп, сформований переважно згорнутою плазмою, цей прошарок коагульованої тканини містить щілиноподібні лакуни (рис. 3.16). Під ним тканина залози ущільнена, клітини здавлені, клітинні межі не простежуються, ядра погано контуруються або фрагментовані. Кровоносні судини закриті.

Глибше розташована тканина з вираженими тинкторіальними змінами (слабо базофільна), ядра просвітлені, цитоплазма гомогенна. Паренхіма в часточках ущільнена. Під цією зоною паренхіма залози дистрофічно змінена, ядра клітин гіперхромні. Кровоносні судини розширені і повнокровні. Відмічаються невеликі поодинокі вогнища геморагії.

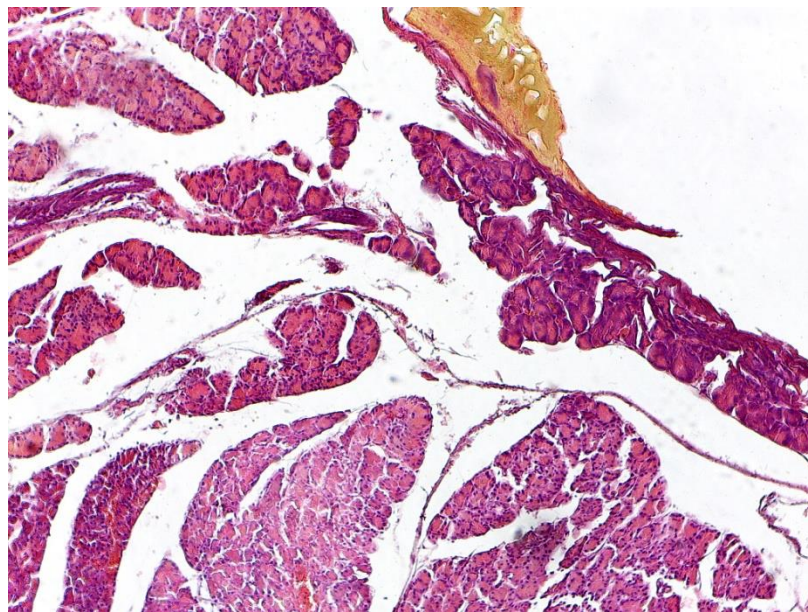


Рис. 3.16. ПЗ білого щура в зоні резекції. Зварювання у режимі DA2. Гострий дослід. Забарвлення гематоксиліном еозином. Збільшення 100

У глибоких шарах стан тканини ПЗ неоднорідний, на деяких ділянках спостерігається дезагрегація. Кровоносні судини розширені, спостерігаються невеликі крововиливи. На віддаленні простежуються помірні дистрофічні зміни паренхіми.

Зварювання у режимі DA3. Гострий дослід

Тканина залози в зоні коагуляції ущільнена, здавлена, характерна структура не простежується. Під цією зоною сформувався прошарок з щілиноподібними лакунами (рис. 3.17).

Клітини зневоднені, ядра деформовані. Глибше спостерігається прошарок дезагрегації паренхіми з розширеними тромбованими судинами. На віддаленні в деяких судинах спостерігається десквамація ендотелію в просвіт, паренхіма із зміненими тинкторіальними властивостями цитоплазми, в панкреатоцитах зникає зональність цитоплазми.

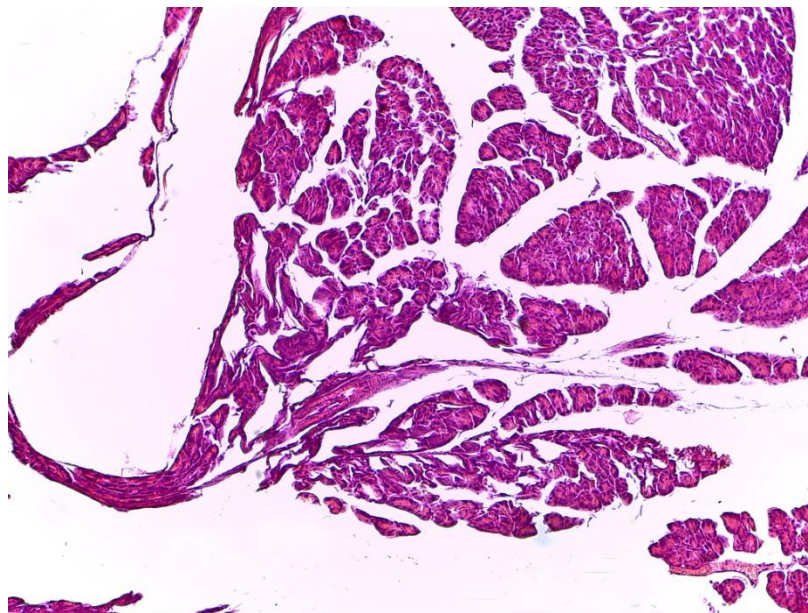


Рис. 3.17. ПЗ білого щура в зоні резекції. Зварювання у режимі DA3. Гострий дослід. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 100

Зварювання у режимі DA4. Гострий дослід

В зоні резекції коагуляційний прошарок щільний, тканина залози різко ущільнена, практично втратила органотипічну будову. Під цим прошарком

тканина має сітчасту структуру внаслідок випаровування рідини і коагуляції білків (рис. 3.18).

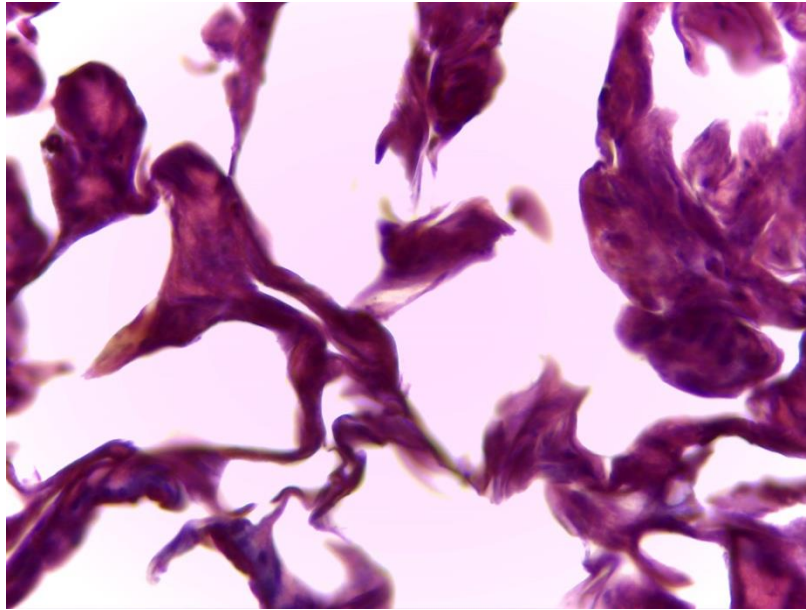


Рис. 3.18. ПЗ білого щура під зоною коагуляції. Зварювання у режимі DA4. Гострий дослід. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення 400

Кровоносні судини закриті, здавлені. Глибше розташовані ділянки ущільненої паренхіми, що чередуються з ділянками дезагрегації, кровоносні судини тромбовані або стиснуті. На віддалені відзначається різке повнокров'я, діapedез, розділення цитоплазми панкреатоцитів на зони відсутня.

Резекція у біполярному режимі, потужність 30. Гострий дослід

В ділянці резекції сформувався коагуляційний струп, представлений майже втратившою структуру різко ущільненою коагульованою тканиною залози (ущільнення внаслідок компресії та зневоднення) та згорнутою кров'ю. Коагуляційний струп слабо еозинофільний, майже гомогенний. Під струпом тканина ущільнена, клітини набувають веретеноподібної форми, межі клітин не контуруються, об'єм цитоплазми зменшений, ядра пікнотизовані, гіперхромні (рис. 3.19).

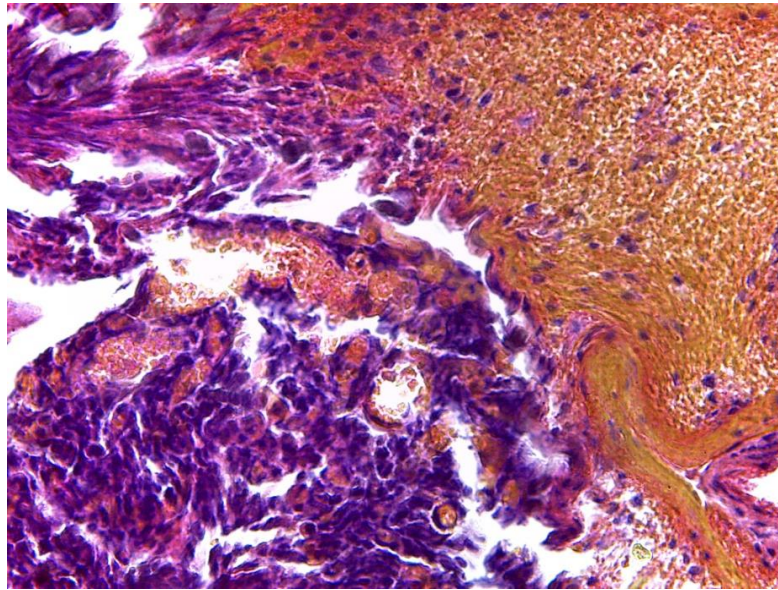


Рис. 3.19. ПЗ білого щура в зоні впливу. Біполяр, потужність 30. Гострий дослід. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 400

В тканині під шаром різко змінених клітин спостерігаються щілини, що утворені внаслідок випаровування рідини. Нижче кровоносні судини різко розширені, повнокровні. В стромі спостерігаються невеликі крововиливи.

На віддалені спостерігається повнокров'я переважно капілярів та вен, зниження тонуусу артерій. В панкреатоцитах знижується інтенсивність розділення на гомогенну та зимогенну зону. Цитоплазма панкреатоцитів, що знаходяться на віддалені від зони впливу, стає однорідною, ядра гіперхромні, проте не зменшені в об'ємі.

Коли утворюється більш широкий струп, то під струпом спостерігається частково дезагредована паренхіма (проте зберігається структура ацинусів). Клітини краще збережені, ніж в вищеписаних спостереженнях, проте на віддаленні розділення в панкреатоцитах на гомогенну та зимогенну зони теж майже зникає. Більш широкий струп має термоізолюючі властивості, тому частково захищає від пошкодження глибше розташовані клітини.

Резекція у монополярному режимі, потужність 80. Гострий дослід

Коагуляційний струп представлений ущільненою зневодненою, частково карбонізованою тканиною, що майже повністю втратила свою структуру (рис. 3.20).

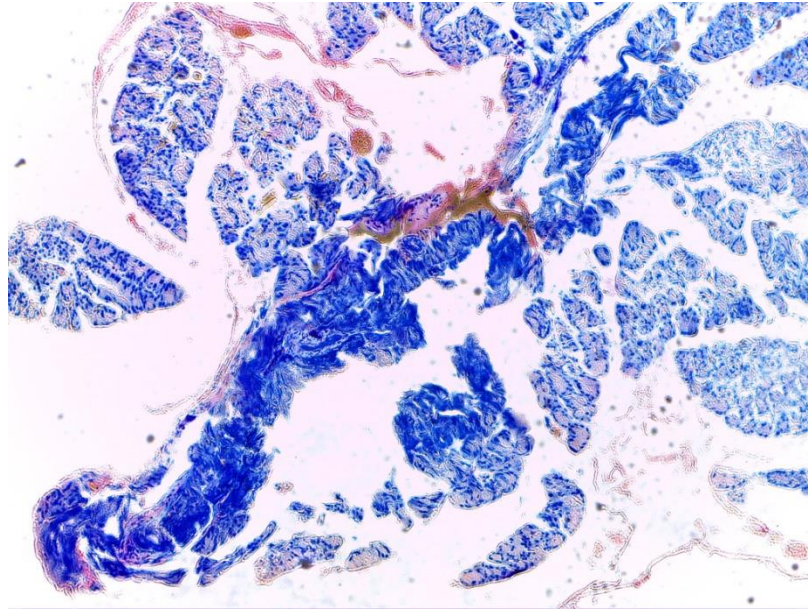


Рис. 3.20. ПЗ у зоні впливу. Монополяр, потужність 80. Гострий дослід. Забарвлення азур-2-еозином. Збільшення 100

У струпі помітні щілини різної форми та розміру. В нижче розташованій тканині утворились овальні лакуни. Іноді в цій зоні відзначаються крововиливи. Кровоносні судини закриті. Ядра в панкреатоцитах цієї зони майже не контуруються, цитоплазма базофільна.

У тканині залози на віддалені кровоносні судини різко розширені, повнокровні, в деяких з них спостерігається відшаровування ендотеліоцитів, вони відзначаються в просвіті судин. Інсулоцити дистрофічно змінені, капіляри острівців також повнокровні.

Коли плівка коагуляційного струпу знаходиться між ущільненою паренхімою, межі клітин не контуруються, ядра клітин пікнотизовані, гіперхромні. У верхній частині коагуляційного шва клітини ніби зливаються, утворюючи базофільну, майже безструктурну масу. Під зоною коагуляції

спостерігається дезагрегація секреторних відділів, а не клітин. Кровоносні судини під зоною впливу розширені, повнокровні, в зоні впливу закриті.

В клітинах оточуючої паренхіми відзначаються дистрофічні зміни, майже зникає розділення цитоплазми панкреатоцитів на гомогенну та зимогенну зони. Кровоносні судини на віддаленні розширені, повнокровні, на деяких ділянках відзначаються вогнища геморагії.

Резекція у монополярному режимі, потужність 100. Гострий дослід

На поверхні зони резекції сформувався досить широкий прошарок, представлений переважно згорнутою кров'ю. Коагуляційний струп карбонізований, містить овальні лакуни, що утворились внаслідок швидкого випаровування рідини (рис. 3.21). Під струпом тканина залози різко ущільнена, містить значну кількість тканинних базофілів з ознаками дегрануляції. Нижче кровоносні судини різко розширені, повнокровні, відзначаються більш великі вогнища геморагії в стромі. Органотипова структура збережена. На віддаленні в панкреатоцитах зникає розділення на гомо- і зимогенну зони. Кровоносні судини розширені, повнокровні по всьому препарату, відзначаються поодинокі великі крововиливи.

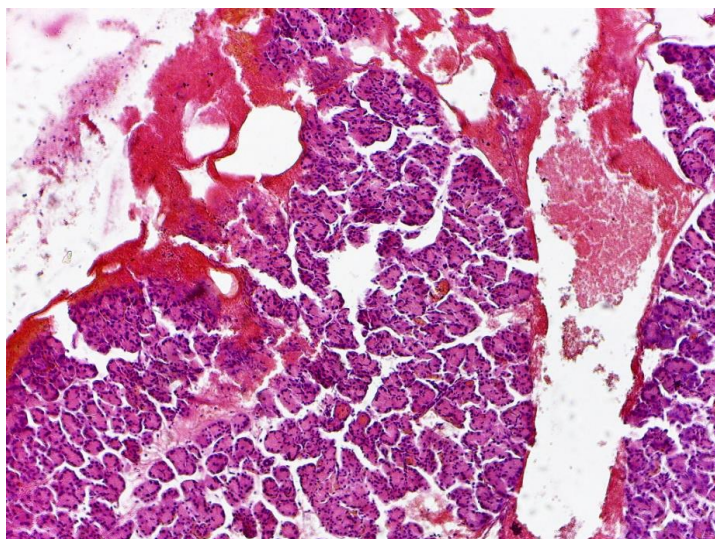


Рис. 3.21. ПЗ білого щура в зоні впливу. Монополяр, потужність 100. Гострий дослід. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 100

Резекція хірургічними ножицями. 3 доба

Через 3 доби в зоні резекції, виконаної з використанням загальноприйнятої хірургічної техніки, вогнище некрозу оточене грануляційною тканиною. Вогнище коліквацийного некрозу має значний об'єм, навколо некротизованої паренхіми відзначається формування досить широкого демаркаційного валу (рис. 3.22).

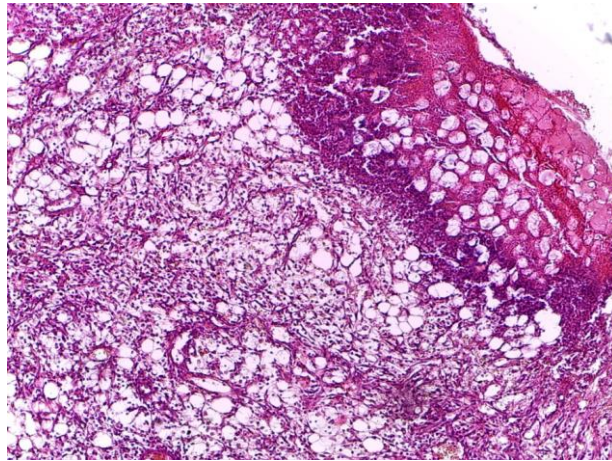


Рис. 3.22. Зона резекції ПЗ хірургічними ножицями. Грануляційна тканина з вогнищем некрозу. Термін спостереження 3 доби. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 100

Різко порушена судинна проникність, що проявляється плазморагією і діapedезними крововиливами, різним набряком, що зберігається навіть на віддаленні. Рясна лімфоцитарна інфільтрація поширюється всередину часточок. На відстані в збереженій паренхімі відзначаються значні дистрофічні зміни, полярність цитоплазми екзокринних панкреатоцитів відсутня, строма різко набрякла по всьому препарату.

Зварювання у режимі DA2. 3 доба

Коагуляційний струп, що утворився в зоні резекції, набрякає, фрагментується, оточується переважно нейтрофільними гранулоцитами, лімфоцитами, спостерігаються поодинокі активовані макрофаги (рис. 3.23).

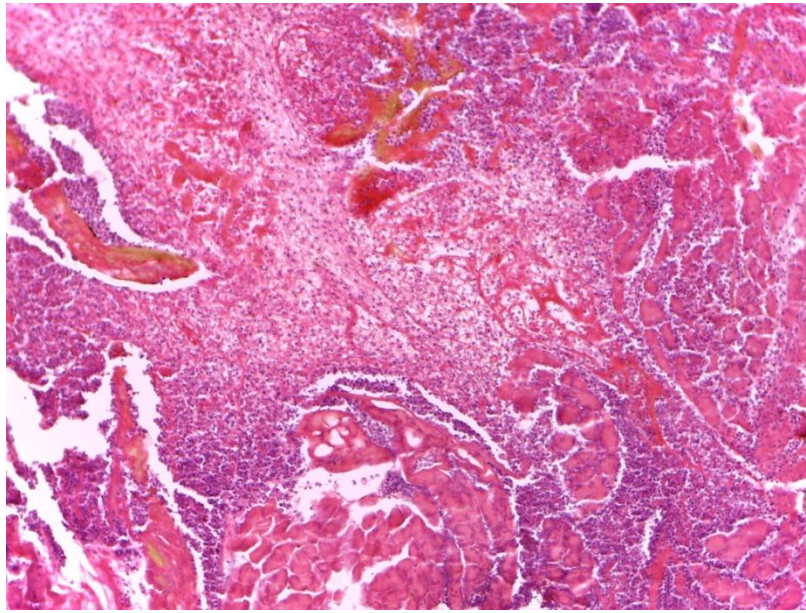


Рис. 3.23. ПЗ білого щура в зоні коагуляції. Зварювання у режимі DA2. Термін спостереження 3 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 100

Паренхіма залози під зоною резекції зазнає паранекротичних змін на значну глибину або дистрофічно змінена. На віддалені в деяких кровоносних судинах спостерігається тромбоз, у капілярах відзначаються агрегати еритроцитів. Під зоною впливу з'являється тонкий прошарок клітин фібробластичного ряду, тобто спостерігаються початкові ознаки регенерації. На віддалені набряк строми зберігається, вона інфільтрована переважно нейтрофільними гранулоцитами, паренхіма з ознаками виражених дистрофічних змін.

Резекція у біполярному режимі, потужність 30. 3 доба

Через 3 доби під зоною резекції спостерігаються паранекротичні зміни в паренхімі, вона тонким прошарком сполучної тканини відділяється від збереженої паренхіми, яка зазнає дистрофічних змін, зональність цитоплазми ацинарних клітин слабо виражена (рис. 3.24). Набряк строми виражений під зоною резекції, на віддаленні дещо згасає, відзначається плазморагічне просочування сполучної тканини навколо зони резекції. Кровоносні судини

розширені, особливо під зоною резекції. Між- і внутрішньочасточкова сполучна тканина інфільтрована переважно лімфоцитами, більш рясно під зоною резекції.

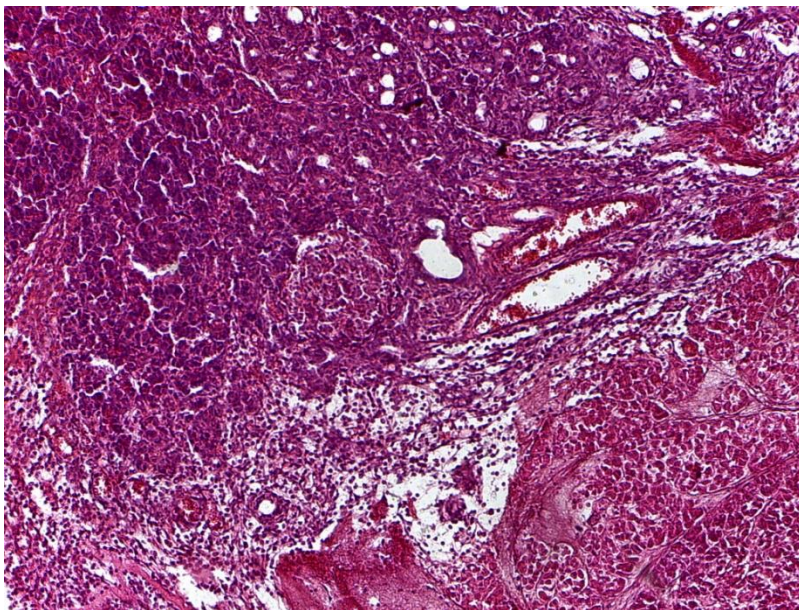


Рис. 3.24. ПЗ білого щура під зоною резекції. Справа – паранекротичні зміни в паренхімі. Біполяр, потужність 30. Термін спостереження 3 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 100

Резекція у монолярному режимі, потужність 80. 3 доба

В зоні резекції відзначається компресійний рубець, під ним некротизована внаслідок термічного впливу тканина рясно інфільтрована переважно лімфоцитами, у цій тканині спостерігається дезкомплексація ацинусів, яка під зоною резекції відзначалась безпосередньо після виконання монополярного зварювання (рис. 3.25). Під цією зоною розташовані паранекротично змінені панкреатоцити. Строма залози набрякла, особливо під зоною резекції, інфільтрована переважно лімфоцитами. На деяких ділянках спостерігається плазматичне просочення стромы. Кровоносні судини різко розширені повнокровні, відзначаються поодинокі крововиливи.

