

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ імені О. О. ШАЛІМОВА»**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Цубера Богдан Іванович

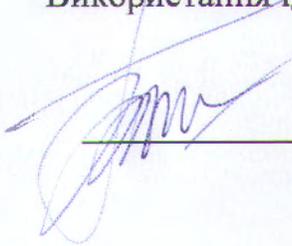
**ДИСЕРТАЦІЯ**

**Порівняльна оцінка ефективності панкреатогастро- та  
панкреатосюноанастомоза при панкреатодуоденектомії**

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

Дисертація містить результати власних досліджень.

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

  
Б.І. Цубера

Галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Наукова спеціальність – 222 «Медицина»

Спеціалізація – 14.01.03 «Хірургія»

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор,

академік НАМН України

Усенко Олександр Юрійович

Київ - 2025

## Анотація

Цубера Б.І. Порівняльна оцінка ефективності панкреатогастро- та панкреатоєюноанастомоза при панкреатодуоденектомії. Наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», м. Київ, 2025. Дослідження затверджено на засіданні вченої ради ННЦХТ ім. О.О. Шалімова НАМНУ.

Проблема зниження частоти післяопераційних ускладнень після панкреатодуоденектомії є однією з найактуальніших у сучасній абдомінальній хірургії. Незважаючи на вдосконалення техніки втручання, смертність і захворюваність після ПД залишаються високими, насамперед через розвиток панкреатичної нориці (ПН), яка є провідним чинником летальних випадків і потребує повторних оперативних втручань. Найбільш складним етапом ПД є формування панкреатодигестивного анастомозу (ПДА). Незважаючи на багаторічний досвід, питання вибору оптимального типу ПДА залишається предметом наукової дискусії. Основними варіантами реконструкції є панкреатогастроанастомоз (ПГА) та панкреатоєюноанастомоз (ПЄА), кожен із яких має як переваги, так і потенційні ризики. Мета дослідження полягала у порівняльній оцінці ефективності ПГА та ПЄА при ПД із визначенням частоти післяопераційних ускладнень, особливостей перебігу післяопераційного періоду, функціональних результатів і впливу типу анастомозу на клінічний перебіг захворювання.

Дослідження виконано у форматі проспективного двоцентрового когортного дослідження без рандомізації. До нього включено 96 пацієнтів, яким у період з 2019 по 2023 рр. було виконано панкреатодуоденектомію з

приводу доброякісної або злоякісної патології голівки підшлункової залози та периампулярної зони.

Оперативні втручання проводились у ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України» та ДУ «Національний інститут раку».

З метою об'єктивної оцінки результатів реконструктивного етапу панкреатодуоденектомії пацієнтів було розподілено на дві групи залежно від типу сформованого панкреатодигестивного анастомозу. Розподіл здійснювали за принципом чергування (quasi-randomized design), що забезпечувало приблизно рівне представлення хворих у кожній групі та мінімізувало ризик систематичної похибки. Водночас такий підхід не виключав впливу потенційних змішувальних факторів, що було враховано під час статистичного аналізу.

Критерії включення:

- дорослі пацієнти віком від 18 до 80 років;
- наявність захворювання панкреатодуоденальної зони без інвазії у магістральні судини та суміжні органи;
- відсутність супутньої хірургічної патології, яка могла б ускладнити післяопераційний перебіг;
- відсутність променевої та хіміотерапії до оперативного втручання.

Групи дослідження були репрезентативними та статистично порівнянними за основними клініко-демографічними показниками. Вірогідних відмінностей між ними не виявлено за статтю, віком, індексом маси тіла, а також за характером основного патологічного процесу ( $p > 0,05$ ).

Загалом обстежено 96 пацієнтів віком від 35 до 74 років, середній вік становив  $57,7 \pm 10,5$  років. Серед них — 41 (42,7%) чоловік і 55 (57,3%) жінок. Середній вік у групі I становив  $58,1 \pm 9,8$  років, тоді як у групі II —  $56,3 \pm 11,0$  років. Індекс маси тіла пацієнтів був  $25,3 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup> у групі I та  $26,3 \pm 3,5$  кг/м<sup>2</sup> у групі II, що свідчить про відсутність статистично значущих розбіжностей ( $p > 0,05$ ).

З приводу злоякісних новоутворень, панкреатодуоденектомію виконано 91 (94,7%) пацієнту, при доброякісній патології — 5 (5,2%).

Відповідно до шкали анестезіологічного ризику ASA, у 17 (18,5%) хворих стан оцінювався як ASA I, у 72 (78,3%) — ASA II, що відображає задовільний загальний соматичний статус більшості пацієнтів перед операцією.

Доопераційна біліарна декомпресія проводилась за наявності гіпербілірубінемії понад 200 мкмоль/л. Основним методом було транспапілярне стентування жовчних шляхів; у випадках неефективності цього методу застосовували антеградне дренивання під ультразвуковим контролем. У основній групі передопераційне дренивання виконано у 30 (62,5%) пацієнтів, у групі порівняння — у 27 (56,2%) пацієнтів.

Панкреатодуоденектомію виконували за класичною методикою Віппла, яка передбачала холецистектомію, пересічення загальної печінкової протоки, резекцію дистальної частини шлунка і початкової петлі тонкої кишки, пересічення підшлункової залози в ділянці перешийка та стандартну лімфаденектомію (4, 6, 3, 5, 8, 12, 13, 14, 16 групи вузлів).

У 2020 році в ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМНУ» розроблено та впроваджено власну методику формування панкреатогастроанастомозу на реконструкційному етапі при панкреатодуоденектомії (Державний реєстраційний номер 0624U000122). Дана методика була застосована у пацієнтів основної групи I

У групі порівняння на реконструктивний етап застосовували панкреатоєюноанастомоз за принципом “протока-слизова”, тобто ізольованим вшиванням головної панкреатичної протоки у просвіт тонкої кишки з подальшою дворядною фіксацією паренхіми залози до серозно-м’язового шару кишки.

Середня тривалість оперативного втручання у групі I становила  $6,2 \pm 0,19$  год, у групі II —  $5,9 \pm 0,97$  год ( $p = 0,461$ ), що не має статистично достовірної

різниці. Показники інтраопераційної крововтрати також не відрізнялися суттєво:  $321 \pm 83,2$  мл у групі I та  $303,9 \pm 109,9$  мл у групі II ( $p = 0,932$ ).

М'яка текстура паренхіми підшлункової залози спостерігалась у 32 (66,5%) пацієнтів групи I та 29 (60,4%) у групі II ( $p = 0,13$ ). Діаметр головної панкреатичної протоки  $\leq 3$  мм виявлено у 19 (39,5%) пацієнтів групи I та 15 (31,2%) групи II ( $p = 0,17$ ).

У ході дослідження проводилась порівняльна оцінка ефективності формування панкреатодигестивних анастомозів шляхом аналізу частоти специфічних післяопераційних ускладнень, потреби у повторних втручаннях, тривалості госпіталізації та показників летальності. До спектра ускладнень, що підлягали оцінці, відносили: клінічнозначиму панкреатичну норицю, пострезекційну кровотечу, внутрішньочеревний абсцес, гастростаз, мезентеріальний тромбоз, пневмонію, тромбоемболію легеневої артерії, сепсис.

Класифікацію ускладнень здійснювали відповідно до рекомендацій ISGPS (International Study Group on Pancreatic Surgery) та за системою Clavien–Dindo, що забезпечувало уніфікованість підходів до оцінки важкості перебігу післяопераційного періоду.

Загальна частота післяопераційних ускладнень становила 24,7 % у групі II (панкреатоєюностомія) та 21,9 % у групі I (панкреатогастростомія); статистично достовірної різниці між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ). Аналіз за шкалою Clavien–Dindo не виявив суттєвих відмінностей за ступенем тяжкості ускладнень, що підтверджує порівняну безпечність обох методик реконструкції.

Клінічно значуща панкреатична нориця (тип B/C за ISGPS) спостерігалась у 16 (16,6%) пацієнтів. У групі I — 5 (10,4%) випадків, у групі II — 11 (22,9%). Хоча різниця не досягала статистичної значущості ( $p = 0,086$ ), виявлено чітку тенденцію до нижчої частоти формування ПН при використанні панкреатогастростомії, що вказує на потенційну клінічну

перевагу цього типу анастомозу у пацієнтів із підвищеним ризиком неспроможності.

Пострезекційна кровотеча відзначена у 10 (10,6%) пацієнтів: у групі I — 6 (12,5%), у групі II — 4 (8,3%) ( $p=0,347$ ). Важливо, що всі випадки кровотечі у групі I мали інтралюмінальний характер (з кукси залози в порожнину шлунка) та були успішно зупинені ендоскопічною аргон-коагуляцією, що дозволило уникнути релапаротомії. У групі II у трьох із чотирьох випадків кровотеча мала екстралюмінальний характер, що потребувало екстреного оперативного втручання.

Гастростаз розвинувся у 22 (22,9%) пацієнтів, у тому числі у 10 (20,8%) групи I та 12 (25,1%) групи II ( $p=0,098$ ). Виявлена різниця не була статистично достовірною.

Біліарних норичь у жодному випадку не спостерігалось.

Релапаротомія була необхідна у 6 (6,2%) пацієнтів — у 2 (4,2%) групи I та 4 (8,3%) групи II ( $p=0,673$ ). Основною причиною повторного втручання у групі II була екстралюмінальна кровотеча, тоді як у групі I релапаротомія проводилась через неспроможність панкреатогастроанастомозу.

Летальність у післяопераційному періоді становила по одному випадку (1,2%) у кожній групі, причиною яких була панкреатична норичья типу C за ISGPS.

Середня тривалість післяопераційного періоду у пацієнтів групи I становила  $15,1 \pm 2,9$  днів, тоді як у групі II —  $17,4 \pm 3,1$  днів. Скорочення тривалості перебування у стаціонарі у пацієнтів з панкреатогастростомією було статистично достовірним ( $p=0,038$ ), що свідчить про більш сприятливий перебіг раннього післяопераційного періоду.

Через шість місяців після оперативного втручання проведено оцінку екзокринної функції підшлункової залози у 62 пацієнтів, група I — 32, група II — 30. Дослідження включало анкетування пацієнтів щодо наявності симптомів мальдигестії (біль в епігастрії, анорексія, схуднення, діарея, метеоризм) та визначення рівня панкреатичної еластази-1 у калі. Аналіз

засвідчив відсутність статистично достовірних відмінностей між групами за частотою скарг ( $p > 0,05$ ). Найпоширенішою скаргою у групі I було схуднення (59,4%), тоді як у групі II переважав метеоризм (56,7%). Середній рівень панкреатичної еластази становив  $96,1 \pm 106,4$  мкг/г у групі I та  $87,0 \pm 104,3$  мкг/г у групі II ( $p = 0,477$ ), що свідчить про еквівалентний вплив обох методик реконструкції на екзокринну функцію підшлункової залози.

Результати наукової роботи були представлені на профільних науково-практичних конференціях, симпозіумах, з'їздах і конгресах, де отримали позитивну експертну оцінку та рекомендації до широкого впровадження у практику хірургічних відділень.

**Ключові слова:** панкреатодуоденектомія, панкреатоєюностомія, панкреатогастростомія, панкреатична норія, післяопераційна кровотеча, гастростаз, екзокринна недостатність підшлункової залози.

### **Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Usenko A., Tsubera B., Vasiliev O.  
Using the method of pancreatogastrostomy at the stage of reconstruction in pancreatoduodenectomy // *Georgian Medical News*. – 2021. – No. 316–317 (Jul–Aug). – P. 16–21. – PMID: 34511437.
2. Усенко О. Ю., Скумс А. В., Галочка І. П., Гулько О. М., Симонов О. М., Цубера Б. І.  
Ранні результати після панкреатодуоденектомії з ентероентероанастомозом за Брауном // *Український журнал клінічної хірургії*. – 2023. – Т. 90, № 4. – С. 2–5. – DOI: 10.26779/2786-832X.2023.4.02.
3. Usenko O., Tsubera B., Hulko O., Tereschkevych I.  
Application of argon plasma coagulation to stop late intraluminal

- postpancreatectomy hemorrhage // *Surgical Chronicles*. – 2023. – Vol. 28, No. 1. – P. 11–13.
4. Усенко О. Ю., Цубера Б. І., Терешкевич І. С., Ткачук О. С.  
Ендоскопічне дослідження функції сполучення та термінів епітелізації панкреатогастроанастомозу після панкреатодуоденектомії // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. – 2024. – № 1(69). – С. 36–40. – DOI: [10.32782/2415-8127.2024.69.6](https://doi.org/10.32782/2415-8127.2024.69.6).
5. Скумс А. В., Цубера Б. І., Терешкевич І. С., Галочка І. П., Скумс А. А., Гулько О. М., Гурін П. В.  
Ендоскопічна аргоноплазмова коагуляція як метод гемостазу при кровотечі з панкреатогастроанастомоза після панкреатодуоденектомії // *Український журнал клінічної хірургії*. – 2024. – Т. 91, № 6. – С. 13–17. – DOI: [10.26779/2786-832X.2024.6.13](https://doi.org/10.26779/2786-832X.2024.6.13).
6. Usenko O., Tsubera B., Symonov O.  
Comparative analysis of CT imaging and histopathology in pancreatic fibrosis assessment // *Surgical Chronicles*. – 2024. – Vol. 29, No. 2. – P. 163–168

## **ЗМІСТ**

### **ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ**

#### **ВСТУП**

### **РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ**

- 1.1. Історична довідка
- 1.2. Панкреатодуоденектомія: сучасний стан проблеми
- 1.3. Панкреатодигестивні анастомози: варіанти та технічні особливості
- 1.4. Ускладнення після панкреатодуоденектомії
  - 1.4.1. Післяопераційний панкреатит
  - 1.4.2. Панкреатична нориця
  - 1.4.3. Післяопераційна кровотеча
  - 1.4.4. Гастростаз
- 1.5. Екзокринна недостатність підшлункової залози

### **РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

- 2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів
- 2.2. Критерії включення в дослідження
- 2.3. Клінічні, лабораторні та антропометричні методи дослідження
- 2.4. Інструментальні методи діагностики
- 2.5. Хірургічна тактика панкреатодуоденектомії та методики формування панкреатодигестивних анастомозів
  - 2.5.1. Реконструктивний етап
  - 2.5.2. Техніка формування панкреатогастроанастомозу
  - 2.5.3. Техніка формування панкреатикоєюноанастомозу
  - 2.5.4. Техніка формування гепатикоєюноанастомозу
  - 2.5.5. Техніка формування гастроентероанастомозу
- 2.6. Оцінка інтраопераційних параметрів
- 2.7. Післяопераційний моніторинг та критерії оцінки ускладнень
- 2.8. Методи статистичної обробки результатів

### **РОЗДІЛ III. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ДОСЛІДЖЕННЯ**

- 3.1. Загальні дані та розподіл пацієнтів за групами
- 3.2. Супутня патологія
- 3.3. Оцінка ризику періопераційних ускладнень (ASA, P-POSSUM)

### 3.4. Інтраопераційні параметри

3.4.1. Порівняння тривалості оперативного втручання

3.4.2. Порівняння інтраопераційної крововтрати

### 3.5. Анатомо-функціональні характеристики підшлункової залози

### 3.6. Лабораторний моніторинг амілази крові та дренажного вмісту

## **РОЗДІЛ IV. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ**

### **ПАНКРЕАТОГАСТРО- ТА ПАНКРЕАТОСІЮНОАНАСТОМОЗУ**

#### 4.1. Частота післяопераційних ускладнень у групах

4.1.1. Панкреатична нориця

4.1.2. Пострезекційна кровотеча

4.1.3. Гастростаз

#### 4.2. Летальність та тривалість госпіталізації

#### 4.3. Результати оцінки екзокринної недостатності

4.3.1. Клінічна оцінка екзокринної функції

4.3.2. Лабораторна оцінка екзокринної функції

## **РОЗДІЛ V. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

#### 5.1. Порівняння отриманих результатів із даними літератури

#### 5.2. Клінічне значення результатів

#### 5.3. Обґрунтування переваг застосованої методики

#### 5.4. Обмеження дослідження

#### 5.5. Перспективи подальших досліджень

## **ВИСНОВКИ**

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

## **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АПК – аргоноплазмова коагуляція

ГПП – головна панкреатична протока

ГС – гастростаз

ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія

ІМТ – індекс маси тіла

КТ – комп'ютерна томографія

МРХПГ – магнітно-резонансна холангіопанкреатографія

НГЗ – назогастральний зонд

ОЖ – обтураційна жовтяниця

ПБД – передопераційне біліарне дронування

ПГА – панкреатогастроанастомоз

ПД – панкреатодуоденектомія

ПДА – панкреатодигестивний анастомоз

ПДЗ – панкреатодуоденальна зона.

ПЄА – панкреатоєюноанастомоз

ПЗ – підшлункова залоза

ПІ – панкреатичний індекс

ПКР – після операційна кровотеча

ПН – панкреатична нориця

ПОД – післяопераційна доба

ПП – післяопераційний панкреатит

РЕЛ – рентгенендоваскулярні лікування.

РКД – рандомізоване контрольоване дослідження

УЗД – ультразвукове дослідження

ФГДС – фіброгастроскопія

ФАС – функціонуючі ацинарні структури

ASA – (American Society of Anesthesiologists) Американська асоціація анестезіологів.

ASPEN – (American Society for Clinical Nutrition and Metabolism)

Американська асоціація з клінічного харчування та метаболізму.

ISGPF – (International surgery group of pancreatic fistula) Міжнародна дослідницька група хірургів з вивчення панкреатичної нориці.

ISGPS – (International surgery group of pancreatic surgery) Міжнародна асоціація панкреатологів.

FRS – (Fistula Risk Score) Ризик виникнення панкреатичної нориці

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Рак підшлункової залози належить до найбільш агресивних злоякісних пухлин з несприятливим прогнозом. За даними ВООЗ, щорічно у світі реєструється понад 450 тисяч випадків раку ПЗ, а за даними GLOBOCAN (2022 р.) – 511 тис. випадків та 467 тис. смертей, що становить близько 5 % усіх онкологічних летальних випадків. Більшість пацієнтів – особи старші 60 років, причому чоловіки хворіють частіше за жінок [1;3;5].

Прогнозується, що до 2030 року рак підшлункової залози увійде до трійки основних причин онкологічної смертності. Це зумовлює необхідність ранньої діагностики, точного стадіювання та оптимізації передопераційних методів обстеження [1;2].

У 75 % випадків пухлини локалізуються в голівці підшлункової залози [3], що обумовлює застосування панкреатодуоденектомії (ПД) як основного методу радикального лікування. Це складне високотехнологічне втручання, що супроводжується формуванням кількох анастомозів і нерідко призводить до післяопераційних ускладнень [4;6]. Досягнення в медицині разом з удосконаленням хірургічної техніки, анестезіологічних підходів та впровадження стандартизованих шляхів післяопераційного відновлення, а також краще розуміння та лікування специфічних ускладнень – сприяло різкому зниженню післяопераційної смертності [2;5]. Однак, попри значне зниження післяопераційної летальності (до 2–4 % проти 25–30 % у 1970–80-х роках), частота специфічних ускладнень залишається високою і сягає 60 % [6;7;53]. Найбільш небезпечними ускладненнями є панкреатична нориця та післяопераційна кровотеча, які обумовлюють значну захворюваність, подовження госпіталізації та підвищення вартості лікування [8;76]. За даними літератури, панкреатична нориця виникає у 13–30 % пацієнтів після ПД, зумовлюючи летальність до 15 %, тоді як пострезекційна кровотеча трапляється у 3–13 % випадків із летальністю до 21 % [7;8].

На сьогодні, техніка мобілізації та видалення новоутворень розроблена та вдосконалена, однак питання щодо методу формування панкреатодигестивного анастомозу (ПДА) залишається відкритим. Враховуючи це, дослідження останніх років було сконцентровано на проблемі вибору методу панкреатодигестивного анастомозу, який би дозволив з найменшим ризиком виникнення ускладнень, досягти кращих безпосередніх та віддалених результатів лікування.

Найбільш складним і відповідальним елементом реконструктивного етапу панкреатодуоденектомії є ПДА. Це *locus minoris* даного втручання, тому що розвиток післяопераційного панкреатиту та неспроможності анастомозу тягнуть за собою ланцюг важких ускладнень і залишаються основною причиною летальності. Стандартною методикою на реконструктивному етапі вважається панкреатикоєюноанастомоз [9;10;11]. Однак, при даній методиці реконструкції, виникає активація протеолітичних ферментів підшлункової залози під впливом агресивних факторів кишкового вмісту (жовч, ентерокіназа, низький рН), що в поєднанні з післяопераційним парезом кишківника є однією з причин неспроможності анастомозу [3;10].

Альтернативою ПСА є панкреатогастроанастомоз (ПГА), який дедалі частіше впроваджується у практику провідних хірургічних клінік завдяки своїм анатомо-фізіологічним та технічним перевагам [10;11].

У зарубіжній літературі питання вибору оптимального методу реконструкції після ПД є предметом активних клінічних і експериментальних досліджень. Проведено низку рандомізованих контрольованих досліджень і метааналізів, у яких порівнювали ефективність панкреатоеюностомії та панкреатогастростомії. [11;208;202;195]. Більшість авторів зазначають, що обидва методи мають свої переваги та недоліки, а вибір техніки визначається анатомічними особливостями підшлункової залози, діаметром головної панкреатичної протоки та досвідом хірурга. Водночас результати різних досліджень є суперечливими, що свідчить про відсутність єдиного підходу до реконструктивного етапу після ПД.

Актуальність дослідження зумовлена тим, що, незважаючи на широке застосування панкреатодуоденектомії у лікуванні злоякісних і доброякісних новоутворень панкреатодуоденальної зони, залишається недостатня кількість порівняльних робіт, присвячених визначенню оптимального типу панкреатодигестивного анастомозу з урахуванням частоти специфічних післяопераційних ускладнень.

У вітчизняній літературі питання вибору оптимального типу панкреатодигестивного анастомозу після панкреатодуоденектомії висвітлене фрагментарно. Переважна більшість українських публікацій зосереджена на окремих клінічних спостереженнях або технічних аспектах виконання операції, без системного порівняльного аналізу результатів різних методів реконструкції [11;190]. В Україні фактично відсутні комплексні дослідження, у яких би одночасно оцінювали частоту специфічних післяопераційних ускладнень залежно від виду панкреатодигестивного анастомозу.

Представлена проблематика є надзвичайно актуальною, оскільки саме вибір оптимального варіанту панкреатодигестивного анастомозу може визначати ризик розвитку специфічних післяопераційних ускладнень, що є провідними причинами морбідності після панкреатодуоденектомії. Водночас дефіцит системних вітчизняних досліджень у цьому напрямі підсилює необхідність комплексної оцінки існуючих методик та подальшого удосконалення реконструктивного етапу операції.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи відділу хірургії поєднаної патології та захворювань заочеревинного простору ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України» за темою: «Розробити та впровадити критерії вибору оптимального варіанту панкреатодигестивного анастомозу при панкреатодуоденектомії». Номер державної реєстрації 0123U100219.

**Мета дослідження:** Підвищити ефективність реконструктивного етапу панкреатодуоденектомії шляхом оптимізації панкреатодигестивного анастомозу та визначення його впливу на частоту післяопераційних ускладнень та функціональний стан підшлункової залози.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати результати застосування різних варіантів панкреатодигестивних анастомозів (панкреатогастро- та панкреатоєюноанастомозу) при панкреатодуоденектомії з позицій частоти та структури післяопераційних ускладнень.
2. Розробити модифікацію інвагінаційного панкреатогастроанастомозу, адаптовану для умов панкреатодуоденектомії, та впровадити її в клінічну практику.
3. Оцінити вплив запропонованої методики панкреатогастроанастомозу на частоту ранніх післяопераційних ускладнень, зокрема клінічно значущої панкреатичної нориці та післяопераційної кровотечі, у порівнянні з панкреатоєюностомією.
4. Дослідити екзокринну функцію підшлункової залози у віддаленому періоді після панкреатодуоденектомії при застосуванні різних типів панкреатодигестивних анастомозів (ПГА та ПЄА).
5. Провести інтегральну порівняльну оцінку безпеки та функціональних результатів панкреатогастро- та панкреатоєюноанастомозу та визначити показання до застосування розробленої методики.

**Об'єкт дослідження:** Способи формування панкреатодигестивного анастомозу у пацієнтів оперованих з приводу з новоутворень голівки підшлункової залози та периампулярної зони.

**Предмет дослідження:** Панкреатодигестивний анастомоз в різних модифікаціях (панкреатоєюно- та панкреатогастростомія), частота та види ускладнень в післяопераційному періоді.

**База дослідження:** Національна академія медичних наук України, ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова»; ДУ «Національний інститут раку».

**Період дослідження:** 2019–2023 рр.

**Методи дослідження:** дослідження базується на клінічних, лабораторних та інструментальних методах. Використано статистичний аналіз для порівняння результатів двох груп пацієнтів, які перенесли панкреатодуоденектомію з різними методами реконструкції підшлункової залози.

#### **Наукова новизна одержаних результатів.**

1. Вперше у вітчизняній практиці проведено порівняльний аналіз безпосередніх та віддалених результатів застосування панкреатогастроанастомозу та панкреатоєюноанастомозу при панкреатодуоденектомії.
2. Встановлено відмінності у частоті та структурі післяопераційних ускладнень (панкреатична нориця, післяопераційна кровотеча, гастростаз, екзокринна недостатність підшлункової залози) залежно від обраної методики формування панкреатодигестивного анастомозу.

3. Обґрунтовано клінічні переваги панкреатогастроанастомозу, зокрема з позицій доступності ендоскопічного гемостазу при інтралюмінальних кровотечах, що зменшує потребу у повторних лапаротоміях.
4. Запропоновано диференційований підхід до вибору методики панкреатодигестивного анастомозу, заснований на комплексній оцінці інтраопераційних параметрів та післяопераційних результатів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Удосконалено хірургічну техніку формування панкреатогастроанастомозу при панкреатодуоденектомії, що дозволяє знизити частоту післяопераційних ускладнень, зокрема клінічно значущої панкреатичної нориці.

Запропонована методика інвагінаційної ПГА рекомендована до впровадження в практику хірургічних відділень як ефективний варіант реконструкції при ПД. Результати роботи впроваджені в лікувальний процес ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України» та ДУ «Національний інститут раку».

Отримані результати можуть бути використані при формуванні національних клінічних протоколів хірургічного лікування патології панкреатодуоденальної зони.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно здійснив пошук наукової інформації з обраної теми дослідження та провів її ретельний аналіз. На основі зібраних даних була розроблена програма дослідження, обрано відповідні діагностичні методики, що відповідають меті та завданням роботи. Автором було створено базу даних із первинних джерел, проведено її систематизацію, а також статистичне оброблення та аналіз отриманих даних за кількісними та якісними показниками. В результаті дослідження здійснено наукову інтерпретацію отриманих результатів, обґрунтовано діагностично-лікувальні алгоритми та розроблено модель оптимізації вибору панкреатодигестивного

анастомозу при панкреатодуоденектомії. Усі клінічні дослідження були виконані автором самостійно, а лабораторні та інструментальні дослідження проведені у співпраці з відповідними фахівцями (організації, де виконувалося дослідження, вказані в роботі). Автор особисто брав участь у більшості оперативних втручань, що є основною частиною практичного аспекту дослідження. Статистичне оброблення даних було виконано за допомогою програмного забезпечення OpenOffice та ліцензованої програми STATISTICA 6.1 для Windows, що забезпечило точність та надійність результатів.

Автор самостійно написав усі розділи дисертації, сформулював та узагальнив висновки. Крім того, він є основним співавтором низки наукових публікацій, що базуються на результатах проведеного дослідження.

**Апробація результатів дисертації.** Основні матеріали та положення дисертаційної роботи представлені у вигляді усних та стендових доповідей на конференціях та з'їздах: XIV з'їзд онкологів та радіологів України (м. Київ, 30 вересня – 2 жовтня 2021р.), 41-ша щорічна зустріч Європейського клубу панкреатологів (м. Любек, Німеччина 10 – 12 лютого 2022 р.), Міжнародна науково-практична міждисциплінарна конференція «Клінічна презентація, перебіг судинних та судинно-вісцеральних патернів. Метаболічна адаптація, трофологія, нутриціологія. Шляхи корекції» (м. Ужгород 21-22 вересня 2023 р.), 26-та щорічна конференція Європейського товариства хірургії (м. Батумі, Грузія, 20 – 22 червня 2024 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні тенденції в абдомінальній та ендокринній хірургії» присвячена 95-річчю від дня народження академіка М.П. Павловського (м. Львів 14-15 листопада 2025 р.)

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, у тому числі 2 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті у журналах, що індексуються у Scopus, та 5 тез доповідей.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику техніку інвагінаційного панкреатогастроанстомозу (Держреєстрація РКТ № 0624U000122).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 179 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 49 рисунками, 14 таблицями. Список використаних джерел літератури містить 209 посилань.

## РОЗДІЛ І

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

#### 1.1 Історична довідка.

Хірургія підшлункової залози пройшла тривалий шлях становлення — від ізольованих експериментальних втручань до сучасних високотехнологічних операцій в провідних спеціалізованих центрах. Незважаючи на те, що патологія підшлункової залози була відома ще в античні часи, реальні передумови для хірургічного лікування виникли лише зі становленням анатомічної науки, появою антисептики та розвитком анестезіології.

Перші наукові описи захворювань підшлункової залози належать Giovanni Battista Morgagni, який у 1761 р. описав низку патологічних змін цього органа [12; 13]. Однак до кінця XIX століття складна анатомія панкреатодуоденальної зони та майже стовідсоткова післяопераційна летальність істотно обмежували можливості хірургічного втручання. З огляду на історичну ретроспективу, еволюцію хірургії підшлункової залози доцільно умовно поділити на п'ять ключових етапів, що відображають

поступовий перехід від перших технічно успішних резекцій до сучасних радикальних і високотехнологічних оперативних втручань.

**Перший етап — становлення резекційних втручань (кінець XIX ст.)**  
У 1882 р. F. Trendelenburg уперше виконав резекцію хвоста підшлункової залози, а в 1884 р. Th. Billroth — резекцію тіла залози [14;15]. Важливою віхою стало виконання першої панкреатодуоденектомії A. Codivilla у 1898 р. [16;17], що започаткувало розвиток радикальних втручань у цій анатомічній зоні.

**Другий етап — обґрунтування можливостей радикальної хірургії (початок XX ст.).** У 1889 р. G. Russi вперше здійснив енуклеацію пухлини головки залози [16]. Експерименти L. Dragstedt довели життєздатність організму після тотальної ПД [14], а в 1937 р. H. Brunschwig виконав першу успішну пілорозберігаючу панкреатодуоденектомію [16]. У цей період також активно вивчали техніку формування панкреатодигестивних анастомозів (R. Coffey, A. Whipple) [17; 18].

**Третій етап — формування та стандартизація операції Уїппла (1930–1940-ві рр.)** З удосконаленням анестезії та інтенсивної терапії радикальні втручання стали клінічно доцільними. У 1935 р. A. Whipple представив серію двоетапних ПД, а в 1940 р. виконав першу одноетапну операцію, яка стала прототипом сучасної методики. У 1946 р. він узагальнив досвід у праці *Radical surgery for lesions of the pancreas* [19-24].

Важливими доповненнями стали інвагінаційні методи реконструкції (C.G. Child), формування панкреатогastroанастомозу (Wang та Claget, 1944) [25;26].

**Четвертий етап — удосконалення техніки та мультидисциплінарний підхід (1950–1980-ті рр.)** У цей період стало очевидним, що успіх операції залежить не лише від техніки, а й від стану пацієнта, онкологічного процесу та післяопераційного супроводу. [29;30], Впровадження УЗД, КТ, МРТ, удосконалення анестезії та інтенсивної терапії значно знизили летальність. [32;35]. Суттєве значення мала розробка нових енергетичних технологій, що

працюють на принципі біполярної судинної лігації та забезпечують контрольовану подачу енергії й надійне закриття судин (Kennedy) [38], що дозволила зменшити крововтрату та скоротити тривалість оперативного втручання.

**П'ятий етап — сучасна високотехнологічна панкреатична хірургія.** Сьогодні панкреатодуоденектомія розглядається як стандартизована онкологічна операція, безпечність якої забезпечується мультидисциплінарним підходом. [36;39]. Важливу роль відіграють міжнародні критерії ISGPS, які уніфікували оцінку ускладнень та дозволили порівнювати результати між спеціалізованими центрами.

## **1.2 Панкреатодуоденектомія: сучасний стан проблеми**

Панкреатодуоденектомія, більш відома як «процедура Уішпла», належить до числа найбільш технічно складних оперативних втручань в абдомінальній хірургії. Вона є стандартом лікування при ураженнях голівки підшлункової залози та периампулярної зони [3;6;12;21;43]. Операція передбачає одномоментне видалення низки анатомічно та функціонально взаємопов'язаних структур, а саме: голівки підшлункової залози, дванадцятипалої кишки, проксимального відділу тонкої кишки, дистального відділу загальної жовчної протоки, жовчного міхура та дистальної частини шлунку. Після резекційного етапу обов'язковим компонентом є реконструктивне відновлення безперервності травного тракту, що включає формування комплексу панкреатодигестивного, білідигестивного та гастроентероанастомозів. Найбільш часто ПД виконується з приводу злоякісних новоутворень підшлункової залози та периампулярної ділянки. Водночас показання до цього втручання не обмежуються лише онкопатологією. У низці випадків операція може бути виправданою при

доброякісних процесах, зокрема при хронічному панкреатиті з вираженим больовим синдромом або при інтрапанкреатичних муцинозних новоутвореннях, що несуть високий ризик малігнізації [4; 6; 13; 42].

### **Показання до виконання панкреатодуоденектомії:**

- протокова аденокарцинома голівки підшлункової залози;
- аденокарцинома ампули великого дуоденального сосочка;
- дистальна холангіокарцинома;
- рак дванадцятипалої кишки;
- нейроендокринна пухлина голівки підшлункової залози;
- інтрадуктальна папілярна муцинозна неоплазія;
- хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит.

Операбельність пухлин підшлункової залози та периапулярної зони визначається насамперед за даними сучасних візуалізаційних методів дослідження — мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) з в/в контрастуванням [33]. Отримані рентгенологічні критерії дозволяють стратифікувати захворювання на три основні категорії:

### **Резектабельні:**

- відсутні віддалені метастази;
- немає рентгенологічних ознак оклюзії або вираженої деформації ворітної вени (ВВ) чи верхньої брижової вени (ВБВ); чітко візуалізуються черевний стовбур, загальна печінкова артерія та верхня брижова артерія (ВБА).

### **Умовно-резектабельні:**

- ураження ВБВ/ВВ зі звуженням/оклюзією за наявності придатних проксимальних і дистальних сегментів для реконструкції;
- прилягання пухлини до ВБА < 180° окружності судини.

### **Нерезектабельні:**

- наявні віддалені метастази;

- охоплення ВБА > 180°, ураження черевного стовбура;
- оклюзія ВБВ/ВВ без можливості реконструкції.

### **1.3. Панкреатодигестивні анастомози: варіанти та технічні особливості**

Поєднання паренхіми підшлункової залози, яка має низький вміст колагенових структур і є надзвичайно крихкою, зі здатністю продукувати протеолітичні ферменти, що активуються у просвіті кишківника, створює високі ризики при виконанні реконструктивних етапів панкреатодуоденектомії. В літературі існує твердження, що підшлункова залоза – головний ворог хірурга [6;44]. Головною особливістю панкреатодигестивного анастомозу є те, що він з'єднує порожнистий орган (шлунок чи тонку кишку) із паренхіматозним органом (підшлунковою залозою). Це визначає його високу вразливість та патогенетичну схильність до неспроможності. Основним механізмом розвитку ускладнень у ділянці ПДА є місцева деструктивна дія активованих ферментів підшлункової залози. У разі пошкодження тканини під час прошивання або зав'язування вузлів, відбувається: витікання панкреатичного соку через місця проколу голкою; мікродеструкція паренхіми при накладанні швів; формування вогнищ асептичного запалення, які згодом переходять у некроз. Такі процеси розвиваються як у тканині залози, так і в навколишніх структурах, що сприяє виникненню панкреатичних норниць. Ще однією особливістю є те, що зона анастомозу постійно контактує з агресивним середовищем (панкреатичний сік, жовч, кишковий або шлунковий вміст). Це супроводжується тривалою запальною реакцією, набряком, ексудацією та уповільненою регенерацією епітелію. Внаслідок цього термін повного загоєння ПДА є суттєво довшим, ніж при інших типах шлунково-кишкових анастомозів. Особливо високий

ризик неспроможності спостерігається при м'якій консистенції підшлункової залози та вузькому діаметрі головної панкреатичної протоки, що є провідними факторами ризику формування ПН [46–49].

Для забезпечення функціональної спроможності та профілактики ускладнень панкреатодигестивний анастомоз повинен відповідати таким принципам:

- а) безперешкодний відтік панкреатичного соку у просвіт шлунка або тонкої кишки, що запобігає внутрішньопротоковій гіпертензії та мікророзривам тканини залози.
- б) герметичність анастомозу, яка виключає контакт панкреатичного секрету з оточуючими тканинами та зменшує ризик розвитку перипанкреатичного запалення.
- в) адекватне кровопостачання країв кукси ПЗ та стінки органа-реципієнта, що сприяє швидшій репарації тканин.
- г) відсутність натягу в зоні анастомозу, що мінімізує механічні ушкодження при загоєнні та знижує ризик прорізування швів.
- д) при формуванні неінвагінаційного анастомозу «кінець у бік» стінка кишки або шлунка повинна тісно прилягати до ранової поверхні ПЗ. Це зменшує ризик депонування панкреатичного секрету, що є ключовим чинником розвитку локальних ускладнень [50; 51; 53].

Згідно з сучасними підходами, панкреатодигестивні анастомози класифікують за анатомічною та технічною особливістю. Анатомічна особливість визначається тим, з яким порожнистим органом з'єднується кукса підшлункової залози – тонкою кишкою або шлунком. Технічна особливість передбачає спосіб формування сполучення:

- анастомоз «протока–слизова» (зі з'єднанням панкреатичної протоки безпосередньо зі слизовою оболонкою шлунка або тонкої кишки);
- інвагінаційний метод (занурення кукси підшлункової залози у просвіт порожнистого органа).

Крім того, у класифікації враховується можливість використання різних методів стентування головної панкреатичної протоки, що позначаються наступним чином:

S0 – без застосування стента;

S1 – внутрішній панкреатичний стент;

S2 – зовнішній панкреатичний стент;

S3 – інші типи стентування або дронування протоки.

Значна кількість публікацій у вітчизняній та зарубіжній літературі відображає те, що єдиного «золотого стандарту» формування ПДА досі не існує. Дискусії точаться навколо вибору оптимального анатомічного підходу (ПГА чи ПСА), техніки анастомозу («протока–слизова» чи інвагінація), доцільності використання стентів та додаткових методів профілактики ПН [52–54]

Уперше панкреатоеюноанастомоз був виконаний V. Hunt у 1941 році, що стало важливим етапом у становленні реконструктивної хірургії після панкреатодуоденектомії.

**Peters JH, Carey LC. Historical review of pancreaticoduodenectomy. Am J Surg. 1991 Feb;161(2):219-25. doi: 10.1016/0002-9610(91)91134-5. PMID: 1990875.**

Подальші пошуки оптимальної техніки ПДА привели до розробки різних підходів. Було запропоновано два основні варіанти панкреатодигестивних анастомозів: інвагінаційна техніка — занурення (інвагінація) кукси підшлункової залози в просвіт тонкої кишки; анастомоз типу «кінець у бік» — з'єднання кукси залози з кишкою із роздільним вшиванням панкреатичної протоки, що забезпечувало більш фізіологічний відтік секрету.

[ ] **Barreto SG, Shukla PJ. Different types of pancreatico-enteric anastomosis. Transl Gastroenterol Hepatol. 2017 Nov 14;2:89. doi: 10.21037/tgh.2017.11.02. PMID: 29264427; PMCID: PMC5723729.**

Подальший розвиток цих підходів був пов'язаний з ім'ям Blumgart, який розробив і впровадив техніку панкреатоеюностомії з використанням

транспанкреатичних швів. Її особливістю стало поєднання двох ключових етапів: спочатку накладався ряд черезпаренхіматозних (транспанкреатичних) швів, що щільно фіксував тканину підшлункової залози до стінки тонкої кишки, після чого формувалася протоково-слизовий анастомоз на протибрижовому боці кишки. Такий підхід значно знизив ризик неспроможності анастомозу та розвитку панкреатичних нориць завдяки поєднанню механічної стабільності та фізіологічного відтоку секрету [55].

На сьогоднішній день існує спеціалізований електронний ресурс *pancreatic-anastomosis.com*, який містить систематизований огляд різних варіантів панкреатодигестивних анастомозів. На сайті представлено 61 методику ПДА, що включає як панкреатоеюностомії, так і панкреатогастростомії у класичних та сучасних модифікаціях. Важливою перевагою ресурсу є його інтерактивність: кожна методика супроводжується детальними схемами та анімаційними ілюстраціями, які демонструють основні етапи операції. Сам факт існування такої значної кількості варіантів ПДА є свідченням відсутності єдиного «золотого стандарту» в реконструктивній хірургії підшлункової залози. Це підтверджує, що проблема профілактики післяопераційної панкреатичної нориці залишається невирішеною та є предметом активних наукових пошуків і клінічних дискусій, спрямованих на подальше вдосконалення хірургічних технік.

