

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В. ВИШНЕВСКОГО  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Анищенко**

**Мария Александровна**

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИИ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
С ПРОДОЛЬНОЙ ПАНКРЕАТОЕЮНОСТОМИЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ  
ПАНКРЕАТИТЕ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Кригер Андрей Германович

Москва 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1 Этиология и патогенез хронического панкреатита .....	10
1.2 Болевой синдром при хроническом панкреатите .....	12
1.3 Основные принципы хирургического лечения хронического панкреатита...	15
1.4 Факторы, влияющие на эффективность хирургического лечения .....	17
1.5 Оценка эффективности хирургического лечения. Качество жизни .....	27
1.6 Заключение .....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1.Характеристика клинических наблюдений .....	32
2.2.Инструментальные методы обследования .....	36
2.3 Техника дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией.....	39
2.4 Гистологическое исследование операционного материала .....	42
2.5 Отдаленные результаты. Оценка качества жизни .....	42
2.6 Статистическая обработка данных.....	43
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКУЮ И МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ КАРТИНУ .....	45
3.1 Клинические периоперационные характеристики пациентов с различной продолжительностью заболевания.....	45
3.2 Результаты периоперационной КТ.....	46
3.3 Доля ацинарных структур в резецированной паренхиме головки ПЖ (% содержание от площади среза) .....	51
3.4 Взаимосвязь между особенностями КТ-контрастирования паренхимы ПЖ и долей ацинарных структур при гистологическом исследовании .....	53
ГЛАВА 4 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧАСТИЧНОЙ РЕЗЕКЦИИ ГОЛОВКИ ПЖ С ПРОДОЛЬНОЙ ПАНКРЕАТОЕЮНОСТОМИЕЙ ПРИ ХП .....	56
4.1 Рецидив болевого синдрома в отдаленном периоде .....	56
4.2 Экзокринная недостаточность ПЖ в отдалённом периоде.....	65

4.3 Эндокринная недостаточность ПЖ в отдалённом периоде .....	72
4.4 Качество жизни пациентов в отдалённом периоде и влияющие на него факторы .....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	89
ВЫВОДЫ .....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	111

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический панкреатит – хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание ПЖ. ХП характеризуется локальной или диффузной деструкцией паренхимы ПЖ, а также атрофией железистой ткани и её фиброзным перерождением, поражением протоковой системы ПЖ с образованием кист и конкрементов. Указанные процессы неминуемо влекут за собой болевой синдром различной интенсивности, нарушения экзокринной и эндокринной функций [6;8,9,22].

Распространенность ХП в Европе составляет 25,0–26,4 случаев на 100 тыс. населения [22,83]. За последние 30 лет в мире заболеваемость ХП выросла более чем в два раза [83]. В европейских странах частота выявления ХП находится в пределах 5-10 случаев на 100 тыс. населения; в мире – 1,6–23 случая на 100 тыс. населения в год [83;112;118]. При этом средний возраст пациентов с впервые выявленным ХП снизился с 50 до 39 лет [110;118]. Необходимо отметить, что практически каждый четвертый пациент, находящийся на стационарном лечении по поводу обострения ХП, госпитализируется повторно в течение 30 дней после выписки [111]. В России официальная статистика относительно ХП отсутствует. В сводных отчетах Министерства Здравоохранения РФ не представлена информация по эпидемиологии ХП. В методических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита указано, что распространенность ХП в России составляет 27,4–50,0 случая на 100 тыс. населения [3, 15].

Актуальность проблемы лечения ХП обусловлена его широким распространением среди людей трудоспособного возраста. Длительное прогредиентное течение заболевания отрицательно влияет на качество жизни (КЖ) пациентов, и ведет к полной либо частичной утрате трудоспособности. Инвалидизация при ХП составляет 15% [83,110,118]. ХП также ассоциирован с 4-5-кратным увеличением риска смерти по сравнению с общей популяцией [83,112]

ХП — в первую очередь гастроэнтерологическое заболевание. Пациенты, страдающие ХП, нуждаются в постоянном наблюдении врача-гастроэнтеролога и грамотной консервативной терапии [15,49,100]. К помощи хирурга-панкреатолога прибегают только в заключительных стадиях заболевания, когда другие методы лечения не приносят желаемого результата. Так, в популяционном исследовании Bliss L.A. и соавт. представлены данные о 21 445 больных, находившихся на стационарном лечении по поводу хронического панкреатита в клиниках штата Флорида (США) с 2007 по 2011 год [52]. Хирургическое лечение было проведено лишь у 1062 пациентов (4,95%). Однако, по данным литературных источников, эффективность консервативного лечения в сочетании с эндоскопическими вмешательствами не превышает 30% [5,54,87]. Многие авторы отмечают низкое качество медицинской помощи больным ХП, в том числе в связи с многочисленными ошибками в диагностике, подборе консервативной терапии и определении оптимального срока хирургического лечения [87,91,94,110,113]. При этом оперативное вмешательство не является гарантией надёжного купирования болевого синдрома: эффективность хирургического лечения ХП колеблется в широких пределах (62%-85%) [5,50,53,54,64,82]. По всей вероятности, существует группа пациентов, которые не получают адекватную терапию и вынуждены мириться с персистирующим заболеванием.

Этот факт ставит под сомнение традиционную стратегию лечения ХП, и заставляет пересмотреть место хирургических вмешательств в борьбе с данным заболеванием (показания, срок, объем, факторы, влияющие на результат).

Таким образом, ХП – социально значимое заболевание, поскольку поражает преимущественно трудоспособное население. На сегодняшний день складывается негативная ситуация в отношении своевременной диагностики и лечения ХП. Значительное число пациентов не получает своевременного лечения и не достигает ожидаемого эффекта. В первую очередь это касается сохранения болевого синдрома и связанного с ним низкого КЖ, что ведёт к неспособности полноценного участия в жизни семьи и профессиональной деятельности вплоть

до полной десоциализации. Существует проблема в определении оптимального срока для перехода к агрессивной хирургической тактике. Кроме того, окончательно не определены условия, позволяющие достичь желаемого результата от хирургического вмешательства.

Указанные выше проблемы послужили причиной к проведению нашего исследования.

### **Цель исследования**

Улучшение отдаленных результатов хирургического лечения больных хроническим панкреатитом, перенесших резекцию головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить качество жизни и частоту купирования болевого синдрома у пациентов после резекции головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией у больных ХП.

2. Определить различия в интенсивности и характере болевого синдрома, потребности в симптоматической анальгетической терапии, панкреатических ферментах у лиц, оперированных на разных сроках ХП, а также определить количество функционирующей паренхимы у данных пациентов.

3. Выявить влияние продолжительности заболевания ХП, объёма резекции головки, степени фиброзных изменений поджелудочной железы на болевой синдром, экзокринную, эндокринную недостаточность и качество жизни в отдалённом периоде.

4. Выделить факторы, влияющие в отдалённом периоде на сохранение болевого синдрома, экзокринной и эндокринной недостаточностей.

**Научная новизна:**

1. На основании данных лучевой диагностики объективно определён оптимальный объём резекции головки ПЖ при ХП.
2. Количество сохранных ацинарных структур паренхимы ПЖ позволяет прогнозировать отдалённый результат хирургического лечения по поводу ХП.
3. Определены факторы, влияющие на отдалённый результат хирургического лечения ХП.

**Практическая значимость:**

1. Обоснована необходимость хирургического лечения ХП в сроки до 36 месяцев от начала заболевания
2. С помощью оценки результатов компьютерной томографии брюшной полости определён оптимальный объём резекции головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите.
3. На основании данных лучевых и гистологического методов исследования выделены факторы, позволяющие прогнозировать отдалённый результат хирургического лечения, подобрать адекватную послеоперационную терапию и, тем самым, улучшить качество жизни больных ХП.

**Положения, выносимые на защиту**

1. Тактика раннего хирургического лечения ХП обладает преимуществом перед поздним вмешательством, т.к. позволяет в отдалённом периоде улучшить качество жизни пациентов, обеспечить купирование болевого синдрома, предупредить развитие экзокринной и эндокринной недостаточности.
2. Обширная резекция головки ПЖ (удаление не менее 50% её объёма) с обязательным извлечением «блокирующего» вирсунголита приводит к выраженному снижению болевого синдрома в отдалённом периоде у пациентов с ХП.

3. Информация о состоянии паренхимы ПЖ по данным КТ и гистологического исследования может использоваться в качестве прогностических факторов, оказывающих влияние на отдалённый результат хирургического лечения.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования внесены в практическую работу отдела абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Результаты работы были использованы при пересмотре Клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХП.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на следующих научных конференциях:

1. IV конференция молодых ученых, посвященная памяти академика А.Ф.Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии», г. Обнинск, 29 ноября 2018 г.;
2. I Общероссийский хирургический Форум, г. Москва, 10-12 апреля 2018 г.;
3. IV Всероссийская конференция молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии», г. Москва, 24-25 января 2019 г.;
4. XXII Съезд Общества эндоскопической хирургии России (РОЭХ им. Академика В.Д.Федорова) II Общероссийский хирургический Форум, г. Москва, 10-12 апреля 2019 г.;
5. XIII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2019», г. Москва, 29-30 мая 2019 г.;
6. III Общероссийский хирургический форум, г. Москва, 14 сентября 2020 г.

### **Публикация материалов исследования**

По теме диссертационной работы опубликованы 6 статей в рецензируемых научных изданиях, 8 тезисов в научных сборниках.

Апробация работы состоялась 15 июля 2021 года на заседании на Государственной экзаменационной комиссии по представлению научного доклада об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

#### **Личный вклад автора**

Автор принимала непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов, страдающих ХП, включая ассистенцию на операциях, в течение всего периода обучения в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Автором были лично подготовлены обзор и анализ отечественных и зарубежных публикаций, проведены про- и ретроспективный анализ медицинской документации, анкетирование пациентов, статистическая обработка и оценка полученных результатов

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Этиология и патогенез хронического панкреатита

Понимание причин возникновения заболевания, особенностей патогенеза и механизма развития осложнений необходимо для выбора правильной тактики лечения пациентов, страдающих ХП.

В многочисленных исследованиях показано, что ХП - полиэтиологическое заболевание, и для его развития необходимо сочетание нескольких неблагоприятных факторов [63]. Так в 2007 году была предложена многофакторная классификация M-ANNHEIM, которая является квинтэссенцией знаний по этиологии, особенностям течения и степени функциональных нарушений при ХП. Причиной развития ХП является чрезмерный прием алкоголя (Multiple Alcohol - более 80 г/день в пересчете на чистый спирт), курение (Nicotin), неправильное питание (Nutrition), наследственность (Hereditary), нарушение оттока панкреатического секрета (Efferent), иммунологические расстройства (Immunological), метаболические нарушения (Metabolic) [76;109].

**Таблица 1 Множественные факторы риска классификации M-ANNHEIM [76;109]**

A	(Alcohol) Употребление алкоголя: Злоупотребление (> 80 г/день); Употребление в большом количестве (20-80 г/день); Умеренное потребление (< 20 г/день)
N	(Nicotine) Курение: рассчитывается в виде пачко-лет
N	(Nutrition) Питание: Особенности питания (чрезмерное потребление жиров и дефицит белков); Гиперлипидемия

## Продолжение таблицы 1

Н	(Hereditary) Наследственность: Наследственный панкреатит; Семейный панкреатит; Идиопатический панкреатит с ранними/поздними проявлениями; Тропический панкреатит (мутации в генах PRSS1, CFTR и SPINK1)
Е	(Efferent) Факторы, влияющие отток секрета ПЖ, и, тем самым на панкреатическую гипертензию: Pancreas divisum; Аномалии развития ПЖ( кольцевидная ПЖ и пр.); Блок протоков ПЖ (например, конкрементом, опухолью); Посттравматические рубцовые стриктуры панкреатическом протоков; Дисфункция сфинктера Одди
I	(Immune) Иммунологические факторы. Аутоиммунный панкреатит
М	(Metabolic) Метаболические факторы: Гиперпаратиреоз и гиперкальциемия; Хроническая болезнь почек; Лекарственный панкреатит; Токсический панкреатит.

По всей вероятности, ведущую роль в развитии ХП играет генетическая природа, на что указывают обнаруженные у пациентов с ХП мутации в генах, кодирующих синтез и секрецию панкреатических ферментов (SPINK1, PRSS1, CFTR, CPA1) [81,105]. Неконтролируемая экспрессия мутантных генов и синтез «дефектных» ферментов влекут нарушение секреции зимогенных гранул и накопление ферментов в эндоплазматическом ретикулуме ацинарных клеток. Это

приводит к развитию так называемого «ферментативного стресса» и панкреатита. Даже при условии отсутствия известных генных мутаций у пациентов с ХП, нельзя исключить генетическую природу возникновения заболевания. В настоящее время проводятся исследования по выявлению новых мутаций в популяции [81;95;105;128;131].

Большинство исследователей склоняются к гипотезе, что ХП развивается под влиянием мощного триггерного агента на фоне генетической предрасположенности [32,131]. В дальнейшем запускается каскад непрерывных патологических процессов в ПЖ, которые невозможно остановить, но можно замедлить.

Целью лечения ХП является именно замедление воспалительных изменений и борьба с развивающимися осложнениями. Например, декомпрессия панкреатического протока замедлит фиброзное перерождение паренхимы железы, но полностью его не остановит. Это может означать, что больным ХП, требуется проведение постоянной консервативной терапии под наблюдением гастроэнтеролога, при необходимости дополненное своевременным малоинвазивным эндоскопическим или хирургическим лечением.

## **1.2 Болевой синдром при хроническом панкреатите**

Болевой синдром является ведущим клиническим проявлением ХП и, в случае неэффективности консервативных методов лечения, одним из основных показаний к хирургическому лечению [45;61]. Болевой синдром, имеет сложный генез, связанный с развитием патологических изменений как на уровне периферической, так и центральной нервной системы. Этиопатогенетически, боль при ХП имеет ноцицептивный, невропатический и психогенный характер[10;21;61].

В основе ноцицептивного механизма боли лежит активация ноцицепторов (свободных нервных окончаний паренхимы ПЖ) под действием провоспалительных медиаторов. Воспалительные изменения ПЖ, которые

сопровожаются накоплением биологически активных веществ и медиаторов в паренхиме ПЖ, запускают процесс формирования боли. Панкреатическая гипертензия приводит к ишемии паренхимы ПЖ, что усугубляет выраженность воспалительных и фиброзных изменений, а, следовательно, и болевого синдрома [61].

Развитие невропатического болевого синдрома объясняют нарушением механизма генерации и проведения болевого сигнала по нервным волокнам и процессов контроля активации нейронов-ноцицепторов в соответствующих центрах спинного и головного мозга. Персистирующий фиброзно-воспалительный процесс приводит к повреждению и ремоделированию нервных волокон, постоянная афферентная импульсация влечет за собой дезорганизацию работы проводящих путей и центральной нервной системы [10,26]. В результате формируется неадекватная реакция нервного волокна на раздражение, что существенно меняет паттерн передаваемого нервного импульса. Происходит сенситизация ноцицептивных нейронов, отвечающих за восприятие боли, гибель тормозных интернейронов, активация нейропластических процессов. В итоге формируются новые контакты тактильных и ноцицептивных афферентных нейронов, повышается эффективность синаптической передачи [1;2;10;20;21;33]. В этих условиях облегчается формирование болевого ощущения.

Существует мнение, что болевой синдром может формироваться по последовательным сценариям. При невозможности ликвидировать первичный триггерный агент, вызывающий болевое ощущение, ноцицептивная боль развивается в невропатическую а, затем, и в психогенную. Последняя ведет к эмоциональному истощению и сложнее всего поддается лечению. [1;2;10;20;33].

Исходя из патогенеза боли, очевидна необходимость комплексного лечения болевого синдрома, которое помимо традиционной анальгетической терапии включает применение нейропротекторов, а также психологическую коррекцию медикаментозными и немедикаментозными средствами [33;47;99;106;113].

Общепринятой является трехступенчатая схема анальгетической терапии, предложенная ВОЗ. Её суть заключается в поэтапном переходе от ненаркотических анальгетиков (НПВП, парацетамол), к слабым опиоидным анальгетикам и, при неэффективности двух предыдущих ступеней, к сильным опиоидным препаратам. При отсутствии ожидаемого эффекта допустимо дополнение терапии препаратами-коанальгетиками (антидепрессантами (АД), противосудорожными препаратами (ПЭП), миорелаксантами) [1;2;10;15; 61;99;106;113]. Указанные препараты воздействуют на нейротрансмиттеры (серотонин, адреналин, гамма-аминомасляную кислоту) и ионные каналы, участвующие в передаче болевого синдрома.

Применяемые ранее хирургические вмешательства на периферических нервах: торакоскопическая спланхникэктомия, нейроаксиальная блокада в настоящее время практически не применяются у пациентов с ХП вследствие короткого безболевого периода после вмешательства [56;79]

Предложенные теории интра- и экстрапанкреатической ноцицепции [61], теория периферической нейропатии, центральной сенситизации и гипераллферентации не исключают, а дополняют друг друга, описывая отдельные звенья сложной цепи формирования, передачи и восприятия болевого импульса. Хроническая боль при ХП – является не просто симптомом, а самостоятельным заболеванием, требующим отдельного внимания и комплексного этиопатогенетического лечения.

При хирургическом лечении ХП, осложненного некупируемым болевым синдромом, задачей хирурга является устранить один из первичных механизмов формирования боли – панкреатическую гипертензию. При этом необходимо помнить, что адекватный результат может быть получен только при комплексном подходе к проблеме хронической боли при ХП.

### **1.3 Основные принципы хирургического лечения хронического панкреатита**

Согласно большинству клинических рекомендаций в лечении ХП придерживаются ступенчатой модели, которая заключается в этапном переходе от консервативной терапии к инвазивным методам при развитии специфических осложнений или неэффективности анальгетической терапии. К полостному вмешательству на ПЖ прибегают в случае, когда возможности консервативного и эндоскопического лечения исчерпаны. Показания к операции в большинстве мировых клинических рекомендаций примерно одинаковы [11,12,48,49,55,66,78]:

1. Выраженный болевой синдром, ведущий к утрате трудоспособности и инвалидизации;
2. Неэффективность анальгетической терапии в течение 3–6 месяцев с риском развития или подтвержденным фактом наркотической зависимости;
3. Вовлечение в патологический процесс соседних органов или развитие жизнеугрожающего состояния (кровотечение, непроходимость двенадцатиперстной кишки (ДПК), механическая желтуха, и др.);
4. Технические сложности или отсутствие эффекта от эндоскопических вмешательств в течение 6-8 недель;
5. Рецидив болевого синдрома после успешного эндоскопического лечения, при условии удаления стента протока ПЖ спустя 12-24 месяца;
6. Подозрение на малигнизацию.

В настоящее время существует несколько вариантов хирургических операций при ХП - резекционные, дренирующие и резекционно-дренирующие вмешательства. Последние (частичная/субтотальная резекция головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией) являются «золотым стандартом»

хирургического лечения ХП, осложненного вируснохолитиазом и панкреатической гипертензией [27,65,78,88].

Ранее панкреатодуоденальная резекция (ПДР) была основной операцией, применяемой при так называемом «головчатом» панкреатите [41,117]. Ситуация изменилась в 1987 году, когда немецкий хирург Ch.Frey предложил новый тип вмешательства – частичную резекцию головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией [72;73].

Показанием к операции Фрея являются увеличение головки ПЖ на фоне фиброзно-воспалительных изменений с панкреатической гипертензией [11,19].

Операция заключается в сочетании частичной резекции головки поджелудочной железы в виде «вылущивания» ядра фиброзно измененной паренхимы головки с оставлением «скорлупы» толщиной не более 5 мм, дополненной продольной панкреатоеюностомией. Основным преимуществом вмешательства является обеспечение декомпрессии панкреатического протока на всем протяжении, за счет экстракции блокирующих конкрементов и рассечения протока ПЖ. Парциальная резекция головки в свою очередь направлена не только на обеспечение дренажной функции, но и направлена на удаление пейсмейкерной зоны, которая, как считают многие авторы, является одним из пусковых механизмов в развитии боли [42, 62,108,114,117,121]. Удаление фиброзно измененных тканей головки ПЖ, блокирующих конкрементов ППЖ в сочетании с продольной панкреатоеюностомией позволяет обеспечить адекватную декомпрессию ППЖ, устранить панкреатическую гипертензию, а следовательно, разорвать одно из звеньев патогенеза заболевания и формирования болевого синдрома [62,114,117,121,124]. Органосохраняющий характер вмешательства имеет преимущества в отношении длительности вмешательства, риска развития интра- и послеоперационных осложнений [13,18,80,124].

Появление резекционно-дренирующих вмешательств позволило ограничить показания к выполнению ПДР при ХП до декомпенсированной дуоденальной

непроходимости на фоне ХП с кистозной трансформацией стенки ДПК, ХП с признаками малигнизации [100].

## **1.4 Факторы, влияющие на эффективность хирургического лечения**

### *1.4.1 Отсутствие эффекта от хирургического лечения*

Несмотря на положительные результаты хирургического лечения ХП, существует группа пациентов, у которых оперативное вмешательство не является эффективным. В кросс-секционном когортном исследовании Van der Gaag NA и соавт. представлены результаты наблюдения за 223 пациентами с медианой 63 месяца, у которых было выполнено хирургическое вмешательство по поводу ХП. Полное исчезновение болевого синдрома, или выраженное снижение его интенсивности отмечены у 68% больных, умеренная боль была у 19% , а у 12% зарегистрировано сохранение тяжелого болевого синдрома [124].

Zheng Z. опубликовал результаты хирургического лечения 123 пациентов с ХП, из них у 66 была проведена ДСРГ ПЖ (40 - операция Фрея, 18 - операция Бегера, 8 – бернский вариант дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ). Медиана наблюдения составила 31 месяц. Полное отсутствие боли, или значимое её купирование отмечено среди 81% больных, выраженное уменьшение интенсивности болевого синдрома в 17% случаев, а его сохранение лишь в 5% случаев [133].

Riediger и соавт. представили следующие отдаленные результаты хирургического лечения (медиана наблюдения 56 мес.): 57% пациентов после ДСРГ ПЖ были полностью свободны от болевого синдрома, 43 % - жаловались на его возобновление [104].

Именно сохранение или рецидив болевого синдрома в послеоперационном периоде явились причиной активного поиска факторов неудачи хирургического лечения.

### *1.4.2 Оптимальный срок хирургического лечения*

В течение последнего десятилетия мировое медицинское сообщество пересмотрело стратегию лечения ХП: на замену этапному подходу пришла концепция раннего хирургического лечения. В последних согласительных рекомендациях 2020 года отмечено, что вмешательство, выполненное в течение первых 36 месяцев от начала заболевания чаще способствует купированию болевого синдрома, улучшению качества жизни, замедлению развития экзо- и эндокринной недостаточности [87].

Ahmed Ali и соавт. представил результаты когортного многоцентрового исследования хирургического лечения 266 пациентов с медианой наблюдения 62 месяца [36]. В результате анализа одним из факторов, ухудшающих результаты хирургического лечения, была продолжительность заболевания более 3 лет на момент операции. Также автор указывает на уменьшение риска развития сахарного диабета *de novo* у пациентов, оперированных в ранние сроки (менее 3 лет) от начала заболевания [36].

В ретроспективном анализе хирургического лечения 66 пациентов, оперированных по поводу ХП Yang C.J. и соавт. было установлено, что единственным предиктором адекватного обезболивающего эффекта операции является продолжительность заболевания менее 26,5 месяцев от момента возникновения первых симптомов [128]. Ке N. и соавт. также подтвердили, что раннее хирургическое лечение (в первые 36 мес.) позволяют достигнуть более ощутимого обезболивающего эффекта,  $p < 0,02$  [85].

В исследовании Riediger и соавт. отмечено, что позднее проведение хирургических операций увеличивает вероятность развития послеоперационной экзокринной недостаточности ПЖ (ОР 2.47,  $p = 0.002$ ). Также авторы отметили увеличение риска развития СД, но без статистической достоверности (21 против 30 %,  $p = 0.12$ ) [104].

Clarke и соавт. в ретроспективном анализе лечения пациентов с ХП, оперированных в связи с отсутствием эффекта от эндоскопических вмешательств, отметили тенденцию к уменьшению болевого синдрома среди больных, оперированных на более ранних сроках (менее 36 мес.) от первичной манифестации ХП (54 против 87 месяцев)[54].

Alexakis указывает сразу на два взаимосвязанных фактора риска сохранения болевого синдрома: приём опиоидных анальгетиков и продолжительность заболевания до операции. Автор отметил, что пациенты, принимающие опиоидные анальгетики до операции, подвергаются хирургическому лечению на более поздних сроках от начала ХП (среднее, 2,0 против 5,9 лет). В этой же группе пациентов баллы ВАШ в послеоперационном периоде были выше (9 против 8,  $p=0,01$ ). Автор вносит предположение, что неудовлетворительные результаты хирургического лечения указанной группы пациентов, связаны с патологическим фиброзно-воспалительным процессом, который приводит к необратимым изменениям ПЖ [37].

В свою очередь Merdrignac и соавт., выступив в защиту традиционного подхода хирургического лечения, указал, что непосредственные результаты у пациентов, находившихся на этапном лечении (эндоскопическом, затем хирургическом), были сопоставимы с результатами первичного резекционного вмешательства [97].