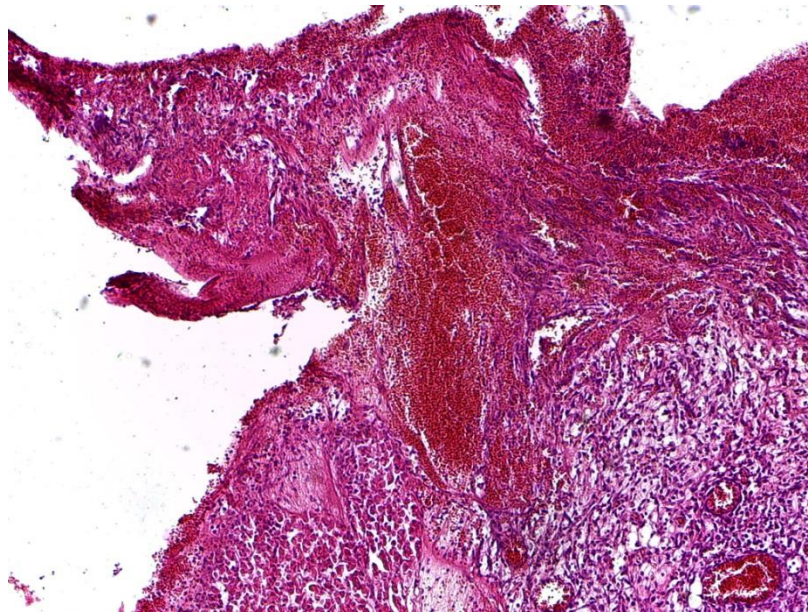


Рис. 3.25. Ділянка монополярного зварювання. Монополяр, потужність 80. Термін спостереження 3 доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 100

Резекція хірургічними ножицями. 7 доба

Через 7 діб в зоні резекції утворився масив грануляційної тканини з вогнищами некрозу в глибині. На деяких ділянках в новоутвореній грануляційній тканині ближче до збереженої паренхіми спостерігається формування протоків, сама тканина рясно інфільтрована тканинними базофілами (рис. 3.26). На одній з ділянок відзначається утворення сполучнотканинної капсули, що відділяє вогнище некрозу від навколишньої паренхіми. На віддалені спостерігається повнокров'я судин гемомікроциркуляторного русла, набряк строми та помірно виражені дистрофічні зміни панкреатоцитів.

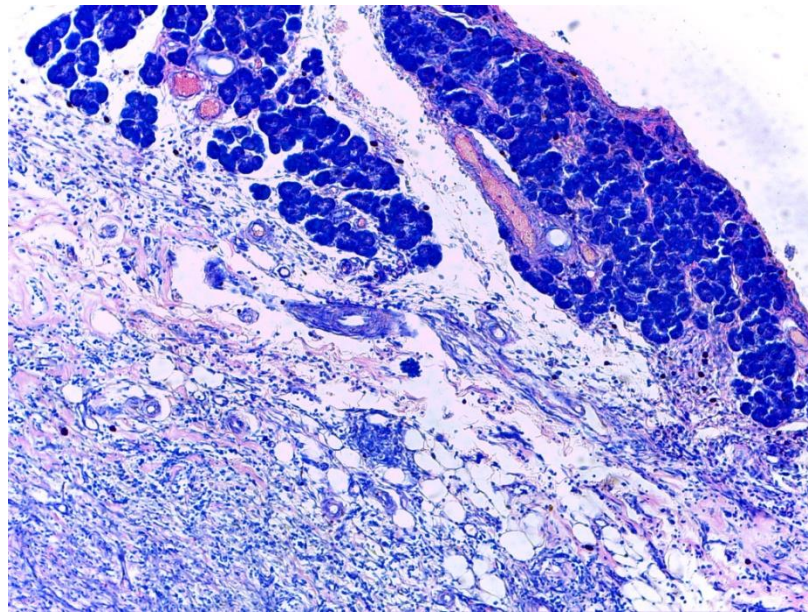


Рис. 3.26. Грануляційна тканина в зоні резекції. ПЗ білого щура в зоні резекції хірургічними ножицями. Термін спостереження 7 діб. Зabarвлення азур-2-еозином. Збільшення 100

Зварювання у режимі DA2. 7 доба

В новоутвореній тканині зони резекції сформувалися протоки та кровоносні судини. Безпосередньо під рубцем паренхіма більш дистрофічно змінена, ніж на віддалені. Некротизована внаслідок зварювання тканина оточена сполучнотканинною капсулою, в якій спостерігаються новоутворені протоки і кровоносні судини (рис. 3.27). На деяких ділянках новоутвореної тканини відзначаються невеликі фрагменти коагуляційного струпу, оточені власними капсулами. На віддалені не повністю відновлена зональність цитоплазми панкреатоцитів, дистрофічні зміни слабо або помірно виражені. Кровоносні судини розширені, здебільшого повнокровні. Зберігаються ознаки запалення, строма помірно набрякла, інфільтрована переважно нейтрофільними гранулоцитами.

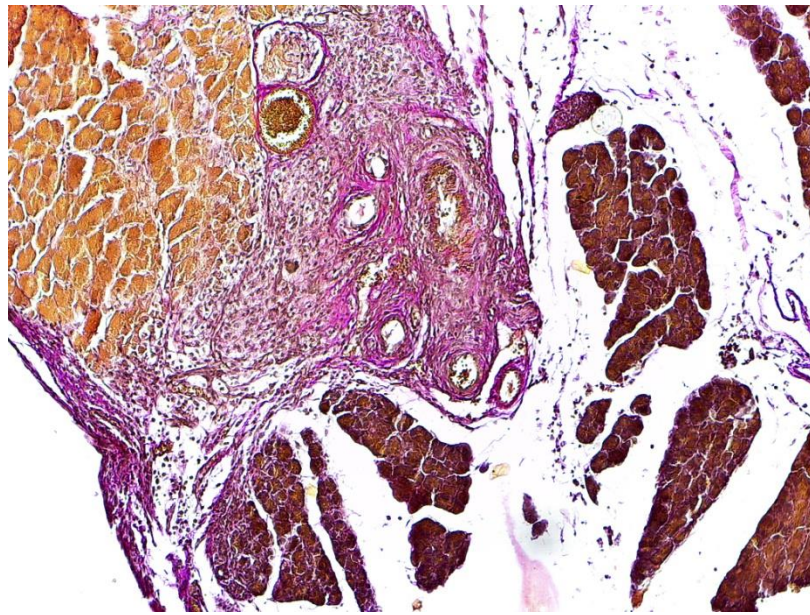


Рис. 3.27. ПЗ білого щура в зоні резекції. Зварювання у режимі DA2. Термін спостереження 7 діб. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном. Збільшення 100

Резекція у біполярному режимі, потужність 30. 7 доба

На 7 добу в зоні впливу коагульована тканина залози оточена васкуляризованою сполучнотканинною капсулою; ця тканина некротизована, еозинофільна, майже втрачає структуру (рис. 3.28). В капсулі, ближче до збереженої паренхіми, утворюються протоки, також помітні невеликі скупчення сидероцитів. Під капсулою в новоутвореній грануляційній тканині знаходяться фрагменти коагуляційного струпу. Навколо нього спостерігається більш виражена нейтрофільно-лімфоцитарна інфільтрація. Струп майже безструктурний, еозинофільний.

На віддалені спостерігаються ознаки набряку строми, ділянки плазморагії, кровоносні судини розширені, в капілярах явища стазу. Цитоплазма екзокринних панкреатоцитів слабо базофільна, вакуолізована, не має розділення на зони, інсулоцити мають більш виражені ознаки дистрофії. Інфільтрація строми майже відсутня, відзначаються невеликі поодинокі переважно лімфоцитарні вогнища.

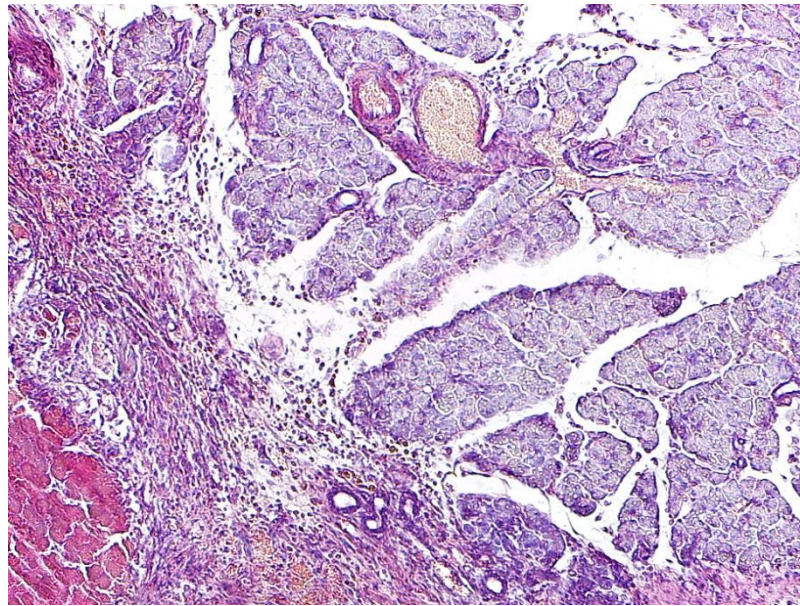


Рис. 3.28. ПЗ білого щура в зоні впливу. Біполяр, потужність 30. Термін спостереження 7 діб. Зона коагуляційного некрозу відділена сполучнотканинною капсулою. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 100

Резекція у монолярному режимі, потужність 80. 7 доба

В зоні резекції на поверхні ПЗ утворився прошарок сполучної тканини, в якому помітні новоутворені протоки та невелика кількість кровоносних судин (рис. 3.29, рис. 3.30). Некротизована тканина, що була пошкоджена внаслідок коагуляції, майже втратила структуру, вона оточена сполучнотканинною капсулою з невеликою кількістю кровоносних судин. До складу капсули крім фібробластів входять активовані макрофаги. Лімфоцитарная інфільтрація помірна, нейтрофільна інфільтрація майже відсутня.

Навколо зони резекції паренхіма залози з ознаками помірних дистрофічних змін. Строма залози набрякла, помірно інфільтрована лімфоцитами, в меншій кількості нейтрофільними гранулоцитами та макрофагами. Частково відновлюється зональність цитоплазми панкреатоцитів (розділення на гомогенну та зимогенну зони). Кровоносні

судини розширені, повнокровні. На віддаленні спостерігаються помірні дистрофічні зміни в паренхімі залози.

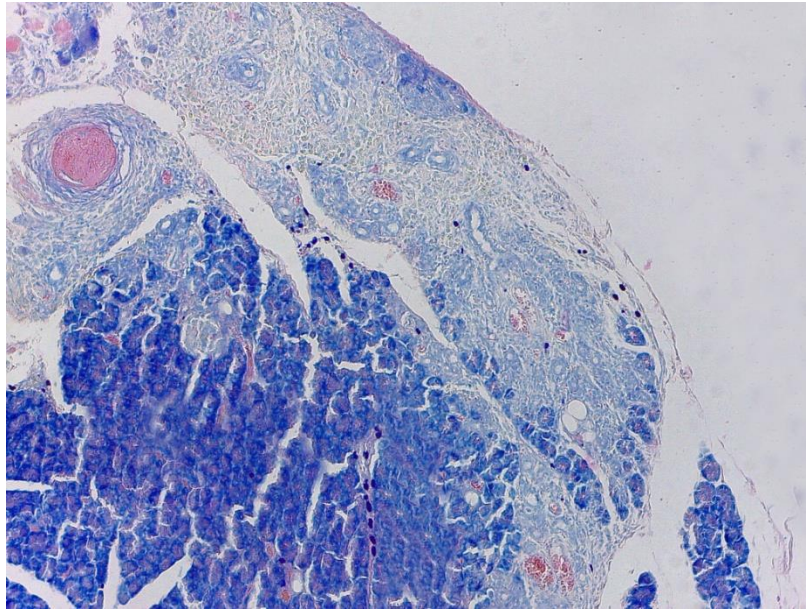


Рис. 3.29. Підшлункова залоза білого щура в зоні впливу. Монополяр, потужність 80. Термін спостереження 7 діб. Зabarвлення азур-2-еозином. Збільшення 100

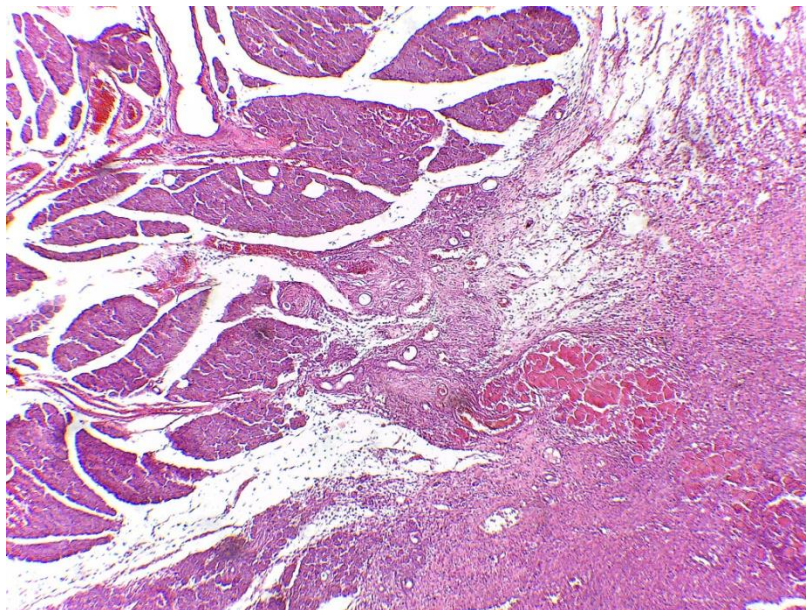


Рис. 3.30. ПЗ білого щура. Сполучна тканина в зоні резекції. Монополяр, потужність 80. Термін спостереження 7 діб. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 40

Резекція хірургічними ножицями. 21 доба

Поверхня резекції підпаяна до тонкої кишки. Внутрішня поверхня тонкої кишки з ознаками некрозу, слизова оболонка майже відсутня. В зоні резекції сформувалася товста сполучнотканинна досить щільна васкуляризована капсула, що оточує значний об'єм некротизованої паренхіми (рис. 3.31). Збережена паренхіма підшлункової залози, що підпаяна до капсули та на віддаленні, має помірні дистрофічні зміни, зональність цитоплазми клітин відсутня. Строма залози набрякла, інфільтрована переважно нейтрофільними гранулоцитами та лімфоцитами, судини гемомікроциркуляторного русла розширені і повнокровні як під зоною резекції, так і на віддаленні.

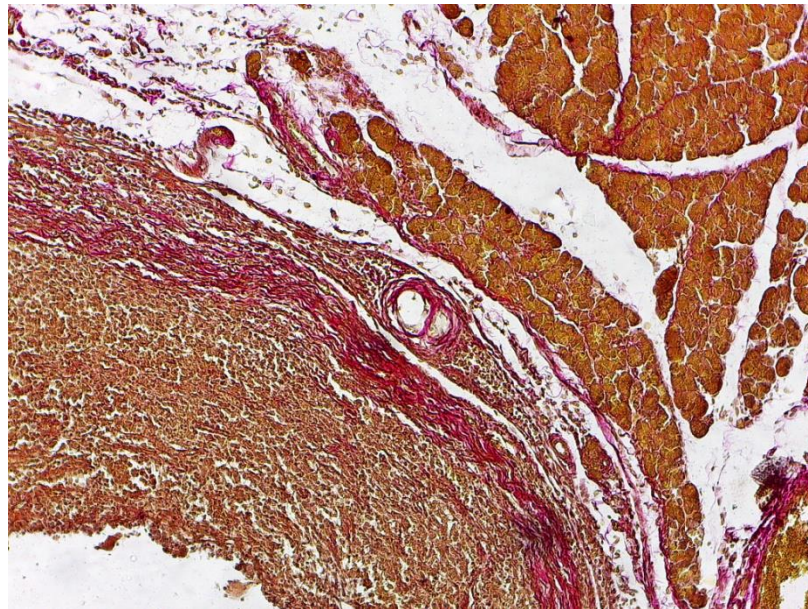


Рис. 3.31. ПЗ білого щура в зоні резекції хірургічними ножицями. Термін спостереження 21 доба. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном. Збільшення 100

Зварювання у режимі DA2. 21 доба

Поверхня залози в зоні резекції пухкими злуками підпаяна до поверхні тонкої кишки. Сформована тканина досить пухка, рясно васкуляризована, містить новоутворені протоки, помірно інфільтрована переважно лімфоцитами, в меншій кількості нейтрофільними гранулоцитами,

відзначаються активовані макрофаги ближче до зовнішньої поверхні. В новоутвореній тканині зони резекції зберігаються фрагменти коагуляційного струпу, оточені сполучнотканинною капсулою (рис. 3.32). Під зоною резекції в панкреатоцитах починає відновлюватися зональність цитоплазми, в зимогенній зоні відзначаються великі вакуолі.

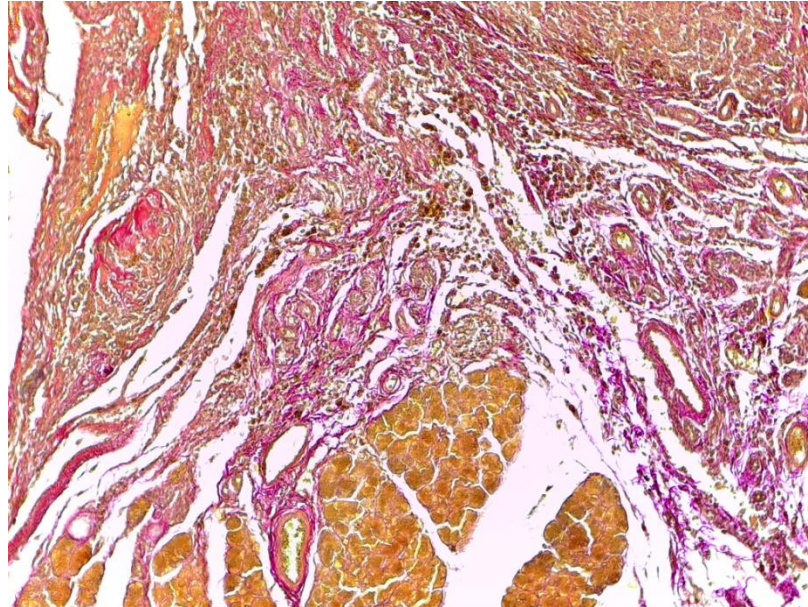


Рис. 3.32. ПЗ білого щура в зоні резекції. Зварювання у режимі DA2. Термін спостереження 21 доба. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном. Збільшення 100

На віддалені строма залози набрякла, помірно або слабо інфільтрована нейтрофільними гранулоцитами і лімфоцитами, судини гемомікроциркуляторного русла помірно розширені і повнокровні, в панкреатоцитах частково відновлюється поляризація на гомогенну та зимогену зони, в над'ядерній частині цитоплазми вакуолі малі, багаточисленні, тобто з'являються ознаки, характерні для фази синтезу секрету.

Резекція у біполярному режимі, потужність 30. 21 доба

В зоні резекції сформувався рубець, утворений помірно щільною сполучною тканиною, в якій відзначаються невеликі фрагменти некротизованої внаслідок коагуляції тканини підшлункової залози.

Новоутворена тканина васкуляризована, кровоносні судини розкриті, повнокровні. В навколишніх тканинах спостерігаються скупчення сидероцитів та підвищений вміст тканинних базофілів (рис. 3.33).

Панкреатоцити під резектованою ділянкою з ознаками помірних дистрофічних змін, більш виражених змін зазнають інсулоцити. В той же час відзначаються ділянки, в яких панкреатоцити зазнають виражених змін (вакуолярна дистрофія). На віддалені прояви дистрофії дещо згасають, відновлюється зональність цитоплазми екзокринних панкреатоцитів, спостерігається помірно виражене повнокров'я кровоносних судин.

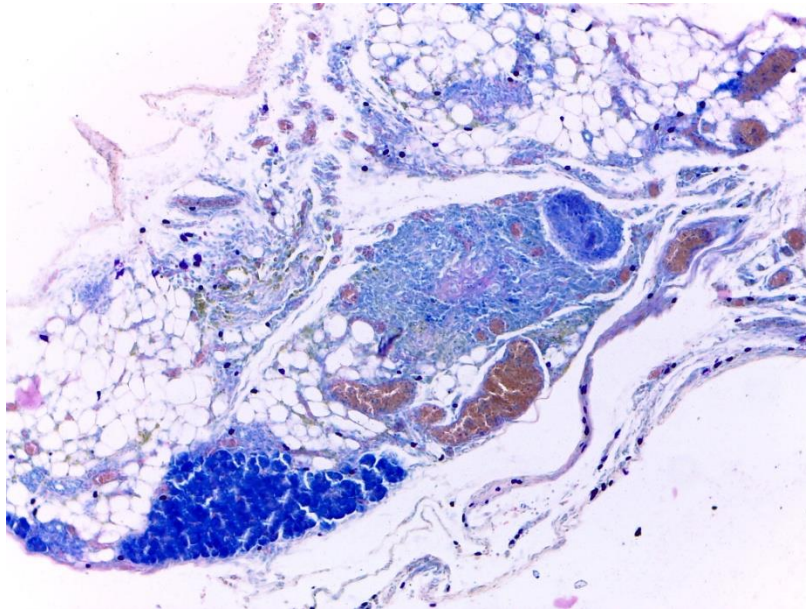


Рис. 3.33. ПЗ в зоні впливу. Біполяр, потужність 30. Термін спостереження 21 доба. Забарвлення азур-2-еозином. Збільшення 100

Резекція у монолярному режимі, потужність 80. 21 доба

У зоні резекції сформувався значний об'єм сполучної тканини, навколо якого розташовані збережені часточки підшлункової залози. На деяких ділянках в новоутвореній тканині помітні невеликі острівці некротизованої внаслідок коагуляції тканини. На віддаленні в залозі кровоносні судини розширені, повнокровні, строма з помірними ознаками набряку, містить підвищену кількість тканинних базофілів, помірно інфільтрована нейтрофільними гранулоцитами, паренхіма має помірно або слабо виражені

ознаки дистрофічних змін, частково відновлюється полярність цитоплазми екзокринних панкреатоцитів. Кровоносні судини розширені, повнокровні (рис. 3.34, рис. 3.35).

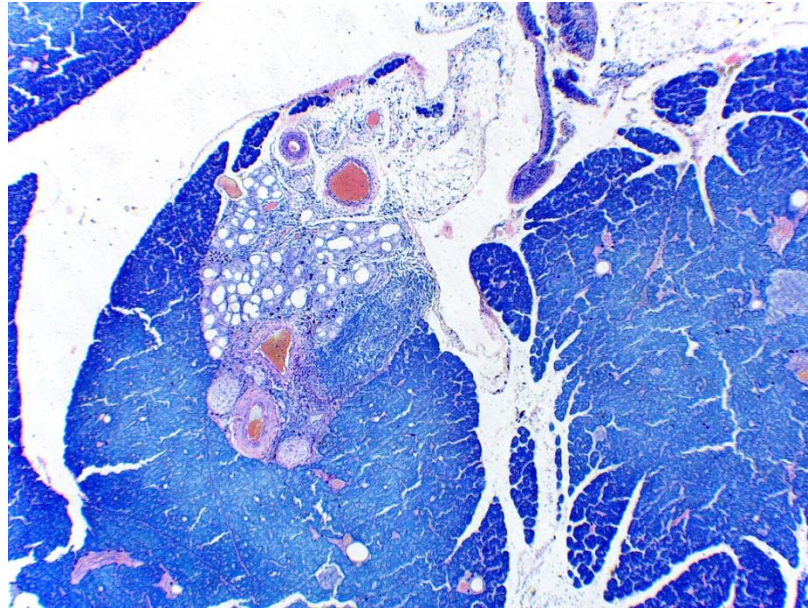


Рис. 3.34. ПЗ білого щура в зоні рубця. Монополяр, потужність 80. Термін спостереження 21 доба. Забарвлення азур-2-еозином. Збільшення 40

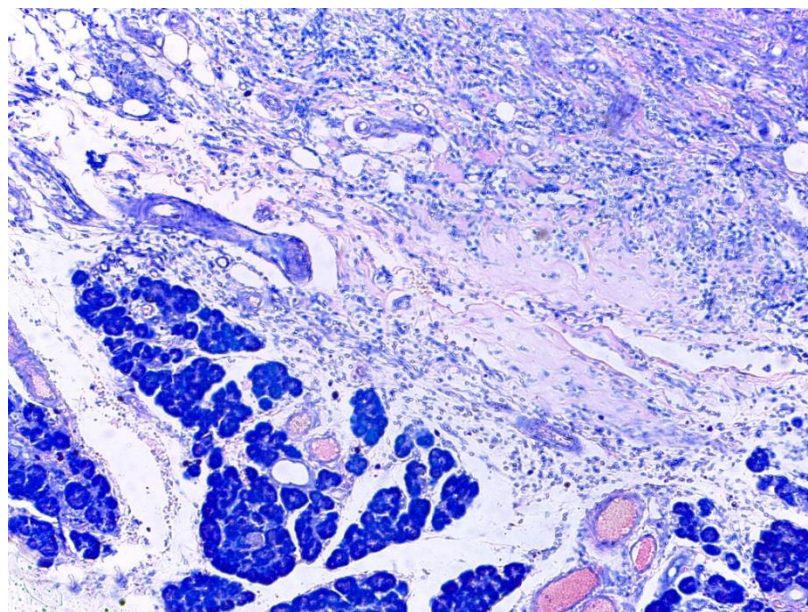


Рис. 3.35. ПЗ білого щура в зоні резекції. Монополяр, потужність 80. Термін спостереження 21 доба. Забарвлення азур-2-еозином. Збільшення 100

Резюме

Безпосередньо після резекції хірургічними ножицями кровоносні судини розширювалися, артерії під зоною резекції втрачали тонус. Згусток, що утворювався на резектованій поверхні був нещільним та не міг бути надійним пломбувальним захистом від кровотеч, тому в більшості випадків резекція супроводжувалася крововиливами у строми. Крім того, місцями множинні крововиливи під зоною резекції зливалися у великі поля, порушуючи трофіку паренхіми, що зазнавала дистрофічних змін.