Для того щоб обґрунтувати залежність частоти розвитку клінічно значимої панкреатичної нориці від типу сформованого анастомозу, доцільним є аналіз результатів рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнюють різні методики панкреатодигестивних реконструкцій. У сучасній хірургічній практиці найбільш поширеним є виконання панкреатоеюноанастомозу, який з'єднує куксу підшлункової залози з тонкою кишкою. Попри багаторічні намагання вдосконалити техніку даного анастомозу та впровадження численних модифікацій (інвагінаційні методики, «duct-to-mucosa», комбіновані техніки, застосування стентів, біологічних клеїв, обгортання сальником тощо), частота клінічно значимих ПН залишається високою. Жоден

з відомих методів не довів своєї беззаперечної переваги й не може розглядатися як «золотий стандарт» реконструктивного етапу [53;54;208;205]. Однією з слабких ланок панкреатоеюноанастомозу є контакт панкреатичного соку з вмістом тонкої кишки, де він активується під дією жовчних кислот та кишкових ензимів, створюючи умови для потенційного розщеплення тканин у ділянці анастомозу, що істотно підвищує ризик його неспроможності. Додатковим чинником ризику може бути механічна обструкція або набряк тонкокишкової петлі в ділянці анастомозу, що призводить до підвищення внутрішньопросвітного тиску та збільшення натягу на лінії з'єднання. У таких умовах навіть незначні дефекти герметизації можуть трансформуватися у клінічно значиму панкреатичну норицю, яка, у свою чергу, асоціюється з тривалим лікуванням, зростанням захворюваності та летальності.

Починаючи з 1990-х років минулого століття, інтерес до формування анастомозу між куксою підшлункової залози та шлунком суттєво зріс. У зв'язку з цим у провідних хірургічних клініках світу дедалі частіше застосовується панкреатогастростомія (ПГА) як альтернатива традиційній панкреатоеюностомії при панкреатодуоденектомії [55;208].

#### **Фізіологічні переваги ПГА:**

- а) у кислому середовищі шлунку не відбувається повна активація панкреатичних ферментів, оскільки відсутня ентерокіназа, що значно знижує ризик протеолітичного ушкодження лінії анастомозу;
- б) перепад тиску між просвітом куksi підшлункової залози та шлунком сприяє вільному відтоку панкреатичного секрету, що зменшує ймовірність його застою та подальшої неспроможності анастомозу;
- в) шлунковий сік нейтралізує активність панкреатичного секрету, знижуючи його агресивність і потенціал для деструкції тканин.

#### **Технічні переваги ПГА:**

- а) анатомічна близькість підшлункової залози та задньої стінки шлунка робить формування анастомозу технічно зручнішим;

- б) стінка шлунка відзначається достатньою товщиною, еластичністю та хорошим кровопостачанням, що забезпечує надійність швів;
- в) широкий просвіт шлунка полегшує імплантацію кукси підшлункової залози, навіть за умов її м'якої консистенції;
- г) зона формування анастомозу розташована на безпечній відстані від магістральних судин, що зменшує ризик арозивної кровотечі у випадку неспроможності шва;
- д) можливість декомпресії шлунка за допомогою назогастрального зонда у ранньому післяопераційному періоді значно знижує ризик підтікання панкреатичного соку;
- е) при необхідності забезпечується ендоскопічний доступ для оцінки анастомозу або виконання гемостатичних маніпуляцій, що є важливою перевагою в умовах післяопераційних ускладнень.

З 2005 року, у світовій літературі з'являється низка рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та метааналізів, спрямованих на порівняння ефективності двох основних методів реконструкції – панкреатогастростомії та панкреатоеюностомії – насамперед у контексті виникнення післяопераційної панкреатичної нориці (табл. 1.1). Аналіз отриманих результатів демонструє, що результати у групах пацієнтів з ПГА виявилися дещо кращими, ніж у групах з ПСА. Зокрема, частота формування клінічно значимої панкреатичної нориці була нижчою при використанні ПГА, що підтверджує доцільність застосування цієї методики в умовах високого ризику неспроможності панкреатодигестивного анастомозу [56–60]. Разом з тим, варто підкреслити, що хоча тенденція до зменшення частоти ПН при ПГА є очевидною, у більшості досліджень статистично достовірної різниці між двома методами реконструкції не виявлено. Це свідчить про те, що вибір техніки і надалі значною мірою визначається індивідуальними особливостями пацієнта (розмір протоки, консистенція підшлункової залози), а також досвідом та уподобаннями хірурга.

Таблиця 1. 1 - Реконструктивні дослідження панкреатодигестивних анастомозів.

Автори	Метод реконструкції	Кількість пацієнтів	Панкреатична нориця (%)
Bassi et al. (Італія 2005)	ПГА	69	13 %
	ПСА	82	16 %
Fernandez-Cruz et al. (Іспанія 2008 )	ПГА	53	4 %
	ПСА	55	18 %
Wellner et al. (Німеччина 2012)	ПГА	59	10 %
	ПСА	57	12 %
Topal et al. (Бельгія 2013)	ПГА	162	8 %
	ПСА	167	19 %
Figueres et al. (Іспанія 2013)	ПГА	65	15 %
	ПСА	58	34 %
Keck et al. (Німеччина 2016 )	ПГА	171	20 %
	ПСА	149	22 %

У низці метааналізів, що базуються на нерандомізованих дослідженнях, було показано зниження частоти виникнення післяопераційної панкреатичної нориці у групі пацієнтів, яким виконували панкреатогastroанастомоз, у порівнянні з панкреатоеюностомією [61; 62]. Особливу увагу привертає метааналіз семи рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що включав 1121 пацієнта. Згідно з отриманими результатами, частота ПН у групі ПГА становила 6 % – 20 %, тоді як у групі ПСА — 11 % – 34 % ( $p = 0,002$ ) [63]. У чотирьох із зазначених досліджень була підтверджена статистично достовірна перевага ПГА щодо зниження частоти клінічно значимої ПН: у групі ПГА – 4 % – 11 %, у групі ПСА – 12 % – 33 % ( $p = 0,0001$ ). Крім того, було відзначено, що у групі ПГА в ранньому

післяопераційному періоді достовірно рідше спостерігалось депонування рідини в ділянці анастомозу ( $p = 0,02$ ), що вказує на більш надійний характер герметизації даного виду з'єднання. Разом з тим, за іншими критеріями післяопераційних ускладнень – зокрема, геморагічні ускладнення, гастростаз, виникнення біліарної нориці, частота повторних оперативних втручань та післяопераційна летальність – достовірних відмінностей між групами ПГА та ПСА не встановлено. [ ]. **Perivoliotis K, Sioka E, Tatsioni A, Stefanidis I, Zintzaras E, Zacharoulis D. Pancreatogastrostomy versus Pancreatojejunostomy: An Up-to-Date Meta-Analysis of RCTs. Int J Surg Oncol. 2017;2017:7526494. doi: 10.1155/2017/7526494. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28798875; PMCID: PMC5535752.**

У ретроспективному аналізі Wang та співавт., проведеному на проспективно зібраній когорті з 206 пацієнтів, які перенесли панкреатодуоденектомію з панкреатоеюноанастомозом за Blumgart або з інвагінаційним панкреатогastroанастомозом, було продемонстровано перевагу ПСА у зниженні частоти клінічно значущих панкреатичних нориць (ПН). Зокрема, у підгруповому аналізі отримані такі результати: при м'якій консистенції ПЗ: ПСА – 10 %, ПГА – 28 %; при непротоковому раку головки ПЗ: ПСА – 10 %, ПГА – 31 %; при ГПП  $\leq 3$  мм: ПСА – 16 %, ПГА – 58 %; при крововтраті  $\geq 400$  мл: ПСА – 17 %, ПГА – 88 %; при високому ризику ПН за шкалою ISGPF: ПСА – 14 %, ПГА – 47 %. Усі відмінності були статистично значущими ( $p = 0,038$ ), що свідчить про вищу надійність методики ПСА у складних клінічних ситуаціях [63]. Водночас, у метааналізі Daamen та співавт., який об'єднав 6 рандомізованих досліджень (загалом 1086 пацієнтів), було показано дещо інші результати. Серед обстежених: м'яка підшлункова залоза зустрічалася у 48 % – 66 % випадків; діаметр ГПП  $\leq 3$  мм — у 33 % – 61 %; медіана інтраопераційної крововтрати становила від 400 мл до 972 мл. Порівнювані групи виявилися помірно неоднорідними ( $I^2 = 61$  %;  $p = 0,02$ ). Частота післяопераційної ПН у групі ПГА варіювала від 4 % до 20 % (середнє значення — 12 %), тоді як у групі ПСА — від 9 % до 33 % (середнє — 20 %). Хоча спостерігалася тенденція до меншої частоти ПН у

пацієнтів із ПГА, різниця не досягла статистичної достовірності ( $p = 0,05$ ) [10]. Отже, результати окремих досліджень (Wang та ін.) демонструють переваги ПСА в окремих групах високого ризику, тоді як узагальнені дані метааналізів не підтверджують чіткої переваги жодної з методик, що зберігає дискусійний характер вибору оптимального типу анастомозу.

У рандомізованому одноцентровому дослідженні Andrianello та співавт. було проаналізовано результати застосування панкреатогастроанастомозу та панкреатоєюноанастомозу у пацієнтів із високим ризиком формування панкреатичної нориці (7–10 балів за шкалою ISGPF) та з використанням зовнішнього дренивання головної панкреатичної протоки. Частота клінічно значущої панкреатичної нориці (ПН) становила: у групі ПГА — 50 %, у групі ПСА — 39 %. Різниця між групами не досягла статистичної достовірності ( $p = 0,11$ ), що свідчить про відсутність переваг жодної з методик у цій категорії пацієнтів [64]. Водночас, у роботі В. Mastalier та співавт. повідомляється про нижчу частоту ПН при застосуванні ПГА, що підтверджує потенційні переваги цієї методики у зниженні ризику післяопераційних ускладнень [65]. Протилежні результати демонструє дослідження Y. Murakami та співавт., де автори не виявили значущої різниці у частоті формування клінічно значущої ПН між групами ПГА та ПСА [66].

У 2021 році Gleeson та співавт. опублікували результати великого трансатлантичного багатоцентрового дослідження GAPASURG, що включало дані провідних хірургічних центрів США. Всі пацієнти, які увійшли до аналізу, перенесли панкреатодуоденектомію з формуванням панкреатоєюноанастомозу як єдиного методу реконструкції. Серед 22 983 пацієнтів клінічно значуща панкреатична нориця виникла у 6188 випадках, що становило 26,9 % [67]. Це одне з найбільших на сьогодні досліджень, яке демонструє високу частоту ПН при використанні ПСА, підтверджуючи актуальність пошуку альтернативних методик реконструкції, зокрема панкреатогастростомії.

Результати різних досліджень демонструють відсутність єдиної думки серед авторів. Зокрема, F. Casciani та співавт. у своєму дослідженні вказують на достовірно нижчу частоту післяопераційної панкреатичної нориці (ПН) при застосуванні ПГА, що розглядається як його перевага у реконструктивному етапі панкреатодуоденектомії [68]. Однак, інші автори, зокрема M. De Pastena та співавт., не виявили суттєвих відмінностей між методиками ПГА та ПСА за ключовими критеріями ефективності та безпеки [69]. Подібні розбіжності можуть бути зумовлені кількома факторами: варіативністю хірургічних технік, що застосовуються в різних клініках; гетерогенністю вибірки пацієнтів (розміри та структура панкреатичної протоки, консистенція залози, онкологічний чи неопухлинний характер ураження); технічними нюансами виконання анастомозу, включно з використанням стентів, шовного матеріалу чи профілактичних заходів (соматостатинові аналоги, сальникове укриття, хірургічний клей). Не менш важливими є й інші чинники: досвід та індивідуальна хірургічна школа, передопераційний стан пацієнта, наявність супутньої патології, що може впливати на регенераційні можливості тканин і ризик ускладнень.

Важливим аспектом при виборі оптимальної методики реконструкції після панкреатодуоденектомії є технічні переваги панкреатогастроанастомозу, які підтверджуються низкою досліджень. Зокрема, K. Xue та співавт. і E. Petrova та співавт. відзначають, що ПГА забезпечує кращу герметизацію зони анастомозу, що знижує ризик витoku панкреатичного соку [70;71]. Це, у свою чергу, мінімізує розвиток місцевих запальних процесів, які є ключовим фактором у патогенезі післяопераційних ускладнень. Імплантація кукси підшлункової залози безпосередньо в порожнину шлунка створює більш надійне та щільне закриття анастомозу, ніж у випадку панкреатоеюностомії (ПСА). Подібний висновок підтверджується й результатами дослідження Negroi та співавт., де продемонстровано значну перевагу ПГА у зниженні частоти неспроможності анастомозу [72]. Суттєве значення мають і технічні модифікації формування

ПГА, спрямовані на підвищення його надійності. Так, накладання кисетного шва навколо імплантованої кукси, а також стентування головної панкреатичної протоки визнані дієвими заходами профілактики панкреатичної нориці. S.H. Lee, D.H. Kim та S. Klompmaker у своїх роботах наголошують, що використання пластикового стента сприяє адекватному відтоку панкреатичного секрету, що, в свою чергу, знижує внутрішньопротоковий тиск і ризик формування нориці [73–75]. Важливо підкреслити й ще одну технічну перевагу ПГА, яка стосується контролю післяопераційної кровотечі. За даними Rystedt та співавт., інтралумінальні кровотечі, що спостерігалися в групі пацієнтів після ПГА (13,5 %), легше контролювати ендоскопічними методами, включно з аргоноплазмовою коагуляцією. Це дозволяє уникати повторних лапаротомій, що є критично важливим чинником у зниженні післяопераційної захворюваності та летальності [76].

Основною метою кожної методики є зменшення частоти виникнення ПН та її наслідків, що зумовлює результат лікування. Технічні деталі засновані переважно на прагненні хірурга визначити оптимальну техніку для зменшення ризику формування ПН [77].

Рандомізовані дослідження та мета-аналізи, що порівнюють ПГА з ПЕА, дають суперечливі результати. Як показують численні дослідження, на успіх у формуванні панкреатичних анастомозів не завжди впливає їхня методика. Застосування прийнятого в клініці, стандартизованого анастомозу, використання хірургічного мікроскопа, доопераційне обстеження та прогнозування ризиків, інтерпретація інтраопераційних чинників та післяопераційний моніторинг, дадуть змогу знизити частоту післяопераційних ускладнень і ПН. Сучасні дослідження мають бути зосереджені на нових підходах до зниження ймовірності розвитку клінічнозначимих панкреатичних нориць з відповідною корекцією ризику. [78;79].

## 1.4 Ускладнення після панкреатодуоденектомії

За даними провідних вітчизняних і зарубіжних центрів, післяопераційна летальність після ПД на сьогодні не перевищує 5 %, тоді як частота післяопераційних ускладнень залишається високою і становить 30–50 % [80]. Це підкреслює актуальність проблеми та обґрунтовує потребу подальшого вдосконалення реконструктивного етапу та впровадження ефективних методів профілактики.

Ускладнення після ПД умовно поділяють на дві групи:

**Загальні ускладнення**, характерні для будь-яких абдомінальних оперативних втручань:

нагноєння післяопераційної рани;

злукова кишкова непрохідність;

евентрація;

післяопераційна пневмонія;

тромбоемболічні ускладнення.

**Специфічні ускладнення**, які виникають переважно після втручань на підшлунковій залозі та є найбільш небезпечними:

післяопераційний панкреатит;

неспроможність панкреатодигестивного анастомозу;

панкреатична нориця;

післяопераційна кровотеча;

гастростаз;

неспроможність білідигестивного анастомозу;

неспроможність гастроентероанастомозу.

Специфічні ускладнення часто поєднуються, формуючи єдиний патогенетичний ланцюг. Ключовим тригером у більшості випадків виступає післяопераційний панкреатит, що ініціює виражену запальну відповідь у зоні втручання та парапанкреатичній клітковині. На інтенсивність процесу

впливають: морфологічні особливості паренхіми (передусім м'яка консистенція та збережена зовнішньосекреторна активність); обсяг резекції та характер основного захворювання; інтраопераційна крововтрата та травматичність дисекції. Також специфічні ускладнення є провідною причиною післяопераційної летальності при ПД, асоціюються зі збільшенням тривалості госпіталізації, погіршенням якості життя та відтермінуванням ад'ювантної терапії. Попри вдосконалення візуалізації, інтенсивної терапії та фармакологічної підтримки, їх частота залишається значною. Визначення факторів ризику і прогнозування перебігу післяопераційного періоду є предметом численних досліджень; у вітчизняній літературі дотепер переважають поодинокі повідомлення [81–83].

Більшість авторів підкреслюють, що структура паренхіми підшлункової залози — провідний фактор ризику: м'яка залоза з активною секрецією суттєво підвищує імовірність ускладнень. Водночас проблема має комплексний характер: на результати впливають також методика формування панкреатодигестивного анастомозу, його кровопостачання та технічні деталі. Сучасні роботи фокусуються на пошуку перед- та інтраопераційних предикторів специфічних ускладнень і на стандартизації технічних прийомів реконструкції [82; 85]. Це підтверджує високу актуальність проблеми для панкреатичної хірургії та визначає потребу в подальших багатоцентрових дослідженнях із уніфікованими критеріями оцінки.

#### **1.4.1 Післяопераційний панкреатит**

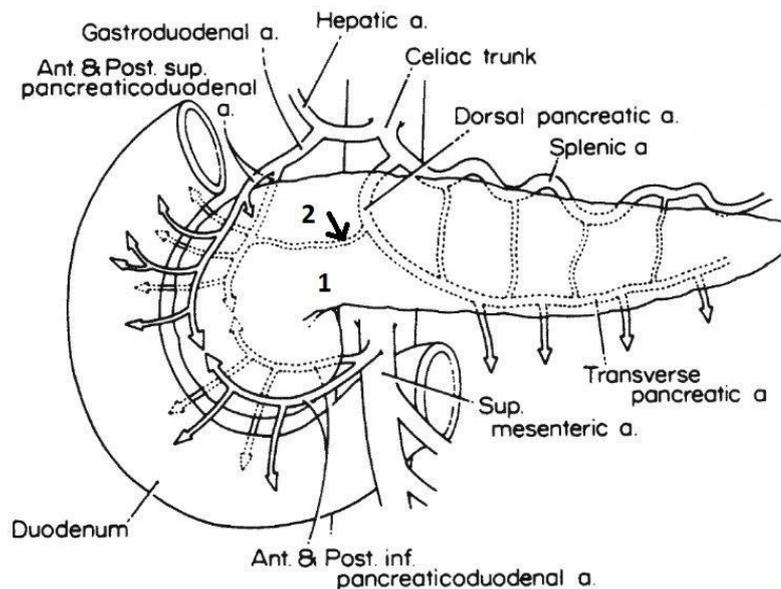
Тривалий час, післяопераційний панкреатит (ПП) не виділяли як окрему нозологічну одиницю у структурі ускладнень після панкреатодуоденектомії (ПД). Його клінічні прояви зазвичай розглядали в контексті неспроможності панкреатодигестивного анастомозу або післяопераційної панкреатичної норичі. Однак сучасні дослідження останніх десятиліть довели доцільність

виокремлення ПП як самостійного ускладнення, що має специфічні патогенетичні механізми та істотний вплив на перебіг післяопераційного періоду. Перші спроби охарактеризувати ПП зводилися переважно до констатації лабораторних чи інструментальних змін (гіперамілаземія, набряк культі ПЗ, локальні інфільтрати) без чіткого визначення критеріїв і прогнозування подальших ускладнень. Нині відомо, що ПП, який виникає після ПД, має складнішу патогенетичну основу, ніж первинний панкреатит. Запальні зміни культі підшлункової залози можуть формуватися ще в інтраопераційному періоді та проявлятися вже на ранніх етапах післяопераційного відновлення. Клінічний перебіг варіює від мінімальних і транзиторних змін, що регресують самостійно, до тяжкого фульмінантного панкреатиту з некрозом культі ПЗ і розвитком поліорганної недостатності. Вивчення патогенезу ПП має велике практичне значення, оскільки дозволяє прогнозувати перебіг післяопераційного періоду, своєчасно виявляти пацієнтів групи ризику та призначати превентивне лікування, спрямоване на попередження важких ускладнень.

Однією з фундаментальних робіт у цьому напрямі є дослідження S. Connor та співавт., які висунули концепцію мікроциркуляторних порушень як ключового фактора у виникненні ПП після ПД [86]. Відомо, що кровопостачання підшлункової залози формується з басейнів черевного стовбура та верхньої брижової артерії. Гілки гастродуоденальної артерії анастомозують з гілками верхньої брижової артерії, утворюючи передню та задню панкреатичні аркади, які живлять головку ПЗ. Тіло та хвіст отримують артеріальне кровопостачання від гілок селезінкової артерії: дорсальної, великої панкреатичної та хвостової. Особливу роль у кровопостачанні шийки підшлункової залози відіграє дорсальна панкреатична артерія. Вона відходить від селезінкової артерії, входить у паренхіму на 2–3 см лівіше ворітної вени та ділиться на три гілки: верхню праву, нижню праву та ліву. Дві перші перетинають шийку ПЗ у зоні її пересічення під час ПД та анастомозують відповідно з верхньою і нижньою панкреатодуоденальними

аркадами. Таким чином, будь-яке ушкодження дорсальної панкреатичної артерії чи її гілок може призвести до критичного зниження перфузії шийки залози й розвитку ішемічних змін. За даними S. Strasberg та співавт., така анатомічна будова зустрічається приблизно у 40 % випадків, що пояснює відносно високу частоту ПП після ПД [87].

У свою чергу, ще у 1993 р. L.J. Skandalakis та співавт., описуючи хірургічну ембріологію та анатомію ПЗ, підкреслили особливе значення шийки залози як «судинного перехрестя» між головкою та тілом (рис. 1.1). Вони визначили шийку як анатомічну зону завдовжки 1,5–2 см, правою межею якої є гирло передньої верхньої панкреатодуоденальної артерії [88].



1. Шийка підшлункової залози. 2. Судинний анастомоз між дорсальною панкреатичною артерією та передньою панкреатодуоденальною аркадою.

Рис. 1.1. - Артеріальне кровопостачання підшлункової залози

Важливу роль у патогенезі післяопераційного панкреатиту відіграють мікроциркуляторні порушення. За даними С.М. Cuthbertson та С. Christophi, навіть короточасне порушення перфузії паренхіми підшлункової залози здатне ініціювати каскад патологічних змін, що запускає механізм розвитку гострого панкреатиту [89]. Автори наголошують, що ішемія може мати критичні наслідки вже з перших хвилин свого виникнення: на цьому етапі відбувається активація протеолітичних ферментів, вивільнення прозапальних медіаторів та формування локальної мікросудинної дисфункції. Структурні зміни в паренхімі підшлункової залози, зокрема деструкція ацинарних клітин і набряк інтерстицію, можуть формуватися протягом перших 30 хвилин від початку ішемії. Це підтверджує тезу про крайню чутливість підшлункової залози до гіпоксії, особливо у зоні шийки, де судинна мережа є найбільш уразливою.

У 2002 році S.M. Strasberg і M.S. McNevin опублікували результати дослідження, що охоплювало 123 випадки панкреатодуоденектомії [90]. Автори приділили особливу увагу етапу пересічення підшлункової залози, оскільки саме він має ключове значення у формуванні післяопераційних ускладнень. Резекцію виконували по лівому краю верхньої брижової вени. Якщо під час перетину в ділянці верхнього чи нижнього полюса дистальної кукси не виникало кровотечі, яка потребувала зупинки шляхом прошивання (що спостерігалось у 38 % випадків), проводили додаткову мобілізацію підшлункової залози на 1–2 см з подальшою ререзекцією кукси. Варто зазначити, що результати цього дослідження були опубліковані до офіційного впровадження класифікації ISGPS, що дещо ускладнює їх сучасне трактування. Проте вже тоді дослідники наголосили на принциповій важливості оцінки кровопостачання кукси ПЗ у момент пересічення та на ролі цього фактору в розвитку подальших специфічних ускладнень. Значення рівня перетину підшлункової залози при панкреатодуоденектомії підтверджене також у дослідженні Т. Bardol та співавт. Ретроспективний аналіз, проведений на базі 195 ПД, включав оцінку впливу різних факторів ризику на формування

клінічно значущої панкреатичної нориці. За результатами мультифакторного аналізу незалежними предикторами розвитку ПН були: м'яка структура паренхіми підшлункової залози та рівень пересічення залози [91]. Автори продемонстрували, що розширення межі резекції більш ніж на 7 мм лівіше від краю ворітної вени асоціюється зі значним зниженням частоти формування ПН.

### 1.4.2 Панкреатична нориця

Панкреатична нориця (ПН) є основним клінічно значущим ускладненням після панкреатодуоденектомії (ПД). За даними провідних спеціалізованих центрів, частота її розвитку становить від 10 % до 34 % [92; 93]. Ключовим патогенетичним чинником формування ПН вважається негерметичність зони резекції підшлункової залози, що призводить до витоку активного панкреатичного секрету у навколишні тканини. Ферменти, які містяться у цьому секреті, мають потужну протеолітичну активність, що спричиняє аутоліз тканин, руйнування швів анастомозу та деструкцію прилеглих структур. У подальшому це зумовлює розвиток ланцюга тяжких ускладнень, серед яких найнебезпечнішими є:

- арозивна кровотеча внаслідок ферментативного ушкодження судинної стінки;
- сепсис — результат бактеріальної контамінації панкреатичного секрету;
- поліорганна недостатність, яка може стати безпосередньою причиною летального наслідку.

З клінічної точки зору, розвиток ПН асоціюється з рядом негативних наслідків: подовженням тривалості стаціонарного лікування; збільшенням потреби у повторних оперативних втручаннях та інтенсивній терапії; погіршенням якості життя пацієнтів через тривале дренування, інфекційні ускладнення та необхідність додаткових процедур; відтермінуванням початку

ад'ювантної хіміотерапії, що є критично важливим для онкологічних пацієнтів і безпосередньо впливає на загальний прогноз [94].

Виникнення ПН найчастіше асоціюється з розвитком післяопераційного панкреатиту (ПП). ПП запускає каскад патологічних реакцій, зокрема: аутоліз тканин кукси підшлункової залози під дією активованих ферментів; порушення мікроциркуляції та набряк паренхіми; неспроможність швів панкреатодигестивного анастомозу, що завершується формуванням нориці [95].

До початку ХХІ століття проблема уніфікації визначення панкреатичної нориці (ПН) залишалася однією з найактуальніших у хірургії підшлункової залози. У медичній літературі описувалося понад 26 різних трактувань терміна «панкреатична нориця», які базувалися на різних критеріях — від рівня амілази у дренажній рідині до клінічних проявів та термінів функціонування дренажів. Така різноманітність призводила до суттєвої плутанини, ускладнювала порівняння клінічних результатів між різними центрами та унеможлилювала розробку єдиних протоколів ведення пацієнтів. Потреба у стандартизації визначення ПН стала очевидною, що згодом стало поштовхом до створення міжнародних критеріїв ISGPS (International Study Group of Pancreatic Surgery). Вперше вони були запропоновані у 2005 році та істотно вплинули на подальший розвиток панкреатичної хірургії [95; 96]. Згідно з визначенням ISGPS (2005), панкреатична нориця діагностується у випадках, коли: рівень амілази у дренажній рідині перевищує утричі верхню межу норми амілази в сироватці крові і ця ознака зберігається після третьої доби післяопераційного періоду [97].

ПН було поділено на три типи залежно від клінічного перебігу:

Тип А — «безсимптомна» нориця: відсутні клінічні прояви, гіпертермія, лейкоцитоз чи ознаки панкреатиту; не потребує лікування й має лише лабораторне значення.

Тип В — клінічно значуща нориця середнього ступеня: супроводжується погіршенням загального стану, появою КТ-ознак післяопераційного

панкреатиту, потребує медикаментозної або інтервенційної терапії (антибіотики, панкреосупресія, дренивання), але не вимагає повторного оперативного втручання.

Тип С — тяжка форма: характеризується сепсисом, поліорганною недостатністю, потребою в повторному хірургічному втручанні та лікуванні у відділенні інтенсивної терапії, асоціюється з високою летальністю.

Класифікація ISGPF (2005), швидко набула міжнародного визнання, забезпечивши єдині стандартизовані критерії як для клінічної практики, так і для наукових досліджень. Її практичну значущість підтверджує факт, що до 2015 року дана класифікація була процитована понад 1700 разів у базі Web of Science [96; 97; 98].

У 2016 році класифікація ISGPS була переглянута (табл. 1.3). Основною зміною стало вилучення терміна «панкреатична нориця типу А», який замінено на поняття «біохімічна неспроможність» (biochemical leak). Цей термін підкреслює, що ізольоване підвищення рівня амілази в дренажній рідині без клінічних проявів і без впливу на перебіг післяопераційного періоду не слід розцінювати як справжню норицю. Такі випадки, як правило, мають доброякісний перебіг і самостійно регресують протягом перших трьох тижнів після операції, не потребуючи спеціального лікування. [99;100]. Натомість ПН типів В і С потребують особливої уваги, оскільки саме вони визначають несприятливий перебіг післяопераційного періоду. Ці форми асоціюються з необхідністю тривалого стаціонарного лікування, застосуванням інтенсивної консервативної або інтервенційної терапії та високим ризиком розвитку важких ускладнень [100–102].

**Таблиця 1.3 - Класифікація панкреатичної нориці за ISGPS 2016**

Ступінь	Характеристика
<b>Біохімічна неспроможність</b>	Визначається наявністю виділень по дренажу з рівнем амілази, що у три і більше разів перевищує верхню межу норми. Не має клінічного впливу

---

на перебіг післяопераційного періоду, не потребує змін у лікуванні та самостійно припиняється протягом  $\leq 3$  тижнів.

**Тип В** Характеризується наявністю клінічно значущої нориці, що триває понад 3 тижні, потребує змін у післяопераційному веденні пацієнта, зокрема черезшкірного або ендоскопічного дренивання, ангіографічних втручань для зупинки кровотечі. Можуть спостерігатися ознаки інфікування без органної дисфункції.

**Тип С** Важка форма нориці, що супроводжується розвитком органної дисфункції, потребує повторного оперативного втручання та може призводити до летального наслідку.

---

На сьогодні не викликає сумнівів факт, що найбільший ризик формування панкреатичної нориці (ПН) спостерігається у випадках виконання панкреатодигестивного анастомозу (ПДА) на м'якій, так званій ризик-асоційованій підшлунковій залозі (ПЗ). Саме висока ферментативна активність залози в поєднанні з відсутністю щільного стромального каркасу є головним патогенетичним предиктором післяопераційних ускладнень. Прогнозування ймовірності розвитку ПН відіграє ключову роль у плануванні операційної тактики та профілактичних заходів, адже воно дозволяє заздалегідь ідентифікувати пацієнтів групи високого ризику та вжити відповідних заходів (вибір оптимальної техніки анастомозу, застосування стентування, фармакологічної панкреатосупресії тощо). Прогнозування ПН на основі морфологічних і клінічних факторів стало предметом численних досліджень та обговорень [103–105].

Одним із найбільш значущих прогностичних факторів виникнення панкреатичної нориці (ПН) є щільність паренхіми підшлункової залози (ПЗ) [82;100]. У хірургічній практиці широко застосовується термін «м'яка

залоза», який, по суті, відображає нормальний морфологічний стан органу, без вираженого фіброзу чи склеротичних змін. При м'якій структурі підшлункової залози головна панкреатична протока зазвичай має вузький діаметр, що суттєво ускладнює формування надійного панкреатодигестивного анастомозу. Тонка та делікатна стінка протоки не забезпечує достатньої опори для накладання швів, що підвищує ризик їх прорізування. За відсутності фіброзних змін, екзокринна функція ПЗ зберігається повною мірою. Це означає, що навіть мінімальна інтраопераційна травма тканини супроводжується викидом значної кількості протеолітичних ферментів. Вони, у свою чергу, швидко активуються та запускають каскад аутолізу як самої паренхіми, так і навколишніх тканин. Ключову роль у розвитку післяопераційних ускладнень відіграє також посттравматичний набряк «м'якої» залози в ділянці анастомозу. У поєднанні з ішемічними змінами він призводить до зростання внутрішньотканинного тиску, погіршення мікроциркуляції та компрометації герметичності анастомозу. [96; 97].

Щільність паренхіми підшлункової залози традиційно вважається суб'єктивним фактором, який хірург оцінює інтраопераційно, визначаючи її як «м'яку» чи «тверду». Однак, враховуючи високу прогностичну значущість цього параметра, вже тривалий час робляться спроби знайти об'єктивні інструменти для його передопераційного визначення. Найбільші надії пов'язують із використанням сучасних радіологічних методів візуалізації, зокрема мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ). У 2012 році F. Frozanroo та співавт. опублікували результати дослідження, яке охоплювало 182 пацієнтів після панкреатодуоденектомії [106]. Автори здійснили аналіз передопераційних КТ-зображень із метою кількісного визначення щільності тканини ПЗ (у стандартних одиницях Хаунсфілда, HU). Було продемонстровано чітку кореляцію між низькими показниками щільності паренхіми та підвищеним ризиком формування післяопераційної панкреатичної норичі. Подібні висновки підтверджуються й іншими

дослідженнями. Так, Y. Hashimoto та співавт. проаналізували перебіг післяопераційного періоду у 157 пацієнтів, яким було виконано ПД. Автори показали, що щільність паренхіми підшлункової залози, визначена за даними КТ, має прямий вплив на ризик формування ПН, а отже може бути використана для передопераційного прогнозування цього ускладнення [107]. У свою чергу, J. H. Kang та співавт. у своєму дослідженні звернули увагу на поєднану оцінку радіологічних та функціональних показників. Було встановлено, що у пацієнтів із вираженим фіброзом ПЗ за даними КТ та низьким рівнем калової еластази ймовірність виникнення ПН є істотно нижчою. На думку авторів, саме комбінація морфологічних та функціональних критеріїв може розглядатися як важливий прогностичний інструмент, що дозволяє індивідуалізувати хірургічну тактику і своєчасно планувати профілактичні заходи [108].

Діаметр головної панкреатичної протоки (ГПП) є загальноновизнаним та одним із найвагоміших прогностичних факторів ризику виникнення післяопераційної панкреатичної нориці (ПН) [109]. Морфологічний стан паренхіми та функціональна активність підшлункової залози тісно корелюють із діаметром ГПП. М'яка залоза зі збереженою зовнішньосекреторною функцією, без перешкод відтоку панкреатичного секрету, зазвичай має вузький проток (1–3 мм). Подібна картина характерна для пацієнтів із нейроендокринними та кістозними пухлинами ПЗ. Протокова аденокарцинома або інші морфологічні утворення (внутрішньопротокові пухлини, конкременти) створюють перешкоду відтоку секрету, що призводить до поступового фіброзування та ущільнення паренхіми з одночасним розширенням ГПП.

У дослідженні Y. M. Yang et al. (2005) було продемонстровано, що частота виникнення ПН значно зменшується, коли діаметр ГПП перевищує 3 мм [110]. Це пояснюється тим, що більший проток дозволяє технічно легше сформувати анастомоз «протока-слизова», зменшуючи ризик його неспроможності.

З метою інтеграції двох ключових ознак — стану паренхіми та діаметра ГПП — був запропонований панкреатичний індекс (ПІ), який визначається як співвідношення діаметра ГПП до ширини залози. При значеннях ПІ, близьких до 1, ймовірність виникнення ПН є мінімальною. Якщо ж  $ПІ < 0,2$ , ризик формування ПН сягає до 45 % [111]. Важливо, що визначення ПІ можливе ще на передопераційному етапі за допомогою КТ або МРТ, що робить його практичним інструментом для прогнозування ризику ускладнень. У роботі M. Laaninen et al. (2012) було запропоновано інтраопераційний морфологічний метод оцінки стану паренхіми ПЗ. Для цього виконувалося термінове гістологічне дослідження зрізу тканини з визначенням співвідношення функціонуючих ацинарних структур та зон фіброзу. Результати показали, що частота післяопераційних ускладнень суттєво зростає у випадках, коли частка функціонуючих ацинарних клітин перевищує 40 %, що підтверджує провідну роль морфофункціонального стану ПЗ у розвитку ПН [112].

Враховуючи, що панкреатична нориця (ПН) є прямим відображенням перебігу післяопераційного панкреатиту (ПП) та водночас основним предиктором розвитку ускладнень, які становлять безпосередню загрозу життю хворого, питання її прогнозування набуло особливого значення в сучасній хірургії. Саме тому в спеціалізованій літературі цьому аспекту присвячена значна кількість робіт, спрямованих на створення надійних прогностичних моделей. Пошук у базах даних Vallance, Medline та Embase дозволив ідентифікувати шість шкал ризику виникнення ПН після панкреатодуоденектомії (ПД). Усі вони були створені на основі ретроспективного аналізу клінічних даних одного центру, з періодом спостереження від 1 до 5 років [113]. Середня кількість пацієнтів, залучених у кожне дослідження, становила 172. Частота ПН коливалася в межах 31 %, що підтверджує її високу клінічну актуальність. За критеріями відбору, три шкали базувалися на передопераційних факторах ризику, одна — на

інтраопераційних параметрах, а дві враховували переважно післяопераційні показники.

Піонером у цьому напрямку вважається S. Gaujoux et al., який одним із перших запропонував використання спеціальної прогностичної шкали для оцінки ризику ПН [114]. Його модель включала такі ключові параметри, як: індекс маси тіла ( $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ), відсутність фіброзу паренхіми підшлункової залози, ступінь жирової інфільтрації тканини ПЗ.

Фундаментальною роботою щодо прогнозуванню виникнення ПН, є дослідження M. Callery et al. [115]. В роботі проаналізовано результати лікування 445 хворих, які перенесли ПД. На підставі отриманих даних розроблено 10-бальну прогностичну шкалу виникнення ПН - Fistula Risk Score (FRS) (див. табл. 1.4) В основу лягли 4 фактори ризику: тип патології, інтраопераційна пальпаторна оцінка паренхіми ПЗ, діаметр ГПП та інтраопераційна крововтрата.

**Таблиця 1.4 - Шкала Callery**

Фактор ризику	Параметр	Бали
Щільність паренхіми підшлункової залози	Щільна	0
	М'яка	2
Патологія	Аденокарцинома голівки ПЗ	0
	Пухлина ВСДК, ДПК, нейроендокринна чи кістозна пухлина голівки ПЗ.	1
Діаметр головної панкреатичної протоки	$\geq 5 \text{ мм}$	0
	4 мм	1
	3 мм	2
	2 мм	3
	$\leq 1 \text{ мм}$	4

Інтраопераційна	≤400 мл	0
крововтрата	401-700 мл	1
	701-1000 мл	2
	>1000 мл	3
Сумарна оцінка		0 -10

---

Важливо, що за диференційованого підходу до визначення «ризик-асоційованої» підшлункової залози застосовують об'єктивні методи оцінки паренхіми.

Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ, T1/T2-режими) посідають важливе місце в доопераційній оцінці анатомо-функціонального стану підшлункової залози. Застосування МРХПГ дозволяє отримати високоякісну візуалізацію протокової системи ПЗ, включно з головною панкреатичною протокою та її сегментарними відгалуженнями, що є принципово важливим для планування реконструктивного етапу панкреатодуоденектомії. Поєднання МРХПГ із аналізом МРТ у T1- та T2-зважених режимах забезпечує високоточну оцінку морфологічної структури підшлункової залози та характеру її МР-сигналу. Такий підхід дає змогу візуалізувати щільність паренхіми, визначити наявність набряку, фіброзу, кістозних або інфільтративних змін, а також оцінити ступінь розширення панкреатичної протоки. Комплексне використання цих методів значно підвищує інформативність передопераційного обстеження, дозволяючи точніше охарактеризувати функціонально-морфологічний стан підшлункової залози, здійснити об'єктивну стратифікацію ризику розвитку післяопераційних ускладнень, зокрема панкреатичної нориці, та відповідно оптимізувати вибір хірургічної тактики.

[Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, Salvia R, Shimizu Y, Tada M, Wolfgang CL. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines

for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017 Sep-Oct;17(5):738-753. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.007. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28735806. ]

Bhasker N, Kolbinger FR, Skorobohach N, Zwanenburg A, Löck S, Weitz J, Hoffmann RT, Distler M, Speidel S, Leger S, Kühn JP. Prediction of clinically relevant postoperative pancreatic fistula using radiomic features and preoperative data. *Sci Rep*. 2023 May 9;13(1):7506. doi: 10.1038/s41598-023-34168-x. PMID: 37161007; PMCID: PMC10169866.

Підходи до опису протокової анатомії, запропоновані P. J. Shukla та співавт. (2011), можуть бути використані для стандартизації передопераційної оцінки [116].

Комп'ютерна томографія з контрастним підсиленням у сучасних дослідженнях розглядається як один із ключових методів доопераційної оцінки стану підшлункової залози. У вітчизняній літературі прогнозування ризику формування ПН запропоновано здійснювати на підставі: коефіцієнта накопичення контрасту паренхімою ПЗ (кількісна оцінка в одиницях Хаунсфілда за шкалою рентгенівської щільності); урахування клінічних факторів ризику; розрахунку ацинарного індексу на доопераційному етапі для виділення групи підвищеного ризику розвитку ПН [117].

Такий комбінований підхід підвищує прогностичну точність стратифікації ризику та дає змогу персоналізувати тактику реконструкції й післяопераційного ведення.