Из большинства указанных данных работ вытекает новая концепция, согласно которой раннее хирургическое вмешательство способствует замедлению прогрессии ХП, тем самым сохраняя объем функционирующей паренхимы ПЖ и предотвращая формирование устойчивых нервных связей, ведущих к не купируемому болевому синдрому.

#### *1.4.3 Вид вмешательства*

Одним из первых предложенных факторов был выбор метода хирургического вмешательства. В мировой литературе представлено 6 рандомизированных

контролируемых исследований и более 10 ретроспективных исследований, сравнивающих ПДР и различные модификации ДСРГ ПЖ. Многие из них доказывают, что ПДР и ДСРГ ПЖ в равной степени эффективны в отношении купирования болевого синдрома и улучшения КЖ [46,53,64,75,82,86,96,103,133,134].

В то же время, другие исследования описывают различия в отдаленных результатах. Так, в исследовании Клепра и соавт. указали снижение частоты развития эндокринной недостаточности после операции Бегера [90]. При анализе краткосрочных результатов Buchler и соавт. пациенты отметили более значимое купирование болевого синдрома, улучшение качества жизни и набор массы тела пациентов после указанного вмешательства [53]. Izbicki и соавт. выявили превосходство операции Фрея над ПДР [80]. В свою очередь Strate и соавт. через 7 лет провел анализ результатов в этой же группе и не выявил различий в частоте развития эндокринной и экзокринной недостаточности, числе повторных вмешательств и в смертности [120]. В 15-летнем послеоперационном наблюдении Wachman и соавт., указал на большую продолжительность жизни в группе ДСРГПЖ чем в группе пациентов, оперированных в объеме ПДР, но сопоставимое КЖ и уменьшение болевого синдрома [46].

В крупном мета-анализе Zhao X. и соавт., включившем 7 исследований с участием 385 пациентов, подтвердили, что все резекционные вмешательства на ПЖ одинаково эффективны при ХП. При этом он отметил, что ДСРГ ПЖ вне зависимости от модификации имеет преимущество перед ПДР в отношении продолжительности операции, величины кровопотери, послеоперационного койко-дня, а также показателей КЖ и трудовой реабилитации [132].

Не существует и единого мнения в отношении оптимальной методики ДСРГ ПЖ. В настоящее время опубликовано только два РКИ, сравнивающих между собой различные модификации ДСРГ ПЖ [86, 46].

Izbicki и соавт. сравнил отдаленные результаты операции Фрея и Бегера через 1,5 года после вмешательства [80]. В обеих группах наблюдались сопоставимые показатели, отражающие болевой синдром, КЖ, эндокринную и экзокринную недостаточность, и одинаковая частота возникновения специфических осложнений (механическая желтуха, дуоденальная непроходимость, тромбоз ВВ). Спустя 8 лет указанные показатели остались идентичными. Те же результаты были получены и при контрольном наблюдении через 16 лет [46].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании, под руководством Kläiber и соавт. проводилось сравнение операции Бегера и бернского варианта ДСРГ ПЖ. Бернская модификация показала преимущество в раннем послеоперационном наблюдении, но через 10 лет пациенты из обеих групп продемонстрировали сопоставимые результаты [89].

Несмотря на относительно идентичные отдаленные результаты данных технических подходов при ХП, ДСРГ ПЖ с продольной панкреатоеюностомией признана методом выбора при ХП с преимущественным поражением головки ПЖ и выраженным болевым синдромом [87]. В свою очередь ПДР показана при вовлечении ДПК с развитием дуоденальной непроходимости или подозрении на онкологическое перерождение.

#### *1.4.4 Оптимальный объем резекции*

Существующие варианты ДСРГ ПЖ подразумевают различный объем резекции. Очевидно, что другим возможным фактором, влияющим на эффективность хирургического лечения, является объем резекции головки ПЖ. В настоящее время четкие критерии адекватности объема резекции головки ПЖ отсутствуют. Объем резецированной ткани очень variabelен и зависит от ряда факторов: объема собственно головки поджелудочной железы, степени фиброза, калькулеза паренхимы, наличия постнекротических псевдокист, риска развития кровотечения, субъективной оценки интраоперационной ситуации хирургом и его мануальных навыков.

В ряде публикаций авторы отстаивают гипотезу, что максимально обширная резекция головки ПЖ, препятствует рецидиву болевого синдрома [31,41,42,72,73,77,80]. Автор одноимённой операции, Ch.Frey, придерживается мнения, что максимальная резекция головки является залогом удовлетворительного обезболивающего эффекта [72;73]. Гамбургские коллеги разработали модификацию ДСРГ ПЖ, которая предполагает дополнительное более широкое V-образное иссечение вентральной поверхности ПЖ с целью лучшего дренирования протоков второго порядка [50]. Существует предположение, что резекция 60-65% паренхимы обеспечивает достаточную редукцию болевого синдрома [73]. Amudhan A. и соавт. представили результаты проспективного одноцентрового исследования отдаленных результатов хирургического лечения 77 пациентов. Медиана наблюдения составила 13 месяцев. В результате анализа было установлено, что объем резецированной паренхимы менее 48% ведут к рецидиву болевого синдрома или отсутствию эффекта от вмешательства. Однако авторами не была описана процедура измерения объема головки ПЖ до и после операции, а также способ оценки эффективности вмешательства [39].

При этом в литературе встречаются достаточно противоречивые результаты исследований. Коллектив Японских учёных во главе с Sakata опубликовал результаты «минимальной резекции» головки ПЖ, которые превосходят результаты после «классической» субтотальной резекции (рис.2) [107;108]. Группа южнокорейских коллег считает резекцию головки ПЖ и вовсе необязательной. В 2019 году они предложили альтернативное вмешательство – транссекцию перешейка ПЖ с наложением билатерального панкреатикоюноанастомоза. Небольшое количество наблюдений и отсутствие отдаленных результатов пока не позволяет объективно оценить эффективность предложенной методики [59].

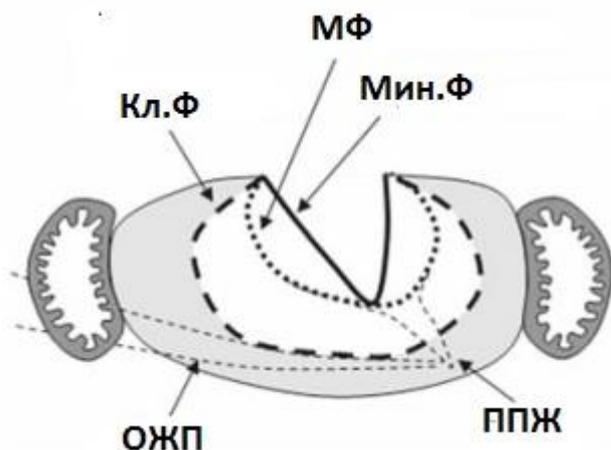


Рис. 2 – объем резекции головки ПЖ при «классической» операции Фрея (Кл.Ф), модифицированном варианте операции Фрея (МФ), «минимальной» резекции (Мин.Ф), ОЖП – общий желчный проток, ППЖ – проток ПЖ (рисунок из статьи Sakata и соавт.).

Мета-анализы, сравнивающие «традиционные» методики ДСРГ ПЖ, единогласно свидетельствуют о равной эффективности всех модификаций вмешательства. При этом в них указано, что объем резекции должен носить персонафицированный характер. В то же время конкретных критериев оптимальной резекции головки в литературе не существует [46,77]. Классическое «вылушивание» ядра головки ПЖ с оставлением 5 мм «скорлупы» паренхимы ПЖ в реальности значительно варьирует и зависит от субъективного решения оперирующего хирурга. Попытки определить оптимальный объем резекции с помощью взвешивания фрагментов операционного материала не увенчались успехом. Очевидно, что использование возможностей современной лучевой диагностики, например КТ с в/в болюсным усилением, позволит точно рассчитать объем удаленной паренхимы ПЖ [91]. В отечественных и зарубежных журналах представлено небольшое количество публикаций, посвященных определению объема остаточной паренхимы ПЖ после хирургического вмешательства. Так, опубликованы четыре статьи, описывающие метод КТ-вольюметрии для оценки гипертрофии резидуальной ПЖ через 6 мес.-1,5 года после операции: в трёх исследованиях после дистальной резекции ПЖ, в одном – после парциальной

резекции ПЖ с сохранением её перешейка. Затем авторы проводили корреляционный анализ между объемом остаточной паренхимы ПЖ и степенью экзокринной недостаточности [91-93;102]. В связи со спецификой исследований, пациенты с ХП целенаправленно были исключены из анализа, кроме работы Phillip, где в выборке были представлены три пациента с ХП [102]. Самарские коллеги в 2017 году представили случай виртуального трёхмерного моделирования области оперативного вмешательства до и после вмешательства у пациента, страдающего ХП [16].

Следовательно, объективных критериев оптимальной резекции головки ПЖ в настоящее время не существует. В первую очередь это связано со сложностями в точном расчёте объёма удаленной паренхимы ПЖ. КТ с в/в болюсным усилением может быть перспективным методом объективного определения объёма резецированной головки ПЖ.

#### *1.4.5 Морфологические особенности ПЖ*

В течение последних лет исследователей заинтересовала взаимосвязь между морфологической структурой паренхимы ПЖ, а именно степенью калькулёза, фиброза ПЖ и отдаленным результатом хирургического лечения [4,7].

В характеристике конкрементов ПЖ учёные обращают внимание на общее количество конкрементов ПЖ либо на их локализацию. Например, Andersen и соавт. занимаясь подсчетом кальцинатов ПЖ, не выявил взаимосвязи между степенью калькулёза ПЖ и отдаленным результатом [43]. Sinha и соавт. утверждает, что наличие кальцинатов ПЖ вне зависимости от их локализации является благоприятным прогностическим фактором: 88% с множественными конкрементами ПЖ отметили значимую редукцию болевого синдрома, а это почти вдвое больше, чем доля пациентов, не имеющих кальцинатов в структуре ПЖ (46%,  $p=0,001$ ) [115;116]. При этом в обоих исследованиях анализ произведён только на дооперационных КТ-сканах, и ни в одном из исследований не был проведён послеоперационный контроль удаления описанных конкрементов.

Вероятно, что существует некий «блокирующий» вирсунголит – самый крупный конкремент, препятствующий оттоку панкреатического секрета, что влечёт за собой развитие панкреатической гипертензии, болевого синдрома и нарушения панкреатических функций (рис.3). При этом понятие «блокирующий» вирсунголит отсутствует в мировой литературе. В настоящее время не было найдено публикаций, посвящённых контролю удаления «блокирующего» вирсунголита.

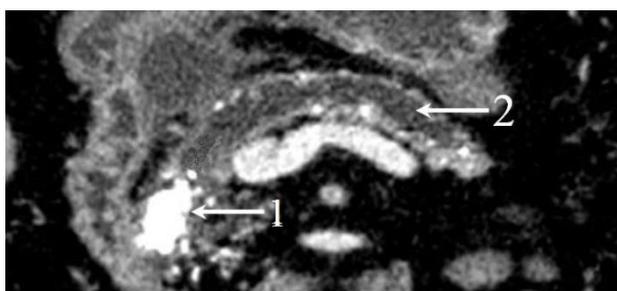


Рис 3. КТ брюшной полости, криволинейная реконструкция по двенадцатиперстной кишке. 1 - «блокирующий» вирсунголит, 2 - проток ПЖ.

Другим прогностическим фактором, отражающим состояние паренхимы ПЖ является её фиброз. Специалисты университета Джонса Хопкинса в 2015 году установили, что выраженный фиброз паренхимы является независимым предиктором положительного эффекта от резекционных вмешательств. Так, уменьшение или полное исчезновение болевого синдрома чаще наблюдалось у пациентов с выраженным фиброзом ПЖ (86% против 46%,  $p=0,001$ ) [115;116].

Т. Кеск, проанализировав отдаленный результат у 92 пациентов после ДСРГ ПЖ, определил, что выраженный фиброз, калькулёз паренхимы, панкреатическая гипертензия являются благоприятными факторами купирования болевого синдрома в отдаленном периоде [86].

В 2019 году группа исследователей университетской клиники Hamburg-Eppendorf, проведя анализ отдаленных результатов хирургического лечения 1146 пациентов, также отметила выраженный фиброз ПЖ как благоприятный

прогностический фактор отсутствия болевого синдрома в отдалённом периоде [45].

В существующих публикациях, при анализе результатов гистологического исследования ПЖ при ХП, внимание специалистов сфокусировано на фиброзных изменениях ПЖ, а не на содержании ацинарных структур [25,43,45,57,116]. Однако указанный параметр может напрямую отражать состояние экзокринной функции ПЖ. Так, выявление специфических изменений морфологической структуры паренхимы ПЖ при ХП возможно только в операционном материале, т.к. рутинное взятие биопсийных образцов паренхимы органа под УЗ- или эндосонографическим контролем не распространено ввиду риска осложнений. Таким образом, анализ образцов операционного материала больных ХП позволяет получить ценную информацию о морфологической структуре паренхимы ПЖ при ХП, а также установить взаимосвязь между продолжительностью заболевания и отдалёнными результатами лечения.

Кроме того, данные о КТ-плотности паренхимы ПЖ также помогут судить о фиброзе паренхимы ПЖ [40,44,60,74,84,119,122]. Разница плотности паренхимы ПЖ в венозную и отсроченную фазы исследования позволяет косвенно судить о преобладании фиброзных изменений паренхимы ПЖ. Указанный феномен основан на более медленном элиминировании контрастного препарата из фиброзной ткани, чем из функционирующей паренхимы. Так, при преобладании фиброзных изменений паренхимы ПЖ, её плотность в отсроченную фазу КТ будет больше, чем в венозную. И наоборот, при преобладании доли функционирующей паренхимы, плотность ПЖ в венозную фазу будет выше, чем в отсроченную. Исследования, основанные на определении плотности паренхимы ПЖ с помощью лучевых методов существуют в мировой литературе.

Ранее Amateau и соавт. для определения степени фиброзных изменений ПЖ использовали МРТ с секретинным тестом, а затем сопоставили полученные результаты с гистологической картиной. В исследование были включены только пациенты, в структуре ПЖ которых отсутствовали конкременты [38].

Bieliuniene E. и соавт. с помощью КТ и МРТ определяли толщину мышечной прослойки и плотность паренхимы ПЖ с целью выявления клинически значимых метаболических нарушений у пациентов с ХП и раком ПЖ [51].

Таким образом, изучение особенностей структуры паренхимы ПЖ при ХП и их влияние на отдалённый результат хирургического лечения в настоящее время является перспективным направлением, которое позволит не просто констатировать выраженность фиброзных изменений, но и оценить их влияние на отдалённый результат.

### **1.5 Оценка эффективности хирургического лечения. Качество жизни**

При оценке отдалённых результатов хирургического лечения ХП исследователи учитывают следующие параметры: рецидив/сохранение болевого синдрома, наличие эндокринной и экзокринной недостаточности и КЖ [123]. Последний показатель является неотъемлемым компонентом в оценке отдалённых результатов хирургического лечения и повсеместно используется в клинических исследованиях [14,17,23,28-30,35,69,90,94]. КЖ включает в себя ряд аспектов жизнедеятельности человека (физическое, психологическое состояние, работоспособность, и факторы, которые влияют на самочувствие (например, боль). Кроме того, показатели КЖ могут быть представлены в виде интегрального значения, что облегчает использование результатов в научной деятельности и упрощает административный процесс принятия решения о целесообразности использования оцениваемого метода [24].

В международной практике для оценки КЖ больных используются анкеты, апробированные в клинических испытаниях. Процесс создания анкеты – сложный многоуровневый процесс, вовлекающий специалистов из разных отраслей: медицины, психологии, статистики, социологии, лингвистики [67;125].

Каждая анкета должна быть многомерной, т.е. оценивать изучаемую проблему во многих аспектах, понятной, простой и лаконичной, легко применимой в различных языковых средах [24]. Национальные институты США (НИН) создали

PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) – информационную систему, устанавливающую основные принципы сбора, работы, интерпретации информации, используемой в клинических исследованиях [118]. В соответствии с PROMIS, каждая анкета, применяемая в клинических испытаниях, должна пройти оценку психометрических свойств, а именно надежности, валидности и чувствительности. Психометрические свойства анкеты определяются в ходе статистического анализа. Надежность (reliability), или точность анкеты, способность анкеты достоверно представлять информацию о состоянии пациента в числовом эквиваленте. Надежность анкеты определяют, вычислив альфа Кронбаха ( $\alpha$ ) -коэффициент, который отражает внутреннюю согласованность характеристик анкеты [24,58]. Надежной считается анкета, для которой  $\alpha$  больше 0,7.

Валидность анкеты – способность достоверно представлять основную характеристику, заложенную в анкете. Например, анкета по оценке качества жизни больных ХП не может содержать вопросы об интенсивности суставной боли.

Чувствительность анкеты особенно важна при исследовании динамики состояния пациента, т.к. это способность выявлять изменения в показателях КЖ.

Анкеты по оценке КЖ подразделяются на общие, не имеющие нозологической специфики, и специальные, созданные для определенного заболевания [127].

Для пациентов, страдающих ХП, были валидированы общие анкеты SF-36, QLQ EORTS-C30. Первая была разработана для оценки КЖ больных хроническими заболеваниями, вторая – для онкологических пациентов. Существует русскоязычный валидированный аналог данных анкет. Несмотря на простоту в использовании, был выявлен ряд недостатков общих анкет: низкая специфичность, валидность по отдельным пунктам анкеты [24,70;71;101].

В 1995 г. *Eisen G.* и соавт. впервые заявили о разработке специальной анкеты по оценке КЖ больных ХП [68]. Однако автор в дальнейшем не публиковал работ по данной теме.

В 2006 году была представлена анкета QLQ EORTS-Pan 26 [125, 67]. Она является дополнением к анкете EORTS-C30 и предназначена для пациентов, страдающих раком ПЖ. В 2017 году анкета прошла окончательную валидацию, и была разрешена для использования у пациентов с ХП [67]. Оригинал анкеты написан на английском языке. Для перевода анкеты на другой язык также необходимо проведение отдельного научного исследования включающего процедуру прямого и обратного перевода, определения надежности, валидности и чувствительности переведенного образца [24]. Валидированный перевод указанной анкеты отсутствует. Wassef и соавт. из Медицинского университета штата Массачусетс создали единственную на сегодняшний день специальную анкету PANQOLY-18 по оценке КЖ больных ХП [126]. В 2016 году анкета была валидирована для клинических испытаний. Процедура языковой адаптации PANQOLY-18 для жителей других стран еще не проводилась.

Коллеги из Рязанского государственного медицинского университета предложили собственную анкету для больных ХП, несколько видоизменив известную шкалу оценки желудочно-кишечных симптомов Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs) [23]. Анкета показала хорошие показатели чувствительности и надёжности, однако пока она не может быть использована вследствие незавершенности процедуры валидации анкеты.

Оценка КЖ является стандартом в интерпретации результатов лечения больных хроническими заболеваниями. Определение КЖ позволяет не только оценить состояние и скорректировать программу лечения каждого конкретного пациента, но и проводить анализ эффективности разных подходов в лечении исследуемого заболевания в популяции. Это позволяет разработать экономически выгодную концепцию лечения, оптимизировать затраты на лечение. Анкетирование пациентов – ключевой этап исследования, на основании которого

и строится анализ КЖ. На сегодняшний день существует только одна специальная русскоязычная анкета для оценки КЖ больных ХП, однако её апробация не завершена. Самыми распространёнными анкетами для оценки КЖ пациентов с ХП остаются общие опросники SF-36 и QLQ-C30.

## 1.6 Заключение

Анализ литературных источников позволил выделить ряд вопросов, требующих углублённого изучения. Развивающаяся в течение последних лет тактика раннего хирургического лечения ХП неоднозначно принята научным сообществом. Несмотря на включение подобного тактического подхода в международные согласительные рекомендации, ряд авторов публикуют работы, отстаивающие концепцию хирургического лечения ХП на поздних сроках после неудачных попыток консервативной или малоинвазивной коррекции. Существующие методики ДСРГ ПЖ лишены чётких критериев адекватно выполненной резекции. Описанные ранее попытки по определению оптимального объёма резекции головки ПЖ не дали однозначной информации, ввиду отсутствия объективного метода, позволяющего точно определить объём резецированной паренхимы.

В настоящее время научное сообщество сфокусировано на поиске факторов, влияющих на отдалённый результат хирургического лечения ХП. Эти факторы могут быть связаны как непосредственно с ХП (его продолжительность, особенности структуры паренхимы ПЖ), так и с самим хирургическим вмешательством (объём резекции, удаление «блокирующего» вирусангиомы).

Современные возможности КТ с в/в болюсным усилением позволяют определить объём удалённой паренхимы ПЖ, оценить выраженность её фиброзных изменений, описать наличие внутрипротоковых и интрапаренхиматозных конкрементов.

В отечественной литературе можно найти значительное количество публикаций, посвящённых отдалённым результатам хирургического лечения ХП. Однако ни в одной из них не проведён анализ выявления факторов, влияющих на эффективность хирургического вмешательства.

Для решения указанных проблем необходимо проведение исследования по оценке отдалённых результатов ДСРГ ПЖ с продольной панкреатоеюностомией и определения факторов, которые влияют на них.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Характеристика клинических наблюдений

В отделении абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (директор – академик РАН А.Ш. Ревишвили) с января 2014 по декабрь 2019 года было проведено 158 резекционных вмешательств на ПЖ по поводу осложнений ХП (таблица 2).

**Таблица 2 Резекционные хирургические вмешательства на ПЖ при ХП**

Год	ПДР	ДР(с/б ез СЭ)	ДСРГ ПЖ			Экстирпация головки ПЖ после операции Ch.Frey	Всего
			По Ch.Frey	По H.Beger	Бернская модификация		
2014	3	1	19	2	0	0	25
2015	2	1	18	1	3	0	25
2016	5	0	19	0	0	0	24
2017	3	2	18	0	1	0	24
2018	5	3	23	1	0	1	33
2019	4	3	20	0	0	0	27
Всего	22	10	117	4	4	1	158

В исследование были включены 110 пациентов, оперированных в объеме дуоденум-сохраняющей резекции головки ПЖ (ДСРГ ПЖ) с продольной панкреатоеюностомией. Все пациенты, госпитализированные после 1 сентября 2018 года (даты начала исследования), были включены в проспективную часть и подписали информированное согласие на участие в исследовании, утвержденное этическим комитетом.

Исключены из исследования 10 пациентов в связи с отсутствием компьютерной томографии с внутривенным контрастированием. Указанное исследование было необходимо для измерения объема головки ПЖ до и после

операции. Кроме того, 5 пациентов не вошли в исследование ввиду отсутствия необходимого количества интраоперационного гистологического материала, используемого для подсчета доли сохранных ацинарных структур.

Включенные в исследование 110 пациентов были разделены на две группы в зависимости от длительности ХП. В первую группу вошли пациенты, страдающие хроническим панкреатитом в течение 36 месяцев, во вторую – 37 месяцев и более (таблица 3). Дебютом заболевания считали первый эпизод «панкреатической» боли, сопровождающейся необходимостью приёма анальгетических препаратов, или первое обращение в лечебное учреждение по поводу острого панкреатита.

План комплексного предоперационного обследования включал в себя сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальный осмотр, а также стандартный набор лабораторных и инструментальных методов диагностики (УЗИ, ЭндоУзи, КТ, МРТ).

**Таблица 3 Общая характеристика больных**

Параметр		Всего	Длительность заболевания (мес.)	
			До 36	37 и более.
пол	м	69	29	40
	ж	41	14	27
возраст		47(37;53)	46 (35,5;51,5)	47 (38,25;53)
ИМТ		21,9(20,2;24,0)	21,9 (19,4;23,5)	22,0 (20,5;24,4)
ASA	I	11 (10%)	4	7
	II	90 (81,8%)	37	53
	III	9 (8,2%)	2	7

Клинические значимые коморбидные заболевания выявлены у 50 (45,5%) пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 Сопутствующие заболевания

Заболевание		Всего	Длительность заболевания, мес.	
			до 36	37 и более
СД до операции	1 тип	6 (5,5%)	3	3
	2 тип	9 (8,2%)	4	5
	3 тип	15 (13,6%)	1	14
Белково-энергетическая недостаточность	1 ст.	5 (4,5%)	3	2
	2 ст.	6 (5,5%)	3	3
Избыточная масса тела		10 (9,1%)	1	9
Сердечно-сосудистые заболевания		21 (19,1%)	11	10
Цирроз печени, класс А		2 (1,8%)	0	2
ХОБЛ		6 (5,5%)	2	4
Язвенная болезнь желудка		1 (0,9%)	0	1
Курение		75 (68,2%)	26	49

Сахарным диабетом страдали 30 (27,3%) пациентов, в половине случаев (15) был установлен специфический тип диабета, в 6 (20%) случаях – СД 1 типа, в 9 (30%) – случаях СД 2 типа. У двух (6,7%) больных отмечалось лабильное течение СД, не поддающееся консервативной терапии.

Большинство пациентов не имели недостатка массы тела. У шести (5,5%) больных с белково-энергетической недостаточностью 2 степени в предоперационную подготовку была включена коррекция трофологического статуса, которая заключалась в назначении полиферментных препаратов в стартовой дозе 20-25 ЕД липазы на каждый приём пищи, увеличении калорийности суточного рациона за счет специализированных питательных

смесей. При сочетании трофологической недостаточности с СД предпочтение отдавали смесям со сниженным количеством простых углеводов.