Через 3 доби в зоні резекції навколо вогнища некрозу формувалась грануляційна тканина. Вогнище колікваційного некрозу значного об'єму було оточене широким демаркаційним валом. Порушення судинної проникності супроводжувалось плазморагією і діapedезними крововиливами, різним набряком строми, що зберігався навіть на віддаленні. Запалення з рясною лімфоцитарною інфільтрацією охоплювало тканину залози навіть на віддаленні.

На 7 добу в зоні резекції утворювався значний об'єм грануляційної тканини, в якій спостерігалися вогнища некрозу, строма набрякає як під зоною резекції, так і на віддаленні. Ознаки запалення більш виражені навколо зони резекції, на віддаленні дещо згасали. Під зоною резекції та на віддаленні в екзокринних панкреатоцитах спостерігалась відсутність полярності цитоплазми, вона була еозинофільною або поліхроматофільною.

На 21 добу утворювалися злуки з петлями тонкої кишки. В оточуючих зону резекції тканинах зберігалися явища запалення. Новоутворена тканина оточувалася некротизованими ділянками паренхіми. Дещо відновлювався функціональний стан паренхіматозних клітин. Прояви судинної реакції ставали менш вираженими.

Отже, після резекції, виконаної загальноприйнятою хірургічною технікою, спостерігалися альтеративні зміни, що супроводжувалися циркуляторними розладами навколо вогнищ деструкції панкреатоцитів, процес набував каскадного характеру з формуванням вогнищ колікваційного

некрозу, що на 7 добу оточувався сполучнотканинними капсулами. Часткове відновлення функціонального стану паренхіматозних клітин з помірним згасанням у стромі проявів запалення та мікросудинної реакції спостерігалось на 21 добу.

При застосуванні біполярного зварювання (потужність 30) на резектованій поверхні формувався коагуляційний прошарок, під яким у тканині залози утворювалися лакуни, об'єм крововиливів був менший, ніж при використанні хірургічних ножиць, судини були тромбовані згорнутою кров'ю. Клітини нижчерозташованої зони зазнавали дезагрегації та незворотнього термічного пошкодження і надалі зазнавали некротичних змін. Пошкоджена паренхіма разом з фрагментами струпу починає оточувалась сполучнотканинною капсулою вже на 3 добу, на 7 та 21 добу вона потовщувалась, від цієї капсули на 21 добу вглиб некротизованої ділянки проростали тяжі сполучної тканини, і пошкоджена тканина починала заміщуватись сполучною. На 7 добу в стромі навколо зони резекції відзначалися ділянки плазморагії, на 21 добу ці прояви були відсутні, ознаки запалення були менш виражені як на 7, так і на 21 добу.

Отже, при використанні біполярного зварювання для резекції ПЗ протягом 7 діб у стромі спостерігалися явища плазморагії. Проте, плазморагія в ранні терміни після операції виконувала позитивну функцію, оскільки при цьому в строму залози потрапляли плазмові інгібітори протеаз, які інактивували протеази, що звільнялися з клітин внаслідок їх руйнування, і таким чином оберігали збережену частину органу від подальшого пошкодження. Помірно виражений набряк зберігався з 7 до 21 доби. На резектованій поверхні починаючи з 3 доби формувався сполучнотканинний рубець, товщина якого наростала до 21 доби.

Безпосередньо після резекції, виконаної за допомогою монополярного зварювання (потужність 80), утворювався карбонізований коагуляційний прошарок, проте менш щільний ніж при застосуванні біполярної резекції, він містив лакуни. У нижчерозташованій тканині також, як і в попередньому

випадку, відзначалися поодинокі крововиливи, кровоносні судини були тромбовані, деагрегації зазнавали ацинуси, тобто пошкоджувалася переважно інтерстиційна тканина, що об'єднує методи.

Через 3 доби паренхіма залози представляла мозаїчну картину внаслідок чергування слабко відокремлених тонким прошарком фібробластів вогнищ коагуляційного некрозу з ділянками дезкомплексації ацинусів та зонами збереженої гістоструктури.

На 7 добу некротизована внаслідок пошкодження паренхіма ПЗ оточувалася сполучнотканинною капсулою, коагуляційний прошарок фрагментувався.

Через 21 добу відзначалося зниження гостроти запальної реакції, на віддалених від зони резекції ділянках панкреатоцити ставали більш функціонально активними, про що свідчить часткове відновлення вибіркості їх забарвлення.

Отже, на 7 добу поряд із запаленням, що тривало, відзначалися ознаки функціонального відновлення паренхіми, на резектованій поверхні в грануляційній тканині новоутворені протоки були залучені у компенсаторні процеси. Через 21 добу в зоні резекції формувалася більш значний об'єм сполучної тканини, ніж при використанні біполярної резекції, а також зберігалися більш виражені ознаки запалення.

Після електрозварювання (режим DA2) на поверхні зони резекції коагуляційний прошарок був сформований термічно коагульованою згорнутою плазмою, мав щілини. Під ним паренхіма була значно ущільнена через зменшення об'єму клітинних тіл, втрату рідини та внутрішньоклітинну коагуляцію. Кровоносні судини були закритими, здавленими. Відзначалися невеликі поодинокі вогнища геморагії, стан тканини був неоднорідний, спостерігалася мозаїчність розподілу ділянок ущільненої тканини і ділянок з дезагрегацією паренхіматозних клітин.

Через 3 доби в зоні резекції коагуляційний струп частково фрагментувався та разом з некротизованою паренхімою залози оточувався

тонким прошарком клітин фібробластичного ряду. Ознаки запалення в оточуючих тканинах були вираженими. Паренхіма залози під зоною резекції була з ознаками дистрофічних змін. Морфофункціональні зміни строми під зоною резекції проявлялися перш за все у всіх ланках мікроциркуляторного русла: стаз, відшарування ендотеліоцитів у просвіт судин, плазморагічне просочування судинних стінок та паравазальної сполучної тканини.

Через 7 діб фрагменти коагуляційного прошарку та некротизована внаслідок зварювання тканина залози оточувалися сполучнотканинною капсулою, в якій спостерігалися новоутворені протоки і кровonosні судини. Зберігалися ознаки запалення.

На 21 добу формувалася досить зріла та пухка сполучна тканина, що містила значну кількість новоутворених протоків та судин. В ній також були розташовані фрагменти коагуляційного струпу. В новоутвореній тканині та в оточуючій паренхімі відзначалися помірні ознаки запалення.

Таким чином, у зоні резекції після виконання електрозварювання спостерігалася більш значне ущільнення тканини і випаровування рідини, ніж при використанні біполярного та монополярного зварювання. На 3 добу пластичні функції були менш проявлені, ніж при використанні вищезгаданих методів. Проте на 7 добу різниця між цими методами дещо згладжувалася, і основні процеси відбувалися аналогічно. Через 21 добу значно знижувалися ознаки запалення і набряку строми, ділянка некрозу, що утворилася в результаті термічного впливу, зменшувалася в розмірах за рахунок заміщення сполучною тканиною та резорбції переважно макрофагами, наявність новоутворених протоків свідчила про відновлення функціональної активності органу.

Результати даного розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Валіхновська КГ. Вплив методів резекції на структурно-функціональні зміни підшлункової залози. Клін. хірургія. 2018;85(7):75-8. doi: 10.26779/2522-1396.2018.07.75.
2. Усенко ОЮ, Валіхновська КГ, Савицька ІМ, Кропельницький ВО. Вплив монополярного та біполярного методів резекції на відновні процеси в підшлунковій залозі. Клін. хірургія. 2018;85(12):55-9. doi: 10.26779/2522-1396.2018.12.55. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації)*.
3. Усенко ОЮ, Валіхновська КГ, Савицька ІМ, Ліходієвський ВВ. Експериментальне дослідження морфологічних змін у підшлунковій залозі після її резекції із застосуванням електрохірургічних інструментів. Клін. хірургія. 2018;85(10):74-7. doi: 10.26779/2522-1396.2018.10.74. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації)*.
4. Валіхновська КГ, Савицька ІМ, Д'ячкова НВ, Ліходієвський ВВ, Дубенко ДЄ. Морфологічні зміни підшлункової залози безпосередньо після резекції із застосуванням електрохірургічних інструментів: експериментальне дослідження. В: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю до 150-річчя кафедри гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця Досягнення та перспективи сучасної гістології; 2018 Жовт 4-5; Київ. Київ; 2018, с. 83-4. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка тез до публікації)*.
5. Valikhnovska KG, Savytska IM. Features of the application of electrosurgical methods in pancreatic surgery. East Eur Sci J. 2019;(7 Pt 1):14-20. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації)*.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ЧАСТОТИ ВИНИКНЕННЯ ПАНКРЕАТИЧНИХ НОРИЦЬ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЙНИХ ВТРУЧАНЬ НА ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ

4.1. Аналіз частоти формування післяопераційних панкреатичних нориць в залежності від типу резекційних втручань на підшлунковій залозі

Під час проведення дисертаційного дослідження, здійснений порівняльний аналіз формування післяопераційної нориці в залежності від типу резекційного втручання на ПЗ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Радикальні резекційні втручання та їх ускладнення

Тип резекційного втручання	Кількість втручань, (%)	Кількість нориць, клас В, (%)	Кількість нориць, клас С, (%)	Достовірність різниці, χ^2
ПДР за Whipple	247 (49,11)	27 (10,9)	12 (4,9)	$p < 0.01$, $\chi^2 = 8.616,1^*$
ПШДР	162 (32,21)	32 (19,8)	13 (8)	$p < 0.01$, $\chi^2 = 8.616,1^*$
Лапароскопічні ПШДР	5 (0,99)	2 (40)	-	$p = 0.5495$, $\chi^2 = 0.3583,1$
Дистальна резекція ПЗ	48 (9,54)	7 (14,58)	3 (6,25)	$p = 0.8112$, $\chi^2 = 0.05708,1^{**}$ $p = 0.9260$, $\chi^2 = 0.008630,1^{***}$
RAMPS	35 (6,96)	7 (20)	-	$p = 0.9260$, $\chi^2 = 0.008630,1^{***}$

Продовження табл. 4.1

Тип резекційного втручання	Кількість втручань, (%)	Кількість нориць, клас В, (%)	Кількість нориць, клас С, (%)	Достовірність різниці, χ^2
Лапароскопічна дистальна резекція ПЗ	6 (1,19)	1 (16,7)	-	$p=0.8112$, $\chi^2=0.05708,1^{**}$
Всього	503 (100)	76 (15,1)	28 (5,6)	

Примітки: *при порівнянні ПДР з ППДР

**при порівнянні відкритої та лапароскопічної дистальних резекцій

***при порівнянні відкритої дистальної резекції та RAMPS

Після виконання таких резекційних втручань, як ПДР за Whipple, ППДР, лапароскопічна ППДР, відкрита дистальна резекція ПЗ, радикальна антеградна модульна дистальна резекція ПЗ (RAMPS) та лапароскопічна дистальна резекція, в пацієнтів у післяопераційному періоді спостерігали формування ПН. У 27 (10,9 %) пацієнтів розвинулась нориця класу В та у 12 (4,9 %) пацієнтів – класу С, відповідно, при проведенні ПДР за Whipple. При виконанні ППДР у 32 (19,8 %) пацієнтів виникли ПН класу В та у 13 (8 %) – класу С.

При застосуванні статистичної обробки даних за критерієм Фішера (χ^2), при порівнянні ПДР за Whipple та ППДР, нами було встановлено достовірність впливу типу резекційного втручання на формування ПН ($\chi^2=8.616,1$, $p=0.0033$, $p<0.01$). Наші розрахунки свідчать, що виконання ПДР за Whipple достовірно знижувало ризик виникнення ПН до 15,8 %.

При проведенні лапароскопічної ППДР спостерігали розвиток ПН класу В у 2 (40 %) пацієнтів.

Не було встановлено достовірної різниці при порівнянні частоти формування ПН у пацієнтів, яким виконували відкриту та лапароскопічну ППДР ($\chi^2=0.3583,1$, $p=0.5495$).

При виконанні таких резекційних втручань, як відкрита дистальна резекція та лапароскопічна дистальна резекція ПЗ, спостерігали формування ППН класу В у 7 (14,58 %), класу С – у 3 (6,25 %) пацієнтів та класу В – у 1 (16,7 %) пацієнта, відповідно.

При математичній обробці результатів проведення дистальних втручань виявлено, що виконання відкритої дистальної резекції ПЗ та лапароскопічної дистальної резекції достовірно не впливало на розвиток ПН у пацієнтів в післяопераційному періоді ($\chi^2=0.05708,1$, $p=0.8112$). Після виконання радикальної антеградної модульної дистальної резекції ПЗ (RAMPS) у 7 (20 %) пацієнтів сформувалась нориця класу В.

При порівнянні таких типів резекційних втручань, як відкрита дистальна резекція ПЗ та радикальна антеградна модульна дистальна резекція ПЗ (RAMPS), нами встановлено, що зазначені фактори достовірно не впливали на ризик розвитку ПН ($\chi^2=0.008630,1$, $p=0.9260$).

4.2. Аналіз частоти формування післяопераційних панкреатичних нориць в залежності від резекцій венозних судин при хірургічних втручаннях на підшлунковій залозі

Проведено порівняльний аналіз розвитку післяопераційної нориці в залежності від типу резекційного втручання на ПЗ при виконанні резекції венозних судин (табл. 4.2).

Виконано 60 ПДР з резекціями венозних судин: 52 (21,05 %) ПДР за Whipple та 8 (4,94 %) ППДР. Серед них: 23 (44,2 %) ПДР за Whipple з резекцією ворітної вени, 19 (36,5 %) – з резекцією верхньої брижової вени, 2 (3,9 %) – з резекцією стінки нижньої порожнистої вени, 8 (15,4 %) – з резекцією портоспленомезентеріального конфлюенса та 3 (37,5 %) ППДР з резекцією ворітної вени, 3 (37,5 %) – з резекцією верхньої брижової вени (ББВ), 2 (25,0 %) – з резекцією портоспленомезентеріального конфлюенса.

Таблиця 4.2

Радикальні хірургічні втручання з резекціями венозних судин та їх ускладнення

Тип резекційного втручання	Кількість втручань, (%)	Кількість нориць, клас В, (%)	Кількість нориць, клас С, (%)	Достовірність різниці, χ^2
ПДР за Whipple	52 (21,05)	4 (7,7)	2 (3,8)	p=0.8952,1, $\chi^2=0.3441^*$
ППДР	8 (4,94)	1 (12,5)	2 (25,0)	p=0.3637,1, $\chi^2=0.5464^{**}$
Дистальна резекція ПЗ	12 (25,0)	3 (25,0)	3 (25,0)	p<0.01, $\chi^2=8.350,1^{***}$

Примітки: *при порівнянні ПДР за Whipple з резекцією венозних судин та без резекції венозних судин

**при порівнянні ППДР з резекцією венозних судин та без резекції венозних судин

***при порівнянні дистальної резекції з резекцією венозних судин та без резекції венозних судин

У 6 пацієнтів після ПДР за Whipple (4 нориці класу В (7,7 %), 2 нориці класу С (3,8 %)) та у 3 пацієнтів після ППДР (1 нориця класу В (12,5 %), 2 нориці класу С (25,0 %)) з резекцією венозних судин відбулося формування ПН після хірургічного втручання.

Проведено 12 (25,0 %) дистальних резекцій з резекціями венозних судин: 3 (25,0 %) – з резекцією ворітної вени, 7 (58,33 %) – з резекцією портоспленомезентеріального конfluence, 1 (8,33 %) – з резекцією ВВВ, 1 (8,33 %) – з резекцією лівої шлункової вени. Після виконання дистальних резекцій в післяопераційному періоді спостерігалось формування ПН у

післяопераційному періоді в 6 пацієнтів (3 нориці класу В (25,0 %), 3 нориці класу С (25,0 %)).

Отримані на основі статистичних розрахунків дані дозволяють стверджувати, що виконання ПДР за Whipple та ППДР з резекціями венозних судин достовірно не збільшують ризик формування ППН ($\chi^2=0.8952,1$, $p=0.3441$; $\chi^2=0.3637,1$, $p=0.5464$), відповідно. Проте, під час дослідження виявлено достовірність впливу на ризик виникнення ПН виконання відкритої дистальної резекції з резекціями венозних судин ($\chi^2=8.350,1$, $p=0.0039$, $p<0.01$).

4.3. Аналіз частоти формування післяопераційних панкреатичних нориць в залежності від нозологічної форми при виконанні панкреатодуоденальних резекцій

Проведено порівняльний аналіз виникнення ППН у залежності від виду нозологічної форми при виконанні ПДР (табл. 4.3).

Згідно отриманих даних встановлено, що локалізація пухлини в голівці ПЗ створювала достовірний протективний ефект на формування ППН у порівнянні з іншими периампулярними пухлинами.

Таблиця 4.3

Вплив нозологічних форм на формування ПН при виконанні панкреатодуоденальної резекції

Локалізація	Кількість резекційних втручань, (%)	Кількість нориць, клас В, (%)	Кількість нориць, клас С, (%)	Достовірність різниці, χ^2
Рак головки ПЗ	228 (55,07)	23 (10,09)	13 (5,7)	$p<0.01$, $\chi^2=7.658,1$

Продовження табл. 4.3

Локалізація	Кількість резекційних втручань, (%)	Кількість нориць, клас В, (%)	Кількість нориць, клас С, (%)	Достовірність різниці, χ^2
Рак великого сосочка ДПК	115 (27,78)	22 (19,13)	8 (6,96)	p=0.0983, $\chi^2=2.732,1$
Рак дистального відділу загальної жовчної протоки	24 (5,8)	4 (16,67)	1 (4,17)	p=0.9940, $\chi^2=5.645,1$
Рак ДПК	7 (1,69)	1 (14,3)	-	p=0.6696, $\chi^2=0.1821,1$
Серозна цистаденома головки ПЗ	8 (1,93)	4 (50)	1 (12,5)	p=0.2216, $\chi^2=1.494,1$
Хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит з переважним ураженням головки ПЗ	4 (0,97)	2 (50)	1 (25)	p=0.1463, $\chi^2=2.110,1$
Інші	28 (6,76)	3 (10,7)	3 (10,7)	
Всього	414 (82,3)	59 (14,25)	27 (6,52)	

Примітка: Інші нозологічні форми: 10 пацієнтів з нейроендокринною пухлиною головки ПЗ, 3 – з муцинозною цистаденомою головки ПЗ, 4 – з раком головки-перешийка ПЗ, 3 – з раком головки-гачка ПЗ, 1 – з нейроендокринною пухлиною головки-тіла ПЗ, 1 – з раком головки-тіла ПЗ, 1 – із злоякісною лімфомою головки ПЗ, 1 – з кавернозною лімфангіомою

головки ПЗ, 1 – з аденомою великого сосочка ДПК, 1 – з аденомою ДПК, 1 – з раком гачка ПЗ, 1 – з раком перешийка ПЗ

У 36 пацієнтів (23 нориці класу В (10,09 %), 13 нориць класу С (5,7 %)) при локалізації раку в головці ПЗ післяопераційний період ускладнився формуванням ПН після резекційного втручання. При статистичній обробці даних виявлений достовірний вплив локалізації раку в головці ПЗ на формування ПН ($\chi^2=7.658,1$, $p=0.0057$, $p<0.01$). У 5 з 8 пацієнтів з серозною цистаденомою головки ПЗ резекційне втручання ускладнилося формуванням нориці (4 нориці класу В (50 %), 1 нориця класу С (12,5 %)). Не встановлений достовірний вплив на ризик виникнення ПН такої нозологічної форми, як серозна цистаденома головки ПЗ у порівнянні з іншими патологіями периампулярної зони ($\chi^2=1.494,1$, $p=0.2216$).

Після проведення резекційних втручань на ПЗ у післяопераційному періоді спостерігалось формування ПН у 30 пацієнтів (22 нориці класу В (19,13 %), 8 нориць класу С (6,96 %)) з раком великого сосочка ДПК, у 5 пацієнтів (4 нориці класу В (16,67 %), 1 нориця класу С (4,17 %)) з раком дистального відділу загальної жовчної протоки, у 1 пацієнта (1 нориця класу В (14,3 %)) з раком ДПК, у 3 (2 нориці класу В (50 %), 1 нориця класу С (25 %)) з хронічним фіброзно-дегенеративним панкреатитом з переважним ураженням головки ПЗ. Не було встановлено достовірного впливу на ризик розвитку ПН після резекційних втручань на ПЗ наявності такої патології у пацієнтів, як рак ВС ДПК ($\chi^2=2.732,1$, $p=0.0983$), рак дистального відділу загальної жовчної протоки ($\chi^2=5.645,1$, $p=0.9940$), рак ДПК ($\chi^2=0.1821,1$, $p=0.6696$), хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит з переважним ураженням головки підшлункової залози ($\chi^2=2.110,1$, $p=0.1463$) у порівнянні з іншими патологіями.

4.4. Аналіз частоти формування післяопераційних панкреатичних нориць в залежності від нозологічної форми при виконанні дистальних резекцій підшлункової залози

Під час нашого дослідження встановлено, що нозологічна форма пухлини не впливала на розвиток ПН у хворих з ураженням лівого анатомо-хірургічного сегменту. Після виконання дистальних резекцій ПЗ спостерігали розвиток ПН у 4 пацієнтів (4 нориці класу В (16,67 %) з раком тіла ПЗ, у 6 (6 нориць класу В (26,09 %) – з раком тіла-хвоста підшлункової залози, у 4 (4 нориці класу В (21,05 %) – з раком хвоста ПЗ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Вплив нозологічних форм на формування ПН при виконанні дистальної резекції ПЗ

Локалізація	Кількість резекційних втручань, (%)	Кількість нориць, клас В, (%)	Кількість нориць, клас С, (%)	Достовірність різниці, χ^2
Рак тіла ПЗ	24 (26,97)	4 (16,67)	-	p=0.6116, $\chi^2=0.2578,1$
Рак тіла-хвоста ПЗ	23 (25,84)	6 (26,09)	-	p=0.4163 $\chi^2=0.6606,1$
Рак хвоста ПЗ	19 (21,35)	4 (21,05)	-	p=0.9193 $\chi^2=0.01026,1$
Інші	23 (25,84)	1 (4,35)	3 (13,04)	
Всього	89 (17,7)	15 (16,85)	3 (3,37)	

Примітка. Інші нозологічні форми: 4 пацієнти з раком перешийка-тіла ПЗ, 1 – з раком перешийка-хвоста ПЗ, 4 – з цистаденомою тіла-хвоста ПЗ, 6 – з цистаденомою хвоста ПЗ, 5 – з нейроендокринною пухлиною тіла ПЗ, 2 – з нейроендокринною пухлиною хвоста ПЗ, 1 – з серозною кістозною пухлиною тіла ПЗ

За результатами статистичної обробки даних встановлено, що зазначені фактори не впливали на ризик виникнення ППН: $\chi^2=0.2578,1$, $p=0.6116$ при раку тіла ПЗ, $\chi^2=0.6606,1$, $p=0.4163$ – при раку тіла-хвоста ПЗ, $\chi^2=0.01026,1$, $p=0.9193$ – при раку хвоста ПЗ.