Діагностика панкреатичної нориці (ПН) після панкреатодуоденектомії (ПД) є ключовим етапом у веденні пацієнтів із ускладненим післяопераційним перебігом. У більшості випадків верифікація ПН ґрунтується на клініко-лабораторних критеріях, визначених Міжнародною дослідницькою групою з хірургії підшлункової залози (ISGPS). Основним діагностичним критерієм є виявлення у дренажній рідині, встановленій у зоні панкреатодигестивного анастомозу, підвищеної концентрації амілази, що перевищує нормальний рівень у сироватці крові більш ніж утричі протягом трьох і більше діб після операції. Характер виділень при ПН залежить від варіанту панкреатодигестивного анастомозу, що зумовлює наявність у них домішок

шлункового або кишкового вмісту при його неспроможності. При реконструкції на одній кишковій петлі можливий рефлюкс жовчі з білідигестивного анастомозу. Виділення може бути інфікованим (на ранніх етапах формування ПН) або містити чистий панкреатичний секрет. Залежно від цих факторів колір виділень варіює від мутно-бурого до прозорого безбарвного [118].

Діагностика ПН ускладнюється у разі передчасного видалення дренажів або їх неправильної позиції. У таких випадках може формуватися клінічно значуще парапанкреатичне рідинне скупчення без зовнішніх ознак нориці. Клінічно це проявляється: болем у верхніх відділах живота, лихоманкою, ознаками локального перитоніту та гастростазу. У частини пацієнтів можливе утворення зовнішньої нориці з виходом панкреатичного соку через післяопераційну рану, що значно ускладнює перебіг післяопераційного періоду. Більшість ПН виникають на 3–4-ту добу після операції, однак нерідко вони мають латентний перебіг, коли рівень амілази у дренажній рідині спочатку не підвищений, але при цьому є інструментальні ознаки запальних змін у зоні втручання. У подальшому у таких пацієнтів формується ПН, яка відповідає критеріям ISGPS. За даними Pratt et al., при аналізі 405 ПД латентна ПН виникла у 4,9 % (20 пацієнтів), а незалежними факторами ризику були вік хворого та діаметр головного панкреатичного протоку [119].

Згідно з ISGPS, інструментальні методи не належать до обов'язкових критеріїв діагностики ПН, проте мають важливе допоміжне значення. Раніше частина авторів не рекомендувала рутинне використання променеви методів без наявності клінічних проявів ПН, оскільки часто спостерігаються «непанкреатогенні» рідинні скупчення, які не потребують втручання. Натомість у разі ускладненого перебігу ПД комп'ютерна томографія (КТ) черевної порожнини з контрастним підсиленням є основним методом діагностики. У дослідженні Ramai встановлено, що виявлення рідинних скупчень у зоні панкреатодигестивного анастомозу корелює з виникненням ПН [120]. За даними Bruno et al., чутливість КТ у діагностиці ПН становить 63

%, а специфічність — 83 % [121]. КТ із контрастуванням дозволяє не лише виявити рідинні скупчення, але й оцінити його розміри, структуру та однорідність [122]. Наявність включень повітря у парапанкреатичному скупченні значно підвищує ймовірність наявності ПН [123].

Інформативним методом є фістулографія, яка проводиться у режимі реального часу. Через дренаж вводиться водорозчинний контраст, що дозволяє визначити положення дренажу, його взаємозв'язок із просвітом панкреатичної протоки або анастомозу, наявність сполучення з недренованими скупченнями. Контрастування анастомозованої кишкової петлі під час дослідження свідчить про міграцію дренажу у просвіт через неспроможність анастомозу. У таких випадках підтягування дренажу зазвичай призводить до ліквідації неспроможності та закриття ПН протягом кількох днів [124].

Профілактика та лікування панкреатичної нориці залишаються одним із найскладніших завдань сучасної абдомінальної хірургії. Попри численні дослідження, розробку прогностичних шкал та постійне удосконалення класифікаційних підходів ISGPS, на сьогодні не існує універсального алгоритму, який би був однаково ефективним для всіх категорій пацієнтів.

Згідно з даними Callery et al., стратифікація ризику за шкалою Fistula Risk Score (FRS) дає змогу визначити обґрунтовану профілактичну тактику. При низькому ризику ( $FRS \leq 2$ ) можливе утримання від активного дренивання, що сприяє швидшому відновленню пацієнта. При  $FRS \geq 7$  доцільно розглядати альтернативні хірургічні методики — інвагінаційний анастомоз, панкреатогастростомію або відтерміновану реконструкцію. За найвищого ризику (9–10 балів) рекомендовано багатоетапне дренивання парапанкреатичного простору (до трьох дренажів) та інтраопераційне встановлення назоєюнального зонда для ентерального харчування, особливо у пацієнтів літнього віку з високим FRS [115].

Фармакологічна профілактика. Останніми роками з'являється все більше повідомлень про застосування глюкокортикоїдів у доопераційному періоді

при хірургічних втручаннях на підшлунковій залозі [140; 141]. У дослідженні Laaninen et al. показано, що в пацієнтів із «м'якою» залозою застосування глюкокортикоїдів зменшило частоту ПН з 27 % до 11 % [125]. Автори пояснюють це зниженням функціональної активності ПЗ, протизапальною дією та зменшенням вираженості парапанкреатиту, що разом покращує умови формування панкреатодигестивного анастомозу.

Консервативна терапія залишається основним методом лікування ПН, ефективність якого становить 40–90 % [118]. У більшості пацієнтів із ПН спостерігається виражений катаболізм, а значна кількість дренажних втрат (>200 мл/добу) призводить до порушення водно-електролітного балансу та погіршення нутритивного статусу. Тривале голодування неефективне та може спричинити погіршення загального стану. У рандомізованому дослідженні Klek et al. доведено, що ентеральне харчування більш ніж удвічі підвищує імовірність закриття ПН, скорочує тривалість її функціонування і сприяє швидшій нормалізації стану порівняно з повним парентеральним харчуванням [126]. Відповідно до рекомендацій ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), потреба в енергії у пацієнтів із клінічно значущою ПН становить 20–30 ккал/кг маси тіла на добу. За відсутності можливості повноцінного ентерального харчування (перорального, зондового або через єюностому) показане доповнення парентеральною підтримкою [127].

Застосування синтетичних аналогів соматостатину в лікуванні ПН не продемонструвало очікуваної ефективності. [128]. У систематичному огляді Gans et al., що включав 297 пацієнтів (102 з ПН), показано відсутність достовірних переваг від використання цих препаратів [129]. У дослідженні Kurumboor et al. (109 хворих з м'якою ПЗ і вузькою головною протокою) частота клінічно значущої ПН становила 10,9 % у групі застосування аналогів соматостатину проти 18,5 % у контрольній групі, однак різниця не була статистично значущою [130;131]. Водночас, у контрольній групі частіше виникала потреба в додаткових методах лікування (інтервенційні

втручання, триваліша госпіталізація), що свідчить про можливий допоміжний ефект аналогів соматостатину.

Інтервенційні методи. Основною метою хірургічного лікування є адекватне дренивання зони парапанкреатичних скупчень. Інтервенційні втручання займають ключове місце в сучасному підході до лікування ускладнень після ПД. Черезшкірне дренивання під контролем УЗД або КТ — найбільш поширений і ефективний метод, який у понад 85 % випадків дозволяє уникнути релапаротомії [132]. У разі збереження септичних проявів та неможливості мінімально інвазивного лікування показана санаційна релапаротомія з мінімальною травматичністю, спрямована на адекватне дренивання. При локальній неспроможності анастомозу його ушивання недоцільне. Якщо неспроможність охоплює понад половину анастомозу і супроводжується вираженим парапанкреатитом, розглядають можливість тотальної панкреатектомії [133, 134]. Прихильники цього методу зазначають, що тотальна панкреатектомія дозволяє усунути основне септичне вогнище (куксу ПЗ) і зменшити ризик повторних втручань. Однак летальність після тотальної панкреатектомії залишається високою — 24–50 % [135], що обмежує її застосування лише у вкрай тяжких випадках.

### 1.4.3 Післяопераційна кровотеча

Післяопераційна кровотеча (ПКР) належить до числа найтяжчих та потенційно летальних ускладнень після панкреатодуоденектомії (ПД). За даними літератури, її частота становить від 1 % до 29 %, тоді як летальність може сягати 11–36 % [136]. Високий рівень смертності обумовлений як особливостями патогенезу, так і труднощами ранньої діагностики та обмеженими можливостями хірургічної корекції на тлі вираженого запального процесу в ділянці реконструкції. З метою уніфікації визначення, стратифікації та вибору оптимальної тактики ведення застосовується класифікація Міжнародної дослідницької групи з хірургії підшлункової залози (ISGPS)

[137]. Вона ґрунтується на часових характеристиках, локалізації кровотечі, клінічних проявах та необхідності інтервенційних втручань.

#### **За часом виникнення**

Рання — до 24 год після оперативного втручання.

Проміжна — від 24 годин до 5 діб після операції.

Пізня — після п'ятої доби післяопераційного періоду.

#### **За локалізацією**

Інтралюмінальна — кровотеча у просвіт шлунково-кишкового тракту через сформовані анастомози з кукси ПЗ.

Екстралюмінальна — кровотеча у черевну порожнину, найчастіше з культу́ гастродуоденальної артерії або її гілок.

#### **За ступенем важкості**

Ступінь А — незначна, не впливає на загальний стан пацієнта та не потребує специфічного втручання.

Ступінь В — клінічно значуща, потребує корекційної терапії (переливання крові, ендоскопічні маніпуляції та ангіоемболізація).

Ступінь С — масивна, загрозлива для життя, супроводжується розвитком гемодинамічної нестабільності або органної дисфункції, потребує екстреного оперативного втручання.

Рання кровотеча зазвичай зумовлена технічними похибками (недостатній гемостаз, коагулопатія) [136-138]. Переважна більшість (понад 90 %) — це пізня ПКР, що виникає на тлі ПН [136]. Агресивний секрет підшлункової залози спричиняє ферментативну ерозію судинної стінки, яка може призводити до аррозії або формування несправжньої аневризми. Додатковими чинниками ризику є розширена лімфаденектомія, тривала інтраопераційна коагуляція, інфекційні ускладнення та значна інтраопераційна крововтрата [138].

«Сторожова» кровотеча» — це поодинокий епізод надходження крові по дренажах чи у просвіт кишки без істотного погіршення стану та зниження

рівня гемоглобіну (<10 г/л). Вперше описана S. Shankar (1989), вона передуює масивному аррозійному ПКР у 45–70 % випадків протягом 12–72 год [139;140]. Своєчасне розпізнавання цього феномену має вирішальне значення для запобігання катастрофічним наслідкам [140].

Вивченню факторів ризику післяопераційної кровотечі (ПКР) після панкреатодуоденектомії (ПД) присвячено значну кількість досліджень, що підкреслює її високу клінічну значущість. Більшість авторів відзначають, що основними предикторами ПКР є специфічні ускладнення, передусім панкреатична норія, неспроможність панкреатодигестивного анастомозу, а також наявність запальних або інфекційних змін у черевній порожнині [141; 142].

У фундаментальному дослідженні W. Izumo та співавт. проаналізовано дані 1169 пацієнтів, які перенесли оперативні втручання на підшлунковій залозі у період з 2005 по 2018 роки. Мультифакторний аналіз засвідчив, що серед усіх випадків ПД до статистично значущих предикторів ПКР належать чоловіча стать, індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, а також відсутність цукрового діабету [143]. У тій самій когорті було проведено окремий аналіз для пацієнтів, яким виконано ПД. Серед однофакторних факторів ризику виявилися низький рівень альбуміну (<35 г/л), висока інтраопераційна крововтрата (>1200 мл), показання до ПД з приводу злоякісних уражень загальної жовчної протоки, відсутність діабету та ПН. Мультиваріантний аналіз підтвердив незалежну прогностичну цінність саме ПН та відсутності діабету.

Подібні висновки наведені у роботі D. Ansari та співавт., де розглянуто дані 396 хворих, яким виконано ПД з формуванням панкреатогастроанастомозу. Автори встановили, що клінічно значуща ПН та неспроможність білідигестивного анастомозу асоціюються з високою ймовірністю розвитку ПКР типів В та С [144].

Додаткову доказову базу надає дослідження В. Darnis та співавт., у якому проаналізовано 135 випадків ПД. Кровотеча спостерігалася у 46 пацієнтів (16,1 %), з яких 17 мали ПКР типу С. Мультифакторний аналіз ідентифікував

значущими предикторами: виконання ПД ( $p = 0,03$ ), наявність ПН ( $p = 0,027$ ), вік понад 60 років ( $p = 0,03$ ) та порушення нутритивного статусу перед операцією ( $p = 0,048$ ) [145].

Узагальнюючи результати вітчизняних та міжнародних досліджень, можна стверджувати, що розвиток ПКР має поліетіологічний характер. Водночас, ПН постає як найбільш значущий незалежний фактор ризику пізньої післяопераційної кровотечі, що підкреслює важливість раннього виявлення та профілактики цього ускладнення у пацієнтів після панкреатодуоденектомії [140; 143; 146; 147].

Верифікація ПКР базується на поєднанні клінічних ознак (поява крові в дренажах чи назогастральному зонді, падіння гемоглобіну, гемодинамічні зміни) та інструментальних методів.

**Ендоскопія** — ефективна при інтралюмінальній кровотечі, особливо у випадках ПГА [145, 148].

**МСКТ з контрастуванням** — виявляє гематоми, аневризми, непрямі ознаки аррозії судини.

**Ангіографія** — «золотий стандарт» при стабільній гемодинаміці: дозволяє не лише виявити джерело кровотечі, а й одночасно виконати рентгенендоваскулярний гемостаз [149].

Ендоскопічне дослідження, за даними мета-аналізу Floortje van Oosten et al., виявилось неінформативним у 31 % випадків інтралюмінальної кровотечі у пацієнтів з панкреатоеюностомією [147]. За матеріалами Darnis et al., та Wellner et al., найбільшої ефективності ендоскопічного дослідження при ПКР слід очікувати при формуванні панкреатогastroанастомозу на реконструктивному етапі після ПД [145; 148]. У мета-аналізі A. Floortje van Oosten et al., заснованому на 14 дослідженнях, продемонстровано, що чутливість інвазивної ангіографії та КТ порівнянна і відповідає 69 % і 67 % відповідно [147]. Yekebas et al. 2007 році опублікували результати лікування 87 хворих із ПКР і дійшов висновку про необхідність застосування селективної ангіографії як методу первинної діагностики в умовах стабільної

гемодинаміки. Застосування ангиографії дає змогу з більшою ймовірністю виявити джерело ПКР, прогнозувати можливий рецидив і одномоментно виконати рентгеноендоваскулярний гемостаз [149]. Прихильники ангиографії як первинного методу діагностики аргументують свою думку можливістю одноетапного виконання гемостазу при виявленні джерела ПКР. Проте, є дані, що в 25 % спостережень під час ангиографії джерело ПКР виявити не вдалося [150], що пов'язано з відсутністю тривалої кровотечі на момент виконання дослідження. У зв'язку з цим КТ забезпечує отримання додаткових даних у вигляді локалізації гематоми, наявності тромбованої помилкової аневризми, що є ознакою кровотечі, що відбулася, і дає змогу припустити найбільш імовірне її джерело. Виявлення можливого джерела кровотечі під час КТ із внутрішньовенним контрастуванням у разі ПКР, що відбулася, має важливе значення для виконання подальших лікувальних заходів, у тому числі рентгеноендоваскулярного лікування [147].

На сьогодні відсутні уніфіковані протоколи ведення пацієнтів із кровотечею після ПД. Усі доступні дослідження мають ретроспективний характер і включають групи хворих, які суттєво відрізняються за методами лікування — хірургічними втручаннями, ангиографічними процедурами, ендоскопією чи консервативною терапією [118]. Загалом вибір тактики визначається інтенсивністю кровотечі. При помірній екстралюмінальній кровотечі найбільш доцільним є проведення ангиографії, що дає змогу не лише встановити точне джерело кровотечі, але й одразу виконати рентгеноендоваскулярний гемостаз. У випадках масивної екстралюмінальної кровотечі, які вимагають невідкладного хірургічного втручання, обсяг операції може варіювати від локального прошивання чи перев'язки судини до тотальної панкреатектомії [141]. Особливо складним є вибір методу гемостазу при кровотечах із панкреатодигестивних анастомозів. Так, у разі кровотечі з панкреатоєюноанастомозу часто виникає необхідність у повторній операції, що призводить до реанастомозування або тотальної

панкреатектомії. Тоді як при кровотечі з панкреатогастроанастомоза у просвіт шлунка ендоскопічний гемостаз досить ефективний.

Більшість фахівців погоджуються, що при пізній післяопераційній кровотечі (ПКР) екстрену релапаротомію слід виконувати лише за умов гемодинамічної нестабільності [110;144;145]. У пацієнтів із ПН та парапанкреатичним інфільтратом релапаротомія значно підвищує ризик летального наслідку, який може досягати 60 % [133]. У таких випадках визначення джерела кровотечі у зоні запалення часто потребує роз'єднання анастомозів, що ще більше ускладнює перебіг операції.

У зв'язку з наявністю низки недоліків і технічних складнощів екстреної релапаротомії при пізньому ПКР за останні роки зросла значущість рентгенендоваскулярного лікування (РЕЛ). Цей варіант зупинки кровотечі забезпечує виключення з кровотоку компрометованої судини та зменшує ймовірність рецидиву [152]. Можливими варіантами втручання при РЕЛ є емболізація та імплантація покритого стента. У разі крайових дефектів магістральних (печінкової або верхньої брижової артерії) використання покритих стентів дає змогу не тільки забезпечити надійний гемостаз, а й уникнути стенозування просвіту судини, яке неминуче виникає при ушиванні під час релапаротомії. РЕЛ, порівняно з релапаротомією, має менш інвазивний характер, сприяє швидшому відновленню пацієнтів, які перенесли ПКР, і зменшенню термінів госпіталізації [153]. На сьогоднішній день РЕЛ із застосуванням черезшкірного доступу є методом вибору в багатьох спеціалізованих клініках.

Залишається актуальним питання виконання санаційної релапаротомії після успішного здійснення РЕЛ при внутрішньочеревній кровотечі. За наявності очевидних переваг перед релапаротомією, виконання ендоваскулярних втручань саме по собі пов'язане з виникненням ускладнень. У дослідженні Hassold et al., проаналізовано результати 27 ендоваскулярних втручань, виконаних із приводу ПКР [152]. Стентування покритим стентом виконано 16 хворим. У 14 із 16 хворих кровотеча була зупинена. У найближчі

терміни після стентування летальність склала 3 випадки. У всіх випадках мала місце поліорганна недостатність, що розвинулася на тлі геморагічного шоку. У віддалені терміни спостереження у одного хворого виник тромбоз стента ВБА через 7 тижнів після втручання. Незважаючи на виконану тромбектомію, хворий помер. В одного хворого на 78 добу після встановлення стента в загальну печінкову артерію виникла повторна кровотеча у зв'язку з виникненням помилкової аневризми, прилеглої до стента. Кровотечу було зупинено шляхом зміщення стента. У 6 з 11 хворих, які перенесли стентування загальної печінкової артерії, відзначено транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів, причому в одному спостереженні мало місце абсцедування печінки, що вирішилося в результаті пункційно-дренажного лікування. Таким чином, значущі ускладнення після стентування було зафіксовано в 7 із 16 хворих (44 %). ЕMBOLІЗАЦІЮ виконано 11 пацієнтам. У всіх випадках було досягнуто гемостаз. Безсимптомний сегментарний інфаркт селезінки мав місце в одному постереженні після емболізації селезінкової артерії. ЕMBOLІЗАЦІЮ загальної печінкової артерії виконано 3 хворим, власної печінкової артерії - також 3. Розвиток клінічно значущого інфаркту печінки мав місце у всіх 3 спостереженнях емболізації власної печінкової артерії. Один хворий помер на 6 добу у зв'язку з гострою печінковою недостатністю, що розвинулася, у 2 хворих мало місце абсцедування печінки, що вирішилося на тлі консервативної терапії. 2 із 3 хворих, які перенесли емболізацію загальної печінкової артерії у зв'язку з неможливістю її стентування через особливості анатомії в одному випадку і протяжності дефекту в другому, померли на 2 і 3 добу після маніпуляції відповідно. У третього хворого з емболізацією загальної печінкової артерії порушення функції печінки відзначено не було у зв'язку з наявністю колатерального кровотоку з басейну верхньої брижової артерії. Сумарно, значущі ускладнення мали місце у 54 % хворих, яким виконано емболізацію[152].

Пошук нових підходів у забезпеченні ендоскопічного гемостазу після панкреатодуоденектомії з ПГА на реконструктивному етапі є актуальною проблемою в хірургії.

Сучасні методи ендоскопічного гемостазу поділяють на три групи:

- а) медикаментозні - ін'єкції в ділянку кровоточивої судини вазоконстрикторів, коагулянтів, склерозуючих препаратів, етанолу;
- б) механічні - кліпування джерела кровотечі ендоскопічними кліпсами;
- в) фізичні - електрокоагуляція, термокоагуляція, аргоноплазмова коагуляція.

Ендоскопічна ін'єкційна терапія як метод ендоскопічного гемостазу є простим у виконанні, відносно безпечним та ефективним. Метод здійснюється шляхом введення у джерело кровотечі різних розчинів за допомогою ендоскопічного інжектора. Ендоскопічне кліпування, як метод механічного ендоскопічного гемостазу полягає в фіксації на джерелі кровотечі танталових кліпс. Для зупинки кровотечі перевагу віддають кліпсам, дистальний кінець яких зігнутий під гострим кутом. Механізм гемостатичного впливу фіксованого кліпса розцінюється як аналог хірургічного шва. Але накладання кліпси на паренхіму підшлункової залози є досить проблематичним, оскільки це може пошкодити паренхіму й призвести до більш масивної кровотечі. Монополярна діатермокоагуляція є поширеним та найбільш часто вживаним методом ендоскопічного гемостазу. Універсальність методу полягає у використанні фізичних феноменів нагрівання та висушування тканин електричним струмом, який проходить крізь них, що призводить до розвитку тромбозу судин. Загальним недоліком монополярної діатермокоагуляції є приварювання електрода до тканин, що може призвести при його відведенні до відриву коагуляційного тромба і відновленню кровотечі. Висушування тканин внаслідок тривалого впливу електричним струмом приводить до більш масивних та глибоких пошкоджень, з небезпекою розвитку перфорації та некрозу [154]. Аргоноплазмова коагуляція - безконтактний термічний метод гемостазу за рахунок високочастотної монополярної дії через потік

іонізованого газу (аргону), який називають аргонною плазмою. Аргонноплазмовий струм здійснює термічну коагуляцію, запікаючи білок, в результаті чого виникає гемостатичний ефект [155]. Метод був спеціально розроблений для зупинки кровотечі з паренхіматозних органів і деструкції патологічних структур. Дана технологія використовується в хірургії, при операціях на печінці, як засіб спреї-коагуляції для контролю поверхневої дифузної кровотечі. На початку 90-х років були розроблені спеціальні зонди, які дозволили застосувати цю технологію для гнучкої ендоскопії. АПК - альтернатива контактній термокоагуляції (зонд з нагрівачем і біполярний каутер) [156]. Зона коагуляції при АПК становить від 1мм до 3 мм. Глибина пошкодження стінки також залежить від фізичних характеристик тканин конкретного органу. Під час дії аргонної плазми на ділянку тканини в ній виникають три зони, що розташовуються послідовно від поверхні в глибину: зона висушування, зона коагуляції та зона девіталізації [157]. Застосування АПК не призводить до побічних ефектів, властивих контактним методикам, у вигляді рецидиву кровотечі внаслідок відриву тромбу-згустку. Важливий і той факт, що методика практично не має ефекту мінус тканина - АПК мінімально випаровує і пошкоджує тканину і не «випалює» поглиблення в джерелі кровотечі, а формує щільний захисний шар. При роботі аргонноплазмового коагулятора температура на тканини не перевищує 110 °С завдяки більш холодному тілу дії аргону. Коагулюючий ефект аргонної плазми легко дозується, вона не має вираженого термічного впливу на глибокі шари стінки органу. При цьому глибина впливу є рівномірною та досягає від 1 до 3 мм, залежно від тривалості дії та сили струму. Оскільки аргон не підтримує горіння, відбувається менше обуглювання тканини, а дим практично відсутній, що забезпечує хорошу візуалізацію при виконанні гемостазу. Також існує можливість проведення коагуляції під кутом, оскільки плазмовий факел відхиляється на найбільш електропровідні тканини - свіжу кров, згустки. Завдяки такій дії досягається рівномірна коагуляція як локальних ділянок, так

і великих поверхонь, що є значною перевагою над іншими методиками термічної коагуляції [158; 159].

#### 1.4.4 Післяопераційний гастростаз

Гастростаз (ГС) є одним із найчастіших функціональних ускладнень після панкреатодуоденектомії (ПД), частота якого, за даними літератури, сягає 60–80 %. Хоча він не становить безпосередньої загрози життю, це ускладнення суттєво погіршує перебіг післяопераційного періоду, продовжує термін госпіталізації, збільшує вартість лікування, знижує якість життя пацієнтів і відтерміновує початок ад'ювантної терапії [160–161]. Вперше явище гастростазу описали Warshaw та співавт. (1985) [162]. У вітчизняних публікаціях використовується термін «гастростаз», тоді як у зарубіжній літературі переважає термін «затримка спорожнення шлунка» (Delayed Gastric Emptying, DGE) [160]

Міжнародна група з хірургії підшлункової залози (ISGPS) у 2007 р. запропонувала консенсусне визначення DGE як стан, що характеризується необхідністю повторного встановлення або неможливістю видалення назогастрального зонда  $\geq 3$ -ї післяопераційної доби, а також неможливістю відновлення перорального харчування  $\geq 7$ -ї доби [137]. Пізніше Reber та співавт. [165] розширили це визначення, зазначивши, що діагноз гастростазу має підтверджуватися рентгенологічними ознаками уповільненої евакуації контрастної речовини зі шлунка. Того ж року ISGPS розробила класифікацію гастростазу за ступенем тяжкості (таблиця 1.5), що базується на тривалості назогастральної декомпресії, неможливості відновлення ентерального харчування та потребі у підтримувальних заходах [166].

**Таблиця 1.5** Класифікація гастростазу за ISGPS (2007)

Ступінь	Тривалість назогастрального дренування (доба)	Неможливість вживати рідку їжу (доба)	Нудота/рвота	Прийом прокінетиків
A	4-7	7	±	±
B	8-14	14	+	+
C	>14	21	+	+

На сьогодні немає єдиної думки щодо патогенезу ГС. Первинний гастростаз пов'язують із зниженням рівня мотиліну після резекції дванадцятипалої кишки, денервацією та деваскуляризацією шлунка. Вторинний гастростаз розвивається на тлі панкреатичної нориці (ПН), неспроможності анастомозів або парапанкреатичних рідинних скупчень [166–170].

У мультицентровому дослідженні Parmar et al. (711 пацієнтів) гастростаз зафіксовано у 20,1 % спостережень [173]. Найвагомими предикторами були панкреатична нориця, сепсис та повторні втручання, тоді як перед- та інтраопераційні чинники істотного значення не мали.

Robinson et al. вказали на зв'язок ГС із тривалістю операції понад 5,5 годин та наявністю ПН (59 % проти 27 %,  $p < 0,001$ ) [172].

Gurusamy et al. відзначили підвищення ризику гастростазу при застосуванні аналогів соматостатину, що, ймовірно, зумовлено їх використанням у пацієнтів із високим ризиком ПН [174].

Метааналіз Ellis et al. (10 502 пацієнти) підтвердив відсутність значущих факторів ризику гастростазу у хворих без ПН, що підкреслює провідну роль післяопераційних запально-інфільтративних змін у його виникненні [170].

За даними літератури, гастростаз частіше спостерігається після панкреатодуоденектомії із збереженням воротаря (ПДЗВ) порівняно зі стандартною ПД. Проте результати метааналізів 2014–18 рр. не виявили статистично значущих відмінностей між цими методиками, тоді як ПД із резекцією воротаря асоціювалася з меншою частотою DGE [166–168].

Діагностика гастростазу ґрунтується на клінічних проявах — нудоті, блюванні, відчутті важкості у верхніх відділах живота, печії. Під час аускультатії можливе виявлення «шуму плескоту» в епігастральній ділянці. Інструментальна діагностика включає: рентгенологічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (уповільнена або відсутня евакуація зі шлунка); комп'ютерну томографію (КТ) черевної порожнини — для пошуку причин ГС (ПН, рідинні скупчення) та планування мініінвазивного лікування; ендоскопічне дослідження — для виключення пептичної виразки гастроентероанастомозу і при необхідності встановлення назоінтестинального зонда для ентерального харчування [ 171; 172].

Тактика лікування визначається ступенем тяжкості гастростазу: Тип А — не впливає на клінічний стан пацієнта, специфічного лікування не потребує. Тип В — потребує мініінвазивного усунення парапанкреатичних рідинних скупчень, лікування ПН, застосування прокінетиків, антибактеріальної та протизапальної терапії, встановлення назоінтестинального зонда для ентерального харчування. Тип С — лікування як при типі В, але з доповненням парентерального харчування та тривалішою підтримувальною терапією [173, 174].

## **1.5 Екзокринна недостатність підшлункової залози.**

Ферменти підшлункової залози відіграють ключову роль у процесі травлення, забезпечуючи гідроліз білків, жирів і вуглеводів до простих сполук, здатних до абсорбції у тонкій кишці. Зниження або втрата їх секреції призводить до розвитку екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ), що супроводжується порушеннями нутритивного статусу та мальабсорбцією. У фізіологічних умовах панкреатична секреція відбувається у відповідь на надходження їжі й має фазовий характер. Виділяють три основні етапи:

**основна фаза** – становить близько 20 % загальної секреторної відповіді, зумовлена умовно-рефлекторними реакціями на вигляд, запах і смак їжі;

**шлункова фаза** – близько 10 %, активується внаслідок розтягнення стінки шлунка та виділення гастрину;

**кишкова фаза** – провідна, забезпечує близько 70 % секреції, опосередковується дією секретину та холецистокініну, які вивільнюються при надходженні хімусу до дванадцятипалої кишки.

Максимальна активність екзокринної секреції спостерігається приблизно через 30 хвилин після прийому їжі, поступово знижуючись протягом наступних 2–4 годин [175].

Панкреатодуоденектомія супроводжується істотною анатомо-функціональною перебудовою верхніх відділів травного тракту, що у більшості випадків зумовлює розвиток ЕНПЗ. Вона визначається як стан, при якому секреція ферментів, зокрема ліпази, є недостатньою для повноцінного гідролізу жирів, білків і вуглеводів. Втрата дванадцятипалої кишки — головного гормонального тригера секреції — знижує рівні секретину та холецистокініну, унаслідок чого зменшується секреція бікарбонатів і панкреатичного соку. Це створює несприятливі умови для активації ферментів у просвіті кишки та порушує їх транспорт. Зниження рН у дванадцятипалій і порожній кишках додатково пригнічує активність ферментів, сприяючи розвитку мальдигестії, стеатореї, зниженню маси тіла та дефіциту жиророзчинних вітамінів [176].

У світовій літературі не існує єдиної дефініції екзокринної недостатності підшлункової, що пов'язано з варіативністю критеріїв оцінки функції. В огляді Іспанської панкреатичної асоціації ЕНПЗ визначається як нездатність підшлункової залози забезпечувати нормальне травлення внаслідок зниження секреції ферментів або їх функціональної неактивності [177]. Патолофізіологічною основою є дефіцит ліпази, амілази та трипсину, що призводить до мальдигестії. Основні клінічні прояви включають метеоризм,

біль у животі, діарею, стеаторею, схуднення, анорексію, загальну слабкість та зниження толерантності до фізичних навантажень [178].

Функціональні результати після панкреатодуоденектомії значною мірою залежать від типу реконструкції панкреатодигестивного анастомозу. Існують суперечливі дані щодо впливу панкреатогastroанастомозу і панкреатосюноанастомозу на екзокринну функцію підшлункової залози. Деякі автори повідомляють про гірші функціональні результати після ПГА, пояснюючи це можливістю рефлюксу шлункового соку в панкреатичну протоку та інактивацією ферментів. Натомість при ПСА ентерокіназа і жовч сприяють активації ферментів, що потенційно покращує травлення, хоча може підвищувати ризик ферментативного ушкодження анастомозу [179].

Досліджень, в яких порівнюються віддалені результати після формування ПСА та ПГА існує незначна кількість та їх результати суперечливі [180]. Halloran et al. вважають, що високий рівень порушення всмоктування жиру в деяких випадках з використанням ПГА, можна пояснити деградацією панкреатичного ферменту шлунковим соком [181]. В дослідженні Hirano порівнювали 99 пацієнтів, які перенесли ПСА, та 90 пацієнтів з ПГА. Використовувався тригліцеридний дихальний тест для оцінки екзокринної функції підшлункової залози. Результати показали, що ПСА асоціюється з кращими довгостроковими результатами функції підшлункової залози порівняно з ПГА [182]. З іншого боку, Krishna, [183] провів дослідження функції шлунка та підшлункової залози після ПД у 50 пацієнтів. У всіх пацієнтів спостерігалася нормальна шлункова секреція та значна активність амілази й ліпази в шлунковому аспіраті. Автор пояснює це тим, що, хоча панкреатичні ферменти інактивуються при низькому рН, умови, які виникають у шлунку відразу після прийому їжі, є сприятливими для їхньої нормальної активності. Таким чином, буферна здатність їжі може захищати ферменти підшлункової залози від денатурації в той момент, коли вони необхідні для травлення, і ПГА не призводить до негативного впливу на екзокринну функцію підшлункової залози. Коли виконується ПСА, кислотний

pH не викликає занепокоєння, але зміни в анатомії можуть викликати негативний зворотний зв'язок після надходження висококалорійної їжі в порожню кишку, що призводить до зниження екзокринної секреції [182;183].

Оцінка екзокринної функції базується на лабораторних методах, які поділяються на дві категорії:

-оцінка харчового статусу (рівень жиророзчинних вітамінів, кальцію, паратгормону, глікемії, показників анемії);

-оцінка функції підшлункової залози, що включає прямі та непрямі тести

До першої категорії належать такі тести, як оцінка рівня жиророзчинних вітамінів, кісткового профілю (кальцій, паратгормон), скринінг анемії та контроль рівня глікемії. Вони можуть бути використані для первинної діагностики, а також для подальшого спостереження та оцінки відповіді на лікування.

До другої категорії належать дослідження, які оцінюють функцію підшлункової залози і поділяються на тести, які оцінюють екзокринну функцію, та тести, які вимірюють ступінь мальабсорбції, по відношенню до ЕНПЗ. Останні зосереджені в основному на жировій мальабсорбції з тим обмеженням, що вони не можуть розрізнити панкреатичні та позапанкреатичні причини [184].

Тест на фекальну імунореактивну еластазу є одним із найбільш інформативних і неінвазивних методів скринінгу ЕНПЗ. Після ПД визначення рівня панкреатичної еластази-1 у калі дозволяє об'єктивно оцінити функціональний стан екзокринної частини органа. Важливо, що прийом замісної ферментної терапії не впливає на результати тесту, оскільки еластаза є специфічним ендогенним ферментом підшлункової залози. Еластаза-1 — серинова ендопептидаза, що складається з 240 амінокислот, має молекулярну масу близько 26 кДа і залишається стабільною під час проходження через травний тракт. Вона не деградує під дією кишкових ферментів, зв'язується з жовчаними кислотами, концентрується в товстому кишечнику та є абсолютно специфічною для підшлункової залози. Тому її концентрація у фекаліях

достовірно відображає рівень екзокринної секреції. Рівень панкреатичної еластази понад 200 мкг/г калу відповідає нормальній екзокринній функції. Значення в межах 100–200 мкг/г свідчать про легку або помірну екзокринну недостатність, тоді як показник нижче 100 мкг/г розцінюється як виражена недостатність екзокринної секреції. [183;185;186].

Згідно з даними систематичного огляду Di Martino M. et al., частота розвитку ЕНПЗ після панкреатодуоденектомії становить від 30 % до 80 %, що залежить від обсягу резекції, консистенції паренхіми та стану головної панкреатичної протоки. [186].

Подібні результати отримали Powell-Brett S. et al., які підкреслили, що частота ЕНПЗ зберігається на високому рівні навіть у віддаленому післяопераційному періоді, що вимагає тривалого моніторингу та своєчасної корекції ферментного дефіциту [187].

Замісна ферментна терапія є невід'ємною складовою комплексного лікування пацієнтів після панкреатодуоденектомії. Її застосування сприяє компенсації дефіциту травних ферментів, покращенню процесів травлення, зменшенню проявів мальабсорбції та підвищенню якості життя. За даними Leung G. оптимізація дозування ферментних препаратів і підвищення прихильності пацієнтів до терапії мають вирішальне значення для ефективності терапії та попередження ускладнень мальнутриції [188].

## РОЗДІЛ II

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів

Робота виконана на базі відділення хірургії поєднаної патології та захворювань зачеревного простору Національного наукового центру хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова та відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії Національного інституту раку. У дослідження включено клінічні дані 96 пацієнтів, яким у період 2019–2023 рр. було виконано панкреатодуоденектомію з використанням різних методик формування панкреатодигестивного анастомозу.

Обраний дизайн дозволив провести проспективну двоцентрову порівняльну оцінку результатів лікування залежно від застосованої хірургічної техніки, що забезпечує високу достовірність отриманих даних і водночас відображає реальну клінічну практику провідних спеціалізованих центрів.

Вік пацієнтів варіював від 29 до 74 років, середній вік становив  $57,7 \pm 10,5$  року. За статевим складом переважали жінки — 55 осіб (57,3 %), тоді як чоловіків було 41 (42,7 %).

У загальній вибірці переважали хворі з аденокарциномою голівки підшлункової залози — 55 випадків (57,3 %). Другим за частотою було ураження ампули Фатерового сосочка — 18 випадків (18,7 %). Дистальна холангіокарцинома зустрічалася у 10 (10,4 %) пацієнтів, нейроендокринні пухлини голівки ПЗ — у 7 (7,3 %), рак дванадцятипалої кишки — у 3 (3,1 %). Хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит виявлено у 3 (3,1%) випадках.

## 2.2 Критерії включення в дослідження

Пацієнти були відібрані відповідно до чітко визначених критеріїв включення, що забезпечувало однорідність досліджуваної вибірки.

Критерії включення передбачали:

- вік пацієнтів від 18 до 80 років;
- відсутність інвазії пухлини у магістральні судини (верхню брижову артерію, ворітну або верхню брижову вену), що потребувало судинної реконструкції.
- відсутність тяжкої супутньої патології, яка могла б збільшити операційні ризики;
- відсутність передопераційної хіміотерапії чи променевої терапії, що дозволяло оцінити перебіг післяопераційного періоду без впливу неoad'ювантного лікування.

Обов'язковою умовою включення пацієнтів у дослідження було надання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні та статистичну обробку персональних даних відповідно до чинного законодавства України та принципів Гельсінської декларації (2013).

До дослідження не включали пацієнтів із генералізованим пухлинним процесом, наявністю віддалених метастазів, важкими декомпенсованими захворюваннями серцево-судинної або дихальної системи, а також з попередніми оперативними втручаннями на підшлунковій залозі.

## 2.3 Клінічні, лабораторні та антропометричні методи дослідження

Для комплексної характеристики пацієнтів використовували клінічні, антропометричні та лабораторні методи.

Діагностичний алгоритм базувався на поєднанні візуалізаційних та морфологічних методів, що дозволяло досягти максимальної точності у встановленні показань до панкреатодуоденектомії, знизити ризик хибно діагностичних рішень та забезпечити індивідуалізований вибір хірургічної тактики. Проводили комплексне клінічне та лабораторне обстеження відповідно до загальноприйнятих протоколів діагностики в абдомінальній хірургії.

Клінічне обстеження включало: збір скарг і анамнестичних даних із уточненням тривалості захворювання, характеру больового синдрому, наявності диспептичних проявів, епізодів обтураційної жовтяниці, втрати маси тіла та супутньої патології.

Антропометричне обстеження включало визначення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле:  $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ . Згідно з критеріями ВООЗ, значення ІМТ у межах 20,0–24,9 кг/м<sup>2</sup> вважали нормою; 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> — надлишковою масою тіла; 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> — ожирінням I ступеня; 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> — ожирінням II ступеня; понад 40,0 кг/м<sup>2</sup> — ожирінням III ступеня.

У межах лабораторних методів дослідження проводився загальний аналіз крові, який включав визначення концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, а також розрахунок гематокриту та лейкоцитарної формули. Сукупність цих параметрів дозволяла оцінити ступінь анемічного синдрому, виявити ознаки системної запальної реакції, охарактеризувати стан тромбоцитарної ланки гемостазу та загальний гематологічний статус пацієнтів.

Біохімічний аналіз крові охоплював оцінку білкового обміну (рівень загального білка та альбуміну), пігментного обміну (загальний, прямий і непрямий білірубін), ниркової функції (креатинін, сечовина), вуглеводного обміну (глюкоза натще), а також визначення активності основних ферментів (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, альфа-амілази). Окрему увагу приділяли електролітному складу (рівні калію, натрію, кальцію, хлору),

що має критичне значення для оцінки водно-електролітного балансу і попередження періопераційних ускладнень.

Загальний аналіз сечі застосовували як скринінговий метод для виявлення патологічних змін з боку сечовидільної системи, що могло впливати на вибір тактики інфузійної терапії.

Для диференційної діагностики злоякісного процесу визначали рівень онкомаркерів (СА 19-9 та АФП).

У післяопераційному віддаленому періоді (через 6 міс) — проводили визначення панкреатичної еластази-1 у калі для оцінки екзокринної функції підшлункової залози.

Усі лабораторні дослідження виконувалися відповідно до сучасних методичних рекомендацій із використанням уніфікованих методів кількісного визначення показників та виражалися в одиницях міжнародної системи (SI).