По данным анамнеза заболевания, 49 (44,6%) пациентов ранее перенесли вмешательства по поводу осложнений ХП (таблица 5).

**Таблица 5 Вмешательства по поводу осложнений ХП в анамнезе**

Вид вмешательства		Всего	Длительность заболевания, мес	
			До 36	37 и более
Санация, дренирование брюшной полости по поводу панкреонекроза		21(19,1%)	5	16
Дренирующие вмешательства на желчных протоках	Холецистоэнтеростомия	1 (0,9%)	1	0
	Эндоскопическое ретроградное стентирование	4 (3,6%)	1	3
	Наружное дренирование	7 (58,3%)	4	3
Эндоскопические вмешательства на панкреатическом протоке	Вирсунголитоэкстракция, Панкреатическое стентирование,	4 (3,6%)	0	4
	Вирсунготомия, неудачная попытка литоэкстракции, стентирования	3(2,7%)	2	1
Эндоскопическое дренирование псевдокисты под УЗ-контролем		3 (2,7%)	2	1
Цистоеюностомия		2 (1,4%)	0	2

Панкреонекроз в дебюте заболевания был причиной санации и дренирования брюшной полости у 21 (19,1%) пациента. Большинство пациентов (16;76,2%) с перенесенным ранее панкреонекрозом входили во вторую группу исследования (длительность заболевания от 37 месяцев) (таблица 5).

Дренирующие вмешательства на желчных протоках выполнены 12 (10,1%) пациентам. Выбор метода дренирования зависел от материально-технических возможностей лечебных учреждений, в которых находились пациенты. Так, эндоскопическое ретроградное стентирование общего желчного протока было выполнено в 4 (33,3%) случаях, чрезкожная чрезпеченочная холангиостомия в 7 (58,3%) случаях, наложение холецистоэнтероанастомоза – в одном (8,3%) наблюдении. В трёх (2,7%) случаях механическая желтуха, возникшая во время обострения ХП, была купирована консервативно.

Эндоскопическое дренирование псевдокист под УЗ-контролем было выполнено 3 (2,7%) пациентам. Показанием к дальнейшей резекции головки ПЖ среди этих пациентов послужил рецидив болевого синдрома на фоне вирусного холангита и панкреатической гипертензии.

Эндоскопические вмешательства на Вирсунговом протоке были предприняты в 7 (6,4%) случаях. Три попытки (42,9%) эндоскопического лечения не увенчались успехом. В одном наблюдении причиной неудачи была измененная анатомия перипапиллярной области и высокий риск ретродуоденальной перфорации (большой сосочек двенадцатиперстной кишки расположен в устье крупного дивертикула), в двух случаях - невозможность проведения струны дистальнее вирусного холангита, расположенного в устье протока ПЖ. Четыре (3,6%) пациента прошли этапное эндоскопическое лечение, включающее бужирование стриктур, вирусного холангитаэкстракцию, панкреатическое стентирование. В одном случае эндоскопические вмешательства позволили отсрочить резекцию головки ПЖ на три года. Показанием к хирургическому лечению в данном наблюдении были три внезапно возникших тяжелых обострения ХП на протяжении 6 месяцев, потребовавших госпитализации. В трёх случаях панкреатическое стентирование не было эффективным – интенсивность болевого синдрома осталась на прежнем высоком уровне.

## **2.2. Инструментальные методы обследования**

УЗИ в стандартных режимах (В-режим, режим цветового и энергетического доплеровского картирования) было выполнено (93,6%) пациентам. Исследование проводилось на аппаратах профессионального класса «Voluson 730 pro V» фирмы General Electric (США), «Sonoline Elegra», «Sonoline Sienna» фирмы Siemens (Германия) с мультисекторными датчиками на частоте 3,5 МГц.

При проведении исследования обращали внимание на форму, размеры, контур, структуру паренхимы ПЖ, диаметр протока ПЖ, а также на взаимоотношение ПЖ с окружающими органами и сосудистыми структурами.

Всем больным была выполнена мультиспиральная КТ брюшной полости с внутривенным болюсным усилением и регистрацией четырёх основных фаз контрастирования: нативной, артериальной, венозной и отсроченной. Исследование проводилось на аппарате Philips Brilliance (Philips, Нидерланды), позволяющим получать срезы толщиной 1 мм в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. Для болюсного введения контрастного йодсодержащего препарата был использован инжектор Mallincrodt TycoMedtadSpectris с функцией «bolus-tracking». В качестве контрастного усиления вводили неионные рентгеноконтрастные водорастворимые препараты в объеме 1,2-1,4 мл/кг при концентрации йода 350-300 мг/мл со скоростью 3,5-4 мл/секунду. Запись артериальной фазы контрастирования осуществлялась с 10 секунды от момента достижения целевой плотности в просвете аорты, венозной – с 40 секунды, отсроченной - через 6 минут после введения контрастного вещества.

Интерпретация компьютерных томограмм была проведена двумя врачами-рентгенологами с опытом работы от 5 лет. Специалисты не имели доступа к информации о клиническом течении заболевания и гистологическому заключению. Описание компьютерных томограмм производилось докторами независимо друг от друга, затем расхождения были устранены в результате совместного обсуждения.

При оценке предоперационных компьютерных томограмм обращали внимание на размеры ПЖ, состояние паренхимы, наличие крупных псевдокист и псевдоаневризм, а также наличие «блокирующего» конкремента ПЖ – вирсунголита, нарушающего отток панкреатического секрета, диаметр протока ПЖ.

Определение плотности паренхимы ПЖ в единицах Хаунсфилда (НУ) осуществлялось в венозную и отсроченную фазы путем трёхкратного измерения плотности паренхимы головки, тела и хвоста ПЖ и расчёта среднего арифметического полученных результатов. При измерении избегали захвата области, содержащей интрапаренхиматозные кальцинаты.

Послеоперационная КТ брюшной полости была выполнена за день до выписки пациента из стационара. Если в послеоперационном периоде возникала необходимость в выполнении КТ на более ранних сроках и полученные КТ-сканы позволяли произвести расчёт остаточного объема головки ПЖ, то КТ перед выпиской не производилась. Объем остаточной паренхимы головки ПЖ также был определен у тех больных ретроспективной группы, которым была выполнена КТ в послеоперационном периоде.

Объем резецированной паренхимы головки ПЖ был рассчитан с помощью клинической информационной системы Philips IntellySpace Portal 8.0 с использованием функции “Clip and 3D segmentation”-“Smart segmentation”-“Volume”. Заливка объема головки ПЖ до и после операции проводилась на венозной серии КТ-сканов, медиальной границей головки ПЖ считали уровень конfluence воротной вены. Вычислив объем головки органа до и после операции, определили объем резецированной паренхимы ПЖ, выраженный в см<sup>3</sup> и процентной доле от первоначального объема (рис.4).

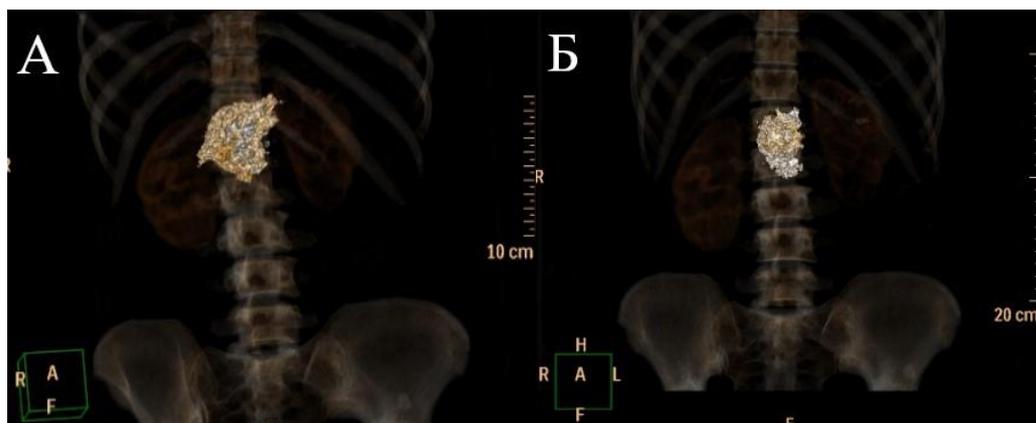


Рис 4. КТ-волюметрия головки ПЖ до и после операции. 3D-реконструкция. А. Объем паренхимы головки ПЖ до операции  $28,7\text{мм}^3$ . Б. Объем паренхимы головки ПЖ после операции  $13,4\text{ мм}^3$ .

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) выполнили 26 (23,9 %) пациентам на аппарате Philips 3,0 T Achieva.

Показанием к МРТ была дифференциальная диагностика кистозных образований ПЖ, определение причин билиарной гипертензии и механической желтухи.

Эндосонография (Эндо-УЗИ) панкреатобилиарной области была выполнена эхоэндоскопами Olympus GF UE 160, Olympus GF UC 160 и Fujinon EG 530 UR с радиальным и линейным методом сканирования в В-режиме и режиме цветного энергетического картирования. Эндо-УЗИ также проводили с целью дифференциальной диагностики псевдокист с кистозными опухолями, оценки состояния паренхимы, протоковой системы ПЖ и определения возможности и целесообразности проведения эндоскопического лечения.

### **2.3 Техника дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией**

ДСРГ ПЖ с продольной панкреатоеюностомией показана при выраженном не купируемом болевом синдроме на фоне увеличения головки ПЖ и наличии таких

осложнений ХП как вирусунголитиаз, панкреатическая, билиарная, портальная гипертензия.

Выбор модификации ДСРГ ПЖ зависел от особенностей вовлечения в воспалительный процесс рядом расположенных органов и структур, а именно общего желчного протока или воротной вены.

Операция Фрея заключалась в продольном рассечении протока ПЖ на всём его протяжении с ликвидацией стриктур и извлечением вирусунголитов (рис.5,6). Для удобства навигации протока ПЖ перед его рассечением выполнялась пробная пункция передней поверхности ПЖ иглой для инъекций в месте предполагаемого прохождения протока ПЖ. Поступление панкреатического сока по игле указывало на попадание её в просвет протока ПЖ. Затем от введённой иглы производилось продольное рассечение протока ПЖ.

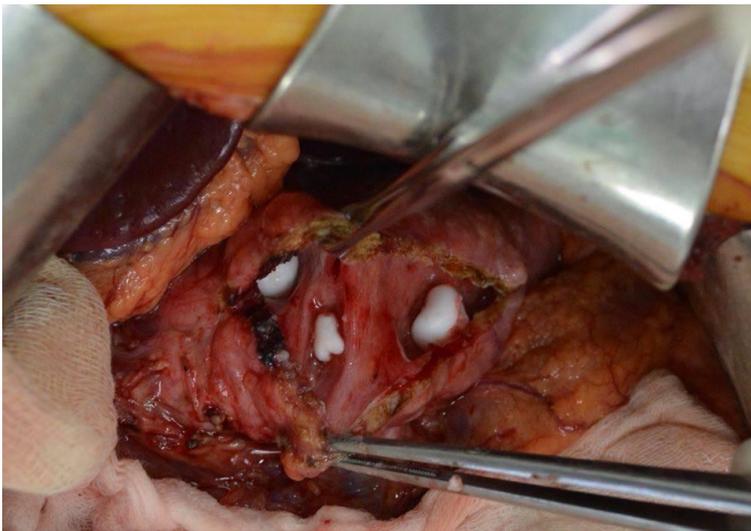


Рис.5. Множественные белковые конкременты в просвете протока ПЖ (интраоперационное фото)

Затем следовала резекция головки ПЖ и крючковидного отростка со вскрытием Санториниева протока. Обязательным условием являлось иссечение, так называемого, «блокирующего конкремента» протока ПЖ – самого крупного вирусунголита, нарушающего отток панкреатического секрета. Ткань головки ПЖ стремились резецировать в субтотальном объеме, сохранив 5-8 мм паренхимы, прилежащей к медиальной стенке ДПК, интрапанкреатической части общего

желчного протока и воротной вене (рис.7). Резецированная паренхима ПЖ подвергалась срочному гистологическому исследованию для исключения онкологического процесса и определения количества функционирующих ацинарных структур. Затем между образованной общей полостью резецированной головки ПЖ и вскрытого панкреатического протока был сформирован панкреатоэнтероанастомоз по Ру непрерывным обвивным швом рассасывающейся монофиламентной нитью из полидиоксанона толщиной 3/0. Длина Ру-петли составляла от 50 до 70 см.

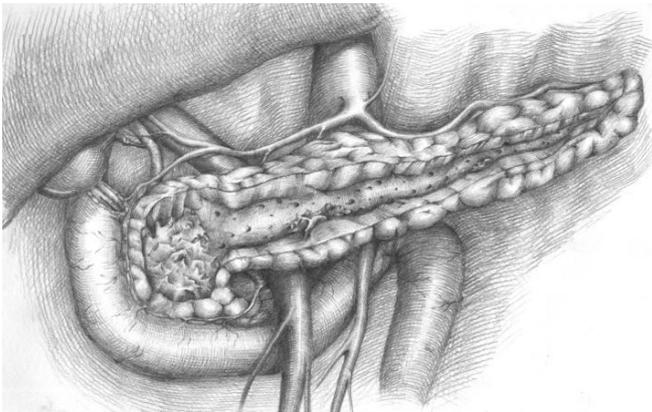


Рис.6. Резекция головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией. Блокирующий конкремент, подлежащий удалению (схема).



Рис.7 Резекция головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией (интраоперационное фото). 1 – резецированная головка ПЖ, 2 – проток ПЖ вскрыт на всём протяжении, 3 – в просвете протока визуализируются спирали Гиантурко после эмболизации ложной аневризмы селезёночной артерии.

При наличии механической желтухи формировали гепатикоеюноанастомоз на той же петле.

При бернском варианте резекции выполнялось более обширное иссечение паренхимы головки ПЖ, включая ткани, прилежащие к интрапанкреатической части общего желчного протока. При вскрытии просвета последнего, образовавшиеся лоскуты стенки общего желчного протока были подшиты к паренхиме ПЖ.

Операция Бегера выполнялась при компрессии конfluence воротной вены склерозированной паренхимой ПЖ. В указанной модификации шейка ПЖ была пересечена на уровне конfluence верхней брыжеечной и селезёночной вен с иссечением фиброзных сращений и обнажением её поверхности.

#### **2.4 Гистологическое исследование операционного материала**

Весь полученный операционный материал подвергался гистологическому исследованию. Количество сохранных ацинарных структур в резецированной паренхиме головки ПЖ было определено как во время срочного исследования, так и в плановом порядке. В первом случае изготавливались криостатные срезы, во втором – препараты были приготовлены методом парафиновой заливки. Полученные образцы окрашивали гематоксилином-эозином по принятой методике. Для оценки количества ацинусов определяли площадь, занимаемую ацинарными структурами в представленном участке поджелудочной железы. Результат выражали в процентах от общей площади среза. Определение доли сохранных ацинарных структур производилось двумя патоморфологами независимо друг от друга со стажем работы от 5 лет. Все расхождения в результатах были согласованы и устранены.

#### **2.5 Отдаленные результаты. Оценка качества жизни**

Послеоперационный контроль осуществлялся не ранее чем через 6 месяцев после выписки. Анкетирование проводилось во время личного посещения пациентом клиничко-диагностического отделения Центра, либо по телефону.

В оценке отдаленных результатов принимали во внимание рецидив болевого синдрома, его интенсивность и частоту возникновения, потребность в

анальгетиках, заместительной ферментной терапии (ЗФТ), впервые выявленный СД. Болевой синдром оценивался с помощью визуально-аналоговой, либо вербально-описательной шкалы (ВАШ). Характеристика болевого синдрома, клиническое течение, изменения паренхимы ПЖ производились на основании новой мультифакторной классификации M-ANNHEIM (2007 г.)

В определении качества жизни пользовались анкетами-опросниками, валидированными для использования среди пациентов с ХП – SF-36 и EORTS QLQ-C30 (рис.8). После анкетирования и подсчета коэффициентов анализировали показатели общего качества жизни (QoL) физического (PF) и психологического состояния (MH), общего здоровья (GH), боли (BP, PA), а также симптомы: слабость (FA), потеря аппетита (AP), диарея (DI).

9. Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10. Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11. Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12. Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13. Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4
14. Чувствовали ли Вы тошноту?	1	2	3	4
15. Была ли у Вас рвота?	1	2	3	4
16. Был ли у Вас запор?	1	2	3	4
17. Был ли у Вас понос?	1	2	3	4
18. Чувствовали ли Вы усталость?	1	2	3	4
19. Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами?	1	2	3	4

При ответе на последующие вопросы, пожалуйста, обведите кружком номер ответа в интервале от 1 до 7, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию.

29. Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?

1	2	3	4	5	6	7
Очень плохое						Отличное

30. Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю неделю?

1	2	3	4	5	6	7
Очень плохое						Отличное

Рис.8. Фрагмент анкеты QLQ C30 после опроса пациента.

## 2.6 Статистическая обработка данных

С целью удобства сбора и анализа информации была сформирована база данных на платформе MS Excel. Статистический анализ результатов проводился с

использованием непараметрических методов вариационной статистики. Данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха.

Сравнение количественных характеристик было выполнено с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, или метода Манна-Уитни, если распределение данных отличалось от нормального. Различия между качественными параметрами определяли с помощью критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат).

Полученные отличия признаны статистически достоверными при двухстороннем  $p < 0,05$  (точность 95%).

### ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКУЮ И МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ КАРТИНУ

#### 3.1 Клинические периоперационные характеристики пациентов с различной продолжительностью заболевания

Проведен анализ взаимосвязи между продолжительностью заболевания и дооперационными данными лабораторных исследований (таблица 6).

Таблица 6 Дооперационные данные клинических лабораторных исследований

Заболевание		Всего	Длительность заболевания, мес.		p
			до 36	37 и более	
Гемоглобин, г/л		122±16	121±16	124±17	0,46
анемия	1 ст.	36 (32,7%)	12 (28,6%)	24 (35,3%)	0,49
	2 ст.	3 (2,7%)	2 (4,8%)	1 (1,5%)	
Лимфоциты, абс		2,1±1,0	2,45±0,87	1,91±1,06	<b>0,007</b>
Общий белок		2 (1,8%)	67,5±6,97	65,9±7,51	0,67
гипопротеинемия		36(32,7%)	13 (31,0%)	23 (33,8%)	0,76
Белково-энергетическая недостаточность	1 ст.	5 (4,5%)	2(4,8%)	3(4,4%)	0,27
	2 ст.	6 (5,5%)	3(7,1%)	3(4,4%)	
Избыточная масса тела		10 (9,1%)	1(2,4%)	9(13,2%)	
Снижение массы тела, кг		10(5;15)	10(0;15)	10(5;18)	0,12

Абсолютное число лимфоцитов периферической крови является одним из общепринятых маркеров трофологического статуса [15]. Несмотря на то, что в обеих группах данный показатель находится в пределах референсных значений, число лимфоцитов периферической крови было достоверно ниже среди пациентов, длительно страдающих панкреатитом, что указывает на тенденцию к гипотрофии у пациентов указанной группы.

Другие лабораторные маркеры гипотрофии: уровень гемоглобина и общего белка сыворотки крови достоверно не отличались и не были существенно снижены.

Однако, верифицированная белково-энергетическая недостаточность чаще встречалась у пациентов, страдающих ХП не более 36 мес. (11,9% против 8,8%,

$p=0,27$ ). Вероятно, это связано с тем, что именно указанная группа пациентов не придерживается рекомендаций гастроэнтеролога по режиму питания и ЗФТ.

### 3.2 Результаты периоперационной КТ

#### 3.2.1 Дооперационные результаты КТ брюшной полости

При анализе дооперационных компьютерных томограмм обращали внимание на особенности контрастирования паренхимы ПЖ (разницу плотности паренхимы в венозную и отсроченную фазы исследования), наличие интрапаренхиматозных конкрементов и «блокирующих» вирсунголитов, панкреатическую гипертензию и наличие постнекротических кист.

Определение плотности паренхимы ПЖ в венозную и отсроченную фазы исследования было доступно в 104 (94,5%) случаях (таблица 7).

**Таблица 7** Результаты дооперационной КТ брюшной полости с в/в болюсным усилением в зависимости от продолжительности заболевания

Параметр		Всего	Длительность заболевания, мес.		p
			до 36	37 и более	
Особенности фаз контрастирования ПЖ	Плотность больше в венозную фазу	40 (38,5%)	23 (48,9%)	17 (29,8%)	<b>0,046</b>
	Плотность больше в отсроченную фазу	64 (61,5%)	24 (51,1%)	40 (70,2%)	
калькулез	нет	21 (19,1%)	14 (33,3%)	7 (10,3%)	<b>0,015</b>
	минимальный	43 (39,1%)	14 (33,3%)	29 (42,6%)	
	умеренный	23 (20,9%)	9 (21,4%)	14 (20,6%)	
	выраженный	23 (20,9%)	5 (11,9%)	18 (26,5%)	
Блокирующий конкремент		70(63,6%)	24(57,1%)	46(67,6%)	0,266
Диаметр блокирующего конкремента		7,5(5,3;10,0)	6(3,8;10)	8,5(5,4;10)	0,078
Диаметр ПП, мм		8(5;10)	7(5;9)	8(6;10)	<b>0,047</b>
Постнекротическая киста	головка	26 (23,6%)	7 (16,7%)	19 (27,9%)	0,577
	тело	3 (2,7%)	2 (4,8%)	1 (1,5%)	
	хвост	4 (3,6%)	2 (4,8%)	2 (2,9%)	
	вся ПЖ	11 (10%)	4 (9,5%)	7 (10,3%)	
	всего	44 (40%)	15 (35,7%)	29 (42,6%)	

Факт прогрессирования фиброзных изменений ПЖ с течением времени был достоверно доказан при анализе результатов измерения плотности паренхимы ПЖ при КТ с в/в болюсным усилением (рис.9). В целом, в большинстве случаев плотность паренхимы ПЖ в отсроченную фазу преобладала над плотностью паренхимы ПЖ в венозную фазу. При этом, подобные показатели чаще встречались среди пациентов, длительно страдающих ХП: при продолжительности ХП до 36 мес, преобладающая плотность паренхимы ПЖ в отсроченную фазу наблюдалась в 24 (51,1%) случаях, а при длительности ХП от 37 месяцев и более – в 40(70,2%) наблюдениях,  $p=0,046$ .

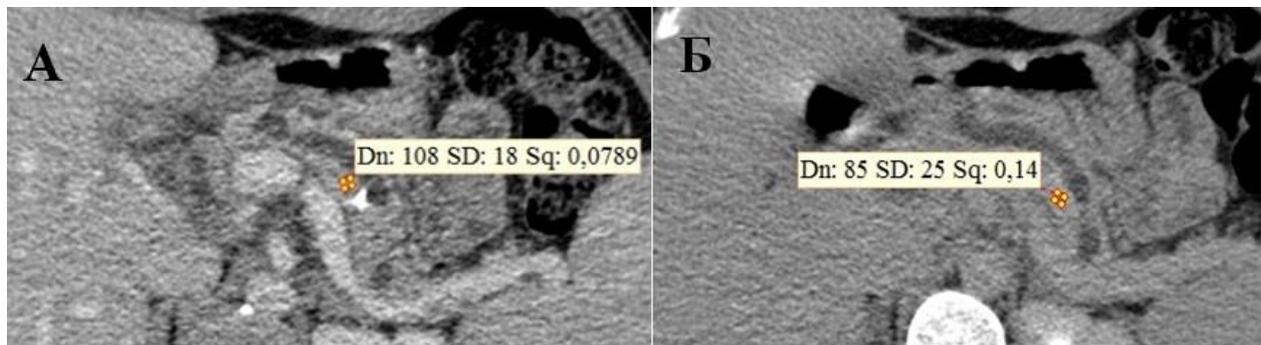


Рис. 9. КТ брюшной полости, аксиальный срез. Измерение плотности паренхимы ПЖ в венозную (А) и отсроченную фазы исследования (Б). Плотность ткани железы в венозную фазу выше, что свидетельствует о сохраненной функционирующей ткани железы.

Выраженный калькулёз ПЖ, т.н. «кальцифицирующий панкреатит», также чаще наблюдался среди пациентов, страдающих ХП более 36 месяцев (18(26,5%) и 5(11,9%),  $p=0,015$ ). Отсутствие интрапаренхиматозных конкрементов закономерно чаще наблюдалось среди пациентов, страдающих ХП до 36 мес. (14(33,3%) и 7(10,3%) соответственно,  $p=0,015$ ).

«Блокирующий» вирсунголит (рис.10) был выявлен у 70 пациентов (63,6%): у 24(57,1%) больных, страдающих ХП не более 36 мес. и у 46(67,6%) – при длительности заболевания от 37 мес. Диаметр «блокирующего» вирсунголита был несколько больше среди пациентов, длительно страдающих ХП: 8,5(5,4;10) мм против 6(3,8;10) мм ( $p=0,078$  результаты близки к статистически достоверным).



Рис.10 КТ брюшной полости, аксиальный срез, венозная фаза. «Блокирующий» вирсунголит (указан стрелкой).