4.5. Аналіз частоти формування післяопераційних панкреатичних нориць в залежності від інших факторів при резекційних втручаннях на підшлунковій залозі

Прооперовано 503 хворих віком від 22 до 81 року, середній вік становив $56,8 \pm 11,2$ років, чоловіків було 253 (50,3 %), жінок – 250 (49,7 %). Встановлено недостовірність впливу на формування ППН віку ($P=0.5915$, $U=18822$) та статі ($\chi^2=1.259,1$, $p=0.2618$).

414 пацієнтів розподілили за типом сформованого панкреатодигестивного анастомозу під час виконання ПДР. У 196 (47,34 %) пацієнтів виконано інвагінаційний панкреатодуктоєюноанастомоз, у 176 (42,51 %) пацієнтів – інвагінаційний панкреатоєюноанастомоз, у 29 (7,01 %) – панкреатоєюноанастомоз на зовнішньому дренажі головної панкреатичної протоки та у 13 (3,14 %) пацієнтів – панкреатоєюноанастомоз на «прихованому» дренажі головної панкреатичної протоки (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Вплив типу панкреатоєюноанастомозу на формування ПН при ПДР

Тип панкреато-єюноанастомозу	Всього	Кількість нориць, клас В, (%)	Кількість нориць, клас С, (%)	Достовірність різниці, χ^2
Інвагінаційний панкреатодуктоєюноанастомоз	196 (47,34)	18 (9,18)	8 (4,08)	$p<0.001$, $\chi^2=12.75,1$
Інвагінаційний панкреатоєюноанастомоз	176 (42,51)	28 (15,91)	9 (5,11)	$p=0.9142$, $\chi^2=0.01161,1$

Продовження табл. 4.5

Тип панкреато-єюноанастомозу	Всього	Кількість нориць, клас В, (%)	Кількість нориць, клас С, (%)	Достовірність різниці, χ^2
Панкреатоєюноанастомоз на «прихованому» дренажі	13 (3,14)	2 (15,38)	1 (7,7)	$p=0.8352$, $\chi^2=0.04329,1$
Панкреатоєюноанастомоз на «зовнішньому» дренажі	29 (7,01)	18 (62,07)	2 (6,9)	$p<0.0001$, $\chi^2=44.01,1$
Всього	414 (82,3)	66 (15,94)	20 (4,83)	

Після резекційних втручань на ПЗ ПН розвинулась при виконанні інвагінаційного панкреатодуктоєюноанастомозу в 26 (18 нориць класу В (9,18 %), 8 нориць класу С (4,08 %)) пацієнтів та у 37 (28 нориць класу В (15,91 %), 9 нориць класу С (5,11 %)) – при інвагінаційному панкреатоєюноанастомозі. Виконання інвагінаційного панкреатодуктоєюноанастомозу достовірно знижувало ризик виникнення панкреатичної нориці до 13,3 % при виконанні панкреатодуоденальної резекції ($\chi^2=12.75,1$, $p=0.0004$, $p<0.001$). Виконання інших видів панкреатоентеростомії не впливало на ризик виникнення ПН.

Ми дослідили вплив способу дренивання головної панкреатичної протоки на виникнення ПН після резекційних втручань на ПЗ. У 3 пацієнтів (2 нориці класу В (15,38 %), 1 нориця класу С (7,7 %)) спостерігалось формування нориці при застосуванні панкреатоєюноанастомозу на «прихованому» дренажі та у 20 (18 нориць класу В (62,07 %), 2 нориці класу С (6,9 %)) – при панкреатоєюноанастомозі на «зовнішньому» дренажі після

резекційних втручань на ПЗ, відповідно. При порівнянні панкреатоєюноанастомозу на «прихованому» дренажі з іншими анастомозами, за даними статистичного аналізу, вплив фактору на ризик розвитку нориці виявився недостовірним ($\chi^2=0.04329,1$, $p=0.8352$). При математичній обробці даних встановили достовірність впливу панкреатоєюноанастомозу на «зовнішньому» дренажі на ризик виникнення ПН у порівнянні з іншими методиками виконання анастомозів ($\chi^2=44.01,1$, $p<0.0001$).

При проведенні нашого дослідження статистично розраховали вплив на формування ПН таких факторів, як рівні гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, загального білірубину, загального білка, АЛат, АсАт, глюкози в крові, показників ІМТ, об'єм крововтрати під час проведення хірургічного втручання, тривалість операції, наявність у пацієнта механічної жовтяниці, гнійного холангіта, хронічного холангіта, дуоденальної непрохідності, супутніх захворювань та застосування соматостатину, соматуліну в післяопераційному періоді (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Вплив факторів при резекційних втручаннях на ПЗ на формування ПН

Фактор ризику	Всього	Ускладнені ПН, (%)	Достовірність різниці
Рівень гемоглобіну	347	95	Pvalue=0.9732, p>0.05, U=16445
Рівень еритроцитів	366	98	Pvalue=0.9838, p>0.05, U=17910
Рівень лейкоцитів	462	98	Pvalue=0.4296, p>0.05, U=16909
Рівень загального білірубину	462	97	Pvalue=0.0633, p>0.05, U=15532
Рівень загального білка	464	98	Pvalue=0.1096, p>0.05, U=16047

Продовження табл. 4.6

Фактор ризику	Всього	Ускладнені ПН, (%)	Достовірність різниці
Рівень АЛАТ	463	97	Pvalue=0.0993, p>0.05, U=15732
Рівень АсАт	463	97	Pvalue=0.2081, p>0.05, U=16231
Рівень глікемії	458	97	Pvalue=0.0344, p<0.05, U=15061
Об'єм крововтрати	475	100	Pvalue=0.2934, p>0.05, U=16665
Тривалість операції	503	100	Pvalue=0.9413, p>0.05, U=25033
Механічна жовтяниця	218	41	Pvalue=0.6797, p>0.05, $\chi^2=0.1704,1$
Гнійний холангіт	17	3	p=0.8541, $\chi^2=0.03383,1$
Хронічний холангіт	183	34	p=0.8134 $\chi^2=0.05574,1$
Дуоденальна непрохідність	18	6	p=0.1259 $\chi^2=2.342,1$
Застосування соматостатину (0,3 мл на добу)	13	4	p=0.8056 $\chi^2=0.4323,2$
Застосування соматостатину (0,5 мл на добу)	292	69	p=0.8056 $\chi^2=0.4323,2$
Застосування соматуліну (30 мг на добу)	10	2	p=0.8056 $\chi^2=0.4323,2$
ІМТ	436	91	Pvalue=0.1730, p>0.05, U=14240
Супутні захворювання	276	71	p=0.0001 $\chi^2=15.63,1$

У 458 пацієнтів дослідили вплив рівня глікемії на формування ПН, у 276 – наявності супутніх захворювань, у 347 – рівня гемоглобіну, у 366 – рівня еритроцитів, у 462 – рівня лейкоцитів, у 462 – рівня загального білірубіну, у 464 – рівня загального білка, у 463 – рівня АлАт, у 463 – рівня АсАт, у 475 – об'єму крововтрати, у 503 – тривалості операції, у 218 – механічної жовтяниці, у 17 – гнійного холангіта, у 183 – хронічного холангіта, у 18 – дуоденальної непрохідності, у 13 – застосування соматостатину (0,3 мл на добу), у 292 – застосування соматостатину (0,5 мл на добу), у 10 – застосування соматуліну (30 мг на добу), у 436 – показників ІМТ, що ускладнилися ПН у післяопераційному періоді у 97 (21,2 %), 71 (25,7 %), 95 (27,4 %), 98 (26,8 %), 98 (21,2 %), 97 (21 %), 98 (21,1 %), 97 (21 %), 97 (21 %), 100 (21,1 %), 100 (17,3 %), 41 (18,8 %), 3 (17,7 %), 34 (18,6 %), 6 (33,3 %), 4 (30,8 %), 69 (23,6 %), 2 (20 %), 91 (20,9 %) пацієнтів, відповідно.

Рівень глікемії в передопераційному періоді достовірно впливав на ризик формування ПН ($P=0.0344$, $p<0.05$, $U=15061$). Вплив наявності у пацієнтів супутніх захворювань на ризик розвитку ПН виявився достовірним ($\chi^2=15.63,1$, $p=0.0001$, $p<0.001$).

На ризик виникнення ПН не впливали наступні фактори: вік ($P=0.5915$, $U=18822$), стать ($\chi^2=1.259,1$, $p=0.2618$), рівні гемоглобіну ($P=0.9732$, $U=16445$), еритроцитів ($P=0.9838$, $U=17910$), лейкоцитів ($P=0.4296$, $U=16909$), загального білірубіну ($P=0.0633$, $U=15532$), загального білка ($P=0.1096$, $U=16047$), АлАт ($P=0.0993$, $U=15732$), АсАт ($P=0.2081$, $U=16231$), показники ІМТ ($P=0.1730$, $U=14240$), об'єм крововтрати під час хірургічного втручання ($P=0.2934$, $U=16665$), тривалість операції ($P=0.9413$, $U=25033$), наявність механічної жовтяниці ($P=0.6797$, $\chi^2=0.1704,1$), гнійного холангіта ($\chi^2=0.03383,1$, $p=0.8541$), хронічного холангіта ($\chi^2=0.05574,1$, $p=0.8134$), дуоденальної непрохідності ($\chi^2=2.342,1$, $p=0.1259$) у передопераційному періоді, застосування різних доз соматостатину та соматуліну після резекційних втручань ($\chi^2=0.4323,2$, $p=0.8056$).

4.6. Методи профілактики панкреатичних нориць після резекційних втручань на підшлунковій залозі

При проведенні нашого дослідження встановлено, що рівень глікемії в передопераційному періоді достовірно впливав на ризик виникнення ПН після резекційних втручань на ПЗ ($P=0.0344$, $p<0.05$, $U=15061$). Також виявлено достовірний вплив наявності у пацієнтів супутніх захворювань на ризик формування ПН ($\chi^2=15.63,1$, $p=0.0001$, $p<0.001$). На зазначені фактори можна впливати з метою попередження виникнення ПН у післяопераційному періоді в пацієнтів, яким заплановано проведення резекційних втручань на ПЗ. Профілактика розвитку даного ускладнення полягає в корекції рівня глюкози в крові та лікування супутньої патології у пацієнтів в передопераційному періоді.

При порівнянні ПДР за Whipple та ППДР, нами було встановлено достовірність впливу типу резекційного втручання на формування ПН ($\chi^2=8.616,1$, $p=0.0033$, $p<0.01$). Проведення ПДР за Whipple достовірно знижувало ризик виникнення ПН до 15,8 %. Проте ми не можемо впливати на зазначені фактори з метою профілактики виникнення ППН.

Виявлений достовірний вплив виду нозологічної форми на ризик виникнення післяопераційної ПН, а саме: локалізація раку в головці ПЗ ($\chi^2=7.658,1$, $p=0.0057$, $p<0.01$). Локалізація пухлини в головці ПЗ створювала достовірний протективний ефект на розвиток ПН у порівнянні з іншими периампулярними пухлинами, проте неможливо впливати на даний фактор з метою профілактики виникнення ПН після резекційного втручання на ПЗ.

Виконання інвагінаційного панкреатодуктоєюноанастомозу при проведенні ПДР достовірно знижувало ризик виникнення ППН до 13,26 % ($\chi^2=12.75,1$, $p=0.0004$, $p<0.001$). Отже, необхідно надавати перевагу даній методиці формування панкреатоеюноанастомозу при наявності технічних умов при виконанні ПДР.

При статистичній обробці даних встановили достовірність впливу застосування панкреатоєюноанастомозу на «зовнішньому» дренажі на ризик виникнення ПН у порівнянні з іншими методиками виконання панкреатоєюноанастомозів ($\chi^2=44.01,1$, $p<0.0001$). Отже, рекомендуємо обмежити при можливості застосування зазначеної методики та застосовувати панкреатоєюноанастомоз на «прихованому» дренажі при виконанні ПДР.

У післяопераційному періоді з метою проведення медикаментозної профілактики формування ПН та панкреатогенних ускладнень застосовували антисекреторні препарати. У 13 пацієнтів застосовували соматостатин у дозі 0,3 мл на добу, у 292 – в дозі 0,5 мл на добу, у 10 – соматулін в дозі 30 мг на добу. При статистичному аналізі нами не встановлено достовірність впливу застосування різних доз антисекреторних препаратів на ризик виникнення ППН ($\chi^2=0.4323,2$, $p=0.8056$).

Нами встановлено достовірність впливу на ризик виникнення ППН виконання відкритої дистальної резекції з резекціями венозних судин ($\chi^2=8.350,1$, $p=0.0039$, $p<0.01$). Проте на даний фактор неможливо впливати з метою профілактики формування ПН.

Після застосування всіх видів електрохірургічних інструментів після резекційних втручань на ПЗ у новоутвореній тканині формувались протоки, чого не спостерігалось після використання загальноприйнятої техніки. Отриманий результат свідчить, що застосування всіх видів електрохірургічних інструментів при хірургічних втручаннях на ПЗ не ускладнює процеси відновлення паренхіми залози в післяопераційному періоді. З метою профілактики виникнення ППН при резекційних втручаннях на ПЗ рекомендуємо застосовувати електрохірургічні інструменти. В зоні резекції після виконання електрозварювання площа термічно пошкодженої тканини була меншою, ніж після застосування інших видів електрохірургічних інструментів. Після резекції, виконаної за допомогою монополярного зварювання, утворювався менш щільний коагуляційний

прошарок, ніж при застосуванні біполярного методу. В зоні резекції при використанні монополярного зварювання формувався більш значний об'єм сполучної тканини та зберігалися більш виражені ознаки запалення, ніж при використанні біполярної резекції.

З метою профілактики виникнення ППН при резекційних втручаннях на ПЗ доцільно застосовувати електрохірургічні інструменти.

Рекомендовано застосовувати електрозварювальну технологію при резекційних втручаннях на ПЗ за умови наявності м'якої текстури залози. Електрозварювання забезпечує більш точну та безпечну прецизійну дисекцію структур, викликаючи незначну деструкцію тканин. Використання електрохірургічного інструмента в режимі зварювання може бути застосоване як надійний метод профілактики виникнення ПН в післяопераційному періоді, оскільки дозволяє одночасно виконувати розріз та коагуляцію, забезпечуючи при цьому тканиннозберігаючий ефект. Зменшуються тривалість хірургічного втручання та крововтрата, виключається застосування шовних матеріалів. Використання електрозварювання не призводить до масивного утворення злук, що покращує в подальшому післяопераційний перебіг та швидку реабілітацію пацієнта після резекційного втручання.

При резекційних хірургічних втручаннях за умови наявності твердої текстури ПЗ доцільно надати перевагу застосуванню електрохірургічного методу в біполярному та монополярному режимах. Біполярна коагуляція, хоча і забезпечує швидку деструкцію тканин, проте чинить неселективну пошкоджуючу дію. Використання електрохірургічного інструмента в монополярному режимі супроводжується пошкодженням тканини на неконтрольованій глибині, налипанням резектованої тканини на накінецьник інструменту, що збільшує тривалість хірургічного втручання та післяопераційного відновлення пацієнтів, зумовлює утворення грубого деформуючого рубця в зоні резекції.

Отже, ґрунтуючись на результатах наших досліджень, високоенергетичні електрохірургічні інструменти для проведення резекцій ПЗ, з метою профілактики виникнення ППН, рекомендуємо застосовувати у наступній послідовності надання переваги вибору:

1. Високоенергетичний електрохірургічний інструмент у режимі зварювання (режим DA2).
2. Високоенергетичний електрохірургічний інструмент у біполярному режимі (потужність 30).
3. Високоенергетичний електрохірургічний інструмент у монополярному режимі (потужність 80).

4.7. Методи лікування панкреатичних нориць після резекційних втручань на підшлунковій залозі

У післяопераційному періоді пацієнти отримували консервативну терапію, яку проводили з метою симптоматичного лікування та корекції супутньої патології. Об'єм лікування пацієнтів визначався тяжкістю загального стану хворого, наявності та характеру супутньої патології.

У післяопераційному періоді всі пацієнти отримували інфузійну терапію з метою корекції метаболічних порушень та гомеостазу. Всім пацієнтам проводили антибіотикопрофілактику. Після резекційних втручань хворі отримували парентеральне, а згодом ентеральне харчування. При наявності гнійно-запальних ускладнень проводили їх лікування.

З метою профілактичної антибіотикотерапії застосовували антибіотики широкого спектру дії – карбопеніми, бета-лактамі антибіотики. Зазначені препарати призначали в еквівалентних добових дозах. В залежності від перебігу післяопераційного періоду пацієнти отримували антибактеріальні препарати від 7 до 14 діб. Якщо після резекційних втручань на ПЗ у пацієнтів розвивались гнійно-запальні ускладнення, антибіотикотерапія проводилась згідно результатів бактеріологічного дослідження.

У післяопераційному періоді також проводили гепатотропну терапію у всіх пацієнтів з механічною жовтяницею.

Тривалість антисекреторної терапії залежала від динаміки показників амілази в крові у післяопераційному періоді. Під час нашого дослідження не встановлено достовірність впливу антисекреторної терапії на ризик виникнення ПН залежно від дози, яку отримували пацієнти після резекційних втручань на ПЗ.

Всі 76 пацієнтів, у яких післяопераційний період ускладнився розвитком ПН класу В внаслідок проведеного резекційного втручання на ПЗ, отримували консервативну терапію. 8 пацієнтам з ПН класу В виконували черезшкірне дренування рідинних скупчень під УЗД-контролем. При дренуванні рідинних скупчень застосовували наступну методику: під місцевим знеболенням у місці запланованого дренування виконували пункцію під УЗД-контролем.

Під час нашого дисертаційного дослідження встановлено, що резекційні втручання на ПЗ у післяопераційному періоді ускладнилися формуванням ПН класу С у 28 пацієнтів. Всім пацієнтам з ПН класу С виконували релапаротомію, санацію та дренування черевної порожнини.

У 21 пацієнта післяопераційний період ускладнився неспроможністю панкреатосюноанастомозу. У 17 з них дане ускладнення поєднувалось з виникненням арозивної внутрішньочеревної кровотечі. 15 пацієнтам виконано зовнішнє дренування головної панкреатичної протоки та зупинку кровотечі під час релапаротомії. У 3 пацієнтів у післяопераційному періоді відмічали арозивну внутрішньочеревну кровотечу з правої печінкової артерії. При проведенні ангіографії виконали встановлення стент-графта в праву печінкову артерію 2 пацієнтам. У 1 пацієнта після резекційного втручання на ПЗ спостерігались гострий некротичний панкреатит, недостатність панкреатосюноанастомозу, арозивна кровотеча із загальної печінкової артерії. При першій релапаротомії виконали зупинку кровотечі, тотальну панкреатектомію з спленектомією, аутоартеріальне протезування загальної

печінкової артерії куксою селезінкової артерії. Згодом у пацієнта виникли тромбоз аутоартеріального графта. При другій релапаротомії пацієнту виконали тромбектомію, санацію та дронування черевної порожнини. Одному пацієнту під час релапаротомії виконано ушивання панкреатоєюноанастомозу.

У 5 пацієнтів у післяопераційному періоді спостерігали неспроможність гепатикоєюноанастомозу. У 2 пацієнтів неспроможність гепатикоєюноанастомозу поєднувалась з неспроможністю панкреатоєюноанастомозу та внутрішньочеревною кровотечею. При проведенні релапаротомії виконували зняття та дронування гепатикоєюноанастомозу в 3 пацієнтів. Двом пацієнтам під час релапаротомії виконали зняття панкреатоєюноанастомозу та гепатикоєюноанастомозу, зупинку внутрішньочеревної кровотечі, зовнішнє дронування головної панкреатичної протоки та гепатикоєюноанастомозу.

У 1 пацієнта відмічалась часткова неспроможність панкреатоєюноанастомозу, дуоденоєюноанастомозу з некрозом стінки ДПК. При релапаротомії виконали зшивання дуоденоєюноанастомозу, зовнішнє дронування головної панкреатичної протоки.

У 1 пацієнта після резекційного втручання відмічалися недостатність панкреатоєюноанастомозу, арозивна внутрішньочеревна кровотеча, тромбоз та нагноєння алопротезу ворітної вени. При релапаротомії пацієнту виконали зупинку кровотечі, зовнішнє дронування головної панкреатичної протоки, видалення алопротезу.

У 1 пацієнта після резекційного втручання спостерігалися недостатність панкреатоєюноанастомозу, часткова рання висока злукова тонкокишкова непрохідність, тромбоз загальної печінкової артерії, абсцеси печінки 4, 5, 6 сегментів. При релапаротомії виконували зовнішнє дронування головної панкреатичної протоки, роз'єднання злук, санацію та дронування черевної порожнини. Також пацієнту двічі проводили пункції абсцесів печінки під УЗД-контролем.

У 1 пацієнта спостерігали неспроможність швів передньої стінки гастроентероанастомозу. При релапаротомії пацієнту виконали ушивання дефекту гастроентероанастомозу, мікроєюностомію.

У 1 пацієнта після резекційного втручання на ПЗ у післяопераційному періоді виникла зовнішня тонкокишкова нориця.

У 1 пацієнта спостерігали гостру перфорацію стінки ДПК та часткову компенсовану тонкокишкову непрохідність. При релапаротомії хворому проводили вісцероліз, ушивання перфорації ДПК, зовнішню холангіостомію, мікроєюностомію.

Одному пацієнту виконували ушивання гострої виразки поперечноободової та тонкої кишки.

У післяопераційному періоді померли 4 пацієнтів з неспроможністю панкреатоєюноанастомозу в поєднанні з арозивною внутрішньочеревною кровотечею, 1 пацієнт – з неспроможністю панкреатоєюноанастомозу та гепатикоєюноанастомозу, 1 пацієнт – з неспроможністю панкреатоєюноанастомозу, гепатикоєюноанастомозу в поєднанні з арозивною внутрішньочеревною кровотечею, 1 пацієнт – з недостатністю панкреатоєюноанастомозу, арозивною кровотечею із загальної печінкової артерії, якому виконували тотальну панкреатектомію. Зазначеним пацієнтам зупинку кровотечі проводили під час релапаротомії.

Висновком, який ми зробили, проаналізувавши отримані результати, стала відмова від використання алопротезів у венозній позиції при виконанні пластики ворітної/верхньої брижової вени.

При виникненні арозивної кровотечі перевагу слід надавати виконанню хірургічних втручань під контролем ангиографії. При неможливості виконання такого типу хірургічних втручань слід виконувати відкриту зупинку кровотечі з обов'язковим зняттям панкреатоентероанастомозу та зовнішнім дренаванням головної панкреатичної протоки.

Резюме

Згідно проведеної клінічної частини дослідження, факторами, які достовірно впливають на частоту виникнення ППН після радикальних резекційних втручань на ПЗ є: тип резекційного втручання (ПДР за Whipple, ППДР), вид нозологічної форми (локалізація раку в головці ПЗ), тип панкреатоєюноанастомозу (інвагінаційний панкреатодуктоєюноанастомоз), спосіб дренивання головної панкреатичної протоки (панкреатоєюноанастомоз на «зовнішньому» дренажі), наявність резекції венозних судин при виконанні дистальної резекції ПЗ, рівень глікемії в передопераційному періоді, наявність супутніх захворювань у пацієнтів.