## **2. 4 Інструментальні методи дослідження**

Інструментальні методи дослідження застосовували як загального клінічного спрямування, так і спеціалізовані, орієнтовані на діагностику патології панкреатобіліарної зони.

Загальні інструментальні методи дослідження включали оглядову рентгенографію органів грудної клітки, електрокардіографію та ехокардіографію. Використання цих методів дозволяло виявляти супутню соматичну патологію у пацієнтів у передопераційному періоді, а також здійснювати моніторинг відповідних станів у післяопераційному періоді за наявності показань.

Спеціальні інструментальні методи дослідження застосовували з метою уточнення діагнозу, визначення обсягу ураження, анатомічних особливостей панкреатобіліарної зони та планування оперативного втручання. До них належали:

- ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та малого тазу;
- магнітно-резонансна томографія органів черевної порожнини з холангіопанкреатографією;
- мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки, черевної порожнини та малого тазу;
- дуоденоскопія з ендоскопічною ретроградною холангіопанкреатографією та папілосфінктеротомією;
- ендоскопічна фіброгастродуоденоскопія з ультрасонографією;
- рентгенологічне дослідження пасажу контрасту по шлунково-кишковому тракту.

Ультразвукове дослідження (УЗД) застосовували як метод первинної діагностики та контролю у післяопераційному періоді. Метод дозволяв виявляти пухлинні ураження панкреатодуоденальної зони, визначати рівень і ступінь обструкції жовчних проток, а також здійснювати моніторинг стану пацієнтів після оперативного втручання.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) органів грудної клітки, черевної порожнини та малого тазу з внутрішньовенним контрастуванням проводилася для визначення локалізації, розмірів і поширеності патологічного процесу, оцінки стану судин, діаметра панкреатичної протоки та консистенції паренхіми підшлункової залози.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) застосовувалася у випадках необхідності уточнення меж пухлинного ураження, виявлення віддалених метастазів і деталізації взаємовідношень пухлини з навколишніми структурами. Метод дозволяв підвищити точність передопераційного стадіювання. У пацієнтів із непереносимістю йодовмісних контрастних речовин МРТ використовували як альтернативний метод.

Дуоденоскопія займала важливе місце в діагностичному алгоритмі, забезпечуючи пряму візуалізацію великого дуоденального сосочка та можливість виявлення ампулярних новоутворень. За показаннями виконували ендоскопічну біопсію для морфологічного підтвердження діагнозу.

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) застосовувалася для оцінки стану жовчних і панкреатичних проток. У разі розвитку обтураційної жовтяниці з рівнем загального білірубіну понад 200 ммоль/л виконували ендоскопічну папілосфінктеротомію (ЕПСТ) з подальшим стентуванням загальної жовчної протоки для відновлення жовчовідтоку та зменшення проявів холестазу.

Ендоскопічну ультрасонографію використовували для уточнення характеру вогнищевих уражень підшлункової залози, оцінки їх інвазії та навігації під час тонкоголкової аспіраційної біопсії.

Ендоскопічна ультрасонографія (ЕУС) використовувалася для уточнення характеру вогнищевих утворень підшлункової залози, визначення ступеня їх інвазії та як навігаційний метод при проведенні тонкоголкової аспіраційної біопсії.

Рентгенологічне дослідження шлунково-кишкового тракту проводили з метою оцінки пасажу контрастної речовини у післяопераційному періоді, що дозволяло об'єктивно визначати час відновлення ентерального харчування та видалення назогастрального зонда.

## **2.5 Хірургічна тактика панкреатодуоденектомії та методики формування панкреатодигестивних анастомозів**

У пацієнтів із клінічними проявами обтураційної жовтяниці та рівнем загального білірубіну понад 200 мкмоль/л проводили попередню біліарну декомпресію. Основним методом було ендоскопічне транспапілярне стентування, яке дозволяло відновити відтік жовчі та знизити інтоксикацію організму. У випадках, коли технічно виконати цю процедуру було неможливо, застосовували антеградне черезшкірне дронування жовчних шляхів під контролем ультразвукової навігації. Критерієм достатньої

підготовки до радикального оперативного втручання вважали зниження рівня загального білірубіну нижче 100 мкмоль/л, що свідчило про стабілізацію функціонального стану печінки та зменшення ризику розвитку післяопераційних ускладнень.

Оперативні втручання виконували під загальною ендотрахеальною анестезією у поєднанні з епідуральною аналгезією. Індукцію проводили внутрішньовенними анестетиками (пропофол, тіопентал) або інгаляційними засобами (ізофлюран, севофлюран), що забезпечувало швидкий початок, стабільне підтримання та адекватну глибину наркозу. Для контролю дихання застосовували інтубацію трахеї з подальшим проведенням штучної вентиляції легень, що дозволяло уникнути гіпоксії та гіперкапнії протягом усієї операції. Усі пацієнти перебували під постійним моніторингом життєво важливих показників: частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, рівень сатурації, електрокардіографічна активність, діурез та обсяг введених препаратів.

Під час оперативного втручання інфузійну терапію проводили в режимі близько нульового балансу із застосуванням збалансованих кристалоїдних розчинів (розчин Хартмана, Рінгера) у дозі 4 мл/(кг·год). Такий підхід дозволяв підтримувати стабільну гемодинаміку та адекватний водно-електролітний баланс без ризику перевантаження об'ємом.

Антибактеріальну профілактику здійснювали шляхом внутрішньовенного введення цефалоспоринів I–II покоління за 30 хв до початку оперативного втручання з повторним введенням препарату через 4 години, що забезпечувало підтримання терапевтичної концентрації антибіотика у крові протягом усього критичного періоду.

Для профілактики інтраопераційної гіпотермії застосовували комплекс активних методів зігрівання: термостабілізуючий матрац у поєднанні з системою примусового обігріву тіла Bair Hugger M-750. Це дозволяло знизити ризик гіпотермії та порушень коагуляційного гемостазу.

Хірургічні втручання проводили із застосуванням стандартного набору інструментів для лапаротомії.

Дисекцію тканин та інтраопераційний гемостаз здійснювали із застосуванням енергетичної платформи, що працює на принципі біполярної судинної лігації та забезпечує контрольовану подачу енергії та надійне закриття судин. Використання даного апарата дозволяє ефективно коагулювати судини діаметром до 7 мм із надійною герметизацією їх стінок, що сприяє зменшенню інтраопераційної крововтрати та скороченню часу, необхідного для гемостазу. Також завдяки автоматичному контролю енергії знижується ризик термічного пошкодження навколишніх тканин.

Для покращення візуалізації дрібних анатомічних структур застосовували біноклярне оптичне збільшення 3,5х–4,0х.

З метою зниження ризику ушкодження тканин та профілактики прорізування швів при формуванні анастомозів використовували атравматичний шовний матеріал з тонкими голками, що забезпечувало оптимальне співвідношення між міцністю з'єднання та мінімізацією травматизації.

Оперативне втручання починали з верхньо-серединної лапаротомії з розширенням вправо, що забезпечувало умови для адекватної оцінки операбельності та резектабельності пухлинного процесу, а також вільного доступу до органів черевної порожнини.

Першим етапом проводили ревізію печінки та лімфатичних вузлів гепатодуоденальної зв'язки, з оцінкою можливих метастатичних уражень у печінково-дванадцятипалій зв'язці, брижі тонкої та ободової кишки, а також у парієтальній очеревині. Далі виконували мобілізацію ДПК за методом Kocher, що включало розсічення парієтальної очеревини правого латерального каналу з подальшим зміщенням дванадцятипалої кишки та головки підшлункової залози вліво, з візуалізацією загальної жовчної протоки, нижньої порожнистої вени та початкового сегмента верхньої брижової артерії. Наступним етапом здійснювали дисекцію гепатодуоденальної зв'язки з виділенням загальної печінкової та шлунково-дванадцятипалої артерій.

Резекційний етап розпочинали з холецистектомії з подальшим пересіченням загальної печінкової протоки. Для запобігання потраплянню жовчі в черевну порожнину проксимальний її відділ тимчасово перекривали затискачем типу «бульдог». У разі обструкції протоки виконували інтраопераційний посів жовчі з метою визначення чутливості флори та вибору адекватної антибіотикотерапії.

Наступним етапом виконували «тунелізацію» під перешийком підшлункової залози. Орієнтиром слугував «трикутник Кіма», утворений загальною печінковою артерією, верхнім краєм перешийка підшлункової залози та шлунково-дванадцятипалою артерією. Виділення цього простору забезпечувало можливість під контролем зору відокремити підшлункову залозу від ворітної вени. Для створення тракції та полегшення маніпуляцій під перешийком проводили резинову стрічку за принципом «ласо». Після завершення тунелювання виконували лігування та пересічення шлунково-дванадцятипалої артерії. Тонку кишку пересікали на відстані 20 см дистальніше від зв'язки Трейтца за допомогою лінійного зшиваючого степлера (40 мм), після чого мобілізований проксимальний відділ проводили під мезентеріальними судинами та виводили у правий бік. Шлунок пересікали на відстані 5 см від пілоричного відділу із застосуванням лінійного зшиваючого степлера (60 мм). Підшлункову залозу розсікали скальпелем, судини паренхіми при цьому ретельно прошивали тонкою атравматичною ниткою (5/0). Після мобілізації проксимальної частини залози від стовбура верхньої брижової вени здійснювали виділення та перев'язку тонкостінних венозних гілок, що сполучали паренхіму з мезентеріальною веною. На завершальному етапі виконували пересічення зв'язки гачкоподібного відростка підшлункової залози та видалення панкреатодуоденального комплексу єдиним блоком, що забезпечувало радикальність резекції.

У всіх випадках проводили термінове патогістологічне дослідження краю резекції з метою оцінки його онкологічної чистоти (R0/R1). Додатково визначали ступінь фіброзних змін паренхіми підшлункової залози із

застосуванням імуногістохімічних методів, що дозволяло об'єктивізувати морфологічний стан тканини.

При злоякісному новоутворенні, обсяг втручання розширювали видаленням паракавальної клітковини у поєднанні зі стандартною лімфаденектомією. У більшості сучасних протоколів та за рекомендаціями ISGPS, стандартом вважається регіонарна лімфаденектомія (D1/D2), що охоплює видалення таких груп лімфатичних вузлів:

Група 5 – супрадуоденальні (верхній краю ДПК).

Група 6 – інфрадуоденальні (нижче ДПК, поблизу правої брижової артерії).

Група 8a, 8p – передньо- та задньопечінкові (вздовж загальної печінкової артерії).

Група 12b1, 12b2, 12c – вузли гепатодуоденальної зв'язки (вздовж загальної печінкової протоки та воріт печінки).

Група 13a, 13b – задні панкреатодуоденальні (навколо голівки ПЗ).

Група 14a, 14b – уздовж верхньої брижової артерії.

Група 17a, 17b – передні панкреатодуоденальні.

### **2.5.1 Реконструктивний етап**

Реконструктивний етап виконували відповідно до попередньо затвердженого протоколу, що забезпечувало уніфікацію хірургічної тактики. У пацієнтів основної групи формували панкреатогастроанастомоз за власною методикою (патент України, державний реєстраційний номер 0624U000122 «Спосіб формування панкреатогастроанастомозу при панкреатодуоденектомії» (рис. 2.2)

У пацієнтів групи порівняння формували панкреатоеюностомію за стандартною методикою «протока–слизова» (рис. 2.3).



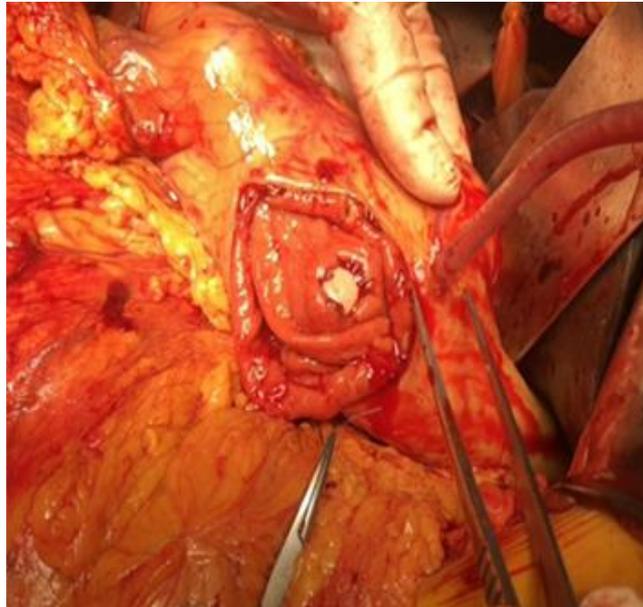
Обидві техніки були ретельно стандартизовані та відпрацьовані в умовах клініки, що дозволяло дотримуватися єдиних принципів формування панкреатодигестивного анастомозу.

### 2.5.2 Техніка панкреатогастростомії.

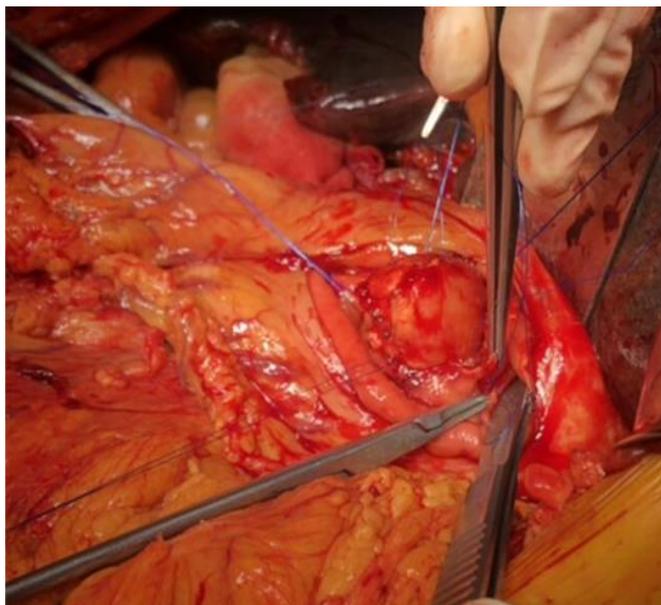
Мобілізували куксу підшлункової залози до 3,5 см від селезінкової артерії та селезінкової вени (рис. 2.4). За допомогою електрокаутера виконували два гастротомічні отвори на передній і задній стінках шлунку (рис. 2.5). З метою підвищення герметичності анастомозу гастротомія задньої стінки шлунку повинна бути на 1/3 менше діаметру кукси підшлункової залози, що забезпечує додаткову герметизацію анастомозу. Відступаючи на 1.5 см від краю заднього гастротомічного отвору, накладали кисетний шов нерозсмоктуючим монофіламентним шовним матеріалом 2/0. на всю товщину стінки шлунку. Після чого куксу залози імплантували в порожнину шлунку (рис. 2.6).



**Рис. 2.4** Мобілізація кукси підшлункової залози 1. Кукса підшлункової залози. 2. Загальна печінкова артерія. 3. Воріта вена.

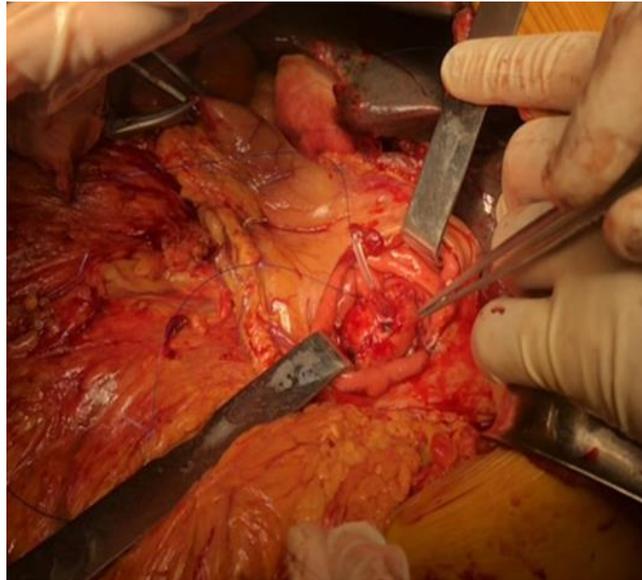


**Рис. 2.5** Гастротомія передньої та задньої стінок шлунку 1. Передня гастротомія. 2. Задня гастротомія



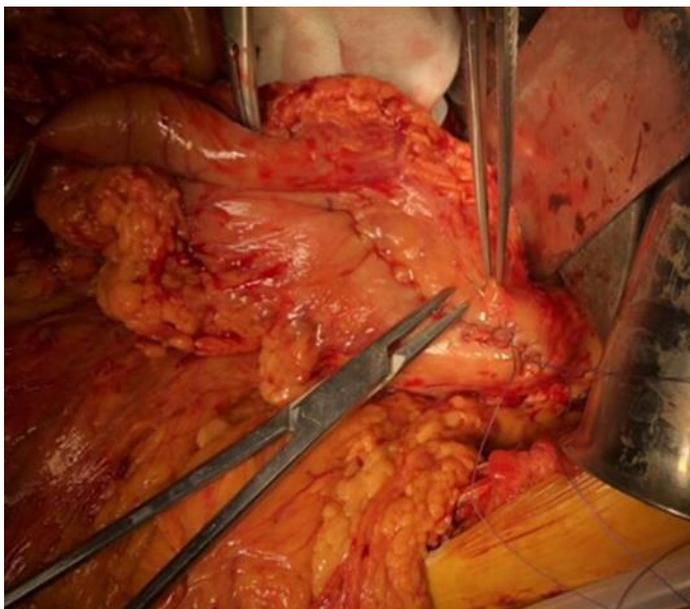
**Рис. 2.6** - Імплантація кукси ПЗ в порожнину шлунку

Стентування головної панкреатичної протоки виконували за допомогою пластикового стента відповідного діаметру. Стент вставляли в панкреатичну протоку щонайменше на 4 см й фіксували шляхом пришивання до стінки панкреатичної протоки розсмоктуючою монофіламентною ниткою 5/0 (рис. 2.7)



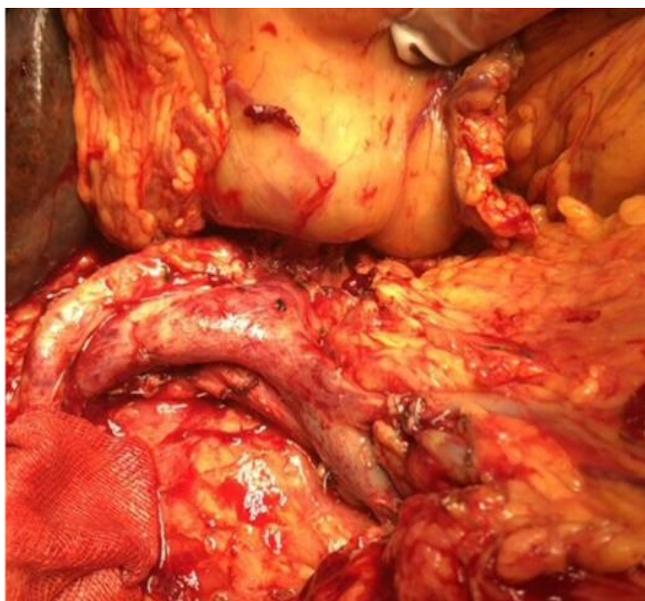
**Рис. 2.7 - Стентування головної панкреатичної**  
**1. Пластиковий стент**  
**2. Кукса підшлункової залози**

Край кукси підшлункової залози зшивали зі стінкою шлунку однорядними вузловими швами використовуючи розсмоктуючий монофіламент 4/0. Після чого затягували кисетний шов. Останнім етапом зашивали передню гастротомію дворядним безперервним швом нерозсмоктуючим монофіламентом 4/0 (рис. 2.8).



**Рисунок 2.8** Зашивання передньої гастротомії

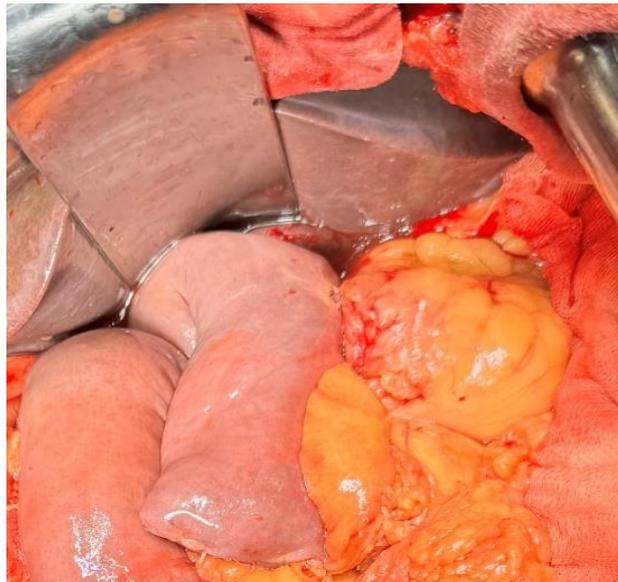
Таким чином, сформований панкреатогastroанастомоз знаходиться на достатній відстані від ворітної вени та печінкової артерії, що відіграє важливу роль при виникненні ПН (рис. 2.9)



**Рис. 2.9** Співвідношення між панкреатогastroанастомозом та магістральними судинами 1. Загальна печінкова артерія. 2. Ворітні вена. 3. Панкреатогastroанастомозія

### 2.5.3 Техніка панкреатикоєюноанастомозу.

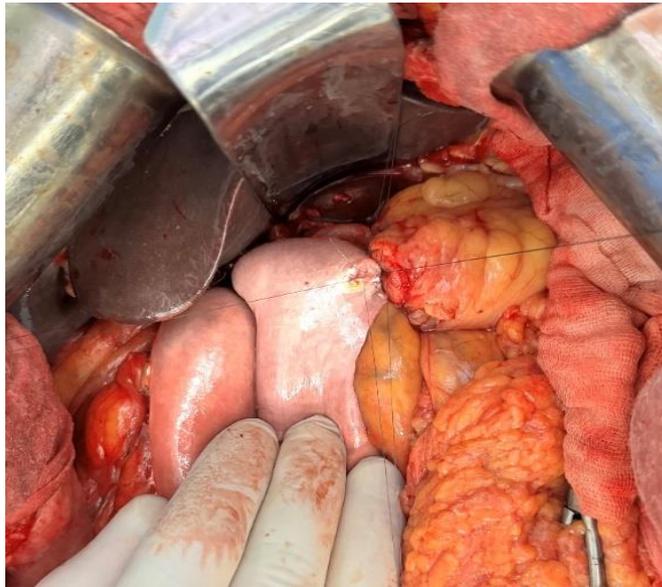
Після видалення панкреатодуоденального комплексу, першу петлю тонкої кишки проводили через створене вікно в брижі попереково-ободової кишки. Наступним етапом ретельно перевіряли надійність гемостазу паренхіми підшлункової залози та здійснювали ревізію головної панкреатичної протоки. Формування заднього ряду панкреатоеюноанастомозу виконували шляхом накладання вузлових нерозсмоктувальних швів 4/0 між паренхімою підшлункової залози та серозно-м'язовим шаром стінки тонкої кишки. Зазвичай для цього застосовували 4–5 швів (рис. 2.10), що забезпечувало адекватну фіксацію та герметичність задньої стінки анастомозу



**Рис. 2.10 - Формування заднього ряду панкреатикоєюноанастомозу**

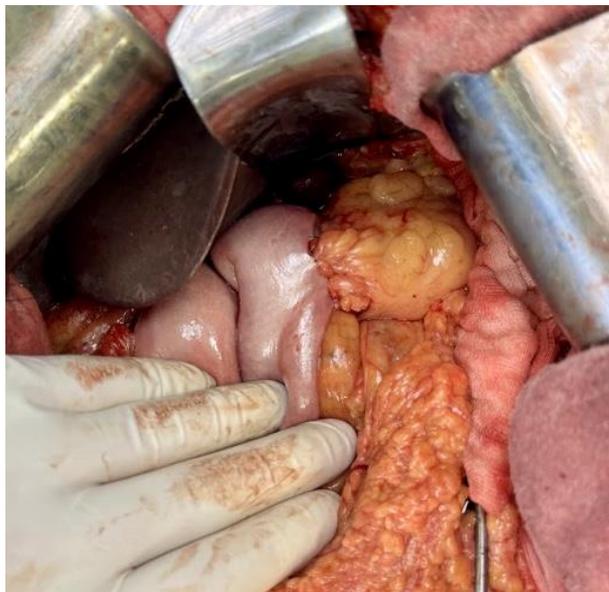
**1.Тонка кишка. 2. Кукса підшлункової залози.**

Після чого в середині контралатерального мезангіального краю тонкої кишки, виконували ентеротомію за допомогою монополярного коагулятора. Діаметр ентеротомії повинен дорівнювати діаметру ГПП (рис. 2.11).



**Рис. 2.11 - Накладання вузлових швів між ГПП та просвітом тонкої кишки**

Окремими вузловими розсмоктуючими швами (монофіламент 5/0), зшивали ГПП з просвітом тонкої кишки (рис. 2.12).



**Рис. 2.12 - Сформований панкреатикоєюноанастомоз протока-слизова**

Передній ряд (паренхіма - серозно-м'язевий шар) формували вузловими нерозсмоктуючими швами 4/0. (рис. 2.13).

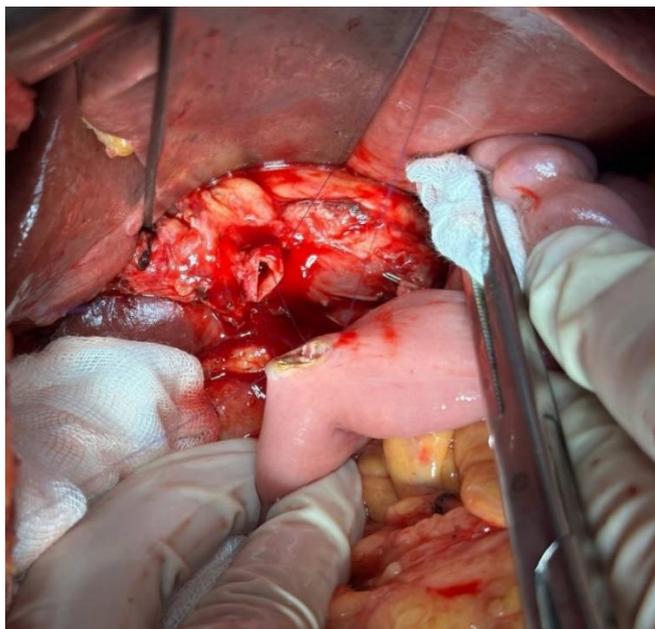


**Рис. 2.13 - Передній ряд швів між паренхімою підшлункової залози та серозно-м'язевим шаром тонкої кишки**

Наступним кроком, відступивши 15 см від ПСА, формували гепатикоєюноанастомоз та попередуободовий гастроєюноанастомоз на Браунівському співусті.

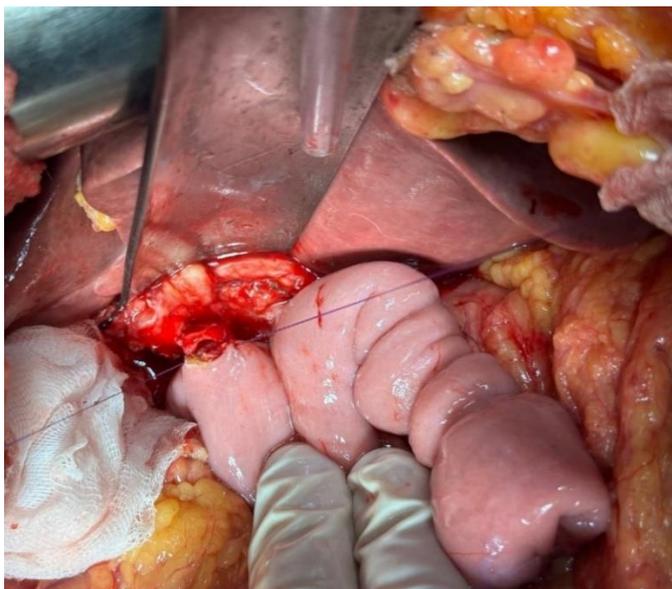
#### **2.5.4 Техніка гепатикоєюноанастомозу**

У пацієнтів I групи гепатикоєюностомію виконували з використанням першої петлі тонкої кишки. В II групі анастомоз формували на тій самій петлі тонкої кишки, на якій був накладений панкреатикоєюноанастомоз, відступивши від нього на 15 см. В обидвох групах гепатикоєюноанастомоз формували за типом «кінець-у-бік» однорядним вузловим швом з використанням атравматичного монофіламенту 4/0. (Рис. 2.14; 2.15; 2.16;)

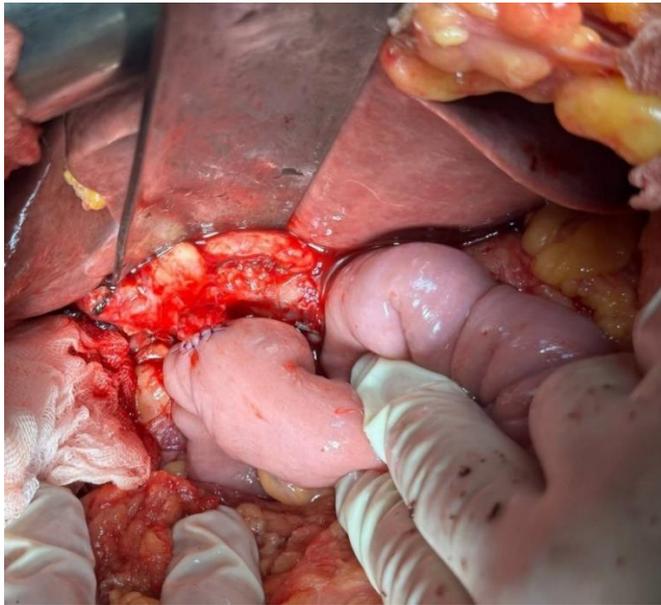


**Рис. 2.14** Підготовка до формування гепатикоєюностомії

1. ЗПП 2. Тонка кишка



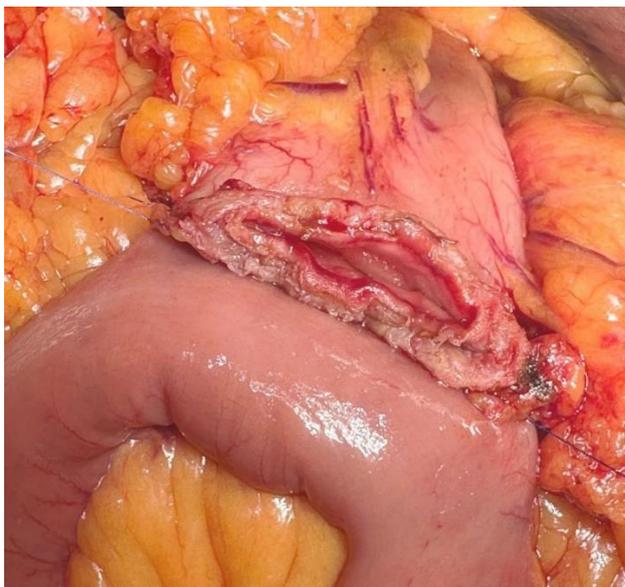
**Рис. 2.15** Формування заднього ряду гепатикоєюностомії



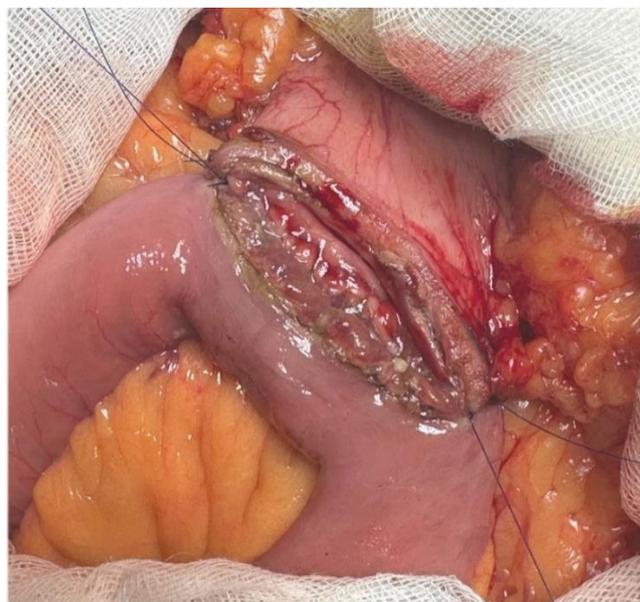
**Рис. 2.16** Формування переднього ряду гепатикоєюностомії.

### **2.5.5 Техніка гастроентероанастомозу**

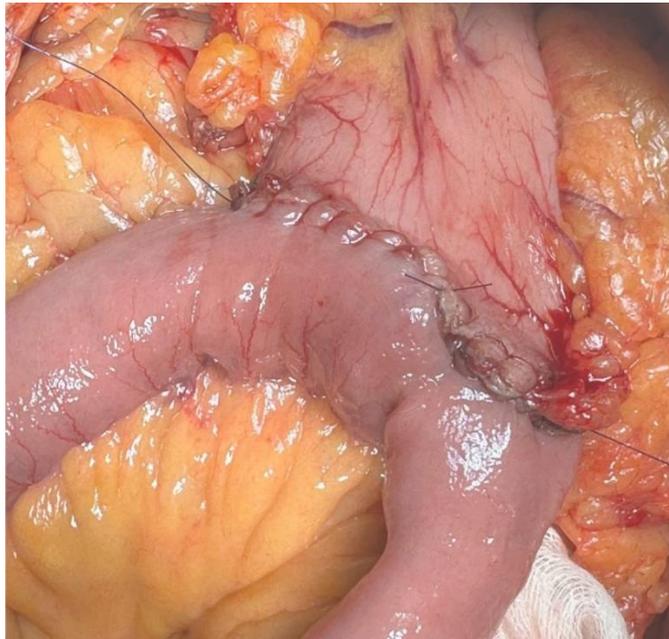
В обидвох методиках реконструкції відновлення пасажу по травному тракту проводилося в останню чергу. Виконували попередуободовий, двухрядний гастроєюноанастомоз на Браунівському співусті за допомогою атравматичного монофіламенту 3/0 ( Рис. 2.17; 2.18; 2.19; 2.20). Формували анастомоз таким чином: ряд серозно-м'язових швів позаду, потім наскрізний безперервний шов на задню та передню губи анастомозу; а наприкінці – попереду герметизуючий серозно-м'язевий безперервний шов. Анастомоз за Брауном забезпечує стабільність привідної та відвідної петель тонкої кишки при гастроентеростомії, знижуючи натяг на анастомоз. Завдяки такій модифікації, гастроентероанастомоз стає більш стабільним і менш схильним до перекручування. Крім того, через Браунівське співустя відводиться значна кількість жовчі з привідної петлі, що знижує ймовірність розвитку рефлюкс-гастриту



**Рис. 2.17 Накладання заднього безперервного серозно-мязевого шва**



**Рис. 2.18 Зшивання задньої стінки шлунку та тонкої кишки безперервним швом.**



**Рис. 2.19** Зшивання передньої стінки шлунку та тонкої кишки безперервним швом.



**Рис. 2.20** Завершення анастомозу фомуванням переднього серозно-мязевого шва

Всім пацієнтам основної групи встановлювали мікроєюностому на відстані 20 см дистальніше від Браунівського анастомозу для проведення раннього ентерального харчування.

Завершальним етапом оперативного втручання було дренивання зони анастомозів за допомогою дренажів типу «Редон» діаметром 6,0 мм.

## 2.6 Оцінка інтраопераційних параметрів

Для забезпечення повної характеристики перебігу оперативного втручання проводився стандартизований аналіз інтраопераційних параметрів. Це дозволило об'єктивно оцінити технічні особливості операції, визначити їхній вплив на перебіг післяопераційного періоду та порівняти результати між групами з різними варіантами реконструкції панкреатодигестивного анастомозу.

До інтраопераційних параметрів було віднесено наступні показники:

**Тривалість оперативного втручання** – визначалася з моменту виконання шкірного розрізу до накладання останнього шва на передню черевну стінку. Показник характеризує технічну складність втручання та впливає на ризик інтра- і післяопераційних ускладнень.

**Об'єм крововтрати** – підраховувався за кількістю аспірованої рідини з урахуванням об'єму промивних розчинів та маси використаних серветок. Додатково враховувалася кількість крові, яка була трансфузована пацієнтові під час операції.

**Необхідність та об'єм гемотрансфузії** – фіксувалася кількість еритроцитарної маси та свіжозамороженої плазми, які були перелиті пацієнтові для підтримки стабільної гемодинаміки.

**Особливості реконструктивного етапу** – обов'язковим елементом було формування панкреатодигестивного анастомозу. Враховували: тип анастомозу: панкреатогастроанастомоз чи панкреатоєюноанастомоз;

**Інтраопераційне використання профілактичних заходів** – застосування аналогів соматостатину для панкреосупресії, інтраопераційного УЗД для уточнення локальної поширеності пухлини, встановлення ентеральної мікросеюности для післяопераційного харчування.

## **2.7 Післяопераційний моніторинг та критерії оцінки ускладнень.**

У післяопераційному періоді всі пацієнти перебували під динамічним спостереженням у відділенні інтенсивної терапії протягом перших 24 годин, із подальшим переведенням у хірургічне відділення.

Моніторинг здійснювався з особливою ретельністю для своєчасного виявлення можливих відхилень у перебігу відновлення. Усі пацієнти проходили систематичний контроль лабораторних показників. Загальний аналіз крові, біохімічний профіль та коагулограма виконувалися щоденно протягом перших трьох діб після операції, а надалі — за наявності клінічних показань або при підозрі на ускладнення. Такий підхід дозволяв відслідковувати рівень запальної відповіді, оцінювати функцію печінки та нирок, а також контролювати стан системи гемостазу.

У післяопераційному періоді застосовували профілактику панкреатичної нориці шляхом введення аналогів соматостатину протягом перших трьох діб після операції у пацієнтів із високим ризиком (за шкалою ISGPF).

Гемотрансфузійну терапію проводили при зниженні рівня гемоглобіну нижче 100 г/л. Для корекції білкового обміну та підтримки онкотичного тиску застосовували препарати крові (альбумін, свіжозаморожену плазму) у випадках вираженої гіпоальбумінемії чи гіпопротеїнемії.

З метою профілактики стресових виразок шлунково-кишкового тракту пацієнтам призначали інгібітори протонної помпи ( у дозі 80 мг на добу). Для стимуляції моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту застосовували прокінетики.

Післяопераційне знеболення проводили комбінованим методом: поряд із епідуральною аналгезією використовували нестероїдні протизапальні препарати. Починаючи з 4-ї доби після видалення епідурального катетера пацієнтів переводили на пероральний прийом аналгетиків.

Комплексна тромбопрофілактика включала використання еластичного компресійного трикотажу нижніх кінцівок у поєднанні з підшкірним введенням низькомолекулярних гепаринів, що дозволяло ефективно запобігати розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Виконували ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на 3–5-ту добу або за клінічними показаннями для виявлення внутрішньочеревних скупчень рідини.

Для своєчасної діагностики неспроможності панкреатодигестивного анастомозу на 3-тю та 5-тудобу післяопераційного періоду виконували біохімічне дослідження активності амілази у дренажному вмісті, яке визначали ферментативно-колориметричним методом. Для цього використовували виділення з дренажів, встановлених у зоні ПДА.

Видалення внутрішньочеревних дренажів проводили, як правило, на 6-ту добу після операції за умови дотримання таких критеріїв:

- а) обсяг виділень не перевищував 50 мл за добу;
- б) рідина була прозорою;
- в) концентрація амілази в ній не перевищувала верхню межу норми в плазмі крові більш ніж у 3 рази.

Для уніфікації аналізу ступінь тяжкості ускладнень визначали відповідно до міжнародно визнаної класифікації Clavien–Dindo (2004):, яка базується на об'єктивних критеріях та дозволяє порівнювати результати між різними клінічними центрами. Усі ускладнення розподілялися за ступенями від I до V, де:

I–II ступені — ускладнення, що не потребують інвазивного втручання та можуть бути скориговані консервативними методами;

IIIa–IIIb ступені — ускладнення, які вимагають хірургічних, ендоскопічних або радіологічних втручань (залежно від необхідності загальної анестезії);

IV ступінь — ускладнення, що призводять до загрозливих для життя станів та вимагають інтенсивної терапії;

V ступінь — післяопераційна летальність.

Для об'єктивізації післяопераційних результатів застосовували міжнародні стандартизовані критерії. Відповідно до критеріїв ISGPS, діагноз післяопераційної панкреатичної нориці ступеня В або С встановлювали у випадках, коли підвищена амілазна активність у дренажній рідині поєднувалася з клінічним погіршенням стану пацієнта (лихоманка, біль, лейкоцитоз, ознаки інфекції чи сепсису). Наявність панкреатичного соку підтверджували при перевищенні рівня амілази у дренажній рідині щонайменше утричі відносно її концентрації у сироватці крові (понад 300 Од/л).

Післяопераційна кровотеча — за класифікацією ISGPS (2007):

Гастростаз — визначався згідно з ISGPS як неможливість відновлення ентерального харчування після 7-ї доби через нудоту, блювання або потребу у тривалому використанні назогастрального зонда.

## 2.8. Методи статистичної обробки

Для забезпечення наукової достовірності та відтворюваності отриманих результатів усі дані дослідження підлягали детальній статистичній обробці. Статистичний аналіз проводився з урахуванням характеру досліджуваних змінних, закону розподілу даних та обсягу вибірки. Методологія ґрунтувалася на принципах доказової медицини та включала як параметричні, так і непараметричні методи оцінки залежно від типу даних.