Панкреатическая гипертензия была закономерно более выражена среди длительно страдающих ХП пациентов: диаметр панкреатического протока в самой широкой части составил 7(5;9)мм среди больных, страдающих ХП не более 36мес. и 8(6;10) мм – среди пациентов, страдающих ХП не протяжении 37 и более мес. ( $p=0,047$ ).

Постнекротические кисты (рис.11) были обнаружены у 44(40%) пациентов: 15 (35,7%) пациентов с продолжительностью ХП до 36 мес., 29(42,6%) – при длительности ХП 37 и более мес. ( $p=0,577$ ). Наиболее распространенной локализацией панкреатической псевдокисты была головка ПЖ: у 7(16,7%) пациентов, страдающих ХП до 36 мес. и у 19 (27,9%) – при длительности ХП 37 мес. и более.

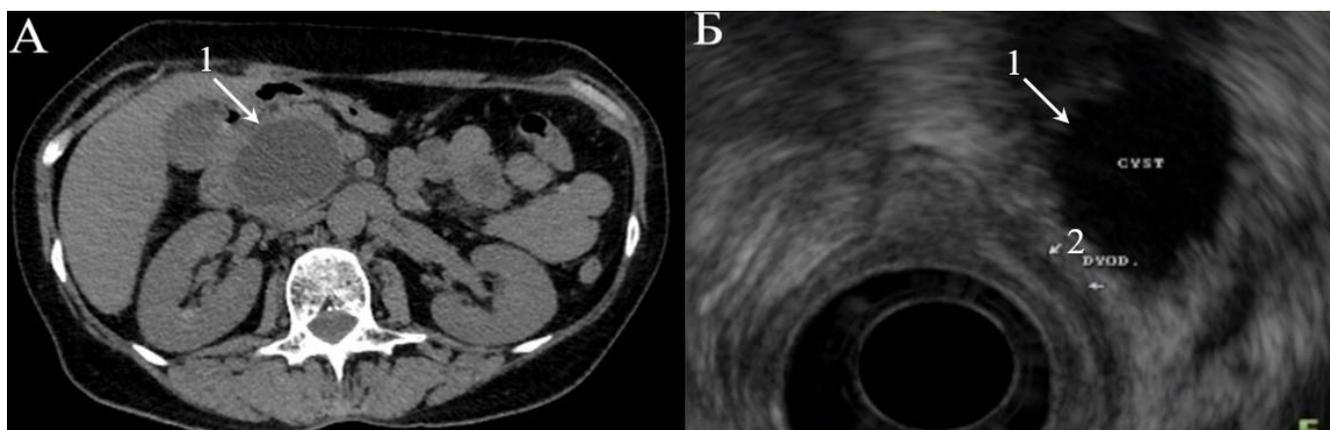


Рис.11. Эндосонография панкреатобилиарной области. Постнекротическая киста головки ПЖ. А. КТ брюшной полости, аксиальный срез, нативная фаза. Б. 1- псевдокиста; 2 – ДПК.

### 3.2.2 Результаты послеоперационной КТ. Объём резецированной паренхимы ПЖ

При выполнении послеоперационной КТ в область интереса были включены объём резецированной головки ПЖ и факт удаления «блокирующего» вирсунголита (таблица 8, рис.12).

**Таблица 8 Результаты послеоперационной КТ брюшной полости**

Параметр		Длительность заболевания, мес.		Всего	p
		до 36	37 и более		
Объём резецированной паренхимы ПЖ	До 50%	12 (46,2%)	19 (47,5%)	31 (47%)	0,92
	Больше 50%	14 (53,8%)	21 (52,5%)	35 (53%)	
Блокирующий конкремент	извлечён	21 (50%)	39 (57,3%)	60 (54,5%)	0,49
	не извлечён	21 (50%)	29 (42,6%)	50 (45,5%)	

Расчет объема удаленной паренхимы головки ПЖ был доступен в 66 случаях (60%). Минимальная резекция головки ПЖ (<50% её объёма) была произведена в 31(47%) случае, обширная резекция (более 50% объёма головки ПЖ) – в 35(53%) случаях.



Рис.12 КТ-волуметрия. Маркировка головки ПЖ на аксиальных срезах КТ (слева) и трёхмерная реконструкция (справа). Объём головки ПЖ до (А) и после (Б) операции.

При выборе оптимального объёма резекции головки ПЖ необходимо учитывать её исходные размеры, выраженность фиброзно-воспалительных изменений, наличие псевдокист. В нашей клинике мы придерживаемся концепции максимально возможного иссечения «ядра» головки ПЖ с извлечением «блокирующих» конкрементов (рис.13), препятствующих оттоку панкреатического секрета. Однако, не во всех случаях данный подход доступен к реализации. Крупные, «коралловидные», плотно фиксированные в панкреатических протоках вирсунголиты, выраженный фиброзно-воспалительный процесс паренхимы ПЖ и перипанкреатической клетчатки, интраоперационное кровотечение вызывают затруднения в выполнении обширной резекции. Частичное или полное замещение головки ПЖ полостью постнекротической кисты также влияет на объём резекции. В этом случае для обеспечения адекватного дренирования достаточно иссечь переднюю поверхность стенки псевдокисты, извлечь «блокирующие» вирсунголиты при их наличии и завершить

операцию наложением панкреатоеюноанастомоза с полостью псевдоисты и рассеченным в продольном направлении панкреатическим протоком.

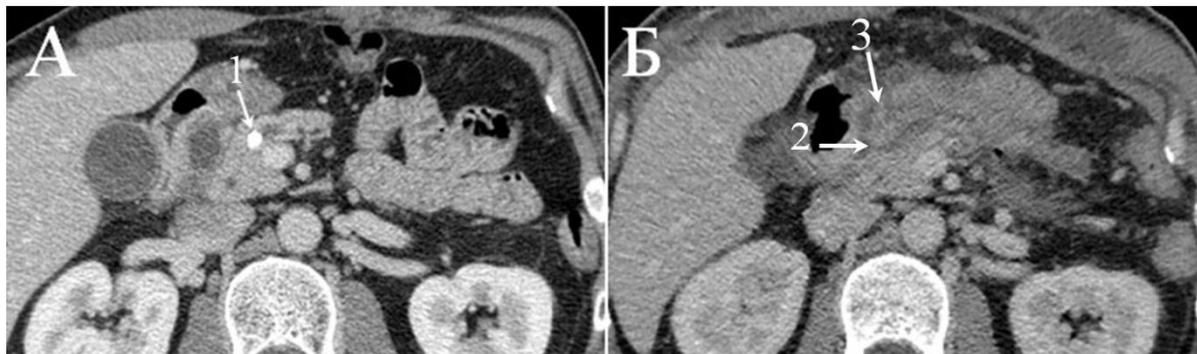


Рис.13 КТ брюшной полости, аксиальный срез, венозная фаза. А. До операции: в проекции перешейка ПЖ определяется единичный «блокирующий» вирсунголит (1). Б. После операции: указанный вирсунголит не визуализируется, 2- зона резекции головки ПЖ, 3 – анастомозированная петля тонкой кишки.

По данным операционных протоколов, а также результатов контрольной КТ брюшной полости «блокирующий» вирсунголит был извлечён в 60 (54,5%) случаях. Невозможность экстракции «блокирующего» конкремента была связана с рядом технических трудностей. К ним можно отнести: расположение вирсунголита в области терминального отдела ГПП, выраженный фиброз, калькулёз паренхимы ПЖ, развитие массивного интраоперационного кровотечения, формирование постнекротических псевдокист. В подобных случаях стремились к максимальному извлечению доступных конкрементов. При этом, продолжительность заболевания не была связана с объёмом резекции головки ПЖ и успехом экстракции «блокирующего» вирсунголита.

### **3.3 Доля ацинарных структур в резецированной паренхиме головки ПЖ (% содержание от площади среза)**

С целью удобства анализа полученных результатов, пациенты были распределены на две подгруппы в зависимости от доли сохранных ацинарных структур в исследуемом интраоперационном гистологическом материале: до 20% общей площади среза, и более 20% (таблица 9, рис.14).

**Таблица 9 Доля сохранных ацинарных структур у пациентов с различной продолжительностью заболевания.**

Ацинарные структуры (% от площади среза)	Длительность заболевания		Всего	p
	До 36	37 и более		
Не более 20%	16 (38,1%)	44 (64,7%)	60 (54,5%)	0,012
20% и более	26 (61,9%)	24 (35,3%)	50 (45,5%)	

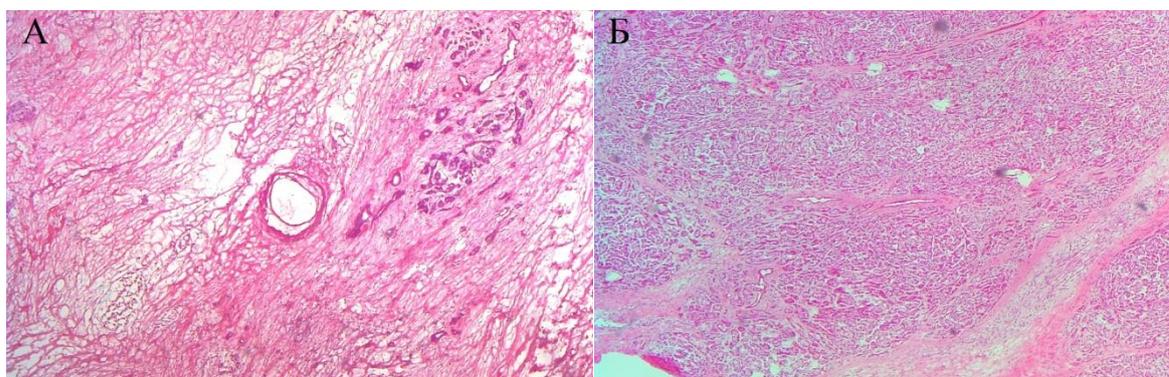


Рис. 14. Срочное гистологическое исследование резецированной паренхимы ПЖ. Увеличение  $\times 40$ . А. Выраженный фиброз и атрофия ацинусов. Сохранные структуры ацинусов занимают 5% площади среза. Б. Слабо выраженный перилобулярный фиброз. Сохранные структуры ацинусов занимают 80% площади среза.

Доля ацинусов в срезе ПЖ была обратно пропорциональна продолжительности заболевания ( $p=0,016$ ). Среди пациентов, оперированных на ранних сроках ХП, только в 16 (38,1%) случаях доля ацинарных структур не превышала 20%, в большинстве представленных срезов (26(61,9%) наблюдений) доля сохранных ацинусов составила более 20%. Диаметрально противоположный результат был получен в группе пациентов, длительно страдающих ХП. В большинстве случаев (44 (64,7%)) в срезах резецированной паренхимы ПЖ содержалось менее 20% сохранных ацинарных структур. Более 20% ацинусов было обнаружено в 24 (35,5%) срезах интраоперационного гистологического материала.

### 3.4 Взаимосвязь между особенностями КТ-контрастирования паренхимы ПЖ и долей ацинарных структур при гистологическом исследовании

Нами были сопоставлены косвенные данные о фиброзных изменениях паренхимы ПЖ, полученные при КТ, с непосредственным содержанием сохранных ацинарных структур в срезах резецированной паренхимы ПЖ, рассчитанным во время гистологического исследования операционного материала (таблица 10).

**Таблица 10 Взаимосвязь КТ-плотности паренхимы ПЖ с долей сохранных ацинарных структур в резецированном участке паренхиме ПЖ.**

Ацинарные структуры (% от площади среза)	Плотность паренхимы при КТ (сравнение венозной и отсроченной фаз)		Коэф. Корреляции Спирмена	Сила связи между признаками	P
	больше в венозную	Больше в отсроченную			
Менее 20%	12 (25,5%)	44 (77,2%)	-0,485	<b>Относительно сильная</b>	<0,001
20% и более	35 (74,5%)	13 (22,8%)			
Всего	47	57			

При гистологическом исследовании срезов паренхимы ПЖ с преобладающей плотностью в венозную фазу КТ, содержание сохранных ацинусов в большинстве случаев составило более 20% от площади среза (35(74,5%)). Менее 20% ацинарных структур было выявлено в 12 (25,5%) образцах указанной группы. Среди образцов операционного материала, полученного у пациентов с преобладающей КТ-плотностью в отсроченную фазу исследования, напротив, более 20% ацинусов было выявлено только в 13 (22,8%) случаях, а менее 20% - у 44 (77,2%) пациентов.

Статистический анализ подтвердил достоверность полученных результатов ( $p < 0,001$ ). Также мы подтвердили, что меньшее содержание ацинарных структур связано с большими значениями плотности паренхимы ПЖ в венозную фазу: была установлена относительно сильная обратная корреляционная взаимосвязь

между выраженностью фиброзных изменений, установленных при КТ и долей ацинарных структур, рассчитанных при гистологическом исследовании (коэффициент корреляции Спирмена = - 0,485).

Таким образом, преобладание плотности паренхимы ПЖ в венозную фазу КТ-исследования над плотностью в отсроченную фазу, указывает на больший объём функционирующей паренхимы ПЖ. И, наоборот, большая величина плотности паренхимы ПЖ в отсроченную фазу КТ, чем в венозную, говорит о преобладании фиброзных изменений её паренхимы.

Нами был проведён сравнительный анализ результатов лабораторных, лучевых, гистологических исследований среди пациентов, оперированных на ранних сроках ХП (не более 36 мес.) и длительно страдающих ХП (от 37 мес).

Несмотря на то, что значимых различий между продолжительностью ХП и лабораторными данными не было получено, статистический анализ позволил выявить достоверное уменьшение абсолютного числа лимфоцитов среди пациентов, длительно страдающих ХП. Этот факт может косвенно указывать на ухудшение трофологического статуса пациентов по мере прогрессирования ХП с течением времени.

КТ брюшной полости с в/в болюсным усилением, проведённая на дооперационном этапе, позволила выявить закономерность между особенностями контрастирования паренхимы ПЖ и продолжительностью заболевания, подтвердив факт о прогрессирующем характере фиброзных изменений паренхимы ПЖ при ХП. Нарастание панкреатической гипертензии и увеличение «блокирующего конкремента» в размерах также указывает на развитие необратимых изменений в структуре ПЖ. Было доказано достоверное уменьшение доли функционирующих ацинусов за счёт фиброзной трансформации паренхимы ПЖ с течением времени.

С помощью послеоперационной КТ брюшной полости с в/в контрастированием был рассчитан объём резекции головки ПЖ, а также

произведен контроль удаления «блокирующего» вирусангиомы. Полученные результаты будут использованы в качестве факторов, влияющих на отдаленный результат субтотальной резекции головки ПЖ при ХП.

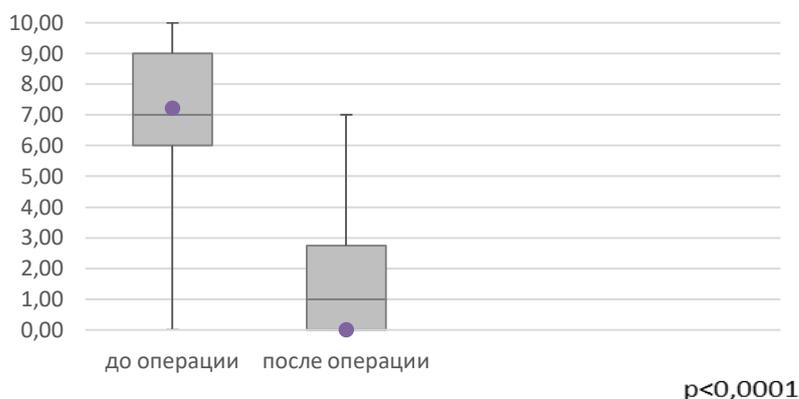
Прогрессирующее нарастание атрофических изменений паренхимы ПЖ с течением времени было доказано не только на основании различий плотности паренхимы органа в венозную и отсроченную фазы КТ, но и напрямую, при морфологическом исследовании операционного материала.

При сопоставлении КТ-плотности паренхимы ПЖ с данными морфологического исследования была выявлена относительно сильная обратная корреляционная взаимосвязь. Указанный результат позволяет использовать различия плотности ткани ПЖ в венозную и отсроченную фазы КТ в качестве косвенного показателя фиброза ПЖ и количества функционирующей паренхимы.

## ГЛАВА 4 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧАСТИЧНОЙ РЕЗЕКЦИИ ГОЛОВКИ ПЖ С ПРОДОЛЬНОЙ ПАНКРЕАТОЕЮНОСТОМИЕЙ ПРИ ХП

### 4.1 Рецидив болевого синдрома в отдаленном периоде

При контроле отдаленных результатов было доказано достоверное снижение болевого синдрома после операции. Уровень боли по ВАШ снизился на 6 единиц и составил до операции 7 (6;9) баллов, а после операции — 1 (0;2,75) балл,  $p < 0,0001$  (рис.15).



**Рис 15.** Болевой синдром (ВАШ) до и после операции

При этом полное купирование болевого синдрома было зарегистрировано в 37 (33,6%) случаях, а значимое уменьшение боли (менее 5 баллов по ВАШ) - в 52 (47,3%) случаях. Таким образом, суммарно 89 (80,9%) пациентов отметили значительную редукцию болевого синдрома. Полученные результаты сопоставимы с результатами зарубежных и отечественных коллег [13,17,46,50,52,82].

Дальнейший анализ результатов был сконцентрирован на поиске факторов, влияющих на купирование болевого синдрома после операции. Были проанализированы следующие показатели: продолжительность ХП до операции, объём резекции головки ПЖ, наличие «блокирующего» вирсунголита и его удаление во время хирургического вмешательства, преобладание фиброзных изменений паренхимы ПЖ, основанное на данных КТ и доля сохранных

ацинарных структур, рассчитанная при морфологическом исследовании операционного материала.

#### *4.1.1 Влияние срока оперативного вмешательства на болевой синдром в отдалённом периоде*

На дооперационном этапе интенсивность болевого синдрома была идентичной вне зависимости от продолжительности ХП (7,5 (6;9) – у пациентов, страдающих ХП не более 36 мес. и 7 (6;9) – среди пациентов, страдающих ХП от 37 мес.,  $p=0,9$ )

Контроль отдаленных результатов позволил выявить преимущество раннего хирургического вмешательства в отношении купирования болевого синдрома. Так, пациенты, оперированные в течение первых 36 мес. от первичной манифестации ХП, указали на менее интенсивный уровень боли по ВАШ, чем больные, оперированные на поздних сроках (от 37 мес. и более) (1 (0;1) против 2,0 (0;3,5), соответственно,  $p=0,02$ ), (табл.11, рис.16 ). Также было отмечено, что меньшая часть пациентов, оперированных на ранних сроках ХП, нуждались в симптоматической анальгетической терапии: 10(23,3%) и 27(40,3%), соответственно,  $p=0,065$ .

**Таблица 11 Болевой синдром среди пациентов, оперированных на разных сроках ХП**

Параметр	Длительность заболевания		p
	До 36	37 и более	
Боль до операции (ВАШ)	7,5 (6;9)	7 (6;9)	$p=0,9$
Боль после операции (ВАШ)	1 (0;1)	2,0 (0;3,5)	$p=0,02$
Приём анальгетиков	10 (23,3%)	27 (40,3%)	0,065
Кетопрофен, мг	110±56	107±60	0,88

Различным был и характер болевого синдрома (рис.16).

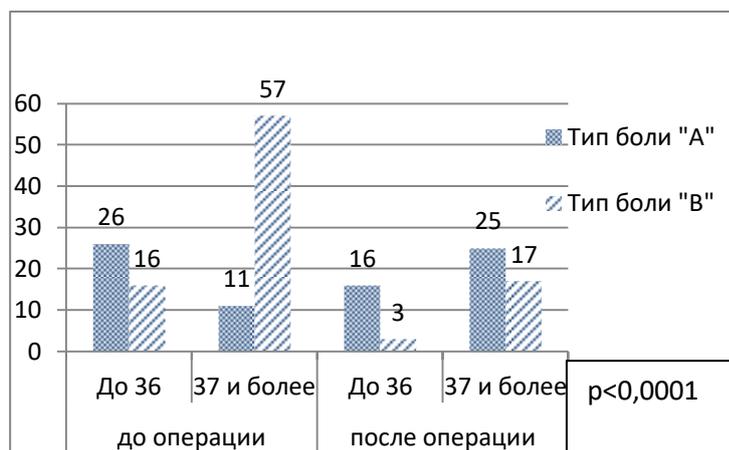


Рис. 16. Тип болевого синдрома (M-MANNHEIM).

Во время предоперационного сбора жалоб пациенты, страдающие ХП не более 36 месяцев в большинстве случаев (26; 61,9%) характеризовали болевой синдром в виде периодически возникающих приступов интенсивной боли с относительно благополучным безболевым периодом, который мог продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев (боль типа «А» по M-MANNHEIM). Среди пациентов, длительно страдающих ХП, напротив, превалировал персистирующий болевой синдром, который усиливался в период обострения ХП (боль типа «В» — 57; 83,8%).

В отдаленном послеоперационном периоде среди большинства пациентов обеих групп был зарегистрирован болевой синдром типа «А»: в 16 (44,4%) случаях при хирургическом лечении в первые 36 месяцев от манифестации ХП и 25(42,4%) наблюдениях при выполнении резекции головки ПЖ позднее 37 мес,  $p < 0,0001$ . В целом, количество пациентов, отметивших болевой синдром «В» после операции уменьшилось в три раза по сравнению с дооперационными данными с 73 (66,4%) до 20 (21,1%) случаев. Как и до хирургического вмешательства, боль «В» чаще присутствовала среди пациентов, длительно страдающих ХП. Указанный тип боли был зарегистрирован только у 3 (8,3) пациентов из группы раннего хирургического лечения и у 17 (28,2%) — оперированных на поздних сроках,  $p < 0,0001$  (рис.16).

Также следует отметить, что большая доля пациентов, оперированных в ранние сроки от первичной манифестации ХП, отметила полное исчезновение болевого синдрома (47,2% против 28,8% пациентов с длительно существующим ХП), ( $p < 0,01$ ), (рис.17).

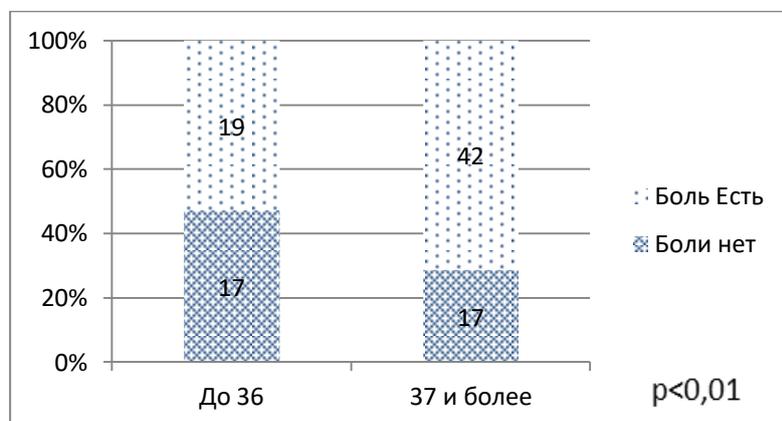


Рис.17. Исчезновение болевого синдрома после операции

#### 4.1.2 Влияние объёма резекции головки ПЖ на болевой синдром в отдалённом периоде

Полное исчезновение болевого синдрома в отдалённом периоде отметили 12 (38,7%) пациентов с резекцией менее 50% объёма головки ПЖ и 11 (34,3%) – с резекцией более 50%,  $p = 0,71$ . Ощутимая редукция болевого синдрома (менее 5 баллов по ВАШ) была зарегистрирована в 15 (48,3 %) случаях среди пациентов с минимальной резекцией головки ПЖ и 23 (65,7%) – при резекции более 50% объёма ПЖ. Суммарно значительное ослабление болевого синдрома отметили 27 (87,1%) пациентов, которым была произведена резекция до 50% объёма головки ПЖ и 34 (97,1%) пациента с более чем 50% резецированной паренхимы головки ПЖ,  $p = 0,124$ .

Характер болевого синдрома, равно как и частота ощутимой редукции боли достоверно не отличались. Также не было зарегистрировано различий в интенсивности болевого синдрома по ВАШ и потребности в симптоматической анальгетической терапии. Однако в результате анкетирования с помощью

опросника QLQ-C30 были обнаружены различия в интенсивности болевого синдрома, близкие к статистически достоверным ( $p=0,095$ ) (таблица 12): уровень болевого синдрома был ниже у пациентов, которым была выполнена обширная резекция головки ПЖ. На наш взгляд отсутствие достоверных различий связано с относительно небольшой выборкой (66 пациентов) и коротким периодом послеоперационного наблюдения.

**Таблица 12 Показатели интенсивности болевого синдрома в зависимости от объёма резекции головки ПЖ**

Параметр	Объем резекции головки ПЖ		p
	<50% (31)	>50% (35)	
ВАШ	1 (0;3)	1 (0;3)	0,77
Боль ВР (SF-36)	82,9 ±16	78 ±16	0,3
Боль (QLQ-C30)	16,7(0;33,3)	0(0;33,3)	0,095
Боль А	10 (32,3%)	16 (45,7%)	0,26
Боль Б	9 (29%)	7 (20%)	
Боли нет	12 (38,7%)	12 (34,3%)	0,71
Приём анальгетиков	11 (35,4%)	12 (34,2%)	0,91
Кетопрофен, мг	100(50;175)	75(50;100)	0,3

#### *4.1.3 Наличие «блокирующего» вирсунголита и сохранение болевого синдрома*

По данным предоперационных лучевых обследований «блокирующий» конкремент был обнаружен у 70 пациентов. Диаметр «блокирующего» конкремента составил 10 (8;11) мм. В 57 (81,4%) случаях конкремент располагался в проекции головки ПЖ, в 13 (18,6%) - перешейка ПЖ.