Раннє прогнозування розвитку ПН має важливе значення, оскільки це дозволяє ідентифікувати пацієнтів за групами ризику, що потребує ретельного моніторингу. Отже, за наявності встановлених факторів можна спрогнозувати виникнення ПН.

Факторами, які достовірно не впливають на частоту розвитку панкреатичної нориці є: проведення радикальних операцій з виконанням резекцій венозних судин при виконанні панкреатодуоденальних резекцій, виконання відкритої чи лапароскопічної панкреатодуоденальних резекцій та відкритої чи лапароскопічної дистальних резекцій, виконання дистальних резекцій при порівнянні з радикальними антеградними модульними панкреатоспленектоміями (RAMPS), виконання панкреатоєюноанастомозу та панкреатоєюноанастомозу на «прихованому» дренажі, наявність у пацієнтів раку ВС ДПК, раку ДПК, раку дистального відділу загальної жовчної протоки, локалізації серозної цистаденоми в головці ПЗ, хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту з переважним ураженням головки ПЗ, раку тіла ПЗ, раку тіла-хвоста ПЗ, раку хвоста ПЗ, вік, стать, рівні гемоглобіну, лейкоцитів, загального білірубіну, загального білка, АлАт, АсАт, показники ІМТ, об'єм крововтрати під час проведення хірургічних втручань, тривалість операції, наявність механічної жовтяниці, гнійного холангіта, хронічного холангіта, дуоденальної непрохідності в

передопераційному періоді, застосування різних доз соматостатину та соматуліну в післяопераційному періоді.

За результатами проведеної експериментальної частини дослідження прогнозується утворення ПН при застосуванні загальноприйнятої хірургічної техніки при резекційних втручаннях на ПЗ.

З метою профілактики розвитку панкреатогенних ускладнень рекомендуємо проводити корекцію рівня глюкози в крові та лікування супутньої патології у пацієнтів перед резекційним втручанням на ПЗ, застосовувати інвагінаційний панкреатодуктоєюноанастомоз та панкреатоеюноанастомоз на «прихованому» дренажі при виконанні ПДР на реконструктивному етапі при наявності технічної можливості.

Згідно результатів експериментальної частини дисертаційного дослідження, з метою профілактики виникнення ППН при резекційних втручаннях на ПЗ, доцільно застосовувати електрохірургічні інструменти.

Об'єм та характер післяопераційного лікування визначається в залежності від загального стану хворого, даних лабораторних та інструментальних досліджень.

Результати даного розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Валіхновська КГ. Панкреатичні нориці після резекцій підшлункової залози. Аналіз причин виникнення та методів профілактики. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2018;22(4):640-46. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-11.
2. Валіхновська КГ. Ретроспективний аналіз факторів ризику виникнення панкреатичних нориць у хворих після панкреатодуоденальних резекцій. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2018;22(3):436-41. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-07.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз результатів клінічного дослідження

За останні роки спостерігається збільшення частоти виконання резекційних хірургічних втручань на ПЗ. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, у загальній структурі онкологічної захворюваності РПЗ в 2016-2017 роках становив 4,0% серед чоловіків та 3,2% серед жінок. У 2016 році загальна кількість випадків захворювання на РПЗ становила 4314, серед них 2341 серед чоловіків (54,3%) і 1973 серед жінок (45,7%). Захворюваність становила 6,5 на 100 тис. населення; чоловіків – 9,3; жінок – 4,5 (стандартизований показник, світовий стандарт) на 100 тис. відповідного населення. Загальна кількість померлих становила 3549, чоловіків – 1961 (55,3%), жінок – 1588 (44,7%). Згідно зі стандартизованим світовим показником, смертність становила 5,4 на 100 тис. населення; серед чоловіків – 7,8; серед жінок – 3,7 на 100 тис. відповідного населення. У 2015 році 75,4% (чоловіків – 76,1%, жінок – 74,5%) з числа вперше захворілих прожили менше 1 року (Національний канцер-реєстр України, 2018) [17].

Найбільш частими післяопераційними ускладненнями при резекційних втручаннях на підшлунковій залозі є панкреатична нориця, що становить від 9 до 18%, гастростаз (від 19% до 23%), гастроінтестинальні або інтраабдомінальні кровотечі (від 1 до 8%), внутрішньочеревні абсцеси (від 9 до 10%) [19, 97].

Останнім часом летальність після резекцій ПЗ зменшилась до 5 %, тоді як частота ускладнень становить від 30 до 50% [18, 39, 62].

Панкреатична нориця залишається однією з головних ускладнень при резекційних втручаннях на ПЗ. Згідно з даними провідних світових клінік, частота формування ППН після резекційних втручань на ПЗ становить від 3 до 45%, при цьому 1/3 ПН є клінічно незначимими, в той час як 60% нориць можуть значно подовжити перебування пацієнта в стаціонарі, збільшити

вартість лікування та є основною причиною післяопераційної летальності. В пацієнтів, у яких сформувалася ПН в післяопераційному періоді після резекції ПЗ, може виникати необхідність тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії, парентеральному харчуванні, релапаротомії. Існує ризик розвитку асоційованих з ПН ускладнень: інтраабдомінальних кровотеч, парапанкреатичного скупчення рідини, внутрішньочеревинних абсцесів, гастростазу. Післяопераційна летальність пацієнтів після резекційних втручань на ПЗ, що ускладнилися ПН, більша, ніж при відсутності даної патології (9,3 проти 1,2% відповідно). Найчастішою причиною післяопераційної летальності при наявності ПН у хворого є найтяжче її ускладнення – значна кровотеча, що виникає протягом 30 днів після операції [88, 90, 145, 177].

Міжнародною групою хірургів-панкреатологів з провідних хірургічних центрів світу розроблена єдина клінічна класифікація ПН з метою обміну клінічним досвідом з лікування даного ускладнення [61, 149]. Проте, не дивлячись на розроблені протоколи лікування ПН, єдиного рішення проблеми на даний час немає. Існує багато питань щодо вибору найефективніших хірургічних прийомів, резекційних технік, методів прогнозування виникнення, профілактики ПН та протоколів подальшого лікування хворих. Сьогодні у сучасній панкреатології необхідною є розробка найбільш вдосконалених підходів в прогнозуванні, профілактиці та лікуванні панкреатичних нориць, що становить одне з актуальніших завдань у сучасній хірургії підшлункової залози.

Метою нашого дослідження було вдосконалення методів прогнозування формування та профілактики, а також покращення результатів лікування ПН після резекційних втручань на ПЗ.

Для досягнення поставленої мети сформульовані наступні завдання дисертаційного дослідження:

1. Провести аналіз частоти та причин виникнення панкреатичних нориць у пацієнтів, яким здійснювали резекційні хірургічні втручання на підшлунковій залозі, та особливостей тактики лікування.

2. Оцінити структурно-функціональні зміни підшлункової залози та визначити причини формування панкреатичних нориць за умов експериментальних резекційних втручань.

3. Вдосконалити методи прогнозування та профілактики виникнення панкреатичних нориць у хворих, яким будуть виконуватись резекційні втручання на підшлунковій залозі.

4. Розробити та запропонувати технологію хірургічного лікування панкреатичних нориць у пацієнтів після резекційних втручань на підшлунковій залозі.

5. Вдосконалити резекційні методики, техніку проведення хірургічних втручань на підшлунковій залозі.

Для вирішення вищезазначених завдань проводили ретроспективний аналіз частоти виникнення ППН після резекційних втручань на ПЗ у 503 пацієнтів, оперованих з приводу пухлинного ураження периампулярної зони та ПЗ, встановлювали достовірність впливу різних факторів на розвиток даного ускладнення.

Вік хворих коливався у межах від 22 до 81 року, складаючи у середньому $56,8 \pm 11,2$ роки, чоловіків було 253 (50,3%), жінок – 250 (49,7%).

Показаннями до застосування інструментальних методів були дані, обґрунтовані вивченням клінічної симптоматики та результатами скринінгових обстежень. В передопераційному періоді пацієнтам виконували електрокардіографічне обстеження в стандартних відведеннях, оглядову рентгенографію органів грудної та черевної порожнин, ультрасонографію органів черевної порожнини, ЕГДФС та (або) ЕРПХГ, КТ органів черевної порожнини, МРТ органів черевної порожнини з МРХПГ, ендоскопічну ультрасонографію, ангіографію, доплерографію судин черевної порожнини, додаткові дослідження з приводу супутньої патології та їх ускладнень.

Лабораторні дослідження включали: загальні аналізи крові та сечі, коагулограму, біохімічне дослідження крові. З біохімічних показників визначали: білкові фракції, вміст загального та прямого білірубінів, активність АсАт, АлАт, ЛФ, амілази, сечовини, креатиніну.

При проведенні резекційних втручань на ПЗ виконано 247 (49,1%) ПДР за Whipple, 162 (32,21%) ППДР, 5 (1%) лапароскопічних пілорусзберігаючих панкреатодуоденальних резекцій, 48 (9,54%) дистальних резекцій ПЗ, 35 (6,95%) RAMPS, 6 (1,2%) лапароскопічних дистальних резекцій ПЗ. З резекціями венозних судин проведено 52 (21,05%) ПДР за Whipple, 8 (4,94%) ППДР, 12 (25%) дистальних резекцій ПЗ.

При виконанні ПДР у 228 (55,07%) пацієнтів виконано резекційні втручання при раку головки ПЗ, у 115 (27,78%) пацієнтів з раком ВС ДПК, у 8 (1,93%) – з серозною цистаденомою головки ПЗ, у 7 (1,69%) – з раком ДПК, у 24 (5,8%) – з раком дистального загальної жовчної протоки, у 4 (0,97%) – з фіброзно-дегенеративним панкреатитом з переважним ураженням головки ПЗ. Серед інших нозологічних форм спостерігали: 3 пацієнтів з муцинозною цистаденомою головки ПЗ, 10 – з нейроендокринною пухлиною головки ПЗ, 1 – з нейроендокринною пухлиною головки-тіла ПЗ, 1 – з аденомою ВС ДПК, 1 – з аденомою ДПК, 3 – з раком головки-гачка ПЗ, 1 – з раком гачка ПЗ, 1 – з раком перешийка ПЗ, 4 – з раком головки-перешийка ПЗ, 1 – з раком головки-тіла ПЗ, 1 – із злюкисною лімфоною головки ПЗ, 1 – з кавернозною лімфангіоною головки ПЗ.

При виконанні ПДР пацієнтів розподілили за типом сформованого панкреатодигестивного анастомозу під час хірургічного втручання. У 196 (47,34%) пацієнтів виконано інвагінаційний панкреатодуктоєюноанастомоз, у 176 (42,51%) пацієнтів — інвагінаційний панкреатоєюноанастомоз, у 29 (7,01%) – панкреатоєюноанастомоз на «зовнішньому» дренажі головної панкреатичної протоки та у 13 (3,14%) пацієнтів – панкреатоєюноанастомоз на «прихованому» дренажі головної панкреатичної протоки.

При проведенні ДРПЗ виконано хірургічне втручання у 24 (26,97%) пацієнтів з раком тіла ПЗ, у 23 (25,84%) – з раком тіла-хвоста ПЗ, у 19 (21,35%) – з раком хвоста ПЗ. Серед інших нозологічних форм – 4 пацієнти з раком перешийка-тіла ПЗ, 1 – з раком перешийка-хвоста ПЗ, 4 – з цистаденомою тіла-хвоста ПЗ, 6 – з цистаденомою хвоста ПЗ, 5 – з нейроендокринною пухлиною тіла ПЗ, 2 – з нейроендокринною пухлиною хвоста ПЗ, 1 – з серозною кістозною пухлиною тіла ПЗ.

Наявність у пацієнтів супутніх захворювань зумовлювала тяжкість стану та в подальшому впливала на вибір лікувальної тактики в передопераційному та післяопераційному періодах. На момент госпіталізації у 282 пацієнтів спостерігали наявність одного або кілька супутніх захворювань.

Під час роботи з матеріалом при виконанні дисертаційного дослідження користувались класифікацією панкреатичних нориць, яка розроблена Міжнародною дослідницькою групою з питань хірургічних втручань на підшлунковій залозі (International Study Group of Pancreatic Surgery) [61, 149].

Під час нашого дослідження не було виявлено достовірного впливу на формування панкреатичної нориці таких факторів, як вік ($P=0.5915$, $U=18822$) і стать ($\chi^2=1.259,1$, $p=0.2618$). Водночас, згідно результатам дослідження В. Ю. Ну та співавт. (2016), факторами ризику розвитку ПН при виконанні ПДР є чоловіча стать. [107]. Y. P. Peng та співавт. (2017) встановили недостовірність впливу віку та статі на розвиток нориць при виконанні ДРПЗ [146]. Проте, Н. Kawaida та співавт. (2018) виявили вплив віку на розвиток ППН при виконанні ДРПЗ [114].

Нами встановлена достовірність впливу на виникнення ПН виконання інвагінаційного панкреатодуктоєюноанастомозу при проведенні ПДР ($\chi^2=12.75,1$, $p=0.0004$, $p<0.001$). Виконання інвагінаційного панкреатодуктоєюноанастомозу достовірно знижувало ризик формування ПН до 13,3%. Вивченням даної проблеми також займались В. Ю. Ну та

співавт. (2016). Вони встановили, що при виконанні ПДР застосування дворядного панкреатодуктоєюноанастомозу є факторами ризику розвитку ПН [107].

Виконання інших видів панкреатоентеростомії не впливало на ризик виникнення ПН. Встановлено недостовірність впливу на формування ПН застосування інвагінаційного ПЄА при проведенні ПДР ($\chi^2=0.01161,1$, $p=0.9142$).

При порівнянні панкреатоєюноанастомозу на «прихованому» дренажі з іншими анастомозами, за результатами статистичного аналізу, можна стверджувати, що вплив даного фактору на ризик розвитку нориці є недостовірним ($\chi^2=0.04329,1$, $p=0.8352$). При математичній обробці даних встановили достовірність впливу панкреатоєюноанастомозу на «зовнішньому» дренажі на ризик виникнення ПН у порівнянні з іншими методиками виконання анастомозів ($\chi^2=44.01,1$, $p<0.0001$).

При статистичній обробці даних нами не встановлена достовірність впливу на ризик виникнення ПН рівня в сироватці крові загального білірубіну в доопераційному періоді ($P=0.0633$, $U=15532$). Проте, N. Rungsakulkij та співавт. (2018) встановили вплив високого рівня білірубіну в сироватці в крові в передопераційному періоді (>3 мг/дл) на формування ППН при проведенні ПДР [154].

Нами не встановлена достовірність впливу на розвиток ППН об'єму крововтрати під час хірургічного втручання ($P=0.2934$, $U=16665$), тривалості операції ($P=0.9413$, $U=25033$). Водночас, досліджуючи вплив даних факторів на розвиток ППН при виконанні дистальних резекцій, Y. P. Peng та співавт. (2017) дійшли до висновку про вплив на формування ПН інтраопераційної крововтрати та часу операції [146].

Нами встановлений достовірний вплив наявності у пацієнтів супутніх захворювань на ризик розвитку панкреатичної нориці ($\chi^2=15.63,1$, $p=0.0001$, $p<0.001$). Отримані нами результати також не узгоджуються з результатами, отриманими Y. P. Peng та співавт. (2017), які стверджують, що при виконанні

дистальних резекцій наявність супутньої патології у пацієнта не може розглядатися як фактор ризику, що вплине на розвиток нориць в післяопераційному період [146].

При проведенні математичної обробки даних ми не встановили достовірний вплив рівня загального білка в передопераційному періоді на ризик виникнення ПН ($P = 0.1096$, $U=16047$). Y. P. Peng та співавт. (2017) встановили недостовірність впливу на формування ППН рівня альбуміну в сироватці крові в передопераційному періоді [146].

Під час нашого дослідження виявлено, що на ризик виникнення ПН не впливало застосування різних доз соматостатину (0,3; 0,5 мл на добу) та соматуліну (30 мг на добу) після резекційних втручань ($\chi^2=0.4323,2$, $p=0.8056$). Це питання також досліджували Y. P. Peng та співавт. (2017), якими також була встановлена недостовірність впливу зазначених факторів [146].

Згідно статистичних розрахунків нами не встановлений достовірний вплив на формування нориці ІМТ ($P=0.1730$, $U=14240$). Проте, Y. P. Peng та співавт. (2017) отримано протилежні результати. Автори встановили вплив на розвиток ПН зазначеного фактору [146].

Результати наших досліджень свідчать, що рівень глікемії в передопераційному періоді достовірно впливав на ризик формування ПН ($P=0.0344$, $p<0.05$, $U=15061$). Наші дані узгоджуються з результатами дослідження Z. Ke та співавт. (2018), які статистично підтвердили істотну важливість зв'язку між виникненням ППН та текстурою ПЗ (м'яка або жорстка: 39,1 проти 10,3%, $P<0.0001$) та рівнем глюкози ($<108,0$ мг/дл і $\geq 108,0$ мг/дл: 32,5 проти 12,5%, $P=0.005$) [115].

У дослідженні В. L. Esker та співавт. (2019) виявлено наступні фактори ризику, пов'язані з розвитком ППН після ДРПЗ. Серед них: вік, ожиріння, гіпоальбумінієння, відсутність епідуральної анестезії, нейроендокринна або непухлинна патологія, супутня спленектомія і судинна резекція. Автори не виявили достовірного впливу на формування нориці методики проведення

резекційного втручання, лігування головної панкреатичної протоки, розміру степлера, укріплення степлерної лінії, використання тканинних патчів, біологічних герметиків, профілактичного прийому октреотиду. Встановлення дренажу інтраопераційно асоціювалося з більшою частотою виникнення нориць, але при цьому зменшувався показник тяжкості нориць [88].

J. M. Halle-Smith та співавт. (2017) встановили вплив на формування ППН відсутність фіброзу (при виконанні ПДР). Також наявність фіброзу корелює з шириною протоки ПЗ ($p < 0,001$). Стеатоз не був пов'язаний з ПН ($p = 0,910$). Статистичний аналіз встановив достовірність впливу ширини головної протоки ПЗ ($p = 0,016$) та наявність фіброзу залози ($p = 0,025$) на розвиток ППН після ДРПЗ. Також виявлений вплив основної патології на виникнення нориці після дистальних резекційних втручань ($p = 0,005$) [102].

V. Rannegeon та співавт. (2006) за допомогою багатофакторного аналізу визначили 2 прогностичних чинника для виникнення ППН: відсутність вибіркового лігування головної протоки ПЗ та пересічення залози в ділянці тіла [142].

M. T. McMillan та співавт. (2017) встановили, що близько 10% хірургів не враховували характеристики ПЗ (текстури залози та розміри головної панкреатичної протоки) як чинники ризику розвитку ПН. Також більшість хірургів вважають переважаючими факторами ризику виникнення нориці – фактори пацієнта (тяжкість стану пацієнта, нутритивний статус та прийом певних медикаментів) у порівнянні з інтраопераційними факторами (тип анастомозу, крововтрата та управління рідиною) [133]. Численні ретроспективні дослідження визначили вік як фактор ризику розвитку панкреатичної нориці, тоді як поганий нутритивний статус та прийом медикаментів рідко з'являлися в літературі як чинники, що впливають на формування нориць [50, 88, 95, 107, 177]. Згідно даних сучасних мета-аналізів, виявлено значно нижчі показники виникнення ППН при застосуванні на реконструктивному етапі панкреатоеюноанастомозу порівняно з панкреатоеюноанастомозом [155, 162, 196]. Деякі ретроспективні

дослідження показали, що підвищена інтраопераційна крововтрата впливає на формування нориці [77, 154]. Встановлений вплив трансанастомотичних стентів на розвиток ППН. Мета-аналізи досліджень продемонстрували зменшення рівнів формування ППН, загальної захворюваності та зменшення перебування в лікарнях після встановлення зовнішніх стентів [143, 193]. Найбільший на сьогоднішній день ретроспективний аналіз застосування октреотиду продемонстрував значно більш високі показники формування панкреатичної нориці після його введення. Проте, встановлено, що новий аналог соматостатину, пасіреотід, зменшує ризик розвитку нориць [190].

Остання методика профілактики виникнення післяопераційних ускладнень полягає в управлінні виділеннями по дренажу після резекційного втручання. Раннє видалення дренажу раніше чи на третій післяопераційний день ($POD \leq 3$) для пацієнтів з виділеннями по дренажу (≤ 5000 U/L) на перший післяопераційний день ($POD 1$ DFA ≤ 5000 U/L) було протестовано у рандомізованих дослідженнях. Зазначена практика була пов'язана зі значно нижчими показниками формування ПН [65, 191]. Даний підхід був підтверджений у багатоцентровому проспективному дослідженні з управління післяопераційними виділеннями. Проте, встановлено, що незважаючи на ці обґрунтовані дані, лише 45,2% хірургів приймають рішення щодо видалення дренажу в термін раніше чи на 3 післяопераційний день на основі даних про показники амілази у виділеннях з дренажу [132]. Спираючись на ці висновки, М. Т. McMillan та співавт. (2017) стверджують, що майже 80% хірургів-панкреатологів у всьому світі не знають сучасних принципів доказової медицини 1-го рівня щодо методів зменшення наслідків післяопераційного лікування або залишаються скептичними щодо отриманих результатів [133]. Важливість точного розрахунку ризику виникнення панкреатичної нориці пов'язана з появою нових протоколів ведення пацієнтів груп ризику. Протокол управління післяопераційними виділеннями показав, що для пацієнтів з незначним/низьким рівнем ризику корисна відсутність дренажування, тоді як пацієнти середнього та високого ризику виникнення

нориці демонструють поліпшені результати при інтраопераційному розміщенні дренажу. Таким чином, підкреслюється важливість чіткого розмежування незначного/низького, середнього і високого рівнів ризику формування ПН серед пацієнтів. Поява протоколів управління стратифікованим ризиком підкреслює важливість точної оцінки факторів ризику. Отримані авторами результати показали значний потенціал підрахунку індивідуального ризику виникнення ППН у конкретного пацієнта [50, 133].

А. Е. Vallance та співавт. (2015) досліджували розробки деяких груп авторів, які запропонували використовувати прогностичні показники для стратифікації ризику виникнення панкреатичної нориці у пацієнта. Підкреслюється, що прогностична оцінка дозволить клініцистам точно визначити пацієнтів з індивідуальним ризиком розвитку нориці, а також керувати післяопераційним лікуванням, проте, в існуючих системах підрахунку ризиків існують значні відмінності. [172]. Так, згідно оцінки ризиків, запропонованої U. F. Wellner та співавт. (2012), історія втрати ваги та наявність м'якої текстури тканини ПЗ (виміряна внутрішньоопераційно) прогнозують формування ППН. Показано також, що вік до 66 років, перенесений раніше гострий панкреатит, куріння, зумовлюють наявність твердої структури ПЗ у пацієнта. Таким чином, остаточна оцінка ризику виникнення ПН в якості предиктору містила текстуру ПЗ [181]. Оцінка, запропонована W. Xia та співавт. (2018), включала наступні фактори: діаметр головної панкреатичної протоки, відношення ворітної вени до пухлини (прикріплена/стискується/втягнута), товщина внутрішньочеревного жиру та інший діагноз, крім раку ПЗ [186]. К. J. Roberts та співавт. (2013). побудували оцінку на основі лише двох змінних: ІМТ та доопераційного рентгенологічного вимірювання ширини головної протоки ПЗ. Автори виявили, що пацієнти з панкреатичною протокою >10 мм, незалежно від ІМТ, ризикують у $<5\%$ випадків, у той час, як пацієнти з ІМТ $30-35$ кг/м² з панкреатичною протокою <3 мм мають $30-55\%$ ризик виникнення нориці

[153]. M. P. Callery та співавт. (2013) до оцінки ризиків виникнення ПН включили наступні компоненти: внутрішньоопераційну оцінку структури залози (тверда/м'яка), діаметр головної панкреатичної протоки, доопераційний діагноз та інтраопераційну крововтрату [68]. S. Gaujoux та співавт. (2010) визначили, що $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$, відсутність фіброзу ПЗ та наявність стеатозу ПЗ були важливими прогностичними факторами при багатовимірному логістичному регресійному аналізі ризику розвитку ППН [93].