На першому етапі було перевірено порівнянність досліджуваних груп за вихідними клініко-анамнестичними показниками. Для цього застосовано метод стандартизованих різниць (Standardized Mean Difference, SMD), що дозволяє оцінити баланс між групами незалежно від розміру вибірки. Значення SMD <0,10 вважали клінічно незначним дисбалансом, 0,10–0,20 –

малим, 0,20–0,50 – помірним, а  $>0,50$  – великим, що могло вплинути на подальшу інтерпретацію результатів.

Для категоріальних змінних (наявність післяопераційних ускладнень, летальність, потреба у повторних втручаннях) застосовували  $\chi^2$ -тест або точний критерій Фішера у випадках, коли очікувані частоти у таблицях спряженості були  $<5$ . Для безперервних змінних (тривалість операції, обсяг крововтрати, кількість днів госпіталізації, рівень амілази у дренажах) використовували t-тест Велча, що є найбільш коректним у випадку гетерогенності дисперсій.

Крім p-значень, які відображають лише факт наявності або відсутності статистично значущої різниці, додатково обчислювали ефекти впливу. Для дихотомічних кінцевих точок визначали: відносний ризик (RR) – співвідношення ймовірностей виникнення події у двох групах; відношення шансів (OR) – співвідношення шансів події; абсолютну різницю ризиків (RD) – різницю у відсотковій частоті події.

Для всіх ефектів наводили 95% довірчі інтервали (ДІ). Інтервали, що охоплювали 1 для OR та RR або 0 для RD, трактувалися як статистично незначущі, проте їх клінічна інтерпретація залишалася важливою. Для безперервних змінних визначали стандартизований розмір ефекту (Hedges g), що дозволяє оцінити силу впливу незалежно від одиниць вимірювання, а також Common Language Effect Size (CLEES) – імовірність того, що показник у випадково обраного пацієнта з однієї групи буде вищим/нижчим, ніж у пацієнта з іншої групи. Для перевірки нормальності розподілу даних застосовували критерій Шапіро–Уїлка. У разі відхилення від нормального закону використовували непараметричні методи, зокрема критерій Манна–Уїтні для незалежних вибірок. Усі статистичні розрахунки виконувалися у програмному середовищі SPSS Statistics v.26.0 (IBM, США) з додатковою перевіркою результатів у R v.4.3.2. Рівень статистичної значущості приймався при  $p < 0,05$ . У випадку множинних порівнянь застосовувалася корекція за Бонферроні, що знижувало ризик помилок I типу.

## РОЗДІЛ ІІІ

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 3.1. Загальні дані та розподіл пацієнтів за групами

Робота виконана у вигляді проспективного двоцентрового когортного дослідження з квазірандомізованим дизайном (без використання алгоритму справжньої рандомізації). З метою об'єктивної оцінки результатів реконструктивного етапу панкреатодуоденектомії пацієнтів було розподілено на дві групи залежно від методу формування панкреатодигестивного анастомозу. Розподіл здійснювали шляхом чергування - кожного наступного пацієнта відносили до протилежної групи, що дозволяло досягти приблизно рівномірного розподілу вибірки, але не виключало можливості впливу неврахованих факторів.

**Основна група (I, n = 48):** реконструктивний етап завершувався накладанням панкреатогастроанастомозу (ПГА) за оригінальною методикою, РКТ, Державний реєстраційний номер 0624U000122.

**Група порівняння (II, n = 48):** застосовувався класичний варіант панкреатоєюноанастомозу (ПЄА).

Віковий діапазон обстежених складав від 29 до 74 років (табл 3.1), середній вік —  $57,7 \pm 10,5$  року. У групі I цей показник становив  $58,1 \pm 9,8$  року, у групі II —  $56,3 \pm 11,0$  року ( $p = 0,399$ ), що свідчить про відсутність статистично значущої різниці.

**Таблиця 3.1** Порівняльний розподіл пацієнтів за віковими групами

Вікова група (роки)	Група I	(%)	Група II	(%)
< 40	1	2,1	4	8,3

40–49	7	14,6	8	16,7
50–59	12	25,0	11	22,9
<b>60–69</b>	<b>23</b>	<b>47,9</b>	<b>22</b>	<b>45,8</b>
≥ 70	5	10,4	3	6,3
Разом	48	100	48	100

Статевий розподіл пацієнтів також був збалансований: серед усіх обстежених 41 (42,7 %) чоловік та 55 (57,3 %) жінок. У групі I чоловіки становили 22 (45,8 %), жінки — 26 (54,2 %), у групі II — 19 (39,6 %) і 29 (60,4 %) відповідно ( $p = 0,680$ ).

У хворих з обтураційною жовтяницею при рівні загального білірубіну понад 200 мкмоль/л проводилася біліарна декомпресія. Перевагу надавали ендоскопічному транспапілярному стентуванню; у випадках технічної неможливості виконували антеградне дронування під контролем ультразвукової навігації. У групі I дронування проведено у 27 (56,2 %) пацієнтів, у групі II — у 30 (62,5 %) ( $p > 0,05$ ).

З метою зниження систематичної похибки та підвищення валідності подальшого аналізу було проведено оцінку базових клініко-анамнестичних характеристик у групах (табл.3.2). Для цього використано метод стандартизованих різниць (Standardized Mean Difference, SMD), що дозволяє визначити ступінь дисбалансу між групами незалежно від розміру вибірки.

Для забезпечення максимальної однорідності груп для подальшого коректного статистичного аналізу виконано оцінку базових характеристик за допомогою показника стандартизованої різниці середніх (ASD/SMD).

Для безперервних змінних SMD розраховували як відношення різниці середніх значень між групами до середньоквадратичного відхилення.

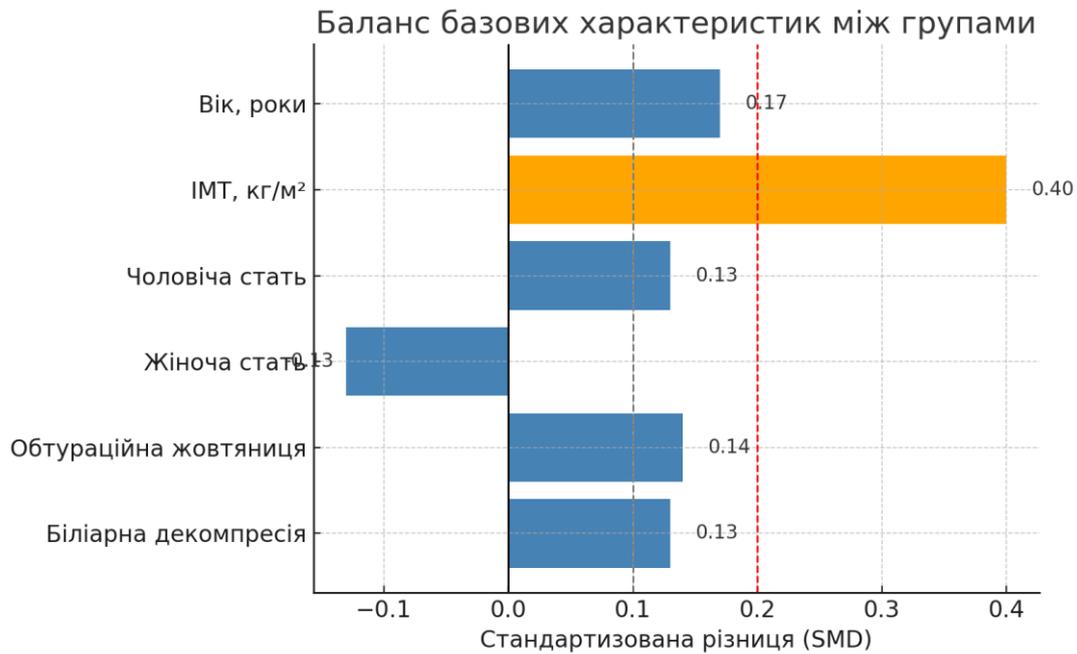
Для категоріальних ознак використовували формулу, яка враховує частоту події в обох групах та об'єднаний показник дисперсії. При інтерпретації приймали такі орієнтири:  $<0,10$  — клінічно незначний дисбаланс;  $0,10–0,20$  —

малий дисбаланс; 0,20–0,50 — помірний дисбаланс; >0,50 — значний дисбаланс, що потребує додаткової уваги.

**Таблиця 3.2** Оцінка базових клініко-анамнестичних характеристик у групах.

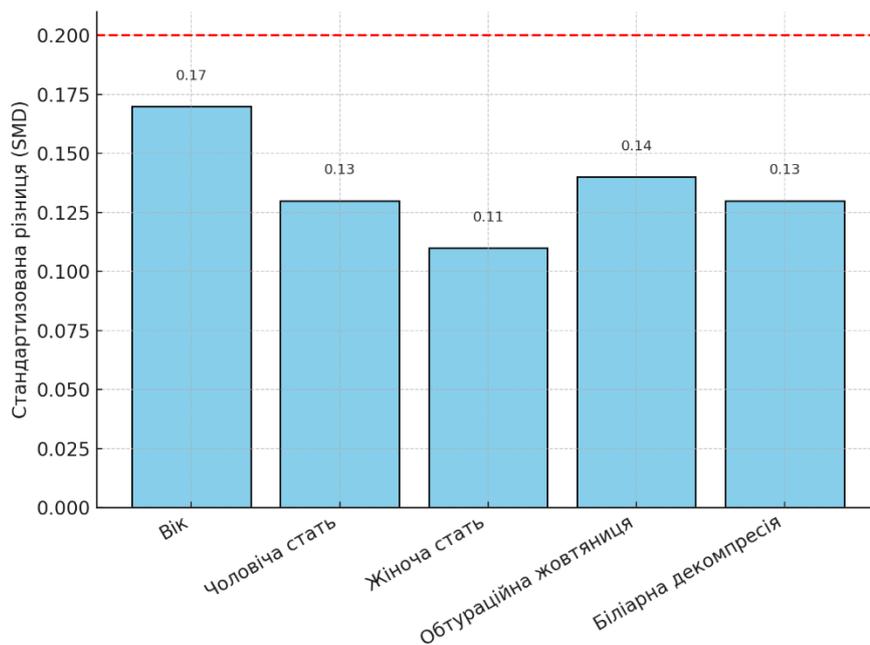
Змінна	Група I	Група II	Стандартизована різниця	Рівень дисбалансу
Вік, роки (Mean±SD)	58,1±9,8	56,3±11,0	0,17	малий
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (Mean±SD)	25,3±0,7	26,3±3,5	0,40	помірний
Чоловіча стать, %	45,8% (22/48)	39,6% (19/48)	0,13	малий
Жіноча стать, %	54,2% (26/48)	60,4% (29/48)	0,13	малий
Обтураційна жовтяниця, %	77,1%	70,8%	0,14	малий
Доопераційна біліарна декомпресія, %	62,5%	56,2%	0,13	малий

Аналіз продемонстрував, що групи дослідження є достатньо збалансованими за більшістю базових характеристик. Найбільший рівень дисбалансу виявлено за показником індексу маси тіла (ІМТ), де стандартизована різниця становила **0,40**, що відповідає помірному рівню. Це може свідчити про дещо вищу частку пацієнтів із надмірною масою тіла у групі II, однак дана різниця не досягала критичного рівня, який міг би поставити під сумнів порівнянність груп (рис. 3.1)



**Рис 3.1** Баланс базових характеристик між групами

Інші параметри, зокрема вік, стать, наявність обтураційної жовтяниці, потреба у доопераційній біліарній декомпресії, мали лише малий ступінь дисбалансу ( $SMD < 0,20$ ). Це підтверджує, що випадковий розподіл пацієнтів у групи був ефективним і дозволяє надалі здійснювати коректний порівняльний аналіз результатів лікування (Рис. 3.2).



**Рисунок 3.2** Змінні з малим рівнем дисбалансу між групами

У структурі захворювань, що стали показанням до оперативного втручання, в обох групах переважала аденокарцинома голівки підшлункової залози — 56,2 % у I групі та 58,3 % у II групі. Другу позицію за частотою займала аденокарцинома великого дуоденального сосочка, яка виявлялася з однаковою частотою в обох групах (по 18,7 %). Дистальна холангіокарцинома частіше діагностувалася у пацієнтів I групи (14,6 % проти 6,2 % у II групі), тоді як нейроендокринна пухлина голівки підшлункової залози мала вищу частку в II групі (10,4 % проти 4,2 % у I групі). Інші нозології (пухлина дванадцятипалої кишки, хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит) зустрічалися поодинокими випадками (Табл. 3.3). Застосування точного двостороннього тесту Фішера не виявило статистично значущих відмінностей між групами за характером патології ( $p > 0,05$ ), що свідчить про їх клінічну однорідність за основними нозологічними формами та створює підґрунтя для коректного порівняння результатів хірургічного лікування.

**Таблиця 3.3 - Розподіл хворих за показами до оперативного втручання у досліджуваних групах**

Характер патології	Група I	%	Група II	%	p-value
Аденокарцинома голівки підшлункової залози	27	56,2	28	58,3	1.0
Аденокарцинома великого дуоденального сосочка.	9	18,7	9	18,7	1.0
Дистальна холангіокарцинома	7	14,6	3	6,2	0.317
Пухлина ДПК	2	4,2	1	2,1	1.0
Нейроендокринна пухлина голівки підшлункової залози	2	4,2	5	10,4	0.435
Хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит	1	2,1	2	4,2	1.0
Всього	48	100	48	100	

### 3.2. Супутня патологія.

У структурі супутніх захворювань найчастіше зустрічалися цукровий діабет II типу (10,4 % у I групі та 8,3 % у II групі), ішемічна хвороба серця (10,4 % та 6,3 % відповідно), а також варикозне розширення вен нижніх кінцівок (12,5 % та 8,3 %). Жовчно-кам'яна хвороба реєструвалася у 8,3 % пацієнтів I групи та 4,2 % II групи. Поодинокі випадки становили вірусний гепатит С, ХОЗЛ та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (табл. 3.4). Застосування точного тесту Фішера показало відсутність статистично значущих відмінностей між групами за частотою супутніх захворювань (усі  $p > 0,05$ ), що свідчить про їх клінічну однорідність.

**Таблиця 3.4 Розподіл хворих за супутньою патологією**

Патологія	Група I N=48	(%)	Група II N=48	(%)	p-value
Цукровий діабет II типу	5	10,4	4	8,3	1.0
Жовчно-кам'яна хвороба	4	8,3	2	4,2	0.677
Вірусний гепатит С	1	2,1	1	2,1	1.0
Ішемічна хвороба серця	5	10,4	3	6,3	0.714
Хронічні обструктивні захворювання легень	-	-	2	4,2	0.495
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	6	12,5	4	8,3	0.740
Доброякісна гіперплазія передміхурової залози	4	8,3	2	4,2	0.677

Усім пацієнтам проводилася цілеспрямована передопераційна корекція супутніх захворювань із залученням профільних спеціалістів, що дозволяло знизити ризик інтра та післяопераційних ускладнень.

### **3.3. Оцінка ризику періопераційних ускладнень**

З метою об'єктивної стратифікації хворих за ступенем анестезіологічного та хірургічного ризику всім пацієнтам досліджуваних груп перед оперативним втручанням проводили оцінку за шкалами ASA (American Society of Anesthesiologists) та P-POSSUM (Portsmouth Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity).

Оцінка загального соматичного стану пацієнта за класифікацією ASA передбачає поділ на п'ять класів:

ASA I – здоровий пацієнт без супутньої патології;

ASA II – легке системне захворювання без інвалідизації;

ASA III – тяжке системне захворювання з ознаками інвалідизації;

ASA IV – тяжке системне захворювання, що становить постійну загрозу для життя;

ASA V – агональний стан, при якому шанси на виживання після операції мінімальні.

У нашому дослідженні пацієнти відповідали ASA II–III, що відображало наявність у більшості супутньої патології (серцево-судинної, ендокринної, гастроентерологічної), але не критичного ступеня важкості.

Система P-POSSUM дозволяє більш детально оцінити ризик ускладнень і летальності, враховуючи не тільки фізіологічні параметри пацієнта, а й особливості виконаного оперативного втручання.

До фізіологічних параметрів належали: вік, функціональний стан серцево-судинної та дихальної систем, зміни на ЕКГ, рівень артеріального тиску та частота пульсу, лейкоцитарна формула, концентрація гемоглобіну, добовий діурез, електролітний баланс (Na, K), а також оцінка за шкалою ком Глазго.

Інтраопераційні параметри: обсяг і тривалість оперативного втручання, об'єм крововтрати та наявність верифікованого онкологічного процесу. Розрахунок ґрунтувався на сумуванні балів за двома складовими: фізіологічна шкала – від 1 до 12 балів, операційна шкала – від 1 до 6 балів. Отримані показники підставляли у формулу прогнозу:  $[R / (1-R) = -7,04 + 0,13$  фізіологічна оцінка ризику  $+ 0,16$  операційна оцінка ризику] де R – імовірність виникнення післяопераційних ускладнень чи смерті.

Оцінка прогнозованих періопераційних ризиків показала відсутність статистично значущих відмінностей між групами, що дозволяє вважати їх клінічно порівнянними.

За класифікацією ASA більшість пацієнтів належали до II класу (79,1% у групі I та 72,9% у групі II), тоді як III клас було діагностовано у 20,8% та 27,1% випадків відповідно ( $p=0,29$ ; малий рівень дисбалансу). Табл 3.4

За результатами шкали p-POSSUM, прогнозований ризик післяопераційних ускладнень був вищим у групі I (28,4%) порівняно з групою II (25,2%), проте ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p=0,31$ ; помірний дисбаланс). Прогнозований ризик летальності за p-POSSUM становив 1,9% у групі I та 1,3% у групі II ( $p=0,37$ ; малий дисбаланс).

**Таблиця 3.5** Порівняльна характеристика соматичного стану та прогнозованих ризиків

Показник	Величина показника в групах		p	Рівень дисбалансу
	Група I (n=48)	Група II (n=48)		
Оцінка соматичного стану за класифікацією ASA, n (%)	II клас –38 (79,1%) III клас –10 (20,8%)	II клас – 35 (72,9%) III клас –13 (27,1%)	0,29	малий

Оцінка ризику ускладнень за шкалою p-POSSUM (медіана)	28,4 %	25,2 %	0,31	помірний
Оцінка ризику летальності за шкалою p-POSSUM (медіана)	1,9 %	1,3 %	0,37	малий

### 3.4. Інтраопераційні параметри.

У ході дослідження оцінювали ключові інтраопераційні показники, які відображають складність оперативного втручання та його безпосередній вплив на стан пацієнта.

Тривалість операції фіксувалася у протоколах втручання та визначалася від моменту розрізу шкіри до накладання останнього шва. Показник подавався у хвилинах.

Обсяг інтраопераційної крововтрати визначався **за методом Moore** або шляхом обліку кількості крові, аспірованої з операційного поля (з урахуванням віднятого об'єму промивних розчинів); Загальний обсяг втрат виражався у мілілітрах.

#### 3.4.1. Порівняння щодо тривалості оперативного втручання

При аналізі інтраопераційних параметрів було встановлено, що середня тривалість оперативного втручання в основній групі становила  $6,2 \pm 0,19$  год, тоді як у групі порівняння —  $5,9 \pm 0,97$  год (Рис. 3.3). Таким чином, на етапі первинної оцінки відзначено номінальне збільшення тривалості операції у випадках, коли реконструктивний етап завершувався формуванням панкреатогастростомії. Це може бути пояснено низкою технічних

особливостей: необхідністю ретельнішої підготовки передньої та задньої стінок шлунка, точнішої адаптації кукси підшлункової залози до створеного отвору, а також підвищеними вимогами до герметизації зони контакту паренхіми з порожнистим органом. Додатковим фактором може виступати й потреба у ретельнішому гемостазі та забезпеченні адекватного доступу в умовах потенційно м'якої або набряклої тканини підшлункової залози. Однак проведений статистичний аналіз засвідчив, що зазначена різниця в тривалості не досягла рівня статистичної значущості ( $p = 0,461$ ). Такий результат свідчить про те, що тип сформованого панкреатодигестивного анастомозу — панкреатогастростомія або панкреатоєюностомія — не мав суттєвого впливу на часові характеристики операції. Іншими словами, навіть за наявності технічних відмінностей між методиками реконструкції, загальна тривалість панкреатодуоденектомії залишалася порівнянною в обох групах. Цей факт є важливим з практичної точки зору, оскільки свідчить про те, що впровадження альтернативної методики панкреатодигестивної реконструкції не супроводжується збільшенням операційного часу, який традиційно розглядається як один із потенційних факторів ризику розвитку післяопераційних ускладнень. Більше того, відсутність достовірних відмінностей дозволяє розглядати панкреатогастростомію як технічно прийнятну та операційно не обтяжливу методику, яка не потребує додаткових часових ресурсів операційної бригади.

Загалом отримані результати вказують на те, що вибір типу панкреатодигестивного анастомозу не визначає тривалість втручання, а отже, цей параметр може бути віднесений до нейтральних щодо впливу на операційну складність та логістику інтраопераційного етапу.

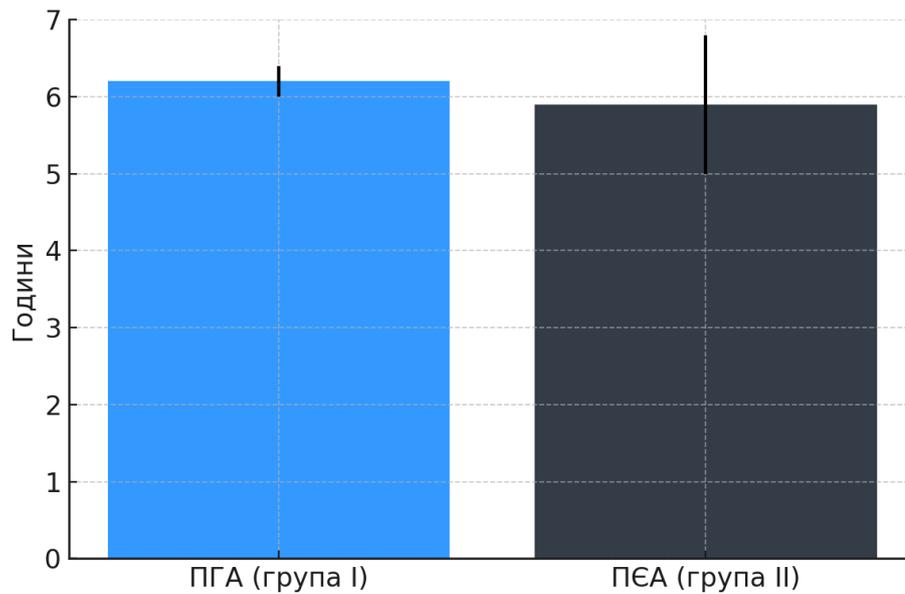


Рис. 3.3 Середня тривалість операції в обох групах із 95% довірчими інтервалами.

### 3.4.2. Порівняння щодо інтраопераційної крововтрати

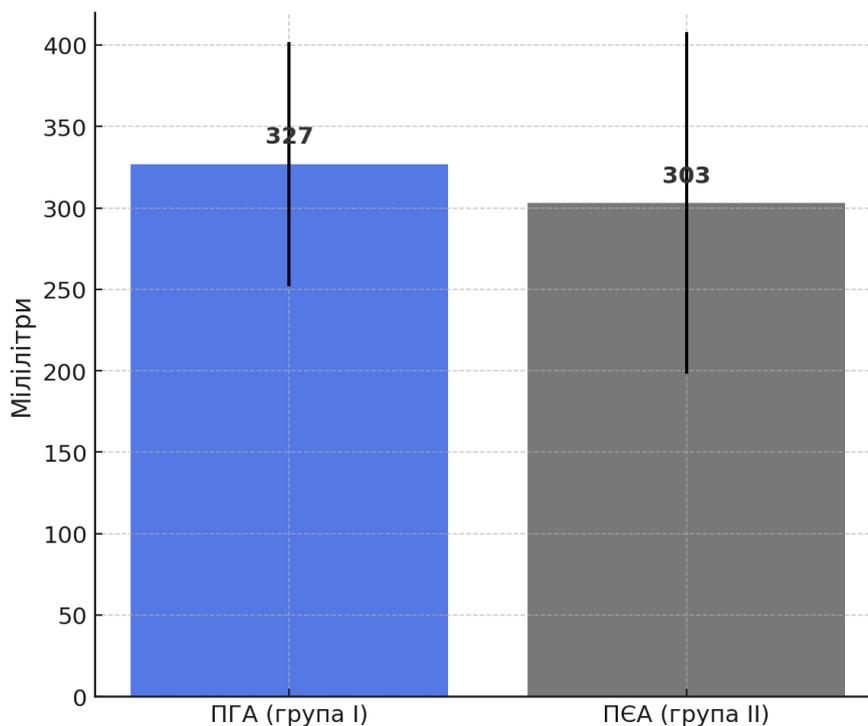
Величину інтраопераційної крововтрати визначали за методом Moore, що дозволяє об'єктивно оцінити втрату циркулюючого об'єму крові з урахуванням антропометричних та гематологічних параметрів пацієнта.

Розрахунок проводили за формулою:  $V_{кп} = m * 0,07 * (H_{тд} - H_{тф}) / H_{тд}$ ,

де:  $V_{кп} = m * 0,07 * (H_{тд} - H_{тф}) / H_{тд}$ ,  $V_{кп}$  — об'єм крововтрати (мл);  $m$  — маса тіла пацієнта (г);  $H_{тд}$  — гематокрит належний (до операції);  $H_{тф}$  — гематокрит фактичний (після операції); 0,07 — коефіцієнт, що відповідає середній частці об'єму циркулюючої крові (ОЦК) від маси тіла людини. Метод вважається більш точним у порівнянні з візуальними або ваговими підрахунками крововтрати, оскільки враховує зміни гематокриту та дозволяє стандартизувати оцінку інтраопераційних параметрів у різних групах пацієнтів.

Обсяг інтраопераційної крововтрати у групі I становив у середньому  $326 \pm 83,2$  мл, тоді як у групі II —  $303,9 \pm 109,9$  мл (Рис 3.4). Відмінність між

показниками також була статистично недостовірною ( $p = 0,645$ ), що вказує на відносну рівнозначність обох методів.



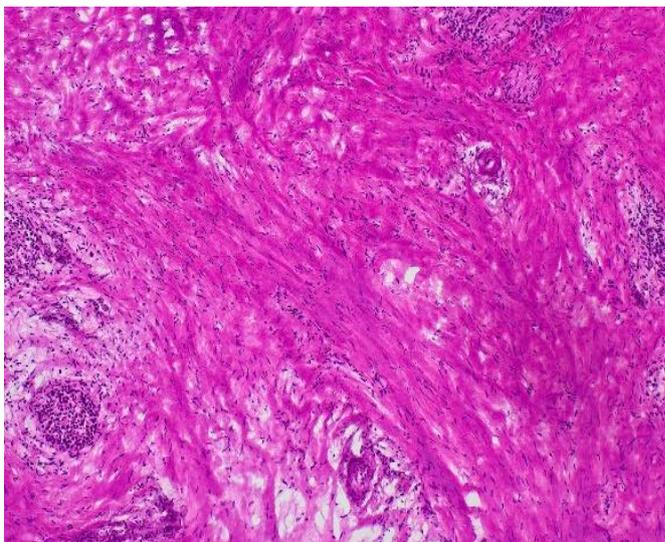
**Рис. 3.4** Обсяг інтраопераційної крововтрати із 95% довірчими інтервалами

Для більш глибокої інтерпретації отриманих даних було проведено оцінку прогностичної сили виявлених відмінностей. Зокрема, розраховано 95% довірчі інтервали (ДІ) для різниці середніх значень між групами. Аналіз показав, що інтервали перекривали нульову позначку, що додатково підтверджує відсутність статистично значущої різниці. Це свідчить про те, що навіть за умови збільшення вибірки малоймовірно досягти клінічно значущих відмінностей у тривалості операції чи крововтраті між двома методиками реконструкції.

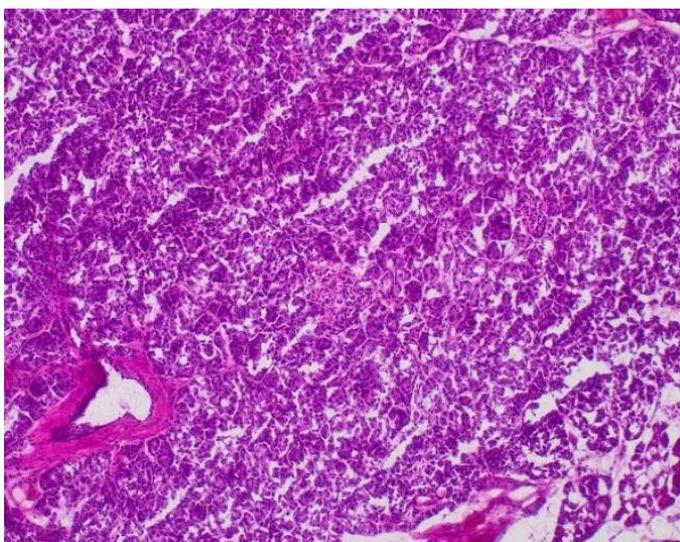
### **3.5 Анатомо-функціональні характеристики підшлункової залози.**

Текстура паренхіми ПЗ та діаметр головної панкреатичної протоки є ключовими інтраопераційними характеристиками, що визначають технічну складність формування панкреатодигестивного анастомозу та безпосередньо впливають на ризик післяопераційних ускладнень. Відомо, що м'яка консистенція підшлункової залози та малий діаметр вірсунгової протоки (<3 мм.) асоціюються з вищою імовірністю неспроможності анастомозу, утворення панкреатичної нориці та розвитку післяопераційного панкреатиту. Натомість тверда текстура паренхіми та широкий проток створюють більш сприятливі умови для формування шва та знижують ризик ускладнень.

Структуру паренхіми підшлункової залози оцінювали шляхом морфологічного та імуногістохімічного дослідження резектованого матеріалу. Використовували стандартне забарвлення гематоксиліном-еозином та пікрофуксином, що дозволяло визначити архітектоніку залози, наявність і розподіл сполучної тканини та фіброзних волокон. Для більш детальної характеристики ступеня фіброзу застосовували імуногістохімічні методи з визначенням експресії маркерів колагену, фіброцитів та  $\alpha$ -гладком'язового актину. Кількісну оцінку ступеня фіброзу проводили за шкалою Ішака, яка враховує щільність і розподіл фіброзної тканини у зразку. Фіброз понад 20 % паренхіми класифікували як «щільну» (рис. 3.5). Якщо ураження становило менше ніж 20 %, паренхіму відносили до категорії «м'якої» (рис. 3.6).



**Рисунок 3.5 - Фіброз паренхіми підшлункової залози 90 %.**



**Рисунок 3.6 - Фіброз паренхіми підшлункової залози 5 %**

У нашому дослідженні розподіл цих показників був наступним (Табл. 3.6). У групі I тверду текстуру підшлункової залози зафіксовано у 18 (37,5%) пацієнтів, тоді як м'яку – у 30 (62,5%). У групі II частота виявлення твердої залози склала 16 (33,3%), а м'якої – 32 (66,5%) випадки. Статистично значущої

різниці між групами не відмічено ( $p=0,68$ ), що свідчить про їхню порівнянність за цим параметром.

**Таблиця 3.6** Анатомічні характеристики підшлункової залози

Реконструкція		Група I	(%)	Група II	(%)	p
Текстура паренхіми підшлункової залози	Тверда	18	37,5	16	33,3	0,67
	М'яка	30	62,5	32	66,5	
Діаметр головної панкреатичної протоки (мм)	> 3 мм.	33	68,7	29	60,4	0,39
	≤ 3 мм.	15	31,2	19	39,5	

Щодо діаметра головної панкреатичної протоки, у групі I  $\geq 3$  мм було у 33 (68,7%) пацієнтів,  $\leq 3$  мм – у 15 (31,2%). У групі II широкий проток виявлено у 29 (60,4%) випадках, вузький – у 19 (39,5%). Різниця між групами також не досягла статистичної значущості ( $p=0,39$ ).

Таким чином, класифікація підшлункової залози на «м'яку» та «щільну» ґрунтувалася на об'єктивних гістологічних критеріях, що мінімізувало суб'єктивність оцінки та забезпечувало високу відтворюваність результатів.

Оцінювання індивідуального ризику формування післяопераційної панкреатичної нориці здійснювали із використанням інтегральної шкали ISGPF (Fistula Risk Score), що включає аналіз ключових прогностичних факторів: консистенції підшлункової залози, діаметра вірсунгового протоку, обсягу інтраопераційної крововтрати та характеру основної патології. Застосування

цього методу дозволяє об'єктивізувати ризиковий профіль пацієнтів та забезпечити коректність подальшого міжгрупового порівняння. У проведеному дослідженні аналіз значень FRS виявив наявність певної різниці між групами (табл. 3.7). Так, у групі I середнє значення FRS становило  $13,7 \pm 6,5$ , тоді як у групі II —  $10,9 \pm 6,1$ . Медіанні значення оцінюваного показника також були дещо вищими у групі I (12,3 проти 10,5 відповідно). Межі інтерквартильного розмаху продемонстрували ширшу варіабельність показників у групі I (8,7–17,6) порівняно з групою II (5,6–13,8), що може свідчити про більш гетерогенну структуру ризику в межах першої групи.

**Таблиця 3.7 Шкала ризику розвитку панкреатичної нориці (FRS)**

Показник	Група I	Група II
Кількість спостережень	48	48
Середнє значення (%)	13,7	10,9
Медіана (%)	12,3	10,5
Стандартне відхилення (SD)	6,5	6,1
IQR (25–75%)	8,7 – 17,6	5,6 – 13,8

Результати свідчать, що за інтегральною шкалою ISGPF групи I та II не демонстрували суттєвої диспропорції щодо прогнозованого ризику формування панкреатичної нориці, хоча у групі I відзначалася стійка тенденція до вищих середніх, медіанних та квартильних значень FRS.

### **3.6 Лабораторний моніторинг $\alpha$ -амілази крові та дренажного вмісту.**

Одним із провідних напрямів контролю за перебігом післяопераційного періоду у хворих після панкреатодуоденектомії є динамічне визначення

активності панкреатичної  $\alpha$ -амілази — як у крові, так і у дренажному вмісті. Ці показники розглядають як ключові лабораторні маркери, що мають високу діагностичну та прогностичну цінність для раннього виявлення неспроможності панкреатодигестивного анастомозу та розвитку післяопераційної ПН.

У перші дні післяопераційного періоду в обох досліджуваних групах фіксували транзиторне підвищення активності  $\alpha$ -амілази крові, що є типовою відповіддю на операційну травму. При цьому у пацієнтів групи II зростання активності було більш вираженим (табл. 3.8)

**Таблиця 3.8 Активність  $\alpha$ -амілази крові в ранньому післяопераційному періоді**

	Група I	Група II	p
1 ПОД	254 $\pm$ 13 Од/л	309 $\pm$ 54 Од/л	0,005
3 ПОД	450 $\pm$ 57 Од/л	340 $\pm$ 33 Од/л	0,009
5 ПОД	56 $\pm$ 32 Од/л	74 $\pm$ 27 Од/л	0,014

До десятої післяопераційної доби активність  $\alpha$ -амілази крові в обох групах поверталася до референтних значень. Таку динаміку розцінювали як фізіологічну ферментативну реакцію, притаманну резекційним втручанням на підшлунковій залозі. З аналізу були виключені пацієнти, у яких сформувалася клінічно значуща панкреатична нориця, оскільки їх лабораторний профіль характеризується стійким та значним підвищенням ферментів, що виходить за межі фізіологічного післяопераційного діапазону.

Визначення активності амілази дренажного вмісту проводили відповідно до рекомендацій ISGPS (2016) — на 3-тю та 5-ту післяопераційні доби. Рівні амілази, що перевищували трикратне значення у порівнянні з амілазою

сироватки крові, розцінювали як ознаку біохімічного підтікання, а за наявності відповідної клінічної симптоматики — як прояв формування ПН.

У групі I патологічно підвищені значення амілази у дренажному вмісті виявлялися рідше та мали переважно транзиторний характер. Натомість у групі II збереження або наростання патологічних значень на 5-ту добу достовірно корелювало з розвитком ПН типу В/С ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ).

Для підвищення об'єктивності аналізу та мінімізації впливу індивідуальних коливань ферментативної активності визначали співвідношення рівнів  $\alpha$ -амілази у дренажному вмісті та крові на 3-тю добу. У групі I співвідношення становило 13 (27,1%) : 25 (52,1%), тоді як у групі II — 20 (41,6%) : 22 (45,9%) (рис. 3.7). Більш високі показники співвідношення «дренаж : кров» у групі II свідчили про інтенсивніше ферментне підтікання та гіршу локальну ізоляцію панкреатичного секрету.

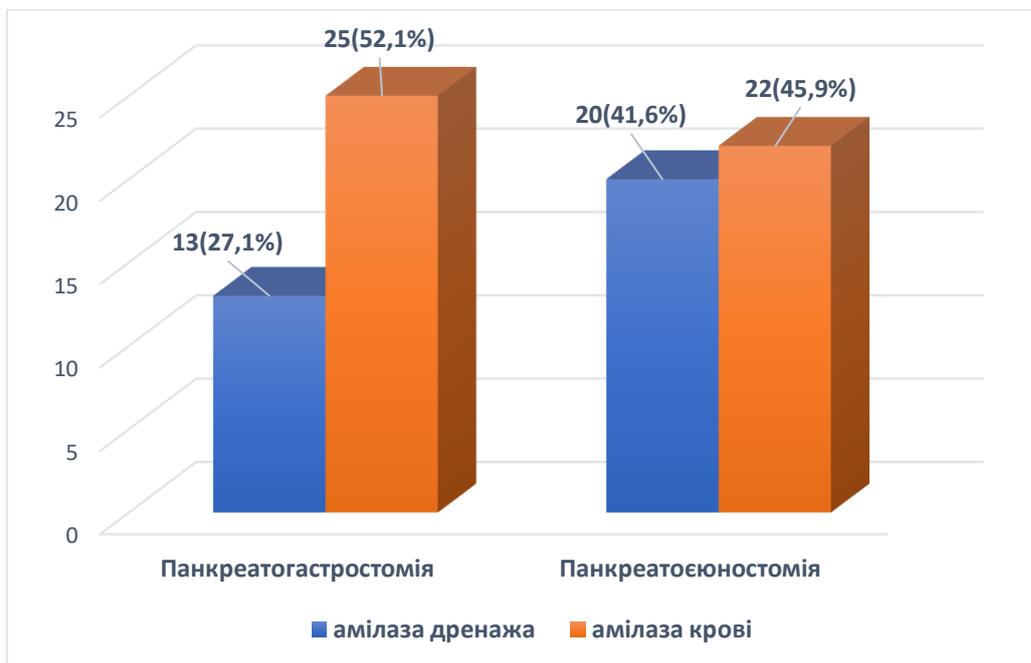
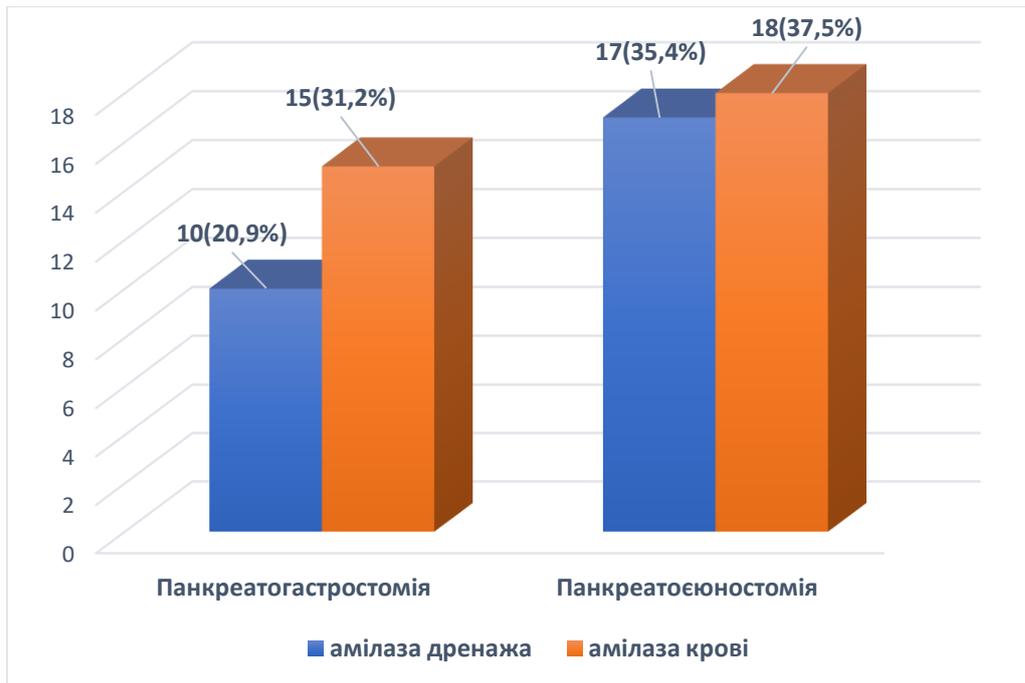


Рисунок 3.7 - Гістограма рівня  $\alpha$ -амілази крові та дренажа на третю п/о добу

На 5-ту післяопераційну добу частота підвищених показників  $\alpha$ -амілази у дренажах зменшувалася в обох групах, однак залишалася значно вищою у

пацієнтів після панкреатоєюностомії. У групі I співвідношення становило 10 (20,9%) : 15 (31,2%), тоді як у групі II — 17 (35,4%) : 18 (37,5%) (рис. 3.8).