На дооперационном этапе характер болевого синдрома не зависел от наличия блокирующего конкремента (таблица 13).

**Таблица 13 Болевой синдром до операции в зависимости от наличия «блокирующего» конкремента**

Параметр		Блокирующий конкремент		р
		Есть	Нет	
ВАШ		7(6;10)	7(6;8)	0,3
Тип боли	А	22 (31,4%)	15 (37,5%)	0,52
	Б	48 (68,6%)	25 (62,5%)	

По данным операционных протоколов и заключениям послеоперационной КТ «блокирующий» конкремент был удален в 59 из 70 случаев (84,3%). При контроле отдалённых результатов интенсивность болевого синдрома и его характер не зависели от успеха удаления «блокирующего» конкремента (таблица 14).

Тем не менее, пациенты, которым был удалён «блокирующий» конкремент, в меньшем количестве случаев нуждались в приёме кетопрофена (14(23,7%) против 7(63,6%), ( $p=0,009$ )). Кроме того, эффективная доза указанного препарата была достоверно ниже (75(50;100)мг против 100 (75;200) мг  $p=0,001$ ).

**Таблица 14 Характеристика болевого синдрома в отдаленном периоде в зависимости от удаления «блокирующего» вирсунголита**

Параметр		Блокирующий конкремент удален		р
		да	нет	
ВАШ		1 (0;3)	1 (0;3)	0,77
Тип боли	А	23 (39%)	3 (27,2%)	0,41
	В	11 (18,6%)	4 (36,4%)	
Боли нет		25 (42,4%)	4 (36,4%)	
Боль ВР (SF-36)		82,4 ±19,3	76,6 ±20,9	0,15
Боль (QLQ-C30)		0 (0; 16,7)	2(0;25)	0,89

Продолжение таблицы 14

Параметр	Блокирующий конкремент удален		p
	да	нет	
Приём анальгетиков	14 (23,7%)	7 (63,6%)	0,009
Кетопрофен, мг	75(50;100)	100 (75;200)	0,001

#### 4.1.4 Объем сохранной функционирующей паренхимы ПЖ и болевой синдром.

##### Особенности контрастирования паренхимы ПЖ при КТ

Полное исчезновение болевого синдрома после операции отметили 16(40%) пациентов с *большой* плотностью паренхимы ПЖ в венозную фазу КТ, и 23(35,9%) пациента, у которых плотность паренхимы в отсроченную фазу исследования была больше, чем в венозную. При оценке типа болевого синдрома в отдалённом периоде были выявлены значимые различия. В случае преобладания плотности паренхимы ПЖ в венозную фазу КТ, пациенты чаще отмечали болевой синдром типа «А» (22 (55%)). В то же время пациенты с *большой* плотностью паренхимы ПЖ в отсроченную фазу КТ, чаще описывали болевой синдром типа «В» (25 (39,1%)). Кроме того, корреляционный анализ позволил выявить относительно сильную связь (0,45,  $p < 0,001$ ) между особенностями контрастирования паренхимы ПЖ при КТ и типом болевого синдрома. Полученные результаты представлены в таблице 15.

Несмотря на идентичный уровень послеоперационного болевого синдрома по ВАШ, достоверные различия показателей боли в анкетах SF-36 и QLQ-C30 указывают о преимуществе хирургического вмешательства у пациентов с преобладающей КТ-плотностью в венозную фазу исследования.

**Таблица 15 Болевой синдром и особенности контрастирования паренхимы ПЖ**

Показатель	Плотность паренхимы больше		Сила связи	р
	В венозную фазу	В отсроченную фазу		
ВАШ	1,0(0;2,0)	1,0(0;4,0)	0,1	0,3
BP(SF-36) <sup>a</sup>	<b>94(74;100)</b>	<b>74(64;84)</b>	<b>0,15</b>	<b>0,0002</b>
PA(QLQ-C30) <sup>b</sup>	<b>0(0;16,7)</b>	<b>16,7(0;33,3)</b>	<b>0,18</b>	<b>0,02</b>
Боль «А»	<b>22 (55%)</b>	<b>16 (25%)</b>	<b>0,45 (отн. Сильная)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Боль «В»	<b>2 (5%)</b>	<b>25 (39,1%)</b>		
Боли нет	<b>16 (40%)</b>	<b>23 (35,9%)</b>	<b>0,45 (отн. Сильная)</b>	
Приём анальгетиков	15 (37,5%)	20 (31,3%)	<b>0,01</b>	<b>0,8</b>
Кетопрофен, мг	100(50;100)	100(50;125)	<b>0,12</b>	<b>0,43</b>

а - при характеристике боли в анкете SF-36 большие значения соответствуют лучшему состоянию, т.е. чем больше коэффициент BP, тем меньше респондента беспокоит боль

б – наоборот, большие значение PA в анкете QLQ-C30 указывает на более интенсивный болевой синдром.

#### *4.1.5 Доля сохранной функционирующей паренхимы ПЖ и болевой синдром.*

##### *Гистологические данные*

Из доступных послеоперационному контролю 100 пациентов, 54 больных принадлежали к группе, содержащей менее 20% сохранных ацинусов в срезе ПЖ, 46 пациентов – от 20% и более. Полное исчезновение болевого синдрома (0 баллов ВАШ) зарегистрировано среди 22 (40,7%) пациентов при содержании в срезе ПЖ менее 20% ацинарных структур, и в 14 (30,4%) наблюдениях – при количестве ацинусов от 20% площади среза,  $p=0,79$  (табл. 4). Не отличался и характер болевого синдрома: несмотря на то, что болевой синдром «А» чаще наблюдался у пациентов с более 20% сохранных ацинарных структур (47,8% против 37,1%), статистический анализ не позволил выявить достоверных различий. Потребность в анальгетической терапии также была на одинаковом уровне. К дополнительному приёму анальгетиков прибегали 17 (31,5%) пациентов с долей ацинусов менее 20% и 19 (41,2%) – с содержанием ацинусов

от 20% и более, при этом принимаемая доза кетопрофена составила 100(50;200) мг и 100(50;100) мг соответственно (таблица 16).

**Таблица 16 Болевой синдром и доля сохранных ацинарных структур**

Параметр	Доля ацинарных структур, % от площади среза		p
	Не более 20%	20% и более	
ВАШ	1,0(0;3,0)	1,0(0;3,0)	0,46
BP(SF-36) <sup>a</sup>	<b>84(64;100)</b>	<b>84(64;100)</b>	<b>0,61</b>
PA(QLQ-C30) <sup>b</sup>	<b>0(0;25)</b>	<b>0(0;16,7)</b>	<b>0,87</b>
Боль «А»	<b>20 (37,0%)</b>	<b>22 (47,8%)</b>	<b>0,49</b>
Боль «В»	<b>12 (22,2%)</b>	<b>10 (21,7%)</b>	
Боли нет	<b>22 (40,7%)</b>	<b>14 (30,4%)</b>	
Приём анальгетиков	17(31,5%)	19(41,2%)	<b>0,79</b>
Кетопрофен, мг	100(50;200)	100(50;100)	<b>0,52</b>

Однако, полученные результаты не позволяют говорить о влиянии доли функционирующей паренхимы на рецидив болевого синдрома в отдалённом послеоперационном периоде.

С целью подтверждения влияния вышеперечисленных факторов на сохранение болевого синдрома, был проведён расчёт отношения шансов (Таблица 17)

**Таблица 17 Факторы риска сохранения болевого синдрома в отдалённом послеоперационном периоде, отношение шансов (p, ОШ/OR, 95% ДИ)**

Фактор риска	p	ОШ	95 % ДИ
Продолжительность заболевания – 37 и более мес.	<b>0,035</b>	<b>2,71</b>	<b>1,0-7,47</b>
Диаметр ППЖ >4 мм	<b>0,042</b>	<b>3,36</b>	<b>0,72-15,78</b>
курение	0,069	2,73	0,74-10,11

Продолжение таблицы 17

Фактор риска	p	ОШ	95 % ДИ
«блокирующий» конкремент не был удалён интраоперационно	0,138	1,97	0,80-4,83
Плотность паренхимы ПЖ в отсроченную фазу > чем в венозную фазу КТ	0,364	1,52	0,61-3,77
Наличие «блокирующего» конкремента	0,805	1,12	0,45-2,77
<20% сохранных ацинарных структур в резецированной паренхиме головки ПЖ	0,854	1,09	0,45-2,60
Резекция менее 50% объёма головки ПЖ	0,99	1,0	0,33-3,03

Анализ позволил определить, что позднее хирургическое вмешательство почти в три раза увеличивает риск сохранения болевого синдрома в отдалённом периоде (ОШ 2,71, 95%ДИ 1,0-7,47,  $p=0,035$ ). К факторам, достоверно влияющим на сохранение болевого синдрома, также можно отнести панкреатическую гипертензию (диаметр ППЖ >4мм (ОШ 3,36, 95%ДИ 0,8-4,83,  $p=0,042$ )) и курение (ОШ 2,73, 95%ДИ 0,74-10,11,  $p=0,069$ ).

Несмотря на отсутствие статистической достоверности, было отмечено, что наличие блокирующего конкремента, невозможность его удаления, преобладание фиброзных изменений паренхимы ПЖ также увеличивают возможность сохранения болевого синдрома и после хирургического вмешательства.

## 4.2 Экзокринная недостаточность ПЖ в отдалённом периоде

### 4.2.1 Влияние продолжительности заболевания на экзокринную недостаточность ПЖ

На дооперационном этапе потребность в ЗФТ наблюдалась в 21 (48,8%) случае среди пациентов страдающих ХП не более 36 мес. и в 40(59,7%) –при продолжительности ХП от 37 мес. и более (табл.18). При этом 5 пациентов,

страдающие ХП не более 36 месяцев, принимали ферментные препараты ежедневно, а 16 – не чаще чем раз в 3-4 недели после погрешности в диете. В группе с продолжительностью ХП более 36 мес. отмечено равное количество пациентов, получающих постоянную ЗФТ и принимающих ферментные препараты только после погрешности в диете - 20 наблюдений. Суточная доза пищеварительных ферментных препаратов среди пациентов, получающих ЗФТ в случае продолжительности ХП до 36 мес. составила 30(30;30) ЕД, а у пациентов, длительно страдающих ХП – 67,5(30;75) ЕД. При эпизодическом приёме ферментных препаратов, пациенты, страдающие ХП не более 36 мес. принимали 10(10;10) ЕД панкреатических ферментов, а в случае длительного течения ХП – 10 (10;13,75) ЕД.

**Таблица 18 Потребность в приёме панкреатических ферментов до и после операции в зависимости от продолжительности заболевания**

Параметр		Длительность заболевания		p
		До 36	37 и более	
<b>До операции</b>	Всего	21 (48,8%)	40 (59,7%)	p<0.001
	Доза ЗФТ, ЕД	10(10;30)	67,5(30;75)	p<0.001
<b>После операции</b>	Всего	30(69,8%)	66(98,5%)	p<0.001
	Доза ЗФТ, ЕД	30(30;75)	75(30;95)	p<0.001

При контроле отдаленных результатов наблюдалось закономерное увеличение количества пациентов, принимающих панкреатические ферменты (рис.18). Среди пациентов, оперированных в течение первых 36 мес. от начала ХП, 14 пациентов принимали панкреатические ферменты постоянно в суточной дозе 10 (10;10)ЕД, а 7 пациентов принимали ферментные препараты только при погрешности в диете в дозе 10(10;17,5). 57 пациентов, которым хирургическое вмешательство было выполнено позднее 36 мес. от первичной манифестации ХП, нуждались в регулярной ЗФТ с суточной дозой 75(30;95) ЕД, и 16 – принимали ферментные препараты только при погрешности в диете, разовая доза составила 10(10;25) ЕД.

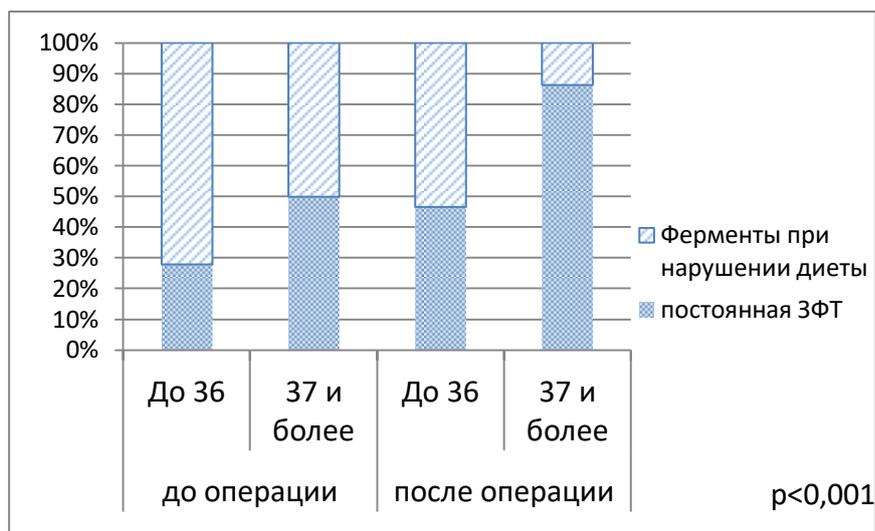


Рис.18 Доля пациентов, получающих ЗФТ до и после операции в зависимости от продолжительности заболевания.

Из вышеизложенного следует, что на дооперационном этапе пациенты, страдающие ХП не более 36 месяцев, реже получают постоянную ЗФТ, а также используют панкреатические ферменты в более низких дозах. С одной стороны, на режим приёма и эффективную дозу принимаемых энзимных препаратов напрямую влияет объём функционирующей паренхимы ПЖ, которое закономерно выше у пациентов, менее продолжительно страдающих ХП. Однако, следует помнить, что в указанной группе как правило не налажен комплаенс с врачом-гастроэнтерологом, что ведёт к частому несоблюдению его назначений.

При контроле в отдалённом периоде отмечен общий прирост количества больных, нуждающихся в дополнительном приёме панкреатических ферментов, с 71(64,5%) до 96 (87,2%) случаев. Наблюдаемое увеличение потребности в ЗФТ в отдалённом периоде связано в большей мере не собственно с хирургическим вмешательством, а с адекватным соблюдением послеоперационных рекомендаций и наблюдением у гастроэнтеролога, что позволило подобрать оптимальную дозу панкреатических ферментов для каждого конкретного пациента.

Отдельно следует отметить, что преобладающее большинство пациентов, получающих ЗФТ как до, так и после операции, составили больные, страдающие

ХП на протяжении более 36 мес. Именно данная группа пациентов нуждалась в более высокой дозе ферментных препаратов ( $p < 0,001$ ) (рис 18., табл. 18).

#### 4.2.2 Влияние объёма резекции головки ПЖ на развитие экзокринной недостаточности в отдалённом периоде наблюдения

При оценке влияния объёма резецированной паренхимы головки ПЖ на экзокринную недостаточность были получены неожиданные результаты (табл.19). В целом, количество пациентов, нуждающихся в приёме панкреатических ферментов, было идентичным: 29(93,5%) наблюдений с резекцией минимального объёма и 31(98,5%) пациент с обширной резекцией головки ПЖ,  $p=0,73$ . Достоверно не отличалась и доза принимаемых панкреатических ферментов. Однако, экзокринная недостаточность, впервые возникшая в отдалённом послеоперационном периоде, в большинстве случаев была зафиксирована среди пациентов с минимальной резекцией головки ПЖ: в 21(67,7%) наблюдении при объёме резецированной паренхимы ПЖ менее 50% и в 10 (28,5%) случаях - удалении более 50% паренхимы (35 пациентов) головки ПЖ ( $p=0,002$ ).

**Таблица 19 Объём резекции головки ПЖ и экзокринная недостаточность**

Параметр	Объём резекции головки ПЖ (%)		p
	До 50	Более 50	
Всего нуждаются в приёме ферментов	29(93,5,8%)	31(98,5%)	0,73
Постоянная ЗФТ	21 (72,4%)	23 (74,2%)	0,86
Доза ЗФТ, ЕД	30(30;75)	75(30;95)	0,93
Периодический приём ферментных препаратов	8 (27,5%)	8 (25,8%)	0,89
Доза ЕД	10(10;10)	10(10;25)	0,4
Впервые выявленная экзокринная недостаточность	21(67,7%)	10(28,5)	<b>0,002</b>
Доза ЗФТ, ЕД	30(10;75)	30(30;92,5)	0,06

#### 4.2.3 «Блокирующий» вирусунголит и экзокринная недостаточность

Провести анализ между наличием экзокринной недостаточности и наличием «блокирующего» вирусунголита было возможно у 100 пациентов. Приём больших доз панкреатических ферментов был также связан с наличием «блокирующего» вирусунголита. Вне зависимости от факта его удаления, пациенты, у которых на дооперационном этапе был выявлен «блокирующий» конкремент, в отдалённом периоде получали ЗФТ в более высоких дозах, чем пациенты, у которых «блокирующий» конкремент отсутствовал на дооперационной КТ: 75(30;95) ЕД против 50 (130;85), соответственно,  $p=0,02$  (таблица 20).

**Таблица 20** Наличие «блокирующего» вирусунголита при дооперационной КТ и экзокринная недостаточность в отдалённом периоде

Параметр	«Блокирующий» конкремент		p
	Есть	Нет	
Всего	57 (90,5%)	34 (91,9%)	0,26
Постоянная ЗФТ	45 (78,9%)	21 (61,8%)	
Доза ЗФТ, ЕД	75(30;95)	50(30;85)	P=0,02
Периодический приём ПФ	12 (21,1%)	13 (38,2%)	0,45
Доза ЕД	10(10;10)	10(10;10)	0,5
Впервые выявленная экзокринная недостаточность	20(35,1%)	1 (2,9%)	0,08
Доза ЗФТ, ЕД	30(10;76)	30	0,6

Факт удаления блокирующего конкремента не влиял на развитие экзокринной недостаточности в послеоперационном периоде и дозу принимаемых панкреатических ферментов: не было выявлено достоверных

различий между пациентами, у которых удаление «блокирующего» конкремента было успешным, и пациентами, у которых подобный вирсунголит извлечь не удалось.

#### 4.2.4 Влияние количества функционирующей паренхимы на экзокринную недостаточность

При контроле отдалённых результатов было установлено, что в приёме панкреатических ферментов нуждалось абсолютное большинство пациентов (54; 94,7%) с преобладающей плотностью паренхимы ПЖ в отсроченную фазу КТ. В свою очередь пациенты с большей КТ-плотностью ПЖ в венозную фазу, чем в отсроченную, реже прибегали к использованию ферментных препаратов (38;80,9%),  $p=0,027$ . При этом доза принимаемых пациентами панкреатических ферментов была примерно одинаковой в обеих группах (табл. 21).

**Таблица 21 Потребность в панкреатических ферментных препаратах после операции в зависимости от разницы плотности паренхимы ПЖ в венозную и отсроченную фазы КТ**

Параметр		Плотность паренхимы больше		Всего	p
		В венозную фазу	В отсроченную фазу		
Потребность в ферментах после операции	Нет	9(19,1%)	3(5,3%)	12(11,5%)	<b>0,027</b>
	Есть	38(80,9%)	54(94,7%)	92(88,5%)	
Доза ферментных препаратов, тыс. ЕД		75(30;98,75)	75(30;85)	75(30;85)	0,75

Очевидна связь между уменьшением доли сохранных ацинарных структур в срезе резецированной паренхимы ПЖ и развитием экзокринной недостаточности ПЖ (таблица 22). Анкетирование помогло нам подтвердить указанный тезис: индекс DI опросника QLQ-C30, отражающий выраженность диареи, составил 33,3(0;66,7) балла среди пациентов с не более чем 10% ацинусов в исследуемом операционном материале. Это указывает на достаточно частое наличие данного

симптома среди пациентов с минимальной долей сохранных ацинарных структур. При содержании ацинусов более 10 % площади среза диарея практически не отмечалась - индекс DI достоверно стремился к нулю  $0(0;16,7)$  ( $p=0,022$ ).

**Таблица 22 Частота развития экзокринной недостаточности в зависимости от количества ацинарных структур (% от площади среза)**

Параметр			Доля сохранных ацинарных структур,%					Всего	p
			0-9%	10-19%	20-49%	50-90%	5-90%		
Экзокр. недостат-ть	нет	Абс.	<b>10</b>	14	11	16	0	51	0,005
		%	<b>30,3%</b>	60,9%	68,8%	69,6%	0,0%	52,0%	
	есть	Абс.	<b>23</b>	9	5	7	3	47	
		%	<b>69,7%</b>	39,1%	31,3%	30,4%	100,0%	48,0%	

Мы провели расчёт отношения шансов с целью определения факторов, влияющих на развитие экзокринной недостаточности в отдалённом периоде (таблица 23).

**Таблица 23 Факторы риска развития экзокринной недостаточности в отдалённом периоде (p, ОШ/OR, 95% ДИ)**

Фактор риска	p	ОШ	95 % ДИ
Продолжительность заболевания – 37 и более мес.	<b>&lt;0,001</b>	5,17	2,21-12,07
Плотность паренхимы ПЖ в отсроченную фазу > чем в венозную фазу КТ	<b>0,009</b>	2,81	1,26-6,24
Резекция менее 50% объёма головки ПЖ	<b>0,005</b>	4,14	1,47-11,65
Наличие «блокирующего» вирусангиомы	<b>0,045</b>	2,22	1,0-4,93
Диаметр ППЖ >4 мм	0,79	1,15	0,41-3,24
<20% сохранных ацинарных структур в резецированной паренхиме головки ПЖ	0,125	1,8	0,84-3,84
«блокирующий» конкремент не был удалён интраоперационно	0,37	1,39	0,65-2,96
курение		0,49	0,19-1,31

Достоверными факторами, позволяющими спрогнозировать наличие экзокринной недостаточности в отдаленном периоде, являются продолжительность заболевания от 37 мес. и преобладающая плотность паренхимы ПЖ в *отсроченную* фазу КТ, по сравнению с венозной (косвенный признак фиброза паренхимы ПЖ), наличие «блокирующего» конкремента и резекция менее 50% объёма головки ПЖ. Так, продолжительность ХП на момент операции от 37 мес. и более увеличивает шанс развития экзокринной недостаточности в 5 раз, (ОШ=5,17,  $p=0,001$ , 95% ДИ 2,21-12,07), а большие значения плотности паренхимы ПЖ именно в отсроченную фазу КТ, увеличивают шансы развития экзокринной недостаточности почти в три раза (ОШ=2,81,  $p=0,009$ , 95% ДИ 1,26-6,24). Несмотря на отсутствие статистической достоверности, менее 20% сохранных ацинарных структур в резецированном участке головки ПЖ почти в два раза увеличивают шанс возникновения экзокринной недостаточности в отдаленном периоде наблюдений.

### **4.3 Эндокринная недостаточность ПЖ в отдалённом периоде**

#### *4.3.1 Влияние срока оперативного вмешательства на развитие эндокринной недостаточности*

Мы не установили закономерности между продолжительностью заболевания и развитием эндокринной недостаточности. Несмотря на то, что на дооперационном этапе СД чаще страдали пациенты с длительно существующим ХП (8(19%) пациентов при продолжительности ХП до 36 мес., и 22(32,2%) пациента при длительности ХП от 37 мес. и более), статистический анализ не выявил достоверных различий между сравниваемыми группами,  $p=0,12$  (Таблица 24).

**Таблица 24 СД на этапе дооперационного обследования и de novo в послеоперационном периоде у пациентов с различной продолжительностью ХП**

Параметр	СД	Длительность заболевания, мес.		Всего	Сила связи	p
		До 36	37 и более			
До операции	нет	34 (81,0%)	46 (67,6%)	80(72,7%)	0,14 (слабая)	p=0,12
	есть	8 (19,0%)	22 (32,4%)	30 (27,3%)		
После операции	нет	28 (82,4%)	38 (82,6%)	76(72,7%)	0,003 (несущественная)	p=0,85
	есть	6 (17,6%)	8 (17,4%)	14 (27,3%)		

В отдалённом послеоперационном периоде частота развития СД de novo не зависела от продолжительности ХП и была идентичной. В группе пациентов, оперированных в течение первых 36 мес. от начала ХП было зафиксировано 6(17,6%) новых случаев СД, а среди пациентов, оперированных позднее 36 мес. – 8(17,4%) событий, p=0,85 (таблица 24).

#### *4.3.2 Влияние объёма резекции головки ПЖ на развитие эндокринной недостаточности*

Также в проведённом исследовании не было обнаружено влияния объёма резецированной головки ПЖ на возникновение эндокринной недостаточности. В отдалённом послеоперационном периоде СД возник у 8 (25,8%) пациентов, которым была произведена резекция менее 50% объёма ПЖ и 5(14,3%) больным с обширной резекцией головки ПЖ (не менее 50% объёма). Несмотря на преобладающее число новых случаев СД среди пациентов с минимальной резекцией, выявленные различия не были признаны статистически достоверными (p=0,24) (таблица 25).