N. Akamatsu та співавт. (2010) виділяють наступні фактори ризику формування ПН: діаметр головної панкреатичної протоки, текстуру ПЗ, супутню патологію ПЗ. М'яка структура ПЗ та діаметр головної панкреатичної протоки $< 3 \text{ мм}$ були чинниками високого ризику розвитку ПН в післяопераційному періоді. Пацієнтам з високим ризиком розвитку ППН з метою профілактики ускладнення автори пропонують застосування октреотиду, зовнішнє дренування зовнішньої панкреатичної протоки, двостадійну панкреатоєюностомію [49].

S. V. Nahm та співавт. (2018) стверджують, що м'яка текстура залози, наявність нехронічного панкреатиту без раку ПЗ, діаметр головної панкреатичної протоки ($< 3 \text{ мм}$) та висока інтраопераційна крововтрата ($> 1000 \text{ мл}$) є факторами, які найбільше продемонстрували можливість прогнозування ППН після панкреатодуоденальної резекції [137]. Іншими зареєстрованими, але менш перевіреними факторами ризику, є збільшення ІМТ, чоловіча стать, поганий передопераційний нутритивний статус. Механізми, за допомогою яких зазначені передопераційні фактори призводять до формування ППН, детально не вивчені. Незважаючи, що похилий вік пов'язаний зі збільшенням периопераційної смертності, автори не спостерігали підвищеного ризику розвитку ПН [137]. Тип запланованої резекції впливав на виникнення ПН. Частота ППН при проведенні ПДР, дистальної або центральної резекцій ПЗ становить 13, 29 та 41%, відповідно. Зазначені чинники впливають на ризик формування ПН після енуклеації

пухлин ПЗ та досягають 73%, причому ризик є особливо високим у випадку розташування пухлини <3 мм від основного протоку ПЗ. Ризик виникнення ПН є найнижчим для пацієнтів за наявності гістологічного підтвердження аденокарциноми ПЗ або хронічного панкреатиту, якщо кожен з них пов'язаний з атрофією ПЗ [127]. Макроскопічні та біохімічні аналізи післяопераційних виділень по дренажу є важливими предикторами розвитку ПН. Макроскопічно, витік рідини, який має червоно-коричневий колір у перші післяопераційні дні, вважається пов'язаним з ферментативним розщепленням внутрішньочеревних білків, викликаних виділеннями багатой на протеази панкреатичної рідини. Біохімічно, концентрація амілази у виділеннях по дренажу також є сильним чинником ризику формування нориці ПЗ. Як ожиріння, так і недостатнє харчування, також вважаються факторами ризику розвитку ППН. Встановлено, що використання «імунологічного харчування» через спеціальні суміші, збагачені аргініном та омега-3 поліненасичених жирних кислот, знижують післяопераційні ускладнення та тривалість перебування пацієнта в стаціонарі [137]. Заперечуючи думку, що ППН є ускладненням, який розвивається з часом, дослідження Р. R. De Reuver. та співавт. (2016) [84], С. Nahm та співавт. (2018), демонструють, що висока концентрація амілази в інтраопераційній рідині з перипанкреатичного середовища (інтраопераційна концентрація амілази) є високо передбачуваною для розвитку ППН після ПДР та дистальної резекції ПЗ [137]. У рандомізованому багатоцентровому дослідженні J. M. Wu та співавт. (2019) показало, що проведення раннього ентерального харчування у пацієнтів, яким виконували ПДР, зумовлювало у післяопераційному періоді більше ускладнень, наростання швидкості формування та ступеня тяжкості ПН, ніж у пацієнтів, які отримували парентеральне харчування [185]. R. Kong, та співавт. (2016) встановили, що хворим, яким виконували резекцію ПЗ, призначення октреотиду, як правило, не сприяє зниженню частоти ППН. Однак для пацієнтів груп високого ризику (м'яка текстура ПЗ, розмір панкреатичного протоку менше 3 мм,

ІМТ \geq 25 кг/м² і наявність діабету), октреотид може ефективно запобігати формуванню ППН [119]. Проте, в нещодавньому мета-аналізі Р. К. Garg та співавт. (2019) виявлено, що застосування октреотиду пов'язано з більшим ризиком розвитку ПН у пацієнтів з підвищеним ризиком. Всього в мета-аналіз було включено 959 пацієнтів, 492 отримали профілактично октреотид, 467 – плацебо. Не виявлено, що октреотид суттєво зменшує загальну кількість ППН або клінічно значущих ППН порівняно з плацебо. Також не встановлено різниці в показниках тривалості перебування в стаціонарі або післяопераційної смертності між двома групами. Даний мета-аналіз не підтримує роль профілактичного призначення октреотиду для запобігання формування ППН після резекцій ПЗ [92]. Систематичний огляд та мета-аналіз, проведений S. L. Gans та співавт. (2019), в якому оцінювали застосування різних аналогів соматостатину (соматостатин, ланреотид та октреотид) у пацієнтів з розвитком ППН, також показав, що рівень розриву нориці не збільшується при використанні цих препаратів [91]. Досліджували використання фібринових герметиків та акрилових клеїв для зниження ризику формування нориці, але жоден з цих способів не виявив клінічної користі [96, 156]. Встановлено, що передопераційне встановлення транспаплярного стента шляхом ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії підвищує ризик розвитку ППН [127]. Проводили дослідження впливу інтраопераційного встановлення дренажів пацієнтам, яким виконували ПДР. Продемонстроване значне зниження частоти виникнення післяопераційних нориць (5,9 проти 11,9%, $p=0,030$) та пов'язаних з норицями ускладнень (13,0 проти 26,4%, $p=0,0008$) у пацієнтів, яким не встановлювали дренажі [137].

За результатами статистичної обробки даних методом Пірсона (χ^2), при порівнянні ПДР за Whipple та ППДР, нами було встановлено достовірний вплив типу резекційного втручання на формування ПН ($\chi^2=8.616,1$, $p=0.0033$, $p<0.01$). Виконання ПДР за Whipple достовірно знижувало ризик виникнення ПН до 15,8%. Не встановлено достовірної різниці при порівнянні частоти

виникнення ПН у пацієнтів, яким виконували відкриту та лапароскопічну ППДР ($\chi^2=0.3583,1$, $p=0.5495$). Виконання відкритої ДРПЗ та лапароскопічної дистальної резекції достовірно не впливало на розвиток ПН ($\chi^2=0.05708,1$, $p=0.8112$). При порівнянні таких типів резекційних втручань як відкрита ДРПЗ та RAMPS встановлено, що зазначені фактори достовірно не впливають на ризик виникнення ПН ($\chi^2=0.008630,1$, $p=0.9260$). С. В. Nahm та співавт. (2018), при порівнянні виконання ДРПЗ у відкритому та лапароскопічному варіантах, не виявили достовірного впливу даних методик на розвиток ПН. При порівнюванні післяопераційних результатів відкритої ($n=93$) та лапароскопічної ($n=93$) ПДР, не було виявлено різниці показників розвитку ППН між цими групами [137].

S. J. Fu S.-J. та співавт. (2015) встановили, що втрата крові ≥ 500 мл, діаметр головної панкреатичної протоки ≤ 3 мм та тип панкреатосюностомії були незалежними факторами ризику розвитку ПН після ПДР [90]. У своєму дослідженні K. Søreide та співавт. (2016) підкреслюють, що техніка анастомозу та використання аналогів соматостатину може дещо знизити ризик виникнення ПН. Також у цьому дослідженні вказано, що за останні десятиліття було проведено 49 систематичних оглядів та мета-аналізів, присвячених обстеженню пацієнтів на захворювання ПЗ та пов'язаних з ними факторів розвитку нориць. Факторами, пов'язаними з ризиком формування ПН переважно вважають вік, ІМТ, наявність супутніх захворювань та патологію ПЗ (гістотип), текстуру залози, розмір головної панкреатичної протоки [162].

Отримані на основі статистичних розрахунків під час нашого дослідження дані дозволяють стверджувати, що виконання ПДР за Whipple та ППДР з резекціями венозних судин достовірно не збільшують ризик виникнення панкреатичної нориці ($\chi^2=0.3441$, $p=0.8952,1$; $\chi^2=0.5464$, $p=0.3637,1$, відповідно). Проте виявлено достовірність впливу на ризик формування ППН виконання відкритої дистальної резекції з резекціями венозних судин ($\chi^2=8.350,1$, $p=0.0039$, $p<0.01$).

Нами встановлено, що локалізація пухлини в головці ПЗ забезпечувала достовірний протективний ефект на розвиток ПН у порівнянні з іншими периапулярними пухлинами. Виявлений достовірний вплив локалізації раку в головці ПЗ на формування ПН ($\chi^2=7.658,1$, $p=0.0057$, $p<0.01$) при порівнянні з іншими локалізаціями. Не було встановлено достовірного впливу на ризик розвитку ПН після резекційних втручань на ПЗ наявності у пацієнтів раку ВС ДПК ($\chi^2=2.732,1$, $p=0.0983$), серозної цистаденома головки ПЗ ($\chi^2=1.494,1$, $p=0.2216$), раку дистального відділу загальної жовчної протоки ($\chi^2=5.645,1$, $p=0.9940$), раку ДПК ($\chi^2=0.1821,1$, $p=0.6696$), хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту з переважним ураженням головки ПЗ ($\chi^2=2.110,1$, $p=0.1463$) у порівнянні з іншими патологіями.

Нозологічна форма пухлини не впливала на розвиток ПН при аналізі результатів у хворих з ураженням лівого анатомо-хірургічного сегменту. Згідно статистичних обробки даних встановлено, що зазначені фактори не впливали на ризик виникнення ППН: $\chi^2=0.2578,1$, $p=0.6116$ – при раку тіла ПЗ, $\chi^2=0.6606,1$, $p=0.4163$ – при раку тіла-хвоста ПЗ, $\chi^2=0.01026,1$, $p=0.9193$ – при раку хвоста ПЗ.

На ризик виникнення ПН не впливали наступні фактори: рівні гемоглобіну ($P=0.9732$, $U=16445$), еритроцитів ($P=0.9838$, $U=17910$), лейкоцитів ($P=0.4296$, $U=16909$), АлАт ($P=0.0993$, $U=15732$), АсАт ($P=0.2081$, $U=16231$), наявність механічної жовтяниці ($P=0.6797$, $\chi^2=0.1704,1$), гнійного холангіта ($\chi^2=0.03383,1$, $p=0.8541$), хронічного холангіта ($\chi^2=0.05574,1$, $p=0.8134$), дуоденальної непрохідності ($\chi^2=2.342,1$, $p=0.1259$) в передопераційному періоді.

Згідно даним дослідження В. Ү. Ну та співавт. (2016), факторами ризику розвитку панкреатичної нориці при виконанні ПДР є діаметр головної панкреатичної протоки ≤ 3 мм, м'яка підшлункова залоза [107]. N. Rungsakulkij та співавт. (2017) також встановили вплив м'якої текстури ПЗ на формування ППН при проведенні ПДР [154]. При виконанні дистальних резекцій Ү. Р. Ренг та співавт. (2017) встановили вплив на формування ПН

таких факторів, як м'яка текстура ПЗ та переливання крові. Проте, тип обробки кукси ПЗ, наявність в анамнезі діабету та хронічного панкреатиту, спленектомія, мультиорганні резекції, лігування головної панкреатичної протоки, розширена лімфаденектомія, на думку авторів, не можуть розглядатися як фактори ризику виникнення нориць [146].

Аналіз результатів експериментального дослідження

Для вирішення завдань дисертаційного дослідження виконували експериментальні резекційні втручання на ПЗ щурів. Базовою основою експериментальних хірургічних втручань стали результати проведення сліпого контрольованого експериментального дослідження з встановленням морфологічних особливостей перебудови ПЗ. Експериментальне дослідження виконували на 45 6-місячних білих щурах вагою 190-210 г, що утримувалися в умовах клініки-віварію. У відповідності до поставлених задач тварин розділили на групи:

I група (5 щурів) – контрольна група тварин, яким виконували лапаротомію з ревізією ПЗ. Надалі проводили гістологічне дослідження частини тканини ПЗ з метою оцінки стану інтактного органу.

II група (10 щурів) – група порівняння. Тваринам цієї групи виконували резекцію частини ПЗ із застосуванням загальноприйнятої хірургічної техніки. При резекційному втручанні використовували хірургічні ножиці з подальшим прошиванням культі залози вузловими швами.

Тварин III експериментальної групи поділили на підгрупи:

IIIa (10 щурів) – тварини, яким виконували резекцію частини ПЗ з використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в режимі зварювання (режим DA2).

ШЬ (10 щурів) – тварини, яким здійснювали резекцію частини ПЗ з використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в біполярному режимі (потужність 30).

Шс (10 щурів) – тварини, яким проводили резекцію частини ПЗ з використанням високоенергетичного електрохірургічного інструмента в монополярному режимі (потужність 80).

Проведення обробки отриманого матеріалу та виготовлення гістологічних препаратів виконані за стандартними загальногістологічними методами.

В сучасній хірургічній практиці широко використовується високочастотні електрохірургічні інструменти при операційних втручаннях на органах дихальної, травної систем, в урології та гінекології тощо [46, 74, 135]; Розріз, коагуляція (біполярна, монополярна), електрозварювання є основними прийомами, що застосовують в сучасній хірургії [13, 165]. При застосуванні високочастотних електрохірургічних інструментів під впливом високочастотного струму в тканинах організму відбуваються певні хімічні та фізичні процеси. При цьому, високочастотна електрозварювальна технологія істотно зменшує час хірургічного втручання, виключає використання шовних матеріалів та інших засобів, зводить до мінімуму тривалість кровотечі [101]. Застосування електрохірургічних методів значно знижує час хірургічного втручання та біль в післяопераційному періоді [48]. Хірурги, які виконують операційні втручання із застосуванням електрохірургічних інструментів, мають бути обізнаними щодо їх можливостей та особливостей використання.

Водночас, у доступній нам літературі наявні лише поодинокі відомості про зміни, що виникають в тканинах ПЗ внаслідок впливу електрохірургічних інструментів при резекційних втручаннях.

Згідно наших досліджень, проведених в умовах експерименту, нами встановлено, що використання всіх видів електрорезекції (високоенергетичного електрохірургічного інструмента в режимі зварювання, високоенергетичного електрохірургічного інструмента в

біполярному режимі, високоенергетичного електрохірургічного інструмента в монополярному режимі) при виконанні резекційних втручань на ПЗ, дозволяло скоротити час проведення хірургічного втручання, зменшувало ризик виникнення кровотечі, утворювало більш герметичне з'єднання на резектованій поверхні, не ускладнювало відновні процеси в досліджені терміни. Також при застосуванні всіх видів електрорезекції в новоутвореній тканині формувались протоки, чого не спостерігалось після використання загальноприйнятої техніки. В зоні резекції після виконання електрозварювання площа термічно пошкодженої тканини була меншою, ніж після застосування інших видів електрохірургічних інструментів. Після резекції, виконаної за допомогою монополярного зварювання, утворювався менш щільний коагуляційний прошарок, формувався більш значний об'єм сполучної тканини, зберігалися більш виражені ознаки запалення, ніж при застосуванні біполярного методу.

Після резекції ПЗ, виконаної за допомогою загальноприйнятої хірургічної техніки, спостерігалися більш виражені ознаки запалення, ніж після застосування електрохірургічних методів, що у післяопераційному періоді може зумовлювати розвиток гострого післяопераційного панкреатиту та формування ПН. При застосуванні загальноприйнятої хірургічної техніки швидко наростає об'єм новоутвореної сполучної тканини, що в пізні терміни після втручання могло призводити до формування значного об'єму рубцевої тканини.

Отже, на основі проведених клінічного та експериментального досліджень, ми визначили фактори, що впливають на розвиток ПН у пацієнтів після резекційних втручань на ПЗ. Отримані результати дають змогу прогнозувати виникнення ПН в післяопераційному періоді, а в подальшому – здійснювати профілактику зазначеного ускладнення. Також в роботі висвітлено особливості тактики (об'єму та характеру) післяопераційного лікування, який визначається в залежності від загального стану пацієнта, даних лабораторних та інструментальних досліджень.

Нами вперше, на основі результатів патоморфологічного дослідження після виконання експериментальних хірургічних втручань на лабораторних тваринах, були розроблені рекомендації щодо застосування електрохірургічних інструментів при проведенні резекцій ПЗ.

Можна стверджувати, що вирішення питань прогнозування, профілактики та лікування ПН, що виникає після резекційних втручань на ПЗ, залишається надзвичайно важливою і актуальною проблемою сучасної хірургії. Наявність протиріч в результатах статистичної обробки даних при виявленні факторів ризику розвитку, методів профілактики, лікування ПН в дослідженнях різних авторів підкреслює остаточну невирішеність проблеми та потребує в подальшому обміні досвідом між фахівцями спеціалізованих хірургічних центрів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні представлено теоретичне обґрунтування виявлення факторів ризику розвитку ПН після резекційних втручань на ПЗ, що дозволяє точніше прогнозувати виникнення вищезазначеного ускладнення. Вдосконалені методи профілактики та лікування ПН на основі результатів клінічного та експериментального досліджень.

1. Факторами, які достовірно впливають на частоту виникнення ПН після радикальних резекційних втручань є:

- тип резекційного втручання (ПДР за Whipple, ППДР; $\chi^2=8.616,1$, $p=0.0033$, $p<0.01$);
- вид нозологічної форми (локалізація раку в головці ПЗ; $\chi^2=7.658,1$, $p=0.0057$, $p<0.01$);
- тип панкреатоєюноанастомозу (інвагінаційний панкреатодуктоєюноанастомоз; $\chi^2=12.75,1$, $p=0.0004$, $p<0.001$);
- спосіб дренування головної панкреатичної протоки (панкреатоєюноанастомоз на «зовнішньому» дренажі; $\chi^2=44.01,1$, $p<0.0001$);
- наявність резекції венозних судин при виконанні дистальної резекції ПЗ ($\chi^2=8.350,1$, $p=0.0039$, $p<0.01$);
- рівень глікемії в передопераційному періоді ($P=0.0344$, $p<0.05$, $U=15061$);
- наявність супутніх захворювань у пацієнтів ($\chi^2=15.63,1$, $p=0.0001$, $p<0.001$).

Локалізація пухлини в головці ПЗ створювала достовірний протективний ефект на розвиток ПН у порівнянні з іншими периампулярними пухлинами. Виконання ПДР за Whipple достовірно знижувало ризик виникнення ПН до 15,8% у порівнянні з виконанням ППДР. Виконання інвагінаційного панкреатодуктоєюноанастомозу достовірно знижувало ризик виникнення ПН до 13,3% при виконанні ПДР. Виконання

панкреатоєюноанастомозу на «зовнішньому» дренажі при проведенні ПДР достовірно збільшувало ризик формування ППН до 23,1%. Проведення резекції венозних судин при виконанні дистальної резекції ПЗ достовірно збільшувало ризик розвитку ППН до 50%.

Факторами, які достовірно не впливають на частоту розвитку ПН після радикальних резекційних втручань є:

- проведення радикальних операцій з виконанням резекцій венозних судин при виконанні панкреатодуоденальних резекцій (при виконанні ПДР за Whipple та ППДР з резекціями венозних судин; $\chi^2=0.3441$, $p=0.8952$, $\chi^2=0.5464$, $p=0.3637$, відповідно).
- виконання відкритої чи лапароскопічної ППДР ($\chi^2=0.3583$, $p=0.5495$) та відкритої чи лапароскопічної дистальної резекції ($\chi^2=0.05708$, $p=0.8112$), відповідно.
- виконання дистальних резекцій підшлункової залози при порівнянні з RAMPS ($\chi^2=0.008630$, $p=0.9260$).
- наявність у пацієнтів раку ВС ДПК ($\chi^2=2.732$, $p=0.0983$), серозної цистаденоми в головці ПЗ ($\chi^2=1.494$, $p=0.2216$), раку ДПК ($\chi^2=0.1821$, $p=0.6696$), раку дистального відділу загальної жовчної протоки ($\chi^2=5.645$, $p=0.9940$), хронічного фіброзно-дегенеративного панкреатиту з переважним ураженням головки ПЗ ($\chi^2=2.110$, $p=0.1463$), раку тіла ПЗ ($\chi^2=0.2578$, $p=0.6116$), раку тіла-хвоста ПЗ ($\chi^2=0.6606$, $p=0.4163$), раку хвоста ПЗ при виконанні резекційних втручань на ПЗ ($\chi^2=0.01026$, $p=0.9193$).
- виконання інвагінаційного панкреатоєюноанастомозу ($\chi^2=0.01161$, $p=0.9142$) та панкреатоєюноанастомозу на «прихованому» дренажі ($\chi^2=0.04329$, $p=0.8352$) при резекційних втручаннях на ПЗ.
- вік ($P=0.5915$, $U=18822$), стать ($\chi^2=1.259$, $p=0.2618$), рівні гемоглобіну ($P=0.9732$, $U=16445$), еритроцитів ($P=0.9838$, $U=17910$), лейкоцитів ($P=0.4296$, $U=16909$), загального білірубину ($P=0.0633$,

U=15532), загального білка (P =0.1096, U=16047), АлАт (P=0.0993, U=15732), АсАт (P=0.2081, U=16231), показники індексу маси тіла (P=0.1730, U=14240), об'єм крововтрати під час проведення хірургічних втручань (P=0.2934, U=16665), тривалість операції (P=0.9413, U=25033), наявність механічної жовтяниці (P=0.6797, $\chi^2=0.1704,1$), гнійного холангіта ($\chi^2=0.03383,1$, p=0.8541), хронічного холангіта ($\chi^2=0.05574,1$, p=0.8134), дуоденальної непрохідності в передопераційному періоді ($\chi^2=2.342,1$, p=0.1259), застосування різних доз соматостатину в післяопераційному періоді ($\chi^2=0.4323,2$, p=0.8056).

2. Використання всіх видів електрорезекції дозволяло скоротити час проведення хірургічного втручання, зменшувало ризик виникнення кровотеч, утворювало більш герметичне з'єднання на резектованій поверхні, не ускладнювало відновні процеси в досліджені терміни. Після електрохірургічних інструментів в новоутвореній тканині формувались протоки, чого не спостерігалось після використання загальноприйнятої техніки.

3. Враховуючи такі фактори, як тип резекційного втручання (ПДР за Whipple, ППДР; $\chi^2=8.616,1$, p=0.0033, p<0.01), вид нозологічної форми (локалізація раку в головці ПЗ; $\chi^2=7.658,1$, p=0.0057, p<0.01), тип панкреатосюноанастомозу (інвагінаційний панкреатодуктосюноанастомоз; $\chi^2=12.75,1$, p=0.0004, p<0.001), спосіб дренивання головної панкреатичної протоки (панкреатосюноанастомоз на «зовнішньому» дренажі; $\chi^2=44.01,1$, p<0.0001), наявність резекції венозних судин при виконанні дистальної резекції ПЗ ($\chi^2=8.350,1$, p=0.0039, p<0.01), рівень глікемії в передопераційному періоді (P=0.0344, p<0.05, U=15061), наявність супутніх захворювань у пацієнтів ($\chi^2=15.63,1$, p=0.0001, p<0.001) можна спрогнозувати виникнення ПН.

Згідно результатів проведеної експериментальної частини дослідження, виникають умови для формування ПН при застосуванні загальноприйнятої хірургічної техніки при резекційних втручаннях на ПЗ.

З метою профілактики виникнення ППН, при резекційних втручаннях на ПЗ, доцільно застосовувати електрохірургічні інструменти.