**Рисунок 3.8 - Гістограма рівня  $\alpha$ -амілази крові та дренажа після ПД на п'яту п/о добу**

Зниження інтенсивності екстравазації у групі I може відповідати особливостям техніки панкреатогастростомії: кукса підшлункової залози відкривається у порожнину шлунка, що створює умови для відведення панкреатичного секрету у просвіт шлунка, а не у черевну порожнину. Це забезпечує кращу локальну ізоляцію та зменшує ризик ферментативного ушкодження тканин.

**Для ілюстрації перебігу післяопераційного періоду** наводимо спостереження пацієнтки Р., 58 років, госпіталізованої зі скаргами на жовтяницю, втрату апетиту та загальну слабкість, що з'явилися протягом останніх 10 днів.

Дані при госпіталізації, лабораторно: гемоглобін – 138 г/л, еритроцити –  $5,0 \cdot 10^{12}$ /л, глюкоза – 5,3 ммоль/л, загальний білок – 63,6 г/л, білірубін загальний – 135,6 мкмоль/л (прямий – 108,7 мкмоль/л), АЛТ – 56 Од/л, АСТ –

64 Од/л, калій – 4,3 ммоль/л, натрій – 132 ммоль/л,  $\alpha$ -амілаза – 34 Од/л, сечовина – 6,1 ммоль/л, креатинін – 78 мкмоль/л.

Інструментально: за даними КТ виявлено утворення голівки підшлункової залози розмірами 3,2×2,5×2,1 см з обривом загальної печінкової протоки на рівні гачкоподібного відростка, розширенням жовчних проток і вірсунгової протоки (6 мм). ФГДС: недостатність кардії, хронічний гастрит.

Попередній діагноз. Рак голівки підшлункової залози сT2NxM0, ІВ стадія. Обтураційна жовтяниця.

З огляду на некритичний рівень гіпербілірубінемії передопераційну декомпресію жовчних проток не проводили.

Оперативне лікування (27.08.2020). Виконано панкреатодуоденектомію з формуванням панкреатогастроанастомозу, гепатикоєюноанастомозу, гастроентероанастомозу та браунівського співустя. Анестезія – комбінована (загальна + епідуральна), ШВЛ. Антибіотикопрофілактика: цефазолін 1 г за 40 хв до операції та повторно через 4 год. Підтримка нормотермії: термоматрац + обігрівач, підігрів інфузій. Інтраопераційно застосовано кеторолак 30 мг, ондансетрон 4 мг, пантопразол 40 мг, метоклопрамід 30 мг. Октреотид не вводився (низький ризик ПН — 4 бали за ISGPF).

Тривалість оперативного втручання – 330 хв, крововтрата – 350 мл, інфузія – 1800 мл (розчин Хартмана), гемотрансфузій не було.

Перебіг післяопераційного періоду. 1-ша ПОД: стан стабільний; лабораторно – Нв 111 г/л, Нт 32, еритроцити  $4,8 \cdot 10^{12}/л$ ,  $\alpha$ -амілаза 80 Од/л, білірубін 72 мкмоль/л. 2-га ПОД: рентгенконтроль – евакуація контрасту з шлунка вільна, через 20 хв у тонкій кишці. 3-тя ПОД: видалено назогастральний зонд, розпочато пероральне харчування (200 мл),  $\alpha$ -амілаза дренажного вмісту 154 Од/л. 4-та ПОД: об'єм перорального харчування збільшено до 500 мл. 5-та ПОД: повторний рентгенконтроль – евакуація вільна, дозволено м'яку їжу (до 1 л/добу),  $\alpha$ -амілаза дренажного вмісту – не

визначається. 6-та ПОД: дренажі видалено (виділень не було). 7–9-та ПОД: поступове розширення дієти, стан стабільний. 10-та ПОД: виписана у задовільному стані.

Патогістологічний висновок: Протокова аденокарцинома голівки підшлункової залози G2 з інвазією прилеглої жирової клітковини, усіх шарів стінки дванадцятипалої кишки та ампули Фатерового сосочка, із периневральною інвазією. У 17-й групі лімфовузлів – метастаз аденокарциноми.

Заключний діагноз: Рак голівки підшлункової залози pT2 pN1 (1/24) M0 G2, ІІВ стадія.

## **РОЗДІЛ ІV**

### **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ПАНКРЕАТОГАСТРО- ТА ПАНКРЕАТОЄЮНОАНАСТОМОЗУ**

#### **4.1. Частота післяопераційних ускладнень у групах**

Порівняння результатів хірургічного лікування пацієнтів проводилось з урахуванням частоти та структури післяопераційних ускладнень, тяжкості їх перебігу та клінічних наслідків. Класифікацію ускладнень здійснювали відповідно до системи Clavien–Dindo, що забезпечує уніфікований підхід до їх стратифікації за ступенем клінічної тяжкості.

За даними таблиці 4.1, більшість ускладнень у пацієнтів обох груп належали до легких і помірних ступенів (I–II). Так, у групі I ускладнення I

ступеня спостерігались у 9 (18,5%) хворих, тоді як у групі II — у 7 (14,5%) ( $p=0,785$ ). Ускладнення II ступеня виникли у 11 (22,9%) пацієнтів групи I та у 14 (29,1%) пацієнтів групи II ( $p=0,642$ ). Більш тяжкі ускладнення, що потребували інтервенційних втручань без загальної анестезії (IIIa), зафіксовано у 6 (12,5%) пацієнтів групи I та у 4 (8,3%) групи II ( $p=0,740$ ). Ускладнення IIIb ступеня, які потребували релапаротомії або втручання під наркозом, відзначено у 2 (4,2%) хворих групи I та 6 (12,5%) групи II ( $p=0,268$ ). Ускладнень IV ступеня не спостерігалось у жодного пацієнта. Летальні випадки (ступінь V) зареєстровано по одному у кожній групі (2,1%) ( $p=1,000$ ).

**Таблиця 4.1** Ускладнення за класифікацією Clavien–Dindo

Ступінь	Група I n	(%)	Група II n	(%)	тест Фішера.
I	9	18,5	7	14,5	0,785
II	11	22,9	14	29,1	0,642
IIIa	6	12,5	4	8,3	0,740
IIIb	2	4,2	6	12,5	0,268
IV	-		-		-
V	1	2,1	1	2,1	1,000

Частота специфічних ускладнень дещо відрізнялася між групами, проте статистично значущих відмінностей не виявлено. (табл. 4.2.) Клінічно значуща панкреатична нориця спостерігалася у 5 (10,4%) пацієнтів групи I та у 11 (22,9%) хворих групи II ( $p=0,818$ ). Післяопераційна кровотеча виникла у

6 (12,5%) пацієнтів групи I та у 4 (8,3%) групи II ( $p=0,347$ ).

Післяопераційний гастростаз відзначався з подібною частотою: 11 (22,9%) у групі I проти 12 (25,1%) у групі II ( $p=0,098$ ). Біліарних нориць в обох групах не спостерігалось. Інфекція післяопераційної рани відмічена у 9 (18,7%) пацієнтів групи I та у 7 (14,5%) пацієнтів групи II ( $p=0,785$ ).

**Таблиця 4.2** Післяопераційні ускладнення

Ускладнення	Група I n	(%)	Група II n	(%)	p
Клінічно значима панкреатична нориця (В/С)	5	10,4	11	22,9	0.818
Кровотеча	6	12,5	4	8,3	0.347
Гастростаз	11	22,9	12	25,1	0,098
Біліарна нориця	-	-	-	-	-
Інфекція п/о рани	9	18,7	7	14,5	0,785
Пневмонія	-	-	1	2,1	1.0

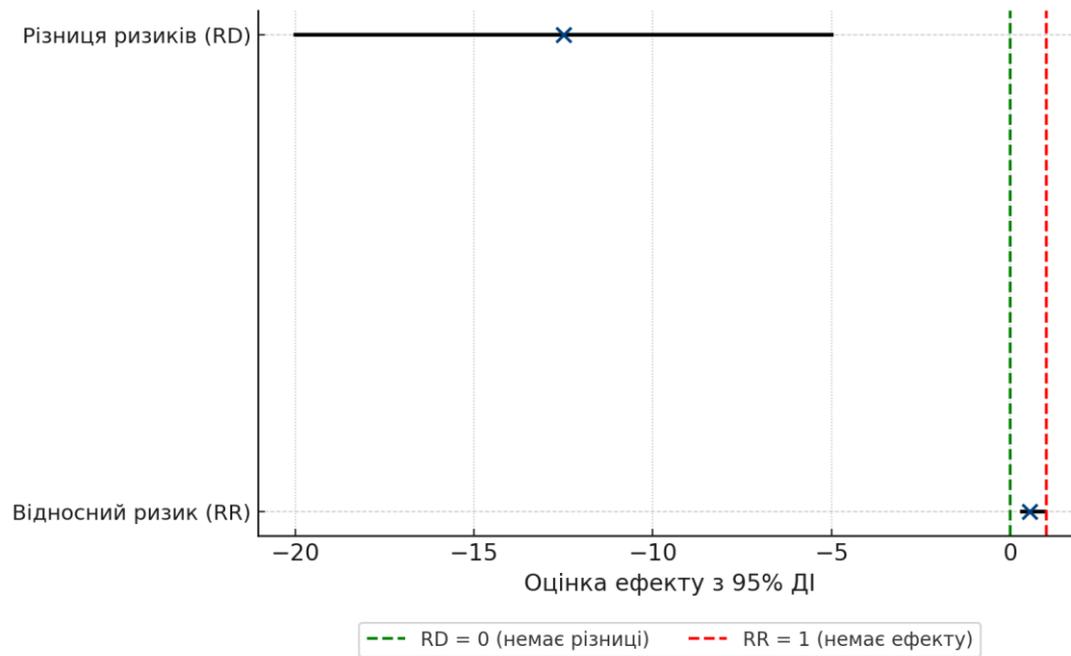
Для порівняння частоти виникнення специфічних ускладнень у двох групах застосовували розрахунок ключових статистичних показників: відносного ризику (Relative Risk, RR), відношення шансів (Odds Ratio, OR) та абсолютної різниці ризиків (Risk Difference, RD) що наведено в таблиці 4.3. Кожен із цих показників характеризує зв'язок між тактикою оперативного втручання (ПГА чи ПСА) та ймовірністю виникнення несприятливих подій.

Додатково наводили 95% довірчі інтервали (ДІ) для оцінки статистичної невизначеності результатів.

**Таблиця 4.3** дихотомічні кінцеві точки: ризики, відносні та абсолютні ефекти

Показник	Ризик Група I	Ризик Група II	RR	95% ДІ RR	OR	95% ДІ OR	RD	95% ДІ RD
Біохімічне підтікання	10.4%	12.5%	0.83	0.27–2.55	0.81	0.23–2.87	-2.1 п.п.	14.8– +10.7 п.п.
Панкреатична нориця (В/С)	10.4%	22.9%	0.45	0.17–1.21	0.39	0.12–1.23	-12.5 п.п.	-27.2– +2.2 п.п.
Післяопераційна кровотеча	12.5%	8.3%	1.50	0.45–4.98	1.57	0.41–5.97	+4.2 п.п.	-8.0– +16.4 п.п.
Гастростаз	22.9%	25.0%	0.92	0.45–1.87	0.89	0.38–2.08	-2.1 п.п.	-17.3– +13.1 п.п.

Найбільш виразною клінічною тенденцією виявилось зниження частоти клінічно значимої панкреатичної нориці (типу В/С за класифікацією ISGPS) у групі I. Так, ризик її виникнення у групі I становив 10,4%, тоді як у групі II — 22,9%. Відносний ризик дорівнював 0,45, що відображає майже 55% відносне зниження ймовірності формування даного ускладнення при застосуванні ПГА. Абсолютна різниця ризиків склала -12,5 п.п., тобто на кожних 100 прооперованих пацієнтів у групі I спостерігається приблизно на 12 випадків менше клінічно значимих нориць у порівнянні з групою II. Попри відсутність статистичної значущості (ДІ охоплює 1 та 0 відповідно), ефект є клінічно вагомим і заслуговує на подальше вивчення у більших вибірках. Для клінічно значимої панкреатичної нориці (В/С) спостерігається тенденція на користь ПГА:  $RR \approx 0,45$  (тобто близько -55% відносного зниження ризику),  $RD \approx -12,5$  п.п. 95% ДІ охоплює нуль/1, що пояснює відсутність статистичної значущості у первинному тесті, але клінічно ефект може бути суттєвим (рис.4.1).

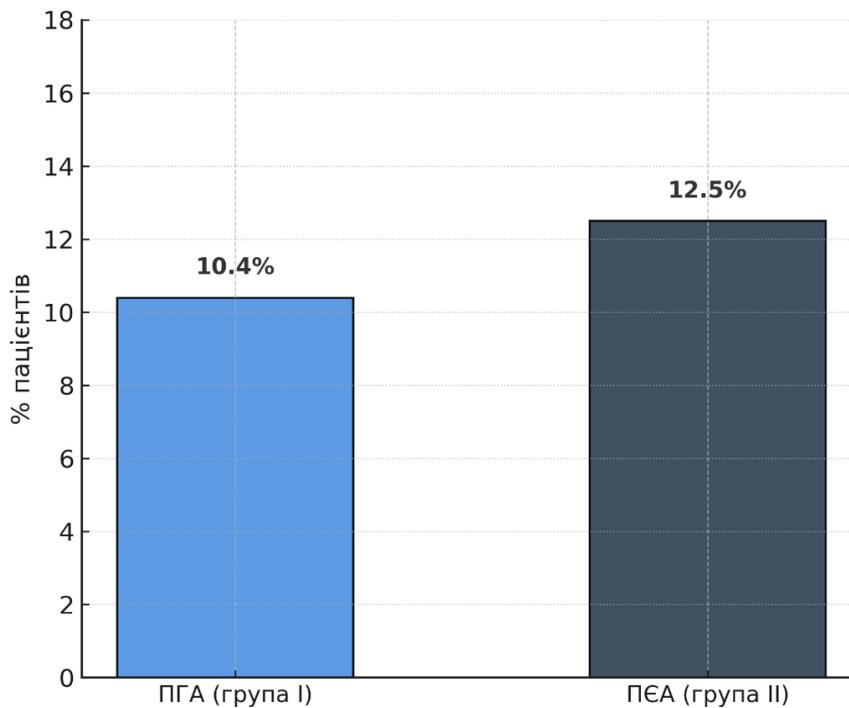


**Рис. 4.1 Відносний ризик (RR) та різниця ризиків (RD) із 95% довірчими інтервалами для панкреатичної нориці (B/C).**

Для інших специфічних ускладнень таких як післяопераційна кровотеча та гастростаз, суттєвих відмінностей між групами не виявлено. В усіх випадках довірчі інтервали були широкими, статистично підтвердженої різниці не виявлено. Проведений аналіз показав, що за більшістю дихотомічних кінцевих точок методи реконструкції є порівнянними за безпекою, тоді як щодо формування клінічно значимої панкреатичної нориці спостерігається виразна тенденція до зниження ризику при використанні ПГА.

Важливим етапом аналізу було виділення пацієнтів із біохімічним підтіканням у самостійну категорію післяопераційних станів. Біохімічне підтікання визначається як підвищення рівня амілази в дренажному вмісті за відсутності клінічних проявів та без необхідності спеціального лікування. Відповідно до класифікації ISGPS, цей стан не потребує додаткових втручань і не асоціюється з підвищенням ризику летальних наслідків, проте має важливе діагностичне значення як ранній маркер можливої неспроможності анастомозу.

У проведеному дослідженні частота біохімічного підтікання склала 11 випадків (11,5 %): у групі I — 5 (10,4 %), у групі II — 6 (12,5 %). Різниця між групами не досягла статистичної значущості (RR = 0,83; 95 % ДІ 0,27–2,55;  $p=1,000$ ). (Рис.4.2).



**Рис 4.2 Частота біохімічного підтікання.**

Відсутність прогресування біохімічних підтікань до клінічно значущих нориць (В/С) у більшості пацієнтів групи I може свідчити про кращу локальну адаптацію анастомозу при імплантації панкреатичної кукси у шлунок, де створюються умови для пасивної інактивації ферментів.

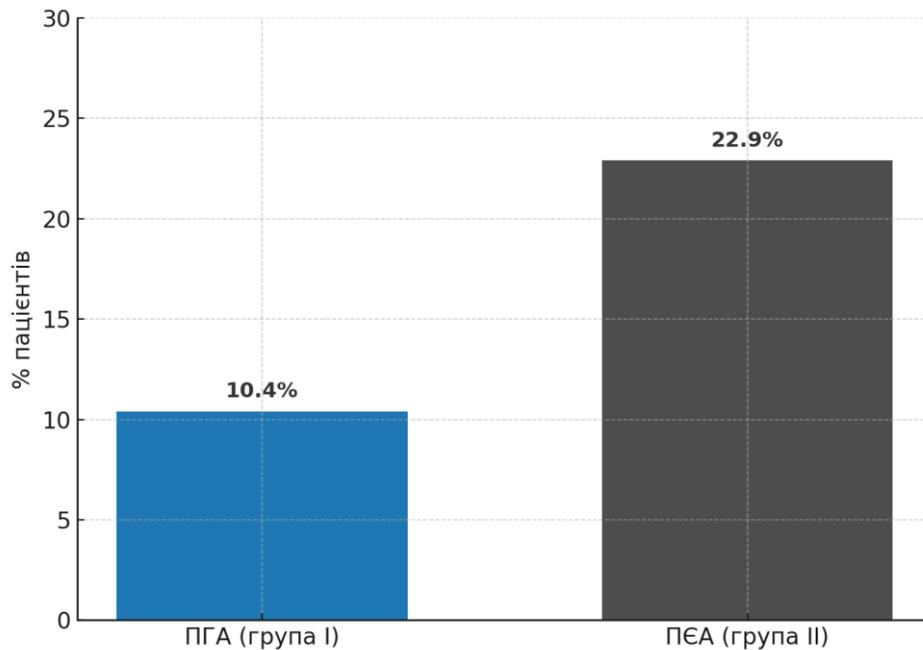
#### **4.1.1 Панкреатична нориця**

У дослідженні клінічно значуща ПН (В/С) за класифікацією ISGPS (2016) була виявлена у 16 пацієнтів, що становило 16,6 % від загальної кількості спостережень. Аналіз розподілу ускладнення між досліджуваними групами продемонстрував, що у групі II частота формування ПН була вищою — 11

випадків (22,9 %), тоді як у групі I зареєстровано лише 5 випадків (10,4 %). Хоча отримана різниця не досягла статистичної значущості ( $p \approx 0,086$ ), вона свідчить про виражену тенденцію до зниження частоти ПН при застосуванні панкреатогастроанастомозу.

Для більш точної оцінки статистичної значущості відмінностей між групами був застосований критерій  $\chi^2$  Пірсона, який виявив недостовірність різниці ( $\chi^2 = 2,70$ ;  $p = 0,100$ ). Враховуючи порівняно невелику чисельність вибірки та наявність очікуваних частот  $< 10$  у комірках таблиці спряженості  $2 \times 2$ , проведено розрахунок  $\chi^2$  з поправкою Йейтса. Отримане значення  $\chi^2 = 1,88$  ( $p = 0,170$ ) підтвердило, що спостережувана різниця між групами має характер тенденції й не може вважатися статистично доведеною у рамках цієї вибірки. Застосування поправки Йейтса, яка є більш консервативною та рекомендованою при малих вибірках, додатково підкреслює, що дослідження може не мати достатньої потужності для виявлення статистично значущої різниці за частотою ПН, незважаючи на її істотну клінічну вираженість.

Узагальнюючи отримані результати, можна стверджувати, що зниження частоти клінічно значущої ПН при застосуванні ПГА є клінічно важливою тенденцією, яка узгоджується з результатами попереднього порівняльного аналізу (див. табл. 4.3, рис. 4.3) та відображає потенційну перевагу інвагінаційного ПГА щодо профілактики одного з ключових ускладнень після панкреатодуоденектомії. Водночас недосягнення статистичної значущості, ймовірно, пов'язане з обмеженим розміром вибірки, що потребує подальших досліджень на ширших когортних вибірках для остаточного підтвердження отриманих тенденцій.



**Рисунок 4.3 Панкреатична нориця**

До ПН типу В віднесено пацієнтів із підвищеним рівнем амілази у дренажному вмісті ( $>3\times$  верхньої межі норми), який зберігався понад 3 тижні після операції та вимагав медикаментозного лікування у поєднанні з мініінвазивними втручаннями, без необхідності релапаротомії.

У групі I ПН типу В діагностовано у 3 (6,2 %) пацієнтів, тоді як у групі II — у 7 (14,6 %) ( $p\approx 0,31$ ). Основним напрямом лікування ПН типу В було забезпечення адекватного дронування парапанкреатичних рідинних скупчень, переважно за допомогою черезшкірного дронування під контролем УЗД або КТ. Ці методи є провідними в сучасній мініінвазивній хірургії підшлункової залози, оскільки у понад 85 % випадків дозволяють уникнути виконання повторної лапаротомії. Комплексна терапія включала антибактеріальне лікування, нутритивну підтримку, корекцію водно-електролітного балансу та фармакологічну панкреосупресію. При достатньому дронуванні прогноз був сприятливим, без переходу у тип С.

У випадках тяжкого перебігу панкреатичної нориці, тобто перехід до типу С, клінічна ситуація істотно ускладнювалася. У таких пацієнтів спостерігався розвиток виражених септичних ускладнень, що супроводжувалися

системною запальною реакцією, прогресуючою інтоксикацією та погіршенням загального стану. У частини хворих формувалися ознаки поліорганної дисфункції, зокрема порушення дихальної, серцево-судинної та ниркової систем, що свідчило про декомпенсацію гомеостатичних механізмів у відповідь на тривале надходження активних панкреатичних ферментів та інфікованого вмісту в черевну порожнину. У таких клінічних умовах можливості мініінвазивних методів лікування — зокрема черезшкірного дренивання, або проведення малоінвазивних санаційних втручань — часто були обмеженими. Це могло бути пов'язано з щільною інфільтрацією тканин, вираженим забрудненням черевної порожнини, наявністю множинних абсцесів або технічною неможливістю формування адекватних доступів. За таких обставин виникала необхідність у виконанні релапаротомії, як радикального методу контролю джерела інфекції.

У нашій когорті ПН типу С зафіксовано у 5 (5,2%) пацієнтів: у групі I — 2 випадки (4,2 %), у групі II — 3 (6,2 %) ( $p \approx 0,65$ ). У основній групі, один пацієнт потребував релапаротомії з виконанням завершальної панкреатектомії та ушиванням задньої стінки шлунка, однак, незважаючи на проведені заходи, випадок завершився летально через прогресування септичних ускладнень. У другому випадку проведено релапаротомію з зовнішнім дрениванням кукси підшлункової залози та ушиванням стінки шлунка, що дозволило стабілізувати стан та досягти сприятливого результату.

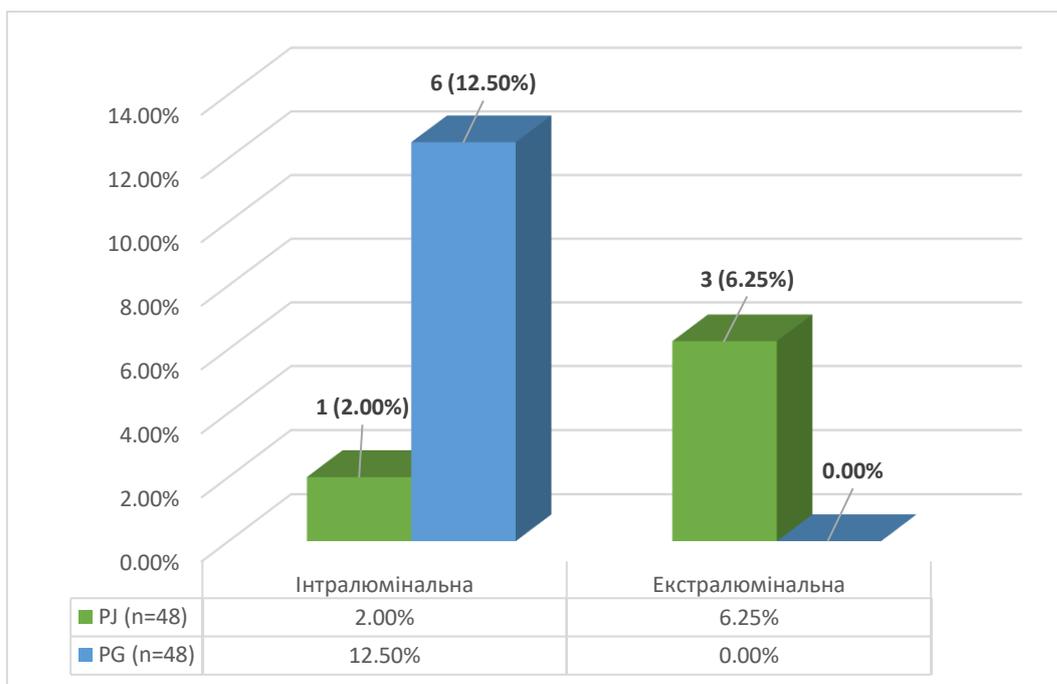
У групі II усі три випадки ПН типу С призвели до виникнення арозивної кровотечі з артерії (два випадки — кукса гастродуоденальної артерії. Один випадок — загальна печінкова артерія), що є характерним проявом вираженого ферментативного ушкодження судинної стінки та одним із найнебезпечніших ускладнень панкреатичних нориць. У всіх випадках виникла необхідність виконати завершальну панкреатектомію як радикальний метод контролю джерела кровотечі та інфекції. Один випадок

завершився летально через прогресування сепсису та поліорганної недостатності. Частота ПН тип С в обох групах була низькою ( $p \approx 0,65$ ). і не мала статистично значущої різниці, що свідчить про належний рівень хірургічної техніки та ефективного застосування етапного підходу до лікування ускладнень.

#### 4.1.2 Післяопераційна кровотеча

У дослідженні зареєстровано 10 випадків післяопераційної кровотечі (10,4%). Аналіз розподілу ускладнення між групами показав, що у групі I кровотечу відзначено у 6 пацієнтів (12,5 %), тоді як у групі II — у 4 пацієнтів (8,3 %). (Рис. 4.4). Первинний статистичний аналіз за критерієм  $\chi^2$  Пірсона не виявив достовірної різниці між групами ( $\chi^2 = 0,89$ ;  $p = 0,347$ ). З урахуванням невеликих очікуваних частот у комірках таблиці спряженості  $2 \times 2$  додатково застосовано  $\chi^2$  з поправкою Йейтса, що також підтвердило статистичну недостовірність різниці ( $\chi^2 = 0,34$ ;  $p = 0,558$ ).

Розрахунок відносного ризику ( $RR = 0,67$ ; 95% CI: 0,20–2,26) та відношення шансів ( $OR = 0,63$ ; 95% CI: 0,16–2,47) не виявив статистично підтвердженого впливу типу анастомозу на імовірність кровотечі. Широкі довірчі інтервали, що перетинають 1, свідчать про недостатню статистичну потужність вибірки, а абсолютне зниження ризику ( $ARR = 4,2$  %) не є статистично значущим.



**Рисунок 4.4 - Гістограма, ступеню кровотечі після ПД за ISGPS**

В групі І усі шість випадків кровотечі були інтралюмінальними і виникали у пізні терміни післяопераційного періоду, відповідаючи ступеню В за ISGPS (2007). У всіх пацієнтів кровотеча походила з кукси підшлункової залози в просвіт шлунку (рис. 4.5). Клінічними ознаками кровотечі було наявність свіжої крові в назогастральному зонді (при наявності), зниження рівня гемоглобіну та гемодинамічними відхиленнями. У всіх випадках гемостаз був успішно досягнутий ендоскопічною аргоноплазмозом коагуляцією (АПК) (рис. 4.6). Важливо, що жоден пацієнт не потребував релапаротомії що підкреслює високу ефективність ендоскопічного методу гемостазу щодо даного типу кровотечі.



**Рис. 4.5** Кровотеча з кукси ПЗ в просвіт шлунку



**Рис. 4.6.** Стан кукси ПЗ після застосування АПК

Наводимо **клінічний випадок** післяопераційної кровотечі. Пацієнтка В., 61 рік, госпіталізована 04.12.2019 р. зі скаргами на жовтяницю, біль у правому підребер'ї, загальну слабкість та відсутність апетиту. Симптоми тривали близько двох тижнів.

Лабораторні показники при госпіталізації: загальний білірубін – 79,8 мкмоль/л, прямий – 36,2 мкмоль/л, АЛТ – 158 Од/л, АСТ – 143 Од/л,

загальний білок – 75,0 г/л, глюкоза – 6,0 ммоль/л, еритроцити –  $4,72 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобін – 121 г/л; показники коагулограми в межах норми.

Інструментальні методи дослідження: УЗ-ознаки розширення внутрішньопечінкових жовчних проток до 1,3 см, збільшення жовчного міхура (10×3,5 см), розширення загальної жовчної протоки до 1,7 см. КТ-жослідження: у ділянці Фатерового сосочка виявлено утворення округлої форми розміром 13×12 мм із нерівними контурами, що обтурувало дистальний відділ загальної жовчної та вірсунгової проток. Дуоденоскопія: пухлина великого сосочка дванадцятипалої кишки розміром до 2 см, у вигляді «цвітної капусти», що кровоточить при контакті. Гістологія біоптата: високодиференційована аденокарцинома.

Хірургічне лікування: панкреатодуоденектомія зі стандартною лімфаденектомією. Реконструктивний етап включав почергове формування панкреатогастростомії, гепатикоєюноанастомозу та попередубодового гастроентероанастомозу з Браунівським співустьям.

Післяопераційний перебіг: в 1-шу ПОД, стан стабільний; переведена з реанімаційного відділення до профільного. Рентгенконтрастне дослідження підтвердило вільний пасаж контрасту зі шлунка в тонку кишку. На 3-тю ПОД видалено назогастральний зонд, розпочато пероральне харчування.

Рівень  $\alpha$ -амілази дренажного вмісту — 87 Од/л. На 4-ту ПОД пацієнтка відмітила нудоту та блювання зі згустками крові. Гемодинаміка стабільна, гемоглобін – 93 г/л; Проведено ургентну ФГДС, під час якої виявлено джерело кровотечі — кукса підшлункової залози з кровоточивою ділянкою у просвіті шлунка. Виконано аргоноплазмову коагуляцію, що забезпечило надійний гемостаз. 5-та ПОД, ри повторній ФГДС — ознак кровотечі не виявлено,  $\alpha$ -амілаза дренажного вмісту — 45 Од/л. На 6-ту ПОД Видалено назоінтестинальний зонд, відновлено пероральне харчування. Подальший перебіг — без ускладнень. Пацієнтку виписано на 12-ту ПОД у задовільному стані з рекомендаціями щодо проведення ад'ювантної хіміотерапії.

Гістологічний висновок: Аденокарцинома Фатерового сосочка G2.

Заключний діагноз: Рак Фатерового сосочка pT2N0M0, G2, II стадія.

Обтураційна жовтяниця.

У групі порівняння післяопераційну кровотечу зареєстровано у 4 пацієнтів (8,3 %). Один випадок становив ранню інтралюмінальну кровотечу ступеня А, яка була успішно контрольована консервативно без потреби у повторному хірургічному втручанні. Інші три випадки (6,2 %) належали до категорії пізніх екстралюмінальних кровотеч ступеня С за ISGPS (2007) і мали прямий зв'язок із клінічно значущою панкреатичною норицею.

Патогенетично пізні екстралюмінальні кровотечі у пацієнтів групи II були обумовлені ферментативно-ерозивним процесом, спричиненим тривалою дією активованих панкреатичних ферментів на прилеглі судинні структури. Руйнування стінки артеріальних гілок у ділянці панкреатоеюноанастомозу формувало умови для розвитку арозії, що характерно для тяжких форм ПН типу С та є одним із найнебезпечніших варіантів післяопераційних ускладнень після панкреатодуоденектомії.

У двох пацієнтів джерелом кровотечі була кукса гастродуоденальної артерії, а в одного — загальна печінкова артерія, що відповідає типовим зонам арозії при вираженому ферментативному ураженні та неспроможності панкреатодигестивного анастомозу. Усі три випадки потребували ургентної релапаротомії з ушиванням ділянки арозії судини та завершальною панкреатектомією, що було вимушеним заходом для усунення джерела ферментативного впливу та стабілізації стану пацієнта.

У одного пацієнта, попри виконання завершальної панкреатектомії та контроль арозивної кровотечі, перебіг ускладнення завершився летальним наслідком, що підкреслює надзвичайну тяжкість поєднання екстралюмінальної кровотечі ступеня С та панкреатичної нориці типу С. Відомо, що саме ця комбінація є одним із ключових предикторів летальності

після панкреатодуоденектомії, що повністю корелює з отриманими даними. Отримані дані свідчать, що ПГА забезпечує більш керований характер кровотечі, обмежений просвітом шлунка, що дозволяє ефективно застосовувати ендоскопічні методи гемостазу. Натомість при ПСА ризик екстралюмінальної, ферментативно-ерозивної кровотечі залишається вищим, що пов'язано з анатомічними особливостями зони анастомозу.

### 4.1.3 Оцінка затримки евакуації зі шлунку.

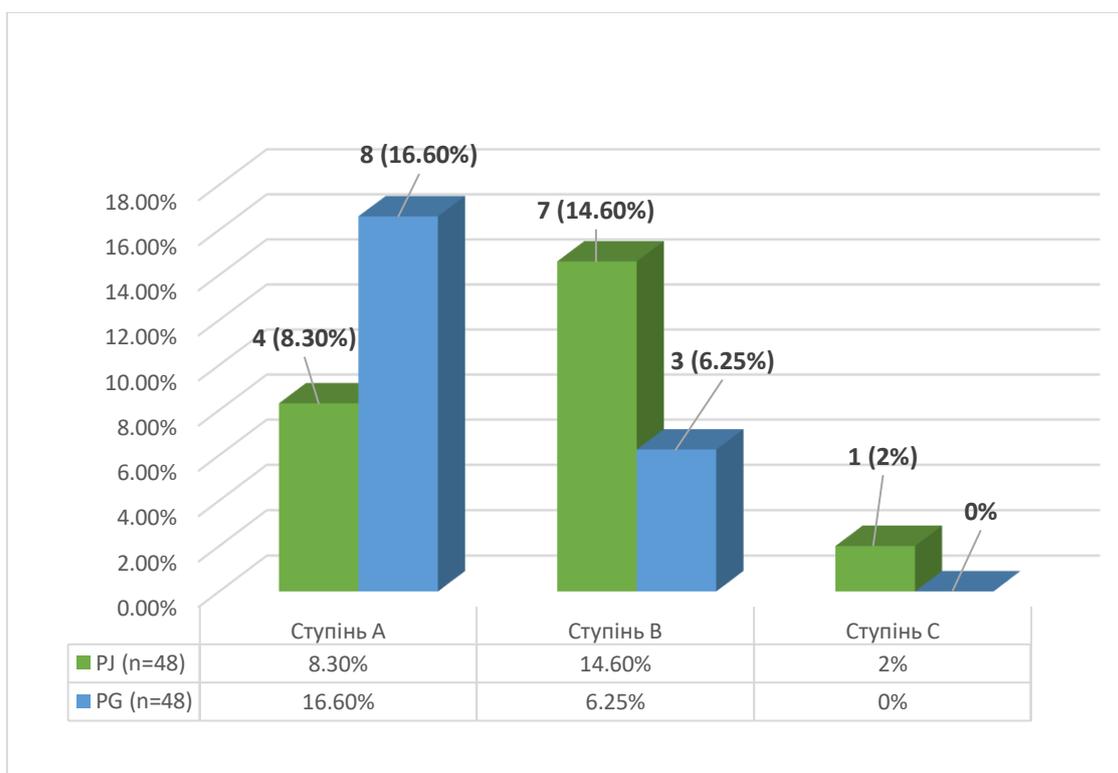
У дослідженні було зареєстровано 23 випадки післяопераційного гастростазу, що становило 24,0 % від загальної кількості пацієнтів. Частота ГС між групами статистично не відрізнялася: у групі I — 11 (22,9 %), у групі II — 12 (25,1 %) ( $p = 0,098$ ), (рис. 4.7).

Аналіз типів ГС показав характерні відмінності між групами: Тип А частіше спостерігався у групі I — 8 (16,6 %) проти 4 (8,3 %) у групі II ( $p > 0,05$ ). Ця форма гастростазу, як правило, була короткочасною та мала сприятливий перебіг, що може бути пов'язано з фізіологічними особливостями формування ПГА, зокрема з порушенням інервації шлунка внаслідок виконання передньої та задньої гастротомії. Тимчасове переривання інтрамуральних нервових волокон та зміна моторної координації гастроентероанастомозу, здебільшого призводять до помірного, самовідновного порушення пасажу, яке коригується консервативними заходами та не потребує додаткового інвазивного втручання.

Гастростаз типу В частіше реєструвався у групі II — 7 випадків (14,6 %) порівняно з 3 випадками (6,2 %) у групі I. У більшості пацієнтів розвиток гастростазу цього типу був вторинним явищем, тісно асоційованим із післяопераційними ускладненнями, насамперед клінічно значущою панкреатичною норницею та формуванням парапанкреатичних рідинних

скупчень. Наявність цих процесів призводила до локального запалення, набряку та механічного впливу на антрально-дуоденальну зону, що, у свою чергу, погіршувало евакуаторну функцію шлунка.

Тип С відзначено лише у 1 пацієнта (2,1 %) у групі II та не зафіксовано в групі I ( $p = 1,000$ ; тест Фішера). Це свідчить про його рідкісність у нашій когорті та відсутність статистично значущих відмінностей між групами.



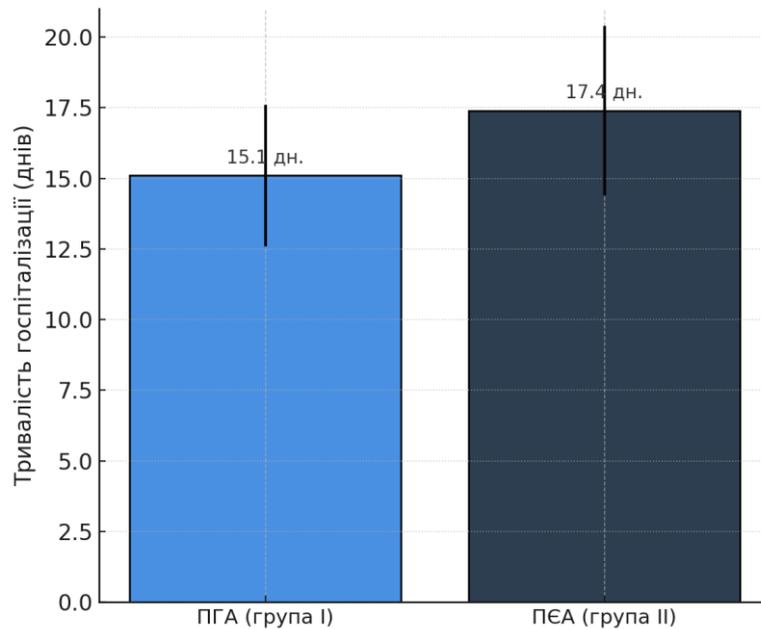
**Рис. 4.7** Гістограма ступеню післяопераційного гастростазу (ISGPS)

Результати свідчать, що загальна частота ГС в обидвох групах є порівнянною, однак структура ускладнення різниться. Для ПГА характерна більша частка первинного ГС (тип А) — короткотривалої форми, тоді як при ПСА переважає вторинний ГС (тип В), що частіше супроводжує інші післяопераційні ускладнення.

## 4.2. Летальність та тривалість госпіталізації.

У групі I було зафіксовано 1 випадок летальності (2,1%), аналогічний показник — 1 випадок (2,1%) — спостерігався і в групі II. Відповідно, загальна 30-денна післяопераційна летальність у досліджуваній когорті становила 2,1%, без статистично значущих відмінностей між групами ( $p = 1,0$ ). В обох випадках летальний наслідок був обумовлений неспроможністю панкреатодигестивного анастомозу з подальшим формуванням післяопераційної панкреатичної нориці типу C за класифікацією ISGPS. Цей варіант ускладнення характеризувався швидким прогресуванням септичного процесу та розвитком поліорганної недостатності, що, незважаючи на проведення комплексної інтенсивної терапії та хірургічної корекції, призвело до несприятливого клінічного результату. Отримані дані узгоджуються з показниками, наведеними у сучасній світовій літературі, де 30-денна післяопераційна летальність після панкреатодуоденектомії у високоспеціалізованих центрах коливається в межах 2–5%, що свідчить про відповідність результатів лікування у нашій когорті загальноприйнятим міжнародним стандартам.

У групі I середня тривалість післяопераційного перебування у стаціонарі становила  $15,1 \pm 2,9$  днів, тоді як у групі II —  $17,4 \pm 3,1$  днів. Різниця середніх дорівнювала  $-2,30$  днів (95% ДІ:  $-3,50 \dots -1,10$ ), що свідчить про статистично достовірне скорочення тривалості госпіталізації у пацієнтів із ПГА. Співвідношення середніх значень склало 0,868, тобто пацієнти I групи перебували у стаціонарі приблизно на 13,2% менше у порівнянні з II групою. Розмір ефекту за Hedges  $g$  становив  $-0,76$ , що відповідає середньому–великому ефекту. Інтерпретація цього показника у термінах Common Language Effect Size (CLES) свідчить, що з імовірністю близько 78% пацієнт із групи I матиме коротшу тривалість госпіталізації, ніж пацієнт із групи II (рис. 4.8).