**Таблица 25 Сахарный диабет *de novo* после операции в зависимости от объёма резекции головки ПЖ**

Параметр	Объём резекции головки ПЖ		Всего	Сила связи	р
	<50%	От 50% и >			
<b>нет</b>	23 (74,2%)	30 (85,7%)	53 (80,3%)	0,15(слабая)	р=0,24
<b>есть</b>	8 (25,8%)	5 (14,3%)	13 (19,7%)		

#### 4.3.3 «Блокирующий» вирсунголит и развитие эндокринной недостаточности

Определена тенденция к более частому возникновению СД среди пациентов, у которых на предоперационной КТ был обнаружен «блокирующий» конкремент (таблица 26). Так, СД был зарегистрирован в 16 (22,9%) случаях наличия «блокирующего» вирсунголита и в 4(10,0%) наблюдениях при его отсутствии. При этом уровень р-значения указывает на приближение результатов к статистически достоверным (р=0,093).

**Таблица 26 Сахарный диабет после операции в зависимости от наличия «блокирующего» конкремента по данным предоперационного исследования**

Параметр	«блокирующий» вирсунголит		Всего	Сила связи	р
	есть	нет			
СД есть	54 (77,1%)	36 (90%)	90 (80,3%)	0,15(слабая)	р=0,091
СД нет	16 (22,9%)	4 (10%)	20 (19,7%)		

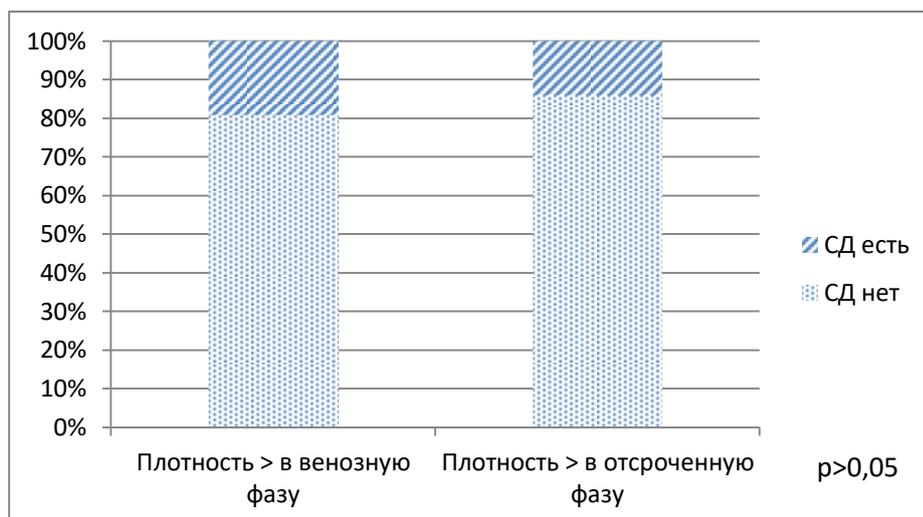
При обнаружении СД *de novo* в отдалённом периоде отмечена интересная закономерность, продемонстрированная в таблице 27. Если при наличии «блокирующего» конкремента СД развивался приблизительно у трети (у 11(30,6%) пациентов с интраоперационно удалённым блокирующим конкрементом и у 2(25%) больных, которым не удалось удалить «блокирующий» конкремент), то при отсутствии «блокирующего» вирсунголита частота возникновения СД в отдалённом периоде стремилась к нулю (1(0,3%) случай),  $p=0,018$ .

**Таблица 27 Сахарный диабет *de novo* после операции и наличие «блокирующего» конкремента**

Параметр	Блокирующего конкремента нет	Удаление «Блокирующего» конкремента		p
		Да	Нет	
СД есть	1(0,3%)	11 (30,6%)	2 (25%)	0,018
СД нет	29 (96,7)	25 (69,4%)	6 (75%)	

#### *4.3.4 Эндокринная недостаточность и особенности контрастирования ПЖ при КТ*

Также не обнаружена статистически достоверная связь между разницей плотности паренхимы ПЖ в венозную и отсроченную фазы КТ и развитием СД. При контроле отдалённых результатов впервые выявленный СД обнаружен в 9 (19,1%) случаях при большей плотности паренхимы ПЖ в венозную фазу, чем отсроченную и в 8 (14%) наблюдениях – при преобладающей плотности паренхимы ПЖ в отсроченную фазу КТ ( $p>0,05$ ) (рис.19).



**Рис.19** Частота развития СД после операции

#### 4.3.5 Эндокринная недостаточность и доля сохранных ацинарных структур

Несмотря на то, что ацинусы ПЖ являются структурной единицей экзокринной паренхимы ПЖ, нам удалось отследить закономерность между указанным параметром и развитием СД. Пациенты, с долей ацинусов в срезе ПЖ не более 20%, в 4 раза чаще страдали СД. Так, при ретроспективном анализе было установлено, что до операции СД присутствовал у 24 (40%) пациентов с не более 20% сохранных ацинусов в срезе ПЖ и у 5 (10%) больных – при 20% и более ацинарных структур в исследуемом операционном материале ( $p < 0,001$ ) (таблица). Несмотря на то, что в нашем исследовании мы не проводили подсчёт островков Лангерганса, доля сохранных ацинусов может отражать общую атрофию всей паренхимы ПЖ: как экзокринной, так и эндокринной её части.

В отдалённом периоде, при анализе частоты развития впервые выявленного СД в зависимости от доли сохранных ацинарных структур достоверной взаимосвязи не было (таблица 28). СД возник в послеоперационном периоде у 7 (30,6%) больных с минимальной долей ацинусов (до 20% площади среза), и у 7 (25%) пациентов с долей сохранных ацинарных структур более 20% площади среза ( $p = 0,64$ ).

Таблица 28 СД у пациентов с различной долей ацинарных структур

Параметр		Доля ацинусов в срезе ПЖ		связь	р
		Менее 20	20 и более		
СД до операции	есть	24 (40%)	5 (10%)	0,34(средняя)	<0,001
	нет	36 (60%)	45 (90%)		
СД de novo после операции	есть	7 (30,6%)	7 (25%)	0,06 (несущественная)	0,64
	нет	25 (69,4%)	33 (75%)		

Для определения вероятности возникновения эндокринной недостаточности под влиянием факторов, перечисленных выше, был проведен расчёт отношения шансов (таблица 29).

Таблица 29 Факторы риска развития эндокринной недостаточности в отдалённом периоде (р, ОШ/OR, 95% ДИ)

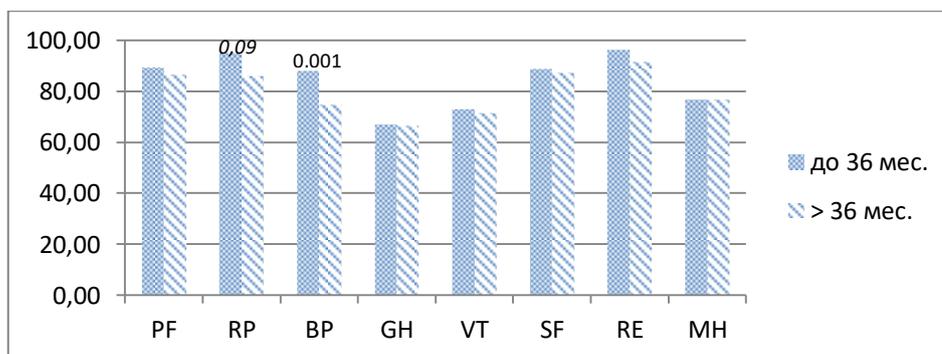
Фактор риска	р	ОШ	95 % ДИ
Продолжительность заболевания – 37 и более мес.	0,71	0,8	0,26-2,49
Плотность паренхимы ПЖ в отсроченную фазу > чем в венозную фазу КТ	0,22	0,47	0,14-1,54
Резекция менее 50% объёма головки ПЖ	0,59	1,44	0,39-5,28
Наличие «блокирующего» конкремента	<b>0,003</b>	<b>8,89</b>	<b>1,12-70,8</b>
Блокирующий конкремент удалён	0,68	0,71	0,14-3,7
Диаметр ППЖ >4 мм	0,59	2,6	0,32-21,31
<20% сохранных ацинарных структур в резецированной паренхиме головки ПЖ	0,82	0,88	0,29-2,71
курение	0,7	0,91	0,23-3,57

Достоверно увеличивает шанс развития эндокринной недостаточности только наличие «блокирующего» конкремента – больше, чем в 8 раз (ОШ 8,89, р=0,003, ДИ 1,12-70,8). Остальные показатели оказались статистически не значимыми.

## 4.4 Качество жизни пациентов в отдалённом периоде и влияющие на него факторы

### 4.4.1 КЖ и продолжительность заболевания

Пациенты, оперированные на ранних сроках ХП, продемонстрировали более высокие показатели КЖ. Тем не менее, полученные результаты мало превосходили результаты пациентов, оперированных в более поздние сроки. В анкете SF-36 достоверные (или близкие к достоверным) различия были обнаружены только в отношении уровня работоспособности (RP) ( $95,1 \pm 13,1$  против  $86,11 \pm 30$ , соответственно,  $p=0,09$ ) и болевого синдрома (BP), упомянутого ранее ( $88 \pm 16,7$  и  $74,7 \pm 20,4$ , соответственно,  $p=0,001$ ) (рис.20).

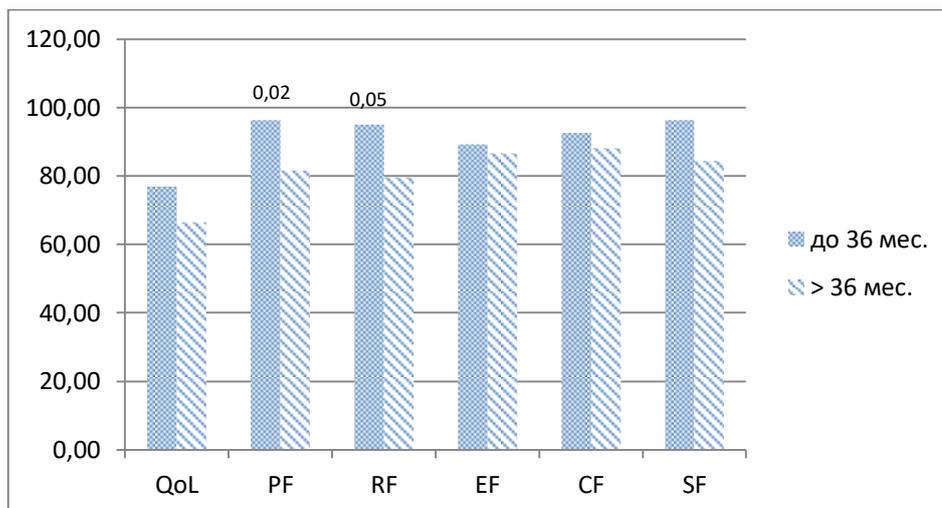


PF- физическое состояние      RP – работоспособность  
 BP – отсутствие боли            GH – общее состояние здоровья  
 VT - жизненная активность      SF - самообслуживание  
 RE – работоспособность, связанная с психологическим состоянием  
 MH – психологический статус    PH – совокупный физический компонент здоровья

**Рис.20** КЖ пациентов (SF-36) в зависимости от срока хирургического вмешательства (достоверные, или приближающиеся к достоверным различия указаны над соответствующими столбцами, в остальных случаях  $p > 0,05$ , пояснения в тексте)

Результаты анкеты QLQ-C30 также продемонстрировали более высокие показатели КЖ у пациентов, оперированных на ранних сроках ХП (рис.21). При этом достоверными были признаны показатели физического состояния (PF) (при сроке вмешательства до 36 мес. -  $96,3 \pm 6,6$ , при вмешательстве позднее 36 мес. -

81,6±25,1,  $p=0,02$ ) и ролевого функционирования (RF) (способности выполнять свою роль в повседневной жизни) (95,2±3,3 и 80 ±18,2,  $p=0,05$ , соответственно).



QoL – общее КЖ

PF – физическое состояние

RF – ролевое функционирование

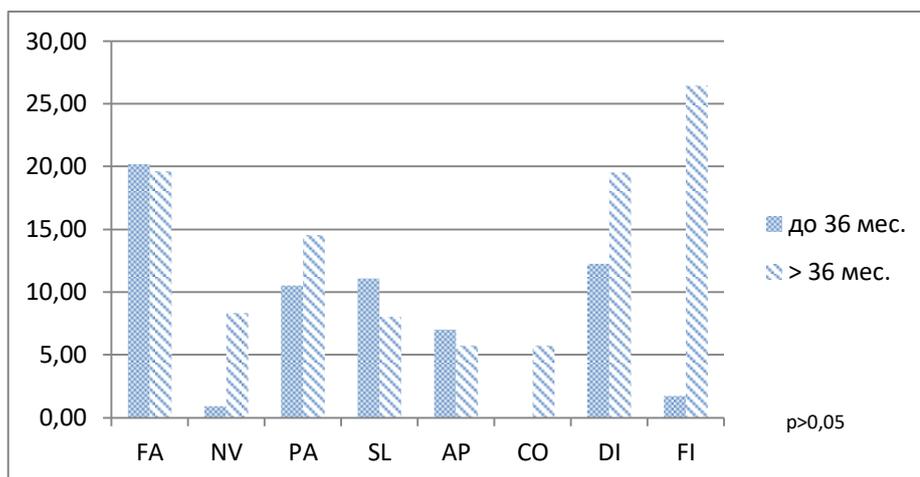
EF – эмоциональное состояние

CF – когнитивные способности

SF – интеграция в социуме

**Рис.21** КЖ пациентов (QLQ-C30) в зависимости от срока хирургического вмешательства (достоверные, или приближающиеся к достоверным различия указаны над соответствующими столбцами, в остальных случаях  $p>0,05$ , пояснения в тексте)

Анкета QLQ-C30 также позволила определить наличие нежелательных симптомов, влияющих на КЖ и оценить степень их выраженности. Так пациенты продемонстрировали приблизительно одинаковые показатели утомляемости (FA) (20,2±7,1 у пациентов, оперированных в течение первых 36 мес. от начала ХП и 19,66±8,2 – при хирургическом вмешательстве на поздних сроках) и потери аппетита (AP) (7,02±17,5 и 5,75±15,6, соответственно). Нарушения пищеварения, проявляющиеся в виде тошноты и рвоты (NV), эпизодов запора (CO) либо диареи (DI) чаще беспокоили больных, оперированных позднее 36 мес. от первичной манифестации ХП (рис). Однако, статистический анализ не подтвердил достоверность различий в полученных результатах,  $p>0,05$  (рис.22).

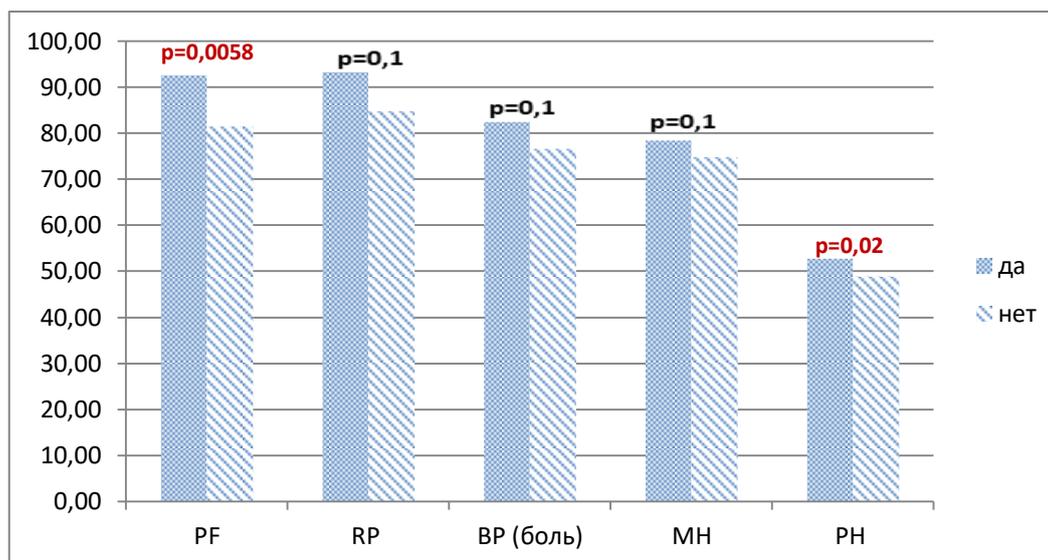


FA – утомляемость      NV – тошнота и рвота      PA – боль      SL – бессонница  
 AP – снижение аппетита      CO – запор      DI – диарея      FI – финансовые затруднения, связанные с ХП

**Рис.22** Показатели шкалы симптомов (QLQ-C30) в зависимости от срока хирургического вмешательства (пояснения в тексте)

#### 4.4.2 КЖ и удаление «блокирующего» вирсунголита

Удаление «блокирующего» вирсунголита способствовало улучшению КЖ, на что указывают результаты анкетирования (рис.23). После удаления «блокирующего» конкремента показатели физического состояния (PF), работоспособности (RP), психологического (MH) и физического (PH) компонентов здоровья анкеты SF-36 превосходили соответствующие показатели пациентов, у которых «блокирующий» вирсунголит не был извлечён во время операции. При этом статистически достоверными были различия в характеристике физического состояния пациентов: индекс PF составил  $92,5 \pm 9,1$  балла среди пациентов, у которых был извлечён «блокирующий» вирсунголит и  $81,5 \pm 26,71$  балла – при невозможности его удаления ( $p=0,0058$ ), а индекс PH (общий физический статус) был равен  $52,8 \pm 6,9$  и  $48,8 \pm 9,9$ , соответственно ( $p=0,02$ ).



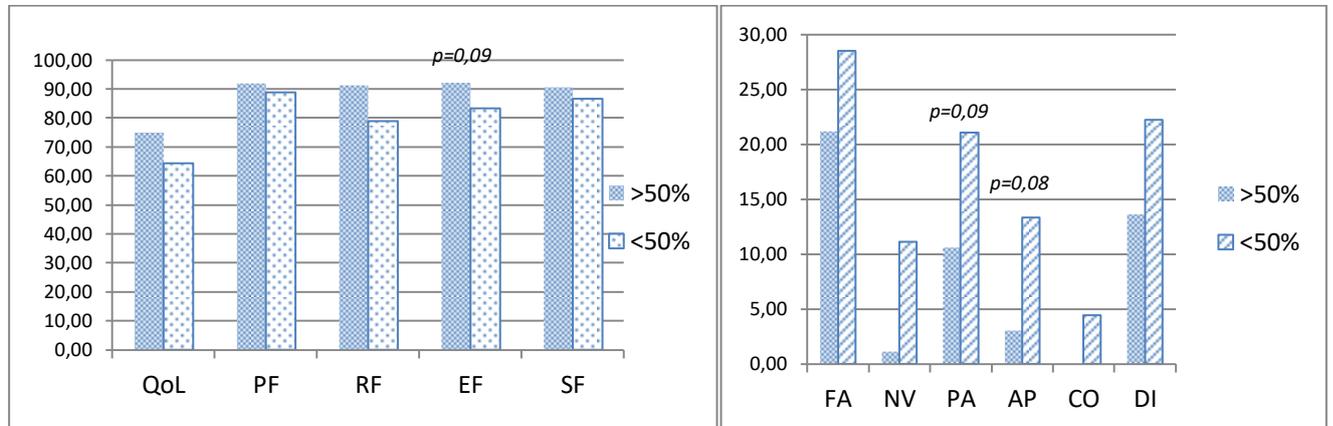
PF- физическое состояние      RP – работоспособность  
 BP – отсутствие боли            MH – психологический статус  
 PH – совокупный физический компонент здоровья

Рис.23 КЖ пациентов в отдалённом периоде в зависимости от удаления «блокирующего» вирусного гонита, анкета SF-36

#### 4.4.3 КЖ в отдалённом периоде и объём резекции головки ПЖ

В результате анализа КЖ пациентов с различным объёмом резекции головки ПЖ были зарегистрированы достоверно более высокие показатели физического статуса у больных с обширной резекцией (более 50% объема):  $92,9 \pm 8,83$  против  $81,43 \pm 25,1$  балл,  $p=0,02$  (анкета SF-36). Другие показатели анкет SF-36 и QLQ-C30 также были выше у пациентов с резекцией более 50% объёма головки ПЖ, однако, без подтверждённой достоверности. Максимально близкими по статистической значимости были некоторые показатели анкеты QLQ-C30. Помимо описанного ранее более выраженного болевого синдрома при минимальной резекции (индекс PA анкеты QLQ-C30 -  $10,6 \pm 13,2$  балла при обширной резекции против и  $21,1 \pm 23,9$  – при минимальной,  $p=0,09$ ), указанные пациенты чаще отмечали потерю аппетита и ухудшение эмоционального статуса при резекции менее 50% объёма головки ПЖ (индекс AP  $3 \pm 9,8$  против  $13,3 \pm 24,6$ ,  $p=0,08$ , индекс EF  $92,1 \pm 10$  против  $83,3 \pm 19,4$ ,  $p=0,09$ ) (рис.22). Отсутствие статистической достоверности мы связываем с недостаточно большой выборкой пациентов, у которых был произведён расчёт объёма резекции головки ПЖ. На

наш взгляд, по мере увеличения количества исследуемых пациентов, различия должны приобрести доказанную значимость.



QoL – общее КЖ

PF – физическое состояние

RF – ролевое функционирование

EF – эмоциональное состояние

SF – интеграция в социуме

FA – утомляемость

NV – тошнота и рвота

PA – боль

SL – бессонница

AP – снижение аппетита

CO – запор

DI – диарея

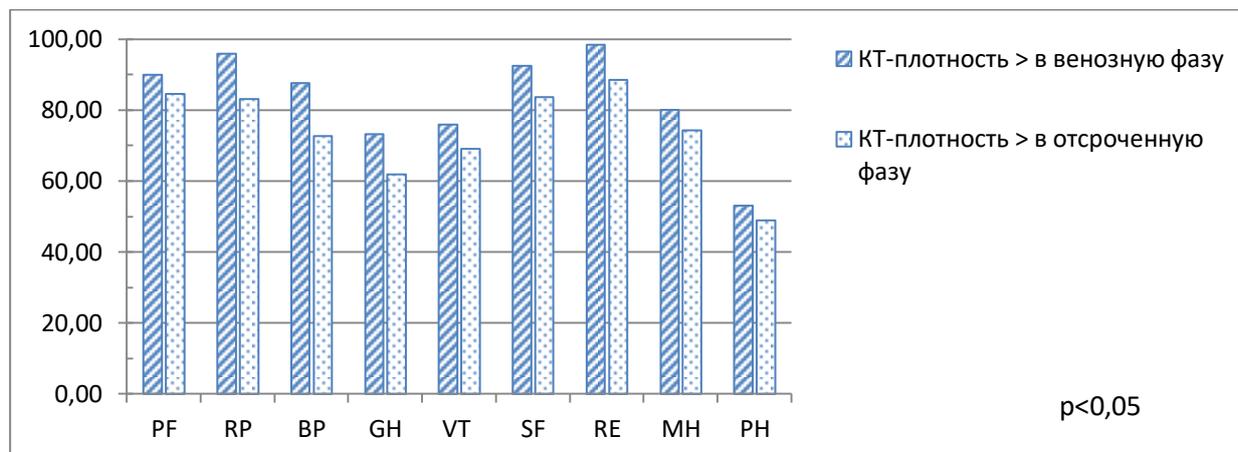
FI – финансовые затруднения, связанные с ХП

**Рис.24** КЖ пациентов и показатели шкалы симптомов (QLQ-C30) в зависимости от объёма резекции головки ПЖ (достоверные, или приближающиеся к достоверным различия указаны над соответствующими столбцами, в остальных случаях  $p > 0,05$ , пояснения в тексте)

#### 4.4.4 КЖ в отдалённом периоде и КТ-плотность паренхимы ПЖ

Показатели КЖ в группе пациентов с большей КТ-плотностью паренхимы ПЖ большей в венозную фазу, чем в отсроченную были достоверно выше, чем у больных с преобладающей плотностью паренхимы ПЖ в отсроченную фазу по сравнению с венозной ( $p < 0,05$ ). В очередной раз необходимо отметить, что пациенты с большей плотностью паренхимы в венозную фазу, реже жаловались на болевой синдром, чем обследуемые с преобладающей плотностью паренхимы в отсроченную фазу КТ. Так индекс ВР анкеты SF-36, отражающий состояние пациента в зависимости от болевого синдрома составил  $87,7 \pm 13,8$  баллов среди пациентов с КТ-плотностью большей в венозную фазу и  $72,64 \pm 22,3$  балла среди пациентов с преобладающей плотностью в отсроченную фазу КТ ( $p = 0,0002$ )

(рис.24). Следует напомнить, что в анкете SF-36 более высокие баллы опросника соответствуют более благоприятному состоянию пациента.