Рекомендовано застосовувати електрозварювальну технологію при резекційних втручаннях на ПЗ за умови наявності м'якої текстури залози.

При резекційних втручаннях за умови наявності твердої текстури ПЗ доцільно надати перевагу застосуванню електрохірургічного методу в біполярному чи монополярному режимах.

Рівень глікемії в передопераційному періоді ($P=0.0344$, $p<0.05$, $U=15061$), наявність супутніх захворювань ($\chi^2=15.63,1$, $p=0.0001$, $p<0.001$) є факторами, на які можна впливати з метою попередження виникнення ПН в післяопераційному періоді у пацієнтів, яким заплановані резекційні втручання на ПЗ. Профілактика розвитку зазначеного ускладнення полягає в корекції рівня глюкози в крові та лікуванні супутньої патології в пацієнтів у передопераційному періоді.

З метою профілактики формування ПН необхідно надавати перевагу виконанню інвагінаційного панкреатодуктоєюноанастомозу на реконструктивному етапі за наявності технічних умов при виконанні ПДР. Рекомендовано, при можливості, обмежити виконання панкреатоеюноанастомозу на «зовнішньому» дренажі та застосовувати панкреатоеюноанастомоз на «прихованому» дренажі при виконанні ПДР.

4. Для діагностики ПН проводимо аналіз рівня амілази у виділеннях по дренажу, клінічні та інструментальні (УЗД, КТ) методи дослідження пацієнтів.

Лікувальна тактика при виникненні ПН має бути індивідуалізована за результатами клінічного спостереження, до проведення консервативної терапії та хірургічних втручань.

При виникненні арозивної кровотечі перевагу слід надавати виконанню мінімальноінвазивних операційних втручань під контролем ангіографії (встановлення стент-графтів, емболізації).

5. Ґрунтуючись на результатах досліджень, для проведення резекцій ПЗ рекомендуємо застосовувати електрохірургічні інструменти в такій послідовності:

- високоенергетичний електрохірургічний інструмент у режимі зварювання (режим DA2);
- високоенергетичний електрохірургічний інструмент у біполярному режимі (потужність 30);
- високоенергетичний електрохірургічний інструмент у монополярному режимі (потужність 80).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабий АМ, Шевченко БФ, Ратчик ВМ, Кункин ДД. Опыт применения отечественной высокочастотной электросваривающей технологии в хирургическом лечении больных с абдоминальной патологией. Гастроэнтерология. 2014;(2):61-8.
2. Бахтин ВА, Янченко ВА, Серебренникова ЕН, Булдаков ВВ, Кучеров АА, Прокопьев ВС. Отдаленные результаты хирургического лечения осложненных псевдокист поджелудочной железы с применением бесконтактной аргоноплазменной коагуляции. Современ. пробл. науки и образования. 2011;(4):21-8.
3. Бегер ХГ, Прокопчук О. Доброкачественные опухоли поджелудочной железы - ограниченные хирургические операции при кистозных и нейроэндокринных новообразованиях - обзор хирургических вмешательств. Анналы хирург. гепатологии. 2015;20(2):73-89.
4. Валіхновська КГ. Вплив методів резекції на структурно-функціональні зміни підшлункової залози. Клін. хірургія. 2018;85(7):75-8. doi: 10.26779/2522-1396.2018.07.75.
5. Валіхновська КГ. Панкреатичні нориці після резекцій підшлункової залози. Аналіз причин виникнення та методів профілактики. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М.І. Пирогова. 2018;22(4):640-46. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-11.
6. Валіхновська КГ. Ретроспективний аналіз факторів ризику виникнення панкреатичних нориць у хворих після панкреатодуоденальних резекцій. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М.І. Пирогова. 2018;22(3):436-41. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-07.
7. Валіхновська КГ, Савицька ІМ, Д'ячкова НВ, Ліходієвський ВВ, Дубенко ДЄ. Морфологічні зміни підшлункової залози безпосередньо після резекції із застосуванням електрохірургічних інструментів: експериментальне дослідження. В: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю до 150-річчя

кафедри гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця Досягнення та перспективи сучасної гістології; 2018 Жовт 4-5; Київ. Київ; 2018, с. 83-4.

8. Воробей АВ, Шулейко АЧ, Владимирская ТЭ, Швед ИА, Полина СС. Воздействие лазерного излучения и электрокоагуляции на паренхиму поджелудочной железы. *Здравоохранение*. 2017;(3):30-3.

9. Гербали ОЮ, Криворучко ИА, Гончарова НН. Патологические нарушения при осложненных псевдокистах поджелудочной железы. *Казан. мед. журн.* 2015;96(2):191-7.

10. Гришин ИН, Гриц ВН, Лагодич СН. Кисты, свищи поджелудочной железы и их осложнения. Минск: Выш. шк.; 2009. 272 с.

11. Джелен Б, Александер М. Сводные таблицы в Microsoft Excel 2016: [пер. с англ.]. М.; СПб.: Диалектика; 2019. 480 с.

12. Дронов АИ, Ковальская ИА, Земсков СВ, Крючина ЕА. Влияние несостоятельности панкреатоеноанастомоза на выживаемость пациентов с раком головки поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции. *Хирургия. Восточ. Европа*. 2016;(3):366-71.

13. Зулпукарова АЗ. К вопросу о необходимости применения электрохирургических технологий лечения. *Синергия Наук*. 2018;(19):1066-80.

14. Кабанов МЮ, Семенцов КВ, Яковлева ДМ, Алексеев ВВ. Состояние проблемы развития панкреатической фистулы у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию. *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова*. 2017;12(2):112-6.

15. Касюк СТ. Анализ данных на компьютере в пакете Statistica: учеб.-метод. пособ. Челябинск : Челяб. филиал РАНХиГС; 2018. 346 с.

16. Кожем'якін ЮМ, Хромов ОС, Філоненко МА, Сайфетдінова ГА. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ: Авіцена; 2002. 156 с.

17. Колеснік ОО, головний редактор. Рак в Україні, 2016-2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюл. Нац. канцер-реєстру України. Київ: Нац. ін-т раку; 2018(19). 138 с.
18. Копчак ВМ, Копчак КВ, Перерва ЛА, Хомяк ИВ, Дувалко АВ, Андроник СВ, и др. Современные аспекты хирургического лечения пациентов с опухолями поджелудочной железы. Хирургия. Восточ. Европа. 2017;6(3):429-36.
19. Кригер АГ, Горин ДС, Калдаров АР, Паклина ОВ, Раевская МБ, Берелавичус СВ, и др. Методологические аспекты и результаты панкреатодуоденальной резекции. Онкология. Журн. им. П.А. Герцена. 2016;5(5):15-21.
20. Кригер АГ, Кубышкин ВА, Кармазановский ГГ, Свити́на КА, Кочатков АВ, Берелавичус СВ, и др. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе. Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. 2012;(4):14-9.
21. Кубышкин ВА, Кригер АГ, Горин ДС, Кочатков АВ, Берелавичус СВ, Козлов ИА, и др. Хирургическое лечение кистозных опухолей поджелудочной железы. Анналы хирург. гепатологии. 2012;17(1):17-24.
22. Лифшиц ЮЗ. Панкреатодуоденальная резекция в хирургическом лечении воспалительных и опухолевых заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны [диссертация]. Киев: Ин-т клин. и эксперим. хирургии; 1994. 349 с.
23. МКБ 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра [Интернет]. [цитировано 2018 Май 24]. Доступно: <http://mkb-10.com/index.php?pid=5325>.
24. Пархисенко ЮА, Жданов АИ, Пархисенко ВЮ, Калашник РС. Хирургические операции на печени, желчных путях и поджелудочной железе. Часть III. Хирургия поджелудочной железы. Анналы хирург. гепатологии. 2015;20(2):128-34.
25. Патон БЕ, Иванова ОН, редакторы. Тканесохраняющая высокочастотная электросварочная хирургия: атлас.. Киев; 2009. 199 с.

26. Патон БЕ, Кривцун ИВ, Маринский ГС, Худецкий ИЮ, Ланкин ЮН, Чернец АВ. Сварка, резка и термическая обработка живых тканей. Автоматическая сварка. 2013;(10-11):135-46.
27. Про захист тварин від жорстокого поводження: закон України від 21.02.2006 № 3447-IV [Интернет]. Київ; 2006 [цитовано 2018 Март 6]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
28. Пропп АР, Полуэктов ВЛ. Хирургическое лечение доброкачественных кист поджелудочной железы. Анналы хирург. гепатологии, 2009;15(1):74-8.
29. Радзиховский АП. Свищи поджелудочной железы. Киев: Наук. думка; 1987. 222 с.
30. Семенов ДЮ, Ребров АА, Васильев ВВ, Ваганов АА, Полиглоттов ОВ, Барышникова ВВ, и др. Лечение пациентов с наружными панкреатическими свищами после чрескожных дренирующих операций псевдокист поджелудочной железы. Учен. зап. СпбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2017;24(4):45-9.
31. Смирнов ДМ, Крохин АА, Дераз АММ, Куватов АГ. Новый подход в оценке риска формирования наружных панкреатических свищей после панкреатодуоденальной резекции. Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2012;(2):99.
32. Совет Европейского Союза. Директива 2010/63/еу Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях [Интернет]. Страсбург; 2010 Сент 22 [цитировано 2018 Март 6]. Доступно: <http://libed.ru/knigi-nauka/1162422-1-direktiva-2010-63-eu-evropeyskogo-parlamenta-soveta-evropeyskogo-soyuza-sentyabrya-2010-goda-ohrane-zhivotnih-is.php>.
33. Степанов ЮМ, Гравировская НГ, Скирда ИЮ, Петишко ОП. Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии (современная эпидемиология). Гастроэнтерология. 2014;53(3):7-14.
34. Усенко АЮ, Копчак КВ, Андроник СВ, Копчак ВМ. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Киев; 2016. 148 с.

35. Усенко ОЮ, Валіхновська КГ, Савицька ІМ, Кропельницький ВО. Вплив монополярного та біполярного методів резекції на відновні процеси в підшлунковій залозі. Клін. хірургія. 2018;85(12):55-9. doi: 10.26779/2522-1396.2018.12.55.
36. Усенко ОЮ, Валіхновська КГ, Савицька ІМ, Ліходієвський ВВ. Експериментальне дослідження морфологічних змін у підшлунковій залозі після її резекції із застосуванням електрохірургічних інструментів. Клін. хірургія. 2018;85(10):74-7. doi: 10.26779/2522-1396.2018.10.74.
37. Федоров ІВ, Никитин АТ. Клиническая электрохирургия: практ. рук. М.: ГЭОТАР медицина; 1997. 88 с.
38. Хафизов ТН, Баев ДА. Особенности воздействия электрохирургического блока, гармонического диссектора, биполярного коагуляции. Современ. проблемы науки и образования. 2012;(3):23-9.
39. Шалимов АА, Копчак ВМ, Радикальное хирургическое лечение рака органов периапулярной зоны. Клін. хірургія. 2006;(6):21-5.
40. Шаповальянц СГ, Мыльников АГ, Будзинский СА, Шабрин АВ. Эндоскопическое протезирование протока поджелудочной железы в лечении панкреатических свищей. Анналы хирург. гепатологии. 2012;17(2):51-4.
41. Шафранський ВВ, редактор. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік. Київ: МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України»;2016. 452 с.
42. Юшкин АС, Майстренко НА, Курыгин АА, Кольц АВ. Электрохирургические методики диссекции и коагуляции тканей: учеб. пособ. СПб.: ВМА; 2009. 70 с.
43. Яглов ВВ, Яглова НВ. Основы гистологии: учебник. М.: ИНФРА-М; 2017. 632 с.
44. Ярешко ВГ, Михеев ЮА, Криворучко ІВ. Применение Соматулина в лечении осложнений после операций на поджелудочной железе. Клін. хірургія. 2009;(1):23-5.

45. Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB*. 2014 Jan;16(1):46-55. doi: 10.1111/hpb.12063.
46. Advincula AP, Wang K. The evolutionary state of electrosurgery: where are we now? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Aug;20(4):353-8. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283073ab7.
47. Agalianos C, Passas I, Sideris I, Davides D, Dervenis C. Review of management options for pancreatic pseudocysts. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar 21;3:18. doi: 10.21037/tgh.2018.03.03.
48. Aird LN, Brown CJ. Systematic review and meta-analysis of electrocautery versus scalpel for surgical skin incisions. *Am J Surg*. 2012 Aug;204(2):216-21. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.09.032.
49. Akamatsu N, Sugawara Y, Komagome M, Shin N, Cho N, Ishida T, et al. Risk factors for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the significance of the ratio of the main pancreatic duct to the pancreas body as a predictor of leakage. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 May;17(3):322-8. doi: 10.1007/s00534-009-0248-6.
50. Akgul O, Merath K, Mehta R, Hyer JM, Chakedis J, Wiemann B, et al. Postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy-stratification of patient risk. *J Gastrointest Surg*. 2018 Nov 26. doi: 10.1007/s11605-018-4045-x.
51. Alfieri S, Quero G, Rosa F, Di Miceli D, Tortorelli AP, Doglietto GB. Indications and results of pancreatic stump duct occlusion after duodenopancreatectomy. *Updates Surg*. 2016 Sep;68(3):287-293.
52. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, Bucknor AA, Robinson LM, Pappas MM, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):2014-22. doi: 10.1056/NEJMoa1313688.
53. Andren-Sandberg A, Azodi O. Review of literature of clinical pancreatology. Stockholm; 2009. 276 p.

54. Andrianello S, Pea A, Pulvirenti A, Allegrini V, Marchegiani G, Malleo G, et al. Pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: Suture material and incidence of post-operative pancreatic fistula. *Pancreatology*. 2016 Jan-Feb;16(1):138-41. doi: 10.1016/j.pan.2015.11.004.
55. Aoyama T, Murakawa M, Katayama Y, Yamaoku K, Kanazawa A, Higuchi A, et al. Impact of postoperative complications on survival and recurrence in pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2015 Apr;35(4):2401-9.
56. Balci M, Tuncel A, Keten T, Guzel O, Lokman U, Koseoglu E, et al. Comparison of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Int*. 2018;100(1):100-104. doi: 10.1159/000467397.
57. Balzano G, Pecorelli N, Piemonti L, Ariotti R, Carvello M, Nano R, et al. Relaparotomy for a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a comparison of different surgical strategies. *HPB*. 2014 Jan;16(1):40-5. doi: 10.1111/hpb.12062.
58. Barkin JA, Barkin JS. Pancreatic cysts: controversies, advances, diagnoses, and therapies. *Pancreas*. 2017 Jul;46(6):735-741. doi: 10.1097/MPA.0000000000000831.
59. Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, Bachi V. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res*. 1991 Sep-Oct;11(5):1831-48.
60. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005 Jul;138(1):8-13.
61. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar;161(3):584-591. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014.

62. Beger HG. Surgical treatment of benign, premalignant and low-risk tumors of the pancreas: Standard resection or parenchyma preserving, local extirpation. *Chirurg*. 2016 Jul;87(7):579-84. doi: 10.1007/s00104-016-0159-4.
63. Beger YG, Matsuno S, Cameron JL, eds. *Diseases of the pancreas: current surgical therapy*. Berlin; New York: Springer; 2008. 949 p.
64. Belyaev O, Polle C, Herzog T, Munding J, Chromik AM, Meurer K, et al. Effects of intra-arterial octreotide on pancreatic texture: a randomized controlled trial. *Scand J Surg*. 2013;102(3):164-70. doi: 10.1177/1457496913490457.
65. Bertens KA, Crown A, Clanton J, Alemi F, Alseidi AA, Biehl T, et al. What is a better predictor of clinically relevant postoperative pancreatic fistula (CR-POPF) following pancreaticoduodenectomy (PD): postoperative day one drain amylase (POD1DA) or the fistula risk score (FRS)? *HPB*. 2017 Jan;19(1):75-81. doi: 10.1016/j.hpb.2016.10.001.
66. Bouras AF, Marin H, Bouzid C, Pruvot FR, Zerbib P, Truant S. Pancreas-preserving management in reinterventions for severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2016 Mar;401(2):141-9. doi: 10.1007/s00423-015-1357-0.
67. Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg*. 2003 Dec;138(12):1310-4.
68. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2013 Jan;216(1):1-14. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002.
69. Capasso M, Franceschi M, Rodriguez-Castro KI, Crafa P, Cambiè G, Miraglia C, et al. Epidemiology and risk factors of pancreatic cancer. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(9-S):141-146. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7923.
70. Carroll JE, Smith JK, Simons JP, Murphy MM, Ng SC, Shah SA, et al. Redefining mortality after pancreatic cancer resection. *J Gastrointest Surg*. 2010 Nov;14(11):1701-8. doi: 10.1007/s11605-010-1326-4.

71. Casadei R, Ricci C, Taffurelli G, Pacilio CA, Di Marco M, Pagano N, et al. Prospective validation of a preoperative risk score model based on pancreatic texture to predict postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg*. 2017 Dec;48:189-194. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.09.070.
72. Cattell RB, Braasch JW. A technique for the exposure of the third and fourth portions of the duodenum. *Surg Gynecol Obstet*. 1960 Sep;111:378-9.
73. Cečka F, Jon B, Subrt Z, Ferko A. Pancreatic fistula - definition, risk factors and treatment options. *Rozhl Chir*. 2013 Feb;92(2):77-84.
74. Charoenkwan K, Ihezor-Ejiofor Z, Rerkasem K, Matovinovic E. Scalpel versus electrosurgery for major abdominal incisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 14;6:CD005987. doi: 10.1002/14651858.CD005987.
75. Chen BP, Bennett S, Bertens KA, Balaa FK, Martel G. Use and acceptance of the International Study Group for Pancreatic Fistula (ISGPF) definition and criteria in the surgical literature. *HPB (Oxford)*. 2018 Jan;20(1):69-75. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.022.
76. Chen CB, McCall NS, Pucci MJ, Leiby B, Dabbish N, Winter JM, et al. The combination of pancreas texture and postoperative serum amylase in predicting pancreatic fistula risk. *Am Surg*. 2018 Jun 1;84(6):889-896.
77. Chen JY, Feng J, Wang XQ, Cai SW, Dong JH, Chen YL. Risk scoring system and predictor for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2015 May 21;21(19):5926-33. doi: 10.3748/wjg.v21.i19.5926.
78. Chen YT, Ma FH, Wang CF, Zhao DB, Zhang YW, Tian YT. Elderly patients had more severe postoperative complications after pancreatic resection: A retrospective analysis of 727 patients. *World J Gastroenterol*. 2018 Feb 21;24(7):844-851. doi: 10.3748/wjg.v24.i7.844.
79. Child CG. Pancreaticojejunostomy and other problems associated with the surgical management of carcinoma involving the head of the pancreas: report of five additional cases of radical pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 1944 Jun;119(6):845-55.

80. Chincarini M, Zambo Bassi GA, Pozzi Mucelli R. Major pancreatic resections: normal postoperative findings and complications. *Insights Imaging*. 2018 Apr;9(2):173-187. doi: 10.1007/s13244-018-0595-4.
81. Chu LC, Goggins MG, Fishman EK. Diagnosis and detection of pancreatic cancer. *Cancer J*. 2017 Nov/Dec;23(6):333-342. doi: 10.1097/PPO.0000000000000290.
82. Clancy TE, Ashley SW. Pancreaticoduodenectomy (Whipple operation). *Surg Oncol Clin N Am*. 2005 Jul;14(3):533-52.
83. De Carlis LG, Sguinzi R, Ferla F, Di Sandro S, Dorobantu BM, De Carlis R, et al. Pancreatoduodenectomy: Risk factors of postoperative pancreatic fistula. *Hepatogastroenterology*. 2014 Jun;61(132):1124-32.
84. De Reuver PR, Gundara J, Hugh TJ, Samra JS, Mittal A. Intra-operative amylase in peri-pancreatic fluid independently predicts for pancreatic fistula post pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2016 Jul;18(7):608-14. doi: 10.1016/j.hpb.2016.05.007.
85. Dominguez-Comesaña E, Gonzalez-Rodriguez FJ, Ulla-Rocha JL, Ledezma-Fernandez A, Portela-Serra JL, Piñon-Cimadevila MÁ. Morbidity and mortality in pancreatic resection. *Cir Esp*. 2013 Dec;91(10):651-8. doi: 10.1016/j.ciresp.2012.12.004.
86. Duconseil P, Marchese U, Ewald J, Giovannini M, Mokart D, Delpero JR, et al. A pancreatic zone at higher risk of fistula after enucleation. *World J Surg Oncol*. 2018 Aug 29;16(1):177. doi: 10.1186/s12957-018-1476-5.
87. Dural C, Akyuz M, Yazici P, Aksoy E, Aucejo F, Quintini C, et al. Safety and efficacy of a new bipolar energy device for parenchymal dissection in laparoscopic liver resection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2016 Feb;26(1):21-4. doi: 10.1097/SLE.0000000000000223.
88. Ecker BL, McMillan MT, Allegrini V, Bassi C, Beane JD, Beckman RM, et al. Risk factors and mitigation strategies for pancreatic fistula after distal pancreatectomy: Analysis of 2026 resections from the International, Multi-

- institutional Distal Pancreatectomy Study Group. *Ann Surg.* 2019 Jan;269(1):143-149. doi: 10.1097/SLA.0000000000002491.
89. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol.* 2018 Apr;113(4):464-479. doi: 10.1038/ajg.2018.14.
90. Fu SJ, Shen SL, Li SQ, Hu WJ, Hua YP, Kuang M, et al. Risk factors and outcomes of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: an audit of 532 consecutive cases. *BMC Surg.* 2015 Mar 26;15:34. doi: 10.1186/s12893-015-0011-7.
91. Gans SL, Van Westreenen HL, Kiewiet JJ, Rauws EA, Gouma DJ, Boermeester MA. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues for the treatment of pancreatic fistula. *Br J Surg.* 2012 Jun;99(6):754-60. doi: 10.1002/bjs.8709.
92. Garg PK, Sharma J, Jakhetiya A, Chishi N. The role of prophylactic octreotide following pancreaticoduodenectomy to prevent postoperative pancreatic fistula: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Surg J.* 2018 Oct 18;4(4):e182-e187. doi: 10.1055/s-0038-1675359.
93. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noullet S, Clavel L, Rebours V, et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 2010 Jul;148(1):15-23. doi: 10.1016/j.surg.2009.12.005.
94. Goldsmith HS. Pancreatic duct ligation: an idea revisited. *J Am Coll Surg.* 2013 Sep;217(3):560-2. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.06.001.
95. Gomes RM, Doctor N. Three level risk assessment for pancreatic fistula formation after distal pancreatectomy with a strategy for prevention. *Trop Gastroenterol.* 2012 Jul-Sep;33(3):207-13.
96. Gong J, He S, Cheng Y, Cheng N, Gong J, Zeng Z. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 23;6:CD009621. doi: 10.1002/14651858.CD009621.pub3.

97. Goodman J, Becker YT. Pancreas surgical complications. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009 Feb;14(1):85-9. doi: 10.1097/MOT.0b013e328320a8ec.
98. Guo JY, Li DW, Liao R, Huang P, Kong XB, Wang JM, et al. Outcomes of simple saline-coupled bipolar electrocautery for hepatic resection. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 14;20(26):8638-45. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8638.
99. Hackert T, Büchler MW. Management of postoperative pancreatic fistula. *Chirurg*. 2015 Jun;86(6):519-24. doi: 10.1007/s00104-015-0003-2.
100. Hackert T, Hinz U, Pausch T, Fesenbeck I, Strobel I, Schneider L et al. Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C. *Surgery*. 2016 Mar;159(3):872-7. doi: 10.1016/j.surg.2015.09.014.
101. Hainer BL. Fundamentals of electrosurgery. *J Am Board Fam Pract*. 1991 Nov-Dec;4(6):419-26.
102. Halle-Smith JM, Vinuela E, Brown RM, Hodson J, Zia Z, Bramhall SR, et al. A comparative study of risk factors for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy or distal pancreatectomy. *HPB (Oxford)*. 2017 Aug;19(8):727-734. doi: 10.1016/j.hpb.2017.04.013.
103. Hallet J, Zih FS, Deobald RG, Scheer AS, Law CH, Coburn NG, et al. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford)*. 2015 Feb;17(2):113-22. doi: 10.1111/hpb.12299.
104. Han XL, Xu J, Wu WM, Dai MH, Zhang TP, Liao Q, et al. Impact of the 2016 new definition and classification system of pancreatic fistula on the evaluation of pancreatic fistula after pancreatic surgery. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2017 Jul 1;55(7):528-531. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.07.010.
105. Harrison JM, Castillo CF. To resect or not to resect: a review of pancreatic cyst disease management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):343-348. doi: 10.1097/MOG.0000000000000463.
106. Hishikawa Y, Kamikonya N, Tanaka S, Miura T. Radiotherapy of pancreatic fistula. *Radiat Med*. 1986 Jan-Mar;4(1):27-8.