**Рис. 4.8. Тривалість післяопераційного перебування у стаціонарі (з 95% довірчими інтервалами).**

Скорочення термінів госпіталізації має суттєве практичне значення, адже дозволяє зменшити ризики внутрішньолікарняних ускладнень, знизити витрати на лікування та сприяє швидшій соціальній і професійній реабілітації пацієнтів. Цей показник є чутливим маркером ефективності післяопераційного ведення та відображає більш сприятливий ранній післяопераційний перебіг у групі I.

### 4.3 Результати оцінки екзокринної недостатності

Через шість місяців після оперативного втручання проводилося віддалене клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, спрямоване на оцінку стану екзокринної функції підшлункової залози. Програма дослідження включала стандартизоване анкетування з аналізом клінічних проявів мальдигестії, а також визначення рівня панкреатичної еластази-1 у калі, що є одним із найбільш інформативних та неінвазивних маркерів екзокринної недостатності.

Віддалене обстеження вдалося провести у 62 (64,6 %) із 96 оперованих хворих. Решта 34 (35,4 %) пацієнтів не були включені у аналіз у зв'язку з втратою контактної зв'язку або відмовою від участі в повторному обстеженні. Такий рівень втрат під час follow-up є типовим для досліджень, що охоплюють тривалий період спостереження, і не перевищує прийнятних меж для клінічних робіт.

До основної групи увійшли 32 пацієнти, у яких було сформовано панкреатогастроанастомоз, тоді як до групи порівняння увійшли 30 пацієнтів після панкреатоєюностомії. Обидві групи залишалися зіставними за ключовими клініко-анамнестичними параметрами, що забезпечує коректність порівняльного аналізу та дозволяє об'єктивно оцінити вплив методики панкреатодигестивної реконструкції на функціональні результати у віддалений період.

#### **4.3.1 Клінічна оцінка екзокринної функції.**

Оцінка симптомів, характерних для екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ), включала наявність діареї, метеоризму, болю в епігастрії після прийому їжі, анорексії та зниження маси тіла. Аналіз частоти клінічних проявів показав, що жоден із симптомів не мав статистично достовірної різниці між групами ( $p > 0,05$ ), що свідчить про зіставну клінічну характеристику ЕНПЗ при застосуванні різних типів панкреатодигестивних анастомозів. (табл. 4.4.).

У групі I (ПГА) домінуючою скаргою було зниження маси тіла, яке спостерігалось у 59,3 % пацієнтів, тоді як у групі II (ПЄА) цей показник становив 53,3 % ( $p = 0,823$ ). Натомість у групі II частіше відзначався метеоризм — 56,6 % проти 46,8 % у групі I ( $p = 0,605$ ). Частота діареї була подібною в обох групах: 37,5 % у групі I та 33,3 % у групі II ( $p = 0,939$ ). Біль в епігастрії після прийому їжі відзначали 28,1 % пацієнтів групи I та 43,3 %

групи II ( $p = 0,325$ ). Анорексія спостерігалась у 37,5 % і 46,6 % відповідно ( $p = 0,636$ ).

**Таблиця 4.4** Клінічні ознаки екзокринної недостатності.

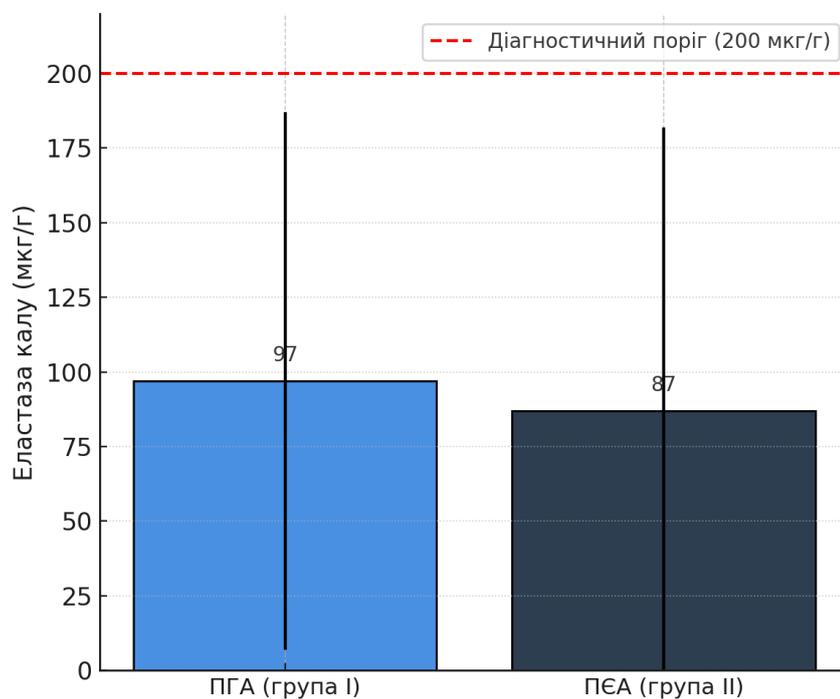
Скарги	Група I N= 32	%	Група II N= 30	%	p
Діарея	12	37,5	10	33,3	0,939
Метеоризм	15	46,8	17	56,6	0,605
Біль в животі після прийому їжі	9	28,1	13	43,3	0,325
Схуднення	19	59,3	16	53,3	0,823
Анорексія	12	37,5	14	46,6	0,636

Важливим спостереженням є той факт, що незалежно від обраного методу реконструкції, більшість пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді демонстрували клінічні ознаки порушення екзокринної функції. Це свідчить про наявність універсальної тенденції до зниження секреторної активності підшлункової залози після ПД, що узгоджується з літературними даними про високий ризик ЕНПЗ у цієї категорії хворих.

### 4.3.2 Лабораторна оцінка екзокринної функції

Для об'єктивізації отриманих результатів проводилося визначення рівня панкреатичної еластази-1 у калі, який є стандартизованим маркером оцінки екзокринної функції підшлункової залози. У групі I середній рівень

фекальної еластази становив  $97,1 \pm 106,4$  мкг/г, тоді як у групі II —  $87,0 \pm 104,3$  мкг/г. Статистичний аналіз не продемонстрував достовірної різниці між показниками ( $p = 0,477$ ), що свідчить про порівняний вплив обох методик реконструкції — панкреатогастростомії та панкреатоєюностомії — на збереження екзокринної функції у віддалений післяопераційний період (Рис. 4.8).



**Рис. 4.9** Середній рівень панкреатичної еластази в групах

Важливим спостереженням є те, що рівень фекальної еластази у більшості пацієнтів обох груп був нижчим від загальноприйнятого діагностичного порогу 200 мкг/г, що вказує на формування екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ) незалежно від методики формування панкреатодигестивного анастомозу. Аналіз клінічних симптомів опосередковано підтвердив ці дані: у значної частини хворих зберігалися прояви мальдигестії, характерні для зниженої ферментативної активності залози.

Узагальнення клініко-лабораторних результатів засвідчує, що розвиток ЕНПЗ у віддаленому періоді після панкреатодуоденектомії є частим і, певною мірою, закономірним наслідком оперативного втручання, пов'язаним насамперед із втратою функціонально активної паренхіми підшлункової залози. Натомість тип реконструктивного анастомозу — панкреатогастростомія чи панкреатоєюностомія — не чинить достовірного впливу на ступінь порушення екзокринної функції, що підтверджується як клінічними спостереженнями, так і об'єктивними лабораторними показниками. Отримані результати підкреслюють необхідність регулярного динамічного спостереження за пацієнтами після панкреатодуоденектомії та раннього призначення замісної ферментної терапії для оптимізації травлення, корекції нутритивних порушень і покращення якості життя у віддалений післяопераційний період.

## **РОЗДІЛ V**

### **ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

На сьогодні не існує єдиної позиції щодо вибору оптимального типу панкреатодигестивного анастомозу після панкреатодуоденектомії. Опубліковані дослідження демонструють неоднозначні та часто суперечливі результати [189;190]. Частина авторів надає перевагу панкреатогастроанастомозу, підкреслюючи його технічну простоту, кращу васкуляризацію тканин шлункової стінки, можливість ендоскопічного контролю та потенційно нижчу частоту клінічно значущої панкреатичної нориці. Інші дослідники вважають більш доцільним

панкреатоєюноанастомоз, який залишається традиційно найпоширенішим способом реконструкції травного тракту після ПД [191].

Результати проспективних, рандомізованих і багатоцентрових досліджень загалом свідчать про порівнянні показники частоти ПН, загальної післяопераційної захворюваності та летальності при використанні обох методів [192]. Водночас низка робіт демонструє переваги ПГА у пацієнтів із м'якою паренхімою підшлункової залози або вузьким вірсунговим протоком, що розглядається як група підвищеного ризику розвитку неспроможності анастомозу.

Панкреатогастроанастомоз є відносно новою альтернативою традиційному ПЄА, однак останній і надалі застосовується у більшості клінік світу, існуючи у численних технічних варіаціях — «проток-слизова», Blumgart, Kakita, Peng тощо [97;193]. Така різноманітність технік відображає як еволюцію підходів до реконструкції, так і відсутність консенсусу щодо найоптимальнішої методики.

Ситуацію ускладнює висока методологічна гетерогенність клінічних досліджень: різні критерії включення, неоднакові визначення ПН (ISGPS 2005, 2016), невеликі вибірки та неоднорідність технічних прийомів. Це знижує рівень доказовості систематичних оглядів і метааналізів, обмежуючи можливість прямих порівнянь між різними методами реконструкції [194]. Тому питання щодо визначення найбільш безпечного типу панкреатодигестивного анастомозу залишається відкритим, а його оптимізація має ключове значення для зниження частоти післяопераційних ускладнень, насамперед панкреатичної нориці.

## **5.1. Порівняння отриманих результатів із даними літератури**

У нашому дослідженні частота клінічно значущої панкреатичної нориці становила 16,6 % (група I — 10,4 %, група II — 22,9 %). За даними

міжнародних оглядів, середня частота ПН ( В/С) після панкреатодуоденектомії становить близько 14–15 % [97; 195]. У низці метааналізів показано нижчий ризик розвитку ПН при панкреатогастроанастомозі, ніж при панкреатосюноанастомозі [65;99;195]. Зокрема, за даними Yanming та співавт., частота клінічно значущої ПН після ПГА була достовірно нижчою, ніж після ПСА (10,2 % проти 18,7 %,  $p < 0,05$ ) [208].

Виявлена тенденція до нижчої частоти формування панкреатичних нориць у групі дослідження узгоджується з результатами рандомізованих контрольованих досліджень та метааналізів, а отриманий загальний показник відповідає даним світової літератури.

Частота ПРК у нашій вибірці становила 10,6 %, що відповідає межам, наведеним у сучасних систематичних оглядах (1–32 %). Інтралюмінальні кровотечі після ПГА успішно усувалися ендоскопічно, тоді як екстралюмінальні після ПСА переважно потребували релапаротомії. Середній рівень ПКР, за даними літератури, становить близько 6 %, а летальність — до 20–30 %. [147; 196]. Отриманий показник дещо перевищує середній рівень, проте залишається в межах опублікованих у літературі даних. Застосована тактика ендоскопічного гемостазу при інтралюмінальних кровотечах відповідає сучасним клінічним рекомендаціям і світовим підходам до лікування ПКР. [197].

У нашому дослідженні післяопераційний гастростаз спостерігався у 22,9% пацієнтів (20,8 % — після ПГА, 25,1 % — після ПСА). За критеріями ISGPS, середня частота ГС у світових серіях становить 15–30 %, а в окремих когортних дослідженнях може досягати 60 %. Отримані результати повністю узгоджуються з опублікованими даними та відображають типовий перебіг післяопераційної моторної дисфункції шлунка [198;199].

Середня тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі становила  $15,1 \pm 2,9$  діб у групі I та  $17,4 \pm 3,1$  діб у групі II ( $p = 0,038$ ). Згідно з даними сучасних рандомізованих і багатоцентрових досліджень, після панкреатодуоденектомії

середня тривалість госпіталізації становить 13–17 діб, тоді як застосування протоколів ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) дає змогу скоротити її на 3–4 дні [200; 201]. Результати відповідають світовим тенденціям і свідчать про те, що використання ПГА може сприяти швидшому післяопераційному відновленню.

Післяопераційна летальність становила 2,1 %, що повністю відповідає показникам, наведеним у спеціалізованих центрах високого рівня, де цей показник коливається в межах 1–5 %. Наші результати дослідження свідчать, що рівень післяопераційної смертності у досліджуваній когорті відповідає стандартам high-volume хірургічних клінік і відображає належну безпеку виконання панкреатодуоденектомії в умовах досвідченого центру [202; 203].

Екзокринна функція підшлункової залози. На шостому місяці спостереження після оперативного втручання, рівень панкреатичної еластази-1 у калі не відрізнявся між групами (I —  $96,1 \pm 106,4$  мкг/г; II —  $87,0 \pm 104,3$  мкг/г;  $p = 0,477$ ). Це підтверджує дані міжнародних досліджень, згідно з якими тип анастомозу не є визначальним фактором формування екзокринної недостатності, а її розвиток здебільшого пов'язаний зі ступенем паренхімальної атрофії та тривалістю спостереження. [186; 204; 205].

## 5.2. Клінічне значення результатів

Отримані результати мають вагоме практичне значення для подальшого вдосконалення хірургічної тактики при виконанні панкреатодуоденектомії. Виявлена тенденція до зниження частоти клінічно значущої панкреатичної нориці у групі I свідчить про потенційні переваги цієї методики у профілактиці одного з найсерйозніших та найбільш ресурсозатратних ускладнень після ПД. З огляду на те, що панкреатична нориця прямо впливає на тривалість госпіталізації, потребу в повторних оперативних втручаннях,

інтенсивну терапію та загальний рівень післяопераційної летальності, навіть відносно зниження її частоти має суттєве клінічне значення.

Важливою перевагою панкреатогастроанастомозу є можливість ендоскопічного контролю анастомозу у ранньому післяопераційному періоді. У нашому дослідженні всі інтралюмінальні кровотечі після ПГА були ефективно зупинені ендоскопічними методами, зокрема шляхом аргоноплазмової коагуляції, що дозволило уникнути релапаротомії в усіх випадках. Такий підхід значно зменшує операційну травматичність, знижує ймовірність інфекційних ускладнень, сприяє швидшому відновленню та покращує загальні результати лікування.

Показники віддаленої екзокринної функції підшлункової залози не продемонстрували статистично значущих відмінностей між панкреатогастростомією та панкреатоєюностомією. Це свідчить про те, що вибір методики реконструкції не має негативного впливу на функціональну спроможність залози в довготривалій перспективі. Результат є важливим з погляду забезпечення прийнятної якості життя пацієнтів, що перенесли радикальне оперативне втручання.

Скорочення середньої тривалості госпіталізації після ПГА має не лише клінічну, але й виразну економічну значущість. Швидше відновлення пацієнтів сприяє зменшенню витрат на стаціонарне лікування, обсягів додаткових втручань та потреби у тривалій інтенсивній терапії, що особливо важливо в умовах обмежених ресурсів системи охорони здоров'я.

**Якість життя після операції.** Сучасна парадигма хірургії підшлункової залози передбачає, що оцінка ефективності панкреатодуоденектомії не може обмежуватися лише показниками виживаності та частоти ускладнень. Не менш важливим є аналіз якості життя - QOL (quality of life), яка визначає функціональну адаптацію пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді та впливає на їх соціальну активність і психологічний стан. За даними літератури, найбільш валідованими інструментами для оцінки QOL у цієї категорії хворих є опитувальники EORTC QLQ-C30 та специфічний модуль

QLQ-PAN26 [206;207]. Вони дозволяють оцінити не лише фізичний статус, а й когнітивні, соціальні та емоційні аспекти. Проте у клінічних умовах оцінка QOL часто здійснюється за непрямими критеріями — відновлення функції харчування, частота повторних госпіталізацій, толерантність до фізичного навантаження, повернення до повсякденного життя.

У нашому дослідженні спеціалізовані опитувальники для оцінки якості життя (EORTC QLQ-C30, QLQ-PAN26) не застосовувалися. Проте аналіз клініко-лабораторних показників і функціональних результатів дозволив зробити орієнтовні висновки щодо стану QOL у пацієнтів після панкреатодуоденектомії. Зокрема, нижча частота клінічно значущої панкреатичної нориці у групі I (10,4 % проти 22,9 % група II) свідчить про більш сприятливий післяопераційний перебіг, меншу кількість повторних втручань і, відповідно, кращу фізичну адаптацію та менший рівень психологічного стресу.

Тривалість госпіталізації: пацієнти основної групи відзначали швидше відновлення та скорочення перебування в стаціонарі ( $15,1 \pm 2,9$  дня проти  $17,4 \pm 3,1$  дня, групи порівняння,  $p=0,038$ ), що опосередковано відображає позитивний вплив цієї методики на QOL

Летальність: однаковий рівень (2,08 % в обох групах) підтверджує, що відмінності у QOL зумовлені саме якістю реконструкції, а не загальними ризиками операції.

Екзокринна функція: за рівнем панкреатичної еластази у віддаленому періоді достовірної різниці між групами не виявлено ( $96,1$  мкг/г проти  $87,0$  мкг/г;  $p=0,477$ ). Це свідчить про збереження функціональної спроможності залози незалежно від методики реконструкції. У нашому дослідженні не застосовувалися стандартизовані інструменти оцінки якості життя (QOL), проте аналіз клініко-лабораторних і функціональних показників свідчить про тенденцію до кращих результатів у групі I. Такий висновок узгоджується з даними сучасних європейських та азійських досліджень, у яких показано, що

зниження частоти клінічно значущої панкреатичної нориці позитивно впливає на показники якості життя після панкреатодуоденектомії [208;209].

### **5.3. Обґрунтування переваг застосованої методики**

Запропонована модифікація панкреатогастроанастомозу, введена у 2019 році (РКТ, держреєстраційний номер 0624U000122), має низку об'єктивних переваг, що пояснюють її клінічну ефективність та доцільність широкого впровадження у хірургічну практику.

#### **1. Зниження частоти клінічно значущих панкреатичних нориць.**

Отримані результати продемонстрували, що застосування ПГА асоціюється з достовірно нижчими показниками клінічно значущої панкреатичної нориці порівняно з ПСА. Група I - 5 випадків (10,4 %), групі II - 11 випадків (22,9 %). Це можна пояснити низкою морфологічних та фізіологічних чинників:

- розташування задньої стінки шлунка трохи вище залишку ПЗ зменшує натяг у зоні анастомозу;
- товста і добре васкуляризована стінка шлунка сприяє кращій адаптації швів і швидкій репарації;
- кисле середовище шлункового соку тимчасово інактивує панкреатичні ферменти, зменшуючи ризик ферментативного лізису швів.

#### **2. Можливість ендоскопічного контролю та лікувальних втручань.**

Важливою перевагою ПГА є доступність зони анастомозу для ендоскопічного огляду. Проведення фіброезофагогастродуоденоскопії (ФГДС) дозволяє своєчасно виконувати діагностичні та лікувальні втручання, зокрема ендоскопічний гемостаз при інтралюмінальних кровотечах. У нашій серії всі подібні ускладнення були успішно усунені ендоскопічно, без потреби у релапаротомії.

**3. Технічна простота та можливість стандартизації.** Інвагінаційний спосіб ПГА є технічно менш складним у порівнянні з «протока-слизова» панкреатоеюностомією. Він потребує меншої кількості швів, зменшує ризик прорізування тканин і може бути швидко освоєний більшістю хірургів у спеціалізованих центрах. Це створює передумови для уніфікації методики та підвищення відтворюваності результатів.

**4. Економічна доцільність.** Зменшення частоти післяопераційних ускладнень, скорочення тривалості госпіталізації та відсутність потреби у повторних оперативних втручаннях забезпечують суттєвий економічний ефект і підвищують ефективність використання ресурсів системи охорони здоров'я.

#### **5.4. Обмеження дослідження**

Попри отримані вагомі результати та практичну значущість, проведене дослідження має певні обмеження, які слід урахувати під час інтерпретації отриманих даних.

**Дизайн дослідження.** Роботу виконано у форматі проспективного двоцентрового когортного дослідження без рандомізації. Відсутність випадкового розподілу пацієнтів між групами могла потенційно вплинути на збалансованість базових характеристик і створити передумови для систематичної похибки вибірки.

**Обсяг вибірки.** Загальна кількість включених пацієнтів (96 осіб) є відносно невеликою для формулювання остаточних висновків щодо переваг окремих типів панкреатодигестивного анастомозу. Це знижує статистичну потужність аналізу й може пояснювати відсутність достовірності окремих порівнянь, незважаючи на наявність клінічно важливих тенденцій.

**Генералізація результатів.** Дослідження проводилось у двох високоспеціалізованих хірургічних центрах, які мають значний досвід виконання панкреатодуоденектомій. Отже, отримані результати можуть не повною мірою відображати ситуацію у закладах із меншим хірургічним обсягом або з іншою організацією післяопераційного ведення.

**Віддалене спостереження.** Контрольне клінічне обстеження через шість місяців після операції вдалося провести у 62 із 96 пацієнтів (64,6 %). Решта 34 пацієнти (35,4 %) не були включені до аналізу через відсутність зворотного зв'язку, зміну місця проживання або відмову від повторного обстеження. Такий рівень втрати спостереження є прийнятним для клінічних когортних досліджень і, ймовірно, не вплинув суттєво на репрезентативність вибірки. Порівняння демографічних і клінічних характеристик між пацієнтами, які завершили віддалений контроль, та тими, що вибули, не виявило статистично значущих відмінностей.

**Тривалість спостереження.** Обмежений період післяопераційного спостереження не дозволяє повною мірою оцінити довготривалі наслідки, зокрема стійкість функціонального відновлення підшлункової залози та частоту пізніх ускладнень.

## **5.5. Перспективи подальших досліджень**

Подальші дослідження у сфері хірургічного лікування захворювань панкреатодуоденальної зони мають важливе значення для оптимізації результатів панкреатодуоденектомії та вдосконалення реконструктивного етапу операції. Отримані результати нашої роботи закладають основу для наступних напрямів наукового пошуку.

1. Проведення багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень. Необхідним етапом є підтвердження отриманих висновків у

дослідженнях із більшим обсягом вибірки та участю кількох хірургічних центрів різного рівня. Це дозволить підвищити зовнішню валідність результатів, зменшити вплив систематичних похибок і забезпечити узгодження українських клінічних даних із міжнародними стандартами доказової медицини. Особливо актуальним є створення спільних національних та регіональних реєстрів пацієнтів, яким виконано панкреатодуоденектомію, що сприятиме акумуляції даних і об'єктивному аналізу результатів.

## 2. Оцінка віддалених і функціональних результатів.

Доцільним є проведення тривалого спостереження за пацієнтами після панкреатогastro- та панкреатоєюноанастомозу з метою оцінки: загальної та безрецидивної виживаності; якості життя за стандартизованими шкалами (EORTC QLQ-C30, PAN26 тощо); динаміки екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози. Такі дослідження дадуть змогу оцінити не лише безпосередню безпечність, а й віддалену функціональну ефективність різних типів панкреатодигестивних анастомозів.

## 3. Удосконалення систем прогнозування післяопераційних ускладнень.

Перспективним є впровадження комбінованих моделей прогнозування ризику панкреатичної нориці (ПН), що поєднують:

- клініко-анатомічні показники (стан паренхіми, діаметр вірсунгового протоку, інтраопераційна крововтрата);
- валідовані шкали ризику (FRS, ISGPS);
- лабораторні та біохімічні маркери (амілаза, С-реактивний білок, прокальцитонін, цитокіни);
- дані інтраопераційної ультрасонографії, еластографії та інших сучасних методів візуалізації.

Такий підхід дозволить індивідуалізувати вибір типу анастомозу та профілактичної тактики для кожного пацієнта.

4. Дослідження імунологічних, запальних та мікробіологічних механізмів розвитку ускладнень. Вивчення ролі системного та місцевого імунітету,

мікробіому тонкої кишки та шлунка, цитокінового профілю при формуванні післяопераційних ускладнень може стати основою для створення нових профілактичних стратегій. Особливу увагу слід приділити впливу мікробіоти на загоєння анастомозів і можливість цілеспрямованої корекції мікробіому пробіотичними чи імуномодулюючими препаратами.

#### 5. Інтеграція клінічних та експериментальних досліджень.

Подальший розвиток напрямку можливий шляхом поєднання клінічних спостережень із експериментальними моделями панкреатичних анастомозів для детального вивчення процесів регенерації, ангиогенезу, формування сполучнотканинного бар'єра та морфологічних особливостей загоєння швів.

Наше дослідження стало першим в Україні, що довело доцільність і клінічну ефективність інвагінаційної панкреатогастростомії як альтернативного способу реконструкції після панкреатодуоденектомії. Подальші роботи у цьому напрямі дадуть змогу удосконалити алгоритми хірургічного лікування, зменшити частоту післяопераційних ускладнень і суттєво підвищити якість життя пацієнтів із пухлинами панкреатодуоденальної зони.

Дисертаційна робота містить новий підхід до теоретичного обґрунтування та практичного розв'язання актуального наукового завдання – покращення результатів хірургічного лікування хворих з приводу новоутворень голівки підшлункової залози та периампулярної зони шляхом застосування методики панкреатогастроанастомозу, спрямованої на зменшення частоти післяопераційних ускладнень, зниження летальності, покращання якості життя пацієнтів після оперативного втручання.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено та впроваджено модифіковану техніку інвагінаційного панкреатогастроанастомозу, адаптовану до реконструктивного етапу панкреатодуоденектомії. Методика є технічно відтворюваною, не потребує спеціального обладнання та захищена авторським правом (РКТ №0624U000122).
2. За результатами порівняльного аналізу панкреатогастро- та панкреатоєюноанастомозу встановлено, що обидва методи реконструкції після панкреатодуоденектомії характеризуються зіставним профілем безпеки та частотою післяопераційних ускладнень, включаючи клінічно значущу панкреатичну норицю, кровотечу, гастростаз та біліарну норицю. Загальна частота ускладнень становила 16,6 % при ПГА та 22,9 % при ПСА ( $\chi^2 = 0,52$ ;  $p = 0,471$ ), що вказує на відсутність статистично достовірних міжгрупових відмінностей.
3. Застосування модифікованого інвагінаційного панкреатогастроанастомозу супроводжується тенденцією до нижчої частоти ранніх післяопераційних ускладнень, передусім клінічно значущої панкреатичної нориці (10,4 % проти 22,9 % при ПСА), хоча різниця не досягла статистичної значущості ( $\chi^2 = 2,70$ ;  $p = 0,100$ ;  $\chi^2$  з поправкою Йейтса = 1,88;  $p = 0,170$ ). Відношення шансів становило OR = 0,39 (95% CI: 0,12–1,24). Абсолютне зниження ризику (ARR) — 12,5 %, відносне (RRR) — 54,6 %, з числом NNT  $\approx 8$  у межах даної вибірки.  
Дослідження впливу методики на геморагічні ускладнення показало, що інвагінаційний ПГА асоціюється з нульовою частотою екстралюмінальної кровотечі, тоді як усі випадки інтралюмінальної кровотечі (12,5 %) були

ефективно усунуті ендоскопічною аргоноплазмовою коагуляцією, без потреби повторного оперативного втручання.

4. У віддаленому періоді (через 6 місяців) екзокринна функція підшлункової залози була зіставною у групах ПГА і ПСА.

Рівень фекальної еластази становив  $97,1 \pm 106,4$  мкг/г у групі ПГА та  $87,0 \pm 104,3$  мкг/г у групі ПСА (U-тест Манна–Уїтні:  $Z = 0,711$ ;  $p = 0,477$ ).

Частота екзокринної недостатності (еластаза  $<200$  мкг/г) не відрізнялася ( $75,0$  % проти  $73,3$  %;  $p > 0,05$ ), що свідчить про функціональну рівноцінність обох методів реконструкції.

5. Інтегральний аналіз ранніх і віддалених результатів дозволяє визначити панкреатогастроанастомоз як клінічно доцільний варіант реконструкції після панкреатодуоденектомії, зіставний із панкреатоєюноанастомозом за частотою ускладнень та функціональними результатами.

На підставі отриманих даних ПГА може бути рекомендований як альтернативна методика реконструкції, особливо у випадках з м'якою паренхімою підшлункової залози та підвищеним ризиком ферментативного ушкодження анастомозу.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Удосконалено хірургічну техніку формування панкреатогastroанастомозу при панкреатодуоденектомії, що дозволяє знизити частоту післяопераційних ускладнень, насамперед клінічно значущої панкреатичної нориці.

Запропоновану методику інвагінаційної панкреатогastroстомії доцільно впроваджувати у клінічну практику як ефективну альтернативу традиційній панкреатоєюностомії при панкреатодуоденектомії.

2. Застосування ендоскопічної аргоноплазмової коагуляції слід розглядати як ефективний, малоінвазивний метод контролю інтралюмінальної кровотечі, що дозволяє у більшості випадків уникнути повторного оперативного втручання.

3. Результати дослідження доцільно використовувати при розробці локальних клінічних протоколів, а також у процесі навчання інтернів, клінічних ординаторів і хірургів з метою вдосконалення підготовки спеціалістів у сфері панкреатохірургії.

**ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ**

1. Klein A. P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Т. 18, № 7. – С. 493–502. DOI: 10.1038/s41575-021-00457-x.
2. Wang S., Zheng R., Li J. та ін. Global, regional, and national lifetime risks of developing and dying from gastrointestinal cancers in 185 countries: a population-based systematic analysis of GLOBOCAN // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2024. – Т. 9, № 3 – С. 229–237. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00366-7.
3. Ejaz A., He J. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: perspective from the United States // *Chinese Clinical Oncology.* – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 1–1. DOI: 10.21037/cco.2017.02.01.
4. Ferlay J., Partensky C., Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017 // *Acta Oncologica.* – 2016. – Т. 55, № 9–10. – С. 1158–1160. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1197419.
5. Rupper, R. W. Historical and current advances that incorporate competing risk for benefit and mortality in older patients with cancer // *Clinical Therapeutics.* — 2018. — Vol. 40, No. 4. — P. 504–511. — DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.03.005.
6. Newhook T.E., LaPar D.J., Lindberg J.M. та ін. Morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy for benign and premalignant pancreatic neoplasms // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* – 2015. – Т. 19, № 6. – С. 1072–1077. DOI: 10.1007/s11605-015-2799-y.
7. Biondetti P, Fumarola EM, Ierardi AM, Carrafiello G. Bleeding complications after pancreatic surgery: interventional radiology management. *Gland Surg.* 2019 Apr;8(2):150-163. doi: 10.21037/gs.2019.01.06. PMID: 31183325; PMCID: PMC6534758.
8. Ji H., Zhu W., Wei Q. та ін. Impact of enhanced recovery after surgery programs on pancreatic surgery: A meta-analysis // *World Journal Of Gastroenterology.* – 2018. – Т. 24, № 15. – С. 1666–1678. DOI: 10.3748/wjg.v24.i15.1666.

9. Peng S. Y., Wang J. W., Fei Hong D. та ін. Binding pancreaticoenteric anastomosis: from binding pancreaticojejunostomy to binding pancreaticogastrostomy // *Updates Surg.* – 2011. – Т. 63, № 2. – С. 69–74. DOI: 10.1007/s13304-011-0067-6.
10. Reddy H. M., Bagree R., Panwar P. та ін. Pancreaticogastrostomy as a choice of reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a hospital based observational study // *Int Surg J.* – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 619. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20210373.
11. Usenko A., Vasiliev O., Tsubera B. Using the method of pancreatogastrostomy at the stage of reconstruction in pancreatoduodenectomy // *Georgian Medical News.* – 2021. – № 316–317 (лип.–серп.). – С. 16–21. PMID: 34511437.
12. Zampieri F., Zanatta A., Thiene G. An etymological “autopsy” of Morgagni's title: *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* // *Human Pathology.* – 2014. – Т. 45, № 1. – С. 12–16. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.04.019.
13. Bachmann J., Michalski C. W., Martignoni M. E. та ін. Pancreatic resection for pancreatic cancer // *HPB (Oxford).* – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 346–351. DOI: 10.1080/13651820600803981.
14. Griffin J. F., Poruk K. E., Wolfgang C. L. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future // *Chin J Cancer Res.* – 2015. – Т. 27, № 4. – С. 332–348. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07.
15. Cameron J. L. William Stewart Halsted. Our surgical heritage // *Ann Surg.* – 1997. – Т. 225, № 5. – С. 445–458. DOI: 10.1097/00000658-199705000-00002.
16. Are C., Dhir M., Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers // *HPB (Oxford).* – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 377–384. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00305.x.
17. Brand R.A. Advances in limb lengthening and reconstruction: Alessandro Codivilla, MD, 1861–1912 // *Clinical Orthopaedics and Related Research.* – 2008. – Т. 466, № 12. – С. 2901–2902. DOI: 10.1007/s11999-008-0519-6

18. Whipple A. O., Parsons W. B., Mullins C. R. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater // *Ann Surg.* – 1935. – T. 102, № 4. – С. 763–779. DOI: 10.1097/00000658-193510000-00023.
19. Fuhrman G. M. The legacy of Allen Oldfather Whipple // *Curr Surg.* – 2005. – T. 62, № 2. – С. 275–276. DOI: 10.1016/j.cursur.2004.04.001.
20. Ozawa F., Friess H., Künzli B. та ін. Treatment of pancreatic cancer: the role of surgery // *Dig Dis.* – 2001. – T. 19, № 1. – С. 47–56. DOI: 10.1159/000050653.
21. Specht G., Stinshoff K. Walther Kausch (1867-1928) und seine Bedeutung für die Pankreaschirurgie // *Zentralbl Chir.* – 2001. – T. 126, № 6. – С. 479–481. DOI: 10.1055/s-2001-14772.
22. Herter F. P., Cooperman A. M., Ahlborn T. N. та ін. Surgical experience with pancreatic and periampullary cancer // *Ann Surg.* – 1982. – T. 195, № 3. – С. 274–281. DOI: 10.1097/00000658-198203000-00006.
23. Hall A. D., Kumar J. E., Mazur J. P., Bondoc A. J., Giffin B. F., Bryant W. K. Dr. Allen Oldfather Whipple (1881–1963): Namesake of the pancreaticoduodenectomy // *J Med Biogr.* – 2023. – DOI: 10.1177/09677720231197430.
24. Johna S. Allen Oldfather Whipple: A Distinguished Surgeon and Historian // *Dig Surg.* – 2003. – T. 20, № 2. – С. 154–162. DOI: 10.1159/000069383.
25. Tripodi A. M., Sherwin C. F. Experimental transplantation of the pancreas into the stomach // *Archives of Surgery.* – 1934. – T. 28, № 2. – С. 345–356. DOI: 10.1001/archsurg.1934.01170140125008.
26. Waugh J. M., Clagett O. T. Resection of the duodenum and head of the pancreas for carcinoma: an analysis of thirty cases // *Surgery.* – 1946. – T. 20. – С. 224–232.
27. Rockey E. W. Total pancreatectomy for carcinoma: case report // *Ann Surg.* – 1943. – T. 118, № 4. – С. 603–611. DOI: 10.1097/00000658-194310000-00008.
28. Priestley J. T., Comfort M. W., Radcliffe J. Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to an islet-cell adenoma: survival and cure at sixteen months

- after operation: presentation of metabolic studies // *Ann Surg.* – 1944. – T. 119, № 2. – С. 211–221. DOI:10.1097/00000658-194402000-00004.
29. Ross D. E. Cancer of the pancreas: a plea for total pancreatectomy // *Am J Surg.* – 1954. – T. 87, № 1. – С. 20–33. DOI: 10.1016/0002-9610(54)90038-0.
30. Porter M. R. Carcinoma of the pancreatico-duodenal area: operability and choice of procedure // *Ann Surg.* – 1958. – T. 148, № 4. – С. 711–724. DOI: 10.1097/00000658-195810000-00017.
31. Sarr M. G., Behrns K. E., van Heerden J. A. Total pancreatectomy: an objective analysis of its use in pancreatic cancer // *Hepatogastroenterology.* – 1993. – T. 40, № 5. – С. 418–421. PMID: 7903658.
32. Grace P. A., Pitt H. A., Tompkins R. K. та ін. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy // *Am J Surg.* – 1986. – T. 151, № 1. – С. 141–149. DOI: 10.1016/0002-9610(86)90024-3.
33. Klinkenbijn J. H., van der Schelling G. P., Hop W. C. та ін. The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region // *Ann Surg.* – 1992. – T. 216, № 2. – С. 142–145. DOI: 10.1097/00000658-199208000-00004.
34. Moore G. E., Ure B. One-stage pancreatoduodenectomy with resection of superior mesenteric vein // *Surgery.* – 1954. – T. 35, № 5. – С. 734–742. PMID: 13156887.
35. Cesaretti M., Bifulco L., Costi R. та ін. Pancreatic resection in the era of laparoscopy: state of the art. A systematic review // *Int J Surg.* – 2017. – T. 44. – С. 309–316. DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.07.028.
36. Olakowski M., Jabłońska B., Mrowiec S. A chronicle of the pancreatoduodenectomy technique development: from the surgeon's hand to the robotic arm // *Acta Chir Belg.* – 2023. – T. 123, № 1. – С. 94–101. DOI: 10.1080/00015458.2022.2135251.
37. Helmink B. A., Snyder R. A., Idrees K. та ін. Advances in the surgical management of resectable and borderline resectable pancreas cancer // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2016. – T. 25, № 2. – С. 287–310. DOI: 10.1016/j.soc.2015.11.008.

38. Kennedy J. S., Stranahan P. L., Taylor K. D. та ін. High-burst-strength, feedback-controlled bipolar vessel sealing // *Surg Endosc.* – 1998. – Т. 12, № 6. – С. 876–878. DOI: 10.1007/s004649900733.
39. Liu R., Liu Q., Zhao Z. M. та ін. Robotic versus laparoscopic distal pancreatectomy: a propensity score-matched study // *J Surg Oncol.* – 2017. – Т. 116, № 4. – С. 461–469. DOI: 10.1002/jso.24676.
40. Tan C. L., Zhang H., Peng B., Li K. Z. Outcome and costs of laparoscopic pancreaticoduodenectomy during the initial learning curve vs laparotomy // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, No. 17. – P. 5311–5319. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5311.
41. Nakamura M., Wakabayashi G., Miyasaka Y. et al. Multicenter comparative study of laparoscopic and open distal pancreatectomy using propensity score-matching // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2015. – Vol. 22, No. 10. – P. 731–736. DOI: 10.1002/jhbp.268.
42. D'Cruz J. R., Misra S., Menon G., Shamsudeen S. Pancreaticoduodenectomy (Whipple Procedure) [Електронний ресурс] / J. R. D'Cruz, S. Misra, G. Menon, S. Shamsudeen // *StatPearls – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025–*. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556119/>
43. Andersson R., Søreide K., Ansari D. The dilemma of drains after pancreatoduodenectomy: still an issue? // *Scandinavian Journal of Surgery.* – 2020. – Vol. 109, № 4. – P. 359–361. – DOI: 10.1177/1457496919866014.
44. Bergeat D., Merdrignac A., Robin F., Gaignard E., Rayar M., Meunier B., Beloeil H., Boudjema K., Laviolle B., Sulpice L. Nasogastric decompression vs no decompression after pancreaticoduodenectomy: the randomized clinical IPOD trial // *JAMA Surgery.* – 2020. – Vol. 155, № 9. – P. e202291. – DOI: 10.1001/jamasurg.2020.2291.PubMed
45. Koek S., Wiegele S., Ballal M. Drain fluid amylase and lipase as a predictive factor of postoperative pancreatic fistula // *ANZ Journal of Surgery.* – 2022. – Vol. 92, № 3. – P. 414–418. – DOI: 10.1111/ans.17296.

46. Wang T.G., Tian L., Zhang X.L. та ін. Gradient inflammation in the pancreatic stump after pancreaticoduodenectomy: Two case reports and review of literature // *World Journal of Clinical Cases*. – 2024. – Т. 12, № 9. – С. 1649–1659. DOI: 10.12998/wjcc.v12.i9.1649.
- 47 Bassi C., Falconi M., Pederzoli P. Role of somatostatin and somatostatin analogues in the treatment of gastrointestinal diseases: prevention of complications after pancreatic surgery // *Gut*. – 1994. – Т. 35, № 3 (Suppl). – С. S20–S22. DOI: 10.1136/gut.35.3\_suppl.s20
- 48 Bonaroti J.W., Zenati M.S., Al-Abbas A.I. та ін. Impact of postoperative pancreatic fistula on long-term oncologic outcomes after pancreatic resection // *HPB (Oxford)*. – 2021. – Т. 23, № 8. – С. 1269–1276. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.12.010.
49. Pedrazzoli S., Brazzale A.R. Systematic review and meta-analysis of surgical drain management after the diagnosis of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: draining-tract-targeted works better than standard management // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2020. – Т. 405, № 8. – С. 1219–1231. DOI: 10.1007/s00423-020-02005-8.
50. Daamen L. A., Smits F. J., Besselink M. G. et al. A web-based overview, systematic review and meta-analysis of pancreatic anastomosis techniques following pancreatoduodenectomy // *HPB*. – 2018. – Vol. 20, No. 9. – P. 777–785. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.03.003.
51. Hirono S., Kawai M., Okada K. I. et al. Modified Blumgart mattress suture versus conventional interrupted suture in pancreaticojejunostomy during pancreaticoduodenectomy (randomized controlled trial) // *Ann Surg*. – 2019. – Vol. 269, No. 2. – P. 243–251. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002802.
52. Lee G.C., Fong Z.V., Ferrone C.R., Thayer S.P., Warshaw A.L., Lillemoe K. D., Fernández-del Castillo C. High performing Whipple patients: factors associated with short length of stay after open pancreaticoduodenectomy // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2014. – Vol. 18, No.10. – P. 1760–1769. – DOI:10.1007/s11605-014-2604-3.