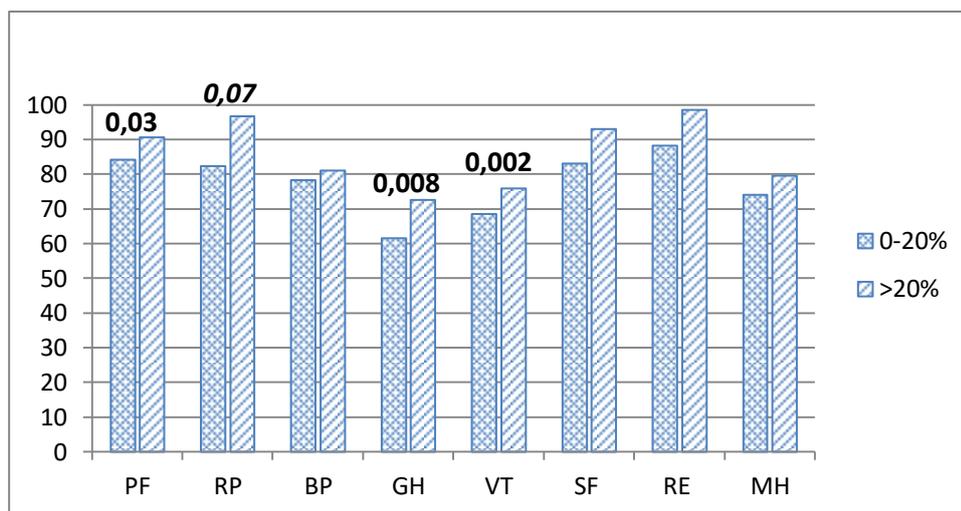


PF- физическое состояние      RP – работоспособность  
 BP – отсутствие боли            GH – общее состояние здоровья  
 VT - жизненная активность      SF - самообслуживание  
 RE – работоспособность, связанная с психологическим состоянием  
 MH – психологический статус    PH – совокупный физический компонент здоровья

Рис.25 КЖ пациентов после операции в зависимости от показателей КТ плотности ПЖ(SF-36)

#### 4.4.5 КЖ и доля сохранных ацинарных структур

Несмотря на то, что по данным анкетирования, группа пациентов с долей сохранных ацинусов от 20% и более продемонстрировала более высокие показатели качества жизни по всем шкалам, статистически достоверными были различия только по нескольким из них (рис.25). Так, указанные исследуемые отметили более значимое улучшение физического состояния (PF) ( $90,7 \pm 14,6$  против  $84,5 \pm 10$  с менее 20% сохранных ацинусов), общего состояния здоровья (GH) ( $72,6 \pm 23,4$  против  $61,5 \pm 17,5$ ) и жизненной активности (VT) ( $75,9 \pm 13,3$  против  $68,5 \pm 14,6$ ),  $p < 0,05$ . Различия в работоспособности (RP) были близки к статистически достоверным ( $96,7 \pm 14,7$  и  $82,3 \pm 32,2$ , соответственно,  $p = 0,07$ ).



PF- физическое состояние      RP – работоспособность  
 BP – отсутствие боли            GH – общее состояние здоровья  
 VT - жизненная активность      SF - самообслуживание  
 RE – работоспособность, связанная с психологическим состоянием  
 MH – психологический статус

**Рис.26** КЖ пациентов после операции в зависимости от доли сохранных ацинарных структур (SF-36). Над столбцами указан достоверный, или приближающийся к достоверному уровень значимости, в других случаях –  $p > 0,05$

Несмотря на полученные результаты, в целом демонстрирующие преимущества раннего хирургического лечения, каждый отдельный случай ХП уникален и требует индивидуального подхода. С этой целью описываем клиническое наблюдение, демонстрирующее положительный результат хирургического лечения пациента, длительно страдающего ХП.

#### *Клиническое наблюдение.*

*Пациент П\*, 47 лет.* Впервые эпизод болевого синдрома опоясывающего характера в верхних отделах живота был зарегистрирован осенью 2003 года. В связи с обострениями заболевания был вынужден ежегодно госпитализироваться в хирургический стационар, где консервативная терапия позволяла купировать симптомы заболевания. В межприступный период пациент жалоб не предъявлял, контроль гликемии не проводился (СД отсутствовал), диетических рекомендаций не придерживался, также не нуждался в приёме панкреатических ферментных препаратов. Стаж курения составил 30 лет. В декабре 2017 года после очередной

госпитализации по поводу обострения ХП опоясывающая боль сохранялась и приобрела персистирующий характер. При КТ брюшной полости с в/в болюсным усилением (рис.27А) были визуализированы множественные интрапаренхиматозные и массивные «блокирующие» вирсунголиты, располагающиеся в проекции головки ПЖ. Диаметр панкреатического протока дистальнее зоны окклюзии составил 9 мм.



**Рис.27.** КТ брюшной полости, мультипланарная реконструкция, венозная фаза. А - до операции, Б – первые сутки после хирургического вмешательства. 1- панкреатический проток, 2 – множественные интрапаренхиматозные конкременты головки ПЖ, 3 – «блокирующие» вирсунголиты в проекции головки ПЖ, 4 – единственный конкремент в дистальной части ПЖ, 5 – область резекции головки ПЖ.

Пациент был оперирован в объёме субтотальной резекции головки ПЖ с панкреатоеюностомией. Интраоперационно были визуализированы увеличенные до 7 см головка и крючковидный отросток, каменистой плотности. Тело и хвост ПЖ нормальных размеров, умеренно уплотнены. При выполнении резекционного этапа было обнаружено, что головка и

крючковидный отросток, практически полностью замещены большим количеством конкрементов (рис. 28). Последние расположены между тонкими прослойками склерозированной ткани ПЖ. После завершения резекционного этапа при пальпации остаточные конкременты не определялись. Во время реконструктивного этапа было принято решение отказаться от продольного рассечения протока ПЖ на всём протяжении в виду отсутствия выраженных изменений паренхимы тела и хвоста ПЖ и высоким риском развития послеоперационного панкреатита. Был наложен панкреатоеюноанастомоз до уровня начальной трети тела ПЖ.



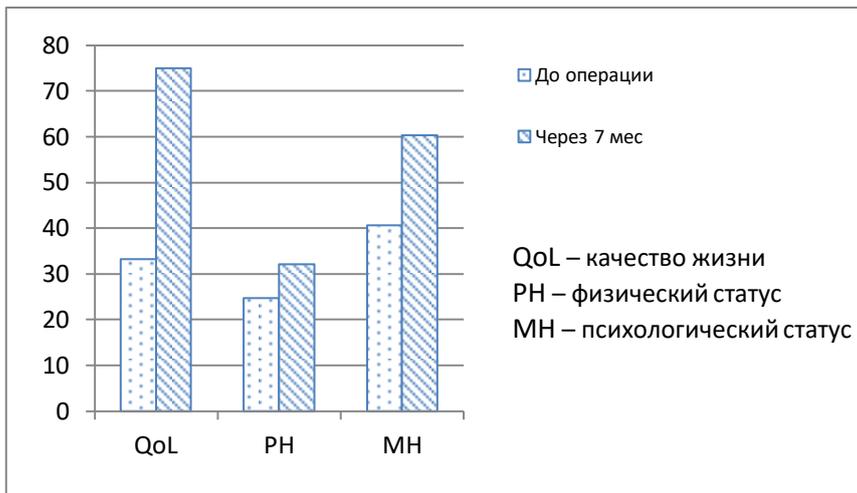
**Рис.28.** Извлеченные конкременты панкреатического протока

Послеоперационный период осложнился незначительным аррозионным кровотечением (тип А) в просвет панкреатоеюноанастомоза, которое проявилось в виде интенсивного болевого синдрома в животе. Была выполнена КТ (рис.27Б) – в проекции головки ПЖ визуализирована зона резекции а также большое количество интрапаренхиматозных конкрементов, блокирующие конкременты в проекции головки ПЖ отсутствовали, диаметр панкреатического протока не более 4 мм. Признаков продолжающегося кровотечения в просвет анастомоза, либо в свободную брюшную полость нет.

При динамическом наблюдении гемоглобин оставался на прежнем уровне (109 г/л), гемотрансфузия не проводилась, консервативная гемостатическая

терапия имела положительный эффект. В дальнейшем у пациента возник наружный панкреатический свищ, количество отделяемого по дренажу достигало 800 мл. На наш взгляд причиной этому могло послужить растяжение полости анастомоза кровью во время кровотечения, что повлекло за собой прорезывание шва. На фоне консервативного лечения свищ закрылся самостоятельно, дренаж удален на 14 сутки после операции. Пациент выписан на 18 сутки послеоперационного периода.

Пациент придерживался рекомендаций по модификации образа жизни: исключил вредные привычки, начал придерживаться диетических рекомендаций, к приёму панкреатических ферментов прибегает только при нарушении диеты, масса тела сохраняется в пределах 70 кг. При регулярном контроле гликемии уровень глюкозы крови натощак в пределах 6,5-6,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,5%, специфической терапии СД не получает. В течение полугода после операции жаловался на еженедельно возникающий болевой синдром тянущего характера, локализующегося в эпигастральной области. Появление болей связывал с нарушением рекомендаций по питанию. Болевой синдром купировал приемом спазмолитиков. В настоящее время (через 24 месяца после операции) отмечает аналогичные боли не чаще чем 1 раз в 2-3 месяца. При оценке КЖ до операции и в отдалённом периоде через 24 месяца – зарегистрировано увеличение показателя общего качества жизни (QLQ C30) с 33,3 до 75 баллов. Положительная динамика отмечена и по результатам опросника SF-36: интегральный показатель физического здоровья до операции составил 24,7 балла, после – 32,2 балла, психологическое здоровье – 40,7 и 60,4 балла соответственно (рис.29).



**Рис. 29.** Динамика показателей качества жизни (QoL), физического (PH), психологического (MH) состояния пациента П. (QLQ-C30, SF-36)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка отдалённых результатов хирургического лечения ХП остаётся актуальной темой научных исследований. Неугасающий интерес научного сообщества к указанной теме связан с тем, что, несмотря на использование всевозможных вариантов вмешательства, эффективность хирургического лечения колеблется в широких пределах (62%-85%), [5,50,53,54,64,82]. Наши результаты сопоставимы с данными мировой литературы: ощутимая редукция болевого синдрома (менее 3 баллов ВАШ) была зарегистрирована в 80,2% случаев. Тем не менее, значительная группа оперированных пациентов не достигает адекватного купирования болевого синдрома. В связи с этим, мы занялись поиском факторов, влияющих на эффективность хирургического лечения ХП.

В нашем исследовании мы проверили концепцию раннего хирургического лечения ХП, которая в последнее время приобретает поддержку в хирургическом сообществе [36,85,87,129]. Нам удалось подтвердить, что большее число пациентов, оперированных позднее 36 мес. от первичной манифестации ХП, жалуется на рецидив болевого синдрома в отдалённом периоде (70% против 52%,  $p < 0,001$ ), нуждается в приёме анальгетических препаратов (40,3% против 23,3%,  $p = 0,02$ ) и панкреатических ферментов (98,5% против 69,8%,  $p < 0,001$ ). Отличающийся характер болевого синдрома влияет и на потребность в симптоматической анальгетической терапии. Так, персистирующий болевой синдром, в большинстве случаев характерный для длительно страдающих ХП пациентов, является причиной более высокой потребности в симптоматической анальгетической терапии. Кроме того, при анализе КЖ, показатели физического состояния и работоспособности были ниже среди пациентов, длительно страдающих ХП,  $p < 0,05$ . Симптоматические шкалы используемых анкет (боли, тошноты, рвоты, диареи) позволили установить большую выраженность характерных для ХП симптомов в указанной группе. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе ранних хирургических вмешательств, как с позиций влияния на КЖ, так и по причине экономической обоснованности.

Кроме оптимального срока хирургического лечения были обозначены другие факторы, влияющие на отдалённый результат. Их можно разделить на две группы: связанные с хирургическим вмешательством и пациент-зависимые факторы. К первой группе отнесены объём резекции головки ПЖ и удаление «блокирующего» вирсунголита. Ко второй группе принадлежат показатели структуры паренхимы ПЖ, а именно, информация о фиброзных изменениях, основанная на разнице плотности паренхимы ПЖ в венозную и отсроченную фазы КТ и доля сохранных ацинарных структур

Современные возможности КТ позволили определить объём резецированной паренхимы головки ПЖ, а также провести контроль удаления «блокирующего» вирсунголита. «Блокирующий» конкремент – условный термин. Удаление «блокирующего» конкремента является синонимом адекватного объёма резекции. Была отмечена тенденция к ощутимому купированию болевого синдрома при резекции более 50% объёма головки ПЖ. При оценке экзокринной недостаточности получены неожиданные результаты. В отличие от прогнозируемого возникновения экзокринной недостаточности у пациентов с обширной резекцией головки, указанное нарушение функции ПЖ чаще встречалось среди пациентов, оперированных в «минимальном» объёме (21(67,7%) против 10(28,5%), соответственно,  $p=0,002$ ). На наш взгляд, полученные результаты можно объяснить более адекватной декомпрессией паренхимы при обширной резекции головки ПЖ и, следовательно, улучшением её функционального состояния. Результаты анкетирования по определению показателей КЖ в зависимости от объёма резекции головки ПЖ, не были статистически достоверными. Однако, приближающиеся к значимым различия в показателях физического, эмоционального состояния, интенсивности болевого синдрома и потери аппетита позволяют заявить о положительном влиянии обширной резекции на КЖ в отдалённом периоде. По мере пополнения выборки новыми наблюдениями, значимость результатов будет подтверждена статистически.

Удаление «блокирующего» вирусного гонита связано с уменьшением потребности в анальгетических препаратах, снижением эффективной дозы принимаемых анальгетиков, а также достоверным восстановлением физического статуса по данным анкетирования. Наличие «блокирующего» вирусного гонита может указывать на потребность в более высоких дозах ЗФТ, что необходимо учитывать при послеоперационном ведении пациента.

При анализе влияния структурных изменений паренхимы ПЖ на эффективность хирургического лечения мы получили результаты, противоположные данным ряда зарубежных коллег, которые описывают положительное влияние выраженного фиброза ПЖ на отдалённый результат [43,57]. В нашем исследовании пациенты с незначительным фиброзом паренхимы ПЖ в меньшем числе наблюдений отмечали постоянный болевой синдром, в отличие от пациентов с выраженными фиброзными изменениями, у которых, несмотря на значимое снижение интенсивности болевого синдрома, сохранились ноющие «фоновые» боли. Соотношение плотности паренхимы в венозную и отсроченную фазы КТ-исследования также позволяет спрогнозировать потребность в приёме панкреатических ферментов. В большинстве случаев ЗФТ в высоких дозах была назначена пациентам с преобладающей плотностью паренхимы ПЖ в отсроченную фазу КТ [45].

Анализ влияния количества сохранных ацинарных структур на рецидив болевого синдрома ставит под сомнение теорию «выгорания» ПЖ при ХП: интенсивность болевого синдрома, его характер, потребность в симптоматической анальгетической терапии и доза анальгетических препаратов достоверно не отличались [57].

Определение особенностей контрастирования паренхимы ПЖ при КТ, подсчёт доли сохранных ацинусов в операционном материале позволили установить, что объём функционирующей паренхимы ПЖ напрямую влияет на КЖ. Так, пациенты с плотностью паренхимы ПЖ большей в венозную фазу КТ, чем в отсроченную отметили более высокие показатели КЖ по всем шкалам анкеты SF-

36,  $p < 0,05$ . А содержание более 20% ацинусов в срезе было связано с более высокими показателями физического статуса (PF), общего состояния здоровья (GH) работоспособности (RP) и активности (VT),  $p < 0,05$ .

Касательно развития эндокринной недостаточности, полученные результаты не позволили нам однозначно судить о возможных причинах, влияющих на её возникновение. Из всех рассматриваемых факторов только наличие «блокирующего» вирусунголита достоверно увеличивало риск развития СД в отдалённом периоде (ОШ=8,89,  $p=0,003$ , 95% ДИ 1,12-70,8). Вероятно, на развитие эндокринной недостаточности при ХП влияют другие факторы, не описанные в нашем исследовании и требующие отдельного углублённого анализа.

Таким образом, раннее хирургическое вмешательство, обширная резекция головки ПЖ, а также удаление «блокирующего» вирусунголита позволяют повысить эффективность резекции головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией и гарантируют улучшение качества жизни, связанного со здоровьем. Полученная при обследовании информация о выраженности фиброзных изменений паренхимы ПЖ может быть использована при назначении терапии в отдалённом периоде.

## ВЫВОДЫ

1. Резекция головки ПЖ с продольной панкреатоеюностомией позволяет достичь значимого купирования болевого синдрома у 80,9% пациентов и достоверно улучшить качество жизни в отдалённом периоде.

2. Продолжительность заболевания до операции свыше 36 мес. отрицательно влияет на качество жизни, интенсивность и характер болевого синдрома, потребность в симптоматической анальгетической терапии и панкреатических ферментах. Доказано достоверное уменьшение количества функционирующей паренхимы ПЖ у пациентов, длительно страдающих ХП ( $p=0,01$ ).

3. Хирургическое вмешательство, выполненное в течение первых 36 мес. от начала заболевания, объём резекции головки ПЖ более 50% способствуют купированию болевого синдрома, уменьшению потребности в приёме анальгетических препаратов и панкреатических ферментов. Показатели качества жизни пациентов, оперированных на ранних сроках ХП, превосходят отдалённые результаты пациентов, длительно страдающих ХП.

4. Достоверными факторами риска сохранения болевого синдрома в отдалённом периоде являются хирургическое вмешательство позднее 36 мес. от первичной манифестации ХП, курение и панкреатическая гипертензия. Предикторами развития послеоперационной экзокринной недостаточности являются хирургическое вмешательство на поздних сроках ХП, минимальная резекция головки ПЖ и наличие «блокирующего» вирсунголита, а также выраженный фиброз паренхимы ПЖ. Достоверным предиктором развития эндокринной недостаточности в отдалённом периоде является наличие «блокирующего» вирсунголита.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с осложнёнными формами ХП рекомендовано выполнение хирургического вмешательства в течение первых 36 мес. от начала заболевания с целью достижения значимого купирования болевого синдрома и улучшения качества жизни.

2. Объем резецируемой ткани головки ПЖ должен превышать 50%, при этом следует удалять «блокирующий» конкремент.

3. С целью прогноза отдалённого результата хирургического лечения ХП и подбора адекватной послеоперационной терапии необходимо учитывать информацию о структуре ПЖ, а именно: о наличии «блокирующего» вирсунголита, степени фиброзных изменений и количестве сохранных ацинарных структур.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алексеев В.В. Терапия острых болевых синдромов // ConsiliumMedicum. 2011. № 2. С. 27–30.
2. Баринов А.Н. Лечение хронической боли // Лечащий врач 2005. № 6. С. 15–20
3. Вовненко К.В., Чирков Р.Н. К вопросу об эпидемиологии хронического панкреатита и рака головки поджелудочной железы // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. IV междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск: СибАК, 2012.
4. Воробей А.В., Шулейко А.Ч., Владимирская Т.Э., Швед И.А., Вижинис Е.И., Макки М.Ю. Гипоксия поджелудочной железы в патогенезе фиброза при хроническом панкреатите. // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2018;15(4):391-404.
5. Воробей А.В., Шулейко А.Ч., Орловский Ю.Н., Вижинис Е.И., Бутра Ю.В., Лагодич Н.А. Современная тактика в хирургии хронического панкреатита. // Хирургия. Восточная Европа. 2014;3(12):83-98.
6. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. // Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии. М.: Видар-М; 2011.
7. Гальперин Э.И., Семенов И.А. Фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015;(12):96-102.
8. Гальперин, Э.И. Хронический панкреатит // Анн. хир. гепатол. -2009. -№ 3. - С. 92-99.
9. Гриневич В. Б., Майстренко Н. А., Прядко А. С., Ромащенко П. Н., Щербина Н. Н. Проблема хронического панкреатита с позиций терапевта и хирурга // Медицинский академический журнал, 2012 г., Том 12, № 2:35-55.
10. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. – М.: Боргес, 2007. 198 с.

11. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. М.: Медицина; 1995.
12. Дюжева Т.Г. Хронический панкреатит. Как повысить эффективность лечения? // Cons. Med. Хирургия. – 2013. – № 1. – С. 20-24.
13. Дюжева Т.Г., Семененко И.А., Ахаладзе Г.Г., Чевокин А.Ю., Гусейнов Э.К., Иванов А.А., Данилова Т.И., Попова О.П., Конторщикова Е.С., Гальперин Э.И. Результаты лечения больных хроническим панкреатитом // Анналы хирургической гепатологии. 2012. Т. 17. № 4. С. 15–23.
14. Захарова М.А., Смирнов А.В., Горин Д.С., Воробьева Е.А., Кригер А.Г. Качество жизни как показатель эффективности хирургического лечения хронического панкреатита. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;(11):42-51.
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Алексеенко С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(2):72-100.
16. Каторкин С.Е., Колсанов А.В., Быстров С.А., Зельтер П.М., Андреев И.С. Виртуальное 3-d моделирование в хирургическом лечении хронического панкреатита // Новости хирургии Том 25 № 5 2017 503-509.
17. Комольцева Е.А., Леонтьева А.Г., Неледова Л.А. Анализ отдалённых результатов и оценка качества жизни пациентов с хроническим калькулезным панкреатитом после дуоденумсохраняющей резекции головки поджелудочной железы. // Бюллетень северного государственного медицинского университета, 2016; 30(3) 46-47.
18. Кочатков А.В., Кригер А.Г., Берелавичус С.В., Королев С.В., Свитина К.А., Косова И.А. Резекция головки поджелудочной железы с продольным панкреатоеюноанастомозом (операция Фрея). // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012;(2):31-36.

19. Кубышкин В.А., Козлов И.А., Кригер А.Г., Чжао А.В. Хирургическое лечение хронического панкреатита и его осложнений. // *Анналы хирургической гепатологии*. 2012;4:24-35.
20. Кукушкин М.Л. Хронический болевой синдром. // *Лечащий врач* №04/2010.
21. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. *Общая патология боли*. М.: Медицина, 2004. 144 с.
22. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация. // *Фарматека*. – 2007. – №2. – С. 53–56.
23. Натальский А.А., Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Богомолов А.Ю., Песков О.Д., Кадыкова О.А. Качество жизни у больных с хроническим панкреатитом. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;157(9): 115–120.
24. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. 2-е издание/ Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – с.18-19.
25. Ошмянская Н.Ю., Гайдар Ю.А., Галенко А.П. Гисюметрические особенности эндокринных островков поджелудочной железы при хроническом панкреатите. // *Патологія підшлункової залози* №4 (50). 2013 70-73.
26. Паклина О.В., Чекмарева И.А., Сетдикова Г.Р., Никитин П.Н., Шабунин А.В., Бедин В.В. и др. Поражение нервных стволов при хроническом панкреатите. // *Анналы хирургической гепатологии*. 2011;3:95-102.
27. Пронин Н.А., Натальский А.А., Тарасенко С.В., Павлов А.В., Федосеев В.А. Оптимизация техники операций у больных хроническим панкреатитом. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(12):41-45.
28. Ратчик В.М., Орловский Д.В., Карачинова В.А., Татарчук О.М., Тузко А.В. Оценка отдаленных результатов хирургического лечения осложненных форм хронического панкреатита // *«Хирургия. Восточная Европа»*, 2017, том 6, № 4.
29. С. Г. Попов, А. Г. Еремеев, Е. А. Харитонова, Н. В. Павлова Качество жизни и трофологический статус больных хроническим панкреатитом,

оперированных с применением резекционных методов // Вестник СПбГУ. Сер. 11. 2011. Вып. 1 120-127.

30. Тарасенко С.В., Натальский А.А., Зайцев О.В., Соколова С.Н., Богомолов А.Ю., Рахмаев Т.С., Баконина И.В., Кадыкова О.А. Оценка качества жизни пациентов, оперированных по поводу хронического панкреатита // Казанский медицинский журнал, 2017 г., том 98, №5 с. 709-713.

31. Третьяк С.И., Ращинский С.М., Козлов В.Г., Ращинская Н.Т., Боровик Е.А. Неанатомическая резекция головки поджелудочной железы в вариантах операции Фрея у пациентов с хроническим панкреатитом // Здоровоохранение (Минск): 2011;(11): 35-38.

32. Христич Т.Н. Хронический панкреатит: роль острой атаки в развитии ряда осложнений // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2019;(3-4):23-27.

33. Цегла Т., Готтшальк А. Лечение боли: справочник; пер с нем.; под общ.ред. А.Н. Баринаова.– 3-е изд. – М.:МЕДпресс-информ, 2012. 384 с.

34. Щастный А.Т. Зависимость болевого синдрома и качества жизни больных хроническим панкреатитом от патоморфологических изменений поджелудочной железы. //Анналы хирургической гепатологии. 2011;4:83-91.

35. Щастный А.Т., Кугаев М.И. Сравнительная оценка болевого синдрома и качества жизни у больных хроническим панкреатитом с преимущественным поражением головки поджелудочной железы в зависимости от макроморфологических изменений поджелудочной железы // Вестник клуба панкреатологов. 2010; 4 (9): 55–58.

36. Ahmed Ali U., Nieuwenhuijs V.B., van Eijck C.H., Gooszen H.G., van Dam R.M., Busch O.R., Dijkgraaf M.G., Mauritz F.A., Jens S., Mast J., van Goor H., Boermeester M.A.; Dutch Pancreatitis Study Group. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: a nomogram to predict pain relief // Arch Surg 2012;147(10):925-32.

37. Alexakis N., Connor S., Ghaneh P., Raraty M., Lombard M., Smart H., Evans J., Hughes M., Garvey C.J., Goulden M., Parker C., Sutton R., Neoptolemos J.P.

Influence of opioid use on surgical and long-term outcome after resection for chronic pancreatitis // *Surgery* 2004;136(3): 600-8.