107. Hu BY, Wan T, Zhang WZ, Dong JH. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 539 successive cases of pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2016 Sep 14;22(34):7797-805. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7797.
108. Hua J, He Z, Qian D, Meng H, Zhou B, Song Z. Duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy following pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015 Oct;19(10):1900-9. doi: 10.1007/s11605-015-2913-1.
109. Hüttner FJ, Mihaljevic AL, Hackert T, Ulrich A, Büchler MW, Diener MK. Effectiveness of Tachosil(®) in the prevention of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2016 Mar;401(2):151-9. doi: 10.1007/s00423-016-1382-7.
110. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 28;22(44):9694-9705.
111. Jeune F, Coriat R, Prat F, Dousset B, Vaillant JC, Gaujoux S. Pancreatic cancer surgical management. *Presse Med.* 2019 Mar 21. doi: 10.1016/j.lpm.2019.02.027.
112. Kamphues C, Bova R, Schricke D, Hippler-Benscheidt M, Klauschen F, Stenzinger A, et al. Postoperative complications deteriorate long-term outcome in pancreatic cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2012 Mar;19(3):856-63. doi: 10.1245/s10434-011-2041-4.
113. Kawai M, Murakami Y, Motoi F, Sho M, Satoi S, Matsumoto I, et al. Grade B pancreatic fistulas do not affect survival after pancreatectomy for pancreatic cancer: A multicenter observational study. *Surgery.* 2016 Aug;160(2):293-305. doi: 10.1016/j.surg.2016.02.032.
114. Kawaida H, Kono H, Watanabe M, Hosomura N, Amemiya H, Fujii H. Risk factors of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy using a triple-row stapler. *Surg Today.* 2018 Jan;48(1):95-100. doi: 10.1007/s00595-017-1554-2.

115. Ke Z, Cui J, Hu N, Yang Z, Chen H, Hu J, et al. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 170 consecutive cases of pancreaticoduodenectomy based on the updated ISGPS classification and grading system. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(35):e12151. doi: 10.1097/MD.00000000000012151.
116. Kim WS, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Kim MJ, Song SC, et al. Clinical validation of the ISGPF classification and the risk factors of pancreatic fistula formation following duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy by one surgeon at a single center. *J Gastrointest Surg* 2011;15:2187-92.
117. Klek S, Sierzega M, Turczynowski L, Szybinski P, Szczepanek K, Kulig J. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):157-63, 163.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.040.
118. Kollárová H, Janoutová G, Foretova L, Martínek A, Šonová O, Procházka V, et al. Pancreas cancer epidemiology. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2007 Feb;56(1):38-43.
119. Kong R, Hu J, Li L, Wang G, Chen H, Bai X, et al. Impact of octreotide on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a prospective study. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2016 Jan 1;54(1):21-4. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.01.006.
120. Kurohi T, Tajima Y, Tsuneoka N, Adachi T, Kanematsu T. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging to predict pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Hepatogastroenterology*. 2010 Nov-Dec;57(104):1539-42.
121. Lai EC, Lau SH, Lau WY. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a comprehensive review. *Arch Surg*. 2009 Nov;144(11):1074-80. doi: 10.1001/archsurg.2009.193.
122. Lakatos G, Tulassay Z. The epidemiology of pancreatic cancer. *Orv Hetil*. 2010 Oct 31;151(44):1816-22. doi: 10.1556/OH.2010.28986.
123. Larsen M1, Kozarek R. Management of pancreatic ductal leaks and fistulae. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(7):1360-70. doi: 10.1111/jgh.12574.

124. Ma T, Bai X, Chen W, Li G, Lao M, Liang T. Pancreas-preserving management of grade-C pancreatic fistula and a novel bridging technique for repeat pancreaticojejunostomy: An observational study. *Int J Surg*. 2018 Apr;52:243-247. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.02.026.
125. Machado NO. Pancreatic fistula after pancreatectomy: definitions, risk factors, preventive measures, and management-review. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:602478. doi: 10.1155/2012/602478.
126. Mahvi D. Defining, controlling, and treating a pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul;13(7):1187-8. doi: 10.1007/s11605-009-0867-x.
127. Maire F, Ponsot P, Debove C, Dokmak S, Ruszniewski P, Sauvanet A. Endoscopic management of pancreatic fistula after enucleation of pancreatic tumors. *Surg Endosc*. 2015 Nov;29(11):3112-6. doi: 10.1007/s00464-014-4034-4.
128. Malleo G, Pulvirenti A, Marchegiani G, Butturini G, Salvia R, Bassi C. Diagnosis and management of postoperative pancreatic fistula. *Langenbecks Arch Surg*. 2014 Oct;399(7):801-10. doi: 10.1007/s00423-014-1242-2.
129. Masiak-Segit W, Rawicz-Pruszyński K, Skórzewska M, Polkowski WP. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Pol Przegl Chir*. 2018 Apr 30;90(2):45-53. doi: 10.5604/01.3001.0011.7493.
130. Matsuoka L, Alexopoulos SP. Surgical management of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018 Apr;28(2):131-141. doi: 10.1016/j.giec.2017.11.002.
131. McMillan MT, Fisher WE, Van Buren G d, McElhany A, Bloomston M, Hughes SJ, et al. The value of drains as a fistula mitigation strategy for pancreatoduodenectomy: something for everyone? Results of a randomized prospective multi-institutional study. *J Gastrointest Surg*. 2015 Jan;19(1):21-30. doi: 10.1007/s11605-014-2640-z.
132. McMillan MT, Malleo G, Bassi C, Butturini G, Salvia R, Roses RE, et al. Drain management after pancreatoduodenectomy: reappraisal of a prospective randomized trial using risk stratification. *J Am Coll Surg*. 2015 Oct;221(4):798-809. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.07.005.

133. McMillan MT, Malleo G, Bassi C, Sprys MH, Ecker BL, Drebin JA, Pancreatic fistula risk for pancreatoduodenectomy: an international survey of surgeon perception. *HPB*. 2017 Jun;19(6):515-524. doi: 10.1016/j.hpb.2017.01.022.
134. Mech K, Wysocki Ł, Guzel T, Makiewicz M, Nyckowski P, Słodkowski M. A review of methods for preventing pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Pol Przegl Chir*. 2018 Apr 30;90(2):38-44. doi: 10.5604/01.3001.0011.7491.
135. Meeuwssen FC, Guédon ACP, Arkenbout EA, Van der Elst M, Dankelman J, Van den Dobbelen JJ. The art of electrosurgery: trainees and experts. *Surg Innov*. 2017 Aug;24(4):373-378. doi: 10.1177/1553350617705207.
136. Miyasaka Y, Mori Y, Nakata K, Ohtsuka T, Nakamura M. Attempts to prevent postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Surg Today*. 2017 Apr;47(4):416-424. doi: 10.1007/s00595-016-1367-8.
137. Nahm CB, Connor SJ, Samra JS, Mittal A. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018 Mar 15;11:105-118. doi: 10.2147/CEG.S120217.
138. Nakao A, Takeda S, Inoue S, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, et al. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg*. 2006 Jun;30(6):976-82.
139. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2015 [Internet]. 2015 Aug 19 [cited 2018 Nov 6]. Available from: <https://www.nccn.org/patient>.
140. Navarro S. The art of pancreatic surgery. Past, present and future. The history of pancreatic surgery. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;40(9):648.e1-648.e11. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.03.010.
141. Okabayashi T, Kobayashi M, Nishimori I, Sugimoto T, Akimori T, Namikawa T, et al. Benefits of early postoperative jejunal feeding in patients undergoing duodenohepaticpancreatectomy. *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 7;12(1):89-93.

142. Pannegeon V, Pessaux P, Sauvanet A, Vullierme MP, Kianmanesh R, Belghiti J. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: predictive risk factors and value of conservative treatment. *Arch Surg*. 2006 Nov;141(11):1071-6.
143. Patel K, Teta A, Sukharamwala P, Thoens J, Szuchmacher M, DeVito P. External pancreatic duct stent reduces pancreatic fistula: a meta-analysis and systematic review. *Int J Surg*. 2014;12(8):827-32. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.06.008.
144. Pedrazzoli S, Sperti C. Prevention of clinically-relevant postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2019 Jan;269(1):e7-e8. doi: 10.1097/SLA.0000000000002878.
145. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF): A systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(19):e6858. doi: 10.1097/MD.0000000000006858.
146. Peng YP, Zhu XL, Yin LD, Zhu Y, Wei JS, Wu JL, et al. Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Mar 15;7(1):185. doi: 10.1038/s41598-017-00311-8.
147. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, et al. Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg* 2007;245:443-51.
148. Pulvirenti A, Marchegiani G, Pea A, Allegrini V, Esposito A, Casetti L, et al. Clinical implications of the 2016 International Study Group on Pancreatic Surgery definition and grading of postoperative pancreatic fistula on 775 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg*. 2018 Dec;268(6):1069-1075. doi: 10.1097/SLA.0000000000002362.
149. Pulvirenti A, Ramera M, Bassi C. Modifications in the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) definition of postoperative pancreatic fistula. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec 12;2:107. doi: 10.21037/tgh.2017.11.14.

150. Rasch S, Nötzel B, Phillip V, Lahmer T, Schmid RM, Algül H. Management of pancreatic pseudocysts-A retrospective analysis. *PLoS One*. 2017 Sep 6;12(9):e0184374. doi: 10.1371/journal.pone.0184374.
151. Reddymasu SC, Pakseresht K, Moloney B, Alsop B, Oropezia-Vail M, Olyae M. Incidence of pancreatic fistula after distal pancreatectomy and efficacy of endoscopic therapy for its management: results from a tertiary care center. *Case Rep Gastroenterol*. 2013 Aug 16;7(2):332-9. doi: 10.1159/000354136.
152. Roberts KJ, Karkhanis S, Pitchaimuthu M, Khan MS, Hodson J, Zia Z, et al. Comparison of preoperative CT-based imaging parameters to predict postoperative pancreatic fistula. *Clin Radiol*. 2016 Oct;71(10):986-92. doi: 10.1016/j.crad.2016.06.108.
153. Roberts KJ, Storey R, Hodson J, Smith AM, Morris-Stiff G. Pre-operative prediction of pancreatic fistula: is it possible? *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug;13(4):423-8. doi: 10.1016/j.pan.2013.04.322.
154. Rungsakulkij N, Mingphruedhi S, Tangtawee P, Krutsri C, Muangkaew P, Suragul W, et al. Risk factors for pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: A retrospective study in a Thai tertiary center. *World J Gastrointest Surg*. 2017 Dec 27;9(12):270-280. doi: 10.4240/wjgs.v9.i12.270.
155. Satoi S, Yamamoto T, Yanagimoto H, Yamaki S, Kosaka H, Hirooka S, et al. Does modified Blumgart anastomosis without intra-pancreatic ductal stenting reduce post-operative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy? *Asian J Surg*. 2018 Aug 4. pii: S1015-9584(18)30231-8. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.06.008.
156. Schindl M, Függer R, Götzinger P, Längle F, Zitt M, Stättner S, et al. Randomized clinical trial of the effect of a fibrin sealant patch on pancreatic fistula formation after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 2018 Jun;105(7):811-819. doi: 10.1002/bjs.10840.
157. Schrempf M, Anthuber M. Pancreaticojejunostomy: duct-to-mucosa anastomosis or invagination anastomosis? *Chirurg*. 2018 Apr;89(4):311. doi: 10.1007/s00104-018-0627-0.

158. Shen Y, Jin W. Early enteral nutrition after pancreatoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Aug;398(6):817-23. doi: 10.1007/s00423-013-1089-y.
159. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442.
160. Smits FJ, Van Santvoort HC, Besselink MG, Batenburg MCT, Slooff RAE, Boerma D, et al. Management of severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *JAMA Surg.* 2017 Jun 1;152(6):540-548. doi: 10.1001/jamasurg.2016.5708.
161. Smits FJ, Van Santvoort HC, Molenaar IQ. Nonoperative management of pancreatic fistula-reply. *JAMA Surg.* 2018 Jan 1;153(1):94-95. doi: 10.1001/jamasurg.2017.3378.
162. Søreide K, Labori KJ. Risk factors and preventive strategies for post-operative pancreatic fistula after pancreatic surgery: a comprehensive review. *Scand J Gastroenterol.* 2016 Oct;51(10):1147-54. doi: 10.3109/00365521.2016.1169317.
163. Strobel O, Büchler MW. Postoperative pancreatic fistula : Update of definition and grading. *Chirurg.* 2019 Feb 13. doi: 10.1007/s00104-019-0829-0.
164. Taheri A, Mansoori P, Sandoval LF, Feldman SR, Pearce D, Williford PM. Electrosurgery: part I. Basics and principles. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Apr;70(4):591.e1-591.e14. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.056.
165. Taheri A, Mansoori P, Sandoval LF, Feldman SR, Pearce D, Williford PM. Electrosurgery: part II. Technology, applications, and safety of electrosurgical devices. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Apr;70(4):607.e1-607.e12. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.055.
166. Tajima Y, Kawabata Y, Hirahara N. Preoperative imaging evaluation of pancreatic pathologies for the objective prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surg Today.* 2018 Feb;48(2):140-150. doi: 10.1007/s00595-017-1529-3.

167. Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Konishi M. Measure of pancreas transection and postoperative pancreatic fistula. *J Surg Res.* 2016 May 15;202(2):276-83. doi: 10.1016/j.jss.2016.01.008.
168. Takeishi K, Maeda T, Yamashita Y, Tsujita E, Itoh S, Harimoto N, et al. A Cohort study for derivation and validation of early detection of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2016 Feb;20(2):385-91. doi: 10.1007/s11605-015-3030-x.
169. Teixeira UF, Rodrigues PD, Goldoni MB, Sampaio JA, Fontes PRO, Waechter FL. Early drain fluid amylase is useful to predict pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: lessons learned from a Southern brazilian center. *Arq Gastroenterol.* 2018 Apr-Jun;55(2):160-163. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-28.
170. Tol JA, Busch OR, Van Delden OM, Van Lienden KP, Van Gulik TM, Gouma DJ. Shifting role of operative and nonoperative interventions in managing complications after pancreatoduodenectomy: what is the preferred intervention? *Surgery.* 2014 Sep;156(3):622-31. doi: 10.1016/j.surg.2014.04.026.
171. Valikhnovska KG, Savytska IM. Features of the application of electrosurgical methods in pancreatic surgery. *East Eur Sci J.* 2019;(7 Pt 1):14-20.
172. Vallance AE, Young AL, Macutkiewicz C, Roberts KJ, Smith AM. Calculating the risk of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a systematic review. *HPB.* 2015 Nov;17(11):1040-8. doi: 10.1111/hpb.12503.
173. Van Hilst J, De Pastena M, De Rooij T, Alseidi A, Busch OR, Van Dieren S, et al. Clinical impact of the updated international postoperative pancreatic fistula definition in distal pancreatectomy. *HPB (Oxford).* 2018 Nov;20(11):1044-1050. doi: 10.1016/j.hpb.2018.05.003.
174. Vanbrugghe C, Ronot M, Cauchy F, Hobeika C, Dokmak S, Aussilhou B, et al. Visceral obesity and open passive drainage increase the risk of pancreatic fistula following distal pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2018 Aug 17. doi: 10.1007/s11605-018-3878-7.

175. Veillette G, Dominguez I, Ferrone C, Thayer SP, McGrath D, Warshaw AL, et al. Implications and management of pancreatic fistulas following pancreaticoduodenectomy: the Massachusetts General Hospital experience. *Arch Surg*. 2008 May;143(5):476-81. doi: 10.1001/archsurg.143.5.476.
176. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2011 Aug 13;378(9791):607-20. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0.
177. Wang X, Tan CL, Zhang H, Chen YH, Yang M, Ke NW, et al. Short-term outcomes and risk factors for pancreatic fistula after pancreatic enucleation: A single-center experience of 142 patients. *J Surg Oncol*. 2018 Feb;117(2):182-190. doi: 10.1002/jso.24804.
178. Watanabe Y, Nishihara K, Matsumoto S, Okayama T, Abe Y, Nakano T. Effect of postoperative major complications on prognosis after pancreatectomy for pancreatic cancer: a retrospective review. *Surg Today*. 2017 May;47(5):555-567. doi: 10.1007/s00595-016-1426-1.
179. Waterhouse MA, Burmeister EA, O'Connell DL, Ballard EL, Jordan SJ, Merrett ND, et al. Determinants of outcomes following resection for pancreatic cancer-a population-based study. *J Gastrointest Surg*. 2016 Aug;20(8):1471-81. doi: 10.1007/s11605-016-3157-4.
180. Wellner UF, Kayser G, Lapshyn H, Sick O, Makowiec F, Höppner J, et al. A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *HPB*. 2010 Dec;12(10):696-702. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00239.x.
181. Wellner UF, Makowiec F, Sick O, Hopt UT, Keck T. Arguments for an individualized closure of the pancreatic remnant after distal pancreatic resection. *World J Gastrointest Surg*. 2012 May 27;4(5):114-20. doi: 10.4240/wjgs.v4.i5.114.
182. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007 Jul;142(1):20-5.
183. Winer LK, Dhar VK, Wima K, Lee TC, Morris MC, Shah SA, et al. Perioperative net fluid balance predicts pancreatic fistula after

pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2018 Jun 4. doi: 10.1007/s11605-018-3813-y.

184. Wroński M, Cebulski W, Witkowski B, Guzel T, Karkocha D, Lech G, et al. Surgical management of the grade C pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2019 Feb 15. doi: 10.1016/j.hpb.2019.01.006.

185. Wu JM, Kuo TC, Chen HA, Wu CH, Lai SR, Yang CY, et al. Randomized trial of oral versus enteral feeding for patients with postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg.* 2019 Feb;106(3):190-198. doi: 10.1002/bjs.11087.

186. Xia W, Zhou Y, Lin Y, Yu M, Yin Z, Lu X, et al. A predictive risk scoring system for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Med Sci Monit.* 2018 Aug 16;24:5719-5728. doi: 10.12659/MSM.911499.

187. Yamamoto T, Satoi S, Yanagimoto H, Hirooka S, Yamaki S, Ryota H, et al. Clinical effect of pancreaticojejunostomy with a long-internal stent during pancreaticoduodenectomy in patients with a main pancreatic duct of small diameter. *Int J Surg.* 2017 Jun;42:158-163. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.04.056.

188. Yang J, Huang Q, Lin X, Liu C, Hu J, Li R, et al. The clinical value of pancreatic fistula risk predicting system after pancreaticoduodenectomy. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2015 Jun 1;53(6):410-4.

189. Yang J, Huang Q, Wang C. Postoperative drain amylase predicts pancreatic fistula in pancreatic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2015 Oct;22:38-45. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.07.007.

190. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 2000 Sep;232(3):419-29.

191. Yoshino J, Ban D, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, et al. The clinical implications of peripancreatic fluid collection after distal pancreatectomy. *World J Surg.* 2019 Apr 19. doi: 10.1007/s00268-019-05009-8.

192. Young S, Sung ML, Lee JA, DiFronzo LA, O'Connor VV. Pasireotide is not effective in reducing the development of postoperative pancreatic fistula. *HPB*. 2018 Jul 28. doi: 10.1016/j.hpb.2018.03.007.
193. Zhang GQ, Li XH, Ye XJ, Chen HB, Fu NT, Wu AT, et al. Internal versus external drainage with a pancreatic duct stent for pancreaticojejunostomy during pancreaticoduodenectomy for patients at high risk for pancreatic fistula: a comparative study. *J Surg Res*. 2018 Dec;232:247-256. doi: 10.1016/j.jss.2018.06.033.
194. Zhang H, Zhu F, Shen M, Tian R, Shi CJ, Wang X, et al. Systematic review and meta-analysis comparing three techniques for pancreatic remnant closure following distal pancreatectomy. *Br J Surg*. 2015 Jan;102(1):4-15. doi: 10.1002/bjs.9653.
195. Zhang L, Lou WH. Updates and analyzation of postoperative pancreatic fistula system of consensus statement on the diagnosis, treatment, and prevention of common complications after pancreatic surgery(2017). *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2017 Jul 1;55(7):504-506. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.07.006.
196. Zhang X, Ma L, Gao X, Bao H, Liu P, Aziz A, et al. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Today*. 2015 May;45(5):585-94. doi: 10.1007/s00595-014-1030-1.
197. Zhou Y, Yu J, Wu L, Li B. Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on occurrences of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Asian J Surg*. 2015 Jul;38(3):155-60. doi: 10.1016/j.asjsur.2015.02.002.
198. Zhou YM, Zhou X, Wan T, Xu D, Si XY. An evidence-based approach to the surgical interventions for severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Surgeon*. 2018 Apr;16(2):119-124. doi: 10.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Валіхновська КГ. Вплив методів резекції на структурно-функціональні зміни підшлункової залози. Клін. хірургія. 2018;85(7):75-8. doi: 10.26779/2522-1396.2018.07.75.
2. Валіхновська КГ. Панкреатичні нориці після резекцій підшлункової залози. Аналіз причин виникнення та методів профілактики. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2018;22(4):640-46. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-11.
3. Валіхновська КГ. Ретроспективний аналіз факторів ризику виникнення панкреатичних нориць у хворих після панкреатодуоденальних резекцій. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2018;22(3):436-41. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-07.
4. Усенко ОЮ, Валіхновська КГ, Савицька ІМ, Кропельницький ВО. Вплив монополярного та біполярного методів резекції на відновні процеси в підшлунковій залозі. Клін. хірургія. 2018;85(12):55-9. doi: 10.26779/2522-1396.2018.12.55. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
5. Усенко ОЮ, Валіхновська КГ, Савицька ІМ, Ліходієвський ВВ. Експериментальне дослідження морфологічних змін у підшлунковій залозі після її резекції із застосуванням електрохірургічних інструментів. Клін. хірургія. 2018;85(10):74-7. doi: 10.26779/2522-1396.2018.10.74. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
6. Valikhnovska KG, Savytska IM. Features of the application of electrosurgical methods in pancreatic surgery. East Eur Sci J. 2019;(7 Pt 1):14-20. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*

7. Валіхновська КГ, Савицька ІМ, Д'ячкова НВ, Ліходієвський ВВ, Дубенко ДЄ. Морфологічні зміни підшлункової залози безпосередньо після резекції із застосуванням електрохірургічних інструментів: експериментальне дослідження. В: Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю до 150-річчя кафедри гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця Досягнення та перспективи сучасної гістології; 2018 Жовт 4-5; Київ. Київ; 2018, с. 83-4. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка тез до публікації).*

ДОДАТОК 2**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Тези «Морфологічні зміни підшлункової залози безпосередньо після резекції із застосуванням електрохірургічних інструментів: експериментальне дослідження» представлені на науково-практичну конференцію з міжнародною участю до 150-річчя кафедри гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця «Досягнення та перспективи сучасної гістології» (м. Київ, 2018).
2. Матеріали дисертаційного дослідження представлені на Всеукраїнській практичній конференції молодих учених, присвяченій Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» (м. Київ, 2019).