53. Newhook T.E., LaPar D.J., Lindberg J.M., Bauer T.W., Adams R.B., Zaydfudim V.M. Morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy for benign and premalignant pancreatic neoplasms // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2015. – Vol. 19, No. 6. – P. 1072–1077. – DOI: 10.1007/s11605-015-2799-y.
54. Daniel S.K., Thornblade L.W., Mann G.N., Park J.O., Pillarisetty V.G. Standardization of perioperative care facilitates safe discharge by postoperative day five after pancreaticoduodenectomy // *PLoS One*. – 2018. – T. 13, № 12. – e0209608. DOI: 10.1371/journal.pone.0209608.
55. Büchler M. W., Warshaw A. L. Resection versus drainage in treatment of chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134, № 5. – P. 1605–1607. – DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.029
56. Kitahata Y. Clinical trials to reduce pancreatic fistula after pancreatic surgery—review of randomized controlled trials // *Transl Gastroenterol Hepatol*. – 2016. – Vol. 1. – P. 4. DOI: 10.21037/tgh.2016.03.19.
57. McKay A., Mackenzie S., Sutherland F. R. et al. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy // *Br J Surg*. – 2006. – Vol. 93. – P. 929–936. DOI: 10.1002/bjs.5407.
58. Shukla P. J. et al. Toward improving uniformity and standardization in the reporting of pancreatic anastomoses: A new classification system by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) // *Surgery*. – 2010. – Vol. 147, No. 1. – P. 144–153. DOI: 10.1016/j.surg.2009.09.003.
59. Duffas J.P., Suc B., Msika S., Fourtanier G., Hay J.M., Fingerhut A., et al. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy // *American Journal of Surgery*. – 2005. – Vol. 189, No. 6. – P. 720–729. – DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.03.016.
60. Fernandez-Cruz L., Cosa R., Blanco L. et al. Pancreatogastrostomy with gastric partition after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy versus conventional

pancreatojejunostomy: a prospective randomized study // *Ann Surg.* – 2008. – Vol. 248. – P. 930–938. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818f7efc7.

61. Wente M. N., Shrikhande S. V., Muller M. W. et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis // *Am J Surg.* – 2007. – Vol. 193, No. 2. – P. 171–183. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.10.010.

62. He T., Zhao Y., Chen Q. et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis // *Dig Surg.* – 2013. – Vol. 30, No. 1. – P. 56–69. DOI: 10.1159/000350901.

63. Wang S. E., Chen S. C., Shyr B. U., Shyr Y. M. Comparison of modified Blumgart pancreaticojejunostomy and pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy // *HPB.* – 2016. – Vol. 18, No. 3. – P. 229–235. DOI: 10.1016/j.hpb.2015.09.007.

64. Andrianello S., Marchegiani G., Malleo G., Masini G., Balduzzi A., Paiella S., Esposito A., Landoni L., Casetti L., Tuvery M., Salvia R., Bassi C. Pancreaticojejunostomy with externalized stent vs pancreaticogastrostomy with externalized stent for patients with high-risk pancreatic anastomosis (a single-center, phase 3, randomized clinical trial) // *JAMA Surgery.* – 2020. – Vol. 155, No. 4. – P. 313–321. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.6035.

65. Mastalier B., Cauni V., Tihon C. та ін. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy and the proposal of a new postoperative pancreatic fistula risk score // *Journal of Clinical Medicine.* – 2023. – T. 12, № 19. – C. 6193. DOI: 10.3390/jcm12196193

66. Murakami Y., Nakagawa N., Kondo N. et al. Survival impact of distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection combined with neoadjuvant chemotherapy for borderline resectable or locally advanced pancreatic body carcinoma // *Pancreatology.* – 2021. – Vol.21, No. 3. – P. 564–572. – DOI: 10.1016/j.pan.2021.03.002.

67. Gleeson, E.M. Failure to rescue after pancreatoduodenectomy: a transatlantic analysis / E.M. Gleeson, H.A. Pitt, T.M. Mackay, et al. // *Annals of Surgery*. – 2021. – Vol. 274 (3). – P. 459–466. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005000
68. Casciani F., Trudeau M. T., Asbun H. J. et al. The effect of high intraoperative blood loss on pancreatic fistula development after pancreatoduodenectomy: An international, multi-institutional propensity score matched analysis // *Surgery*. – 2021. – Vol. 170. – P. 1195–1204. DOI: 10.1016/j.surg.2021.03.044.
69. De Pastena M., Marchegiani G., Paiella S. et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: An analysis of 1500 consecutive cases // *Digestive Endoscopy*. – 2018. – Vol. 30, No. 6. – P. 777–784. DOI: 10.1111/den.13162.
70. Xue K., Huang X., Zhao P. et al. Perioperative and long-term survival outcomes of pancreatectomy with arterial resection in borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: A systematic review and meta-analysis // *International Journal of Surgery*. – 2023. – Vol. 109, No. 12. – P. 4309–4321. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000742.
71. Petrova E., Suurmeijer J. A., Mackay T. M. et al. Outcome of pancreatic anastomoses during pancreatoduodenectomy in two national audits // *Surgery*. – 2021. – Vol. 170, No. 6. – P. 1799–1806. DOI: 10.1016/j.surg.2021.06.022.
72. Negoï I., Paun S., Hostiuc S. et al. Efficacy of various pancreatic anastomosis techniques for preventing pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and network meta-analysis // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. – 2017. – Vol. 16, No. 2. – P. 127–138. DOI: 10.1016/S1499-3872(17)60019-0.
73. Lee S. H., Lee Y. H., Hur Y. H. et al. A comparative study of postoperative outcomes after stapled versus hand-sewn gastrojejunal anastomosis for pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy // *Annals of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery*. – 2021. – Vol. 25, No. 1. – P. 84–89. DOI: 10.14701/ahbps.2021.25.1.84.
74. Kim D. H., Hong S. C., Jang J. Y. et al. Comparing the surgical outcomes of stapled anastomosis versus hand-sewn anastomosis of duodenojejunosomy in

- pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy // *Annals of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery*. – 2019. – Vol. 23. – P. 245–251. DOI: 10.14701/ahbps.2019.23.3.245.
75. Klompmaker S., Peters N. A., van Hilst J. et al. Outcomes and risk score for distal pancreatectomy with celiac axis resection (DP-CAR): An international multicenter analysis // *Annals of Surgical Oncology*. – 2019. – Vol. 26. – P. 772–781. DOI: 10.1245/s10434-018-07101-0.
76. Rystedt J., Tingstedt B., Ansorge C., Nilsson J., Andersson B. Major intraoperative bleeding during pancreatoduodenectomy: preoperative biliary drainage is the only modifiable risk factor // *HPB (Oxford)*. – 2019. – T. 21. – C. 268–274. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.08.005.
77. Verdeyen N., Gryspeerdt F., Abreu de Carvalho L., Dries P., Berrevoet F. A comparison of preoperative predictive scoring systems for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy based on a single-center analysis // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13, No. 11. – Article 3286. – DOI: 10.3390/jcm13113286
78. Chen S. C., Shyr Y. M., Wang S. E. Long-term survival after pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinomas // *HPB (Oxford)*. – 2013. – Vol. 15. – P. 951–957. DOI: 10.1111/hpb.12188.
79. Bednarsch J., Czigany Z., Heij L.R., Lurje I., Amygdalos I., van der Kroft G., Neumann U.P., Krenzien F., Luedde T., Hansen T., Marques M.P., Ulmer T.F. Bacterial bile duct colonization in perihilar cholangiocarcinoma and its clinical significance // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – Article 2926. – DOI: 10.1038/s41598-021-82465-3.
80. Dusch N., Lietzmann A., Barthels F. et al. International Study Group of Pancreatic Surgery definitions for postpancreatectomy complications: Applicability at a high-volume center // *Scandinavian Journal of Surgery*. – 2017. – Vol. 106, No. 3. – P. 216–223. DOI: 10.1177/1457496916680944.
81. Kopchak V. M., Pererva L. O. Sarcopenia as a factor of prognosis for development of postoperative complications in patients with pancreatic

adenocarcinoma // *Klinichna khirurhiia*. – 2018. – Vol. 85, No. 10. – P. 17–20.

DOI: 10.26779/2522-1396.2018.10.17.

82. Aydogan S., Sert I., Okut G., Dursun A., Ergenç T., Esin H.

Postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: if you lack knowledge of what to search for, you will be unable to locate what you desire // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2023. – Vol. 27, No. 13. – P. 6200–6206. – DOI: 10.26355/eurrev20230732978

83. Williamsson C., Stenvall K., Wennerblom J. et al. Predictive factors for postoperative pancreatic fistula – A Swedish nationwide register-based study //

*World Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 44, No. 12. – P. 4207–4213. DOI: 10.1007/s00268-020-05646-z.

84. Greenblatt D., Kelly K., Rajamanickam V. et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy // *Annals of Surgical Oncology*. – 2011. – Vol. 18, No. 8. – P. 2126–2135. DOI:

10.1245/s10434-011-1635-8.

85. Parikh P., Shiloach M., Cohen M. E. et al. Pancreatectomy risk calculator: An ACS-NSQIP resource // *HPB (Oxford)*. – 2010. – Vol. 12, No. 7. – P. 488–497.

DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00216.x

86. Connor S. Defining postoperative pancreatitis as a new pancreatic-specific complication following pancreatic resection // *HPB (Oxford)*. – 2016. – Vol. 18, No. 8. – P. 642–651. doi: 10.1016/j.hpb.2016.05.006.

87. Strasberg S., McNevin M. S. Results of a technique of pancreaticojejunostomy that optimizes blood supply to the pancreas // *Journal of the American College of Surgeons*. – 1998. – Vol. 187, No. 6. – P. 591–596. doi: 10.1016/s1072-7515(98)00243-9.

88. Skandalakis L. J., Rowe J. S., Gray S. W. et al. Surgical embryology and anatomy of the pancreas // *Surgical Clinics of North America*. – 1993. – Vol. 73, No. 4. – P. 661–697. doi: 10.1016/s0039-6109(16)46080-9.

89. Cuthbertson C. M., Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis // *British Journal of Surgery*. – 2006. – Vol. 93, No. 5. – P. 518–530. doi: 10.1002/bjs.5316.
90. Strasberg S. M., Drebin J. A., Mokadam N. A. et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: Effect on anastomotic failure in the Whipple procedure // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2002. – Vol. 194, No. 6. – P. 746–758. doi: 10.1016/s1072-7515(02)01202-4.
91. Bardol T., Delicque J., Hermida M. et al. Neck transection level and postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A retrospective cohort study of 195 patients // *International Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 82. – P. 43–50. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.08.001.
92. Xia W., Zhou Y., Lin Y. et al. A predictive risk scoring system for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *Medical Science Monitor*. – 2018. – Vol. 24. – P. 5719–5728. doi: 10.12659/MSM.911499.
93. Nahm C. B., Connor S. J., Samra J. S. et al. Postoperative pancreatic fistula: A review of traditional and emerging concepts // *Clinical and Experimental Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 11. – P. 105–118. doi: 10.2147/CEG.S120217.
94. Enestvedt C. K., Diggs B. S., Cassera M. A. et al. Complications nearly double the cost of care after pancreaticoduodenectomy // *American Journal of Surgery*. – 2012. – Vol. 204, No. 3. – P. 332–338. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.10.019
95. Duconseil P., Marchese U., Ewald J. et al. A pancreatic zone at higher risk of fistula after enucleation // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 16, No. 1. – Article 177. doi: 10.1186/s12957-018-1476-5
96. Bassi C., Dervenis C., Butturini G. et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition // *Surgery*. – 2005. – Vol. 138, No. 1. – P. 8–13. DOI: 10.1016/j.surg.2005.05.001
97. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C. et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after // *Surgery*. – 2017. – Vol. 161, No. 3. – P. 584–591. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014

98. Bassi C., Büchler M. W., Fingerhut A., Sarr M. Predictive factors for postoperative pancreatic fistula // *Annals of Surgery*. – 2015. – Vol. 261, No. 4. – P. e99. doi: 10.1097/SLA.0000000000000577.
99. Xiong J. J., Tan C. L., Szatmary P. et al. Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy // *British Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 101, No. 10. – P. 1196–1208. doi: 10.1002/bjs.9553.
100. Zhang H., Zhu F., Shen M. et al. Systematic review and meta-analysis comparing three techniques for pancreatic remnant closure following distal pancreatectomy // *British Journal of Surgery*. – 2015. – Vol. 102, No. 1. – P. 4–15. doi: 10.1002/bjs.9653.
101. Hackert T., Werner J., Büchler M. W. Postoperative pancreatic fistula // *Surgeon*. – 2011. – Vol. 9, No. 4. – P. 211–217. doi: 10.1016/j.surge.2010.10.011.
102. McMillan M.T., Vollmer C.M., Asbun H.J. та ін. The characterization and prediction of ISGPF grade C fistulas following pancreatoduodenectomy // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 262–276. doi: 10.1007/s11605-015-2884-2.
103. Greenblatt D., Kelly K., Rajamanickam V. et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy // *Annals of Surgical Oncology*. – 2011. – Vol. 18, No. 8. – P. 2126–2135. doi: 10.1245/s10434-011-1594-6
104. Parikh P., Shiloach M., Cohen M. E. et al. Pancreatectomy risk calculator: An ACS-NSQIP resource // *HPB (Oxford)*. – 2010. – Vol. 12, No. 7. – P. 488–497. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00216.x
105. Williamsson C., Stenvall K., Wennerblom J. et al. Predictive factors for postoperative pancreatic fistula – A Swedish nationwide register-based study // *World Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 44, No. 12. – P. 4207–4213. DOI: 10.1007/s00268-020-05735-4
- 106 Frozanpor F., Loizou L., Ansorge C. et al. Preoperative pancreas CT/MRI characteristics predict fistula rate after pancreaticoduodenectomy // *World Journal*

- of Surgery. – 2012. – Vol. 36, No. 8. – P. 1858–1865. DOI:10.1007/s00268-012-1567-3
107. Hashimoto Y., Sclabas G. M., Takahashi N. et al. Dual-phase computed tomography for assessment of pancreatic fibrosis and anastomotic failure risk following pancreatoduodenectomy // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2011. – Vol. 15, No. 12. – P. 2193–2204. DOI: 10.1007/s11605-011-1687-3
108. Kang J. H., Park J. S., Yu J. S. et al. Prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy by preoperative dynamic CT and fecal elastase-1 levels // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, No. 5. – Article e0177052.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177052>
109. Tingstedt B., Andersson B., Jonsson C. та ін. Swedish National Pancreatic and Periampullary Cancer Registry // *HPB (Oxford)*. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 34–42. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.06.1811.
110. Yang Y. M., Tian X. D., Zhuang Y. et al. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy // *World Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 11, No. 16. – P. 2456–2461. doi: 10.3748/wjg.v11.i16.2456.
111. Yamamoto Y., Sakamoto Y., Nara S. et al. A preoperative predictive scoring system for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *World Journal of Surgery*. – 2011. – Vol. 35, No. 12. – P. 2747–2755. DOI: 10.1007/s00268-011-1253-x
112. Laaninen M., Bläuer M., Vasama K. et al. The risk for immediate postoperative complications after pancreaticoduodenectomy is increased by high frequency of acinar cells and decreased by prevalent fibrosis of the cut edge of pancreas // *Pancreas*. – 2012. – Vol. 41, No. 6. – P. 957–961. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182480b81
113. Vallance A. E., Young A. L., Macutkiewicz C. et al. Calculating the risk of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: A systematic review // *HPB (Oxford)*. – 2015. – Vol. 17, No. 11. – P. 1040–1048. doi: 10.1111/hpb.12503

114. Gaujoux S., Cortes A., Couvelard A. et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *Surgery*. – 2010. – Vol. 148, No. 1. – P. 15–23. doi: 10.1016/j.surg.2009.12.005.
115. Callery M. P., Pratt W. B., Kent T. S. et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2013. – Vol. 216, No. 1. – P. 1–14. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002.
116. Ouyang L, Hu H, Nie G, Yang LX, Huang ZP, Ni CM, Shao Z, Zheng KL, Jing W, Song B, Li G, Hu XG, Jin G. Incidence of bifid pancreatic duct in pancreaticoduodenectomy and its impact on clinically relevant postoperative pancreatic fistula. *Front Oncol*. 2022 Aug 17;12:934978. doi: 10.3389/fonc.2022.934978.
117. Usenko O., Tsubera B., Symonov O. Comparative analysis of CT imaging and histopathology in pancreatic fibrosis assessment // *Surgical Chronicles*. – 2024. – Vol. 29, No. 2. – P. 163–168
118. Malleo G., Pulvirenti A., Marchegiani G. et al. Diagnosis and management of postoperative pancreatic fistula // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2014. – Vol. 399, No. 7. – P. 801–810. doi: 10.1007/s00423-014-1242-2.
119. Pratt W. B., Callery M. P., Vollmer C. M. Jr. The latent presentation of pancreatic fistulas // *British Journal of Surgery*. – 2009. – Vol. 96, No. 6. – P. 641–649. doi: 10.1002/bjs.6614.
120. Raman S. P., Horton K. M., Cameron J. L., Fishman E. K. CT after pancreaticoduodenectomy: spectrum of normal findings and complications // *AJR American Journal of Roentgenology*. – 2013. – Vol. 201, No. 1. – P. 2–13. DOI: 10.2214/AJR.12.9647
121. Bruno O., Brancatelli G., Sauvanet A. et al. Utility of CT in the diagnosis of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy in patients with soft pancreas // *AJR American Journal of Roentgenology*. – 2009. – Vol. 193, No. 3. – P. W175–W180. doi: 10.2214/AJR.08.1800.

122. Faccioli N., Foti G., Molinari E. et al. Role of fistulography in evaluating pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *British Journal of Radiology*. – 2012. – Vol. 85, No. 1011. – P. 219–224. doi: 10.1259/bjr/12639566.
123. Antila A., Siiki A., Sand J., Laukkarinen J. Perioperative hydrocortisone treatment reduces postoperative pancreatic fistula rate after open distal pancreatectomy. A randomized placebo-controlled trial // *Pancreatology*. – 2019. – T. 19, № 5. – C. 786–792. doi: 10.1016/j.pan.2019.05.457.
124. Tarvainen T., Sirén J., Kokkola A., Sallinen V. Effect of hydrocortisone vs pasireotide on pancreatic surgery complications in patients with high risk of pancreatic fistula: A randomized clinical trial // *JAMA Surgery*. – 2020. – Vol. 155, No. 4. – P. 291–298. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.6019
125. Laaninen M., Sand J., Nordback I. et al. Perioperative hydrocortisone reduces major complications after pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled trial // *Annals of Surgery*. – 2016. – Vol. 264, No. 5. – P. 696–702. doi: 10.1097/SLA.0000000000001883.
126. Klek S., Sierzega M., Turczynowski L. et al. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: A randomized clinical trial // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141, No. 1. – P. 157–163. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.040.
127. Meier R., Ockenga J., Pertkiewicz M. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Pancreas // *Clinical Nutrition*. – 2006. – Vol. 25, No. 2. – P. 275–284. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.019.
128. Kollmar O., Moussavian M. R., Richter S. et al. Prophylactic octreotide and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: Results of a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2008. – Vol. 34, No. 8. – P. 868–875. doi: 10.1016/j.ejso.2008.01.014.
129. Gans, S. L. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues for the treatment of pancreatic fistula / S. L. Gans, H. L. van Westreenen, J. J. S.

Kiewiet [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2012. – Vol. 99, N. 6. – P. 754–760. DOI: 10.1002/bjs.8709

130. Kurumboor P., Palaniswami K.N., Pramil K. та ін. Octreotide does not prevent pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy in patients with soft pancreas and non-dilated duct: A prospective randomized controlled trial // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* – 2015. – Т. 19, № 11. – С. 2038–2044. DOI: 10.1007/s11605-015-2925-x.

131. Sohn, T. A. Pancreaticoduodenectomy: Role of interventional radiologists in managing patients and complications / T. A. Sohn, C. J. Yeo, J. L. Cameron [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2003. – Vol. 7, N. 2. – P. 209–219. doi: 10.1016/s1091-255x(02)00193-2.

132. Sanjay, P. The role of interventional radiology in the management of surgical complications after pancreatoduodenectomy / P. Sanjay, M. Kellner, I. S. Tait // *HPB (Oxford).* – 2012. – Vol. 14, N. 12. – P. 812–817. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00545.x.

133. Standop, J. Operative reintervention following pancreatic head resection: Indications and outcome / J. Standop, T. Glowka, V. Schmitz [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – Vol. 13, N. 8. – P. 1503–1509. doi: 10.1007/s11605-009-0905-8

134. Dellaportas, D. An ongoing dispute in the management of severe pancreatic fistula: Pancreatosplenectomy or not? / D. Dellaportas, A. Tympha, C. Nastos [et al.] // *World J. Gastrointest. Surg.* – 2010. – Vol. 2, N. 11. – P. 381–384. DOI: 10.4240/wjgs.v2.i11.381

135. Balzano, G. Relaparotomy for a pancreatic fistula after a pancreatoduodenectomy: A comparison of different surgical strategies / G. Balzano, N. Pecorelli, L. Piemonti [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2014. – Vol. 16, N. 1. – P. 40–45. doi: 10.1111/hpb.12062

136. Wu, X. Management of late hemorrhage after pancreatic surgery: Treatment strategy and prognosis / X. Wu, G. Chen, W. Wu [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2020. – Vol. 48, N. 6. DOI: 10.1177/0300060520929127

137. Wente, M. N. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) / M. N. Wente, C. Bassi, C. Dervenis [et al.] // *Surgery*. – 2007. – Vol. 142, N. 5. – P. 761–768. DOI: 10.1016/j.surg.2007.05.005
138. Penumadu, P. Pancreatoduodenectomy - Preventing Complications / P. Penumadu, S. G. Barreto, M. Goel, S. V. Shrikhande // *Indian J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 6, N. 1. – P. 6–15. doi: 10.1007/s13193-013-0286-z
139. Shankar, S. Haemorrhage in pancreatic disease / S. Shankar, R. C. Russell // *Br. J. Surg.* – 1989. – Vol. 76, N. 8. – P. 863–866. doi: 10.1002/bjs.1800760833.
140. Han, G. J. Prediction of Late Postoperative Hemorrhage after Whipple Procedure Using Computed Tomography Performed During Early Postoperative Period / G. J. Han, S. Kim, N. K. Lee [et al.] // *Korean J. Radiol.* – 2018. – Vol. 19, N. 2. – P. 284–291. DOI: 10.3348/kjr.2018.19.2.284
141. Feng, J. Post-pancreaticoduodenectomy hemorrhage: Risk factors, managements and outcomes / J. Feng, Y. L. Chen, J. H. Dong [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2014. – Vol. 13, N. 5. – P. 513–522. DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60276-9
142. Gao F., Li J., Quan S., Zheng Q., Liu C., Guo K. Risk factors and treatment for hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: a case series of 423 patients // *BioMed Research International*. – 2016. – Vol. 2016. – Article ID 2815693. – DOI: 10.1155/2016/2815693.
143. Izumo, W. Evaluation of preoperative risk factors for postpancreatectomy hemorrhage / W. Izumo, R. Higuchi, T. Yazawa [et al.] // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2019. – Vol. 404, N. 8. – P. 967–974. DOI: 10.1007/s00423-019-01849-6.
144. Ansari, D. Hemorrhage after Major Pancreatic Resection: Incidence, Risk Factors, Management, and Outcome / D. Ansari, B. Tingstedt, G. Lindell [et al.] // *Scand. J. Surg.* – 2016. – Vol. 106, N. 1. – P. 47–53. DOI: 10.1177/1457496916630165.
145. Darnis, B. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): Predictors and management from a prospective database / B. Darnis, R. Lebeau, X. Chopin-Laly,

- M. Adham // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2013. – Vol. 398, N. 3. – P. 441–448.  
DOI: 10.1007/s00423-013-1047-8.
146. Jilesen, A. P. Emergency management in patients with late hemorrhage after pancreatoduodenectomy for a periampullary tumor / A. P. Jilesen, J. A. Tol, O. R. Busch [et al.] // *World J. Surg.* – 2014. – Vol. 38, N. 9. – P. 2438–2447. DOI: 10.1007/s00268-014-2593-0.
147. Floortje van Oosten, A. Diagnosis and management of postpancreatectomy hemorrhage: A systematic review and meta-analysis / A. Floortje van Oosten, F. J. Smits, D. A. F. van den Heuvel [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2019. – Vol. 21, N. 8. – P. 953–961. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.02.011.
148. Wellner U.F., Kulemann B., Lapshyn H., Hoepfner J., Sick O., Makowiec F., Bausch D., Hopt U. T., Keck T. Postpancreatectomy hemorrhage: incidence, treatment, and risk factors in over 1,000 pancreatic resections // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2014. – Vol. 18, No. 3. – P. 464–475. – DOI: 10.1007/s11605-013-2437-5.
149. Yekebas E.F., Wolfram L., Cataldegirmen G., Postpancreatectomy hemorrhage: Diagnosis and treatment—An analysis in 1,669 consecutive pancreatic resections // *Annals of Surgery*. – 2007. – Vol. 246, No. 2. – P. 269–280. – DOI: 10.1097/01.sla.0000262953.77735.db.
150. Pottier E., Ronot M., Gaujoux S., Cesaretti M., Barbier L., Sauvanet A., Vilgrain V. Endovascular management of delayed post-pancreatectomy haemorrhage // *European Radiology*. – 2016. – Vol. 26, No. 10. – P. 3456–3465. DOI: 10.1007/s00330-016-4213-x.
151. de Castro S.M.M., Kuhlmann K.F.D., Busch O.R.C., van Delden O.M., Laméris J.S., van Gulik T.M., Obertop H., Gouma D.J. Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery: embolization or surgery? // *Annals of Surgery*. – 2005. – Vol. 241, No. 1. – P. 85–91. – DOI: 10.1097/01.sla.0000150169.22834.13.
152. Hassold N., Wolfschmidt F., Dierks A., Klein I., Bley T., Kickuth R.

- Effectiveness and outcome of endovascular therapy for late-onset postpancreatectomy hemorrhage using covered stents and embolization // *Journal of Vascular Surgery*. – 2016. – Vol. 64, No. 5. – P. 1373–1383. – DOI: 10.1016/j.jvs.2016.05.071..
153. Mañas Gómez M.J., Rodríguez-Revuelto R., Balsells-Valls J. [et al.] Post-pancreaticoduodenectomy hemorrhage: Incidence, diagnosis, and treatment // *World Journal of Surgery*. – 2011. – Vol. 35, No. 11. – P. 2543–2548. – DOI: 10.1007/s00268-011-1203-1.
154. Freeman M. L., Cass O. W., Brunsvold N. J. [та ін.] Evolution of the nonbleeding visible vessel in severe ulcer hemorrhage: endoscopic and clinical predictors of rebleeding // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 100. – P. 67. – DOI: 10.1016/s0016-5107(93)70106-6
155. Vargo, J. J. Clinical applications of the argon plasma coagulator // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – Vol. 59. – PMID: 14722558. DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02296-x.
156. Croce, E., Azzola, M., Russo, R. et al. Laparoscopic liver tumour resection with the argon beam // *Endosc. Surg.* – 1994. – Vol. 2. – P. 186–188. PMID: 8000883.
157. Watson, J. P., Bennett, M. K., Griffin, S. M., Matthewson, K. The tissue effect of argon plasma coagulation on esophageal and gastric mucosa // *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – Vol. 52. – P. 342–345. PMID: 10968847. DOI: 10.1067/mge.2000.108412.
158. Zenker M. Argon plasma coagulation [Електронний ресурс] // *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär*. – 2008. – Т. 3, № 1. – Стаття Doc15. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3205/dgkh000113>.
159. Goulet, C. J., DiSario, J. A., Emerson, L. et al. In vivo evaluation of argon plasma coagulation in a porcine model // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 65. – P. 457–462. PMID: 17321247. DOI: 10.1016/j.gie.2006.09.005.
160. Qiu, J., Li, M., Du, C. Antecolic reconstruction is associated with a lower incidence of delayed gastric emptying compared to retrocolic technique after

Whipple or pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, No. 34. – Article e16663. DOI:

10.1097/MD.00000000000016663.

161. Futagawa, Y., Kanehira, M., Furukawa, K. et al. Impact of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy on survival // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2017. – Vol. 24, No. 8. – P. 466–474. DOI: 10.1002/jhbp.482.

162. Warshaw, A. L., Torchiana, D. L. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1985. – Vol. 160, No. 1. – P. 1–4.

163. Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L.; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: Management of gastroparesis // *American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – T. 108, № 1. – C. 18–37; quiz 38. DOI: 10.1038/ajg.2012.373.

164. Camilleri M., Chedid V., Ford A.C. та ін. Gastroparesis // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2018. – Т. 4, № 1. – Стаття 41. DOI: 10.1038/s41572-018-0038-z.

165. Reber, H. A. Delayed gastric emptying—what should be required for diagnosis? / H. A. Reber // *Surgery*. – 2007. – Vol. 142, No. 5. – P. 769–770.

166. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C. та ін. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After // *Surgery*. – 2017. – Т. 161, № 3. – C. 584–591. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014.

167. Zhou Y., Lin L., Wu L., Xu D., Li B. A case-matched comparison and meta-analysis comparing pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for the incidence of postoperative delayed gastric emptying // *HPB (Oxford)*. – 2015. – Т. 17, № 4. – C. 337–343. DOI: 10.1111/hpb.12358.

168. Varghese C., Bhat S., Wang T. H., O'Grady G., Pandanaboyana S. Impact of gastric resection and enteric anastomotic configuration on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a network meta-analysis of randomized

- trials // *BJS Open*. – 2021. – Vol. 5, № 3. – Article: zrab035. – DOI: 10.1093/bjsopen/zrab035.
169. Klaiber U., Probst P., Strobel O. та ін. Meta-analysis of delayed gastric emptying after pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreatoduodenectomy // *British Journal of Surgery*. – 2018. – Т. 105, № 4. – С. 339–349. DOI: 10.1002/bjs.10771.
170. Ellis R.J., Gupta A.R., Hewitt D.B. та ін. Risk factors for post-pancreaticoduodenectomy delayed gastric emptying in the absence of pancreatic fistula or intra-abdominal infection // *Journal of Surgical Oncology*. – 2019. – Т. 119, № 7. – С. 925–931. DOI: 10.1002/jso.25398.
171. Kunstman J.W., Fonseca A.L., Ciarleglio M.M. та ін. Comprehensive analysis of variables affecting delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2012. – Т. 16, № 7. – С. 1354–1361. DOI: 10.1007/s11605-012-1873-y.
172. Robinson J.R., Marincola P., Shelton J. та ін. Peri-operative risk factors for delayed gastric emptying after a pancreaticoduodenectomy // *HPB (Oxford)*. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 495–501. DOI: 10.1111/hpb.12385.
173. Parmar A.D., Sheffield K.M., Vargas G.M. та ін. Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy // *HPB (Oxford)*. – 2013. – Т. 15, № 10. – С. 763–772. DOI: 10.1111/hpb.12129.
174. Gurusamy K.S., Koti R., Fusai G., Davidson B.R. Somatostatin analogues for pancreatic surgery // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – № 4. – CD008370. DOI: 10.1002/14651858.CD008370.pub3.
175. Keller J., Holst J.J., Layer P. Inhibition of human pancreatic and biliary output but not intestinal motility by physiological intraileal lipid loads // *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2006. – Т. 290. – С. G704–G709. DOI: 10.1152/ajpgi.00411.2005
176. Chey WY, Chang TM. Secretin: historical perspective and current status. // *Pancreas*. 2014 Mar;43(2):162-82. doi: 10.1097/01.mpa.0000437325.29728.d6.

177. Sabater L., Ausania F., Bakker O.J. та ін. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery // *Annals of Surgery*. – 2016. – Т. 264, № 6. – С. 949–958. DOI: 10.1097/sla.0000000000001732.
178. Thogari K., Tewari M., Shukla S.K., Mishra S.P., Shukla H.S. Assessment of Exocrine Function of Pancreas Following Pancreaticoduodenectomy // *Indian Journal of Surgical Oncology*. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 258–267. DOI: 10.1007/s13193-019-00901-0.
179. Fujii T., Kanda M., Kodera Y. та ін. Preservation of the pyloric ring has little value in surgery for pancreatic head cancer: a comparative study comparing three surgical procedures // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 176–183. DOI: 10.1245/s10434-011-1901-2.
180. Fang W.L., Su C.H., Shyr Y.M. Functional and morphological changes in pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy // *Pancreas*. – 2007. – Т. 35, № 4. – С. 361–365. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3180d0a8d5.
181. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MG, Sutton R, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatology*. 2011;11:535–545. doi: 10.1159/000333308.
182. Hirono S., Murakami Y., Tani M. та ін. Identification of risk factors for pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy using a <sup>13</sup>C-labeled mixed triglyceride breath test // *World Journal of Surgery*. – 2015. – Т. 39, № 2. – С. 516–525. DOI: 10.1007/s00268-014-2832-4.
183. Krishna A., Bansal V.K., Kumar S. та ін. Pancreaticogastrostomy After Whipple’s Surgery Avoids Pancreatic Fistula—a Large Case Series Analysis // *Indian Journal of Surgery*. – 2020. – Т. 82. – С. 415–420. DOI: 10.1007/s12262-019-01991-4.
184. Temple S.J., Kim P.T., Serrano P.E. та ін. Combined pancreaticoduodenectomy and colon resection for locally advanced peri-ampullary

- tumours: analysis of peri-operative morbidity and mortality // *HPB (Oxford)*. – 2014. – T. 16, № 9. – C. 797–800. DOI: 10.1111/hpb.12263.
185. Matsumoto J., Traverso L.W. Exocrine function following the Whipple operation as assessed by stool elastase // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2006. – T. 10, № 9. – C. 1225–1229. DOI: 10.1016/j.gassur.2006.08.001.
186. Di Martino M. et al. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection: a systematic review. *BMC Surgery*. 2025;25(1):53. DOI: 10.1186/s12893-025-02787-y.
187. Powell-Brett S. et al. Comprehensive, long-term evaluation of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatoduodenectomy. *Pancreatology*. 2024;24(2):298–305. DOI: 10.1016/j.pan.2023.11.016
188. Leung G., Buscaglia J.M. Pancreatic enzyme replacement therapy in post-Whipple patients: optimizing the dose and maximizing compliance // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 18, No. 4. – P. 789–791. – DOI: 10.1016/j.cgh.2019.10.020
189. Huang L., Tian Y., Wu J., Yan M., Qiu F., Zhou S., Bai Y., Lai Z., Wang Y., Chen S. „The effectiveness, risks and improvement of laparoscopic pancreaticoduodenectomy during the learning curve: a propensity score-matched analysis.“ *Gland Surgery*, 2020; 9(4): 985-999. DOI: 10.21037/gs-20-98
190. Kvasivka, Oleksandr; Huivaniuk, Inesa. Pancreaticojejunostomy or pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: Experience of National Cancer Institute of Ukraine. *International Journal of Surgery*, Vol. 100, Article 106553, April 2022. DOI: 10.1016/j.ijssu.2022.106553
191. Kutovyi O.B., Denysova K.O. Experience of pancreaticodigestive anastomosis performing in pancreaticoduodenectomy. *Clinical Medicine*, 2022; 96(2). DOI: 10.26641/2307-0404.2022.2.260259
192. Kawaida H., Kono H., Hosomura N., Amemiya H., Itakura J., Fujii H., Ichikawa D. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery // *World Journal of*

- Gastroenterology. – 2019. – Vol. 25, No. 28. – P. 3722–3737. – DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3722. – PMID: 31391768. – PMCID: PMC667655
193. Kazantsev GB, Spitzer AL, Peng PD, Ramirez RM, Chang CK, Tsai S, Aldakkak M, Huyser MR, Dominguez DA. Pancreaticogastrostomy as a fistula mitigating strategy for a high-risk pancreatic anastomosis following pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2023 Jan;25(1):124-135. doi: 10.1016/j.hpb.2022.10.003. Epub 2022 Oct 8. PMID: 36323594.
194. Rijssen L.B., van der Geest L.G., Bollen T.L., Bruno M.J., van der Gaast A., Veerbeek L., Ten Kate F.J., Busch O.R. National compliance to an evidence-based multidisciplinary guideline on pancreatic and periampullary carcinoma // *Pancreatology*. – 2016. – Vol. 16, No. 1. – P. 133–137. – DOI:10.1016/j.pan.2015.10.002. – PMID: 26560441.
195. Que W, Fang H, Yan B, Li J, Guo W, Zhai W, Zhang S. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Surg*. 2015 Jun;209(6):1074-82. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.07.019. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25743406.
196. Maccabe T.A., Robertson H.F., Skipworth J., Rees J., Roberts K., Pathak S. A systematic review of post-pancreatectomy haemorrhage management stratified according to ISGPS grading // *HPB (Oxford)*. – 2022. – Vol. 24, No. 7. – P. 1110–1118. – DOI: 10.1016/j.hpb.2021.12.002. – PMID: 35101359.
197. Ryou SH, Bang KB. Endoscopic management of postoperative bleeding. *Clin Endosc*. 2023 Nov;56(6):706-715. doi: 10.5946/ce.2023.028. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37915192; PMCID: PMC10665615.
198. Dai S., Peng Y., Wang G., Yin L., Yan H., Xi C., Guo F., Chen J., Tu M., Lu Z., Wei J., Gao W., Jiang K., Wu J., Miao Y. “Risk factors of delayed gastric emptying in patients after pancreaticoduodenectomy: a comprehensive systematic review and meta-analysis.” *International Journal of Surgery*, 2023 Jul 1; 109(7): 2096–2119. doi: 10.1097/JS9.0000000000000418. PMID: 37073540; PMCID: PMC10389510.

199. Sabogal JC, Conde Monroy D, Rey Chaves CE, Ayala D, González J. Delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy: an analysis of risk factors. *Updates Surg.* 2024 Aug;76(4):1247-1255. doi: 10.1007/s13304-024-01795-6. Epub 2024 Apr 10. PMID: 38598061; PMCID: PMC11341576.
200. Coolen M.M.E., van Dam R.M., van der Wilt A.N., de Rooij T., Olde Damink S.W.M., Dejong C.H.C. Enhanced recovery after surgery (ERAS) program in pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* – 2018. – Vol. 3, No. 2. – P. 111–127. – DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30317-5.
201. Ritter AS, Welsch T, Brodersen F, Auinger J, Moll-Khosrawi P, Goetz MR, Bardenhagen J, Nitschke C, Schneider T, Wellge B, Suling A, Uzunoglu FG, Heumann A, Nickel F, Hackert T, Izbicki JR. Impact of Enhanced Recovery After Surgery Protocol Compliance on Outcome After Pancreatic Surgery: Results From a Certified ERAS Center. *Ann Surg Open.* 2024 Nov 25;5(4):e501. doi: 10.1097/AS9.0000000000000501. PMID: 39711657; PMCID: PMC11661770.
202. Yamane T., Izumi D., Kinoshita S., Shirakami C., Morita K., Ikeshima S., Horino K., Shimada S., Baba H. Pancreaticoduodenectomy at a non-high-volume center and efforts to perform safe surgery // *Anticancer Research.* – 2021. – Vol. 41, No. 10. – P. 5223–5229. – DOI: 10.21873/anticanres.15341.
203. Giuliani T, Marchegiani G, Di Gioia A, Amadori B, Perri G, Salvia R, Bassi C. Patterns of mortality after pancreatoduodenectomy: A root cause, day-to-day analysis. *Surgery.* 2022 Jul; 172(1):329-335. doi: 10.1016/j.surg.2022.01.005. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35216825.
204. Roeyen G., Jansen M., Bracke B., Ysebaert D., Chapelle T. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy is more prevalent with pancreaticogastrostomy than with pancreaticojejunostomy // *HPB (Oxford).* – 2016. – Vol. 18, No. 12. – P. 1017–1022. – DOI: 10.1016/j.hpb.2016.09.002
205. Pathanki AM, Attard JA, Bradley E, Powell-Brett S, Dasari BVM, Isaac JR, Roberts KJ, Chatzizacharias NA. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy: Current evidence and management. *World J*

Gastrointest Pathophysiol. 2020 Apr 12;11(2):20-31. doi: 10.4291/wjgp.v11.i2.20. PMID: 32318312; PMCID: PMC7156847.

206. van Dijk SM, Heerkens HD, Tseng DSJ, Intven M, Molenaar IQ, van Santvoort HC. Systematic review on the impact of pancreatoduodenectomy on quality of life in patients with pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2018 Mar;20(3):204-215. doi: 10.1016/j.hpb.2017.11.002. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29249649.

207. Li SZ, Zhen TT, Wu Y, Wang M, Qin TT, Zhang H, Qin RY. Quality of life after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol*. 2024 Feb 28;30(8):943-955. doi: 10.3748/wjg.v30.i8.943. PMID: 38516249; PMCID: PMC10950648.

208. Yanming Zhou, Jianhua Yu, L. Wu and B. Li, Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on occurrences of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy, *Asian Journal of Surgery* (2015). Vol. 38 URL [https://www.scipedia.com/public/Zhou\\_et\\_al\\_2015d](https://www.scipedia.com/public/Zhou_et_al_2015d)

209. Parray A, Bhandare MS, Pandrowala S, Chaudhari VA, Shrikhande SV. Perioperative, long-term, and quality of life outcomes after pancreaticoduodenectomy in the elderly: greater justification for periampullary cancer compared to pancreatic head cancer. *HPB (Oxford)*. 2021 May;23(5):777-784. doi: 10.1016/j.hpb.2020.09.016. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33041206.