38. Amateau S.K., Schwarzenberg S.J., Mallery S., Attam R., Freeman M.L. Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced MRI With Secretin-Stimulated MRCP for Non-Calcific Chronic Pancreatitis: A Comparison With Histopathol. *Am J Gastroenterol.* 2015 Nov; 110(11):1598-606.

39. Amudhan A., Balachandar T.G., Kannan D.G., Rajarathinam G., Vimalraj V., Rajendran S., Ravichandran P., Jeswanth S., Surendran R. Factors affecting outcome after Frey procedure for chronic pancreatitis // *HPB (Oxford)* 2008; 10: 477-482.

40. Anaizi A., Hart P.A., Conwell D.L. Diagnosing Chronic Pancreatitis // *Dig Dis Sci.* 2017 Jul;62(7):1713-1720.

41. Andersen D.K, Frey C.F. The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis // *Ann Surg.* 2010 Jan;251(1):18-2.

42. Andersen D.K., Topazian M.D. Pancreatic head excavation: a variation on the theme of duodenum-preserving pancreatic head resection // *Arch Surg.* 2004; 139:375–379. 158.

43. Andersen P.L., Madzak A., Olesen S.S., Drewes A.M., Frøkjaer J.B. Quantification of parenchymal calcifications in chronic pancreatitis: relation to atrophy, ductal changes, fibrosis and clinical parameters // *Scand J Gastroenterol.* 2018 Feb;53(2):218-224.

44. Aslan S., Nural M.S., Camlidag I., Danaci M. Efficacy of perfusion CT in differentiating of pancreatic ductal adenocarcinoma from mass-forming chronic pancreatitis and characterization of isoattenuating pancreatic lesions // *Abdom Radiol (NY).* 2019 Feb;44(2):593-603

45. Bachmann K., Melling N., Groteluschen R., Fleischauer A., Reeh M., Ghadban T., Bockhorn M., Izbicki J.R. Morphologic Factors Predict Pain Relief Following Pancreatic Head Resection in Chronic Pancreatitis Description of the Chronic Pancreatitis Pain Relief (CPPR) Score // *Ann Surg* 2021 Apr 1;273(4):800-805

46. Bachmann K., Tomkoetter L., Erbes J., Hofmann B., Reeh M., Perez D., Vashist Y., Bockhorn M., Izbicki J.R., Mann O. Beger and Frey procedures for treatment of

chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up // *J Am Coll Surg*. 2014 Aug;219(2):208-16.

47. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1998; 280: 1831–1836.

48. Baltatzis M., Jegatheeswaran S., Siriwardena A.K. Geographical variance in reporting of elective surgery for chronic pancreatitis // *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019 Mar;31(3):303-311.

49. Barry K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment // *Am Fam Physician*. 2018 Mar 15;97(6):385-393.

50. Bellon E., Roswora M.D., Melling N., Grotelueschen R., Grupp K., Reeh M., Ghadban T., Izbicki J.R., Bachmann K. Duodenum-preserving pancreatic head resection: A retrospective analysis of the Hamburg Modification // *Surgery*. 2019 May;165(5):938-945.

51. Bieliuniene E., Brøndum Frøkjær J., Pockevicius A. et al. CT- and MRI-Based Assessment of Body Composition and Pancreatic Fibrosis Reveals High Incidence of Clinically Significant Metabolic Changes That Affect the Quality of Life and Treatment Outcomes of Patients with Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer // *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):649.

52. Bliss L.A., Yang C.J., Eskander M.F., de Geus S.W., Callery M.P., Kent T.S., Moser A.J., Freedman S.D., Tseng J.F. Surgical management of chronic pancreatitis: current utilization in the United States // *HPB (Oxford)*. 2015 Sep;17(9):804-10.

53. Buchler M.W., Friess H., Muller M.W. et al. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis // *Am J Surg* 1995; 169: 65–69.

54. Clarke B., Slivka A., Tomizawa Y., Sanders M., Papachristou G.I., Whitcomb D.C., Yadav D. Endoscopic therapy is effective for patients with chronic pancreatitis // *ClinGastroenterolHepatol* 2012;10(7): 795-802.

55. Conwell D.L., Lee L.S., Yadav D., Longnecker D.S., Miller F.H., Morteale K.J., Levy MJ, Kwon R, Lieb JG, Stevens T, Toskes PP, Gardner TB, Gelrud A, Wu BU, Forsmark C.E, Vege S.S. // American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014 Nov;43(8):1143-62.
56. Conwell D.L., Vargo J.J., Zuccaro G., Dews T.E., Mekhail N., Scheman J., Walsh R.M., Grundfest-Broniatowski S.F., Dumot J.A., Shay S.S. Role of differential neuroaxial blockade in the evaluation and management of pain in chronic pancreatitis // *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):431-6.
57. Cooper M.A., Makary M.A., Ng J., Cui Y., Singh V.K., Matsukuma K., Andersen D.K. Extent of pancreatic fibrosis as a determinant of symptom resolution after the Frey procedure: a clinico-pathologic analysis // *J Gastrointest Surg*. 2013 Apr;17(4):682-7.
58. Cronbach, L. J. My current thoughts on coefficient alpha and successor procedures // *Educational and Psychological Measurement*. – 2004. –V. 64. P. 391–418.
59. Cruz C.J., Kang I., Lee W.J., Kang C.M. Laparoscopic pancreatic neck transection and double pancreatico-jejunostomy, an alternative surgical approach to chronic pancreatitis // *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2019 Aug;23(3):291-294.
60. Dasyam A.K., Shah Z.K., Tirkes T., Dasyam N., Borhani A.A. Cross-sectional imaging-based severity scoring of chronic pancreatitis: why it is necessary and how it can be done // *Abdom Radiol (NY)*. 2020 May;45(5):1447-1457.
61. Demir I.E., Tieftrunk E., Maak M., Friess H., Ceyhan G.O. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire // *Langenbecks Arch Surg*. 2011 Feb;396(2):151-60.
62. Dhar V.K., Xia B.T., Ahmad S.A. The Surgeon's Role in Treating Chronic Pancreatitis and Incidentally Discovered Pancreatic Lesions // *J. Gastrointest Surg*. 2017 Dec;21(12):2110-2118.
63. Di Leo M., Leandro G., Singh S.K., Mariani A., Bianco M., Zuppardo R.A., Goni E., Rogger T.M., Di Mario F., Guslandi M., De Cobelli F., Del Maschio A.,

Testoni P.A., Cavestro GM. Low Alcohol and Cigarette Use Is Associated to the Risk of Developing Chronic Pancreatitis. // *Pancreas*. 2017 Feb;46(2):225-229.

64. Diener M. K., Hüttner, F. J., Kieser, M., Knebel, P., Dörr-Harim, C., Distler, M., Grützmann, R., Wittel, U. A., Schirren, R., Hau, H. M., Kleespies, A., Heidecke, C. D., Tomazic, A., Halloran, C. M., Wilhelm, T. J., Bahra, M., Beckurts, T., Börner, T., Glanemann, M., Steger, U. ChroPac Trial Group (2017). Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial // *Lancet* (London, England), 390(10099), 1027–1037.

65. Dua M.M., Visser B.C. Surgical Approaches to Chronic Pancreatitis: Indications and Techniques // *Dig Dis Sci*. 2017 Jul;62(7):1738-1744.

66. Dumonceau J.M., Delhaye M., Tringali A., Arvanitakis M., Sanchez-Yague A., Vaysse T., Aithal G.P., Anderloni A., Bruno M., Cantú P., Devière J., Domínguez-Muñoz J.E, Lekkerkerker S., Poley J.W., Ramchandani M., Reddy N., van Hooft J.E. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018 // *Endoscopy*. 2019 Feb;51(2):179-193.

67. Eaton A.A. et al. Psychometric Validation of the EORTC QLQ-PAN26 Pancreatic Cancer Module for Assessing Health Related Quality of Life after Pancreatic Resection // *JOP. Journal of the Pancreas*. 2017;180(5):227-237.

68. Eisen G., Sandler S. and Maniatis A. Development of a disease-specific measure for health related quality of life for individuals with chronic pancreatitis // *Gastroenterology* 1995; 108: A352.

69. Fischer T.D., Gutman D.S., Warner E.A., Trevino J.G., Hughes S.J., Behrns K.E. Local pancreatic head resection: the search for optimal indications through quality of life assessments // *Am J Surg*. 2015;210(3):417-423.

70. Fitzsimmons D., Kahl S., Butturini G., et al. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26 // *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):918-926.

71. Fitzsimmons D., Kahl S., Butturini G. *et al.* Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTS QLQ-C30 and QLQ-PAN26 // *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 918 – 26.
72. Frey C.F., Smith G.J. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis // *Pancreas*. 1987;2(6):701-7.
73. Frey CF, Reber HA. Local resection of the head of the pancreas with pancreaticojejunostomy // *J.GastrointestSurg* 2005; 9: 863-868
74. Frøkjær J.B., Akisik F., Farooq A., Akpinar B., Dasyam A., Drewes A.M., Haldorsen I.S., Morana G., Neoptolemos J.P., Olesen S.S., Petrone M.C., Sheel A., Shimosoegawa T., Whitcomb D.C.; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis // *Pancreatology*. 2018 Oct;18(7):764-773.
75. Gurusamy, K. S., Lusk, C., Halkias, C., & Davidson, B. R. (2016). Duodenum-preserving pancreatic resection versus pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD011521. Published 2016 Feb 3.
76. Hirth M., Weiss C., Rückert F., Pfützner R.H., Wilhelm T.J., Hetjens S., Hardt P.D., Gubergrits N., Ebert M.P., Schneider A. Clinical evaluation of the M-ANNHEIM classification: Development of the M-ANNHEIM-Surgery-Score as a new tool to monitor patients with chronic pancreatitis // *Z. Gastroenterol*. 2018 Dec;56(12):1481-1490.
77. Ho H.S, Frey C.F. The Frey procedure: combined local resection of the head of the pancreas with longitudinal pancreaticojejunostomy // *Operat. Tech. Gen. Surg*. 2002:153–167.
78. Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., Büchler M.W., Bufler P., Dathe K., Fölsch U.R., Friess H., Izbicki J., Kahl S., Klar E., Keller J., Knoefel W.T., Lamer P., Lohr M., Meier R., Riemann J.F., Rünzi M., Schmid R.M., Schreyer A., Tribl B., Werner J., Witt H., Mössner J., Lerch M.M.; members of the guideline committee. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis:

Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis // *Z. Gastroenterol.* 2015 Dec;53(12):1447-95.

79. Issa Y., Ahmed Ali U., Bouwense S.A., van Santvoort H.C., van Goor H. Preoperative opioid use and the outcome of thoracoscopic splanchnicectomy in chronic pancreatitis: a systematic review // *Surg Endosc.* 2014 Feb;28(2):405-12.

80. Izbicki J.R., Yekebas E.F., Mann O. Chronic Pancreatitis. In: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract // (Eds) New York, NY: Saunders; 2007. 159.

81. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F, Khashab MA, Kamal A, Lennon AM, Walsh C, Makary MA, Whitcomb DC, Yadav D, Cebotaru L, Singh VK. An Evaluation of Factors Associated With Pathogenic PRSS1, SPINK1, CTFR, and/or CTRC Genetic Variants in Patients With Idiopathic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017 Aug;112(8):1320-1329.

82. Jawad Z.A.R., Tsim N., Pai M., et al. Short and long-term post-operative outcomes of duodenum preserving pancreatic head resection for chronic pancreatitis affecting the head of pancreas: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2016;18(2):121-128.

83. Jupp J., Fine D., Johnson P.D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24, N 3. – P. 219–231.

84. Kantor O., Talamonti M.S., Pitt H.A., et al. Using the NSQIP Pancreatic Demonstration Project to Derive a Modified Fistula Risk Score for Preoperative Risk Stratification in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy // *J. Am. Coll. Surg.* 2017;224(5):816-825.

85. Ke N., Jia D., Huang W., Nunes Q.M., Windsor J.A., Liu X., Sutton R. Earlier surgery improves outcomes from painful chronic pancreatitis // *Medicine (Baltimore).* 2018 May;97(19):e0651.

86. Keck T., Wellner U.F., Riediger H., Adam U., Sick O., Hopt U.T., Makowiec F. Long-term outcome after 92 duodenum-preserving pancreatic head resections for

chronic pancreatitis: comparison of Beger and Frey procedures // *J. Gastrointest. Surg.* 2010 Mar;14(3):549-56.

87. Kempeneers M.A., Issa Y., Ali U.A., Baron R.D., Besselink M.G., Büchler M., Erkan M., Fernandez-Del Castillo C., Isaji S., Izbicki J., Kleeff J., Laukkarinen J., Sheel A.R.G., Shimosegawa T., Whitcomb D.C., Windsor J., Miao Y., Neoptolemos J., Boermeester M.A.; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis // *Pancreatology.* 2020 Mar;20(2):149-157.

88. Kemper M., Izbicki J.R., Bachmann K. Surgical Treatment of Chronic Pancreatitis: The State of the Art // *Chirurgia (Bucur).* 2018 May-Jun;113(3):300-306.

89. Klaiber, U., Alldinger, I., Probst, P., Bruckner, T., Contin, P., Köninger, J., Hackert, T., Büchler, M. W., & Diener, M. K. Duodenum-preserving pancreatic head resection: 10-year follow-up of a randomized controlled trial comparing the Beger procedure with the Berne modification // *Surgery,* 2016;160(1), 127–135.

90. Klempa I., Spatny M., Menzel J. et al. Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation // *Chirurg* 1995; 66: 350–359.

91. Klupp F., Klauss M., Rahbari N.N., Felix K., Hinz U., Manglberger I., Bergmann F., Gaida M.M., Hackert T., Strobel O., Büchler M.W. Volume changes of the pancreatic head remnant after distal pancreatectomy // *Surgery.* 2020 Feb;167(2):455-467.

92. Kwon J.H., Kim S.C., Shim I.K., Song K.B., Lee J.H., Hwang D.W., Park K.M., Lee Y.J. Factors Affecting the Development of Diabetes Mellitus After Pancreatic Resection // *Pancreas.* 2015 Nov;44(8):1296-303.

93. Lu Z., Yin J., Wei J., Dai C., Wu J., Gao W., Xu Q., Dai H., Li Q., Guo F., Chen J., Xi C., Wu P., Zhang K., Jiang K., Miao Y. Small amounts of tissue preserve pancreatic function: Long-term follow-up study of middle-segment preserving pancreatectomy // *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(46):e5274.

94. Machicado J.D., Amann S.T., Anderson M.A., Abberbock J., Sherman S., Conwell D.L., Cote G.A., Singh V.K., Lewis M.D., Alkaade S., Sandhu B.S., Guda N.M., Muniraj T., Tang G., Baillie J., Brand R.E., Gardner T.B., Gelrud A., Forsmark C.E., Banks P.A., Slivka A., Wilcox C.M., Whitcomb D.C., Yadav D. Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain, Disability/Unemployment, Current Smoking, and Associated Co-Morbidities // *Am J Gastroenterol*. 2017 Apr;112(4):633-642.
95. Masson E, Chen JM, Audrézet MP, Cooper DN, Férec C. A conservative assessment of the major genetic causes of idiopathic chronic pancreatitis: data from a comprehensive analysis of PRSS1, SPINK1, CTSC and CFTR genes in 253 young French patients // *PLoS One*. 2013 Aug 8;8(8):e73522.
96. Mc Claine, R. J., Lowy, A. M., Matthews, J. B., Schmulewitz, N., Sussman, J. J., Ingraham, A. M., & Ahmad, S. A. A comparison of pancreaticoduodenectomy and duodenum-preserving head resection for the treatment of chronic pancreatitis // *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 2009;11(8), 677–683.
97. Merdrignac, A., Bergeat, D., Robin, F., Gaignard, E., Turner, K., Rayar, M., Meunier, B., Boudjema, K., & Sulpice, L. Impact of prior interventional treatment on the complications after Frey procedure for chronic pancreatitis // *Langenbeck's archives of surgery*, 2019; 404(7), 825–830.
98. Müller, M. W., Friess, H., Martin, D. J., Hinz, U., Dahmen, R., & Büchler, M. W. Long-term follow-up of a randomized clinical trial comparing Beger with pylorus-preserving Whipple procedure for chronic pancreatitis // *The British journal of surgery*, 2008; 95(3), 350–356.
99. Nusrat S., Yadav D., Bielefeldt K. Pain and opioid use in chronic pancreatitis // *Pancreas*. 2012 Mar;41(2):264-70.
100. Patel V., Willingham F. The Management of Chronic Pancreatitis // *Med Clin North Am*. 2019 Jan;103(1):153-162.

101. Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Fantini L., Campana D., Corinaldesi R. Assessment of the quality of life in chronic pancreatitis using Sf-12 and EORTC Qlq-C30 questionnaires // *Dig Liver Dis.* 2007;39(12):1077-1086.
102. Phillip V, Zahel T, Danninger A, Erkan M, Dobritz M, Steiner JM, Kleeff J, Schmid RM, Algül H. Volumetric gain of the human pancreas after left partial pancreatic resection: A CT-scan based retrospective study // *Pancreatology.* 2015 Sep-Oct;15(5):542-547.
103. Prochorov, A. V., Oldhafer, K. J., Tretyak, S. I., Rashchynski, S. M., Donati, M., Rashchynskaya, N. T., & Audzevich, D. A. (2012). Surgical treatment of pain in patients with chronic pancreatitis // *Hepato-gastroenterology*, 59(116), 1265–1269.
104. Riediger H., Adam U., Fischer E., Keck T., Pfeffer F., Hopt U.T., Makowiec F. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients // *J. Gastrointest.Surg* 2007;11(8):949-59.
105. Rosendahl, J., Landt, O., Bernadova, J., Kovacs, P., Teich, N., Boedeker, H., Keim, V., Ruffert, C., Moessner, J., Kage, A., Stumvoll, M., Groneberg, D.A., Krüger, R., Luck, W., Treiber, M., Becker, M., & Witt, H. CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated? // *Gut*, 2013; 62 4, 582-92.
106. Rowbotham M., Harden N., Stacey B. et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial // *JAMA.* 1998; 280: 1837–1842.
107. Sakata N., Egawa S., Motoi F., Goto M., Matsuno S., Katayose Y., Unno M. How much of the pancreatic head should we resect in Frey's procedure? // *Surg Today.* 2009;39(2):120-7.
108. Sato H., Ishida M., Motoi F., Sakata N., Aoki T., Suzuki H., Yamamura A., Karasawa H., Hata T., Ohtsuka H., Mizuma M., Morikawa T., Hayashi H., Nakagawa K., Kamei T., Naitoh T., Egawa S., Unno M. Combination of longitudinal pancreaticojejunostomy with coring-out of the pancreatic head (Frey procedure) and distal pancreatectomy for chronic pancreatitis // *Surg Today.* 2019 Feb;49(2):137-142.

109. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease // *J. Gastroenterol.* 2007Feb;42(2):101-19.
110. Sellers Z.M., MacIsaac D., Dehghan M., Zhang K.Y., Bensen R., Wong J.J., Kin C., Park K.T. Nationwide Trends in Acute and Chronic Pancreatitis Among Privately Insured Children and Non-Elderly Adults in the United States, 2007-2014 // *Gastroenterology.* 2018 Aug;155(2):469-478.
111. Shah R., Haydek C., Mulki R., Qayed E. Incidence and predictors of 30-day readmissions in patients hospitalized with chronic pancreatitis: A nationwide analysis // *Pancreatology.* 2018;18(4):386-393.
112. Shimizu K., Shiratori K. Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms // *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* – 2010. – Vol. 99, N 1. – P. 36–40.
113. Shneker B.F., McAuley J.W. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications // *Ann Pharmacother.* 2005; Dec; 39: 12: 2029–2037.
114. Singh V.K., Yadav D., Garg P.K. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review // *JAMA.* 2019 Dec 24;322(24):2422-2434.
115. Sinha A., Patel Y.A., Cruise M., Matsukuma K., Zaheer A., Afghani E., Yadav D., Makary M.A., Hirose K., Andersen D.K., Singh V.K. Predictors of Post-Operative Pain Relief in Patients with Chronic Pancreatitis Undergoing the Frey or Whipple Procedure // *J Gastrointest Surg.* 2016 Apr;20(4):734-40.
116. Sinha A., Singh V.K., Cruise M., Afghani E., Matsukuma K., Ali S., Andersen D.K., Makary M.A., Raman S.P., Fishman E.K., Zaheer A. Abdominal CT predictors of fibrosis in patients with chronic pancreatitis undergoing surgery // *Eur Radiol.* 2015 May;25(5):1339-46.
117. Skube M.E., Beilman G.J. Surgical treatment of pain in chronic pancreatitis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018 Sep;34(5):317-321.
118. Spiegel B.M., Hays R.D., Bolus R., Melmed G.Y., Chang L, Whitman C, Khanna PP, Paz SH, Hays T, Reise S, Khanna D. Development of the NIH Patient-

Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) gastrointestinal symptom scales // *Am. J. Gastroenterol.* 2014 Nov;109(11):1804-14.

119. Stevens K.J., Lisanti C. Pancreas Imaging // In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

120. Strate T, Bachmann K, Busch P et al. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial // *Gastroenterology* 2008; 134: 1406–1411.

121. Tillou J.D., Tatum J.A., Jolissaint J.S., et al. Operative management of chronic pancreatitis: A review // *Am J Surg.* 2017;214(2):347-357.

122. Tirkes T., Shah Z.K., Takahashi N., Grajo J.R., Chang S.T., Venkatesh S.K., Conwell D.L., Fogel E.L., Park W., Topazian M., Yadav D., Dasyam A.K.; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer // *Radiology.* 2019 Jan;290(1):207-215.

123. Tustumi F., Costa T.N., Penteado S., Bacchella T., Cecconello I. Long Term Follow-up Results of Surgical Management of Chronic Pancreatitis // *Chirurgia (Bucur).* 2019;114(3):369-375.

124. van der Gaag N.A., van Gulik T.M., Busch O.R., Sprangers M.A., Bruno M.J., Zevenbergen C., Gouma D.J., Boermeester M.A. Functional and medical outcomes after tailored surgery for pain due to chronic pancreatitis // *Ann.Surg.* 2012 Apr;255(4):763-70.

125. Vanagas T. et al. Translation and validation of the EORTC QLQ-PAN26 quality of life questionnaire for patients with pancreatic cancer // *Acta Medica Lituanica.* — 2006. — T. 13. — № 4. 11.

126. Wassef W., DeWitt J., McGreevy K. et al. Pancreatitis Quality of Life Instrument: A Psychometric Evaluation // *Am. J. Gastroenterol.* 2016 Aug;111(8):1177-86.

127. Wehler M., Reulback U., Nichterlein R. et al. Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment // *Scan J. Gastroenterol* 2003; 38 :1083 – 9 .
128. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders // *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1292-302.
129. Yang C.J., Bliss L.A., Schapira E.F., Freedman S.D., Ng S.C., Windsor J.A., Tseng J.F. Systematic review of early surgery for chronic pancreatitis: impact on pain, pancreatic function, and re-intervention // *J. Gastrointest. Surg.* 2014 Oct;18(10):1863-9.
130. Zach S., Wilhelm T.J., Rückert F., Herrle F., Niedergethmann M. Redo Surgery After Duodenum-Preserving Pancreatic Head Resection for Chronic Pancreatitis: High Incidence in Long-Term Follow-up. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(6):1078-1085.
131. Zator Z., Whitcomb D.C.. Insights into the genetic risk factors for the development of pancreatic disease // *Therap.Adv.Gastroenterol.* 2017 Mar;10(3):323-336.
132. Zhao X., Cui N., Wang X., Cui Y. Surgical strategies in the treatment of chronic pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(9):e6220.
133. Zheng Z., Xiang G., Tan C., Zhang H., Liu B., Gong J., Mai G., Liu X. Pancreaticoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection for the treatment of chronic pancreatitis // *Pancreas*. 2012 Jan;41(1):147-52.
134. Zhou Y., Shi B., Wu L., Wu X., Li Y. Frey procedure for chronic pancreatitis: Evidence-based assessment of short- and long-term results in comparison to pancreatoduodenectomy and Beger procedure: A meta-analysis. *Pancreatology* // 2015 Jul-Aug;15(4):372-9.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ДР – дистальная резекция  
ДСРГПЖ – дуоденумсохраняющая резекция головки поджелудочной железы  
ЗФТ – заместительная ферментная терапия  
ИМТ – индекс массы тела  
КЖ – качество жизни  
КТ – компьютерная томография  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
ПДР – панкреатодуоденальная резекция  
ПЖ – поджелудочная железа  
СД – сахарный диабет  
ХП – хронический панкреатит  
ЭндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование  
АР – снижение аппетита  
ASA – American Society of Anaesthesiologists (Американское общество анестезиологов)  
СО – запор  
ДИ – диарея  
ЕФ – эмоциональное состояние  
ФА – утомляемость  
ФИ – финансовые затруднения, связанные с ХП  
ГН – общее состояние здоровья  
МН – психологический статус  
NV – тошнота и рвота  
РА – боль  
РФ – физическое состояние  
QoL – общее КЖ  
RE – работоспособность, связанная с психол. состоянием  
RF – ролевое функционирование  
RP – работоспособность  
SF – интеграция в социуме  
SF – самообслуживание  
SL – бессонница  
VT – жизненная активность  
BP – отсутствие боли  
PH – совокупный физ. компонент здоровья